



УДК 616.37-002.2: 616.24-007.272]-036-092

DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459

Христин Т.Н.<sup>1</sup>, Гонцарюк Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, г. Черновцы, Украина

<sup>2</sup> Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

## Патогенетические аспекты коморбидности хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких

For cite: Gastroenterologia. 2019;53(1):54-61. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459

**Резюме.** В обзоре литературы освещается вопрос участия некоторых механизмов в развитии коморбидного течения хронического панкреатита с хронической обструктивной болезнью легких. Внимание обращается на то, что общность механизмов развития может раскрыть суть адаптационных процессов или служить для их использования в разработке стратегии и тактики лечения, профилактики и реабилитации больных при полиморбидности с учетом индивидуального подхода. Авторы попытались осветить вопросы развития и прогрессирования заболеваний с точки зрения теории синтропических и интерференционных механизмов. С учетом данного подхода рассматривается значение окислительного стресса, хронического системного воспаления (в том числе С-реактивного белка в развитии инсулинорезистентности), эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений и гипоксии. Акцентируется внимание на том, что микроциркуляторные нарушения и гипоксия, а также влияние С-реактивного белка на формирование инсулинорезистентности можно трактовать в качестве транссиндромальных и интерференционных механизмов при коморбидном течении хронического панкреатита с хронической обструктивной болезнью легких. Это важно для тактики и стратегии лечебных и медицинских реабилитационных мероприятий, проводимых с пациентами, страдающими хроническим панкреатитом с хронической обструктивной болезнью легких, поскольку предотвращает полипрагмазию.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит; хроническая обструктивная болезнь легких; синтропия; транссиндромность; хроническая системная воспалительная реакция; гипоксия; обзор

На современном этапе особенностями течения коморбидности заболеваний внутренних органов уделяется все больше внимания. Оно обусловлено тем, что коморбидность затрудняет определение того, какое заболевание доминирует в общей клинической картине на каждом из этапов обострения. В лечебном процессе при наличии коморбидного или мультиморбидного течения заболеваний значение имеет предупреждение полипрагмазии, а также, с учетом общих механизмов развития, возможности совместного использования ряда лекарственных средств. Коморбидность или мультиморбидность представляет некоторые трудности в планировании и проведении реабилитационных мероприятий. Пристальное внимание к данной проблеме обусловлено еще и тем, что во многих случаях такое течение способствует частым обострениям, прогрессированию одного

или каждого из заболеваний, раннему развитию осложнений, что определяет негативный прогноз.

В данном аспекте значение имеют совместимость двух или более заболеваний (транснозологичность), совместимость синдромов (транссиндромальность), изучение общих механизмов развития и прогрессирования, возникающих одновременно (хронологичность). Кроме этого, важным является исследование различных модификаций полиморбидности — синтропии (закономерное сочетание заболеваний), дистропии (редкое или невозможное соединение заболеваний), интерференции (воздействие одного заболевания на течение другого).

Механизмы, формирующие повреждения пищеварительной и дыхательной систем, могут быть обусловлены этиологическими (генетическими или связанным

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2019

© Видавель Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Христин Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, ул. Коцюбинского, 2, г. Черновцы, 58012, Украина; e-mail: ganzhiy\_v@ukr.net

For correspondence: T. Hristich, MD, PhD, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Kotsyubynsky st., 2, Chernivtsi, 58012, Ukraine; e-mail: ganzhiy\_v@ukr.net

с окружающей средой способом жизни), патогенетическими и ятрогенными факторами (вызванными медикаментозным воздействием). В зависимости от времени возникновения наблюдаются как последовательные процессы (цепь заболеваний), так и латентные синтропии с длительным существованием доклинических изменений со стороны повреждающих систем [1].

К таким заболеваниям относятся хронический панкреатит (ХП) и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ).

Патогенез совместного течения ХП и ХОБЛ является многокомпонентным и недостаточно изученным. Весомую роль играют никотин, наличие хронического системного воспаления, запускающие системные механизмы, связанные с такими общебиологическими процессами, как стресс, пероксидация липидов и белков, гемостазиологические нарушения, цитокиновое звено иммунного ответа, реакция острофазовых белков.

Вышесказанное способствует развитию хронического ДВС-синдрома, ангиогенеза и фиброза. Именно фиброз/цирроз является конечным этапом общебиологического процесса воспаления. При этом происходит ремодулирование структуры соединительной ткани, сосудов, обеспечивая недостаточность как внешне-, так и внутрисекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) с возможным развитием инсулинорезистентности или гипогликемии, а в бронхолегочном аппарате — нарушения вентиляционных процессов и диффузии газов.

Суть адаптационных процессов может быть раскрыта вследствие общности механизмов развития и служить основой для разработки тактики, стратегии лечения и вторичной профилактики при мультиморбидности заболеваний. Вопросам особенностей сочетанного течения хронического панкреатита и ХОБЛ уделяется все больше внимания, так как такая коморбидность может влиять на качество жизни и смертность пациентов. В исследовании М.В. Санникова [2007] было показано, что у 44,3 % больных ХОБЛ встречаются морфофункциональные повреждения поджелудочной железы, часто носящие субклинический характер [2, 3].

