

УДК 616.37-002.2-06:616.24-007.272]-018.74:577.152.34
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-5>

Інна ДУДКА

кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, dudka.inna@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-9941-1878

Оксана ХУХЛІНА

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-1086-2785

Тетяна ДУДКА

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, tetyana.dudka@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-8770-8164

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН У ПРОТЕОЛІТИЧНІЙ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНІЙ СИСТЕМІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Хронічний панкреатит (ХП) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) при їх ізольованому перебігу характеризуються протилежними порушеннями гемостазу. Для загострення ХП із синдромом гіперферментемії властива активація протеолізу та розвиток гіпокоагуляції, тоді як загострення ХОЗЛ супроводжується схильністю до гіперкоагуляції. Це посилює вплив гіпоксії на органи, включаючи підшлункову залозу. Можливо, коморбідний перебіг ХП та ХОЗЛ посилює клінічну симптоматику обох захворювань і сприяє частішим рецидивам патологічного процесу через зміни в системі гемокоагуляції.

Матеріал та методи дослідження. Проведено проспективне когортне дослідження із аналізом медичних карт стаціонарних хворих 305 пацієнтів. Для дослідження сформовано три групи: I група – 96 осіб з ізольованим перебігом ХП, II група – 116 хворих на ХП із коморбідним ХОЗЛ, III група – 93 хворих на ізольоване ХОЗЛ. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Результати дослідження. Аналіз отриманих результатів показав, що для хворих на ХП як з ізольованим перебігом, так і за коморбідності з ХОЗЛ характерне підвищення реакцій протеолізу. Інтенсивність лізису азоальбуміну у хворих I та II груп у 1,8 раза ($p < 0,05$) перевищувала таку в ПЗО, у хворих III групи – у 1,3 раза ($p < 0,05$). У пацієнтів I та II груп інтенсивність лізису колагену у 1,9 раза ($p < 0,05$) перевищував такий у ПЗО, у пацієнтів III групи – у 1,5 раза ($p < 0,05$). Показник сумарної активності плазми крові у пацієнтів II та III груп ($p < 0,05$) у 1,2 раза був нижчим від ПЗО, а у пацієнтів I групи – мав лише тенденцію до зниження ($p < 0,05$). Ферментативна активність плазми у хворих I групи у 1,3 раза була нижчою від ПЗО ($p < 0,05$), у хворих II групи – у 1,7 раза, у хворих III групи – у 2,1 раза відповідно ($p < 0,05$). При цьому спостерігалось компенсаторне зростання неферментативної активності плазми: у I та II групах – у 1,5 раза у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), у III групі – у 1,6 раза ($p < 0,05$). У пацієнтів I групи спостерігалось зниження стабільних метаболітів NO крові у 1,4 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. При цьому для хворих II та III групи характерним було вірогідне підвищення нітритів/нітратів у крові відповідно у 1,6 та 1,5 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. У хворих I групи вміст ендотеліну-1 у крові перевищив показник у ПЗО в 2,2 раза ($p < 0,05$), у хворих II групи – у 3,1 раза ($p < 0,05$), у хворих III групи – перевищення склало у 2,8 раза ($p < 0,05$). Проведене дослідження кількості циркулюючих ендотеліоцитів у крові вказує на істотне зростання кількості останніх в усіх групах хворих: відповідно в I, II, III групах – у 1,7, 1,9 та 1,5 раза ($p < 0,05$).

Висновки. У хворих на ХП із ХОЗЛ встановлено зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові, посилення процесів протеолізу низько- та високомолекулярних білків, гальмування процесів колагенолізу, істотну дисфункцію ендотелію, що супроводжується гіперпродукцією NO із активацією нітрозитивного стресу, підвищенням вмісту в крові ендотеліну-1 та істотне зростання кількості циркулюючих ендотеліоцитів. Це створює умови для формування з одної точки зору – гіперкоагуляційного синдрому, з іншого – посилення пошкоджуючого потенціалу щодо ураження ацинарного епітелію та ендотелію судин.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, плазмовий протеоліз, фібриноліз, ендотелій.

