

Вплив Антралю на інтенсивність системного запалення та фіброзування підшлункової залози при хронічному панкреатиті за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень у фазі загострення

О. С. Хухліна, І. В. Дудка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, Антраль, підшлункова залоза, системне запалення, оксидативний стрес, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Висока частота коморбідності хронічного панкреатиту (ХП) із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), яка знаходиться в межах 12–18%, вказує на актуальність цієї проблеми в клініці внутрішньої медицини, потребу в оптимізації методів лікування пацієнтів з обома коморбідними патологічними станами, враховуючи встановлені нові патогенетичні ланки взаємообтяження цих хвороб [2, 12, 13]. Активація системного запалення та фіброзувальних процесів у легенях та підшлунковій залозі (ПЗ) спричиняє прогресування ХП та ХОЗЛ за їх коморбідного перебігу, формує передумови для розвитку зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ та легеневої недостатності [6, 8–12].

Результати проведених досліджень доводять участь інтенсифікації оксидативного стресу (ОС), активації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) — як універсального механізму пошкодження мембран — у патогенезі руйнування ацинарного епітелію ПЗ із активацією системного запалення при ХП [12, 13]. Інтенсивність цих процесів посилюється за коморбідності з ХОЗЛ у фазі загострення, оскільки ХОЗЛ суттєво впливає на перебіг ХП. З цієї точки зору слід розглядати повторні курси панкреатоксичних антибіотиків при інфекційному загостренні ХОЗЛ, що спричиняють дисбіоз товстої кишки, антибіотик-асоційовану діарею, кандидамікоз товстої кишки, посилення синдрому ендогенної інтоксикації, що напряму обумовлює прогресування ХП, розвиток інфікованого некрозу ПЗ, активацію системного запалення [1, 14–16]. Застосування інгаляційних, а в пацієнтів з ХОЗЛ групи Е — і системних глюкокортикостероїдів спричиняє порушення вуглеводного обміну, гіперліпідемію, що обумовлює виникнення стеатозу ПЗ, обструкцію хіломікронами

судин ПЗ, індукцію ХП [3–5, 12]. Чільне місце в патогенезі взаємообтяження ХОЗЛ та ХП відіграє хронічна гіпоксемія, що спричиняє гіпоксію тканини ПЗ, активацію ОС, пошкодження ацинарного епітелію ПЗ, прискорення його апоптозу, прогресування ХП з розвитком панкреатогенного цукрового діабету (ЦД) [9, 10, 12]. За умови ХОЗЛ зростає інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу з утворення пероксинітриду, що спричиняє інтенсивне пошкодження ПЗ, активацію системного запалення низької інтенсивності, розвиток ХП та ЦД [6, 11]. При загостренні ХОЗЛ активується системне запалення, набуває активного стану система тканинних фібробластів, які обумовлюють гіперпродукцію колагену з розвитком пневмофіброзу, прогресуючим фіброзуванням ПЗ, розвитком ЦД [12].

Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний панкреатит”», затвердженим Наказом МОЗ України від 4 липня 2023 року № 1204, було уточнено визначення хронічного панкреатиту, що передбачає захворювання ПЗ, за якого рецидивне запалення призводить до заміщення паренхіми ПЗ фіброзною сполучною тканиною. Ця фіброзна перебудова ПЗ є причиною прогресування екзокринної і ендокринної недостатності ПЗ [5].

Тому до комплексного лікування ХП, особливо за умови коморбідності з ХОЗЛ, слід додавати цитопротекторні засоби політропної дії з антиоксидантними, протизапальними, протинабряковими властивостями, які б мали лімітований перелік побічних ефектів і позитивно впливали на низку патогенетичних ланок запального процесу в ПЗ [6–13]. Основною групою протизапальних засобів, які використовуються в медичній практиці, є група

нестероїдних протизапальних препаратів. Водночас їх застосування при ХП є дещо обмеженим. Відомо, що нестероїдні протизапальні препарати справляють негативний ульцерогенний вплив на слизову оболонку шлунка, дванадцятипалої кишки, мають гепатотоксичну та панкреатотоксичну дію, спричиняють дисбаланс секретинної та холецистокінінової регуляції зовнішньосекреторної функції ПЗ. Особливо значущий гепатотоксичний вплив на тканину печінки та панкреатотоксичний вплив на тканину ПЗ справляє парацетамол, який застосовують з метою зниження інтенсивності больового синдрому при загостренні ХП [4]. З клінічної фармакології відомо, що антиоксидантний вплив поєднується з анальгетичним ефектом. Антиоксиданти зменшують вираженість запалення при ХП. Встановлено гальмування каскаду фіброзувальних реакцій у ПЗ при застосуванні антиоксидантів [7]. При цьому пригнічується активність зірчастих клітин ПЗ і знижується активність фіброзувальних реакцій через регуляцію TGF- β /Smad-шляху [12].

