

# К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ СОЧЕТАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

*Т.Н. Христинич*

*Буковинский государственный медицинский университет*

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, хронический бронхит, патогенез.

Сочетание гастроэнтерологических заболеваний с хроническими обструктивными болезнями легких, в том числе хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), приобретает в последнее время все большее значение. При подобном сочетании определяются клинические особенности течения двух заболеваний, что может осложнить ситуацию, обеспечить торпидность к лечению, усугубить прогноз. Кроме того, сочетанность заболеваний предусматривает некоторые особенности обследования и лечения, а также реабилитации этих больных [9]. В последнее десятилетие пытаются решить вопрос о том, какие заболевания чаще всего встречаются и что первично, а что вторично [8].

В связи с этим выделяется группа заболеваний, обуславливающих закономерное сочетание двух болезней в одном организме (синтропия), закономерное редкое или невозможное сочетание некоторых болезней в одном организме (дистропия) и влияние одного заболевания на течение другого (интерференция).

При синтропии клинический интерес представляет изучение конкретной характеристики и раскрытие основных вариантов. Особое внимание уделяется двум вопросам — характеристике проявлений при одновременном развитии двух болезней (симультантный вариант) и при последовательном развитии второй болезни через определенный промежуток времени после первого [6].

Фактически установление видов (вариантов) синтропии, и особенно интерференции может способствовать раскрытию отдельных (или взаимосвязанных) патогенетических механизмов болезней, способствовать созданию рациональных лечебных и профилактических систем, обеспечивающих благоприятный прогноз за счет снижения заболеваемости, рецидивирования, обострения сопутствующих хронических болезней [18].

Все большее внимание исследователей привлекает проблема мульти- и коморбидности. Понятие коморбидности отражает патогенетическую общность, детерминированную возможность сочетан-

ности. Этот аспект изучен в меньшей степени, чем мультиморбидность, которая отражает инволюционные процессы.

Коморбидными считаются сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и ИБС, АГ и ожирения, язвенной болезни (ЯБ), эрозивного гастрита, эрозивного гастродуоденита и хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) [19].

Естественно, проблема сочетанности болезней является одной из сложнейших для врача. При этом нозологическая синтропия остается очень важной для научной и практической медицины. Данный вопрос актуален относительно заболеваний, которые встречаются широко и имеют социальное значение (ЯБ и ХОБ, хронический панкреатит (ХП) и ХОБ).

Присоединение хронических воспалительных заболеваний органов дыхания к гастроэнтерологическим обуславливает соответствующий прогноз. В таких случаях детальный анализ клинических особенностей сочетанного варианта зачастую отсутствует, что не позволяет придти к более глубоким выводам о взаимовлиянии на течение, диагностику, лечение, профилактику обострений или рецидивов. Первенство одной из них в клиническом течении не всегда соответствует правильному назначению лечения, маскирует тяжесть прогноза.

По-видимому, в этом плане наиболее удобно рассмотреть два варианта:

- это присоединение разных хронических заболеваний органов дыхания к гастроэнтерологическим болезням (ЯБ, ХП и др.);

- вторичное развитие болезней органов пищеварения у пациентов с бронхолегочной патологией (изучен больше).

Следует отметить, что в литературе посвящено больше вопросам сочетания ХНЗЛ с ЯБ, гастроэнтерологическими болезнями, хроническим холециститом (ХХ), чем с гепатитами, циррозами, панкреатитами и преимущественно в плане острого состояния дистресс-синдрома взрослых [11].

Одним из основных патогенетических механизмов в таких случаях считается гипоксия вследствие выраженной легочной недостаточности (нарушение легочной вентиляции) [3].

Авторы, изучавшие клиническую картину гастродуоденальных язв у больных ХНЗЛ отмечают малосимптомность, стертость болевого синдрома и диспепсических нарушений [12]. Описанные выше особенности заставляют скрупулезно обследовать пульмонологических больных относительно верификации гастроэнтерологических заболеваний в случае жалоб на боли в эпигастрии, дискомфорт после приема пищи и наоборот.

Клинический опыт показывает, что течение язв при ХОБ часто осложнено гастродуоденальным кровотечением, которое может быть первым проявлением заболевания.

Патогенетическая зависимость язвообразования от предварительного поражения органов дыхания (ХОБ) обуславливает необходимость комплексной терапии основного заболевания, направленного на устранение легочно-сердечной недостаточности и нарушения микроциркуляции. Такой подход можно рассматривать как существенное условие профилактики вторичных гастродуоденальных язв у этих пациентов [1, 4]

Относительно состояния, когда первоначально развивается гастроэнтерологическая патология, а затем (или одновременно) хронический бронхит, то в свете современных взглядов можно указать на бактериальную причину (в частности *Helicobacter pylori* при ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) и сопутствующем ХОБ) [7]. Авторы указывают, что инфекция усиливает проявление основного заболевания и ухудшает общее состояние больного с появлением гастроэнтерологической патологии. Морфологические изменения со стороны бронхов более выражены у больных ЯБ ДПК, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, нежели без инфекции.