### **Роль окислительного стресса в синтропической модификации коморбидности ХП и ХОБЛ**

Определенное значение в развитии ХП и ХОБЛ придается никотину, окислительному и нитрозитивному стрессу. Образующиеся при данных стрессах свободные радикалы, активные формы кислорода, оксида азота блокируют обмен веществ в ацинарных клетках ПЖ, расплавляют лизосомальные гранулы, гранулы зимогена, окисляют липиды и белки клеточных мембран, способствуют формированию эндотелиальной дисфункции [4, 5]. Неконтролируемому оксидативному воздействию подвергаются люди пожилого возраста, в том числе страдающие ХП с ХОБЛ.

Респираторная система непосредственно поддается воздействию таких оксидантов, как промышленные загрязнители. Персистированию свободнорадикально-

го процесса способствуют гиповитаминоз, гипоксия, эндогенная интоксикация, дисбиоз, радионуклиды, лекарственные средства, воспалительные процессы в бронхолегочной системе.

Оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, повышая активность эластазы, разрушая эластин, белки экстрацеллюлярного матрикса и сурфактант. При этом повреждение альвеолярного эпителия способствует имплантации и колонизации дыхательных путей микрофлорой, стимулирующей фагоцитоз. Окислительный стресс усиливает и протеолитическую деструкцию не только микроорганизмов, но и тканей. Установлена прямая зависимость между прогрессированием ХОБЛ и интенсификацией перекисных процессов [6].

Одним из механизмов развития хронического системного воспаления как при ХП, так и при ХОБЛ считается дисбаланс в системе «окислительный стресс — антиоксидантная защита» [7]. Интенсификация свободнорадикального окисления при ХП редко связана с аутолизом ПЖ, чаще она обусловлена гипоксией органа в силу разных причин (в том числе обусловленной и ХОБЛ) [8, 9]. В ответ срабатывают иммунные механизмы хронической воспалительной реакции с участием не только цитокинов, но и полиморфноядерных лейкоцитов.

### **Роль хронического системного воспаления в синтропической модификации коморбидности ХП с ХОБЛ**

Известно, что цитокины осуществляют регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев иммунной системы на коротком расстоянии, в том числе и интенсивность, распространенность, продолжительность воспаления. Иницирующим механизмом формирования воспалительной реакции являются TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, молекулы клеточной адгезии, гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор, трансформирующие факторы роста, IL-10 и др. Увеличенный синтез цитокинов приводит к активации множества самых разных типов клеток. Так, реализуется широкое взаимодействие на субклеточном, клеточном, органном, системном уровнях, формирование комплексной защитной реакции, направленной на нейтрализацию повреждающих агентов, их разрушение, элиминацию из организма, сохранение его гомеостаза, структурной и функциональной целостности. Цитокины запускают реакцию белков острой фазы, определяющую характер воспалительного процесса, но действующую значительно дольше и иницирующую ряд процессов, способных формировать латентный характер течения воспаления.

Следовательно, с одной стороны, провоспалительные цитокины усиливают явления альтерации, деструкции, стимулируют синтез острофазовых белков, окислительный стресс. С другой — раннее развитие адекватных воспалительных процессов способствует ограничению очага поражения, повышению барьерных функций, регенерации, заживлению тканевого дефекта, предотвращению системных осложнений.

В настоящее время актуально рассматривать патогенез многих заболеваний внутренних органов с точки зрения особенностей хронического воспалительного процесса. Он имеет два уровня: местный (определяется базисными механизмами) и генерализованный — системное низкоинтенсивное хроническое воспаление.

Считается, что в развитии и прогрессировании ХП и ХОБЛ при их коморбидности значение имеет системная хроническая воспалительная реакция, оказывающая влияние на состояние сердечно-сосудистой и костной системы, на развитие трофологического статуса (обусловленного не только внешнесекреторной недостаточностью, но и изменениями в структуре скелетных мышц) [10].

В разрезе механизма воздействия хронического системного воспаления на течение ХП и ХОБЛ значение придается эластазе. Установлено, что панкреатическая эластаза обуславливает большую деструкцию эластина в идентичном промежутке времени, чем нейтрофильная [11]. Она может переваривать разнообразные субстраты, то есть является достаточно агрессивной. Нейтрофильная эластаза, участвующая в воспалительном процессе при ХОБЛ, вызывает достаточно выраженный эффект при местном высвобождении, поскольку связывается с прилегающими тканевыми элементами. Она способна угнетать мукоцилиарную активность, стимулировать продукцию бронхиального секрета, разрушать коллаген III и IV типа, формировать геморагии.

Инактивацию нейтрофильной эластазы осуществляют преимущественно  $\alpha_1$ -антитрипсин и частично  $\alpha_2$ -макроглобулин, в меньшей мере — секреторный лейкоцитарный протеазный ингибитор, элафин, эглин С, относящиеся к серпинам (om SERine Protease INhibitor). В свою очередь, к факторам, помогающим реализовывать воздействие эластазы в экстрацеллюлярном пространстве, относят такие цитокины, как TNF- $\alpha$ , IL-8, липополисахариды, фрагменты бактериальных клеток. Тем не менее существуют механизмы, которые в патологических условиях помогают нейтрофилам осуществлять деструктивные процессы. Так, нейтрофилы способны образовывать вокруг себя так называемое рабочее пространство, недоступное для ингибиторов протеаз (к тому же в случае воспалительного процесса в ПЖ, как правило, ингибиторов протеаз недостаточно). Кроме того, нейтрофилы выделяют оксиданты, которые окисляют центр  $\alpha_1$ -антитрипсина, вызывая его функциональную пассивность. Следствием этого является повышение протеолитической активности, усугубляющее деструктивные процессы как в ПЖ, так и в структуре бронхолегочной системы, деятельности мукоцилиарного аппарата [12].