На основі N-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти в Інституті фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України синтезовано координаційну сполуку «Антраль» з протизапальними, знеболювальними, цитопротекторними, антиоксидантними та імуномодулювальними властивостями [2].

Проведена III фаза рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого клінічного дослідження (код дослідження FM-ANTR-22, версія протоколу № 2 від 01.02.2023 р.) ефективності Антралю (АТ «Фармак», Україна) з антиоксидантними, протизапальними властивостями в монотерапії при загостренні ХП, яка завершилася у 2023 році, вказує на високу ефективність Антралю при ізольованому перебігу ХП. У дослідженні взяли участь 73 особи із загостренням ХП (основна група – О), які, крім харчових обмежувальних рекомендацій, отримували Антраль® 200 мг по 1 таблетці 3 рази на добу впродовж 28 днів. Контрольну групу (К) становили 75 осіб із загостренням ХП, які, крім дієтичних рекомендацій, отримували плацебо по 1 капсулі 3 рази на добу впродовж 28 днів. Дослідження продемонструвало вищу ефективність монотерапії Антралем за досягненням кінцевої точки «Максимальна з оцінок інтенсивності абдомінального болю протягом останнього 7-денного періоду лікування (з 22-го до 28-го дня включно)» дорівнює 0–2 см за Візуальною аналоговою шкалою (відсутність болю або незначний біль), кінцевої точки «Сумарна вираженість симптомів ХП (зниження апетиту, метеоризм, відчуття важкості після їди, нудота, блювання, відрижка, здуття живота) <4 балів після закінчення курсу лікування (29-й день), при вираженості будь-якого з симптомів ХП \leq 1 бала за 5-бальною вербальною аналоговою шкалою», вторинної кінцевої точки ефективності «Кількість та частка (%) пацієнтів у групах, у яких спостерігалася позитивна динаміка даних УЗД ПЗ після закінчення курсу лікування». Грунтуючись на результатах проведеного аналізу, можна констатувати, що за головною

змінною достатня ефективність при ХП була досягнута у 68,0% суб'єктів в основній групі і у 2,74% – у контрольній групі з наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,001$), різниця часток становила 65,26% (95% довірчий інтервал (ДІ) 52,19–74,92%), що дозволяє дійти висновку щодо доведеної вищої ефективності терапії із застосуванням лікарського засобу Антраль®, 0,2 г таблетки, вкриті оболонкою, виробництва АТ «Фармак», Україна, у порівнянні з плацебо у пацієнтів з ХП.

Водночас наведені дані стосуються винятково застосування Антралю у хворих на ХП з ізольованим перебігом. В умовах реальної клінічної практики наявність коморбідної патології справляє не лише негативний вплив на перебіг ХП, але й може впливати на ефективність призначеної терапії.

Метою нашого дослідження було з'ясувати ймовірний вплив Антралю на динаміку клінічних синдромів загострення ХП, стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, стан чинників протеїназо-інгібіторної системи та інтенсивність системного запалення у хворих на ХП з коморбідним ХОЗЛ.

Матеріал та методи

Обстежено 85 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості з коморбідним ХОЗЛ, група Е. Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою було сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив $43,5 \pm 4,3$ року. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Контрольна (К) група (група 1 – 40 осіб) отримувала нормокалорійне харчування з усуненням екстрактивних страв, інгібітор протонної помпи езомепразол 40 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів, платифіліну гідротартрат 0,2% 1 мл підшкірно впродовж 10 днів, поліферментний засіб (панкреатин 40–50 тис. ОД на кожний прийом їжі), а також комплексне лікування з приводу ХОЗЛ (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д інгаляційно 2 рази на добу протягом 30 днів, іпратропіум / фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції 2 рази на добу впродовж 10 днів) впродовж 30 днів. Основна (О) група (45 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала Антраль® (АТ «Фармак») по 200 мг 3 рази на добу впродовж 30 днів. Менеджмент та моніторування інтенсивності клінічних синдромів загострення ХП, ХОЗЛ, ультразвукове дослідження ПЗ, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану ПЗ проводили в динаміці через 30 днів лікування.

