

## ВПЛИВ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ І ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПАЦІЄНТІВ

*Гіпертонічна хвороба (ГХ) обтяжує перебіг хронічного панкреатиту (ХП), сприяючи розвитку глибшої ( $p < 0,001$ ) ексреторної недостатності підшлункової залози за рівнем панкреатичної еластази-1 (ПЕ-1) порівняно з такою у хворих на ізольований ХП (( $144,73 \pm 2,70$ ) мкг/г проти ( $168,83 \pm 3,99$ ) мкг/г/), посилюючи вплив симптомів ХП на якість життя пацієнтів (( $3,51 \pm 0,15$ ) бала проти ( $2,94 \pm 0,14$ ) бала). Рівень фактора некрозу пухлин- $\alpha$  в пацієнтів із ХП та ГХ достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий від такого у хворих на ізольований ХП і прямо корелює з офісним систолічним АТ ( $r = 0,658$ ;  $p < 0,001$ ), із більш тяжким перебігом ХП ( $r = 0,613$ ;  $p < 0,001$ ), а також обернено корелює з показником ПЕ-1 в калі ( $r = -0,648$ ;  $p < 0,001$ ).*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, якість життя, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкін-10.

ВСТУП. Сьогодні поєднання захворювань травної і серцево-судинної систем зустрічається з високою частотою [5]. Хронічний панкреатит (ХП) залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем, що зумовлено значною поширеністю та постійною тенденцією до зростання даної патології, значними економічними затратами, пов'язаними з лікуванням та інвалідністю [6]. Одночасно збільшується частка хворих на ХП із гіпертонічною хворобою (ГХ), яка займає провідне місце серед захворювань серцево-судинної системи, які, у свою чергу, займають перше місце у структурі смертності населення України [3].

Існують поодинокі роботи, присвячені вивченню поєданого перебігу ХП і ГХ, проте в них більше висвітлено психічні аспекти клінічного перебігу ХП і ГХ [2]. Робіт, що стосуються дослідження впливу гемодинамічних параметрів ГХ на показники цитокінового статусу та клінічні прояви ХП у фазу ремісії, а також на ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСН ПЗ), ми не зустріли.

Метою даної роботи було встановити вплив гемодинамічних параметрів ГХ на клінічний перебіг, ЗСН ПЗ, якість життя (ЯЖ) і цитокіновий профіль пацієнтів із ХП і ГХ.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Було обстежено 124 хворих на ХП легкого чи середнього

ступеня тяжкості у фазу нестійкої та стійкої ремісії [4]. Усіх пацієнтів поділили на 2 групи. До 1-ї ввійшли 35 хворих з ізольованим перебігом ХП, із них 18 (51,4 %) жінок та 17 (48,6 %) чоловіків, віком від 22 до 59 років – у середньому ( $45,43 \pm 1,89$ ) року. Середня тривалість захворювання становила ( $6,89 \pm 0,71$ ) року. До 2-ї – хворі на ХП у поєднанні з ГХ (ХП+ГХ). У решти 89 пацієнтів було діагностовано ХП і ГХ II стадії I–II ступенів [4], із них 48 (53,9 %) жінок та 41 (46,1 %) чоловік. Вік хворих коливався від 22 до 59 років і становив у середньому ( $46,17 \pm 1,16$ ) року. Середня тривалість ХП складала ( $6,05 \pm 0,38$ ) року. Пацієнти обох груп достовірно не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю і перебігом ХП.

Не включали у дослідження хворих із симптоматичною артеріальною гіпертензією; ішемічною хворобою серця, що потребує антиангінальної терапії; онкологічними захворюваннями; цукровим діабетом; ознаками гострих чи загострених хронічних запальних захворювань. На момент включення в дослідження хворі не одержували регулярної антигіпертензивної терапії.

Фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-10 (IL-10) в сироватці крові та панкреатичну еластазу (ПЕ-1) в калі визначали імуноферментним методом. Аналіз проводили на імуноферментному аналізаторі за допомогою наборів реагентів фірми "Diaclone" (France) та "Bioserv ELASTASE 1 – ELISA".

