



Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

О. С. Хухліна^{ID A,D,F}, І. В. Дудка^{ID *B,C,D}, Т. В. Дудка^{ID B,C,E}

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – встановити інтенсивність маніфестації клінічних синдромів за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) порівняно з ізольованим перебігом ХП, оцінити інтенсивність синдрому взаємообтяження.

Матеріали і методи. Здійснили проспективне когортне дослідження з аналізом медичних карт стаціонарних хворих 212 пацієнтів. Перша група – 96 осіб з ізольованим перебігом ХП, друга група – 116 хворих на ХП із коморбідним ХОЗЛ (група Е). У дослідженні вивчали дані щодо суб'єктивних проявів больового синдрому ХП, ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ), клінічного аналізу крові, біохімічного дослідження вмісту маркерів синдрому, відхилення ферментів ПЗ у кров, вмісту еластази-1 у калі, ультрасонографічного дослідження органів черевної порожнини.

Результати. Прояви абдомінально-больового синдрому спостерігали у хворих 2 групи у 1,2 раза частіше, ніж у хворих 1 групи ($p < 0,05$). Більшу частоту болю в ПЗ з іррадіацією в праву підреберну ділянку визначили у хворих 2 групи, відповідний показник 1 групи перевищено в 1,9 раза ($p < 0,05$), а також симптому оперізуючого болю з іррадіацією в спину (у 2,1 раза, $p < 0,05$). Частота диспепсичного синдрому дещо вища у хворих 2 групи (в 1,3 раза, $p > 0,05$). Частота астено-вегетативного синдрому істотна в обох групах дослідження, однак у хворих 2 групи вона перевищила показник 1 групи (в 1,7 раза, $p < 0,05$). Аналіз параметрів ультрасонографії ПЗ у хворих виявив характерні ультрасонографічні ознаки ХП. Аналіз показників функціонального стану ПЗ у фазі загострення вказує на синдром гіперферментемії: активність α -амілази у пацієнтів 1 і 2 груп значно вища порівняно з групою контролю – в 1,8 і 2,6 раза відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. ХП при коморбідності з ХОЗЛ характеризується вірогідно нижчою частотою нападоподібного абдомінально-больового синдрому, але асоційований з вищою частотою постійного ниючого болю в проекції ПЗ, максимальною інтенсивністю запалення, гіперферментемією, зниженням активності еластази-1 калу, а також більшою інтенсивністю астено-вегетативного, больового, диспепсичного, інтоксикаційного синдромів, зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ, більш вираженими змінами сонографічної структури ПЗ порівняно з такими при ізольованому перебігу ХП.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, больовий синдром, зовнішньосекреторна дисфункція.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 1(44). С. 52-59

Features of the clinical course of chronic pancreatitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease

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

Aim. The purpose of the study is to determine the intensity of the manifestation of clinical syndromes in the comorbid course of chronic pancreatitis (CP) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with the isolated course of CP and to assess the intensity of the mutual burden syndrome.

Material and methods. A prospective cohort study was conducted, analyzing the medical records of 212 inpatients. The first group comprised 96 individuals with an isolated course of chronic pancreatitis (CP), while the second group included 116 patients with CP and comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD), categorized as Group E. The study focused on subjective manifestations of pain syndrome in CP, the extent of exocrine pancreatic insufficiency, clinical blood analysis, biochemical research regarding the content of markers indicating pancreatic enzyme deviation in the blood, and the level of elastase-1 in feces. Additionally, ultrasonographic examination of the organs in the abdominal cavity was performed.

Results. Patients in group 2 exhibited manifestations of abdominal pain syndrome 1.2 times more frequently than those in group 1 ($p < 0.05$). The frequency of pain in the pancreas radiating to the right subcostal region was 1.9 times higher in group 2 compared to

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/295344>

UDC 616.37-002.2-06:616.24-007.272]-036.1-07
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.1.295344

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):52-59

Keywords: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, pain syndrome, exocrine dysfunction.

*E-mail: dudka.inna@bsmu.edu.ua

Received: 28.12.2023 // Revised: 08.01.2024 // Accepted: 16.01.2024

group 1 ($p < 0.05$), along with a 2.1 times increase in the symptom of girdled pain radiating to the back ($p < 0.05$). Although the frequency of dyspeptic syndrome was slightly higher in group 2 (1.3 times, $p > 0.05$), astheno-vegetative syndrome was significantly more pronounced, exceeding the frequency in group 1 by 1.7 times ($p < 0.05$).

Ultrasonography parameters of the pancreas in both groups revealed characteristic signs of chronic pancreatitis (CP). The analysis of pancreatic functional state indicators during exacerbation indicated hyperenzymemia syndrome, with α -amylase activity significantly higher in patients of both groups compared to the control group – by 1.8 and 2.6 times, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions. CP with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a significantly lower frequency of paroxysmal abdominal pain syndrome but a higher frequency of constant aching pain in the pancreas area. Additionally, it is associated with the maximum intensity of inflammation, hyperfermentemia, a decrease in the activity of elastase-1 in feces, and a higher intensity of astheno-vegetative, painful, dyspepsia, intoxication syndromes. Moreover, there is a more pronounced exocrine dysfunction of the pancreas and more significant changes in the sonographic structure of the pancreas compared to cases with the isolated course of CP.