У дослідженні також використовували дані клінічного аналізу крові, біохімічного дослідження вмісту маркерів синдрому ухилення ферментів ПЗ у кров (за активністю альфа-амілази крові), синдрому запалення (за вмістом у крові С-реактивного білка (СРБ)), вмісту еластази-1 у калі. Вміст у крові кінцевого молекулярного продукту ПОЛ – малонного альдегіду в еритроцитах (МА ер.) вивчали за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону визначали традиційним методом за О. В. Травіною в модифікації І. Ф. Мещишена, І. В. Петрової. Інтенсивність

ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньо-молекулярних пептидів (СМП) за методом Н. І. Габріелян, вмістом у крові нітритів / нітратів — за методом L. C. Green зі співавторами за допомогою імуноферментного аналізу. Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), гексозамінів (ГА), рівнем колагенолітичної активності плазми крові (КЛА) за інтенсивністю лізису азоколу.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які було одержано. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро — Вілка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнього (M) ± стандартне відхилення (S). Дискретні величини подані у вигляді абсолютних та відносних частот (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента або F-критерію Фішера. Різниця $p < 0,05$ вважалася статистично значущою. Для оцінки ступеня залежності між змінними використовували кореляційний аналіз Пірсона у разі параметричного розподілу та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, який ймовірно відрізнявся від нормального. Статистичну та графічну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакетів програм StatSoft STATISTICA 10.0.1011 Enterprise edition (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз впливу запропонованої терапії хворим на ХП О групи на перебіг патології у порівнянні з К групою виявив наступні результати. Покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдромів, диспепсичних проявів у пацієнтів О групи відмічали на 5–7-й день від початку лікування, тоді як у хворих К групи — лише через 10 днів терапії. Через місяць від початку лікування астено-вегетативний синдром значно нижчої інтенсивності зберігався лише у 7 осіб (15,6%) О групи, тоді як в К групі він залишався у 28 хворих (70,0%) (табл. 1). Таким чином, інтенсивність дезінтоксикаційного ефекту терапії в О групі перевищила контрольну в 2,8 рази (відношення шансів (ВШ) 2,81, 95% ДІ 1,29–6,12) ($p < 0,05$).

Через місяць лікування у більшості хворих О групи зникли біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці (відповідно, у 45 (100,0%) проти 16 (40,0%)). Таким чином, інтенсивність знеболювального ефекту терапії в О групі перевищила контрольну в 2,5 рази (ВШ 2,5; 95% ДІ 1,23–5,09) ($p < 0,05$). Також практично не турбували диспепсичні явища (у О групі 93,3–97,8% проти 37,5–42,5% у К групі) (ВШ 2,61; 95% ДІ 1,26–5,38) ($p < 0,05$). Частота усунення діарейного синдрому під час загострення ХП в О групі мала суттєву перевагу ефективності лікування (у 2,9 рази) над ефектом у К групі ($p < 0,05$) (табл. 1). Ультрасонографічні показники розмірів ПЗ також змінилися на користь О групи (табл. 1). У пацієнтів О групи усунення набряку голівки ПЗ на 30-й день лікування становило 100,0% порівняно з 47,5% у К групі ($p < 0,05$), тіла і хвоста — відповідно 95,5% ($p < 0,05$) проти 42,5% ($p < 0,05$). Таким чином,

Таблиця 1. Клінічні прояви ХП за коморбідності з ХОЗЛ у динаміці лікування (M±m)

Клінічний симптом	Групи обстежених хворих				ВШ	
	Група К, n=40		Група О, n=45		ВШ	ДІ
	N	%	n	%		
Загальна кваліть (відсутня)	12	30,0	38	84,4	2,81*	1,29–6,12
Працездатність (відновилася)	14	35,0	44	97,8	3,26*	1,51–7,02
Сухість у роті (не турбує)	17	42,5	42	93,3	2,19*	1,08–4,45
Нудота (не турбує)	15	37,5	44	97,8	2,61*	1,26–5,38
Здуття живота (не турбує)	6	15,0	27	60,0	4,0*	1,49–10,68
Біль у лівій підреберній ділянці (відсутній)	16	40,0	43	95,5	2,39*	1,17–4,88
Відчуття важкості, біль в епігастральній ділянці оперізуючого характеру (відсутні)	16	40,0	45	100,0	2,5*	1,23–5,09
Поліфекалія, стеаторея (відсутня)	13	32,5	43	95,5	2,94*	1,38–6,24
Набряк голівки ПЗ (відсутній)	19	47,5	45	100,0	2,11*	1,06–4,18
Набряк тіла і хвоста ПЗ (відсутній)	17	42,5	43	95,5	2,25*	1,11–4,55
Синдром гіперферментемії (N α-амілази в крові)	29	72,5	45	100,0	1,38	0,73–2,59
Запалення (N СРБ)	15	37,5	41	91,1	2,43*	1,17–5,04
ЗСН ПЗ (N еластази-1 калу)	12	30,0	33	73,3	2,44*	1,11–5,37

Примітки: ВШ — відношення шансів усунення синдрому, симптому після лікування в О та К групі;

