

ВПЛИВ КОМОРБІДНОСТІ НОЗОЛОГІЙ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ПЕРВИННОГО ОСТЕОАРТРОЗУ І ФУНКЦІОНАЛЬНУ СПРОМОЖНІСТЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

©Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Особливу патогенетичною ланкою у прогресуванні перебігу первинного остеоартрозу (ОА) та гастроентерологічних захворювань, що супроводжуються зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗСН ПЗ), є активація калікреїн-кінінової системи, яка відіграє надзвичайно важливу роль у регуляції судинного тону, діурезу, запалення, коагуляції і рецепції болю.

Мета – вивчити патогенетичні впливи активації калікреїн-кінінової системи на перебіг первинного ОА за умов коморбідності із гастроентерологічними захворюваннями.

Матеріал і методи. Було обстежено 229 пацієнтів з первинним ОА у коморбідності із ЗСН ПЗ при захворюваннях шлунково-кишкового тракту поза загостренням. Визначали протеолітичну активність плазми, активність калікреїну, прекалікреїну, активність α_1 -інгібітора протеїнази і α_2 -макроглобуліну, активність кінінази-II.

Результати. При дослідженні показників калікреїн-кінінової системи було виявлено найбільшу активацію показників у групі пацієнтів із первинним ОА та хронічним панкреатитом (ХП) ($p < 0,05$), статистично достовірно слабшою була активація калікреїн-кінінової системи у групі пацієнтів із коморбідними гепатобіліарними порушеннями ($p < 0,05$), нижчою – при поєднанні ОА з хронічним гастродуоденітом ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ізольованим ОА була виявлена статистично достовірно найслабша активація калікреїн-кінінової системи серед груп порівняння ($p < 0,05$).

За результатами кореляційно-регресійного аналізу найвищий статистично достовірний рівень кореляційного зв'язку між рівнем фекальної α -еластази та КК було виявлено у групі пацієнтів з коморбідністю первинного ОА та ХП, статистично достовірно нижчий такий – у групі з поєднаними гепатобіліарними порушеннями, а найнижчий – у групі із супутнім хронічним гастродуоденітом.

Висновки. Результати дослідження довели достовірно значимий вплив активації калікреїн-кінінової системи на перебіг первинного ОА за умов коморбідності із нозологіями травної системи із ЗСН ПЗ, а також на поглиблення функціональної недостатності ПЗ за рівнем фекальної α -еластази.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: первинний остеоартроз; зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

Вступ. Остеоартроз (ОА) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань суглобів, яке характеризується прогресуючим перебігом, деформацією суглобів, втратою їх функцій і погіршенням якості життя хворих [1–5]. Ця патологія діагностована у близько 15 % населення в світі, з них 65 % пацієнтів – у віці понад 60 років [2–5]. ОА належить до захворювань із високим рівнем коморбідності [4, 5]. Одними з найчастіших коморбідних станів при ОА є ураження травної системи, які супроводжуються зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗСН ПЗ) [4, 5, 9]. ЗСН ПЗ може бути як наслідком коморбідних нозологій, так і результатом довготривалого лікування первинного ОА препаратами, які мають токсичний вплив на органи шлунково-кишкового тракту [4–9]. Особливою патогенетичною ланкою у прогресуванні перебігу первинного ОА та гастроентерологічних захворювань, що супроводжуються ЗСН ПЗ, є активація калікреїн-кінінової системи [6, 8], яка відіграє надзвичайно важливу роль у регуляції судинного тону, діурезу, запалення, коагуляції і рецепції болю [8, 10]. Біологічно активними її компонентами є поліпептидні гормони – брадикінін і калідин [8, 10]. Ця система є однією з ключових каскадних

протеолітичних систем плазми крові, що разом з ренін-ангіотензиною системою, комплементом і системою згортання крові бере участь у регуляції деяких базисних функцій організму: підтримання артеріального тиску, антигенної сумісності і гемостазу [6, 8, 10]. Перебіг первинного ОА має надзвичайно складні патогенетичні механізми, особливо за умов коморбідності [9, 10]. Вплив калікреїн-кінінової системи на перебіг первинного ОА за умов коморбідності із гастроентерологічними нозологіями, що супроводжуються ЗСН ПЗ, потребує поглибленого вивчення з метою впливу на цю патогенетичну ланку шляхом корекції її параметрів.