Keywords: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, pain syndrome, exocrine dysfunction.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):52-59

Проблема коморбідності хронічного панкреатиту (ХП) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) полягає в їхній високій поширеності та зростанні частоти поєданого перебігу, що, за даними різних джерел, становить від 12 % до 20 % [1,2,3,4,5,6]. Це обґрунтовує доцільність пошуку спільних патогенетичних ланок взаємного обтяження та прогресування цієї коморбідності, удосконалення діагностики, підвищення ефективності лікування й профілактики.

Хронічний панкреатит – хронічне запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що характеризується незворотними морфологічними змінами та втратою функції, що прогресує [7,8,9,10,11,12]. Це захворювання призводить до руйнування тканини ПЗ внаслідок запалення та розвитку фіброзної тканини [13,14,15]. Частота захворювання на ХП у європейських країнах коливається від 5 до 10 випадків на 100 000 населення [16,17,18]. При медіані виживаності 20 років розрахункова поширеність захворювання становить 120 випадків [17]. Існувала думка, що має бути пошкоджено понад 90 % тканини ПЗ, перш ніж виникне екзокринна недостатність ПЗ. Однак оригінальні дослідження останніх років не підтверджують це положення [11,19,20]. Мальдигестія та мальабсорбція, а згодом мальнутриція виникають значно раніше – вже при пошкодженні та фіброзному заміщенні 50–70 % тканини ПЗ [21]. Передчасний остеопороз / остеопенія вражає дві третини пацієнтів як наслідок недостатнього засвоєння кальцію та вітаміну D, низької фізичної активності, низького впливу сонячного світла, інтенсивного куріння тютюну, а також наявності коморбідних захворювань, що супроводжує хронічне запалення низького ступеня різної локалізації [22]. Пізніше при рецидивному ХП виникає втрата острівцевих клітин ПЗ [1,6,13]. У пацієнтів може розвинути цукровий діабет типу 3с (панкреатогенний), який ускладнюється одночасним зниженням секреції глюкагону [10,13]. За таких умов усі коморбідні захворювання неухильно прогресують і декомпенсуються швидше, ніж при ізольованому перебігу [11,21,23].

Захворюваність на ХОЗЛ у популяції зростає в геометричній прогресії, зокрема, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ХОЗЛ нині є четвертою провідною причиною смерті у світі [1].

Особливості клінічного перебігу ХП із коморбідним ХОЗЛ досліджено недостатньо, лише на обмежених контингентах пацієнтів, встановлено лише окремі механізми взаємообтяження [22,23,24,25,26]. Це обґрунтовує актуальність теми дослідження.

Отже, робоча гіпотеза дослідження полягає в доведенні або спростуванні ймовірного взаємного впливу ХОЗЛ і клінічного перебігу ХП.

Мета роботи

Встановити інтенсивність маніфестації клінічних синдромів за коморбідного перебігу ХП у хворих на ХОЗЛ порівняно з ізольованим перебігом ХП, оцінити інтенсивність синдрому взаємообтяження.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили проспективне когортне дослідження з аналізом медичних карт стаціонарних хворих 212 пацієнтів. Першу групу хворих становили 96 осіб з ізольованим перебігом ХП, змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості (1 група); другу групу (2 групу) – 116 хворих на ХП із коморбідним ХОЗЛ (група Е). Середній вік пацієнтів становив $51,30 \pm 3,14$ року. До групи порівняння залучили 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Діагноз ХП встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, що затверджений наказом МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» від 10.09.2014 № 638 на підставі класичних клінічних, ультрасонографічних, біохімічних методів, та також враховуючи наказ МОЗ України «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит»» від 04.07.2023 № 1204 [7,8].

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснили відповідно до клінічних настанов (наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555, враховуючи Адаптовану клінічну настанову, засновану на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень», 2020). Належність до груп А, В, Е хворих на ХОЗЛ оцінювали за шкалою оцінювання тяжкості ХОЗЛ за АВЕ (GOLD 2023) [24].

Проаналізували частоту виникнення клінічних синдромів, суб'єктивних та об'єктивних симптомів, ступеня тяжкості загострення ХП за інтенсивністю маніфестації клінічних проявів больового синдрому. Інтенсивність суб'єктивних проявів больового синдрому ХП оцінювали за допомогою напівкількісної шкали: 0 балів – проявів немає; 1 бал – мінімальні; 2 бали – помірні; 3 бали – прояви виражені або дуже виражені. За допомогою цієї шкали обчислювали середній ступінь тяжкості (ССТ) клінічних проявів ХП [7] за формулою (1):

$$\text{ССТ ХП} = a + 2b + 3c / a + b + c + d, \quad (1)$$

де a – кількість хворих з інтенсивністю симптомів 1 бал; b – кількість пацієнтів з інтенсивністю симптомів 2 бали; c – кількість хворих з інтенсивністю симптомів 3 бали; d – кількість обстежених без симптомів.

Ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ вивчали за даними опитувальника Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire (PEI-Q) (2018) [19].

У дослідженні також використовували дані клінічного аналізу крові, біохімічного дослідження вмісту маркерів синдрому відхилення ферментів ПЗ у крові (за активністю альфа-амілази крові) за загальноприйнятими методиками, вмісту еластази-1 у калі методом ІФА на імуноферментному аналізаторі «Labsystems Multiskan MS» (Нідерланди).