*різниця є статистично вірогідною у порівнянні з показником частоти синдрому після лікування у К групі ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Результати дослідження функціонального стану ПЗ, маркерів запалення та інтенсивності ухилення ферментів у кров хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		К група, до лікування, n=40	К група, після лікування, n=40	О група, до лікування, n=45	О група, після лікування, n=45
TSS (PEI-Q)	0,20±0,001	1,53±0,02*	1,21±0,01*/**	1,54±0,03*	0,63±0,02 */**/**
А-амілаза крові, г/год×л	26,73±1,12	68,23±2,2*	44,62±2,17*/**	68,52±2,1*	27,35±1,77**/**
Еластаза-1 калу, мкг/л	215,11±7,25	112,93± 6,86*	147,42± 6,52*/**	113,14±6,53*	181,23±5,71*/**/**
СРБ, мг/л	0,24±0,13	5,21±0,21*	3,15±0,18*/**	5,26±0,24*	0,63±0,19**/**
МА ер., мкмоль/л	9,07±0,13	18,92±0,34 *	14,23±0,27*/**	19,83±0,37*	9,11±0,25**/**
ГВ, ммоль/л	0,91±0,01	0,54±0,01 *	0,65±0,01*/**	0,53±0,01*	0,93±0,01**/**
Нітрити / нітрати, ммоль/л	15,45±1,38	28,84±1,37 *	24,58±1,41*	28,79±1,42*	17,66±1,26**/**
СМП 254, у. о./л	0,23±0,001	0,47±0,003 *	0,39±0,002*/**	0,48±0,005 *	0,25±0,002*/**/**
БЗОП, мкмоль/л	42,71±3,45	88,26±3,83 *	81,52±4,89*	87,29±3,84 *	59,35±4,07*/**/**
ВОП, мкмоль/л	12,52±0,26	9,73±0,26*	9,51±0,25*	9,72±0,27 *	12,74±0,24**/**
Колаген IV типу, нг/мл	14,21±1,18	33,53±2,37 *	29,14±1,37*	33,51±2,33*	17,28±1,15**/**
ГА, ммоль/л	5,52±0,02	7,20±0,03*	6,22±0,04 *	7,16±0,04*	5,41±0,03**/**
КЛА, мкМ/л×год	2,59±0,06	2,15±0,03*	2,51±0,04**	2,16±0,03	2,79±0,03**/**
Лізис АА, Е440/мл×год	2,41±0,02	4,35±0,17*	4,20±0,09*	4,36±0,16*	2,87±0,08*/**/**

Примітки: TSS – Total Symptom Score; PEI-Q – Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire;

*різниця є статистично вірогідною у порівнянні з показником ПЗО ($p < 0,05$);

**різниця є статистично вірогідною у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);

***різниця є статистично вірогідною у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

можна дійти висновку про те, що Антраль® має додаткові потужні протизапальні, протинабрякові (у 2,1–2,5 раза), модифікуючі структуру властивості відносно зменшення інфільтрації ПЗ порівняно з традиційною терапією при ХП.

Аналізуючи функціональний стан ПЗ, слід відзначити вищу ефективність лікувальної програми у хворих О групи (табл. 1). Так, показники активності α -амілази у крові на тлі встановленої до лікування гіперферментемії у фазі загострення ХП уже після 30 днів лікування істотно знизилася у хворих О групи (100,0%) порівняно з 72,5% у групі контролю (у 1,4 раза, $p > 0,05$). Аналіз показників впливу терапії на стан зовнішньосекреторної функції ПЗ вказує на вищу ефективність призначення комплексної терапії в комбінації з Антралем. Зокрема, динамічні показники активності еластази-1 у калі на 30-й день лікування зросли з нормалізацією показника у 73,3% О групи хворих ($p < 0,05$) порівняно з 30,0% у К групі (ВШ 2,44; 95% ДІ 1,11–5,37). Таким чином, застосування Антралю у комплексній терапії при ХП на тлі ХОЗЛ є доцільним і обґрунтованим, оскільки справляє протизапальний, протинабряковий ефекти, активно усуває синдром гіперферментемії без застосування інгібіторів протеїназ та аналогів соматостатину

і водночас стимулює зовнішньосекреторну функцію ПЗ із нормалізацією показників активності еластази-1 у калі після закінчення лікування.

Ці дані підтверджують результати аналізу біохімічних показників у динаміці лікування: до терапії активність α -амілази в крові пацієнтів 1-ї та 2-ї груп була значно вищою порівняно з групою контролю – відповідно у 2,6 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). У динаміці лікування активність α -амілази в крові знизилася у К групі у 1,5 раза, у О групі – у 2,5 раза ($p < 0,05$) з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$) та нормалізацією показника в О групі.

Про наростаючу ЗСН ПЗ у обстежених хворих на ХП свідчило вірогідне зниження вмісту фекальної еластази-1, відповідно, у пацієнтів К та О груп – у 1,9 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з рівнем у ПЗО (табл. 2). Показники вмісту фекальної еластази-1 після проведеного лікування хворих на ХП із ХОЗЛ зросли, відповідно, у 1,3 та 1,6 раза у К та О групах спостереження, що свідчить про потужні регенераторні та відновлювальні властивості Антралю ($p < 0,05$).

