

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.102
 УДК 616.37-002.2-07-085.244.036.8

Хухліна О.С., Дудка І.В., Дудка Т.В., Смандич В.С.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТРАЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці

Проведені дослідження патогенезу хронічного панкреатиту доводять важливу роль системного запалення, чинників протеїназо-інгібіторної системи із зростанням пошкоджуючого впливу системного протеолізу, порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, змін ліпідного та білкового спектру крові, які у сукупності сприяють гальмуванню репаративних процесів та активації процесів фіброзування підшлункової залози. Мета дослідження. Встановити ефективність застосування Антралю у лікуванні хронічного панкреатиту у фазі загострення на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу хронічного панкреатиту та структурно-функціональних порушень підшлункової залози. Матеріал та методи. Обстежено 52 хворих на хронічний панкреатит змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості. Перша група (група 1, контрольна) – 24 особи, отримувала базисне лікування упродовж 30 днів. Основна (група 2) – 28 осіб, крім базисної терапії отримувала Антраль (Фармак ОАО, Київ) по 1 таблетці (200 мг) 3 рази на день упродовж 30 днів. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Результати дослідження. Через 4 тижні від початку терапії астено-вегетативний синдром значно меншої інтенсивності зберігався лише у 2 осіб (7,1%) 2 групи, тоді як в 1 групі він залишався у 17 хворих. У той же термін у всіх хворих 2 групи (100,0%) зникли біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці, біль у лівій та правій підреберній ділянці, а також практично не турбувала нудота. Позитивним проявом ефективності лікування було відновлення фізичної працездатності у 100,0% хворих 2 групи. Аналізуючи показники, які характеризують фазу загострення хронічного панкреатиту, слід зазначити вищу ефективність лікувальної програми у хворих 2 групи. Так, динамічні показники активності α -амілази у крові на тлі встановленої до лікування гіперферментемії у фазі загострення хронічного панкреатиту після 30 днів лікування істотно знизились в обох групах спостереження, однак у хворих 2 групи синдром відхилення ферментів у кров був усунутий у 100% пацієнтів, у той час, як у 1 групі – лише у 58,3%. Динаміка показників синдрому запалення у хворих на хронічний панкреатит (за вмістом у крові С-реактивного протеїну) вказує на його повне усунення у 96,4% пацієнтів 2 групи проти 29,2% хворих 1 групи. Аналіз динамічних показників вмісту еластази-1 у випорожненнях пацієнтів з хронічним панкреатитом на 30-й день лікування вказує на істотне зростання показника лише в 2 групі спостереження. Встановлено відновлення секреторної здатності підшлункової залози у 78,6% хворих 2 групи проти 20,8% хворих 1 групи. Висновки. Комплексна терапія хворих на хронічний панкреатит із застосуванням Антралю на тлі комплексної терапії призвела до швидшого, у порівнянні з лише традиційною терапією, досягнення клінічної ремісії хронічного панкреатиту, усунення запального набряку підшлункової залози, гіперферментемії, запалення, відновлення зовнішньої секреції підшлункової залози.

Ключові слова: хронічний панкреатит, клініка, протеоліз, еластаза-1, фіброзування.

Вступ

Актуальність проблеми ведення пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) останніми роками істотно зростає і продовжує зростати в силу багатьох причин [3, 6, 11, 18]. Сумація та понтенціювання несприятливих ефектів чинників ризику та дія етіологічних факторів ХП сприяють зростанню захворюваності на ХП та його прогресуючому перебігу із порушенням зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ), розвитку мальдігестії, мальабсорбції, трофологічної недостатності хворих з порушенням усіх видів обміну [3, 6, 10, 13, 14, 18, 22, 23]. Проведені дослідження ланок патогенезу ХП за умов ізольованого перебігу та за умов різноманітної коморбідності доводять важливу роль системного запалення [8, 16, 17, 22, 23], дисбалансу протапротизапальних цитокінів [8, 11, 14, 16, 17, 23], чинників протеїназо-інгібіторної системи із зростанням пошкоджуючого впливу системного протеолізу [1, 6, 11, 14, 15, 20], порушення окси-