Экспериментально-эпидемиологические исследования [13, 22] показали, что *Helicobacter pylori* распространен в 81,6% больных ХБ. Отсюда можно сделать вывод, что инфекция *Helicobacter pylori* значительно увеличивает риск развития ХБ или его рецидивирование при сочетанной патологии. Таким образом, с целью адекватного и эффективного лечения необходима разработка соответствующего терапевтического и профилактического комплекса медикаментозной коррекции течения заболеваний, чем и занимались многие исследователи [2, 15].

Как указывалось, не совсем изучен и в клиническом, и в патогенетическом плане вопрос о раскрытии общих механизмов, способствующих рецидивам, обострениям, ремиссиям ХП и ХБ [5].

Несколько общебиологических механизмов в литературе освещены. К таковым можно отнести «стресс-антистресс», «оксиданты-антиоксиданты» [20].

В условиях «нормы» или клинической ремиссии система «оксиданты-антиоксиданты» достаточно сбалансирована или компенсирована и работает по типу «обратной связи». В период обострения

одного из заболеваний начинается процесс генерации свободных радикалов, повреждается липидный слой мембран, происходит модификация мембранных белков. В первую очередь страдают сульфгидрильные группы белков как непосредственно в реакции SH-группы со свободными радикалами, так и ферментативным путем с участием глутатион-пероксидазы и гидроперекиси липидов. В результате нарушения равновесия происходят «мозаичные» изменения «текучести» липидной фазы, образуются «каналы» проницаемости и микроразрывы в различных локусах мембран, а также меняются клинические свойства ферментов.

Кровь как внутренняя среда организма постоянно контактирует с различными эндогенными веществами, которые в случае совместного хронического воспалительного процесса могут влиять на функциональное состояние эритроцитов, препятствуя их участию в адаптации. Развиваются изменения реологических и коагуляционных свойств крови, нарушается гемостаз, что было показано ранее [21].

Интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушение адаптации глутатионового звена защиты поддерживают локальный воспалительный процесс, способствуют нарушению микроциркуляции и метаболических процессов в организме, угнетению тканевого дыхания (особенно при сопутствующей гипоксии, обусловленной ХОЗЛ), что, в свою очередь, определяет последующую латентно протекающую деструкцию тканей соответствующих органов. Дальнейший этап — развитие фиброза, который инициируется и поддерживается цитокиновым механизмом. Так, в работах Кендзерской Т.Б. [10, 17] показано, что фибратизация поджелудочной железы (ПЖ) обеспечивается через механизмы TNF- $\alpha$  и CD95-зависимого апоптоза. Он способствует хронизации воспалительного процесса не только в ПЖ, но и в других органах (в том числе в бронхолегочной системе), поскольку является общебиологическим процессом [19].

Таким образом, не исключено, что подобный вариант возможен при сочетании ХП с ХБ, сопровождающимся эмфиземой легких и дыхательной недостаточностью (той или иной степени). Он создает условия для развития и поддержания хронической гипоксии и усугубляет процессы гомеостаза, способствует персистенции стрессовых реакций, нарушает регуляцию многих других защитных механизмов, например, репарации.

Подтверждением тому является факт, что W.Times et al. (1987) выдвинул теорию о роли фибробластов и их деструкции в развитии эмфиземы, по которой фибробласты играют существенную роль в процессах репарации. Авторы подчеркнули, что структуризация и реструктуризация легочной ткани осуществляется фибробластами и экстрацеллюлярным матриксом (ЭМ). Фибробласты разделены на субпопуляции и владеют уникальным фенотипированием, их функциональная специализация имеет органную тканевую принадлежность.

Экстрацеллюлярный матрикс в свою очередь продуцируется фибробластами. Его биологическая

роль заключается в связывании бронхов, сосудов, альвеол, нервов, как при заболеваниях бронхолегочной системы, так и других органов и систем, ибо он находится в интерстициальной ткани. Экстрацеллюлярный матрикс осуществляет связь с вегетативной и центральной нервной системой, эндокринной и иммунной.

Клетки иммунной системы взаимодействуют путем синтеза цитокинов. Экстрацеллюлярный матрикс относится к протеогликанам. Его основные компоненты — коллаген и эластин. Первый и третий тип коллагена выполняют функцию стабилизатора интерстициальной ткани, четвертый тип входит в состав базальной мембраны. Эластин имеет значение в формировании эластических свойств, в том числе бронхолегочной системы. Структурную часть между коллагеном и эластином обеспечивают декарин и декстрина сульфат (протеогликаны). Как известно, роль протеогликанов заключается также в их влиянии на функциональную активность рецепторов на поверхности клеток и в регулировании процессов репарации.