Ці факти підтверджує аналіз результатів проведення опитування обстежених пацієнтів за допомогою опитувальника PEI-Q. Так, показник TSS перевищував дані у ПЗО у 7,7 раза, що свідчить про

переважання випадків ХП із ЗСН ПЗ середньої тяжкості ($p < 0,05$) та потребує тривалої замісної поліферментної терапії. У динаміці лікування показник TSS знизився, відповідно, у 1,3 та 2,4 раза — у К та О групах із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Вміст у крові СРБ до лікування був вірогідно вищим у порівнянні з показником у ПЗО у пацієнтів обох груп у 21,7 раза, що вказує на загострення хронічного запального процесу в тканині ПЗ (табл. 2). Показники вмісту СРБ в крові після проведеного лікування хворих на ХП із ХОЗЛ знизилися, відповідно, у 1,7 та 8,3 раза у К та О групах спостереження, що свідчить про значні протизапальні властивості Антралю ($p < 0,05$).

Дослідження інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу проводили за вмістом кінцевих продуктів ПОЛ в еритроцитах, а також нітритів / нітратів, які внаслідок взаємодії з активними формами кисню перетворюються на пероксинітрит (NOOO) — токсичну реакційноздатну сполуку, що може викликати пошкодження мембран органел та плазматичних мембран клітин у разі інтенсивніше за вплив перексиду водню. Комплексне лікування хворих на ХП основної групи сприяло вірогідному зниженню у 2,2 раза ($p < 0,05$) вмісту в крові МА ер. з нормалізацією показника порівняно зі зниженням у 1,3 раза в К групі (табл. 2). У пацієнтів О групи вміст нітритів / нітратів після лікування знизився також більш інтенсивно: у 1,6 раза порівняно з невірогідними змінами в К групі ($p < 0,05$). Застосування Антралю сприяло істотному зниженню вмісту в крові СМП: відповідно, у К та О групах — у 1,2 та 2,0 раза ($p < 0,05$). Отримані дані можна пояснити потужними антиоксидантними властивостями Антралю. Динамічні показники вмісту в крові глутатіону відновленого в О групі зростали істотніше (у 1,8 раза) порівняно з 1,2 раза в К групі ($p < 0,05$). Отже, можна стверджувати, що застосування Антралю на тлі комплексної терапії усуває прояви ОС, нітрозитивного стресу та ендотоксикозу в цілому за рахунок відновлення вмісту глутатіону в еритроцитах.

Дослідження вмісту в крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу в динаміці комплексного лікування за цієї коморбідності показало наступні результати (табл. 2). Згідно з отриманими даними, підвищений до лікування вміст у крові БЗОП у динаміці лікування хворих О групи знизився у 1,5 раза ($p < 0,05$) з нормалізацією показника, а у хворих К групи — лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$) (табл. 2). Водночас показник вмісту в крові ВОП, який є біохімічним маркером інтенсивності колагенолізу, у хворих О групи після лікування зріс у 1,3 раза з нормалізацією показника ($p > 0,05$), а у хворих К групи зміни були невірогідними ($p > 0,05$) з наявністю різниці з показником після лікування в О групі ($p < 0,05$). Інтенсивність лізису колагену в крові в динаміці лікування зросла у хворих обох

груп — К та О: відповідно, у 1,2 та 1,3 раза ($p < 0,05$), з нормалізацією показника ($p > 0,05$). Вміст у крові ГА також змінювався більш суттєво в О групі — знизився у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з невірогідними змінами в К групі ($p < 0,05$). Застосування Антралю сприяло гальмуванню синтезу колагену в 1,9 раза ($p < 0,05$), у той час як у К групі зміни були невірогідними ($p > 0,05$). Запропонована комплексна терапія з включенням засобу антиоксидантної, дезінтоксикаційної, мембраностабілізуючої дії, на нашу думку, сприяла стабілізації компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу, нормалізації активності колагенолізу та відновленню балансу гомеостазу колагену в організмі хворих на ХП та ХОЗЛ. Водночас комплексне лікування з додаванням Антралю сприяло нормалізації протеїназо-інгібіторного гомеостазу, результати дослідження щодо цього наведено в табл. 2.

За відсутності в базисній терапії інгібіторів протеїназ комплексне застосування Антралю сприяло вірогідному зниженню інтенсивності лізису азоальбуміну в хворих О групи: у 1,5 раза ($p < 0,05$). У хворих К групи інтенсивність лізису азоальбуміну залишалася на рівні вихідних показників ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що застосування у хворих на ХП на тлі ХОЗЛ комплексної терапії з додаванням Антралю призвело до врівноваження процесів синтезу та розпаду колагену та глікопротеїнів, яке супроводжувалося зростанням колагенолізу з досягненням балансу в системі метаболізму сполучної тканини. Відновлення процесів анаболізму колагену, а також системне гальмування необмеженого протеолізу лежить в основі досягнення стабільної ремісії запалення ПЗ, коморбідного ХОЗЛ, зниження ризику їх прогресування.