© О. Я. Драпак, 2012.

Інтенсивність впливу клінічних синдромів ХП на ЯЖ хворих оцінювали за семибальною шкалою із застосуванням російськомовної версії опитувальника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Прояви кожного синдрому оцінювали від 1 (даний симптом чи синдром не турбував пацієнта протягом останнього тижня) до 7 (даний симптом чи синдром дуже сильно турбував пацієнта протягом останнього тижня) балів [1].

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили у реальних життєвих умовах за допомогою апарата “Кардіотехніка-04” (Санкт-Петербург). Загальна кількість вимірювань складала не менше 50 протягом доби, інтервал між вимірюваннями становив 15 хв у денний час (з 6 до 24 год) та 30 хв у нічний час (з 24 до 6 год).

Отримані результати було статистично оброблено за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми “SPSS 16.0” та оцінено за критерієм Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У хворих на ізольований ХП, за результатами офісного вимірювання АТ, середній рівень систолічного АТ (САТ) становив  $(119,43 \pm 1,12)$  мм рт. ст., а діастолічного (ДАТ) –  $(76,71 \pm 0,89)$  мм рт. ст.

Усім пацієнтам із ГХ проводили ДМАТ з метою вивчення динаміки АТ протягом доби. Згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, нормальними результатами ДМАТ слід вважати такі показники: середнє значення за добу САТ < 125 мм рт. ст., ДАТ < 80 мм рт. ст.; за активний період моніторування САТ < 135 мм рт. ст., ДАТ < 80 мм рт. ст.; за пасивний період моніторування САТ < 120 мм рт. ст., ДАТ < 75 мм рт. ст. [3].

У таблиці 1 наведено характеристику гемодинаміки пацієнтів із ХП і ГХ. ДМАТ виявило достовірне ( $p < 0,001$ ) зростання показників, які відображають пресорне навантаження на органи-мішені. Так, середні значення АТ за

добу, активний та пасивний періоди моніторування у хворих на ХП та ГХ перевищували рекомендований за норму рівень. Зокрема, добовий САТ (САТ<sub>24</sub>) був більшим від максимально допустимого на 27,9 %, добовий ДАТ (ДАТ<sub>24</sub>) – на 22,3 %, середньоденний САТ (САТ<sub>д</sub>) – на 20,5 %, середньоденний ДАТ (ДАТ<sub>д</sub>) – на 26,6 %, середньонічний САТ (САТ<sub>н</sub>) – на 21,7 %, середньонічний ДАТ (ДАТ<sub>н</sub>) – на 22,8 %. Окрім того, спостерігали підвищену варіабельність АТ протягом доби та швидкість збільшення САТ і ДАТ у ранкові години. Тоді як величина ранкового зростання САТ і ДАТ загалом по групі не перевищувала норму. Індекс часу в усі періоди вимірювання був вищим від норми як для САТ, так і для ДАТ.

Спостерігали певні відхилення в добовому профілі АТ у пацієнтів із ГХ. Зокрема, добовий профіль за типами “non-dipper” виявлено у 38,3 % хворих, у 7,9 % пацієнтів рівень АТ зростає у нічні години (risers), у решти пацієнтів АТ знижувався в межах 10–20 % (dippers).

Такі зміни гемодинаміки, очевидно, негативно впливали на перебіг ХП. Так, у групі ХП+ГХ перебіг середньої тяжкості спостерігали в 69,7 % пацієнтів, а легкий був лише у 30,3 %. У групі з ізольованим ХП переважав легкий перебіг ХП, який відзначали в 62,9 % пацієнтів, тоді як перебіг ХП середньої тяжкості мали 37,1 % хворих. Спостерігали переважання добового профілю АТ за типами “non-dipper” і “riser” у хворих із перебігом ХП середньої тяжкості: у 36 із 56 пацієнтів цієї групи відмічали недостатнє зниження АТ уночі.