Ультрасонографічне (УСГ) дослідження органів черевної порожнини виконано 100 % хворих. Комплексне УСГ-дослідження здійснили на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea» (Biomedica, Італія) конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц. Обстеження передбачало УСГ органів черевної порожнини в В-режимі реальному масштабі часу з УСГ-гістографією [12]. Проводили позиційну УСГ ПЗ пацієнта в положенні лежачи на спині. Використали прийом затримки дихання у фазі глибокого вдиху. Здійснили поліпроєкційне сканування у поздовжній, поперечній і косій площинах з наступним оцінюванням розмірів органа (розмір голівки та тіла ПЗ), характеру контуру ПЗ, ехогенності тканини, ступеня неоднорідності паренхіми ПЗ, наявності розширення головної протоки ПЗ, наявності у паренхімі кальцифікатів і болючості при натисканні датчиком УСГ у зоні проєкції ПЗ. Для аналізу гістограм використали два показники. Показник однорідності N обчислювали за формулою (2):

$$N = M / T \times 100 \%, \quad (2)$$

де N – показник однорідності тканини ПЗ, M – кількість елементів тіньового компонента, який виявляли найчастіше у зазначеній ділянці; T – загальна кількість елементів у зазначеній ділянці.

Гістографічний коефіцієнт ПЗ обчислювали за формулою (3):

$$\text{Kgst} = [N / P \times L] \times 10\,000, \quad (3)$$

де Kgst – гістографічний коефіцієнт; N – показник однорідності тканини ПЗ; P – максимальний рівень сі-

рості в цій гістограмі; L – рівень сірості, який визначали найчастіше у ділянці.

Статистичний аналіз результатів виконали відповідно до виду дослідження й типів числових даних, що отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро–Вілка та методом прямого візуального оцінювання гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, що мали нормальний розподіл, наведено як середнє арифметичне (M) \pm стандартне відхилення (S). Дискретні величини – як абсолютні та відносні частоти (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння даних, що мали нормальний характер розподілу, використали параметричні тести з оцінюванням t -критерію Стьюдента або F -критерію Фішера. У разі невідповідності нормальному закону розподілу використовували непараметричні методи: медіанний тест, розрахунок рангового U -критерію Манна–Вітні, для множинного порівняння – T -критерій Вілкоксона (якщо досліджували залежні групи). Для статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використали програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft Inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати

Аналіз суб'єктивних симптомів запалення ПЗ, що виникали в обстежених (частота симптомів наведена в *таблиці 1*), показав: прояви абдомінально-больового синдрому спостерігали у хворих 2 групи у 1,2 раза частіше, ніж у хворих 1 групи ($p < 0,05$). Провідним симптомом цього синдрому у хворих 1 групи був нападopodobний біль у проєкції ПЗ, що виникав у 3,5 раза частіше у пацієнтів 1 групи (*табл. 1*). Постійний больовий синдром у проєкції ПЗ переважав у хворих 2 групи і перевищував за частотою показник у 1 групі у 4,6 раза ($p < 0,05$).

Максимальна інтенсивність болю зареєстрована у хворих 1 групи, а у пацієнтів 2 групи частота виникнення болю значної інтенсивності вдвічі нижча ($p < 0,05$). У пацієнтів 2 групи переважав ниючий біль у проєкції ПЗ слабкої інтенсивності (у 2,5 раза частіше, ніж у 1 групі, $p < 0,05$). Більшості пацієнтів 1 групи притаманний біль у лівій підреберній ділянці, який визначали у 2,8 раза частіше, ніж у 2 групі ($p < 0,05$). Вищу частоту болю в ПЗ із іррадіацією в праву підреберну ділянку спостерігали у хворих 2 групи, яка перевищувала відповідний показник у 1 групі в 1,9 раза ($p < 0,05$), а також симптом оперізувального болю з іррадіацією в спину (у 2,1 раза, $p < 0,05$) (*табл. 1*).

Частота диспепсичного синдрому дещо вища у хворих 2 групи (у 1,3 раза, $p > 0,05$) (*табл. 1*). Зокрема, переважна більшість хворих на ХП 2 групи визначали відчуття переповнення після вживання звичайної кількості їжі; цей показник в 1,4 раза перевищував відповідний параметр у хворих 1 групи ($p < 0,05$). Відрижку після вживання їжі спостерігали частіше у хворих 2 групи – у 1,4 раза порівняно з 1 групою ($p < 0,05$). Симптом постпрандіальної нудоти та блювання також переважав за частотою

Таблиця 1. Частота суб'єктивних симптомів у хворих на хронічний панкреатит залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ, n (%)

