

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ВЗАЄМОБТЯЖЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ЗА ЇХ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ

© **О. С. Хухліна, О. С. Воєвідка, О. О. Урсул**

Буковинський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ: Клінічними наслідками коморбідності ХОЗЛ (GOLD 2, А, В) і хронічного панкреатиту (ХП) є підвищення ступеня тяжкості бронхообструктивного синдрому та ступеня його незворотності у порівнянні з ізольованим перебігом ХОЗЛ, тенденція до приєднання зворотного рестриктивного типу порушення функції зовнішнього дихання, чому сприяє синдром мальдигестії (метеоризм). Чільне місце у патогенезі ХОЗЛ та ХП відіграє індукований метаболічною інтоксикацією та гіпоксією оксидативний стрес із накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, інтенсивність яких зростає за умов їх коморбідності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків.

Вступ дослідження особливостей коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічного панкреатиту (ХП) зумовлена високою частотою виникнення та поєднання даної патології [1, 2], наявністю ряду механізмів взаємообтяження [4, 5], що, за умов загострення запального процесу, призводить до швидкого прогресування захворювань та декомпенсації функціонального потенціалу легень та підшлункової залози (ПЗ) [3, 6, 7].

Мета дослідження: встановити особливості клінічного перебігу та патогенетичні особливості прогресування ХОЗЛ з ізольованим перебігом та за умов коморбідності ХОЗЛ з ХП.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 124 хворих, серед яких було 34 хворих на ХОЗЛ (GOLD 2, А, В) з ізольованим перебігом (1 група), 30 хворих на ХОЗЛ (GOLD 2, А, В) із супровідним ХП у фазі загострення (2 група), 30 хворих на ХОЗЛ (GOLD 2, А, В) із супровідним ХП у фазі загострення та ЦД типу 2, субкомпенсованим (3 група), 30 хворих на ХП з ізольованим перебігом (4 група). Середній вік хворих становив $(43,4 \pm 5,27)$ років. Контрольну групу склали 24 практично здорових особи (ПЗО) відповідного віку та статі.

Для дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили комп'ютерну спірографію на спірографі "Microlab-3300" („Sensor – Medics", Нідерланди) у спокої з подальшим комп'ютерним аналізом отриманих результатів. Для вивчення зворотності бронхіальної прохідності використовували інгаляційні проби з сальбутамолом. Результати швидкісних та об'ємних показників спірографічного обстеження оцінювали у вигляді відсоткового значення від належних величин.

Комплексне ультрасонографічне дослідження (УЗД) підшлункової залози (ПЗ) виконували на ультразвуковому сканері "AU-4 Idea" (Biomedica, Італія) конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц.

Визначали розміри, щільність та ехоструктуру паренхіми, контури, ширину Вірсунгової протоки, стан її стінок.

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом О. Є. Дубініної та співавт. у модифікації І. Ф. Мещишена. Вміст у крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів (ДК) вивчали за І. А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду (МА) у плазмі крові та Ер – за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали титраційним методом за О. В. Травіною у модифікації І. Ф. Мещишена, І. В. Петрової. Статистичну обробку матеріалу проводили із використанням сучасних методів варіаційної статистики.

Результати й обговорення. Клінічний перебіг ХОЗЛ у обстежених хворих відповідав класичній картині захворювання. У всіх обстежених пацієнтів було зареєстровано ХОЗЛ (GOLD 2, А, В) у фазі інфекційного (44,4 %) або неінфекційного (55,6 %) загострення. Основною скаргою у хворих була задишка експіраторного характеру (100 % пацієнтів), яка виникала при фізичному навантаженні та посилювалась у нічний час. Усі пацієнти скаржились на сухий (8,9 %) або вологий кашель із виділенням слизового (46,7 %) або слизово-гнійного (44,4 %) мокротиння. При об'єктивному дослідженні у хворих на ХОЗЛ визначали незначне розширення міжреберних проміжків, високе стояння верхівок легень та низьке стояння купола діафрагми, обмеження активної рухливості нижнього краю легень, перкуторно – коробковий відтінок перкуторного тону, тахіпноє, аускультативно – жорсткий відтінок везикулярного дихання, подовження фази видиху, множинні сухі систячі, дзижчачі хрипи. Об'єктивними симптомами ХОЗЛ за коморбідності з ХП були здуття живота і високе стояння