С точки зрения участия в данном процессе цитокинов интерес представляет вопрос о роли IL-1, который имеет свойство оказывать местное и системное воздействие на ПЖ и бронхолегочную систему. Благодаря IL-1 макрофаги обуславливают активацию Т- и В-клеток иммунной системы, активируя каскад распада арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, способствуя быстрому увеличению лейкотри-

нов и тромбоксанов. Лейкотриены владеют сильным вазоконстрикторным эффектом (усиливая гипоксию, тканевую ишемию поджелудочной железы при ХП), вызывают бронхоспазм вследствие воспаления и отека, активируют ингибиторы протеаз, в частности  $\alpha_1$ -антитрипсин, формируя при ХОБЛ развитие гиперинфляции.

При этом особое значение в развитии системного воспаления принадлежит IL-1бета. Несмотря на минимальное количество экспрессированных рецепторов и пикомолярные концентрации, он запускает иммунный ответ, который приводит к экспрессии генов более сотни цитокинов, гормонов, ферментов, ростовых факторов и других биологически активных веществ [13, 14]. Известно, что цитокины являются первичными активаторами определенных генов, включающихся в воспалительный процесс, а глюкокортикоиды выступают при этом иммуномодуляторами действия цитокинов. Активированные цитокины (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 и интерфероны), усиливая продукцию глюкокортикоидов, способствуют формированию лейкоцитоза, увеличению скорости оседания эритроцитов, повышению температуры, активации каскада комплемента и коагуляционным реакциям системы гемостаза, уменьшению сывороточной концентрации железа и цинка, что необходимо учитывать в стратегии и тактике лечения больных при коморбидности ХП и ХОБЛ. К тому же изменения цитокинового статуса при хронических заболеваниях (в нашем случае — ХП с ХОБЛ) выражены в различной степени в зависимости от этиологического фактора, вариантов течения, продолжительности, стадии, активности заболевания, проводимой терапии.

Для *обострений* хронических заболеваний, тем более с рецидивирующим течением ХП или ХОБЛ, характерно *максимальное, относительно кратковременное увеличение* содержания в периферической крови широкого спектра цитокинов, отражающих динамику патологического процесса. В свою очередь, при *прогрессировании процессов* отмечено *продолжительное, монотонное, умеренно выраженное* повышение концентрации ключевых про- и противовоспалительных цитокинов. Это важно для прогноза коморбидности ХП с ХОБЛ, тактики и стратегии лечебных и реабилитационных мероприятий.

С-реактивный белок (СРБ) является одним из доступных маркеров воспаления, указывающих на системное воспаление [15]. Он считается вторичным медиатором воспаления, тесно связанным с процессами иммунного воспаления. Уровень СРБ в сочетании с другими факторами трактуется в качестве независимых предикторов хронических неинфекционных заболеваний и их осложнений. Для этого необходимы конформационные изменения в структуре СРБ, обеспечивающие повреждение эндотелиоцитов сосудов кардиопульмональной системы, системы органов пищеварения (гастродуоденальной зоны, печени, ПЖ) [17, 18]. В условиях хронического воспалительного процесса плазменный СРБ синтезируется преимущественно гепатоцитами под контролем провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1, ФНО- $\alpha$  (tumor necrosis

factor  $\alpha$ ). СРБ осуществляет медиаторную, транспортную, иммуномодулирующую функции, активирует систему комплемента, связывает фосфолипиды мембран клеток, принимает участие в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. Повышение показателей СРБ ассоциировано со снижением качества жизни у больных с ХОБЛ, сочетающимся с ХП [16].

Следовательно, СРБ не только является чувствительным маркером воспаления, но и играет важную роль в прогрессировании процессов сосудистого повреждения, тромботической окклюзии сосудов у данных групп пациентов.

Для осуществления иммунного ответа клетки иммунной системы должны мигрировать. Участие в данном процессе принимают молекулы клеточной адгезии, к которым относят растворимую молекулу межклеточной адгезии (soluble intercellular adhesion molecule — sICAM-1) и молекулу адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1 — soluble vascular cellular adhesion molecules 1). При их участии лейкоциты проникают в стенку сосудов или получают соответствующую информацию в межклеточном пространстве [19].

Молекулы межклеточной адгезии являются белками, связанными с плазматической мембраной. Они обеспечивают механическое взаимодействие клеток между собой. С их помощью клетки могут «подтягиваться» к другим клеткам или перемещаться в межклеточном пространстве, способствуя следующим процессам: для лейкоцитов — прикрепление к сосудистому эндотелию, экстрацеллюлярному матриксу (фибронектин, ламинин, коллаген); для лимфоцитов — прикрепление друг к другу, реализация хоминг-эффекта (миграция в Т- и В-зоны в периферических лимфоидных органах), прикрепление к ангиопрезентативным клеткам; для тромбоцитов — прикрепление к лейкоцитам и эндотелиальным клеткам.

