

## КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У КОМОРБІДНОСТІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ МЕТОДОМ МАЛООБ'ЄМНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

- О.С. Земляк, аспір. каф. терап. та сімейн. медиц.
- Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

### Актуальність

Патогенетично клініко-метаболичні порушення при хронічному панкреатиті в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу формуються у результаті декількох етіологічних чинників [1].

Приблизно у 20 % пацієнтів, які страждають, спостерігаються ПКС, підтверджені нейропсихологічним тестуванням [2].

Проте, діагностиці проблеми когнітивних розладів у пацієнтів з хронічними хворобливими синдромами приділяється невідповідно мало уваги. Традиційно наявність ПКС у пацієнтів з хронічним больовим синдромом пов'язують з часто виявленими в цих випадках розладами сну або наявністю супутньої депресії [3].

Дані численних досліджень вказують на кореляцію інтенсивності хронічного болю та пов'язаних з ним дисфункціональних розладів з рівнем прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  у плазмі крові [4].

Однак, найбільш значущим і найвагомим фактором впливу на формування та розвиток ПКС у пацієнтів з хронічним панкреатитом, а особливо з хронічним панкреатитом у коморбідності з цукровим діабетом 2 типу, є токсичний вплив субстратів мЕІ на головний мозок та провідні шляхи.

Важливим практичним аспектом залишається розуміння впливу вираженості синдрому мЕІ на якість життя пацієнтів у віддаленому періоді [6].

Ще одним важливим аспектом цієї проблеми є необхідність у виявленні оптимальних медикаментозних способів корекції цих явищ з метою специфічного впливу на віддалені наслідки.

Мета дослідження - оцінити терапевтичний вплив малооб'ємної інфузійної дезінтоксикаційної терапії (МОІТ) на ступінь вираженості когнітивних порушень у пацієнтів з ХП в коморбідності з ЦД-2 у період в межах 30 днів після епізоду терапевтичного загострення.

### Матеріалита методи дослідження

Обстежено 115 хворих на ХП в коморбідності з ЦД-2, які протягом 2017-2019 років надходили на лікування в денний стаціонар НКП «Тернопільська міська комунальна лікарня №2». Контрольну групу (1 група) склали 20 практично здорових осіб, які не мали жодних скарг з боку ШКТ, порівнянних за віком, статтю і соціальним статусом. Хворих на ХП було поділено на 4 групи: 2 група – 30 хворих на ХП без ЦД-2; 3 група – 20 хворих на ХП із супутнім ЦД-2, які отримували загальноприйнятну терапію (ЗТ) згідно із актуальними рекомендаціями МОЗ України [4], 4 група – 21 хворий на ХП із супутнім ЦД-2, які отримували ЗТ із включенням курсу малооб'ємної інфузійної терапії (МОІТ) гіперосмолярним збалансованим кристаллоїдом №3 протягом 3 днів, 5 група – 24 хворих на ХП із супутнім ЦД-2, які отримували ЗТ із включенням курсу МОІТ тривалістю №5 протягом 5 діб [19]. Середня тривалість захворювання у 2 групі – (7,03 $\pm$ 0,64) років, у 3 групі – (10,96 $\pm$ 0,39) років, у 4 групі (10,23 $\pm$ 0,27), у 5 групі – (9,96 $\pm$ 0,47) років. Визначали концентрацію пулів МСМ- $\lambda$ -254, МСМ- $\lambda$ -280. Параметри, які відносяться до когнітивної сфери, оцінювали за допомогою опитувальників QLQ-C30 та PAN28. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 13.0.

### Результати дослідження та їх обговорення

Було встановлено статистично достовірну вираженість синдрому мЕІ шляхом оцінки концентрації МСМ, визначених при різних довжинах хвиль (МСМ- $\lambda$ -254 і МСМ- $\lambda$ -280), у хворих 3,4 і 5 груп (ХП і ЦД-2) (838,01 $\pm$ 35,4) мг/мл у порівнянні з групою хворих на ХП (634,19 $\pm$ 21,8) мг/мл і групою контролю (469,59 $\pm$ 15,3) мг/мл.

У результаті проведеної терапії повторне клініко-лабораторне обстеження пацієнтів 3,4 і 5 груп на фракції МСМ- $\lambda$ -254 після 30 дня від початку терапії дало наступні результати (табл.1), (рис.1).