В репаративном процессе участвуют факторы роста тромбоцитов, фибробластов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов — макрофагов. Депо цитокинов формируется в ЭМ. Их освобождение и участие в организации сигнала к активной пролиферации фибробластов возникает при повреждении соответствующих структур (в т. ч. при сочетанной патологии). Следовательно, структурные и функциональные особенности фибробластов и ЭМ обеспечивают тканевый гомеостаз (адекватный репаративный процесс).

Кроме того, общеустановленным фактом развития, хронизации, рецидива и обострения как ХП, так и ХБ [14] является нарушение равновесия в системе «протеазы-антипротеазы». Механизм этого нарушения у больных ХП в сочетании с ХОБ в период обострения или рецидива заключается в активации трипсина из трипсиногена с последующим участием в воспалении лизосомальных ферментов, которые освобождаются из нейтрофилов, и протеаз, а не только из поврежденных ацинарных структур ПЖ. Нарушение проницаемости повышает дегрануляционную активность нейтрофилов и увеличивает концентрацию лейкоцитарной эластазы. Она, кроме эластина, повреждает эндотелиальные клетки слизистой бронхов, сосудов, протоков поджелудочной железы. Реструктуризируются тканевые и плазменные белки (в том числе и факторы свертывания, фибринолиза, комплемента и каликреиновой системы). Таким образом, возникает дисбаланс ингибиторов протеаз в сочетании с локальной ишемией и нарушением микроциркуляции. В условиях ремиссии панкреатические протеазы немедленно связываются ингибиторами, и их активные формы в крови не определяются. Нарушение равновесия может привести не только к усилению панкреатической деструкции ПЖ, но и к изменениям резистентности организма, что является важным звеном в патогенезе со-

четанных заболеваний органов пищеварения и дыхания [12].

Нарушение системы протеолиз-антипротеолиз у таких больных (особенно у курящих, где всегда есть приобретенная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина [16]), призванная влиять на вязкость бронхиального секрета и его реологические свойства. При изменении реологических свойств бронхиального секрета нарушается защитная барьерная функция. Примечательно: если секрет станет более жидким, то будет стекать вниз, а не дренироваться. Если же будет густым, то волоски мерцательного эпителия застрянут в нем и не смогут выполнять функцию перемещения. Описанное важно учитывать при анализе клинической симптоматики и назначении лечения.

Известно, что при обострении ХП общая воспалительная реакция способствует выбросу гистамина из тучной клетки, что в итоге через каскад биохимических реакций приведет к развитию «реакции локальной гиперемии». Она проявляется расширением капилляров и повышением их проницаемости. Выделяющиеся при этом факторы хемотаксиса (нейтрофильный и эозинофильный) вызывают выход соответствующих элементов крови из капилляров и инфильтрацию ими зоны реакции, а фактор активации тромбоцитов вызывает процесс гиперкоагуляции и прогрессирование воспаления, формируя выброс тромбоцитарных факторов свертывания, серотонина. Возможно, таким же образом активируется хронический воспалительный процесс и в органах бронхолегочной системы (в том числе при ХОЗЛ).

При этом содержащиеся в легких  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулин, кислотостабильные ингибиторы, обладающие антипротеолитическим воздействием, угнетают активность трипсина, химотрипсина, эластазы, лейкоцитарные и бактериальные протеазы. В период ремиссии этот механизм является защитным, ибо предупреждает ферментативные повреждения здоровых тканей (ПЖ и бронхолегочной системы).

При нарушении равновесия в системе ферменты-антиферменты (чрезвычайная агрессивность первых и недостаточность вторых) способствует некротизации структур бронхолегочной системы и ПЖ. Одновременно дополнительно к воспалительным процессам в ПЖ нарушается эластическая тяга легких, что в последующем (даже при достижении клинической ремиссии) влияет на сократительную функцию гладких мышц дыхательных путей, способствует разрастанию фиброзной ткани в обоих органах, а в мелких бронхах определяет их деформацию и облитерацию.

Исходя из вышеизложенного, следует, что в лечебных и профилактических мероприятиях необходимо учитывать описанные звенья патогенеза, а также степень их компенсации, дезадаптации или декомпенсации.