Inna Dudka, Oksana Khukhlina, Tetiana Dudka. INTERRELATION OF CHANGES IN THE PROTEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC SYSTEMS AND THEIR IMPACT ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE COMBINED COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chronic pancreatitis (CP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), when occurring independently, are characterized by opposite disruptions in hemostasis. Exacerbation of CP with hyperenzymemia syndrome typically manifests as proteolysis activation and hypocoagulation, while COPD exacerbation is marked by a predisposition to hypercoagulation. This amplifies the impact of hypoxia on various organs, including the pancreas. It is possible that the comorbid course of CP and COPD exacerbates the clinical presentation of both conditions and increases the frequency of pathological process recurrences due to changes in the hemostatic system.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted, analyzing the medical records of 305 hospitalized patients. Participants were divided into three groups: Group I included 96 patients with isolated CP; Group II consisted of 116 patients with CP and comorbid COPD; and Group III comprised 93 patients with isolated COPD. A control group included 30 practically healthy individuals (PHI).

Results. The analysis revealed that patients with CP, both in isolation and when comorbid with COPD, exhibited increased proteolytic activity. Azocolytic activity in Groups I and II was 1.8 times higher ($p < 0.05$) compared to PHIs, while in Group III, it was 1.3 times higher ($p < 0.05$). Collagen lysis intensity was observed at levels 1.9 times higher for Groups I and II ($p < 0.05$) than PHIs, while in Group III it was 1.5 times higher ($p < 0.05$). The total plasma activity in Groups II and III was 1.2 times lower than in PHIs ($p < 0.05$), whereas this parameter in Group I showed only a tendency toward a decrease ($p < 0.05$). Plasma enzymatic activity in Group I was 1.3 times lower than PHIs ($p < 0.05$), while it was decreased by 1.7 times in Group II and by 2.1 times in Group III ($p < 0.05$). At the same time, there was compensatory growth in plasma non-enzymatic activity: in Groups I and II, this increased 1.5 times compared to PHIs ($p < 0.05$), while in Group III, it increased by 1.6 times ($p < 0.05$). Patients in Group I experienced a 1.4-fold reduction ($p < 0.05$) in stable blood NO metabolites compared to PHIs, while Groups II and III showed a significant increase in blood nitrites/nitrates – 1.6 times and 1.5 times, respectively ($p < 0.05$). The endothelin-1 blood content exceeded PHI levels by 2.2 times in Group I ($p < 0.05$), 3.1 times in Group II ($p < 0.05$), and 2.8 times in Group III ($p < 0.05$). Analysis of circulating endothelial cells revealed their significant increase across all patient groups: in Groups I, II, and III, their count rose by 1.7, 1.9, and 1.5 times, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions. Patients with CP and comorbid COPD demonstrated reduced fibrinolytic potential of plasma, intensified proteolysis of low- and high-molecular-weight proteins, inhibited collagenolysis, marked endothelial dysfunction, hyperproduction of NO with activation of nitrosative stress, increased levels of endothelin-1, and a significant rise in circulating endothelial cells. These changes create conditions for the development of hypercoagulation syndrome on one hand, while on the other they exacerbate the damaging impact on acinar epithelium and vascular endothelium.

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, plasma proteolysis, fibrinolysis, endothelium.

Вступ. Проблема ведення пацієнтів із загостренням хронічного панкреатиту (ХП) у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) є важливим напрямом сучасної медицини через значну поширеність цієї коморбідності, яка становить від 12% до 18% [8, 9, 17, 19]. Дослідники вивчають численні патогенетичні механізми, що лежать в основі взаємодії між загостреннями цих двох патологій. Серед ключових факторів виділяється хронічна гіпоксія, зумовлена ХОЗЛ, підвищення рівнів оксидантного та нітрозативного стресу на тлі виснаження антиоксидантної системи захисту, ендогенна інтоксикація, активація системного запалення та порушення протеолізу [6, 18]. Медіатори запального процесу відіграють провідну роль у розвитку загострень хронічних захворювань. У пацієнтів із зазначеними станами наявне порушення у роботі системи імунорегуляції, яке проявляється через збільшення концентрації білків гострої фази, таких як С-реактивний білок, церулоплазмін, феритин, гаптоглобін, фібриноген тощо [10, 21]. Зростання вмісту цих сполук у крові, зумовлений активацією патологічного процесу, характерний для клінічних загострень як ХОЗЛ, так і ХП, що супроводжується ушкодженням тканин і органів. Водночас ХП і ХОЗЛ при ізольованому перебігу характеризуються різноспрямованими порушеннями гемостазу. Для загострень ХП зі синдромом гіперферментемії типовим є активування процесів