Таблиця 1

### Порівняльна динаміка рівнів фракції МСМ- $\lambda$ -254 та МСМ- $\lambda$ -280у результаті проведеної терапії (МОІТ)

Групи порівняння	МСМ- $\lambda$ -254		МСМ- $\lambda$ -280	
	На початку терапії	Через 1 місяць	На початку терапії	Через 1 місяць
3 група**	560,05 $\pm$ 32,5	409,73 $\pm$ 18,4*	277,01 $\pm$ 11,24	225,58 $\pm$ 19,17*
4 група***	557,4 $\pm$ 31,1	394,41 $\pm$ 24,6*	280,16 $\pm$ 10,94	200,55 $\pm$ 20,12*
5 група****	564,62 $\pm$ 35,7	360,31 $\pm$ 15,9*	272,96 $\pm$ 14,87	161,77 $\pm$ 18,4*

Примітка: \* – (p1-2<0,05), \*\* – протокольне лікування, \*\*\* – ПЛ+МОІТ 3 доби, \*\*\*\* – ПЛ+МОІТ 5 діб і:

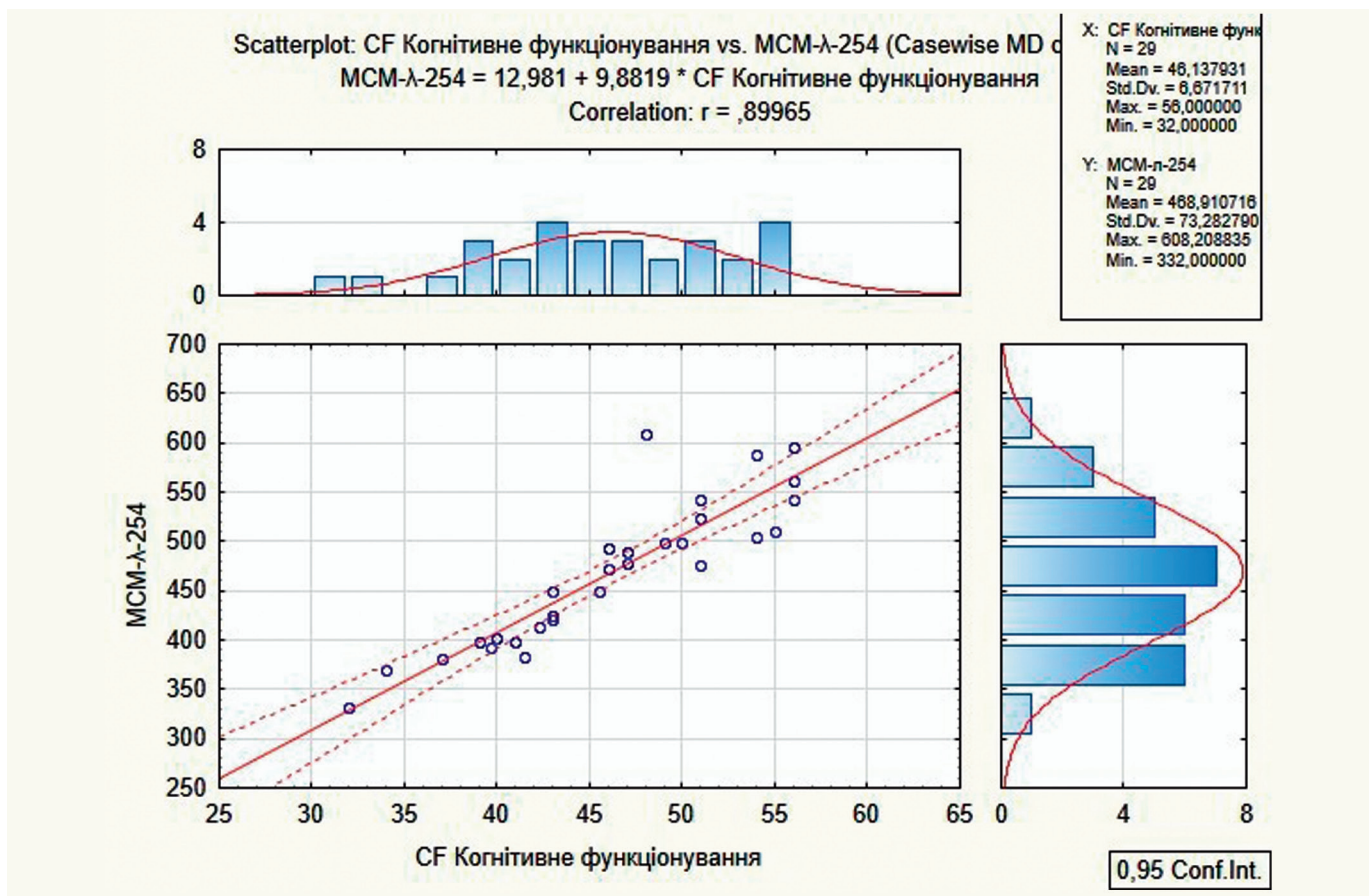


Рис.1. Кореляція між показниками когнітивного функціонування та концентрацією MCM у плазмі крові