дантно-антиоксидантного гомеостазу із активацією оксидативного та нітрозативного стресу на тлі дефіциту природних антиоксидантів та агентів детоксикації [1, 2, 6, 12, 19, 21], що сприяє розвитку ендогенної інтоксикації, яка зростає на тлі супровідного дисбіозу товстої кишки [1, 6, 11, 22]; гіперглікемії на тлі формування панкреатогенного цукрового діабету (ЦД) 3с типу [3, 8], змін ліпідного та білкового спектру крові [6, 8, 11], дисбалансу білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу [8, 15, 18, 19, 23], які у сукупності сприяють прискоренню апоптозу ацинарного епітелію, його цитолізу, гальмуванню репаративних процесів та активації процесів фіброзування ПЗ [1, 3, 8, 15, 22, 23].

Таким чином, для корекції встановлених змін внаслідок згаданих вище і наразі ще не відомих механізмів, логічним, на нашу думку, було б внесення до протоколу лікування хворих на ХП потужних антиоксидантів із протизапальними властивостями. Одним із вітчизняних препаратів, який володіє подібними ефектами є Антраль –

оригінальний універсальний цитопротектор з вираженою мембраностабілізуючою, антиоксидантною, протизапальною та імунomodulівною дією, який широко апробований в клініці гастроентерології та гепатології [1, 4, 5, 7, 9, 11]. Зазначені в інструкції фармакологічні ефекти Антралю зумовлені його хімічною структурою. Він є комплексною сполукою алюмінію з мефенаміною кислотою (похідна антранілової кислоти), що забезпечує виражені протизапальні властивості препарату [1]. Водночас, засіб не володіє жовчогінною дією, що дозволяє апробувати його в клініці панкреатології пацієнтам з ХП у фазі загострення.

Мета дослідження

Встановити ефективність застосування Антралю у лікуванні хронічного панкреатиту (ХП) у фазі загострення на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу ХП та структурно-функціональних порушень підшлункової залози.

Матеріал та методи

Обстежено 52 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості. Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою було сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив $(41,3 \pm 4,5)$ років. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Перша група (група 1, контрольна) – 24 особи, отримувала адаптовану дієту 5п, реосорбілакт 400 мл в/в №5, рабепразол (20 мг 2 рази на добу), платифіліну гідротартрат 0,2% 1 мл п/ш N10, поліферментний (креон 20 тис. ОД 2 рази в день) препарат упродовж 10 днів у стаціонарі. На амбулаторному етапі пацієнти отримували спазмолітичний (мебеверину гідрохлорид) та поліферментний препарат (креон) упродовж 20 днів. Основна (група 2) (28 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала Антраль (Фармак ОАО, Київ) по 1 таблетці (200 мг) 3 рази на день упродовж 30 днів.

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005р., який був оновлений наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014р. Для класифікації та рубрикації випадків ХП використовувалась Міжнародна статистична класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду (К 86.1 Хронічний панкреатит). Дизайн досліджень передбачав клінічні, лабораторні, біохімічні дослідження крові (активність α -амілази у крові), імуноферментні методи (ІФА) (аналіз калу на вміст еластази-1), біохімічний аналіз дуоденального вмісту (активність ферментів ПЗ), копрограму, ультрасонографію (УСГ) ПЗ.

Аналіз клінічних, УСГ проявів ХП, біохімічних (α -амілаза крові), лабораторних показників функціонального стану ПЗ проводили за загально-

прийнятими методиками, які досліджували в динаміці через 30 днів лікування. Комплексне УСГ дослідження виконували на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea» (Biomedica, Італія) конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц. Вміст С-реактивного протеїну в сироватці крові – латексним методом за допомогою набору «НВЛ Гранум» (Україна). У хворих вивчали показники фекальної панкреатичної еластази-1 методом ІФА на імуноферментному аналізаторі «Labsystems Multiskan MS» (Нідерланди).