Мета – вивчити патогенетичні впливи активації калікреїн-кінінової системи на перебіг первинного ОА за умов коморбідності із гастроентерологічними захворюваннями, що супроводжуються ЗСН ПЗ.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 229 пацієнтів із первинним ОА у коморбідності із ЗСН ПЗ при захворюваннях шлунково-кишкового тракту поза загостренням: хронічним панкреатитом, хронічним некаменевим холециститом, функціональними захворюваннями жовчного міхура і жовчовидільної системи, хронічним гастродуо-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення денітом. Середній вік хворих склав $(58,43 \pm 6,76)$ років (від 27 до 78 років); жінок було 118 (51,53 %), чоловіків – 111 (48,47 %). Контрольну групу склали 30 здорових людей. Критеріями виключення були онкологічні захворювання, гострі та загострення хронічних патологій життєво важливих органів, тяжкий цукровий діабет (ЦД), ЦД 1-го типу, активні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, вірусні гепатити та цирози печінки, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, муковісцидоз.

Діагноз ОА встановлювали на основі діагностичних критеріїв Міжнародної асоціації дослідження ОА (Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (2019)), Американської асоціації ревматологів (ACR (2020)) та Європейської асоціації ревматологів (European League Against Rheumatism, EULAR, 2017). Дослідження суглобів включало огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болю у спокої та при рухах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Симптоми ОА оцінювали також за індексом WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Рентгенологічні стадії ОА оцінювали за класифікацією J. H. Kellgren та J. S. Lawrens.

Для оцінки ЗСН ПЗ визначали вміст фекальної α -еластизи. Фекальну α -еластизу досліджували методом імуноферментного аналізу ELISA.

Протеолітичну активність плазми (ПРА) визначали за гідролізом протамінсульфату. Активність калікреїну (КК) досліджували за допомогою методу, що базується на визначенні кількості пара-нітроаніліну. Прекалікреїн (ПКК) визначали за методом, який базується на визначенні за рівнем аргініну. Активність α_1 -інгібітора протеїнази (α_1 -ІП) і α_2 -макроглобіліну (α_2 -МГ) визначали уніфікованим спектрофотометричним методом. Визначення активності кінінази-II проводили спектрофотометричним методом Фолька.

Пацієнтів було поділено на 4 групи. До 1 групи увійшли пацієнти, які мали ізольований ОА без коморбідності з гастроентерологічними захворюваннями ($n=61$), до 2 групи – пацієнти з коморбідністю ОА і хронічного панкреатиту (ХП) ($n=55$), до 3 групи – пацієнти з ОА і хронічним некаменевим холециститом, функціональними захворюваннями жовчного міхура і жовчновидільної системи ($n=57$), до 4 групи – пацієнти з первинним ОА та хронічним гастродуоденітом ($n=56$).

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли тестом Колмогорова – Смирнова. Для опису даних при нормальному розподілі використовували середнє арифметичне значення і стандартну похибку ($M \pm m$). Оскільки отримані в результаті клінічного дослідження дані мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду, для порівняння груп ми використали непараметричні

методи статистики – U-критерій Манна – Уїтні (для незалежних груп). Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) застосовували переважно для аналізу взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу даних, а при розподілі, що не вважали нормальним, розраховували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R). Оцінювали коефіцієнт кореляції згідно із загальноприйнятими критеріями: $r < 0,3$ – слабкий зв'язок; $r = 0,3 - 0,49$ – помірний; $r = 0,5 - 0,69$ – значний; $r = 0,7 - 0,89$ – сильний; $r > 0,9$ – дуже сильний, близький до функціонального зв'язку. Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та оброблення даних «STATISTICA® 8.0» (StatSoft Inc., США).

Результати та обговорення. Було виявлено зниження фекальної α -еластизи в усіх досліджуваних групах. Найглибша статистично достовірно ЗСН ПЗ спостерігалася у 2 групі, статистично достовірно вищий рівень фекальної α -еластизи спостерігався у 3 групі, порівняно з 2 ($p < 0,05$), проте даний показник був статистично значимо нижчий, ніж у 4 групі ($p < 0,05$). ЗСН ПЗ у 1 групі могла розвинутися на тлі лікування первинного ОА, особливо тривалого застосування нестероїдних протизапальних та інших груп препаратів, які використовуються для зменшення інтенсивності болю і запалення, а також з метою хондропротекції та хондростимуляції.