Существуют различные участки связывания межклеточных молекул адгезии благодаря их свойству взаимодействовать не с одним, а с несколькими лигандами [20]. Установлено, что повышение концентрации антигена ICAM-1 — CD54 на системном уровне тормозит развитие воспалительного процесса. А локальный подъем его концентрации в мокроте может, наоборот, указывать на активацию воспаления. Поэтому предлагается увеличение антигенов молекул адгезии считать отражением тяжести хронического воспалительного процесса, а содержание sICAM-1 и sICAM-3 в сыворотке и мокроте — показателями тяжести ХОБЛ, что важно для прогноза и тактики лечения данных коморбидно протекающих заболеваний.

### Роль эндотелиальной дисфункции в синтропической модификации коморбидности ХП с ХОБЛ

Эндотелиальная дисфункция является патогенетическим звеном формирования системного ответа на воспалительные изменения не только в респираторной системе, но и в паренхиме ПЖ, что определяет необходимость знания особенностей патогенетических механизмов данного ответа при каждом из коморбидных

заболеваний. Основным связующим звеном между воспалением и повышением риска возникновения бронхолегочной патологии, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний органов пищеварения (в том числе при ХП с ХОБЛ) является дисфункция эндотелия.

В состоянии покоя эндотелиоциты поддерживают гомеостаз тканей и крови; они вырабатывают клеточно-связанные молекулы, которые препятствуют свертыванию крови, активируют фибринолиз и угнетают воспаление, превращая эндотелий в неадгезивную поверхность. При действии воспалительных медиаторов эндотелиоциты переходят в активированное состояние, теряют антиадгезивные и противовоспалительные свойства, создают протромбогенную поверхность, способствуют прогрессированию воспаления, продуцируя молекулы адгезии, IL-1, -6. Отмечена достоверная прямая корреляционная связь концентрации в плазме крови фактора Виллебранда с растворимыми молекулами межклеточной адгезии, провоспалительными маркерами — С-РБ, IL-6, и обратная — с IL-4.

Положительным моментом можно считать тот факт, что легочный эндотелий содержит ангиотензинпревращающий фермент, который трансформирует неактивный циркулирующий ангиотензин I в ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Кроме того, он активно взаимодействует с анафилотоксинами, фибринопептидами, энкефалинами и принимает участие в регуляции и моделировании иммунологических реакций, активно взаимодействует с гладкомышечными клетками сосудистой стенки, моделирует воспалительный процесс, обладает про- и антикоагулянтной активностью. Клетки эндотелия способны продуцировать, транспортировать и разрушать эйкозаноиды, принимающие участие в регуляции сосудистого сопротивления, проницаемости сосудов, синтезе, метаболизме и высвобождении простагландинов, которые могут быть как активными вазодилататорами (простациклин), так и вазоконстрикторами (простагландин F<sub>2</sub>). Клетки сосудистого эндотелия легких продуцируют в основном три мощных вазодилатирующих субстанции: первая группа представлена простациклином (продуктом циклоксигеназы); вторая — эндотелиальным расслабляющим фактором, основным производным которого являются окись азота (NO) и его тиоловые производные (S-нитрозоцистеины); третья — эндотелиальным гиперполяризующим фактором. Нарушения физиологического процесса регуляции работы данных субстанций формируют эндотелиальную дисфункцию.

В качестве основного вазоактивного агента, осуществляющего местную регуляцию сосудистого тонуса, в настоящее время рассматривается оксид азота (NO). NO — это свободный радикал, который синтезируется из L-аргинина при воздействии фермента NO-синтазы, вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов легких, поджелудочной железы (при активации цитозолической гуанилатциклазы и воздействии на циклический 3,5-гуанилатмонофосфат). Различают 3 изоформы NO-синтазы: нейрональную (nNOS) и эндотелиальную (eNOS), экспрессируемые генетически, и детерминируемую цитокинами — инду-

цибельную (iNOS), имеющую значение в развитии эндотелиальной дисфункции при заболеваниях органов пищеварения. Эндотелиальная и индуцибельная NO-синтазы помимо активации гуанилатциклазы, увеличения образования цГМФ в гладкомышечных клетках, тромбоцитах вызывают выработку оксида азота, а отсюда — пролиферацию и образование коллагена, снижение адгезии, секреции и агрегации тромбоцитов. Надо подчеркнуть, что NO тем не менее предотвращает функциональные изменения рецепторов тромбоцитов, экспрессию P-селектина и снижает активность макрофагов, что важно при значительной активации воспалительного процесса.

Эндотелиальная дисфункция представляет дисбаланс между факторами релаксации и констрикции, коагуляции и фибринолиза, обеспечивающих гомеостаз основных жизненно важных регуляторных систем и стадию компенсации заболеваний. Специфической эндотелиальной дисфункции при ХП и ХОБЛ считается генерализованное системное воспаление [21]. Вследствие эндотелиальной дисфункции снижается экспрессия эндотелиальной NO-синтазы, причем синтез оксида азота при ХП с ХОБЛ связан с выраженностью вентиляционных нарушений и не зависит от фазы течения (ремиссии или обострения). Возможно, это связано с утратой способности эндотелия адекватно реагировать на усиление воспаления, активность пероксидации белков и липидов и на нарушения вентиляции во время обострения ХОБЛ [22].