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Для виявлення ефективності застосування Антралю використовували методику розрахунку показника відношення шансів – Odds Ratio (OR) та визначення його 95% довірчого інтервалу (ДІ). Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз впливу запропонованої терапії хворим на ХП (група 2) на перебіг захворювання у порівнянні із 1 групою виявив наступні результати (табл. 1). Через 4 тижні від початку терапії астено-вегетативний синдром значно меншої інтенсивності зберігався лише у 2 осіб (7,1%) 2 групи, тоді як в 1 групі він залишався у 17 хворих (70,8%) (OR=3,18, 95% ДІ 1,18-8,63). У той же термін у всіх хворих 2 групи (100,0%) зникли біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці (проти 14 (58,3%) у 1 групі (OR=1,71, 95% ДІ 0,74-3,98), біль у лівій підреберній ділянці (100,0% проти 9 (37,5%) (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75), біль у правій підреберній ділянці (100,0% проти 16 (66,7%) (OR=1,50, 95% ДІ 0,66-3,41), а також практично не турбувала нудота (у 28 хворих (100,0%) проти 14 (58,3%) відповідно у 1 групі) (OR=1,71, 95% ДІ 0,74-3,98), що продовжувало спостерігатися у частини хворих 1 групи на 30-й день лікування. Порівняльна динаміка проявів диспепсичного синдрому (сухість в роті, здуття живота) вказує на те, що у хворих 2 групи ці прояви суб'єктивно зменшились у більшій кількості пацієнтів, яка відрізнялася від показника у 1 групі у межах 1,8 рази (OR=1,84, 95% ДІ 0,62-5,25) та 3,1 рази (OR=3,06, 95% ДІ 1,13-8,32) відповідно ($p < 0,05$) (див. табл. 1). Позитивним проявом ефективності лікування було відновлення фізичної працездатності у 100,0% хворих 2 групи проти 9 (37,5%) хворих 1 групи (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75), що можна пояснити активни-

ми протизапальними та енергетонічними властивостями Антралю.

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

Ультрасонографічні показники розмірів ПЗ також змінилися не рівнозначно: у хворих 2 групи у 100,0% пацієнтів усунуто набряк ПЗ як у ділянці голівки, так і ділянці тіла та хвоста ПЗ, у той час, як у хворих 1 групи зберігався набряк та збільшення голівки ПЗ у 8 осіб (33,3%) (OR1,50, 95% ДІ 0,66-3,41), а у 15 осіб (62,5%) залишався набряк тіла та хвоста ПЗ (OR 2,67, 95% ДІ 1,05-6,75, $p<0,05$). За інтенсивністю зменшення запального набряку хвоста ПЗ у групах порівняння результат лікування у хворих 2 групи перевищував показник у хворих 1 групи у 2,7 рази

($p<0,05$). Таким чином, ми дійшли висновку про те, що Антраль має потужні протизапальні, протинабрякові, модифікуючі структуру ПЗ властивості відносно зменшення її запальної інфільтрації, що потенціює вплив традиційної терапії ХП.

Аналізуючи показники, які характеризують фазу загострення ХП, слід зазначити вищу ефективність лікувальної програми у хворих 2 групи (див. табл. 1). Так, динамічні показники активності α -амілази у крові на тлі встановленої до лікування гіперферментемії у фазі загострення ХП після 30 днів лікування істотно знизились в обох групах спостереження (див. табл. 1), однак у хворих 2 групи синдром відхилення ферментів у кров був усунутий у 100,0% пацієнтів, у той час, як у 1 групі – лише у 58,3% (OR1,71, 95% ДІ 0,74-3,98).

Таблиця 1

Ефективність корекції клінічних симптомів хронічного панкреатиту (у балах) через 30 днів лікування, ($M\pm m$)

Клінічний симптом	Групи обстежених хворих				OR	
	Група 1, n=24		Група 2, n=28		OR	ДІ
	n	%	n	%		
Астено-вегетативний синдром (відсутній)	7	29,2	26	92,9	3,18	1,18-8,63*
Працездатність (відновилася)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Сухість в роті (не турбує)	7	29,2	15	53,6	1,84	0,62-5,25
Нудота (не турбує)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Здуття живота (не турбує)	7	29,2	25	89,3	3,06	1,13-8,32*
Біль у лівій підреберній ділянці (відсутній)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Біль у правій підреберній ділянці (відсутній)	16	66,7	28	100,0	1,50	0,66-3,41
Відчуття важкості, біль в епігастральній ділянці оперізуючого характеру (відсутні)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Поліфекалія, стеаторея (відсутня)	14	58,3	27	96,4	1,65	0,71-3,85
Набряк голівки ПЗ (відсутній)	16	66,7	28	100,0	1,50	0,66-3,41
Набряк тіла і хвоста ПЗ (відсутній)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Синдром гіперферментемії (α -амілаза) (усунутий)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Запалення (>С-реактивний протеїн) (усунуто)	7	29,2	27	96,4	3,22	1,22-8,94*
ЗСН ПЗ (<еластаза-1 калу) (усунута)	5	20,8	22	78,6	3,77	1,24-11,49*