Також ми проаналізували рівні прозапальних та протизапальних цитокінів у динаміці при надходженні та через 30 днів у пацієнтів 3, 4 і 5 груп на фоні задіяної терапії (табл.2).

Таблиця 2

Порівняльна динаміка рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 та протизапального ІЛ-10

Групи порівняння	ІЛ-1, pg/ml		ІЛ-6, pg/ml		ІЛ-10, pg/ml	
	На початку терапії	Через 1 місяць	На початку терапії	Через 1 місяць	На початку терапії	Через 1 місяць
3 група*	38,5±28,8	24,4±11,5	56,6±2,06	32,24±3,71	16,8±3,16	11,4±1,28
4 група**	44,6±27,9	32,7±10,7	63,0±15,6	27,12±3,18	17,1±3,01	9,7±1,08
5 група***	43,7±26,1	27,4±8,0	61,2±8,85	23,80±4,12	16,9±2,88	7,8±1,34

Примітка: \* – протокольне лікування, \*\* – ПЛ+МОІТ 3 доби, \*\*\* – ПЛ+МОІТ 5 діб

На основі проведення кореляційно-регресійного аналізу між параметрами MCM та прозапальних цитокінів встановили значний рівень щільності кореляційних зв'язків, що вказує на те, що вираженість болювого синдрому та когнітивних розладів у віддаленому періоді корелює з концентраціями MCM та рівнями прозапальних цитокінів у пацієнтів із коморбідністю ХП і ЦД2 (табл.3).

Таблиця 3

Рівень щільності кореляційних зв'язків рівня MCM та цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10

Пари в кореляційному зв'язку	ІЛ-1	ІЛ-6	ІЛ-10
MCM-λ-254	0,533 p<0,05	0,604 p<0,05	0,674 p<0,001
MCM-λ-280	0,519 p<0,05	0,562 p<0,05	0,609 p<0,001

Це дослідження продемонструвало, що зниження якості життя при ХП, коморбідному з ЦД2, пов'язане з підвищеними рівнями в сироватці крові об'єктивних маркерів МЕІ (МСМ).

Також ми провели кореляційно-регресійний аналіз рівнів МСМ та вираженості больового синдрому та когнітивних порушень. Дані відображено в таблиці 4.

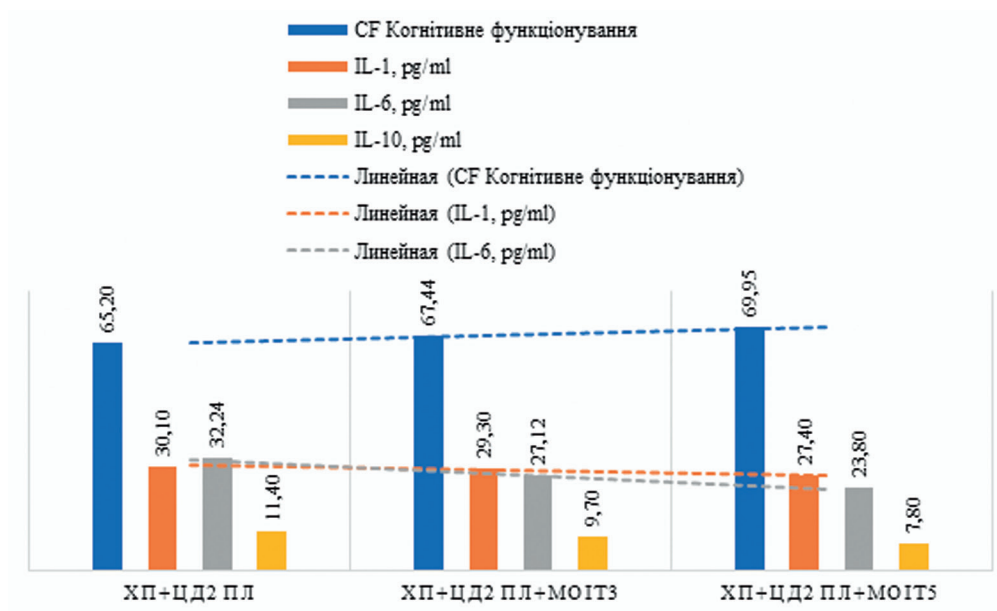
Таблиця 4

**Рівень щільності кореляційних зв'язків рівня МСМ та больового синдрому та пов'язаних з ним порушень когнітивної сфери**