Клінічний симптом	Групи обстежених хворих	
	1 група, n = 96	2 група, n = 116
Абдомінально-больовий синдром	82 (85,4)	114 (98,3)
Біль у проекції ПЗ нападоподібний	65 (67,7)	22 (19,0)*
Біль у проекції ПЗ постійний	17 (17,7)	92 (79,3)*
Біль у правій підреберній ділянці	25 (30,5)	65 (56,0)*
Біль у лівій підреберній ділянці	62 (64,6)	27 (23,3)*
Біль у проекції ПЗ оперізувальний (з іррадіацією в спину)	9 (10,9)	24 (21,1)*
Біль у проекції ПЗ інтенсивний	61 (75,6)	43 (37,7)*
Біль у проекції ПЗ ниючий (слабкої інтенсивності)	21 (25,6)	71 (62,3)*
Диспепсичний синдром	76 (79,2)	114 (100,0)
Відчуття переповнення після їди	64 (66,7)	109 (94,0)*
Відрижка	48 (50,0)	83 (71,6)*
Нудота	35 (36,5)	77 (67,5)*
Блювання	16 (16,7)	35 (30,2)
Здуття живота	68 (70,8)	112 (96,6)
Метеоризм	62 (64,6)	105 (90,5)*
Пронеси, неоформлені випорожнення	49 (51,0)	98 (84,5)*
Схильність до закрєпів	13 (13,5)	24 (20,7)
Астено-вегетативний синдром	45 (46,9)	91 (78,4)*
Сухість у роті	55 (57,3)	110 (94,8)*
Апетит підвищений	6 (6,3)	15 (12,9)
Зниження апетиту	35 (36,5)	74 (63,8)*

*: відмінності вірогідні порівняно з 1 групою хворих ($p < 0,05$)

у хворих 2 групи – в 1,9 раза ($p < 0,05$) порівняно з 1 групою. Симптом здуття живота, метеоризм реєстрували переважно у пацієнтів 2 групи; його частота перевищила показник у 1 групі у 1,4 раза ($p < 0,05$). На наявність проносів, поліфекалії та/або наявність частих неоформлених випорожнень скаржилась максимальна кількість хворих 2 групи; це перевищувало частоту діареї у хворих 1 групи в 1,6 раза ($p < 0,05$). Разом із тим, у хворих 2 групи схильність до закрєпів також більша, ніж у пацієнтів 1 групи (в 1,5 раза, $p < 0,05$).

Частота астено-вегетативного синдрому істотна в обох групах порівняння, однак у хворих 2 групи вона в 1,7 раза вища порівняно з 1 групою ($p < 0,05$). Прояви синдрому пов'язані з ендогенною інтоксикацією, що наростає, та синдромом гіперферментемії під час загострення ХП із суттєвим вегетативним дисбалансом і синдромом хронічної втоми.

Серед інших симптомів визначили сухість у роті. У хворих 2 групи цей симптом реєстрували в 1,6 раза частіше, ніж у пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$). На нашу думку, це пов'язано з проявами вегетативного дисбалансу в цих хворих, проявами диспепсії, а також порушенням толерантності до вуглеводів.

У більшості хворих на ХП визначили розлади апетиту. Зокрема, серед пацієнтів із ХП 2 групи на зниження апетиту скаржилось у 1,8 раза більше обстежених, ніж у 1 групі ($p < 0,05$). Це пов'язано і з наявністю запальної інтоксикації внаслідок поєданого перебігу ХОЗЛ, і з проявами диспепсії. Зазначимо, що у 2 групі чимало хворих мали підвищений апетит; їхня кількість перевищила таку в 1 групі в 2,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Здійснили порівняльну характеристику інтенсивності основних клінічних синдромів ХП у балах. Так, прояви інтоксикаційного синдрому, за даними оцінювання загальної слабкості, максимальні у 2 групі хворих (перевищували показник у 1 групі в 1,2 раза, $p < 0,05$) (табл. 2). Максимальне зниження розумової та фізичної працездатності також визначили у хворих 2 групи, яке було вищим від показника у 1 групі в 1,2 раза ($p < 0,05$). Прояви диспепсичного синдрому (сухість у роті, нудота, здуття живота) максимальні у хворих 2 групи, перевищували показник 1 групи у межах 1,5–1,8 раза ($p < 0,05$). Клінічні прояви абдомінально-больового синдрому (у проекції ПЗ, правій і лівій підреберних ділянках) максимальної інтенсивності спостерігали у хворих 1 групи; відповідний показник 2 групи перевищено в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Характеристика інтенсивності клінічних симптомів хронічного панкреатиту (у балах) залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ, $M \pm m$

Клінічний симптом	1 група, n = 96	2 група, n = 116
Загальна слабкість (астенія)	2,30 ± 0,05	2,80 ± 0,03*
Зниження працездатності (фізична, розумова)	2,40 ± 0,06	2,80 ± 0,05*
Сухість у роті	1,80 ± 0,03	2,70 ± 0,04*
Нудота	1,40 ± 0,05	2,50 ± 0,03*
Здуття живота	1,80 ± 0,07	2,80 ± 0,05*
Біль у проекції ПЗ	2,70 ± 0,04	2,40 ± 0,03*
Пронос	1,80 ± 0,05	2,50 ± 0,04*

*: відмінності вірогідні порівняно з 1 групою хворих ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Результати ультразвукографічного дослідження підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит залежно від наявності ХОЗЛ, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	ПЗО, n = 30	1 група, n = 96	2 група, n = 116
Розмір голівки ПЗ, мм	22,30 ± 0,01	31,10 ± 0,10*	36,10 ± 0,07*/**
Розмір тіла ПЗ, мм	12,50 ± 0,01	17,30 ± 0,11*	26,60 ± 0,12*/**
Розмір хвоста ПЗ, мм	15,40 ± 0,02	29,70 ± 0,05*	27,50 ± 0,08 */**
Д. вірсунгової протоки	1,700 ± 0,001	3,300 ± 0,001*	4,100 ± 0,001*/**
L	16,2 ± 0,3	18,7 ± 0,3*	26,2 ± 0,3*/**
N	15,30 ± 0,10	11,60 ± 0,06 *	3,20 ± 0,01*/**
K	122,5 ± 14,7	102,5 ± 8,7*	35,2 ± 4,7*/**

*: відмінності вірогідні порівняно з ПЗО ($p < 0,05$); **: відмінності вірогідні порівняно з хворими 1 групи ($p < 0,05$).