Висновки

1. Додавання Антралю до комплексної терапії при загостренні ХП у хворих на ХОЗЛ упродовж 1 місяця сприяло швидшому досягненню клінічної ремісії ХП, усуненню гіперамілаземії, відновленню зовнішньосекреторної функції ПЗ (за вмістом еластази-1 у калі), істотному зниженню активності запалення (за вмістом у крові СРБ), зниженню показника TSS (за опитувальником PEI-Q) у 2,4 раза ($p < 0,05$).

2. Комплексне лікування хворих на ХП на тлі ХОЗЛ із застосуванням протизапального засобу Антраль® («Фармак») сприяло нормалізації оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, зниженню ступеня ендотоксикозу, врівноваженню процесів синтезу та розпаду колагену й глікопротеїнів позаклітинного матриксу ПЗ, гальмуванню необмеженого протеолізу, підсиленню колагенолізу, що лежить в основі досягнення стабільної ремісії запалення ПЗ, коморбідного з ХОЗЛ, зниження ризику їх прогресування.

Перспективи подальших досліджень властивостей Антралю: вивчення його здатності впливати на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих на коморбідні ХП і ХОЗЛ.

Список літератури

1. Антраль доказова ефективність при лікуванні захворювань печінки. 2007. [Ел. ресурс] https://farmak.ua/publication/antral_dokazatel-naya_effektivnost_pri_lechenii_zabolevaniy_pecheni/
2. Бабінець Л. С. Ведення хворих на гострий і хронічний панкреатит у практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2019; 4(84): 6–9. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2019_4_3.
3. Бабінець Л. С. Хронічний панкреатит і трофологічна полінутриєнтна недостатність: предиктори формування, підходи до її корекції: монографія. Т.: Магнолія 2006; 2021. 328 с.
4. Губергріц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М. та ін. Доказова панкреатологія: що ми знаємо про хронічний панкреатит до 2020 року? Сучасна гастроентерологія. 2020; 3: 96–9. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-3-96>.
5. Наказ МОЗ України від 04.07.2023 № 1204 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит». Київ; 2023. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/1204_05072023_ukpmd.pdf.
6. Хухліна О. С., Дудка І. В. Інтенсивність системної запальної відповіді у хворих із загостренням хронічного панкреатиту і хронічного обструктивного захворювання легень: шляхи медикаментозної корекції. Гастроентерологія. Тези НПК з міжнародною участю «XII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», присвяченої 60-річчю Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» (Україна, Буковель, 12–14 червня 2024 р.). 2024; 58(2): 190–1. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612>.
7. Хухліна О. С., Дудка І. В., Дудка Т. В. Антраль у комплексній терапії клінічних проявів і оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. Гастроентерологія. Тези НПК з міжнародною участю «XII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», присвяченої 60-річчю Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» (Україна, Буковель, 12–14 червня 2024 р.). 2024; 58(2): 190–1. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612>
8. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M. et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2024; 43(2): 395–412. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.12.019>.
9. ASGE Standards of Practice Committee; Sheth S. G., Machicado J. D., Chalhoub J. M. et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the management of chronic pancreatitis: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2024; 100(4): 584–94. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2024.05.016>.
10. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology.* 2020; 115(3): 322–339. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000535>.
11. Jalal M., Campbell J. A., Hopper A. D. Practical guide to the management of chronic pancreatitis. *Frontline Gastroenterol.* 2019; 10(3): 253–260. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101071>.
12. Khukhlina O. S., Dudka I. V., Dudka T. V. Oxidative and nitrozative stress – the leading mechanisms of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease interaction and inducers of their progression. *Gastroenterology.* 2023; 4: 195–200. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.567>.
13. Molero X., Ayuso J. R., Balsells J. et al. Chronic pancreatitis for the clinician. Part 2: Treatment and follow-up. Interdisciplinary position paper of the Societat Catalana de Digestologia and the Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition).* 2022; 45(4): 304–14. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2021.05.003>.
14. Shimizu K., Ito T., Irisawa A. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *Journal of Gastroenterology.* 2022; 57(10): 709–24. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01911-6>.
15. Thierens N., Verdonk R. C., Löhr J. M. et al. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2025; 404(10471): 2605–18. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02187-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02187-1).
16. Tłustochowicz K., Krajewska A., Kowalik A. et al. Treatment Strategies for Chronic Pancreatitis (CP). *Pharmaceuticals.* 2025; 18(3): 311. <https://doi.org/10.3390/ph18030311>.