Пари в кореляційному зв'язку	МСМ-λ-254	МСМ-λ-280
Біль (ВАШ)	0,629 p<0,05	0,566 p<0,001
Порушення когнітивної сфери	0,694 p<0,001	0,721 p<0,001

Ми оцінили ступінь вираженості окремих параметрів когнітивної сфери та рівнів цитокінів у

динаміці (при надходженні і через місяць після звернення) (рис.2).



**Рис.2. Концентрація ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10 та параметр когнітивного функціонування в групах порівняння через 30 днів від початку лікування (p<0,05)**

Отже, на тлі проведеної малооб'ємної інфузійної терапії ми спостерігаємо статистично достовірне зниження маркерів ендогенної інтоксикації, і як наслідок – швидшу нормалізацію рівня прозапальних цитокінів, які впливають на формування больового синдрому у пацієнтів з хронічним панкреатитом у коморбідності з ЦД2.

Це вказує на дієвість запропонованої схеми терапії, що дозволяє ефективніше та в більш стислі терміни купірувати такі небажані явища ендогенної інтоксикації як больовий синдром та когнітивні порушення і, таким чином, покращити якість життя пацієнта у віддаленому періоді після періоду терапевтичного загострення.

**Висновки**

**1. Виявлено статистично достовірне підвищення об'єктивних маркерів ендогенної інтоксикації**

**у хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом у порівнянні з таким при ізольованому хронічному панкреатиті (p<0,05).**

**2. Виявлено сильні кореляційні зв'язки між рівнями прозапальних цитокінів і вираженістю больового синдрому та погіршенням когнітивного статусу у пацієнтів з ХП в коморбідності з ЦД2.**

**3. Встановлено середньої сили кореляційні зв'язки між маркерами ендогенної інтоксикації МСМ та рівнями ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, що дозволяє прогнозувати вплив МОІТ на рівні прозапальних цитокінів.**

**4. Встановлено вищий рівень ефективності застосування у комплексній терапії загострення ХП у поєднанні із ЦД-2 5 сеансів МОІТ у порівнянні із програмою із 3 сеансами.**

Також доведено, що вираженість больового синдрому та когнітивних порушень у 30-денному

періоді після початку лікування прямо корелює з тривалістю курсу МОІТ гіперосмолярним збалансованим кристалоїдним препаратом.

У перспективі подальших досліджень плануємо дослідити вплив малооб'ємної інфузійної терапії на інші патогенетичні ланки больового синдрому при ХП із супутнім ЦД-2.

## Література

1. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge / Michael R Goulden *Br J Pain*. 2013 Feb; 7(1): 8–22. doi: 10.1177/2049463713479230
2. Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del [et al] AGA Technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterol*. 1998;115:765-76.
3. Landro N.I., Fors E.A., Vepstad L.L. [et al] The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary paincenter population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain*. 2013 Jul;154(7):972-7. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.013. Epub 2013 Feb 8.
4. Amman R.W., Muellhaupt B., Zürich Pancreatitis Study Group. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterol*. 1999;116:1132–40.

5. Renata Talar-Wojnarowska 1, Anita Gasiorowska, Beata Smolarz, Hanna Romanowicz-Makowska, Andrzej Kulig, Ewa Malecka-Panas. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) genopolymorphism and IL-6 serum level in pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis. DOI: 10.1007/s10620-008-0390-z *Dig Dis Sci*. 2009 Mar;54(3):683-9. Epub 2008 J. 26.

6. Інтоксикаційний синдром в практиці лікаря внутрішньої медицини: роль і місце Реосорбілакту / Галушко О.А., Недашківський С.М. *Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна*

Надійшла до редакції 17.09.2021 р.

Прийнято до друку 28.09.2021 р.

УДК [616.37-002+616.379]-616-06/008.64(477)=161.2

DOI:10.33617/2522-9680-2021-4-12

О.С. Земляк

### КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У КОМОРБІДНОСТІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ МЕТОДОМ МАЛООБ'ЄМНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, ендогенна метаболічна інтоксикація, середньо-молекулярні пептиди, інтерлейкін, хронічний больовий синдром, когнітивні порушення.