Найгірший статистично значимо перебіг ОА у досліджуваних групах пацієнтів за сумарним індексом WOMAC спостерігався у 2 групі, порівняно з усіма досліджуваними групами ($p < 0,05$). У третій групі сумарний індекс WOMAC був статистично значимо нижчий, ніж у 2 групі, проте порівняно з 4 групою цей показник був статистично значимо вищим ($p < 0,05$). У 1 групі пацієнтів сумарний індекс WOMAC був статистично достовірно найнижчим ($p < 0,05$), що свідчить про обтяжливий вплив коморбідності на перебіг первинного ОА (табл. 1).

При дослідженні рівня ПРА, який є маркером вивільнення внутрішньоклітинних пептидгідролаз із пошкоджених тканин та показником активності ендогенних протеїназ і посилення в організмі процесів катаболізму, було виявлено найвищий статистично достовірний рівень ПРА в 2 групі, порівняно із такими у пацієнтів інших груп коморбідності ($p < 0,05$). Статистично достовірно нижчий рівень ПРА був у 3 групі, порівняно із таким у 2 групі, проте рівень цього показника був статистично достовірно вищий у даній групі, порівняно з таким 4 групи ($p < 0,05$). Статистично достовірно найнижчий рівень ПРА спостерігався у 1 групі, у пацієнтів з ізольованим первинним ОА ($p < 0,05$),

Таблиця 1. Інтегральні параметри зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і тяжкості первинного остеоартрозу в групах порівняння

Показник	Група порівняння				
	контроль (n=30)	1 група (n=61)	2 група (n=55)	3 група (n=57)	4 група (n=56)
Фекальна α-еластаза, мкг/г	215,7±5,32	171,37±5,65*	67,71±3,89* p ₁₋₂ <0,05	79,56±4,72* p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	84,45±3,11* p ₁₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05
Індекс WOMAC, сумарний, бали	2,38±0,05	69,67±1,54*	79,91±2,42* p ₁₋₂ <0,05	75,43±1,65* p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	72,49±1,19* p ₁₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05

Примітки: 1. * p<0,05 – статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю; 2. p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄ – статистично достовірна відмінність 2, 3 і 4 груп стосовно 1 групи; 3. p₂₋₃, p₂₋₄ – статистично достовірна відмінність 3 і 4 груп стосовно 2 групи; 4. p₃₋₄ – статистично достовірна відмінність 4 групи стосовно 1 групи.

проте він був статистично достовірно вищим, ніж у групі контролю (p<0,05).

Аналогічна ситуація спостерігалася у досліджуваних групах за показником КК, який є маркером підвищення специфічного протеолізу або кініногенезу, що відіграє найбільше значення в утворенні кінінів. Статистично достовірно найвищий рівень КК спостерігався в 2 групі у пацієнтів із коморбідністю первинного ОА і ХП (p<0,05). У 3 групі рівень КК був статистично достовірно нижчим, ніж у 2 групі (p<0,05), проте рівень даного показника був статистично значимо вищий, ніж у 4 групі. Найнижчий статистично достовірний рівень КК було виявлено у 1 групі (p<0,05), проте цей показник був статистично достовірно вищий, ніж у групі контролю (p<0,05).

Рівень ПКК, який є неактивним попередником КК, був статистично достовірно найнижчим у 2 групі, порівняно з іншими досліджуваними групами (p<0,05). У 3 групі рівень ПКК був статистично достовірно вищим, ніж у 2 групі (p<0,05), а у порівнянні з таким 4 групи рівень даного показника був статистично достовірно нижчим (p<0,05). У 1 групі рівень ПКК був статистично достовірно найвищим, порівняно з такими іншими групами порівняння (p<0,05), проте даний показник у 1 групі був статистично достовірно нижчим, ніж у групі контролю (p<0,05).

Аналізуючи показник рівня α₁-ІП, який є маркером реактивного запального процесу, а також ферментом інгібіторного захисту організму у відповідь на активацію кініногенезу, ми виявили статистично достовірно найвищий рівень даного показника у 2 групі, порівняно із такими іншими досліджуваними групами (p<0,05). Рівень даного ферменту в 3 групі був статистично достовірно нижчим, ніж у 2 групі (p<0,05), проте вищим, ніж у 4 групі (p<0,05). Рівень даного показника був статистично достовірно найнижчим у 1-й групі у порівнянні із такими усіх груп порівняння (p<0,05), проте рівень α₁-ІП був статистично достовірно вищим у 1-й групі порівняно з групою контролю (p<0,05).

