

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

УДК 616.37-002.2:616.233-002.2-092-08

Т.М. Христич, Я.М. Телекі  
Буковинський державний медичний університет

**Резюме.** В роботі представлено взаємно отягощенне вплив хронического бронхита на хронический панкреатит и наоборот. Предлагаются несколько патогенетических механизмов, по которым развивается обострение этих заболеваний. Предложены схемы лечения и профилактики с учетом длительности заболевания, возраста, пола, торпидности к лечению, частоты рецидивов и осложнений.

Перефразовуючи на медичний лад вираз класика про те, що життя – театр, хвороби-лиходії ХХ століття стоять на сцені під світлом прожекторів.

Сьогодні за кулісами причаїлась нова дійова фігура. Це хвороба-вбивця ХХІ століття. Її ім'я – хронічні обструктивні захворювання легень [5].

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) – проблема, яка стрімко зростає в усьому світі. За прогнозами фахівців до 2020 року ХОЗЛ займатиме третє місце в структурі причин смерті [10].

Дотепер вітчизняна пульмонологічна служба не має у своєму розпорядженні окремої статистики, що стосується ХОЗЛ. Тому судити про масштаби цієї патології можна лише опосередковано, спираючись на дані про хронічні бронхіти (ХБ).

За даними статистики за 2003 рік, в Україні захворюваність на ХБ у 10 разів вища, ніж на бронхіальну астму. За 1999-2000 рр. загальна захворюваність органів дихання збільшилася на 16,1 %, а захворюваність на ХБ – на 3,4 %.

Поєднання захворювань бронхолегеневої системи, а саме хронічного бронхіту, з гастроентерологічним (хронічним панкреатитом), набуває в останній час все більш важливого значення. При подібному поєднанні визначаються клінічні особливості перебігу двох захворювань, що може ускладнити ситуацію, забезпечити торпідність до лікування, обтяжити прогноз. Крім того, поєднаність захворювань передбачає деякі особливості обстеження та лікування, а також реабілітації хворих [2].

До патогенетичних механізмів розвитку даного поєднання захворювань слід віднести такі як "стрес-антистрес", "оксидантні-антиоксиданти", "протеїнази-антипротеїнази" [13].

В період загострення одного з захворювань починається процес генерації вільних радикалів, пошкоджується ліпідний шар мембран, виникає модифікація мембранних білків. Перш за все пошкоджуються сульфгідрильні групи білків. Унаслідок порушення рівноваги виникають "мозаїчні" зміни в різних локусах мембран, а також змінюються кінетичні властивості ферментів.

Кров як внутрішнє середовище організму постійно контактує з різними ендогенними речовинами, які, у випадку поєданого хронічного запального процесу, можуть впливати на функціональний стан еритроцитів, тим самим перешкоджаючи їхній участі в адаптації. Це призводить до змін реологічних і коагуляційних властивостей крові, розвитку порушень гемостазу, що було показано нами [14].

Інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), порушення адаптації глутатіонової ланки захис-

ту підтримує локальний запальний процес, сприяє порушенню мікроциркуляції метаболічних процесів в організмі, пригніченню тканинного дихання (особливо при супутній гіпоксії, що обумовлена ХОЗЛ), що, у свою чергу, визначає наступну латентно перебігаючу деструкцію тканин відповідних органів.

Таким чином, не виключено, що подібний процес можливий при поєднанні ХП із ХБ, що супроводжується емфіземою легень і дихальною недостатністю (того чи іншого ступеня). Він створює умови для розвитку й підтримання хронічної гіпоксії та обтяжує процеси гомеостазу, сприяє персистенції стресових реакцій, порушує регуляцію багатьох інших захисних механізмів, наприклад, регенерації.

У хворих на хронічний бронхіт, навіть у фазі стійкої ремісії, зберігається оксидативний дисбаланс, залишаються суттєвими відхилення від нормального рівня як оксидантних, так і антиоксидантних показників, причому останні обумовлюють ситуацію так званої готовності до загострення [9], що, у свою чергу, обтяжує наявність супутнього захворювання чи створює умови для його на шарування. Формується так зване "хибне коло", яке призводить до того, що хворі на ХБ із супутньою патологією (хронічний панкреатит) знаходяться в стані персистуючого оксидативного стресу.

Іванова І.В. [1] показала чітку відмінність між ступенями важкості ХОБ у період клінічної ремісії тільки за клінічними, функціональними й рентгенологічними показниками та незначну за більшістю лабораторних, біохімічних і імунологічних показників.

Перехід стійкої ремісії в нестійку можна діагностувати за допомогою індексу пероксидації (ІП):

$$ІП = Кат / МДА \times ДК;$$

Кат – активність каталази, кат.од.;

МДА – малоновый диальдегид, мкмоль/мл;

ДК – дієнові кон'югати, од. щільності (попік).