Примітки: 1. OR між показником частоти синдрому після лікування у 1 та 2 групі;

2. * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником частоти синдрому після лікування у 1 групі ($p<0,05$)

Динаміка показників синдрому запалення у хворих на ХП (за вмістом у крові С-реактивного протеїну) вказує на його повне усунення у 96,4% пацієнтів 2 групи проти 29,2% хворих 1 групи (OR3,22, 95% ДІ 1,22-8,94), ($p<0,05$) (див. табл. 1). Даний факт свідчить про вірогідний протизапальний ефект терапії, підсиленої додаванням Антралю упродовж 1 місяця лікування.

Аналіз динамічних показників вмісту еластази-1 у випорожненнях пацієнтів з ХП, враховуючи встановлений переважаючий гіпосекреторний

тип секреції ПЗ, на 30-й день лікування вказує на істотне зростання показника лише в 2 групі спостереження (див. табл. 1). Встановлено відновлення секреторної здатності ПЗ у 78,6% хворих 2 групи проти 20,8% хворих 1 групи (OR=3,77, 95% ДІ 1,24-11,49), що можна пояснити потужними протизапальними, антиоксидантними та регенераторними властивостями Антралю [1, 4, 5, 7].

Таким чином, застосування Антралю у комплексній терапії ХП є абсолютно доцільним і об-

ґрунтованим, оскільки справляє протизапальний, протинабряковий ефекти, активно усуває синдром гіперферментемії без застосування інгібіторів протеїназ та аналогів соматостатину, і, водночас, стимулює зовнішню секреторну функцію ПЗ.

Висновок

Комплексна терапія хворих на хронічний панкреатит із застосуванням Антралю на тлі комплексної терапії призвела до швидшого у порівнянні з лише традиційною терапією досягнення клінічної ремісії хронічного панкреатиту: усунення клінічних синдромів (астено-вегетативного (OR=3,18) ($p<0,05$), болю у лівій підреберній ділянці (OR=2,67) ($p<0,05$), здуття живота (OR=3,06) ($p<0,05$)), відновлення працездатності (OR=2,67) ($p<0,05$), усунення запального набряку підшлункової залози (OR=2,67) ($p<0,05$), гіперферментемії (OR=1,71), запалення (зниження вмісту С-реактивного протеїну) (OR=3,22) ($p<0,05$), відновлення зовнішньої секреції підшлункової залози (підвищення вмісту еластази-1 в калі) (OR=3,77) ($p<0,05$).

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження впливу Антралю на стан чинників антиоксидантного захисту, інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, нітрозативного стресу, інтенсивність нітрозитивного стресу у динаміці лікування хворих на хронічний панкреатиту у фазі загострення.