Також було досліджено рівні α₂-МГ та активності кінінази-II, які є ігібаторними ферментами активації кініногенезу. Було виявлено статистично достовірне зниження α₂-МГ та активності кінінази-II у 2 групі, порівняно з такими у 3 і 4 групах (p<0,05). Статистично достовірної різниці між даними показниками у 3 та 4 групах виявлено не було (p>0,05). Рівні α₂-МГ та активності кінінази-II були статистично достовірно вищими у 1 групі, порівняно з іншими групами (p<0,05), але було виявлено статистично достовірне зниження даних показників у 1 групі, порівняно з групою контролю (p<0,05) (табл. 2).

Таблиця 2. Показники калікреїн-кінінової системи при остеоартриті у групах порівняння за коморбідною патологією травної системи

Показник	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	1 група (n=61)	2 група (n=55)	3 група (n=57)	4 група (n=56)
1	2	3	4	5	6
ПРА, ммоль аргініну/ (год.л)	30,41±0,71	41,32±0,34*	49,24±0,58* p ₁₋₂ <0,05	47,67±0,51* p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	42,67±0,23* p ₁₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05

1	2	3	4	5	6
КК, мкмоль/(хв.л)	54,12±1,43	137,67±2,54*	152,56±1,43* p ₁₋₂ <0,05	147,32±2,65* p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	141,34±2,11* p ₁₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05
ПКК, мкмоль/(хв.л)	74,79±1,89	50,23±1,78*	41,56±1,19* p ₁₋₂ <0,05	44,43±1,67* p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	47,34±1,11* p ₁₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05
α ₁ -ІП, г/л	1,43±0,02	1,55±0,04*	1,75±0,03* p ₁₋₂ <0,05	1,68±0,05* p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	1,63±0,07* p ₁₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05
α ₂ -МГ, г/л	1,45±0,02	1,02±0,03*	0,79±0,02* p ₁₋₂ <0,05	0,85±0,04* p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	0,84±0,05* p ₁₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05
Активність кінінази-ІІ, мкмоль ГК/(хв.л)	271,38±1,45	170,61±5,23*	154,56±4,98* p ₁₋₂ <0,05	164,45±4,76* p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	166,54±4,18* p ₁₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05

Примітки: 1. * p<0,05 – статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю; 2. p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄ – статистично достовірна відмінність 2, 3 і 4 груп стосовно 1 групи; 3. p₂₋₃, p₂₋₄ – статистично достовірна відмінність 3 і 4 груп стосовно 2 групи; 4. p₃₋₄ – статистично достовірна відмінність 4 групи стосовно 1 групи.

Також було проведено кореляційний і регресійний аналіз між ЗСН ПЗ за показником фекальної α-еластази та активністю кініногенезу за показником КК. Було виявлено статистично достовірний кореляційний негативний зв'язок в усіх досліджуваних групах (p<0,05).

У 1 групі був виявлений статистично досто-

вірний помірний негативний кореляційний зв'язок між даними показниками (r=-0,331) (p<0,05). Цей зв'язок був статистично достовірно нижчим, порівняно з аналогічними кореляціями в усіх інших групах порівняння, проте цей зв'язок був статистично достовірно вищим, ніж у групі контролю (рис. 1).

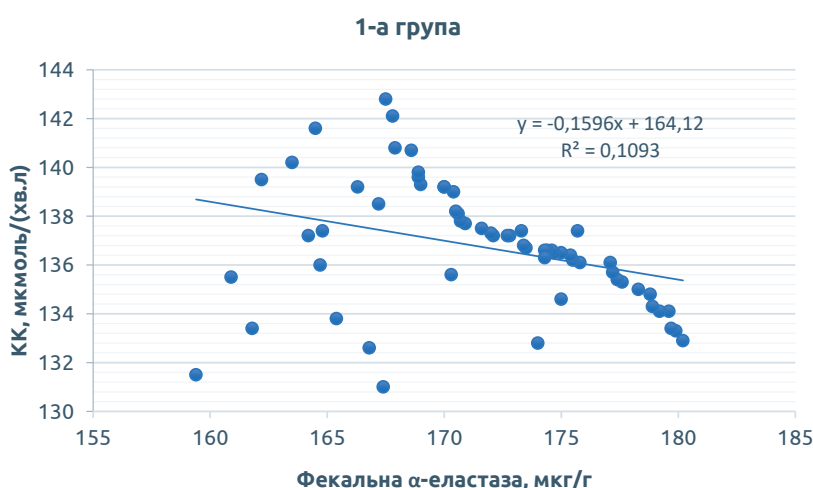


Рис. 1. Взаємозв'язок між рівнями фекальної α-еластази-1 і калікреїну у 1 групі.