При заболеваниях органов дыхания и пищеварения главными факторами, непосредственно активирующими и повреждающими эндотелий, выступают клеточные и неклеточные медиаторы воспаления (к примеру, дисбаланс в пулах цитокинов), бактериальные токсины, поллютанты сигаретного дыма, иммунные комплексы, гипоксемия, свободные радикалы, изменение напряжения сдвига на эндотелии. Эндотелиальными модуляторами воспаления, кроме оксида азота, являются межклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1), сосудистая молекула адгезии 1 (VCAM-1), E-селектин, ядерный фактор каппа В (NF-κB). Эндотелий осуществляет модулирование гемостазиологических процессов путем выделения таких соединений, как активатор плазминогена, ингибитор тканевого фактора, фактор Виллебранда, оксид азота, простагландин I<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>, ингибитор-1 активатора плазминогена и фибриногена. Поскольку эндотелий принимает также участие в регуляции митогенеза, ангиогенеза, проницаемости сосудистой стенки, то нарушаются и их регуляторные механизмы.

Доказано, что гипергликемия и гиперинсулинемия являются факторами, влияющими на дисфункцию эндотелия при ХП. Предполагается, что происходит это в результате повышения активности протеинкиназы С, активации симпатической нервной системы, повышения синтеза простагландинов, эндотелина-1, ангиотензинпревращающего фермента (продуцирующегося также ПЖ) [23], что способствует нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии в поджелудочной железе.

## **Роль микроциркуляторных нарушений и гипоксии в качестве транссиндромальных механизмов в синтропических и интерференционных модификациях при коморбидном течении ХП с ХОБЛ**

Микроциркуляторные нарушения и гипоксия могут рассматриваться в качестве совместимых патогенетических механизмов, а с другой стороны, их можно рассматривать в качестве общих синдромов (транссиндромальной модификации), участвующих в развитии коморбидного течения данных заболеваний. Кроме того, известно, что вследствие гипоксии и хронического системного воспаления согласно механизмам интерференции развиваются внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, мальабсорбция, мальдигестия, остеопороз.

Именно в таком аспекте мы и предлагаем учитывать их значение в развитии и прогрессировании коморбидности ХП и ХОБЛ.

Нарушения микроциркуляции, метаболический ацидоз [24], тканевая гипоксия снижают активность макрофагов, накопление в клетке Ca<sup>2+</sup>, активацию мембранных фосфолипаз, гидролиз части фосфолипаз, повышают апоптотическую активность клеток (что является следствием хронического воспаления, протекающего латентно) [25].

Гипоксия может стимулировать синтез молекул ICAM-1, активировать TNF-альфа, ядерный фактор транскрипции (NF-κB) в гладкомышечных клетках бронхов, реализуя NF-κB-зависимую хронизацию воспалительного процесса при ХОБЛ [26, 27].

Вследствие хронической гипоксии, активации системы гемостаза развиваются микроциркуляторные нарушения вместе с изменениями в эритроцитарном звене, что может являться важным механизмом ишемического повреждения паренхимы ПЖ и нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ. Заслуживают внимания работы, указывающие на развитие циркуляторной гипоксии, снижение деформабельности эритроцитов. Адреналиндуцированная агрегация тромбоцитов и нарушение синтеза релаксирующего фактора эндотелием также имеют значение в формировании хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушении микроциркуляции, формировании гипоксии при коморбидности ХП и ХОБЛ [28, 29]. Изложенное выше может свидетельствовать в пользу интерференционных механизмов, участвующих в прогрессировании коморбидного течения заболеваний (а именно — ХП с ХОБЛ).

Ключевую роль в приспособлении клеток к низкому содержанию кислорода на молекулярном уровне играют транскрипционные факторы, стимулирующиеся гипоксией (HIF — hypoxia inducible factors). Синтез HIF-α при нормоксии осуществляется, однако образованный протеин очень быстро деградирует. Как содержание протеина HIF-α, так и его транскрипционная активность могут усиливаться в ответ на многочисленные стимулы. Факторы роста, в том числе EGF (epidermal growth factor), инсулиновые факторы, IGF-1/2 (insulin like growth factors 1/2), интерлейкин-1β (IL-1β), TNF-α (tumor

pecrosis factor  $\alpha$ ) и ангиотензин II, воздействуют на функционирование HIF-1 $\alpha$  путем усиления его экспрессии до уровня, когда кислородзависимые механизмы деградации утрачивают свою эффективность.

На уровень HIF-1 $\alpha$  оказывает влияние и угнетение активности PHD (prolyl hydroxylase domain) и FIH1 (factor inhibiting HIF1). Важную роль в регулировании экспрессии HIF-1 $\alpha$  при воздействии HGF (hepatocyte growth factor), IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  играет активация ядерного фактора (NF- $\kappa$ B). Несмотря на то, что сами по себе цитокины и факторы роста слабее индуцируют активность HIF-1 $\alpha$ , чем гипоксия, тем не менее они могут существенно усиливать гипоксический эффект на экспрессию многих генов [30].