купола діафрагми внаслідок метеоризму. При рентгенографічному дослідженні – легеневі поля підвищеної прозорості, високе стояння верхівок легень, корені легень структурні, розширені, легеневий малюнок посилений, високе стояння купола діафрагми. Об'єктивними симптомами ХП за коморбідності з ХОЗЛ був резистентний до спазмолітичної терапії інтенсивний больовий синдром (46,7 %). Спірографічні показники, що відображають ФЗД обстежених пацієнтів із ХОЗЛ та супровідними ХП та ЦД типу 2, наведені у таблиці 1. Отримані дані дослідження постбронходилататційного ОФВ1 відповідають 2 стадії ХОЗЛ (А, В). Водночас прослідковується певна закономірність зниження ОФВ1. Зокрема, у пацієнтів з ХОЗЛ середній показник ОФВ1 знаходився на рівні 75,4 % від належної величини і відрізнявся від показника у ПЗО у 1,3 раза ($p < 0,05$), у хворих з ХОЗЛ та ХП показник ОФВ1 вірогідно відрізнявся від попереднього та ПЗО (у 1,6 раза, $p < 0,05$) і знаходився на рівні 59,5 % від належних величин. У пацієнтів з ХОЗЛ, ХП та ЦД типу 2 результат дослідження ОФВ1 був нижчий від належних значень на 55,9 % ($p < 0,05$), а від показника у ПЗО – у 1,7 раза ($p < 0,05$). Водночас, у хворих з ізольованим перебігом ХП показник ОФВ1 був вірогідно нижчим від ПЗО на 9,0 % ($p < 0,05$). Отже, можна зробити попередній висновок, що ХП також робить свій внесок у розвиток БОС. Обчислення індексу Тіффно у обстежених хворих показало, що максимальне зниження показника було встановлено у хворих 2 та 3 груп спостереження: відповідно на 27,3 % та 28,5 % ($p < 0,05$), яке вірогідно відрізняється від показника у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ.

Результати дослідження ЖЕЛ у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП вказують на вірогідне зниження показника у пацієнтів 2 та 3 груп –

відповідно на 8,7 % та 9,4 % ($p < 0,05$). Зниження ЖЕЛ у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ, порівняно з середнім показником у ПЗО, можемо пояснити явищем мальдігестії із симптомом метеоризму, внаслідок чого об'єктивно спостерігався симптом високого стояння купола діафрагми, а дослідження ФЗД вказує на обмеження респіраторної площі альвеол у базальних відділах легень.

Неконтрольована агресія АФК є істотним фактором загострення ХОЗЛ, про що свідчить істотне зростання вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ (табл. 1). Зокрема, вміст МА у плазмі крові перевищував показник у ПЗО у 1,2 раза ($p < 0,05$). Найістотнішим було підвищення в сироватці крові вмісту ІПЗ – у 1,4 раза ($p < 0,05$) та ДК 1,5 раза ($p < 0,05$), що вказує на значну інтенсивність ОС та метаболічної інтоксикації. Водночас спостерігалось зниження вмісту ГВ у еритроцитах у 1,3 раза ($p < 0,05$), пов'язане з його виснаженням за умов запалення.

Розвиток на сприятливому тлі (гіпоксія, ацидоз) чи прогресування існуючого ХП у пацієнтів з ХОЗЛ зумовлені надмірною активацією ОС. На користь цієї гіпотези вказують результати дослідження інтенсивності ПОЛ, ОМБ у пацієнтів з ХОЗЛ із ХП: вірогідне зростання вмісту в плазмі крові МА у хворих 2 групи – в 1,5 раза, порівняно з ПЗО ($p < 0,05$), що вірогідно відрізняється від показника у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ (1 група) ($p < 0,05$) (табл. 1). Аналогічні зміни зареєстровані при дослідженні концентрації в крові проміжних продуктів ПОЛ: вміст у крові ІПЗ перевищив дані у ПЗО у 1,7 раза ($p < 0,05$), ДК – у 1,9 раза ($p < 0,05$), КСТ – на 41,3 % ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці з показником у пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$) (табл. 1). У пацієнтів 2 групи встановлено істотніший дисбаланс факторів ПОЗ: вміст ГВ в еритроцитах був нижчим від показника у ПЗО в

Таблиця 1. Показники функції зовнішнього дихання, інтенсивності оксидативного стресу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень залежно від супровідних захворювань: хронічного панкреатиту, цукрового діабету типу 2 ($M \pm m$)

| Показники | ПЗО, n=30 | ХОЗЛ (група 1), n=34 | ХОЗЛ із ХП (група 2), n=30 | ХОЗЛ із ХП та ЦД типу 2 (група 3), n=30 | ХП, (група 4) n=30 |
|--|--------------|----------------------------|----------------------------------|---|--------------------------|
| ОФВ ₁ (до інгаляції, с), % | 92,4±1,65 | 70,3±1,15* | 56,3±1,31**/** | 53,4±1,25**/** | 83,7±1,23**/**/**/# |
| ОФВ ₁ (після інгаляції, с), % | 95,2±1,23 | 75,4±1,12* | 59,5±1,08**/** | 55,9±2,53**/** | 86,6±1,23**/**/**/# |
| ФЖСЛ, % | 98,3±1,54 | 94,2±2,14 | 85,2±1,53**/** | 81,5±1,27**/** | 97,4±1,42**/**/# |
| Інд. Тіффно | 96,8±1,31 | 78,9±1,24* | 69,8±1,31**/** | 68,6±1,24**/** | 88,9±1,35**/**/**/# |
| ЖСЛ, % | 90,3±1,54 | 88,0±1,23 | 82,2±1,19**/** | 81,5±1,84**/** | 85,2±1,62**/**/**/# |
| МА, мкмоль/л | 2,53±0,072 | 3,16±0,033* | 3,82±0,025**/** | 4,20±0,021**/**/** | 3,51±0,018**/**/**/# |
| ІПЗ, Е220/мл. крові | 2,64±0,031 | 3,64±0,071* | 4,53±0,032**/** | 5,59±0,048**/**/** | 4,28±0,017**/**/**/# |
| ГВ, мкмоль/л | 0,93±0,013 | 0,70±0,008* | 0,62±0,004**/** | 0,54±0,005**/**/** | 0,65±0,003**/**/**/# |