протеолізу та розвиток гіпокоагуляційного стану. Протилежна ситуація спостерігається при загостренні ХОЗЛ – внаслідок схильності до гіперкоагуляції посилюється негативний вплив гіпоксії на органи, зокрема на функцію підшлункової залози (ПЗ) [18, 20]. Імовірно, коморбідний перебіг ХОЗЛ і ХП здатен посилювати вираженість клінічної картини обох розладів та сприяти частішим рецидивам захворювань через дисбаланс у системі гемокоагуляції [7]. У пацієнтів із ХОЗЛ в умовах хронічної гіпоксії та накопичення вільних радикалів і токсичних продуктів метаболізму в крові відбувається стимуляція виділення біологічно активних сполук, що підвищує загальний коагуляційний потенціал крові [16]. Зазначений процес може частково компенсуватися збільшенням активності неферментативного фібринолізу. Однак функціональний стан ендотелію, особливості активності фібринолізу і протеолізу у пацієнтів із коморбідним перебігом ХП та ХОЗЛ залишаються недостатньо дослідженими, що визначає необхідність подальших наукових пошуків у цьому напрямі.

Метою дослідження було встановити стан парметрів плазмового протеолізу, фібринолізу, функціональний стан ендотелію у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ.

Матеріал та методи дослідження. Проведено проспективне когортне дослідження із аналізом медичних карт стаціонарних хворих 305 пацієнтів.

Першу (I) групу хворих склали 96 осіб з ізольованим перебігом ХП, змішаної етіології у фазі загострення середньої важкості, другу групу (II групу) склали 116 хворих на ХП із коморбідним ХОЗЛ група Е, третю групу (III групу) склали 93 хворих на ізольоване ХОЗЛ група Е. Середній вік пацієнтів становив $(51,3 \pm 3,14)$ роки. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Діагноз ХП встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» на підставі класичних клінічних, ультрасонографічних, біохімічних методів [5], з урахуванням Наказу МОЗ України № 1204 від 04.07.2023. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» [4]. Ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ вивчали за даними опитувальника Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire (PEI-Q) (2018) [14].

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013. із урахуванням Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах: Хронічне обструктивне захворювання легень, 2020) [1]. Належність до груп А, В, Е хворих на ХОЗЛ оцінювали згідно зі шкалою оцінки тяжкості ХОЗЛ за ABE (GOLD 2023) [11].

У дослідженні також використовували дані клінічного аналізу крові, біохімічного дослідження вмісту маркерів синдрому відхилення ферментів ПЗ у кров (за активністю альфа-амілази крові) за загальноприйнятими методиками, вмісту еластази-1 у калі, вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1) в крові методом ІФА на імуоферментному аналізаторі «Labsystems Multiskan MS» (Нідерланди) [3].

У хворих на ХП із ХОЗЛ оцінювали показники стану системи фібринолізу шляхом дослідження сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) активності плазми, протеолітичної активності плазми крові за активністю лізису низькомолекулярних білків – ІЛАА (лізис азоальбуміну), високомолекулярних білків – ІЛАК (лізис азоказеїну), лізисом колагену – ІЛК (лізис азоколу), функціонального стану ендотелію за вмістом в крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) – нітритів/нітратів, вмістом в крові ендотеліну-1 (ЕТ-1), кількістю циркулюючих ендотеліоцитів (КЦЕ) стандартними методами з використанням наборів реагентів від ТОВ «Даниш» (Львів) [3].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду дослідження та типу отриманих числових даних. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса,

Шапіро-Вілка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнього арифметичного значення (M) і стандартного відхилення (SD), дискретні величини – у вигляді абсолютних та відносних частот (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента або F-критерію Фішера. Різницю $p < 0,05$ вважали статистично значущою. Для оцінки ступеня залежності між змінними використовували кореляційний аналіз Пірсона у випадку параметричного розподілу та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, який відрізнявся від нормального [2]. Статистичну та графічну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів програм StatSoft Statistica 10.0.1011 Enterprise edition (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження. Аналіз отриманих результатів показав, що для хворих на ХП як з ізольованим перебігом, так і за коморбідності з ХОЗЛ характерне підвищення реакцій протеолізу. У хворих дослідних груп встановлено статистично достовірне підвищення ІЛАА та ІЛАК ($p < 0,05$) (табл. 1). Так, ІЛАА у хворих I та II груп у 1,8 раза ($p < 0,05$) перевищувала таку в ПЗО, у хворих III групи активація протеолізу протікала менш інтенсивно – у 1,3 раза ($p < 0,05$) відповідно. Щодо ІЛАК спостерігалася подібна тенденція: у пацієнтів I та II груп вказаний показник у 1,9 раза ($p < 0,05$) перевищував такий у ПЗО, у пацієнтів III групи – у 1,5 раза ($p < 0,05$). При цьому показник ІЛК у хворих I групи не змінювався ($p > 0,05$), у хворих II групи вірогідно зріс у 1,2 раза ($p < 0,05$), у пацієнтів III групи цей показник був нижчим за показник у ПЗО у 1,3 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Аналізуючи зміни вищевказаних показників у хворих I та II груп, можна зазначити більш виражену активацію системи реакцій необмеженого протеолізу в осіб I та II груп, як високо-, так і низькомолекулярних білків ($p < 0,05$), що свідчить про високу частку ХП у фазі загострення при такій коморбідності. Щодо ІЛК, то у хворих II групи колагенолітична активність плазми була підвищена, а у пацієнтів III групи виявлено статистично достовірне ($p < 0,05$) пригнічення колагенолізу (у 1,3 раза) у порівнянні з ПЗО (табл. 1), що вказує на істотну активність фіброзувальних реакцій в легеневій тканині на тлі ХОЗЛ.