Література

- Anokhina HA, Romanenko MS, Herasymenko OM, Kopylovskaya TO. Patohenetychne obgruntuvannya zastosuvannya Antralyu v likuvanni patsiyentiv iz khronichnymy zakhvoryuvannyamy pidshlunkovoyi zalozy [Pathogenetic justification for the use of Antral in the treatment of patients with chronic pancreatic diseases]. *Zdorov'ya Ukrainy. Tematychnyy nomer «Hastroenterolohiya, hepatolohiya, koloproktolohiya»*. 2016; 3 (41): 54-5. (Ukrainian)
- Horbunov AA. Horbunov AA. Substantiation of the use of Antral in the treatment of patients with chronic pancreatic diseases. *Zdorov'ya Ukrainy. Tematychnyy nomer «Hastroenterolohiya, hepatolohiya, koloproktolohiya»*. 2016; 3 (41): 54-5. (Ukrainian)
- Gubergits NB, Belyayeva NV, Zubov AD, et al. Novosti mirovoy pankreatologii (po materialam ob'yedinennoy vstrechi Mezhdunarodnoy Assotsiatsii pankreatologov, Yaponskogo pankreatologicheskogo obshchestva, Aziatsko-Tikhokeanskoy assotsiatsii pankreatologov, Sendai, Yaponiya, avgust 2016 g.) [World Pancreatology News (based on a joint meeting of the International Association of Pancreatologists, Japan Pancreatological Society, Asia-Pacific Association of Pancreatologists, Sendai, Japan, August 2016)]. *Vestnik kluba pankreatologov*. 2017; 1 (34): 5-12.
- Dashchuk AM, Chypyzhenko VA, Chernykova LY y dr. Éfektivnost' hepatoprotektora Antral' v sostave kompleksnoy terapiy bol'nykh psoryazom [The effectiveness of hepatoprotector Antral in the composition of complex therapy of patients with psoriasis]. *Aktual'ni problemy dermatolohiyi, venerolohiyi ta VIL/SNID-infektsiyi: materialy naukovykh-praktychnoy konferentsiyi (z mizhnarodnoy uchastyu), prysvyachenoyi 130-richchyu kafedry dermatolohiyi, venerolohiyi i SNIDu, 2014 chervnya 18-19; Kharkiv*. 2014. 82-6. (Ukrainian)
- Derbak MA, Arkhiy EY, Koval' VYu, Derbak YaS. Vykorystannya antralyu v kompleksniy terapiy khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt iz suputnim steatozom pechinky [Antral usage in the treatment of patients with chc with concomitant liver steatosis].

- Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Seriya Medytsyna. 2011; 2 (41): 304-7. (Ukrainian)
- Zvyahyntseva TD, Sharhorod II. Khronycheskyy pankreatyt: sovremennyye kontseptyy patoheneza, dyahnostyky y lechenyya [Chronic pancreatitis: current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Skhidnoyevropeys'ky zhurnal vnutrishn'oyi ta simeynoyi medytsyny*. 2015; 1: 10-16. (Ukrainian)
- Kiriyenko VT, Potiy VV. Efektivnist' Antralyu u khvorykh na khronichnyy hepatyt C [Efficiency of Antral in patients with chronic hepatitis C]. *Visnyk naukovykh doslidzen'*. 2015; 3: 28-30. (Ukrainian)
- Kolesnikova OV. Khronichnyy pankreatyt pry osoblyvomu typi tsukrovoho diabetu: pytannya diahnostyky, perebihu, korektsiyi [Chronic pancreatitis in a particular type of diabetes: issues of diagnosis, course, correction]. *Suchasna hastroenterolohiya*. 2019; 6 (110):59-67. (Ukrainian)
- Kharchenko NV, Anokhina HA, Chekman SI et al. Hepatoprotektory v likuvanni zakhvoryuvan' pechinky: kliniko-biokhimični mekhanizmy diyi [Hepatoprotectors in the treatment of liver diseases: clinical and biochemical mechanisms of action]. *Novosti medytsyny y farmatsyyi. Hastroenterolohyya*. 2013; 457. (Ukrainian)
- Khukhlina OS, Smandych VS, Antoniv AA, et al. Patohenetychne obgruntuvannya kompleksnoho likuvannya khvorykh na khronichnyy pankreatyt, komorbidnyy iz osteoartrozom ta ozhyrinniam, shchodo korektsiyi rozladiv proteynazo-inhibitoryy systemy ta obminu komponentiv spoluchnoy tkany [Pathogenetic substantiation of comprehensive treatment of patients with chronic pancreatitis combined with osteoarthritis and obesity concerning the correction of the disorders in the proteinase inhibitor system and metabolism of the connective tissue components]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2017; 62(4): 88-96. (Ukrainian)
- Khukhlina OS, Smandych VS. Khronichnyy pankreatyt ta ozhyrinnya: mekhanizmy vzayemoob'iazhennya, osoblyvosti klinichnoho perebihu, optymizatsiya likuvannya [Chronic pancreatitis and obesity: mechanisms of mutual burden, clinical features, optimization of treatment]. *Monohrafiya. Chernivtsi*; 2017. 152 s. (Ukrainian)
- Khukhlina OS, Ursul OO, Haydychuk VS. Vplyv ekzogennoho hlutyonu na systemu protyoksydantnoho zakhytu orhanizmu pry komorbidnomu perebihu khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen' i khronichnoho pankreatytu [Infl uence 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]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*. 2015;(4): 92-4. (Ukrainian)
- Shevchenko BF, Babiy AM, Tatarchuk OM, et al. Funktsional'nyy stan pidshlunkovoyi zalozy pry khronichnomu pankreatyti [Functional features of the pancreas during chronic pancreatitis]. *Hastroenterolohiya*. 2016; 61(3): 39-45. doi: 10.22141/2308-2097.3.61.2016.79157. (Ukrainian)
- Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(42): 7231-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.
- Khukhlina OS, Smandych VS. Condition component of connective tissue and systemic proteolysis in patients with chronic pancreatitis and obesity. *Буковинський медичний вісник*. 2017; 21(1): 173-7.
- Lesina M, Wörmann SM, Neuhöfer P, et al. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin Immunol*. 2014; 26(1): 80-7. doi: 10.1016/j.smim.2014.01.002.
- Nishida A, Andoh A, Imaeda H. Expression of interleukin 1-like cytokine interleukin 33 and its receptor complex (ST2L and IL1RAcP) in human pancreatic myofibroblasts. *Gut*. 2010; 59(4): 531-41. doi: 10.1136/gut.2009.193599.
- Pujahari AK. Chronic pancreatitis: a review. *Indian J Surg*. 2015; 77 (Suppl 3):1348-58. doi: 10.1007/s12262-015-1221-z.
- Ryu GR, Lee E, Chun HJ, et al. Oxidative stress plays a role in high glucose-induced activation of pancreatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 439 (2): 258-263. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.08.046.
- Smandych VS, Khukhlina OS. Interrelation of disorders of the proteinase inhibitory system and the connective tissue components in pathogenesis of chronic pancreatitis progressing in patients with obesity. *The unity of science*. February, 2016. 114-7.
- Ursul OO, Khukhlina OS, Smandych VS. Pathogenetic influence of antioxidant and enzymotherapy on comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis. *Materialy V mezhdunarodnoy nauchno-praktycheskoy konferentsiyi «Fundamental'nyye i prikladnyye nauki segodnya» (30-31 marta 2015 g., North Charleston, USA)*. 2015; 3: 18-23.
- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016; 16(2): 218-224.
- Xue J, Sharma V, Hsieh MH, et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat Commun*. 2015; 6: 7158. doi: 10.1038/ncomms8158.