Автори показали наявність зворотнього корелятивного зв'язку між ступенем запального процесу в бронхах та індексом пероксидації: чим більша вираженість процесів запалення, тим менший індекс пероксидації.

Для блокування патогенетичної ланки "оксиданти-антиоксиданти" нами запропоновано ербісол та кверцетин. Ербісол – препарат, синтезований на основі синтетичних з'єднань компонентів клітинних мембран гомогенізованої ембріональної тканини великої рогатої худоби. Він містить специфічні сигнальні молекули, що активують природні, еволюційно сформовані механізми пошуку та знешкодження патологічних змін в органах і тканинах, сприяють більш повній реалізації генетичного потенціалу організму. Фармакологічний ефект препарату зумовлений здатністю стимулювати неспе-

цифічний та активний специфічний імунітет, індукувати синтез інтерферону людини та  $TNF\alpha$ , покращувати процеси регенерації тканини, сприяти більш швидкій нормалізації біологічних, імунологічних процесів, що дало можливість передбачити вплив ербісолу на стан оксидантної та антиоксидантної систем, цитокинову ланку патогенезу, апоптотичну активність клітин при поєднаному перебігу хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця [3].

Кверцетин – найбільший із біофлавоноїдів інгібітор ліпоксигенази, володіє антиоксидантним впливом, блокує радикали як екзогенного, так і ендогенного походження, володіє антигістамінною дією, блокуючи вироблення гістаміну, серотоніну та лейкотрієнів, має протизапальний і протинабряковий ефект, стабілізує клітинні мембрани, знижує проникність капілярів. Впливає на цитокинову ланку патогенезу, саме на рівень IL-6 та  $TNF\alpha$  [3]. Стимулююча дія на вивільнення інсуліну з  $\beta$ -клітин підшлункової залози, яка відбувається завдяки впливу на іони  $Ca$ , сприяє його застосуванню при ХП.

Хронічна гіпоксія впливає на діяльність фібробластів, які відіграють суттєву роль у процесах репарації. Фібробласти розділені на субпопуляції й володіють унікальним фенотипуванням, їх функціональна спеціалізація має органну й тканинну приналежність.

Екстрацелюлярний матрикс (ЕМ), у свою чергу, продукується фібробластами. Його біологічна роль полягає у зв'язуванні бронхів, судин, альвеол, нервів як при захворюваннях бронхолегеневої системи, так і інших органів і систем, тому що він знаходиться в інтерстиційній тканині. Екстрацелюлярний матрикс здійснює зв'язок із вегетативною та центральною нервовою системою, ендокринною та імунною. Взаємозв'язок із клітинами імунної системи здійснюється шляхом синтезу цитокинів. Екстрацелюлярний матрикс має ще назву протеоглікану.

Основними компонентами (ЕМ) є колаген і еластин. Перший і третій тип колагену виконує функцію стабілізатора інтерстиційної тканини, четвертий тип входить до складу базальної мембрани. Еластин має значення у формуванні еластичних властивостей. Структурний зв'язок між колагеном і еластином забезпечується декарином і сульфитом декстрану (протеогліканами). Як відомо, роль протеогліканів полягає також у їх впливі на функціональну активність рецепторів на поверхні клітин і участі в регулюванні процесів репарації.

В репаративному процесі беруть участь фактори росту тромбоцитів, фібробластів, колагенстимулюючий фактор гранулоцитів – макрофагів. Діло цитокинів формуються в ЕМ, їх вивільнення й участь в організації сигналу до активної проліферації фібробластів виникає при пошкодженні супутніх структур, у тому числі при поєднаній патології. Тому структурні й функціональні особливості фібробластів і ЕМ забезпечують тканинний гомеостаз (адекватний репаративний процес) [11, 12].

З метою дренування екстрацелюлярного матриксу можна використати Мукоза композитум та Момордіка композитум. Мукоза композитум сприяє дренуванню міжклітинного простору й відновленню бар'єрних функцій слизових оболонок організму, особливо органів дихання й шлунково-кишкового тракту. Комплексна фармакотерапевтична дія препарату полягає в дезінтоксикаційному, репаративному протизапальному, імуномодуючому, спазмолітичному, муколітичному й секреторному ефектах. Завдяки широкому впливу на всі слизові органи препарату Мукоза композитум є базовим антигомотоксичним препаратом для терапії органів дихання й шлунково-кишкового тракту.

Момордіка композитум здійснює нормалізуючу, регулюючу, антиоксидантну й ферментстабілізуючу дію на

паренхіму підшлункової залози. Дія препарату дозволяє коректувати порушення її зовнішньосекреторної функції, набряклість і запальні зміни при панкреопатіях, гострих, підгострих і хронічних панкреатитах. Клінічно нормалізація роботи підшлункової залози знаходить вираження в знеболювальній, протизапальній, спазмолітичній і протиблювотній діях. Одночасно, за рахунок нормалізації комплексу цих змін, пацієнти відмічають заспокійливий і седативний ефекти препарату.