В связи с этим возникает необходимость в разработке критериев и показаний к назначению того или иного препарата (либо групп препаратов) при вышеупомянутой сочетанной патологии.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоконь Т.М. Клинические особенности гастродуоденальной патологии, протекающей на фоне хронического бронхита / Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.— Київ—Луганськ—Харків.— 2005, вип. 3 (66).— С. 114—119.
2. Галактионовна Л.М., Молчанов А.В., Ельчаринова С.А. Состояние перекисного окисления у больных язвенной болезнью желудка // Клини. лаб. диагност.— 1997.— № 6.— С. 10.
3. Гедебарисов И.И. К диагностике изменений гастродуоденальной зоны у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) // Акт. вопр. кардиопульмон. патологии.— Ташкент, 1985.— С. 104—106.
4. Губергриц Н.Б., Белоконь Т.М. Клинико-функциональная характеристика сочетанных пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Гастроэнтерология Дніпропетровська.— 2005, вип.36.— С. 223—234.
5. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология.— Лебідь, 2000.— 451 с.
6. Жюгжа А.И., Стапонкане М.А., Пяткивичене Р.И. Частота и особенности течения язвенной болезни у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Акт. вопр. гастроэнтерол.— Минск, 1973.— С. 46—49.
7. Исаков В.А., Домаргский И.В. Хелиобактериоз.— М.: Медпрактика, 2002.— 412 с.
8. Катарнех Аббас Али, Білоконь Т.М. Оптимізація діагностики та лікування ерозивно-виразкових захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки на тлі хронічного необструктивного бронхіту: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— 2005.— 151 с.
9. Катарнех Аббас Али, Орловський В.Ф. Вплив циклоферону на імунний стан хворих на пептичну виразку ДПК у поєднанні з бронхіальною астмою // Запорозж. мед. журн.— 2005.— № 2.— С. 29—31.
10. Кендзерська Т.Б. Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— 2002.— 234 с.
11. Кочетов С.Г., Крючков Н.Н., Углова М.В., Эркина В.М. Новые подходы к изучению патологии желудка у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Казан. мед. журн.— 1996.— № 77(2).— С. 112—114.
12. Маев И.В., Воробьев Л.П., Бугарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких // Пульмонология.— 2002.— № 4.— С. 85—91.
13. Фадеев Г.Д., Рудык Ю.С. Helicobacter pylori и «недигестивные заболевания»: (обзор литературы и собственные исследования) // Журн. АМН України.— 2002.— Т.8, № 1.— С. 82—94.
14. Павленко О.Б. Стан перекисного окиснення ліпідів та протеїназ-інгібіторної системи у хворих на хронічний бронхіт // Мед. перспект.— 2002.— Т. 7, № 2.— С. 58—61.
15. Трубников Г.В., Варшавський Б.Я., Галактионова Л.П. и др. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией // Пульмонология.— 2002.— № 4.— С. 37—40.
16. Христич Т.М. Хронічний бронхіт, варіанти і гериатричні особливості перебігу, диференційована фармакотерапія.— Чернівці, 2001.— 225 с.
17. Христич Т.М., Кендзерська Т.Б. Клініко-лабораторні особливості поєданого перебігу виразкової хвороби і хронічного панкреатиту // Одеський мед. журн.— 2005.— № 4.— С. 48—51.
18. Христич Т.М., Кулик О.В. Клінічна дизадаптація як фактор прогресування хронічного бронхіту // Укр. пульмонол. журн.— 2001.— № 1.— С. 54—57.
19. Христич Т.М., Кулик О.В., Тогоріко Л.Д., Волощук Т.І. Сучасні дискусійні питання про механізми прогресування хронічного бронхіту // Укр. терапевт. журн.— 2004.— № 3.— С. 18—21.
20. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // Пульмонология.— 2004.— № 2.— С. 111—116.
21. Шестакова К.Г., Христич Т.М. Хронічний бронхіт у осіб похилого та старечого віку: особливості епідіміології, патогенезу, діагностики, реабілітації // Укр. пульмонол. журн.— 2002.— № 2.— С. 58—62.
22. Caselli M., Zanoffoni E., Ruina M. et al. Helicobacter pylori and chronic bronchitis. // Scand J. Gastroenterol. 1999.— Vol. 34, N 8.— P. 828—830.

## ДО ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ПОЄДНАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ І БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

Т.М. Христич

В оглядовій статті висвітлено спільні патогенетичні механізми розвитку поєднаних захворювань органів травлення та бронхолегеневої системи з акцентом на хронічному панкреатиті й супутньому хронічному бронхіті.

## ABOUT THE ISSUE OF PATHOGENESIS OF COMBINED DISEASES OF DIGESTIVE TRACT AND BRONCHOPULMONARY SYSTEM

T.M. Christich

In the digest the common pathogenetic mechanisms of combined diseases of digestive tract and bronchopulmonary system have been elucidated. The main attention is paid on chronic pancreatitis and concomitant chronic bronchitis.