Реферат

КЛІНІЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТРАЛЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Хухліна О.С., Дудка І.В., Дудка Т.В., Смандич В.С.

Ключевые слова: хронический панкреатит, клиника, протеолиз, эластаза-1, фиброзирование.

Проведенные исследования патогенеза хронического панкреатита доказывают важную роль системного воспаления, факторов протеиназо-ингибиторной системы с повышением повреждающего воздействия системного протеолиза, нарушения оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, изменений липидного и белкового спектра крови, которые в совокупности способствуют торможению репаративных процессов и активации процессов фиброзирования поджелудочной железы. Цель исследования. Установить эффективность применения Антраля в лечении хронического панкреатита в фазе обострения на основании комплексной оценки клинического течения хронического панкреатита и структурно-функциональных нарушений поджелудочной железы. Материал и методы. Обследовано 52 больных хроническим панкреатитом смешанной этиологии в фазе обострения средней тяжести. Первая группа (группа 1, контрольная) - 24 человека, получала базисное лечение в течение 30 дней. Основная группа (группа 2) - 28 человек, кроме базисной терапии получала Антраль (Фармак ОАО, Киев) по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в день в течение 30 дней. Группу сравнения составили 30 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Результаты исследования. Через 4 недели после начала терапии астено-вегетативный синдром значительно меньшей интенсивности сохранялся лишь у 2 человек (7,1%) 2 группы, тогда как в 1 группе он оставался у 17 больных. В тот же срок у всех больных 2 группы (100,0%) исчезли боль и чувство тяжести в эпигастральной области, боли в левой и правой подреберной области, а также практически не беспокоила тошнота. Положительным проявлением эффективности лечения было восстановление физической работоспособности в 100,0% больных 2 группы. Анализируя показатели, характеризующие фазу обострения хронического панкреатита, следует отметить высокую эффективность лечебной программы у больных 2 группы. Так, динамические показатели активности α -амилазы в крови на фоне установленной до лечения гиперферментемии в фазе обострения хронического панкреатита после 30 дней лечения существенно снизились в обеих группах наблюдения, однако у больных 2 группы синдром отклонения ферментов в кровь был устранен у 100% пациентов, в то время, как в 1 группе - только в 58,3%. Динамика показателей синдрома воспаления у больных хроническим панкреатитом (по содержанию в крови С-реактивного протеина) указывает на его полное устранение в 96,4% пациентов 2 группы против 29,2% больных 1 группы. Анализ динамических показателей содержания эластазы-1 в кале пациентов с хроническим панкреатитом на 30-й день лечения указывает на существенное повышение показателя только во 2 группе наблюдения. Установлено восстановления секреторной способности поджелудочной железы в 78,6% больных 2 группы против 20,8% больных 1 группы. Выводы. Комплексная терапия больных хроническим панкреатитом с применением Антраля на фоне комплексной терапии привела к быстрому, по сравнению с только традиционной терапией, достижению клинической ремиссии хронического панкреатита, устранению воспалительного отека поджелудочной железы, гиперферментемии, воспаления, восстановлению внешней секреции поджелудочной железы.