Крім того, загальновідомим фактом розвитку хронізації, рецидиву й загострення як хронічного панкреатиту, так і бронхіту є порушення рівноваги в системі "протеази-антипротеази" [6]. Механізм даного порушення у хворих на ХП у поєднанні з ХБ у період загострення або рецидиву полягає в активації трипсину з трипсиногену з наступною участю в запаленні лізосомальних ферментів, які звільнюються з нейтрофілів, і протеаз, а не тільки з пошкоджених ацинарних структур. Порушення проникливості підвищує дегрануляційну активність нейтрофілів і збільшує концентрацію лейкоцитарної еластази. Вона, крім еластину, пошкоджує ендотеліальні клітини слизової бронхів, судин, протоків підшлункової залози. Пошкоджуються також міжклітинні й плазмові білки (в тому числі й фактори згортання, фібринолізу, комплексу й калікреїнової системи). Таким чином, виникає дисбаланс інгібіторів протеаз у поєднанні з локальною ішемією, порушенням мікроциркуляції. В умовах ремісії панкреатичні протези негайно зв'язуються інгібіторами та їх активні форми в крові не визначаються.

Порушення рівноваги може призвести не тільки до посилення панкреатичної деструкції підшлункової залози, але й до змін резистентності організму, що є важливою ланкою в патогенезі поєднаних захворювань органів травлення й дихання [4].

Вплинути на цей процес ми можемо використовуючи Момордіка композитум та Мукоза композитум, так як остання володіє ще й муколітичним ефектом і на реологічні властивості бронхіального секрету впливає оптимально (не призводить до надмірного розрідження та опускання секрету вниз).

На дану ланку патогенезу ми можемо також вплинути ніотиною кислотою (вітамін РР). Вона та її амід відіграють суттєву роль у життєдіяльності організму: вони є простетичними групами ферментів – кодегідрози I і кодегідрози II, які є переносниками водню й здійснюють окисно-відновні процеси, покращують вуглеводний обмін, діють позитивно при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Також ніотинова кислота володіє протиліпідемічною активністю: викликає зниження загального рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та, особливо, тригліцеридів. Слід пам'ятати, що її тривале використання може призвести до дистрофії печінки, вона протипоказана при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (в стадії загострення), недоцільно її використовувати для корекції дисліпідемії у хворих на цукровий діабет.

Таким чином, для нас важливо діагностувати граничний стан переходу стійкої ремісії в нестійку й тим самим попередити рецидив захворювання, тим більше, що є дані про ріст захворюваності бронхолегеневої системи. Так, за даними Ненашевої О. [5], у світі нараховується понад 600 млн. хворих на ХОЗЛ. У Європейських країнах фінансові витрати, пов'язані з лікуванням таких хворих, становлять понад 100 млрд. євро, що стає для них економічним тягарем. Витрати розподіляються таким чином: вартість втрачених робочих днів оцінюється в 48,3 млрд. євро, стаціонарне лікування – 17,8 млрд. євро, амбулаторне – 9,1 млрд. євро, ліки – 6,7 млрд., витрати, пов'язані з передчасною

смертністю й реабілітацією, становлять 20 млрд. євро. Тому вирішення питань вторинної профілактики рецидиву ХБ (як обструктивного, так і необструктивного), особливо в поєднанні з хронічним панкреатитом, є актуальним. Це зумовлює необхідність диференційованого комплексного лікування хворих при поєднанні вказаних вище захворювань з урахуванням медикаментозного впливу на всі ланки патологічного процесу.

Базисна терапія сприяє незначним змінам показників вільнорадикального окислення в бік норми, що зумовлює необхідність застосування препаратів із антиоксидантними властивостями в комплексному лікуванні хворих на ХБ [6, 7], а тим паче в поєднанні з ХП.

В якості препаратів, що перехресно впливають на патогенетичні ланки розвитку як ХБ, так і ХП, ми запропонували ербісол, кверцетин, Мукоза композитум, Момордіка композитум із урахуванням тривалості захворювання, віку, статі, торпідності до лікування, частоти рецидивів і ускладнень.

Проте відсутнє патогенетичне обґрунтування схеми диференційованого застосування цих препаратів у хворих на ХБ (як обструктивний, так і необструктивний) в стадії ремісії в поєднанні з ХП.