У статті наведено результати вивчення показників метаболічної ендогенної інтоксикації (МЕІ) – молекули середньої маси (МСМ), про- та протизапальними цитокинами ІІ-6, ІІ-8 та ІІ-10, та їх кореляцію з порушеннями когнітивної сфери (ПКС), а також досліджено динаміку цих показників та регресію ПКС на фоні запропонованої схеми малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії (МОІТ) гіперосмолярним збалансованим кристалоїдом (ГЗК) в розрізі 30-денного періоду.

Мета дослідження – оцінити терапевтичний вплив МОІТ на вираженість когнітивних порушень у пацієнтів з ХП в коморбідності з ЦД-2.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 115 пацієнтів, сформованих у 5 груп: 1 група – 20 пацієнтів без скарг з боку ШКТ, 2 група – 30 хворих на ХП, 3-тя група – 20 хворих на ХП із супутнім ЦД-2, які отримували ЗТ, 4 і 5 групи – хворі на ХП з супутнім ЦД-2, з них 21 хворий отримував ЗТ із включенням курсу МОІТ протягом 3 днів, а 24 хворих – курс МОІТ тривалістю 5 днів.

Визначали концентрацію пулів МСМ-λ-254, МСМ-λ-280, вираженість запалення, зміни когнітивної сфери та біль по опитувальниках QLQ-C30 та PAN28, вираженість больового синдрому по візуально-аналоговій шкалі (ВАШ).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Доведено позитивний терапевтичний вплив на динаміку рівня маркерів МЕІ, рівнів прозапальних цитокинів та вираженості больового синдрому у хворих на ХП із супутнім ЦД-2, що свідчить про позитивний ефект включення схеми МОІТ у програму комплексного лікування. Виявлено чітку залежність вираженості больового синдрому від тривалості курсу МОІТ.

## Висновки

1. Виявлено статистично достовірне підвищення об'єктивних маркерів ендогенної інтоксикації у хворих на хронічному панкреатиті із супутнім цукровим діабетом у порівнянні з таким при ізольованому хронічному панкреатиті (p<0,05).

2. Виявлено сильні кореляційні зв'язки між рівнями прозапальних цитокинів та вираженістю больового синдрому та погіршенням когнітивного статусу у пацієнтів з ХП в коморбідності з ЦД-2.

3. Встановлено середньої сили кореляційні зв'язки між маркерами ендогенної інтоксикації МСМ та рівнями ІІ-1, ІІ-6, ІІ-10, що дозволяє прогнозувати вплив МОІТ на рівні прозапальних цитокинів.

4. Встановлено вищий рівень ефективності застосування у комплексній терапії загострення ХП у поєднанні із ЦД-2 5 сеансів МОІТ у порівнянні із програмою із 3 сеансами.

А.С. Земляк

### КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В КОМОРБИДНОСТИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ВОЗМОЖНОСТЬЮ ИХ КОРРЕКЦИИ МЕТОДОМ МАЛООБЪЕМНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, сахарный диабет 2 типа, эндогенная метаболитическая интоксикация, средне-молекулярные пептиды, интерлейкин, хронический болевой синдром, когнитивные нарушения.

В статье приведены результаты изучения показателей метаболитической эндогенной интоксикации (мЭИ) – молекулы средней массы (МСМ), про- и противовоспалительными цитокинами ІІ-6, ІІ-8 и ІІ-10, и их корреляция с нарушениями когнитивной сферы (НКС), а также исследована динамика этих показателей и регрессия НКС на фоне предложенной схемы малообъемной инфузионной детоксикационной терапии (МОИТ) гиперосмолярным сбалансированным кристаллоидом (ГСК) в разрезе 30-дневного периода.

Цель исследования – оценить терапевтическое влияние МОИТ на выраженность когнитивных нарушений у пациентов с ХП в коморбидности с СД-2.

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 115 пациентов, сформированных в 5 групп: 1 группа – 20 пациентов без жалоб со стороны ЖКТ, 2 группа – 30 больных с ХП, 3 группа – 20 больных с ХП и сопутствующим

СД-2, которые получали ОТ, 4 и 5 группы – больные с ХП и сопутствующим СД-2, из них 21 больной получал ОТ с включением курса МОИТ на протяжении 3 дней, а 24 больных – курс МОИТ продолжительностью 5 дней.