Статистично достовірно найвищий негативний кореляційний зв'язок був виявлений у 2 групі

(r=-0,832) (p<0,05), який відповідає сильному кореляційному зв'язку (рис. 2).



Рис. 2. Взаємоз'язок між вмістами фекальної α -еластази-1 і калікреїну в 2 групі.

У 3 групі був виявлений статистично достовірний негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,742$) ($p < 0,05$) (рис. 3), проте він був статистично достовірно слабшим, ніж у 2 групі,

але сильнішим, ніж у 4 групі, у якій було виявлено статистично достовірний значимий негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,568$) ($p < 0,05$) (рис. 4).

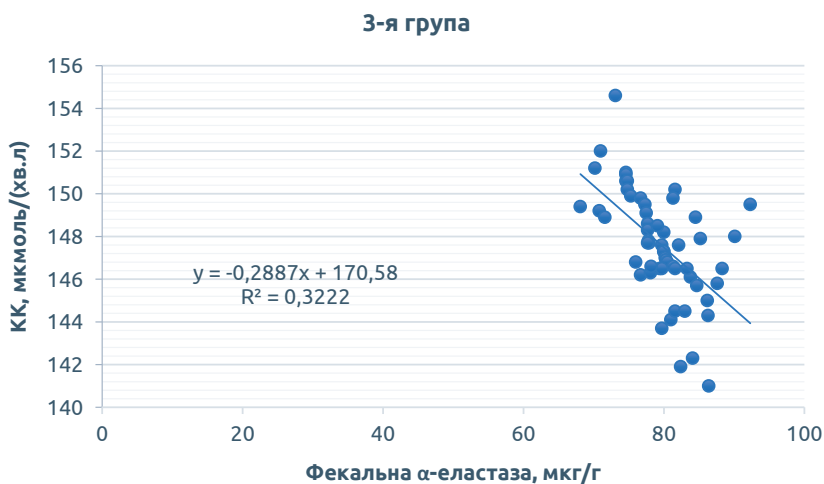


Рис. 3. Взаємоз'язок між рівнями фекальної α -еластази-1 і калікреїну у 3 групі.

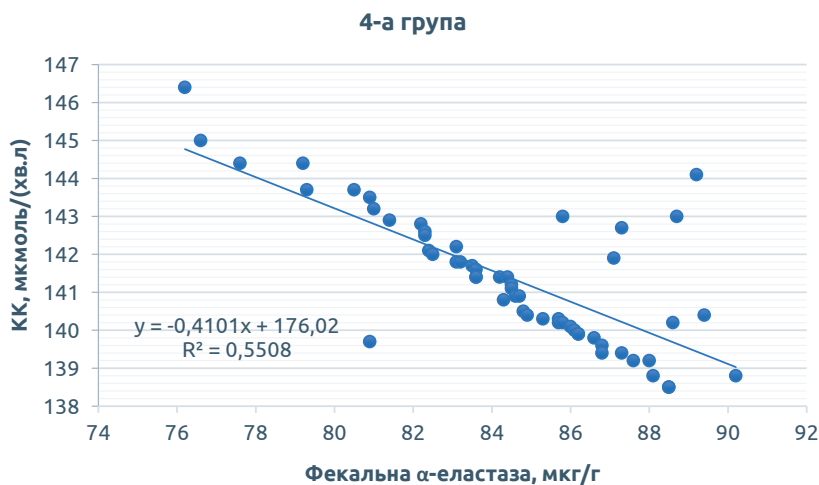


Рис. 4. Взаємоз'язок між рівнями фекальної α -еластази-1 і калікреїну у 4 групі.