Нами запропоновано такі схеми використання згаданих препаратів:

1. Стан клінічної ремісії (ремісія нестійка). Це хворі, що виписалися зі стаціонару, середньої важкості перебіг із наявністю рестриктивних або обструктивних, або поєднаних порушень, дихальної недостатності, легеневої гіпертензії, хронічний панкреатит із зниженою зовнішньосекреторною функцією підшлункової залози:

а) ербісол по 2 мл в/м о 9-10 год. і 2 мл о 22 год. 10 днів;

б) кверцетин по 1,0 г 3 рази на добу через 30 хв. після їжі 20 днів;

в) мукоза композитум 2,2 мл в/м через 3 дні на 4-ий, 5 ін'єкцій; потім 2 рази на тиждень ще 5;

г) момордіка композитум 2,2 мл в/м 2 рази на тиждень – 5 ін'єкцій, а потім 1 раз на тиждень №10;

2. Стан стійкої клінічної ремісії хронічного бронхіту:

а) кверцетин по 1,0 г 3 рази на добу через 30 хв. після їжі 20 днів;

б) мукоза композитум 2,2 мл в/м 1 раз на тиждень 10 ін'єкцій;

3. Період ремісії основного захворювання, для профілактики загострення, як правило, весняний і осінній курси:

а) ербісол по 2 мл в/м о 9-10 год. і 2 мл о 22 год. 10 днів;

б) мукоза композитум 2,2 мл в/м через 3 дні на 4-ий, 5 ін'єкцій; потім 2 рази на тиждень ще 5;

в) момордіка композитум 2,2 мл в/м 2 рази на тиждень – 5 ін'єкцій, а потім 1 раз на тиждень №10;

г) нікотинова кислота по 1 мл 1 раз в/м №10 або у випадку перибронхіального запалення чи набряку ре-

комендувати електрофорез із нікотиновою кислотою на пошкоджену ділянку грудної клітки.

На основі вищевикладеного доцільні подальші дослідження ефективності запропонованих схем у хворих.

#### Література

1. Иванова И.В. Клинико-функциональная характеристика степеней тяжести хронического обструктивного бронхита в фазе клинической ремисии // Вестник физиотерапии и курортологии.– 2000.– № 2.– С. 61-64.

2. Катарнех Аббас Али, Орловський В.Ф. Вплив циклоферону на імунний стан хворих на пептичну виразку ДПК у поєднанні з бронхіальною астмою // Запороз. мед. журнал.– 2005.– № 2.– С. 29-31.

3. Кендзерська Т.Б. Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця. Дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук – 2002.– с. 234.

4. 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.

5. Ненашева О. Стрімке зростання ХОЗЛ у світі вимагає мобілізації зусиль // Нова медицина.– 2005.– №1.– С. 5-8.

6. Павленко О.Б. Стан перекисного окислення ліпідів та протеїназ-інгібіторної системи у хворих на хронічний бронхіт // Медичні перспективи.– 2002.– т. 7, № 2.– С. 58-61.

7. Решетар О.І. Стан системи "перекисного окислення ліпідів-антирадикальний захист" у хворих на хронічний обструктивний бронхіт у процесі лікування в залежності від статі // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина".– 2003.– № 19.– С. 194-197.

8. Решетар О.І., Фабрі З.Й., Бугір М.М., Решетар Д.В. Особливості стану процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина".– 2002.– № 17.– С. 104-106.

9. Трубников Г.В., Варшавський Б.Я., Галактионова Л.П., Ельчанинова С.А., Колодезная И.П., Кореняк Н.А. Оксидантний и антиоксидантний статус больных хроническим бронхитом и пневмонией // Пульмонология.– 2002.– № 4.– С. 37-40.

10. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання // Нова медицина.– 2005.– № 1.– С. 18-22.

11. Христин Т.М. Хронічний бронхіт, варіанти і геріатричні особливості перебігу, диференційована фармакотерапія.– Чернівці: 2001.– 225 с.

12. Христин Т.М., Кулик О.В., Тодоріко Л.Д., Волощук Т.І. Сучасні дискусійні питання про механізми прогресування хронічного бронхіту // Укр. терапевт. журнал.– 2004.– № 3.– С. 18-21.

13. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // Пульмонология.– 2004.– № 3.– С. 111-116.

14. Шестакова К.Г., Христин Т.М. Хронічний бронхіт у осіб похилого та старечого віку: особливості епідеміології, патогенезу, діагностики, реабілітації // Укр. пульмонол. журнал.– 2002.– № 2.– С. 58-62.

#### Summary

#### *Pathogenetic aspects of substantiating treatment of chronic bronchitis combined with pancreatitis*

*T.N. Khristich, Ya.M. Teleki*

The paper deals with a reciprocally aggravating influence of chronic bronchitis on chronic pancreatitis and vice versa. The authors propose a few pathogenetic mechanisms according to which an exacerbation of these diseases develops. Treatment and preventive regimens have been suggested with due regard for the duration of the disease, age, sex, torpidity to treatment, the rate of recurrences and complications.