Экспрессия HIF-1 $\alpha$ , увеличивающаяся при гипоксии, вызывает морфофункциональные изменения и в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [31]. При этом индуцированное увеличение HIF-1 $\alpha$  может способствовать фиброзу жировой ткани и формированию резистентности к инсулину [32]. С другой стороны, гипергликемия способна угнетать HIF-1 $\alpha$ , что может формировать ангиопатию, гипоксию в результате резистентности к инсулину и может выступить не только в качестве фактора, способствующего развитию сахарного диабета типа 2, но и фактора нарушения усвоения глюкозы скелетными мышцами. При коморбидности ХП с ХОБЛ данный факт важно учитывать в стратегии и реабилитации больных. Установлено, что у больных с ХОБЛ лечение системными глюкокортикостероидами обуславливает суточный рост уровня глюкозы во второй половине дня [33]. Следовательно, использование системных глюкокортикостероидов в это время может негативно отразиться на метаболических процессах вследствие данной терапии ХОБЛ, что согласуется с мнением других авторов [34].

Гипоксия наряду с хроническим системным воспалением у больных ХП с ХОБЛ может выступать в качестве механизма развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ, способствовать нарушению процессов пищеварения, всасывания и формированию трофологического синдрома, включающего в себя синдром мальдигестии, мальабсорбции и гипотрофию скелетных мышц. В этом и заключается синдронопатическая, интерференционная модификация и трансинформальный механизм, определяющий дальнейшее течение представленных заболеваний.

Считается, что с гипоксией связано снижение синтеза мышечного протеина, а с гиперкапнией — мышечный протеолиз, являющийся причиной ацидоза, что характерно для пациентов, страдающих хроническим панкреатитом и ХОБЛ. В результате развиваются миопатия и дефицит массы скелетных мышц, что встречается у 20–50 % больных. Надо отметить, что при этом снижается толерантность к физическим нагрузкам, определяющая вместе со снижением массы тела отрицательный прогноз относительно выживаемости, особенно при длительном и рецидивирующем течении ХОБЛ. Это связано не только с нарушением энергетического баланса, хроническим системным воспалением, но и со снижением синтеза анаболических гормонов и нарушением процессов апоптоза [37].

Изменения наступают и в дыхательной мускулатуре, снижаются сила и скорость сокращения. К механизмам, обуславливающим данные изменения, можно отнести местную активацию протеолиза, перекисидацию белков и липидов, патологические сокращения сарколеммы мышечных волокон и изменения положения диафрагмы вследствие легочной гиперинфляции.

Следовательно, хроническая гипоксия приводит к дальнейшему усилению процессов перекисидации липидов и белков, их гликозилированию, ингибированию ферментативного звена антиоксидантной защиты на клеточном уровне. Возникает реакция иммунной системы на повреждение, формируется синдром хронического системного воспаления, нарушается процесс фибринолиза, микроциркуляции, что в последующем способствует нарастанию гипоксических и ишемических изменений в тканях не только ПЖ, кишечника, но и бронхолегочной системы [38].

Итак, дефицит кислорода обуславливает перестройку метаболизма по анаэробному пути, нарушаются биохимические механизмы внутриклеточной утилизации глюкозы (как источника энергии). Одним из важных факторов при этом является развитие дыхательного и метаболического ацидоза, воздействующего на качество тканевой утилизации глюкозы, на торможение окисления жирных кислот. Одновременно под влиянием контринсулярных гормональных систем (имеющих непосредственное отношение к реакции ПЖ) активизируются гликогенолиз и глюконеогенез, что можно расценивать в качестве адаптационной реакции на гипоксию, влияющую на течение хронического стресса (в том числе окислительного, нитрозольного). Нельзя исключить, что гипоксия при коморбидном течении ХП с ХОБЛ может выступить причиной развития локальной воспалительной реакции и в поджелудочной железе (как результат ответа на повреждение ишемического генеза и нарушения микроциркуляции) с последующим развитием внешнесекреторной недостаточности, трофологического синдрома с анемией и миопатией скелетных мышц и диафрагмы, остеопорозом. Это свидетельствует в пользу утяжеления течения данных заболеваний, влияющих на выживаемость больных.