Примітки: 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ ($p < 0,05$); 3.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ із ХП ($p < 0,05$). 4.# – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ із ХП та ЦД типу 2 ($p < 0,05$).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

1,5 раза ($p < 0,05$), що вірогідно відрізнялось від результатів 1 групи ($p < 0,05$).

Слід також зазначити, що ПОЛ та ОМБ у хворих на ХОЗЛ із супровідними ХП та ЦД типу 2 (3 група) показники вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ із достатнім ступенем вірогідності максимально перевищували як нормативні показники у межах 1,7–2,1 раза ($p < 0,05$) (табл. 1), так і знаходились у межах вірогідної різниці із показниками у 1, 2 групах та між собою ($p < 0,05$). Останній факт свідчить про те, що інтенсивність процесів ПОЛ у хворих на ХОЗЛ із супровідними ХП та ЦД зумовлює ступінь пошкодження клітинних мембран, який наростає відповідно до кількості та тяжкості коморбідної патології і набуває максимальних значень у хворих на ХОЗЛ із ХП та ЦД типу 2.

Висновки: 1. Клінічними наслідками коморбідності ХОЗЛ із ХП та ЦД типу 2 є підвищення

ступеня тяжкості бронхообструктивного синдрому та ступеня його незворотності у відповідь на інгаляцію β -адреноміметиків, порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ, тенденція до формування зворотного рестриктивного типу порушення функції зовнішнього дихання, чому сприяє синдром мальдігестії, а також ішемічні зміни тканини підшлункової залози внаслідок гіпоксії та ацидозу на тлі ХОЗЛ та ЦД типу 2.

2. У патогенезі ХОЗЛ та ХП важливу роль відіграє індукований метаболічною інтоксикацією оксидативний стрес із накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів, інтенсивність яких зростає за умов їх коморбідності.

Перспективою подальших досліджень у даному напрямку є розробка ефективних схем фармакологічної корекції встановлених ланок патогенезу прогресування ХОЗЛ та ХП за їх коморбідного перебігу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Данилин А. В. Структура сопутствующей патологии у пациентов с тяжёлой хронической обструктивной болезнью лёгких в пульмонологическом стационаре / А. В. Данилин, М. Л. Штейнер, И. И. Штейнер // Казанский мед. журнал. – 2011. – № 3. – С. 318–322.

2. Клестер Е. Б. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология / Е. Б. Клестер // Проблемы клин. мед. – 2008. – № 2. – С. 76–80.

3. Ключко Д. А. Сравнение эффективности антиоксидантных препаратов применительно к острому панкреатиту в эксперименте / Д. А. Ключко, В. Е. Корик, С. А. Жидков // Эксперимент. и клин. фармакология. – 2011. – № 9. – С. 11–15.

4. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / А. П. Ребров, Н. А. Короли, Е. Е. Орлова, А. В. Маркова // Тер. архив. – 2008. – № 3. – С. 20–23.

5. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? Круглый стол с ведущими пульмонологами Украины // Здоров'я України. – 2011. – № 2. – С. 10–11.

6. Cho Y. S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD / Y.S. Cho, H.B. Moon // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 183–187.

7. Rahman I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S. K. Biswas, A. Kode // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 533, № 1–3. – P. 222–239.

PECULIARITIES OF COMORBID PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS

©O. S. Khukhlina, O. S. Voyevodka, O. O. Ursul

Bukovyna State Medical University

SUMMARY. Clinical consequences of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (GOLD 2, A, B) and chronic pancreatitis (CP) comorbidity are increased level of severity of bronchoobstructive syndrome and the degree of its irreversibility in comparison with an isolated COPD course, the tendency to reversible restrictive type of external respiratory function disorder, which is provoked by maldigestion syndrome (meteorism). Oxidative stress induced by metabolic intoxication and hypoxia plays an important role in the pathogenesis of COPD and CP with accumulation of products of lipid peroxide oxidation and oxidative protein modification, which intensity increases under conditions of their comorbidity.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, lipid peroxide oxidation, oxidative protein modification.

Отримано 16.04.2014