Інтенсивність діарейного синдрому під час загострення ХП у 2 групі вища від показника 1 групи в 1,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Аналіз параметрів УСГ ПЗ у хворих показав характерні УСГ-ознаки ХП: зміни розмірів ПЗ, нерівний контур, неоднорідну ехоструктуру, посилення ехогенності, розширення головної панкреатичної протоки, кальцифікацію ПЗ, болючість при натисканні датчиком УСГ у проекції ПЗ. У хворих 1 групи розміри голівки ПЗ в 1,4 раза перевищили відповідний показник ПЗО ($p < 0,05$). Розміри голівки ПЗ у хворих 2 групи вірогідно збільшені в 1,6 раза ($p < 0,05$); різниця від параметрів 1 групи спостереження достовірна ($p < 0,05$) (табл. 3). У хворих обох груп вертикальний розмір тіла ПЗ перевищив показник у ПЗО в 1,4 та 2,2 раза відповідно ($p < 0,05$), виявлена також вірогідна міжгрупова різниця ($p < 0,05$).

Розмір хвоста ПЗ у хворих 1, 2 груп також вірогідно перевищив норму в 1,9 і 1,8 раза ($p < 0,05$) відповідно з наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (табл. 3). Діаметр вірсунгової протоки у хворих 1, 2 груп достовірно збільшений – в 1,9 і 2,4 раза відповідно ($p < 0,05$); різниця між групами вірогідна ($p < 0,05$) (табл. 3). Неоднорідність структури, мозаїчне підвищення та пониження ехогенності ПЗ спостерігали у хворих усіх груп дослідження ($p > 0,05$). Неоднорідна ехоструктура ПЗ формується внаслідок чергування гіпоехогенних (ділянки запалення та інфільтрації) та гіперехогенних

(ділянки фіброзу та формування кальцифікатів, що мають вигляд гіперехогенних осередків, часто з акустичною тінню) ділянок і фрагментів нормальної паренхіми ПЗ середньої ехогенності. У результаті вивчення змін ехогенності тканини ПЗ встановили, що у хворих 2 групи найчастіше виявляли гетерогенне посилення ехогенності ПЗ внаслідок наявності гіпоехогенних (ділянки запалення та інфільтрації) та гіперехогенних (осередки фіброзу та кальцифікації) ділянок на тлі нормальної паренхіми ПЗ середньої ехогенності.

У хворих 1 групи переважало гетерогенне зниження ехогенності паренхіми ПЗ. У хворих 2 групи визначили і гетерогенне посилення ехогенності ПЗ, зумовлене заміщенням паренхіми ПЗ сполучною та жировою тканиною, і гетерогенне зниження ехогенності паренхіми ПЗ внаслідок накладання гіпоехогенних зон запального набряку на змінену ехогенну структуру ПЗ, що погіршує чіткість УСГ-картини.

Більшу кількість ділянок кальцифікації ПЗ зареєстровано у хворих 2 групи ($n = 38, 32,7\%$) порівняно показником 1 групи ($n = 24, 25,0\%$; $p < 0,05$); псевдокісти ПЗ частіше визначали у хворих 2 групи (у 36 (30,1 %) випадках порівняно з 9 (9,4 %) у 1 групі, $p < 0,05$).

Результати ультразвукографічної гістографії голівки ПЗ показали, що параметри L, N, K у хворих 1 групи порівняно з ПЗО знижені в 1,2 раза (вказує на набряк ПЗ), у 1,3 та 1,2 раза ($p < 0,05$) відповідно. У хворих 2 групи

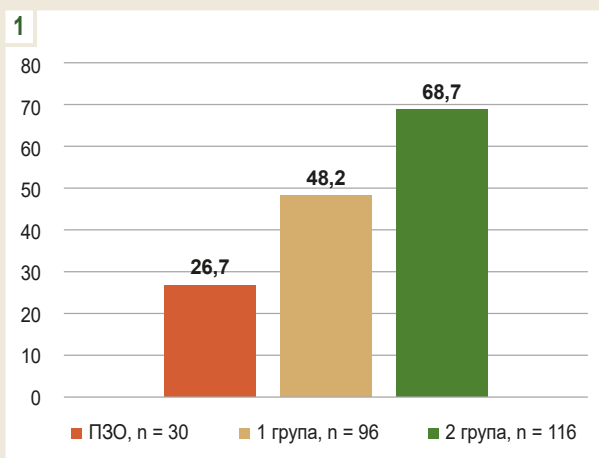


Рис. 1. Результати дослідження активності альфа-амілази крові, г/год × л.