Такі зміни в системі протеїназно-інгібіторної регуляції у хворих на ХП, а також на ХП із ХОЗЛ можна пояснити декомпенсованим оксидативним стресом, характерним для ХП, що призводить

Таблиця 1

Стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів), вмісту в крові ET-1, кількості циркулюючих ендотеліоцитів (КЦЕ) у хворих на ХП, ХОЗЛ та за їх коморбідності, (M±m)

Показник, од. вимірювання	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих		
		ХП, I група (n=96)	ХП + ХОЗЛ, II група (n=116)	ХОЗЛ, III група (n=93)
Інтенсивність лізису АА, E ₄₄₀ /мл×год	2,43±0,12	4,42±0,16*	4,36±0,11*	3,15±0,15*/**/**
Лізис АК, E ₄₄₀ /мл×год	2,13±0,11	4,23±0,18*	4,17±0,03*	3,29±0,11*/**/**
Лізис азоколу, E440/мл×год	0,85±0,05	0,93±0,01	0,98±0,01*	0,64±0,01*/**/**
СФА, E ₄₄₀ /мл×год	1,73±0,03	1,68±0,02	1,45±0,01*/**	1,39±0,01*/**/**
ФФА, E ₄₄₀ /мл×год	1,24±0,02	0,94±0,01*	0,72±0,03*/**	0,60±0,03*/**/**
НФА, E ₄₄₀ /мл×год	0,49±0,02	0,74±0,004*	0,73±0,01*	0,79±0,01*/**/**
Нітрити/нітрати, ммоль/л	15,52±1,45	11,39±1,09*	24,12±1,13*/**	22,75±1,22*/**
ET-1, пмоль/л	6,18±0,43	13,68±0,24*	19,25±0,21*/**	17,34±0,33*/**/**
КЦЕ×10 ⁴ /л	3,05±0,11	5,23 ± 0,14*	5,76±0,16*	4,52±0,12*/**/**

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП (p<0,05); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП + ХОЗЛ (p<0,05).

до переважання процесів катаболізму структурних та транспортних протеїнів і є потужним фактором пошкодження, значної активації процесів вільно-радикального окиснення ліпідів мембран ацинарного епітелію з пошкодженням лізосом і виходом лізосомальних гідролаз у системний кровообіг, синдромом відхилення панкреатичних ферментів у кров у фазі загострення ХП, дисбалансом в системі тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ [15]. Крім того, процеси протеолізу відіграють значну роль у роботі згортальної системи крові та фібринолізу, активації калікреїн-кінінової системи, системи регуляторних пептидів тощо. Активізація процесів протеолізу з одного боку сприяє зниженню коагуляційних властивостей крові, але, водночас, вона створює умови для збільшення в'язкості пристінкового шару плазми в дрібних капілярах і підвищення концентрації в плазмі речовин, які підсилюють агрегаційну здатність формених елементів крові, сприяючи синдрому гіперкоагуляції [12, 22].