Для оцінки ступеня ЗСН ПЗ визначали рівень ПЕ-1 в калі. У хворих обох груп спостерігали знижений ( $p < 0,001$ ) рівень ПЕ-1 в калі порівняно з таким у групі контролю –  $(298,32 \pm 9,32)$  мкг/г. Рівень ПЕ-1 у калі пацієнтів із ХП  $(168,83 \pm 3,99)$  мкг/г був вищим ( $p < 0,001$ ) від такого у групі ХП+ГХ –  $(144,73 \pm 2,70)$  мкг/г. Серед хворих на ХП збережену функцію ПЗ за рівнем ПЕ-1 в калі виявили у 5,7 %, тоді як у пацієнтів із ХП і ГХ – лише у

Таблиця 1 – Характеристика параметрів гемодинаміки у хворих на ХП і ГХ (М±m)

Показник	Хворі на ХП і ГХ (n=89)	
	САТ	ДАТ
Офісний, мм рт. ст.	163,8±1,3	102,5±0,6
Середньодобовий, мм рт. ст.	159,9±1,8	97,8±2,0
Середньоденний, мм рт. ст.	162,7±2,5	101,3±2,2
Середньонічний, мм рт. ст.	146,0±3,2	92,1±1,6
Варіабельність, доба, мм рт. ст.	20,2±1,8	14,3±0,8
Індекс часу, доба, %	69,5±3,9	59,7±3,3
Величина ранкового зростання, мм рт. ст.	53,2±3,5	33,5±0,9
Швидкість збільшення в ранкові години	13,2±1,4	8,3±0,8
ПАТ, мм рт. ст.	61,2±1,1	
ЧСС, уд./хв	74,2±4,1	

2,3 %. ЗСН ПЗ легкого ступеня діагностовано у 57,2 % пацієнтів 1-ї групи й у 27,3 % хворих 2-ї групи, середньотяжку ЗСН ПЗ – у 37,1 % хворих 1-ї групи й у 70,4 % пацієнтів 2-ї групи.

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем ПЕ-1 в калі та рівнем офісного ДАТ в осіб групи ХП+ГХ ( $r=-0,87$ ;  $p<0,001$ ), а також помірної сили обернений кореляційний зв'язок із рівнем офісного САТ ( $r=-0,60$ ;  $p<0,001$ ).

З таблиці 2 видно, що ГХ погіршувала ( $p<0,001$ ) ЯЖ хворих на ХП, негативно впливаючи на інтенсивність прояву окремих симптомів та синдромів ураження травної системи. Погане самопочуття пацієнтів із ГХ було зумовлене скаргами на абдомінальний біль. Хворих сильніше ( $p<0,001$ ) турбували диспепсія та діарея. Частину хворих обох груп незначно турбували закреп, а рефлюкс сильніше ( $p<0,001$ ) впливав на ЯЖ пацієнтів з ізольованим ХП. Шкала сумарного вимірювання ЯЖ за опитувальником GSRS підтвердила негативний вплив нелікованої ГХ на інтенсивність симптомів ХП.

Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку помірної сили ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ) між добовою варіабельністю САТ та вираженням диспепсичного синдрому в пацієнтів групи ХП+ГХ і слабкого ( $r=0,28$ ;  $p=0,02$ ) кореляційного зв'язку між вираженням диспепсії та добовою варіабельністю ДАТ.

Було проведено аналіз рівнів прозапального Цк TNF- $\alpha$  і протизапального IL-10 залежно від наявності ГХ для з'ясування їх ролі в патогенезі ХП і ГХ (табл. 3).

Встановлено достовірне підвищення рівня прозапального Цк TNF- $\alpha$  в сироватці крові всіх хворих на ХП, що свідчило про наявність запального процесу в ПЗ пацієнтів аналізованого контингенту. Вищі значення даного показника відмічали в пацієнтів із супутньою патологією. Рівень протизапального Цк IL-10 був нижчим від такого у здорових людей в обох групах пацієнтів із ХП, що вказувало на відсутність гострого запального процесу в організмі хворих і підтверджувало хронічну етіологію виявлених змін. Зниження IL-10 свідчило про послаблення протизапального захисту в досліджуваних хворих.