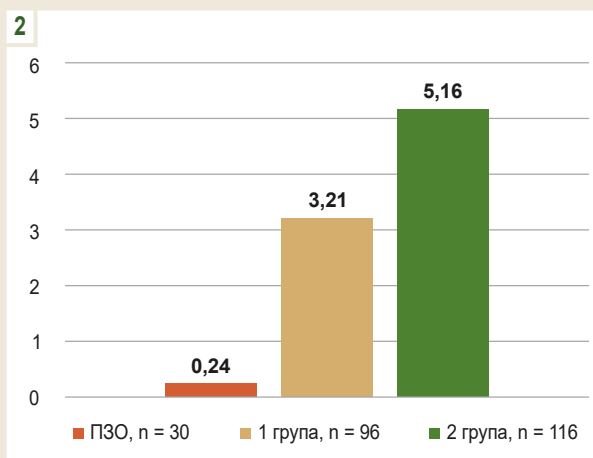


Рис. 2. Вміст у крові С-реактивного білка, мг/мл.

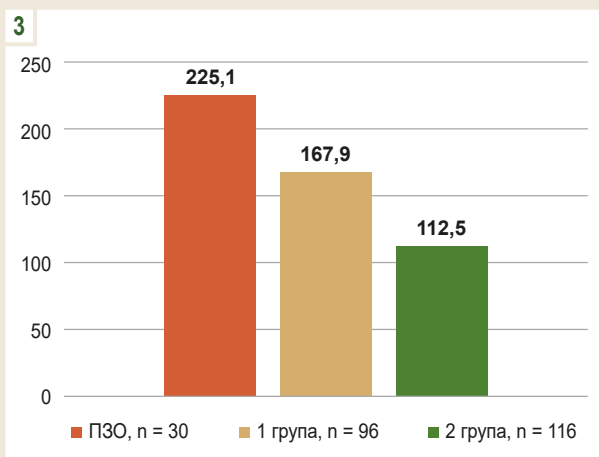


Рис. 3. Вміст фекальної еластази-1, мкг/л.

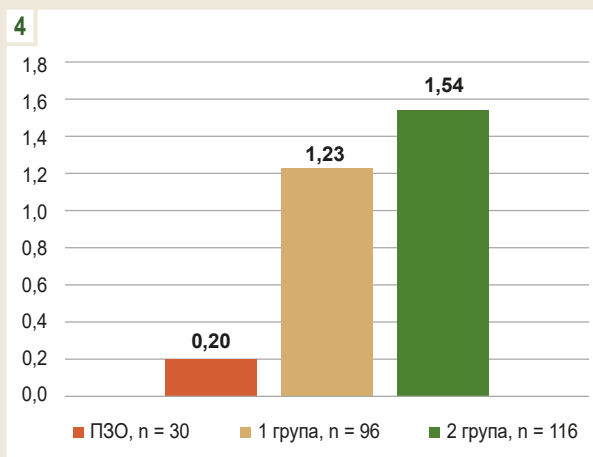


Рис. 4. Степінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, за даними опитувальника PEI-Q.

показник L перевищив нормативні в 1,6 раза ($p < 0,05$), різниця від параметра 1 групи вірогідна ($p < 0,05$); це вказує на фіброзування та жирову трансформацію ПЗ. Показник однорідності N у 2 групі знижений у 4,8 раза ($p < 0,05$), різниця між групами достовірна ($p < 0,05$). Показник K у хворих 2 групи також істотно нижчий від нормативних – у 3,5 раза ($p < 0,05$).

Аналіз показників функціонального стану ПЗ у фазі загострення вказує на синдром гіперферментемії: активність α -амілази у пацієнтів 1 та 2 груп значно вища порівняно з групою контролю – в 1,8 та 2,6 раза відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Вміст у крові С-реактивного білка вірогідно вищий щодо показника ПЗО у хворих обох груп – у 13,4 та 21,5 раза відповідно. Це вказує на загострення хронічного запального процесу у тканині ПЗ (рис. 2). Максимальне зростання вмісту С-реактивного протеїну у крові у хворих 2 групи свідчить про внесок ХОЗЛ у підвищення цього показника.

Про наростаючу зовнішньосекреторну недостатність ПЗ у хворих на ХП свідчило вірогідне зниження вмісту фекальної еластази-1, що визначили у хворих 1 та 2 груп, – в 1,3 та 2,0 раза ($p_{1,2} < 0,05$) відповідно порівняно з нормою, особливо при коморбідному ХОЗЛ (рис. 3).

Ці факти підтверджує аналіз результатів опитування обстежених, що здійснили за допомогою опитувальника Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire (PEI-Q). Так, показник TSS перевищував дані у ПЗО в 1 групі у 6,2 раза, що свідчить про переважання випадків ХП із легкою ЗСН ПЗ ($p_1 < 0,05$). У хворих 2 групи показник TSS перевищував дані у ПЗО у 7,7 раза (рис. 4), а отже переважали випадки ХП із середньої тяжкості ЗСН ПЗ ($p_2 < 0,05$), що потребує тривалої замісної поліферментної терапії.