Таким образом, данные литературы указывают на значимость окислительного стресса, хронического системного воспаления, гипоксии, микроциркуляторных нарушений, внешнесекреторной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы в развитии и прогрессировании как хронического панкреатита, так и ХОБЛ, тем самым свидетельствуя в пользу того, чтобы их влияние можно было бы трактовать с точки зрения синдронопатических, интерференционных модификаций, а также трансонологических, трансинформальных механизмов течения данных заболеваний, что может определить тактику и стратегию профилактических, лечебных и медицинских реабилитационных мероприятий, а также прогноз и качество жизни данной группы пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Paleev FN, Abudeeva IS, Moskalets OV, Minchenko BI, Belokopytova IS. Non specific markers of inflammation in prognostication of the course of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2009;49(9):59-65. (in Russian).
2. Sannikova MV, Klementova SV, Vakhrusheva V. Clinical and functional characteristics of the pancreas due to chronic obstructive pulmonary disease. *Ekspymental'naya I klinicheskaia gastroenterologiya*. 2007;(6):35-37. (in Russian).
3. Teleki JM, Khrystych TM, Olynyk OJu, Goncarjuk DO. The level of growth factor in patients with chronic obstructive disease with concomitant chronic pancreatitis. In: *Proceeding of the Scientific and Practical Conference on Metabolic syndrome: a multidisciplinary approach, dedicated to the 95<sup>th</sup> anniversary of Professor Samson EI birth*. 2016 April 14-15; Chernivtsi, Ukraine. Chernivtsi; 2016. 115-116 pp. (in Ukrainian).
4. Afanas'jev SV, Lyholat OA. Regional features of free radical oxidation of lipids and antioxidant system in patients with chronic pancreatitis. *Medical Chemistry*. 2005;7(1):33-36. (in Ukrainian).
5. Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Thorax*. 2008 Apr;2(2):55-64. doi: 10.1177/1753465808088902.
6. Khrystych TM, Teleki JM, Fediv OI, Olynyk OJu. Hronichne obstruktyvne zahvorjuvannja legen' ta hronichnyj pankreatyt: klinichno-patogenetychni osoblyvosti rozvytku pojednanyh zahvorjuvan' ta metody medykamentoznoi' korekcii' [Chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis: clinical and pathogenetic features of the development of combined diseases and methods of drug correction]. Chernivtsi; 2013. 232 p. (in Ukrainian).
7. Khrystych TM. About the pathogenesis of combined diseases of digestive tract and bronchopulmonary systems: literature review. *Ukrainskij medicynij al'manah*. 2006;9(2):223-226. (in Russian).
8. Khrystych TM, Teleki JM, Djak MV, Denysenko TP. C-reactive protein content in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis. *Gastroenterologija. Mizhvidomchij zbirnyk*. 2010;(44):240-244. (in Ukrainian).
9. Teleki J, Khrystych T, Fediv O, Olynyk O, Bagrij V. Comprehensive assessment of the quality of life of patients with chronic pancreatitis on the background of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Proceeding of the 45<sup>th</sup> Meeting of European Pancreatic Club on Pancreatology*. 2013 June 20-23; Prague, Czech Republic. Prague; 2013. 537 p.
10. Viun TI, Pasiyeshvili LM. Priorities of the diagnostic search for osteopenic conditions in patients with chronic pancreatitis and hypertensive disease. *Modern Gastroenterology*. 2018;(101):14-20. (in Russian).
11. Khrystych TM, Kushnir LD, Goncarjuk DO, Teleki JM, Bagrij VN. About the mechanisms affecting formation of heart failure in chronic lungs obstructive patients. *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2017;(31):6-12. (in Russian).
12. Todoriko LD. Pathogenetic characteristic of progression of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary diseases in the elderly and old age. *Ukrainian therapeutical journal*. 2010;(26):107-112. (in Ukrainian).
13. Pertseva TO, Konopkina LI. The role of systemic inflammatory markers in formation of immune response on infection/colonization in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2007;(1):22-25. (in Ukrainian).
14. Serebrennikova SN, Seminsky IZh. The role of cytokines in the inflammatory process (Part I). *Sibirskij Medicynskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2008;(6):5-8. (in Russian).
15. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008 Jun;133(6):1336-1343. doi: 10.1378/chest.07-2433.
16. Teleki JM, Khrystych TM, Dudko JuO. Effect of treatment on the status of the antioxidant protection system indicators and oxidative stress in chronic obstructive lung disease in combination with chronic pancreatitis. *The Unity of Science*. 2015;(3):202-206. (in Russian).
17. Olynyk OJu, Fediv OI, Davydenko IS, Ginguliak MO. The functional condition of the endothelium in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum, combined with diabetes mellitus. *Buk Med Herald*. 2010;14(56):66-69. (in Ukrainian).
18. Khrystych TM, Teleki JM, Kushnir LD. Vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis. *Gastroenterologija. Mizhvidomchij zbirnyk*. 2009;(42):267-270. (in Ukrainian).
19. Kubysheva NI, Postnikova LB, Presniakova NB, et al. Soluble antigens ICAM 1 m sICAM in chronic obstructive pulmonary disease. *Immunopatologiya i klinicheskaia immunologiya*. 2009;(1):55-57. (in Russian).
20. Teleki JM, Scherbinina MB, Masliy NK, Vivsiana IA, Dybel OV, Hodan AI. The cytokine status and endothelial functioning in the group of patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant chronic pancreatitis in the dynamic of treatment. *The Unity of Science*. 2016;(2):106-110. (in Russian).
21. Khrystych TM, Temerivska TG, Goncarjuk DO. Hronichnyj pankreatyt: suchasnyj pogljad na etiologiju, patogenezu, kliniku, likuvannja ta medychnu reabilitaciju hvoryh na hronichnyj pankreatyt: metodychni rekomendacii' [Chronic pancreatitis: a modern view on the etiology, pathogenesis, clinic, treatment and medical rehabilitation of patients with chronic pancreatitis: guidelines]. Chernivtsi; 2018. 172 p. (in Ukrainian).
22. Khrystych TM. Khronicheskoe legochnoe serdtse: sovremennye kontseptsii [Chronic pulmonary heart: modern concepts]. Chernivtsi: Knygy XXI; 2009. 368 p. (in Russian).
23. Taubert D, Rosenkranz A, Berkels R, Roesen R, Schömig E. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. *Diabetologia*. 2004 Dec;47(12):2059-71. doi: 10.1007/s00125-004-1586-1.
24. Zemlyak OS, Babinets LS. Metabolic acidosis as an important factor of pathogenesis of chronic pancreatitis. *Visnyk klubu pankreatologiv*. 2018;(40):17-19. (in Ukrainian).
25. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):50-60. doi: 10.1513/pats.200411-056SF.
26. Travina EV, Khrenov AA. The formation of a Th1-associated type of cytokine imbalance in the development of metabolic syndrome in patients with COPD. *Tavriceskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2012;15(2):234-238. (in Russian).
27. Amrani Y, Lazaar AL, Hoffman R, Amin K, Ousmer S, Panettieri RA Jr. Activation of p55 tumor necrosis factor-alpha receptor-1 coupled to tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 stimulates intercellular adhesion molecule-1 expression by modulating a thapsigargin-sensitive pathway in human tracheal smooth

muscle cells. *Mol Pharmacol.* 2000 Jul;58(1):237-45.