Определяли концентрацию пептидов МСМ-λ-254, МСМ-λ-280, выраженность воспаления, изменение когнитивной сферы и боль по опросникам QLQ-C30 и PAN28, выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Доказано позитивное терапевтическое влияние на динамику уровня маркеров мЭИ, уровней противовоспалительных цитокинов и выраженности болевого синдрома у больных с ХП и сопутствующим СД-2, что свидетельствует о позитивном эффекте включения схемы МОИТ в программу комплексного лечения. Обнаружена четкая зависимость выраженности болевого синдрома от продолжительности курса МОИТ.

**Выводы**

1. Обнаружено статистически достоверное повышение объективных маркеров эндогенной интоксикации у больных с хроническим панкреатитом и сопутствующим сахарным диабетом в сравнении с таким при изолированном хроническом панкреатите ( $p < 0,05$ ).
2. Обнаружена сильная корреляционная связь между уровнями противовоспалительных цитокинов, выраженностью болевого синдрома и ухудшением когнитивного статуса у пациентов с ХП в коморбидности с СД2.
3. Установлена средняя сила корреляционных связей между маркерами эндогенной интоксикации МСМ и уровнями IL-1, IL-6, IL-10, что позволяет прогнозировать влияние МОИТ на уровень противовоспалительных цитокинов.
4. Установлен высший уровень эффективности применения в комплексной терапии обострения ХП в соединении с СД-2 – 5 сеансов МОИТ сравнительно с программой с 3 сеансами.

**O.S. Zemlyak**  
**COGNITIVE DISABILITIES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATH IN COMBORT WITH DIABETES MELLITUS AND POSSIBILITY OF CORRECTION BY LOW VOLUME INFUSION THERAPY**

**Key words:** chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, endogenous metabolic intoxication, medium molecular weight peptides, interleukin, chronic pain syndrome, cognitive disorders.

**Abstract.** The article presents the results of the study of metabolic endogenous intoxication (MEI) indicators – molecules of average mass (MSM), anti-inflammatory cytokines IL-6, IL-8 and IL-10, and their correlation with cognitive disorders, and also investigates the dynamics of these indicators and regression of cognitive disorders against the proposed scheme of low volume infusion detoxification therapy with hyperosmolar balanced crystalloid in the context of a 30-day period.

**Results and discussion.** A positive therapeutic effect on the dynamics of the level of MEI markers, levels of proinflammatory cytokines and the severity of pain syndrome in patients with CP with concomitant T2DM has been proven, indicating the positive effect of including a scheme of low-volume infusion therapy in the program of complex treatment. A clear dependence of the severity of pain syndrome on the therapy course was revealed.

- Conclusions:**
1. Statistically significant increase of objective markers of endogenous intoxication in patients with chronic pancreatitis with concomitant diabetes mellitus was revealed in comparison with the same in isolated chronic pancreatitis ( $p < 0,05$ ).
  2. Strong correlations between levels of proinflammatory cytokines and severity of pain syndrome and deterioration of cognitive status in patients with CP in comorbidity with DM2 were revealed.
  3. We found medium strength correlations between markers of endogenous intoxication MSM and levels of IL-1, IL-6, IL-10, which allows predicting the effect of MOIT at the level of proinflammatory cytokines.
  4. A higher level of efficacy of application in complex therapy of exacerbation of CP in combination with T2DM 5 sessions of MOIT in comparison with the program with 3 sessions was established.

**Конфлікт інтересів відсутній.**

**Внесок автора:**

**Земляк О.С.** – ідея, аналіз літератури, дизайн дослідження, набір клінічного матеріалу, статистичний аналіз, написання статті, висновки, анотації, корекція статті.

**Електронна адреса для листування з автором:**

**Земляк Олександр Степанович:** e-mail: zemliak@tdmu.edu.ua; телефон: +38 (050) 413 56 09



УДК 616.72-002: 574.9

DOI:10.33617/2522-9680-2021-4-16

**МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗОМ**

- **І.В. Лоскутова, д. мед. н., проф., проф. каф. інтенс. терап. невідкл. стан. та анестезіол.**
- **Н.П. Карандаш, асист. каф. інтенс. терап., невідкл. стан. та анестезіол.**
- *ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне*

Останнім часом хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) відносять до найпоширеніших захворювань із високим ступенем прогресування, яке призводить до інвалідизації та займає 4-5 місце

у світі за смертністю [3, 4]. При ХОЗЛ відзначається порушення клітинного та гуморального імунітету, дисбаланс продукції цитокинів, механізмів місцевого захисту [1, 4, 8]. Ці дефекти сприяють персистен-