Обговорення

Отже, перебіг хронічного панкреатиту за коморбідності з ХОЗЛ характеризується вірогідно нижчою частотою нападодібного абдомінально-більового синдрому та

його меншою інтенсивністю порівняно з ізольованим перебігом ХП. Це можна пояснити зниженням чутливості больових рецепторів у паренхімі підшлункової залози внаслідок гіпоксії та зміни їхньої конформаційної структури внаслідок оксидативного стресу. Проте при коморбідності з ХОЗЛ визначили вищу частоту постійного ниючого болю в проекції підшлункової залози, що пов'язано з наявністю хронічного системного запального процесу у бронхах і тканині ПЗ, а також максимального інтенсивності запалення ($p < 0,05$) та гіперферментемії ($p < 0,05$) серед груп порівняння. Підтвердженням цього факту є зміни сонографічної структури підшлункової залози: збільшення розмірів, діаметра вірсунгової протоки, посилення ехогенності ПЗ у результаті чергування гіпоехогенних (ділянки запалення та інфільтрації) та гіперехогенних (осередки фіброзу й кальцифікації) ділянок на тлі змін паренхіми середньої ехогенності. Біль характеризувався переважанням іррадіації в праву підреберну ділянку. Це свідчить про переважне ураження голівки ПЗ внаслідок протокової гіпертензії, яке зумовлене хронічним спазмом сфінктера Одді, що підтверджується розширенням вірсунгової протоки ПЗ і корелює з наявністю бронхообструктивного синдрому, виникає частіше при ваготонії.

Істотно вища інтенсивність запалення та гіперферментемії за коморбідності ХОЗЛ і ХП зумовила вищу інтенсивність астено-вегетативного синдрому, який відбиває синдром ендогенної інтоксикації, порівняно відповідними параметрами при ізольованому перебігу ХП. Вища інтенсивність проявів шлункової та кишкової диспепсії при коморбідному перебігу ХП і ХОЗЛ свідчить про зовнішньосекреторну дисфункцію ПЗ, що наростає. Це підтверджують показники зниження активності еластази-1 калу ($p < 0,05$), що зумовлене прогресивним заміщенням тканини ПЗ фіброзною тканиною та атрофією ацинарного епітелію. Свідченням цього факту є чергування гіперехогенних (осередки фіброзу та кальцифікації) ділянок на тлі змін паренхіми середньої ехогенності (запалення), а також зміни гістографічних показників (підвищення L в 1,6 раза, зниження показників N у 4,6 раза, K – у 3,5 раза). Це підтверджує максимальний ступінь фіброзування порівняно з іншими групами дослідження.

Феномени, що визначили у результаті дослідження, вказують на наявність синдрому взаємного обтяження клінічного перебігу ХП і ХОЗЛ у разі їх коморбідного перебігу та актуалізують вивчення нових патогенетичних ланок прогресування коморбідних захворювань.

Висновки

1. Хронічний панкреатит за коморбідності з ХОЗЛ характеризується вірогідно нижчою частотою нападоподібного абдомінально-больового синдрому та його меншою інтенсивністю порівняно з ізольованим перебігом ХП. Поєднаний перебіг цих патологій характеризується вищою частотою постійного ниючого болю в проекції підшлункової залози з переважанням іррадіації в праву підреберну ділянку, значною інтенсивністю

проявів шлункової та кишкової диспепсії, максимальною інтенсивністю запалення ($p < 0,05$), гіперферментемії ($p < 0,05$), зниженням активності еластази-1 калу ($p < 0,05$), а також вищою інтенсивністю астено-вегетативного, больового, диспепсичного, інтоксикаційного синдромів і зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ порівняно з такими при ізольованому перебігу ХП.

2. У хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ХОЗЛ, встановлено максимально виражені ($p < 0,05$) зміни сонографічної структури підшлункової залози: збільшення розмірів, діаметра вірсунгової протоки, посилення ехогенності ПЗ у результаті чергування гіпоехогенних (ділянки запалення та інфільтрації) та гіперехогенних (осередки фіброзу та кальцифікації) ділянок на тлі змін паренхіми середньої ехогенності, зміни гістографічних показників (підвищення L в 1,6 раза, зниження показників N у 4,6 раза, K – у 3,5 раза). Це вказує на максимальний ступінь фіброзування порівняно з параметрами інших груп дослідження.

Перспективи подальшого дослідження полягають у вивченні впливу коморбідного ХП на клінічну симптоматику ХОЗЛ, частоту та тяжкість його загострень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Хухліна О. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних захворювань, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1086-2785

Дудка І. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних захворювань, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9941-1878

Дудка Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних захворювань, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8770-8164

Information about authors:

Khukhlina O. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Dudka I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Dudka T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

References

- Zhelezniakova NM, Pasiyeshvili TM. [Features of clinical manifestation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic pancreatitis]. *Simeina medytyna*. 2015;(2):69-72. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2015_6_23
- Hristich T, Hontsariuk D. [Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity]. *Gastroenterology*. 2021;53(1):54-61. Ukrainian. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459
- Kandikattu HK, Upparahalli Venkateshaiah S, Kumar S, Yadavalli CS, Mishra A. IL-18-mediated neutrophil recruitment promotes acute lung injury in inflammation-mediated chronic pancreatitis. *Mol Immunol*. 2023;155:100-9. doi: 10.1016/j.molimm.2023.01.012

