

О ПАТОГЕНЕЗЕ СОЧЕТАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы)

Христич Т.Н.

Буковинский государственный медицинский университет

Ключевые слова: органы пищеварения, бронхолегочная система

Введение. Проблема сочетанности болезней является одной из сложнейших, с которыми встречается врач. При этом нозологическая синтропия остается очень важной для научной и практической медицины. Данный вопрос актуален относительно заболеваний, которые встречаются широко и имеют социальное значение (язвенная болезнь и хронический обструктивный бронхит, хронический панкреатит и хронический обструктивный бронхит).

Присоединение хронических воспалительных

заболеваний органов дыхания к гастроэнтерологическим естественно обуславливает соответствующий прогноз. В таких случаях детальный анализ клинических особенностей сочетанного варианта чаще всего, отсутствует, что, не позволяет прийти 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 (язвенной болезни, хроническому панкреатиту и др.);

- вторичное развитие болезней органов пищеварения у больных с бронхолегочной патологией (именно данный вариант изучен в большей степени).

Следует отметить, что сочетание хронических неспецифических заболеваний с язвенной болезнью, гастроэнтерологическими болезнями, хроническим холециститом изучалось авторами в большей степени, чем сочетание 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].

Большинство авторов [12] изучавших клиническую картину гастродуоденальных язв у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких отмечают малосимптомность, стертость болевого синдрома и диспепсических нарушений. Описанные выше особенности заставляют скрупулезно обследовать пульмонологических больных относительно верификации гастроэнтерологических заболеваний при наличии жалоб на боли в эпигастрии, дискомфорт после приема пищи и наоборот.

Клинический опыт показывает, что течение язв гастродуоденальной зоны при ХБ часто является осложненным гастродуоденальным кровотечением, которое может быть первым проявлением заболевания.

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

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

Экспериментально-эпидемиологические исследования [13, 22] показали, что *Helicobacter pylori* распространен в 81,6% больных ХБ. Отсюда

сделаем вывод, что инфекция *Helicobacter pylori* значительно увеличивает риск развития хронического бронхита 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 занимался ряд исследователей [2, 15].

Как указывалось ранее, не совсем изученным вопросом как в клиническом, так и патогенетическом плане является раскрытие общих механизмов, способствующих рецидивам, обострениям, ремиссиям хронического панкреатита и хронического бронхита [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 повреждаются сульфгидрильные группы, белков как непосредственно в реакции SH-группы со свободными радикалами, так и ферментативным путем с участием глутатион-пероксидазы и гидропероксили липидов. В результате нарушения равновесия возникают "мозаичные" изменения "текучести" липидной фазы, образование "каналов" проницаемости и микроразрывов в различных локусах мембран, а также разные изменения клинических свойств 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 нами [21].

Интенсификация перекисного окисления липидов, нарушение адаптации глутатионового звена защиты поддерживает локальный воспалительный процесс, способствует 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. Дальнейшим этапом является 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 α 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 хронического

панкреатита с хроническим бронхитом, 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 подчеркивают, что структуризация и реструктуризация легочной ткани осуществляется фибробластами и экстрацеллюлярным матриксом (ЕМ). Фибробласты разделены на субпопуляции и владеют уникальным фенотипированием, их функциональная специализация имеет органную тканевую принадлежность.

Клетки иммунной системы взаимодействуют путем синтеза цитокинов. Экстрацеллюлярный матрикс относится к протеогликанам. Его основными компонентами являются 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 т.ч. бронхолегочной системы. Структурная часть между коллагеном и эластином обеспечивается декарином и сульфатом декстрина (протеогликанами). 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 хронического панкреатита, так и хронического бронхита [14] является нарушение равновесия в системе "протеазы-антипротеазы". Механизм данного нарушения у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких (хроническим обструктивным бронхитом) 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 поджелудочной железы. Нарушение проницаемости повышает дегрануляционную активность нейтрофилов и увеличивает концентрацию лейкоцитарной эластазы. Она, кроме эластина, повреждает эндотелиальные клетки слизистой бронхов, сосудов, протоков поджелудочной железы. Реструктурируются 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 ПДЖ, но и к изменениям резистентности организма, что является важным звеном в патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и дыхания [12].

Нарушение системы «протеолиз-антипротеолиз» у таких больных (особенно у курящих, где всегда в наличии приобретенная недостаточность агантитрипсина [16], призванная влиять на вязкость бронхиального секрета и его реологические свойства. При изменении реологических свойств бронхиального секрета нарушается защитная барьерная функция. Примечательно, что 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 хронического панкреатита 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 хемотоксические факторы (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 хронических обструктивных заболеваниях легких).