Вищий рівень TNF- $\alpha$  у хворих на ГХ, порівняно з показниками решти пацієнтів, можна пов'язати з негативним впливом некоригованих порушень гемодинаміки. Це припущення підтверджується результатами кореляційного аналізу, який засвідчив асоціацію рівня TNF- $\alpha$  з офісним САТ ( $r=0,658$ ;  $p<0,001$ ) і ДАТ ( $r=0,602$ ;  $p<0,001$ ), ПАТ ( $r=0,484$ ;  $p<0,001$ ), а також із САТ<sub>д</sub> ( $r=0,637$ ;  $p<0,01$ ) і ДАТ<sub>д</sub> ( $r=0,603$ ;  $p<0,001$ ). Вищі показники TNF- $\alpha$  асоціювалися з більш тяжким перебігом ХП ( $r=0,613$ ;  $p<0,001$ ) і негативно впливали на екскреторну функцію ПЗ, про що свідчив обернений помірний кореляційний зв'язок із

Таблиця 2 – Клінічна характеристика хворих на ХП з ізольованим перебігом та в поєднанні з ГХ ( $M\pm m$ )

Клінічний симптом чи синдром		Хворі на ХП (n=35)	Хворі на ХП+ГХ (n=89)
Абдомінальний біль	Кількість осіб	18 (51,42) <sup>#</sup>	71 (79,78) <sup>**</sup>
	Інтенсивність, бали	3,27 $\pm$ 0,11 <sup>^</sup>	4,32 $\pm$ 0,09 <sup>**</sup>
Диспепсичний	Кількість осіб	23 (65,71)	83 (93,26) <sup>**</sup>
	Інтенсивність, бали	3,13 $\pm$ 0,08	4,46 $\pm$ 0,12 <sup>**</sup>
Рефлюкс	Кількість осіб	8 (22,86)	17 (19,10)
	Інтенсивність, бали	2,97 $\pm$ 0,13	2,21 $\pm$ 0,08 <sup>**</sup>
Діарейний	Кількість осіб	5 (14,29)	43 (48,31) <sup>**</sup>
	Інтенсивність, бали	2,76 $\pm$ 0,05	4,28 $\pm$ 0,12 <sup>**</sup>
Закреп	Кількість осіб	9 (25,71)	24 (26,97)
	Інтенсивність, бали	2,58 $\pm$ 0,03	2,32 $\pm$ 0,13
Шкала сумарного вимірювання, бали		2,94 $\pm$ 0,14	3,51 $\pm$ 0,15 <sup>**</sup>

Примітка. <sup>#</sup> – у дужках подано дані у відсотках; <sup>^</sup> – бали подано у вигляді  $M\pm m$ ; різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів з ізольованим перебігом ХП: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,001$ .

Таблиця 3 – Показники цитокинового профілю у хворих на ХП із ГХ ( $M\pm m$ )

Показник	Група		
	контроль (n=15)	хворі на ХП (n=15)	хворі на ХП із ГХ (n=45)
TNF- $\alpha$ , пг/мл	8,07 $\pm$ 0,29	16,98 $\pm$ 0,91 <sup>^^</sup>	20,32 $\pm$ 0,74 <sup>^^*</sup>
IL-10, пг/мл	3,22 $\pm$ 0,241	2,84 $\pm$ 0,213 <sup>^</sup>	2,7 $\pm$ 0,038 <sup>^</sup>

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими в осіб контрольної групи: <sup>^</sup> –  $p<0,05$ , <sup>^^</sup> –  $p<0,001$ ; різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів з ізольованим перебігом ХП: \* –  $p<0,05$ .

показником ПЕ-1 в калі ( $r=-0,648$ ;  $p<0,001$ ). Рівень IL-10 обернено корелював із ДАТ<sub>д</sub> ( $r=-0,315$ ;  $p=0,031$ ).

**ВИСНОВКИ.** 1. ГХ негативно впливає на перебіг ХП, сприяє швидшому прогресуванню панкреатиту з розвитком глибшої ЗСН ПЗ. При цьому вищі рівні ДАТ асоціюються з низькими показниками ПЕ-1.