4. Khukhlina OS, Ursul OO, Gaydichuk VS. [Influence of exogenous glutathione on the system of antioxidant protection of the body in case of comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis]. *Zaporozhye medical journal*. 2015;(4):92-4. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2015.4.50273](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50273)
5. Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, Imazio M, Lopalco G, Maggio MC, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(3):102763. doi: [10.1016/j.autrev.2021.102763](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102763)
6. Lazaruk TY, Fediv OI. [Assessment of the life quality of patients with chronic pancreatitis combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Art of Medicine*. 2021;(4):51-5. Ukrainian. Available from: <https://art-of-medicine.ifnu.edu.ua/index.php/aom/article/view/590>
7. Ministry of Health of Ukraine. [On approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic pancreatitis]. Order dated 2014 Sep 10 No. 638 [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 2]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14#Text>
8. Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care "Chronic Pancreatitis"]. Order dated 2023 Jul 4 No. 1204 [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 2]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1204282-23#Text>
9. Balázs A, Balla Z, Kui B, Maléth J, Rakonczay Z Jr, Duerr J, et al. Ductal Mucus Obstruction and Reduced Fluid Secretion Are Early Defects in Chronic Pancreatitis. *Front Physiol*. 2018;9:632. doi: [10.3389/fphys.2018.00632](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00632)
10. Benjamin O, Lappin SL. Chronic Pancreatitis. 2022 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
11. Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(3):306-15. doi: [10.1007/s11938-018-0186-y](https://doi.org/10.1007/s11938-018-0186-y)
12. Frøkjær JB, Akisik F, Farooq A, Akpınar B, Dasyam A, Drewes AM, et al. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(7):764-73. doi: [10.1016/j.pan.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.08.012)
13. Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc*. 2017 Nov;76(4):484-494. doi: [10.1017/S0029665117001045](https://doi.org/10.1017/S0029665117001045)
14. Gurakar M, Jalaly NY, Faghieh M, Boortalary T, Azadi JR, Khashab MA, et al. Impact of genetic testing and smoking on the distribution of risk factors in patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(1):91-8. doi: [10.1080/00365521.2021.1984573](https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1984573)
15. Patel HR, Diaz Almanzar VM, LaComb JF, Ju J, Bialkowska AB. The Role of MicroRNAs in Pancreatitis Development and Progression. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1057. doi: [10.3390/ijms24021057](https://doi.org/10.3390/ijms24021057)
16. Shabanzadeh DM, Novovic S. Alcohol, smoking and benign hepato-biliary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):519-27. doi: [10.1016/j.bpg.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.005)
17. Shuja A, Rahman AU, Skef W, Smotherman C, Guan J, Malespin M, et al. A longitudinal analysis of the epidemiology and economic impact of inpatient admissions for chronic pancreatitis in the United States. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):499-505. doi: [10.20524/aog.2018.0262](https://doi.org/10.20524/aog.2018.0262)
18. Singhvi A, Yadav D. Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):355-61. doi: [10.1097/MOG.0000000000000466](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000466)
19. Abbott. User manual for the pancreatic exocrine insufficiency questionnaire (PEI-Q) clinical practice version. Adelphi Values UK; 2018. 12 p. Available from: <https://acarepro.abbott.com/wp-content/uploads/2022/08/60937.pdf>
20. Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018;47(8):1015-8. doi: [10.1097/MPA.0000000000001137](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001137)
21. Johnson CD, Arbuckle R, Bonner N, Connett G, Dominguez-Munoz E, Levy P, et al. Qualitative Assessment of the Symptoms and Impact of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI) to Inform the Development of a Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument. *Patient*. 2017;10(5):615-28. doi: [10.1007/s40271-017-0233-0](https://doi.org/10.1007/s40271-017-0233-0)
22. Babinets LS, Kytsai KY. [Comparative analysis of the structure and function of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and metabolic syndrome]. *Family Medicine. European Practices*. 2023;(2):30-4. Ukrainian. doi: [10.30841/2786-720X.2.2023.281214](https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.281214)
23. Babinets LS, Sabat ZI. [Clinical and pathogenetic aspects of chronic pancreatitis in conjunction with autonomic dysfunction]. *Gastroenterology*. 2019;53(1):21-5. Ukrainian. doi: [10.22141/2308-2097.53.1.2019.163453](https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163453)
24. Ministry of Health of Ukraine. [Adapted evidence-based clinical guideline "Chronic obstructive pulmonary disease"]. Kyiv; 2020. 69 p. Available from: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf
25. Sun J, Su W, Zhao X, Shan T, Jin T, Guo Y, et al. LncRNA PFAR contributes to fibrogenesis in lung fibroblasts through competitively binding to miR-15a. *Biosci Rep*. 2019;39(7):BSR20190280. doi: [10.1042/BSR20190280](https://doi.org/10.1042/BSR20190280)
26. Zhao X, Sun J, Chen Y, Su W, Shan H, Li Y, et al. lncRNA PFAR Promotes Lung Fibroblast Activation and Fibrosis by Targeting miR-138 to Regulate the YAP1-Twist Axis. *Mol Ther*. 2018;26(9):2206-17. doi: [10.1016/j.ymthe.2018.06.020](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.06.020)