UA Вплив Антралю на інтенсивність системного запалення та фіброзування підшлункової залози при хронічному панкреатиті за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень у фазі загострення

О. С. Хухліна, І. В. Дудка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, Антраль, підшлункова залоза, системне запалення, оксидативний стрес, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Активация системного запалення та фіброзувальних процесів у легенях та підшлунковій залозі спричиняє прогресування хронічного панкреатиту (ХП) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) за їх коморбідного перебігу, формує передумови розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та легеневої недостатності. Результати проведених досліджень доводять участь інтенсифікації оксидативного стресу, активації пероксидного окиснення ліпідів як універсального механізму пошкодження мембран у патогенезі руйнування ацинарного епітелію підшлункової залози з активацією системного запалення при ХП. Тому до комплексного лікування пацієнтів з ХП, особливо за умови коморбідності з ХОЗЛ, слід додавати цитопротекторні засоби політропної дії з антиоксидантними, протизапальними, протинабряковими властивостями, які б мали лімітований перелік побічних ефектів і позитивно впливали на низку патогенетичних ланок запального процесу в підшлунковій залозі.

Мета дослідження: з'ясувати ймовірний вплив Антралю на динаміку клінічних синдромів загострення ХП, стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, чинників протеїназо-інгібіторної системи та інтенсивність системного запалення у хворих на ХП з коморбідним ХОЗЛ.

Матеріали та методи. Обстежено 85 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості з коморбідним ХОЗЛ, група Е. Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою було сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Контрольна (К) група (група 1 — 40 осіб) отримувала нормокалорійне харчування з усуненням екстрактивних страв, інгібітор протонної помпи езомепразол 40 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів, платифіліну гідротартрат 0,2% 1 мл підшкірно впродовж 10 днів, поліферментний засіб (панкреатин 40–50 тис. Од на кожний прийом їжі), а також комплексне лікування з приводу ХОЗЛ (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат

4,5 мкг/д) інгаляційно 2 рази на добу 30 днів, іпратропіум / фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції 2 рази в добу 10 днів) упродовж 30 днів. Основна (О) група (45 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала Антраль® (АТ «Фармак») по 200 мг 3 рази на добу впродовж 30 днів.

Результати дослідження. Покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдромів, диспепсичних проявів у пацієнтів О групи відмічали на 5–7-й день від початку лікування, тоді, як у хворих К групи — лише через 10 днів терапії. Через місяць лікування у більшості пацієнтів О групи зникли біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці (відповідно у 45 (100,0%) порівняно з 16 (40,0%). У пацієнтів О групи усунення набряку голівки підшлункової залози на 30-й день лікування становило 100,0% порівняно з 47,5% у К групі ($p < 0,05$), тіла і хвоста — відповідно, 95,5% ($p < 0,05$) порівняно з 42,5% ($p < 0,05$). Показники активності α -амілази у крові вже після 30 днів лікування істотно знизилися у хворих О групи (100,0%) порівняно з 72,5% у групі контролю (у 1,4 раза, $p > 0,05$). Показники активності еластази-1 у калі на 30-й день терапії зросли з нормалізацією показника у 73,3% О групи хворих ($p < 0,05$) порівняно з 30,0% у К групі. Застосування Антралю сприяло істотному зниженню вмісту в крові середньомолекулярних пептидів — відповідно, у К та О групах — у 1,2 та 2,0 раза ($p < 0,05$). Підвищений до лікування вміст у крові білковозв'язаного оксипроліну у динаміці лікування хворих О групи знизився у 1,5 раза ($p < 0,05$) з нормалізацією показника, а у пацієнтів К групи — лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Показник вмісту в крові вільного оксипроліну, який є біохімічним маркером інтенсивності колагенолізу, у хворих О групи після лікування зріс у 1,3 раза з нормалізацією показника ($p > 0,05$), а у представників К групи зміни були невірнісними ($p > 0,05$) з наявністю різниці з показником після лікування в О групі ($p < 0,05$).

Висновки. 1. Додавання Антралю до комплексної терапії при загостренні ХП у хворих на ХОЗЛ упродовж 1 місяця сприяло швидшому досягненню клінічної ремісії ХП, усуненню гіперамілаземії, відновленню зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, істотному зниженню активності запалення, зниженню показника TSS.

2. Комплексне лікування хворих на ХП на тлі ХОЗЛ із застосуванням протизапального засобу Антраль® («Фармак») сприяло нормалізації оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, зниженню ступеня ендотоксикозу, врівноваженню процесів синтезу та розпаду колагену та глікопротеїнів позаклітинного матриксу підшлункової залози, гальмуванню необмеженого протеолізу, підсиленню колагенолізу, що лежить в основі досягнення стабільної ремісії запалення підшлункової залози, коморбідного ХОЗЛ, зниження ризику їх прогресування.