2. Порушення гемодинаміки негативно впливають на якість життя пацієнтів із ХП, яка за шкалою сумарного вимірювання опиту-

вальника GSRS була нижчою від такої у хворих на ізольований ХП, за рахунок більш вираженого абдомінального болювого синдрому, диспепсичного та діарейного синдромів.

3. Виявлено вищі показники TNF- $\alpha$  у хворих на ХП і ГХ, які прямо асоціюються з рівнем систолічного та діастолічного АТ і тяжчим перебігом ХП, а також обернено корелюють із рівнем ПЕ-1, сприяючи розвитку ЗСН ПЗ.

**Перспективи подальших досліджень.** Важливо вивчити зв'язки між показниками цитокинового профілю і тріфологічного статусу в пацієнтів із ХП і ГХ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М. : ЗАО “ОЛМА Медиа Групп”, 2007. – 320 с.

2. Пахомова И. Г. Клинико-психосоматические особенности и качество жизни больных из рецидивирующей формой хронического панкреатита, сочетающегося с гипертонической болезнью : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / И. Г. Пахомова. – СПб., 2003. – 20 с.

3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / [Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна та ін.]. – [4-те вид.]. – Київ :

ННЦ “Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска”, 2008. – 55 с.

4. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю. М. Мостового. – 11-те вид. – Вінниця, 2008. – 489 с.

5. Успенский Ю. П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии: возможности преодоления полипрагмазии / Ю. П. Успенский // Гастроэнтерол. – 2005. – № 3–4. – С. 33–36.

6. Філіппов Ю. О. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту / Ю. О. Філіппов, О. О. Крилова // Журн. АМН України. – 2008. – № 4. – С. 651–664.

**О. Я. Драпак**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ

### Резюме

Гипертоническая болезнь (ГБ) отягощает течение хронического панкреатита (ХП), способствуя развитию более глубокой ( $p<0,001$ ) экскреторной недостаточности поджелудочной железы по уровню панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1) по сравнению с таковой у больных изолированным ХП (( $144,73\pm 2,70$ ) мкг/г против ( $168,83\pm 3,99$ ) мкг/г), усиливая влияние симптомов ХП на качество жизни пациентов (( $3,51\pm 0,15$ ) балла против ( $2,94\pm 0,14$ ) балла). Уровень фактора некроза опухолей- $\alpha$  у пациентов с ХП и ГБ достоверно ( $p<0,05$ ) выше такового у больных изолированным ХП и прямо коррелирует с офисным САД ( $r=0,658$ ;  $p<0,001$ ), с более тяжелым течением ХП ( $r=0,613$ ;  $p<0,001$ ), а также обратно коррелирует с показателем ПЭ-1 в кале ( $r=-0,648$ ;  $p<0,001$ ).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, качество жизни, фактор некроза опухолей- $\alpha$ , интерлейкин-10.

## **EFFECT OF ESSENTIAL HYPERTENSION ON THE COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS AND CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS**

### **Summary**

*Essential hypertension (EH) worsens the course of chronic pancreatitis (CP), contributing to the development of deeper ( $p < 0,001$ ) excretory pancreatic insufficiency (pancreatic elastase-1 (PE-1) ( $144,73 \pm 2,70$ ) mcg/g against ( $168,83 \pm 3,99$ ) mcg/g in patients with isolated CP). EH enhances the impact of symptoms on quality of life CP patients ( $3,51 \pm 0,15$ ) points against ( $2,94 \pm 0,14$ ) points). The level of TNF- $\alpha$  in patients with CP and EH was significantly ( $p < 0,05$ ) higher than that in patients with isolated CP and directly correlates with office SBP ( $r = 0,658$ ;  $p < 0,001$ ), with more severe course of CP ( $r = 0,613$ ;  $p < 0,001$ ) and inversely correlates with the rate of PE-1 in feces ( $r = -0,648$ ;  $p < 0,001$ ).*

**KEY WORDS: chronic pancreatitis, essential arterial hypertension, quality of life, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-10.**

Отримано 09.11.12

Адреса для листування: О. Я. Драпак, вул. Ломоносова 41, кв. 7, Тернопіль, 46001, Україна.