Summary

CLINICAL EFFECTIVENESS OF ANTRAL IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Khukhina O. S., Dudka I. V., Dudka T. V., Smandych V. S.

Key words: chronic pancreatitis, clinic, proteolysis, elastase-1, fibrosis.

The studies on the pathogenesis of chronic pancreatitis (CP) have proven the important role of systemic inflammation, factors of proteinase-inhibitory system with increasing damaging effects of systemic proteolysis, disturbance of oxidant-antioxidant homeostasis, changes in blood lipid and protein spectroscopic processes that collectively contribute to inhibition of reparative processes and the activation of pancreatic fibrosis processes. The aim of this study was to determine the effectiveness of applying Antral medicine in the treatment of CP in the exacerbation phase on the basis of a comprehensive assessment of clinical course of CP and structural and functional disorders of the pancreas. Material and methods. 52 patients with CP of mixed aetiology were examined in the exacerbation phase of moderate severity. The first group (group 1, control) included 24 people, who received standard treatment within 30 days. The main group (group 2) involved 28 people, who in addition to the standard therapy took Antral (Pharmak OAO, Kyiv) in a dose of 1 tablet (200 mg) 3 times a day for 30 days. The comparison group consisted of 30 healthy individuals of the same age and sex. Results. In 4 weeks since the beginning of the therapy, the astheno-vegetative syndrome was found as significantly less manifested in only 2 people (7.1%) of the 2 groups, whereas in the 1 group it remained in 17 patients. At the same time in all patients of group 2 (100.0%) the pain and feeling of heaviness in the epigastric region, pain in the left and right subcostal area were disappeared, they did not complain of nausea.

The restoration of physical performance in 100.0% of patients in the 2 group can be regarded as a positive manifestation of the therapy efficacy. Analyzing the indicators, which characterize the phase of CP

exacerbation, it is necessary to note the patients of the 2 group demonstrated higher efficacy of their treatment program. Thus, dynamic indicators of blood α -amylase activity against the background of hyperfermentemia diagnosed prior the treatment and in the phase of CP exacerbation significantly decreased in both groups of observation on the 30th day of the therapy; the syndrome of enzyme rejection in the blood was eliminated in 100% of patients of the 2 groups; whereas in group 1 this was observed only in 58.3% of the patients. The dynamic of indicators of the inflammation syndrome in patients with CP (by blood C-reactive protein content) indicates its complete elimination in 96.4% of the patients in group 2 vs. 29.2% of the patients in group 1. Analysis of the dynamic indicators of elastase-1 content in the faeces of the patients with CP on the 30th day of the therapy indicates a significant increase in this indicator in only group 2. Restoration of the secretory capacity of the pancreas was observed in 78.6% of patients in group 2 vs. 20.8% of the patients in group 1. Conclusions. Complex therapy of patients with chronic pancreatitis with applying Antral in addition to the integrated therapy has led to faster, when compared with only standard therapy, achieving clinical remission of chronic pancreatitis, elimination of inflammatory pancreatic oedema, hyperfermentemia and inflammation, restoration of the external secretion of the pancreas.