EN **Effect of Antral on the intensity of systemic inflammation and fibrosis of the pancreas in chronic pancreatitis with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease in the exacerbation phase**

O. S. Khukhlina, I. V. Dudka

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, antral, pancreas, systemic inflammation, oxidative stress, oxidant-antioxidant homeostasis.

Activation of systemic inflammation and fibrotic processes in the lungs and pancreas contributes to the progression of chronic pancreatitis (CP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in their comorbid course, forms the prerequisites for the development of exocrine pancreatic insufficiency and pulmonary insufficiency. The results of the conducted studies prove the participation of intensification of oxidative stress, activation of lipid peroxidation — as a universal mechanism of membrane damage in the pathogenesis of destruction of the acinar epithelium of the pancreas with activation of systemic inflammation in CP. Therefore, in the complex treatment of CP, especially in conditions of comorbidity with COPD, cytoprotective agents of polytropic action with antioxidant, anti-inflammatory, anti-edema properties should be added, which would have a limited list of side effects and positively affect a number of pathogenetic links of the inflammatory process in the pancreas.

Aim of the study: to determine the probable effect of Antral on the dynamics of clinical syndromes of exacerbation of CP, the state of oxidant-antioxidant homeostasis, the state of factors of the proteinase inhibitory system and the intensity of systemic inflammation in patients with CP with comorbid COPD.

Material and methods. 85 patients with CP of mixed etiology in the phase of moderate exacerbation with comorbid COPD, group E, were examined. To determine the effectiveness of treatment, two representative groups of patients were formed randomly. The control (C) group (group 1–40 people) received a normocaloric diet with the elimination of extractive foods, the proton pump inhibitor esomeprazole 40 mg 2 times a day for 10 days, Platyphylline hydrotartrate 0.2% 1 ml for 10 days, a polyezyme agent (pancreatin 40–50 000 per meal), as well as complex treatment of COPD (budesonide 160 mcg/d + formoterol fumarate 4.5 mcg/d) inhalation 2 times a day for 30 days, ipratropium/fenoterol (250/500 mcg/ml) nebulizer inhalations 2 times a day for 10 days for 30 days. The main (O) group (45 people),

in addition to the above therapy, received Antral® (Farmak) 200 mg 3 times a day for 30 days.

Research results. Improvement of well-being, reduction of signs of astheno-vegetative, intoxication syndromes, dyspeptic manifestations in patients of group O were noted on the 5–7th day from the start of treatment, while in patients of group K only after 10 days of therapy. After a month of treatment, pain and feeling of heaviness in the epigastric region disappeared in most patients of group O (respectively in 45 (100.0%) versus 16 (40.0%). In patients of group O, elimination of edema of the head of the pancreas on the 30th day of treatment was 100.0% versus 47.5% in group K ($p < 0.05$), body and tail — 95.5% ($p < 0.05$) versus 42.5% ($p < 0.05$), respectively. The activity indicators of α -amylase in the blood after 30 days of treatment significantly decreased in patients of group O (100.0%) versus 72.5% in the control group (1.4 times, $p > 0.05$). The activity indicators of elastase-1 in feces on the 30th day of treatment increased with the normalization of the indicator in 73.3% of patients of group O ($p < 0.05$) versus 30.0% in group K. The use of Antral® contributed to a significant decrease in the content of medium-molecular peptides in the blood — in groups K and O, respectively — by 1.2 and 2.0 times ($p < 0.05$). The content of protein-bound oxyproline in the blood, which was increased before treatment, decreased by 1.5 times ($p < 0.05$) in the dynamics of treatment of patients of group O with the normalization of the indicator, and in patients of group K — only had a slight tendency to decrease ($p > 0.05$). The content of free oxyproline in the blood, which is a biochemical marker of collagenolysis intensity, in patients of group O after treatment increased by 1.3 times with normalization of the indicator ($p > 0.05$), and in patients of group K the changes were not significant ($p > 0.05$) with the presence of a difference with the indicator after treatment in group O ($p < 0.05$).

Conclusions. 1. Adding Antral® to the complex therapy of exacerbation of CP in patients with COPD for 1 month contributed to a faster achievement of clinical remission of CP, elimination of hyperamylasemia, restoration of exocrine pancreatic function, significant reduction in inflammation activity, reduction in TSS index.

2. Complex therapy of patients with CP on the background of COPD with the use of the anti-inflammatory agent Antral® (Farmak) contributed to the normalization of oxidant-antioxidant homeostasis, a decrease in the degree of endotoxemia, a balance in the processes of synthesis and breakdown of collagen and glycoproteins of the extracellular matrix of the pancreas, inhibition of unlimited proteolysis, enhancement of collagenolysis, which underlies the achievement of stable remission of pancreatic inflammation, comorbid COPD, and a reduction in the risk of their progression.