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що для хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ та за ізольованого ХОЗЛ характерне достовірне зниження СФА (p<0,05) внаслідок зниження функціонування її ферментативної ланки (p<0,05) (табл. 1). Так, показник СФА у пацієнтів II та III груп (p<0,05) у 1,2 раза був нижчим від ПЗО, а у пацієнтів I групи – мав лише тенденцію до зниження (p<0,05). ФФА у хворих I групи у 1,3 раза була нижчою від ПЗО (p<0,05), у хворих II групи – у 1,7 раза, у хворих III групи – у 2,1 раза відповідно (p<0,05). При цьому спостерігалось компенсаторне зростання НФА: у I та II групах – у 1,5 раза у порівнянні з ПЗО (p<0,05), у III групі – у 1,6 раза (p<0,05). Виявлене в обстежених хворих на ХП та ХОЗЛ зниження СФА,

що відбувається переважно за рахунок ФФА, вказує на пригнічення загального фібринолізу плазми крові. Названі зміни є особливо актуальними в контексті ізольованого ХОЗЛ, а також за умов коморбідності ХП та ХОЗЛ, оскільки створюються сприятливі умови для формування мікротромбів з подальшим прогресуванням розладів мікроциркуляції, легеневої гіпертензії, гіпоксії та виникнення дистрофічних змін в органах, у тому числі в ПЗ [13].

Вивчення маркерів функціонального стану ендотелію за вмістом стабільних метаболітів NO крові показало різноспрямований характер змін зазначеного показника в осіб з ізольованим перебігом ХП та за коморбідності ХП із ХОЗЛ. Так, у пацієнтів I групи спостерігалось зниження цього показника у 1,4 раза (p<0,05) у порівнянні з ПЗО. При цьому для хворих II та III групи характерним було вірогідне підвищення нітритів/нітратів у крові відповідно у 1,6 та 1,5 раза (p<0,05) у порівнянні з ПЗО. Така різноспрямованість змін вмісту NO в обстежених хворих пояснюється тим, що при ізольованому перебігу ХП на тлі дистрофічних змін ацинарного епітелію, ендотелію ПЗ та запального процесу в ПЗ формується дефіцит NO, ймовірно, пов'язаний з гальмуванням активності ендотеліальної NO-синтази. Він сприяє прогресуванню запальних, гемокоагуляційних, гемодинамічних розладів, що призводять до формування хронічного стану «ішемії-реперфузії» ПЗ, сприяє посиленню процесів ПОЛ, прогресуванню ХП, активації фіброзувальних реакцій у ПЗ.

За коморбідності ХОЗЛ із ХП та при ізольованому ХОЗЛ зростає продукція NO внаслідок активації індукцйбельної NO-синтази. При надлишковій продукції NO у результаті його взаємодії

з супероксиданіоном утворюється токсичний пероксинітрит (NOO⁻), який має низку цитотоксичних ефектів: активація оксидативного стресу, нітрозитивного стресу з ушкодженням клітинних мембран, гальмування мітохондріального дихання, індукція апоптозу. Патологічна гіперпродукція NO ендотелієм та лейкоцитами запальних інфільтратів у ПЗ та легенях сприяє розвитку нітрозитивного стресу, суттєвого венозного застою у ПЗ та легенях, формуванню легеневої гіпертензії.

Зростання інтенсивності нітрозитивного стресу супроводжується істотним зростанням вмісту в крові ET-1 в усіх групах спостереження (див. табл. 1). Так, у хворих I групи вміст ET-1 перевищив показник у ПЗ0 в 2,2 раза (p<0,05), у хворих II групи – у 3,1 раза (p<0,05), у хворих III групи – перевищення склало у 2,8 раза (p<0,05). Вказані результати дослідження можна пояснити вираженою ендотеліальною дисфункцією, що формується внаслідок підвищеної десквамації судинного

ендотелію. Проведене дослідження кількості циркулюючих ендотеліоцитів у крові вказує на істотне зростання кількості останніх в усіх групах хворих: відповідно в I, II, III групах – у 1,7, 1,9 та 1,5 раза (p<0,05).

Висновки. За коморбідного перебігу ХП та ХОЗЛ встановлено зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові (СФА (p<0,05), ФФА (p<0,05), посилення процесів протеолізу низько- та високомолекулярних білків (p<0,05), гальмування процесів колагенолізу (p<0,05), а також істотну дисфункцію ендотелію, що супроводжується гіперпродукцією NO із активацією нітрозитивного стресу (p<0,05), підвищенням вмісту в крові ендотеліну-1 (p<0,05) та істотне зростання кількості циркулюючих ендотеліоцитів (p<0,05)). Вказані зміни створюють умови для формування з одної точки зору – гіперкоагуляційного синдрому, з іншого – посилення пошкоджуючого потенціалу щодо ураження ацинарного епітелію та ендотелію судин.