Висновки. У результаті дослідження встановлено, що коморбідність первинного ОА із нозологіями травної системи з наявністю екскреторної недостатності підшлункової залози призводить до взаємообтяження клінічного перебігу ОА за індексом WOMAC і глибиною функціональної недостатності ПЗ за вмістом фекальної α -еластази-1 ($p < 0,05$). За зниженням тяжкості клінічного перебігу первинного ОА за індексом WOMAC за коморбідними нозологіями травної системи визначили рейтинг їхнього впливу: ХП ($p < 0,05$), хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчновидільної системи ($p < 0,05$), хронічний гастродуоденіт ($p < 0,05$). Найлегшим клінічний перебіг ОА виявився у групі пацієнтів з ізольованим процесом ($p < 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалася за рівнем ЗСН ПЗ, яка була найглибшою за умов коморбідності первинного ОА та ХП ($p < 0,05$), у групі пацієнтів з первинним ОА та хронічним некаменевим холециститом, функціональними захворюваннями жовчного міхура і жовчновидільної системи було виявлено статистично достовірний легший ступінь ЗСН ПЗ ($p < 0,05$), проте ЗСН ПЗ даної групи, порівняно з групою пацієнтів з первинним ОА та хронічним гастродуоденітом, була статистично достовірно глибшою ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ізольованим первинним ОА також було виявлено ЗСН ПЗ легкого ступеня, що могла бути викликана побічними ефектами протокольної терапії, спрямованої на ліквідацію болю і запалення, а також на регуляцію стану хряща.

При дослідженні показників калікреїн-кінінової системи було виявлено найбільшу активацію показників у групі пацієнтів з первинним ОА та ХП ($p < 0,05$), статистично достовірно слабшою була активація калікреїн-кінінової системи у групі пацієнтів із коморбідними гепатобіліарними порушеннями ($p < 0,05$), нижчою – при поєднанні ОА з хронічним гастродуоденітом ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ізольованим ОА була виявлена статистично достовірно найслабша активація калікреїн-кінінової системи серед груп порівняння ($p < 0,05$).

За результатами кореляційно-регресійного аналізу найвищий статистично достовірний рівень кореляційного зв'язку між рівнем фекальної α -еластази та КК було виявлено у групі пацієнтів з коморбідністю первинного ОА та ХП, статистично достовірно нижчий такий – у групі з поєднаними гепатобіліарними порушеннями, а найнижчий – у групі із супутнім хронічним гастродуоденітом.

Результати дослідження довели достовірно значимий вплив активації калікреїн-кінінової системи на перебіг первинного ОА за умов коморбідності із нозологіями травної системи із ЗСН ПЗ, а також на поглиблення функціональної недостатності ПЗ за рівнем фекальної α -еластази. Це мотивує у подальшому провести розробку методик лікування із додатковим включенням до протокольної терапії засобів для гармонізації стану калікреїн-кінінової системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis / R. R. Bannuru, M. C. Osani, E. E. Vaysbrot [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2019. – Vol. 27 (11). – P. 1578–1589.
2. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis / G. Sakellariou, P. G. Conaghan, W. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76 (9). – P. 1484–1494.
3. Osteoarthritis / S. Glyn-Jones, A. J. R. Palmer, R. Agricola [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386 (9991). – P. 376–387.
4. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis / L. S. Babinets, I. M. Halabitska, I. O. Borovyk [et al.] // *Wiad. Lek. (Warsaw, Poland)*. – 2020. – Vol. 73 (10). – P. 2238–2240.
5. The relevance of kalikrein-kinin system via activation of B2 receptor in LPS-induced fever in rats / D. D. M. Soares, D. R. Santos, C. Rummel [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 126. – P. 84–96.
6. Babinets L. S. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency / L. S. Babinets, I. M. Halabitska // *Lekarsky Obzor*. – 2020. – Vol. 69 (1). – P. 7–10.
7. The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and exocrine insufficiency of pancreas / L. S. Babinets, I. M. Halabitska, Y. Y. Kotsaba [et al.] // *Wiad. Lek. (Warsaw, Poland)*. – 2018. – Vol. 71 (2 pt 1). – P. 273–276.
8. Babinets L. S. Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency / L. S. Babinets, I. M. Halabitska // *Lekarsky Obzor*. – 2021. – Vol. 70 (2). – P. 62–64.
9. Tamer T. M. Hyaluronan and synovial joint: function, distribution and healing / T. M. Tamer // *Interdiscip. Toxicol.* – 2013. – Vol. 6 (3). – P. 111–125.
10. Molecular mechanism of osteoarthritis by multi-chip combination analysis / R. Weiming, Y. Changshen, D. Kan [et al.] // *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. – 2021. – Issue 26. – P. 4223–4229.