28. Teleki JM, Khrystych TM. Vascular endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga.* 2017;(2):55-58. (in Russian).

29. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2008 Mar;133(3):756-66. doi: 10.1378/chest.07-1207.

30. Samoylenko AA. The role of hypoxia-inducible proteins family (HIF) in the regulation of cells physiologic responses to hypoxia. *The Ukrainian Biochemical Journal.* 2010;82(4):5-17. (in Ukrainian).

31. Cheng K, Ho K, Stokes R, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha regulates beta cell function in mouse and human islets. *J Clin Invest.* 2010 Jun;120(6):2171-83. doi: 10.1172/JCI35846.

32. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol.* 2009 Aug;29(16):4467-83. doi: 10.1128/MCB.00192-09.

33. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1789-96. doi: 10.1210/jc.2010-2729.

34. Spies CM, Strehl C, van der Goes MC, Bijlsma JW, Buttgerit F. Glucocorticoids. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Dec;25(6):891-900. doi: 10.1016/j.berh.2011.11.002.

35. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7231-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.

36. Pohl D, Savarino E, Hersberger M, et al. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br J Nutr.* 2010 Sep;104(6):900-7. doi: 10.1017/S0007114510001297.

37. Khrystych TM, Fediv AI, Iliushyna AA, Teleki JM, Oliinyk OYu. Chronic obstructive pulmonary disease: heterogeneity of the course (literature review). *Buk Med Herald.* 2012;(62):174-178. (in Ukrainian).

38. Khrystych TM, Fediv OI, Teleki JM, Oliinyk OJu, Goncarjuk DO. Hronichnyj pankreatyt: klinichno-patogenetychni osoblyvosti pojednannya z zahvorjuvannjamy vnutrishnih organiv ta metody medykamentoznoi korekcii [Chronic pancreatitis: clinical and pathogenetic features of combination with diseases of internal organs and methods of medical correction]. *Chernivtsi;* 2017. 248 p. (in Ukrainian).

39. Khrystych TM. Non-alcoholic fatty liver disease: the possibilities of drug correction. *Novosti Meditsyny i Farmatsii.* 2014;(509):10-12. (in Ukrainian).

Получено 06.02.2019 ■

Христич Т.М.<sup>1</sup>, Гонцарюк Д.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

<sup>2</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

### Патогенетичні аспекти коморбідності хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень

**Резюме.** В огляді літератури висвітлюється питання участі деяких механізмів у розвитку коморбідного перебігу хронічного панкреатиту з хронічним обструктивним захворюванням легень. Увага приділяється загальним механізмам розвитку, що можуть розкрити суть адаптаційних процесів або слугувати для використання їх у розробці стратегії та тактики лікування, профілактики, реабілітації хворих при поліморбідності з урахуванням індивідуального підходу. Автори намагалися висвітлити питання розвитку та прогресування захворювань із точки зору теорії синтропічних та інтерференційних механізмів. Розглядається значення окисного стресу, хронічного, системного запалення (у тому числі С-реактивного білка), ендотеліальної

дисфункції, мікроциркуляторних порушень та гіпоксії. Акцентується увага на тому, що мікроциркуляторні порушення і гіпоксію можна трактувати у розрізі транссиндромальних та інтерференційних механізмів при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту із хронічним обструктивним захворюванням легень. Це важливо для тактики та стратегії лікувальних і медичних реабілітаційних заходів, що повинні проводитися з хворими на хронічний панкреатит із хронічним обструктивним захворюванням легень, оскільки запобігає поліпрагмазії.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит; хронічне обструктивне захворювання легень; синтропія; транссиндромальність; хронічна системна запальна реакція; гіпоксія; огляд

T.N. Hristich<sup>1</sup>, D.O. Hontsariuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity

**Abstract.** A review of the literature considers the question of the involvement of certain mechanisms in the comorbid course of chronic pancreatitis with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Attention is drawn to the fact that the common mechanisms of development can reveal the essence of adaptation processes or serve for their use in developing strategies and treatments, prevention and rehabilitation of patients in polymorbidity with an individual approach. The authors attempted to consider the development and progression of diseases from the perspective of theory of syntropic and interference mechanisms. Significance of oxidative stress, chronic systemic inflammation (including C-reactive protein in the development of

insulin resistance), endothelial dysfunction, microcirculatory disorders and hypoxia was considered. Emphasis is placed on the fact that microcirculatory disorders and hypoxia, as well as C-reactive protein effect on the formation of insulin resistance can be considered as transsyndromal mechanisms in comorbid flow of chronic pancreatitis with COPD. This is important for the tactics and strategy of medical rehabilitation activities conducted in patients suffering from chronic pancreatitis with COPD, as it prevents polypharmacy.

**Keywords:** chronic pancreatitis; chronic obstructive pulmonary disease; syntropy; transsyndromicity; chronic systemic inflammatory response; hypoxia; review