Література:

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень». Київ: Національна академія медичних наук України. 2020. 69 с. URL: <https://bit.ly/43Kj1h5>
2. Гур'янов В. Г., Лях Ю. Є., Парій В. Д., Короткий О. В., Чалий О. В., Чалий К. О., Цехмістер Я. В. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). К.: Вістка; 2018. 208 с. URL: <https://is.gd/jmRHPf>
3. Магальяс В. М., Міхеєв А. О., Роговий Ю. Є., Щербініна А. В., Турчинець Т. Г., Чіпка Т. М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці: БДМА; 2001. 42 с. URL: <https://is.gd/IdZWBf>
4. Наказ МОЗ України № 1204 від 4.07.2023. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги "Хронічний панкреатит"». URL: <https://bit.ly/43NjeeE>
5. Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Хронічний панкреатит"». URL: <https://bit.ly/4jTsg3q>
6. Хухліна О. С., Дудка І. В., Дудка Т. В. Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2024. 17(1), 52–9. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.295344>
7. Яковлева В. Г. Особливості порушень коагуляційної ланки гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Медичні перспективи*. 2015. 20(3), 56–60. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2015.3.53133>
8. Beyer G., Habtezion A., Werner J., Lerch M., Mayerle J. Chronic pancreatitis. *The Lancet*. 2020. 396(10249), 499–512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31318-0)
9. Cai Q. Y., Tan K., Zhang X. L., Han X., Pan J. P., Huang Z. Y., Tang C. W., Li J. Incidence, prevalence, and comorbidities of chronic pancreatitis: A 7-year population-based study. *World J Gastroenterol*. 2023. 29(30), 4671–84. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i30.4671>
10. Ge P., Luo Y., Okoye C. S., Chen H., Liu J., Zhang G., Xu C., Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. 132, 110770. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110770>
11. GOLD 2022 report «Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)» 2023. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
12. Gui M., Zhao B., Huang J., Chen E., Qu H., Mao E. Pathogenesis and therapy of coagulation disorders in severe acute pancreatitis. *J. Inflamm. Res*. 2023. 16, 57–67. <https://doi.org/10.2147/JIR.S388216>
13. Ibatova Sh. M., Mamatkulova F. Kh. Study of the parameters of the blood hemostasis system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *EMRP*. 2023. 24, 25–30. URL: <https://geniusjournals.org/index.php/emrp/article/view/4928>
14. Janssen-van Solingen G. User manual for the pancreatic exocrine insufficiency questionnaire (PEI-Q) clinical practice version. Adelphi Values UK, 2018. 12 p. URL: <https://acarepro.abbott.com/wp-content/uploads/2022/08/60937.pdf>
15. Khorunzhaya V., Dorofeyev A., Chorostowska-Wynimko J., Rozy A., Struniawski R. The prognostic importance of the protease-antiprotease imbalance in development of chronic obstructive pulmonary disease comorbid with chronic pancreatitis. *European Respiratory Journal*. 2015. 46(59), PA658. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA658>
16. Khukhlina O., Dudka I., Dudka T. Oxidative and nitrosative stress – the leading mechanisms of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease interaction and inducers of their progression. *Gastroenterology*. 2023. 57(4), 195–200. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.567>
17. Liu D., Wen L., Wang Z., Hai Y., Yang D., Zhang Y., Bai M., Song B., Wang Y. The mechanism of lung and intestinal injury in acute pancreatitis: a review. *Front. Med*. 2022. 9, 904078. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.904078>

18. Liu Z., Li J., Chen T., Zhao X., Chen Q., Xiao L., Peng Z., Zhang H. Association between dietary antioxidant levels and chronic obstructive pulmonary disease: a mediation analysis of inflammatory factors. *Front Immunol.* 2024. 14, 1310399. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1310399>
19. Ruvuna L., Sood A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine.* 2020. 41(3), 315–27. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.05.002>
20. Saienko V., Konopkina L. The systemic inflammation and factors of coagulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Respiratory Journal.* 2014. 44(58), P4732. URL: <https://publications.ersnet.org/content/erj/44/suppl58/p4732>
21. Samanta J., Singh S., Arora S., Muktesh G., Aggarwal A., Dhaka N., et al. Cytokine profile in prediction of acute lung injury in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2018. 18, 878–84. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.10.006>
22. Walia D., Saraya A., Gunjan D. Vascular complications of chronic pancreatitis and its management. *World J Gastrointest Surg.* 2023. 15(8), 1574–90. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i8.1574>

Дата першого надходження статті до видання: 24.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025