При этом содержащиеся в легких онкоантитрипсин, α_2 -макроглобулин, кислотостабильные ингибиторы, обладая антипротеолитическим воздействием, угнетают активность трипсина, хмотрипсина, эластазы, лейкоцитарные и бактериальные протеазы. В период ремиссии этот механизм является защитным, ибо предупреждает ферментативные повреждения здоровых тканей (поджелудочной железы и бронхолегочной системы).

При нарушении равновесия в системе «ферменты-антиферменты» (чрезвычайная агрессивность первых и недостаточность других) способствует некротизации структур бронхолегочной системы и поджелудочной железы. Одновременно дополнительно к воспалительным процессам в поджелудочной железе 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.

Выводи.

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

декомпенсации.

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

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белоконь Т.М. Клинические особенности гастроуденальной патологии, протекающей на фоне хронического бронхита // Проблемы эколог. та медич. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. - 2005. - Вип. 3 (66). - С. 114-119.
2. Галактионова Л.М., Молчанов А.В., Ельчаринова С.А. Состояние перекисного окисления у больных язвенной болезнью желудка // Клини. лаб. диагностика. - 1997. - №6. - С. 10.
3. Гелебарисов И.И. К диагностике изменений гастроуденальной зоны у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) // Актуальные вопросы кардиопульмональной патологии. - Ташкент, 1985. - С. 104-106.
4. Губергриц Н.Б., Белоконь Т.М. Клинико-функциональная характеристика сочетанных пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Гастроэнтерология Днепропетровська. - 2005. - Вип. 36. - С. 223-234.
5. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. – К.: Лебідь, 2000. - 451 с.
6. Жюджжа А.И., Стапонкане М.А., Пяткивичене Р.И. Частота и особенности течения язвенной болезни у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. - Минск, 1973. - С. 46-49.
7. Исаков В.А., Домардский И.В. Хелиобактериоз. М.: Медпрактика, 2002. – 412 с.
8. Катарнех Аббас Али, Белоконь Т.М. Оптимізація діагностики та лікування ерозивно-виразкових захворювань шлунка та дванадцятипершої кишки на тлі хронічного необструктивного бронхиту: дис. ... канд. мед. наук, 2005. - 151с.
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: 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. Фадеенко 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 окислення ліпідів та протейназ-інгібіторної системи у хворих на хронічний бронхіт // Медичні перспективи. - 2002. - Т. 7, № 2. - С. 58-61.
15. Трубников Г.В., Варшавський Б.Я., Галактионова Л.П., Ельчаринова С.А. и соавт. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией // Пульмонология. - 2002. - № 4. - С. 37-40.
16. Христин Т.М. Хронічний бронхіт, варіанти і геріартричні особливості перебігу, диференційована фармакотерапія. - Чернівці, 2001. - 225 с.
17. Христин Т.М., Кендзерська Т.Б. Клініко-лабораторні особливості поєданого перебігу виразкової хвороби і хронічного панкреатиту // Одеський медичний журн. - 2005. - № 4. - С. 48-51.
18. Христин Т.М., Кулик О.В. Клінічна дезаптація як фактор прогресування хронічного бронхіту // Укр. пульмонологічний журн. – 2001. - № 1. - С. 54-57.
19. Христин Т.М., Кулик О.В., Тодорко 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., Христин Т.М. Хронічний бронхіт у осіб похилого та старечого віку: особливості епідеміології, патогенезу, діагностики, реабілітації // Укр. пульмонолог. журн. - 2002. - № 2. - С. 58-62.
22. Helicobacter pylori and chronic bronchitis. M. Caselli, E. Zanoffoni, M. Ruina et. al. // Scand. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34, № 8. – P. 828-830.

Христин Т.М. Про патогенез поєднаних захворювань органів травлення і бронхолегеневої системи (огляд літератури) // Український медичний альманах. – 2006. – Том 9, № 2. – С. 223-226.

Виходячи з вищевикладеного витікає, що в лікувальних і профілактичних заходах необхідно враховувати описані ланки патогенезу, а також ступінь їх компенсації, дезадаптації або декомпенсації. У зв'язку з цим виникає необхідність в розробці критеріїв і свідчень до призначення того або іншого препарату (або груп препаратів) при вищезазначеній поєднаній патології.

Ключові слова: органи травлення, бронхолегенева система.

Hristich T.M. About pathogeny of the united diseases of organs of digestion and bronchopulmonary system (review of literature) // Український медичний альманах. – 2006. – Том 9, № 2. – С. 223-226.

It follows coming foregoing from, that in medical and prophylactic measures it is necessary to take into account the described links of pathogeny, and also degree of their indemnification, desadaptation or decompensation. In this connection there is a necessity in development of criteria and certificates to setting of that or other preparation (or groups of preparations) at the afore-mentioned united pathology.

Key words: organs of digestion, bronchopulmonary system.

Надійшла 22.02.2006 р.