REFERENCES

1. Bannuru, R.R., Osani, M.C., Vaysbrot, E.E., Arden, N.K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S.M.A., ..., & McAlindon, T.E. (2019). OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 27 (11), 1578-1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
2. Sakellariou, G., Conaghan, P.G., Zhang, W., Bijlsma, J.W.J., Boyesen, P., D'Agostino, M.A., ..., & Iagnocco, A. (2017). EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 76 (9), 1484-1494. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210815.
3. Glyn-Jones, S., Palmer, A.J., Agricola, R., Price, A.J., Vincent, T.L., Weinans, H., & Carr, A.J. (2015). Osteoarthritis. *Lancet*, 386 (9991), 376-387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
4. Babinets, L.S., Halabitska, I.M., Borovyk, I.O., Redkva, O.V., Sasyk, H.M. (2020). The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiad. Lek. (Warsaw, Poland: 1960)*, 73 (10), 2238-2240.
5. Soares, D.M., Santos, D.R., Rummel, C., Ott, D., Melo, M.C.C., Roth, J., ..., & Souza, G.E.P. (2017). The relevance of kalikrein-kinin system via activation of B2 receptor in LPS-induced fever in rats. *Neuropharmacology*, 126, 84-96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.019.
6. Babinets, L.S., & Halabitska, I.M. (2020). Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor*, 69 (1), 7-10.
7. Babinets, L.S., Halabitska, I.M., Kotsaba, Y.Y., Borovyk, I.O., Migenko, B.O., Ryabokon, S.S., & Tsybulska, L.S. (2018). The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and exocrine insufficiency of pancreas. *Wiad. Lek. (Warsaw, Poland: 1960)*, 71 (2 pt 1), 273-276.
8. Babinets, L.S., & Halabitska, I.M. (2021). Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency *Lekarsky Obzor*, 70 (2), 62-64.
9. Tamer, T.M. (2013). Hyaluronan and synovial joint: function, distribution and healing. *Interdiscip. Toxicol.*, 6 (3), 111-125. DOI: 10.2478/intox-2013-0019.
10. Weiming, R., Changshen, Y., Kan, D., Zhixian, L., Qijie, M., & Jinrong, G. (2021). Molecular mechanism of osteoarthritis by multi-hip combination analysis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 26, 4223-4229.

INFLUENCE OF NOSOLOGIES COMORBIDITY OF THE DIGESTIVE SYSTEM ON THE CLINICAL COURSE OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS AND FUNCTIONAL CAPACITY OF THE PANCREAS

©L. S. Babinets, I. M. Halabitska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. A special pathogenetic link in the progression of primary osteoarthritis (OA) and gastrointestinal diseases accompanied by exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is activating the kallikrein-kinin system, which plays an extremely important role in the regulation of vascular tone, diuresis, inflammation, coagulation, and pain reception.

The aim – to study the pathogenetic effects of the activation of the kallikrein-kinin system on the course of primary OA under conditions of comorbidity with gastrointestinal diseases.

Material and Methods. We examined 229 patients with primary OA in comorbidity with EPI of the pancreas in diseases of the gastrointestinal tract without exacerbation. Proteolytic activity of plasma, the activity of kallikrein, prekallikrein, the activity of α 1-inhibitor of proteinases and α 2-macroglobulin, activity of kininase-II were determined.

Results. The study of the kallikrein-kinin system revealed the highest activation of indicators in the group of patients with primary OA and chronic pancreatitis (CP) ($p < 0.05$), statistically significantly weaker activation of the kallikrein-kinin system in the group of patients with comorbid hepatobiliary disorders ($p < 0.05$), lower – when combining OA with chronic gastroduodenitis ($p < 0.05$). In the group of patients with isolated OA, the weakest activation of the kallikrein-kinin system among the comparison groups ($p < 0.05$).

According to the results of correlation-regression analysis, the highest statistically significant level of correlation between the level of fecal α -elastase and CC was found in the group of patients with comorbidity of primary OA and CP, statistically significantly lower in the group with combined hepatobiliary disorders, and the lowest in the group with concomitant chronic gastroduodenitis.

Conclusions. The study results proved a significant effect of kallikrein-kinin system activation on the course of primary OA under conditions of comorbidity with nosologies of the digestive system with EPI of the pancreas and on the deepening of functional insufficiency of the pancreas by fecal α -elastase.

KEY WORDS: primary osteoarthritis; exocrine insufficiency of the pancreas.

Отримано 17.09.2021