

УДК 616.37-002.2-06:616.24-007.272]-036.1-08-035

Т. М. ХРИСТИЧ<sup>1</sup>, Я. М. ТЕЛЕКІ<sup>2</sup>, Д. О. ГОНЦАРЮК<sup>2</sup><sup>1</sup>ВДНЗ «Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича», Чернівці, Україна<sup>2</sup>ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна/

## Особливості лікувальної тактики при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

### Резюме

Метою роботи було висвітлити особливості стратегії та тактики лікування хронічного панкреатиту за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Автори акцентували увагу на виконанні рекомендацій Уніфікованих протоколів, які затверджені наказами Міністерства охорони здоров'я для лікування кожної хвороби, а також Уніфікованих європейських клінічних рекомендацій з діагностики та лікування ХП (2017 р.) і рекомендацій GOLD (2018 р.) щодо лікування хронічного обструктивного захворювання легень.

Підкреслюється значення препаратів, які спрямовуються на ліквідацію абдомінального болю, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, оптимальності застосування бронхолітичної терапії, особливостей призначення кортикостероїдів та показань для використання антибіотикотерапії.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, протибольова, замісна ферментна, бронхолітична й антибактеріальна терапія, кортикостероїди

Вирішити питання адекватного лікування та ведення пацієнтів із гастроентерологічною і бронхолегеневою патологією, які перебігають у коморбідності, клініцисти та науковці намагаються шляхом подолання кризи у системі прооксидантно-протиоксидантної рівноваги, а також впливу на такий загальнобіологічний процес як хронічне системне запалення низької інтенсивності [6, 23]. Адекватна терапія та відповідний підхід до динамічного спостереження є важливою ланкою для зменшення захворюваності й смертності, пов'язаної як із хронічним панкреатитом (ХП), так і з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

### Головні напрямки лікування хронічного панкреатиту

Лікування ХП є непростю задачею, підходи до терапії залишаються далекими від досконалих. При патології ПЗ окремо запропоновані три варіанти лікувальної тактики: у період ремісії обов'язково повинна здійснюватися профілактика загострення; при помірному загостренні рекомендується курсове симптоматичне лікування; при тяжкому загостренні слід проводити комплексну терапію в повному об'ємі з урахуванням механізму й побічної дії лікарських засобів, які використовуються для лікування ХП або супутньої патології.

Основною метою лікувального процесу є купірування хронічного абдомінального болю, корекція мальабсорбції, як результату зовнішньосекреторної недостатності, корекція внутрішньосекреторної недостатності та запобігання розвитку злоякісного процесу.

Сучасне протокольне лікування хронічного панкреатиту (згідно з протоколами МОЗ України) має за мету:

- усунення агресивних провокуючих факторів (тютюну, алкоголю);
- дотримання дієти з урахуванням супутніх захворювань;
- зменшення або ліквідацію больового синдрому (призначення анальгетиків, за необхідності – нейролептиків);
- призначення спазмолітиків, прокінетиків, пре- і пробіотиків (за наявності дисбіозу);

- корекцію ферментної недостатності (адекватна замісна терапія) та порушень ендокринної функції ПЗ;
- лікування супутніх захворювань;
- проведення медичної та соціальної реабілітації пацієнтів.

Одним із базових підходів до зменшення болю є корекція способу життя. Цілий ряд досліджень дозволяють рекомендувати відмову від алкоголю та куріння (рівень доказовості згідно з Італійським консенсусом складає 2b та B відносно відмови від алкоголю, а також А та С стосовно відмови від куріння) [24]. Вважають, що куріння є підґрунтям для прояву агресивності алкоголю як при розвитку хронічного панкреатиту, так і хронічного захворювання легень.

В основі медикаментозного купірування абдомінального болю лежать рекомендації ВООЗ за триступневим підходом. На **першому** етапі призначають неопіїдні анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати, включаючи інгібітори циклооксигенази 2. На **другому** етапі підключають трамадол, налоксен, на **третьому** додають опіїди та вирішують можливість хірургічного втручання. У Кокранівському огляді за 2013 рік було показано, що опіїди мають реальну можливість купірувати біль. Їх використання зменшує потребу в інших анальгетиках, але вони викликають ризик інших життєво важливих ускладнень [17].

Трициклічні антидепресанти, антиконвульсанти, стероїди, психотерапія, яка використовується на всіх етапах, призначаються як **додаткова терапія** [27, 32]. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти рекомендують у випадку гіперчутливості вісцеральних та центральних нервів (за наявності гіперчутливості центральних нервів, стимулюючи мозок магнітним полем). Крім того, при лікуванні больового синдрому рекомендується призначити анальгетики, антиоксиданти (частіше при спадковому ХП).

Синдром мальабсорбції та мальасиміляції, дефіцит нутрієнтів є показаннями для призначення панкреатичних ферментів. Синдром мальдигестії розвивається приблизно в 50% хворих із ХП через 10–12 років від початку хвороби. Мальдигестія на тлі мальнутриції асоційо-

вана з небезпечними для життя ускладненнями з боку серцево-судинної системи, які пов'язані з аномально низьким рівнем ліпопротеїну С високої щільності, аполіпопротеїну А-1 та ліпопротеїду А [13]. Лікування цього синдрому показане у випадках симптоматичної стеатореї або стеатореї, що перевищує 15 г/добу [26]. Терапія вибору при цьому базується на пероральному прийомі панкреатичних ферментів. Перевага надається кишковорозчинним ферментам у вигляді мінімікросфер з високим вмістом ліпази. На кожен прийом їжі рекомендується 25000–40000 ОД на початку лікування (рівень доказовості – 1b). При невеликому об'ємі їжі, при перекусах дозування ферментів складає 10 000–20 000 ОД. Ферменти приймають під час або зразу після споживання їжі [22].

Чистому панкреатину (панкреатин 8000 ОД), до складу якого входять протеази, ліпаза та амілаза у високих дозах, необхідно надавати перевагу при лікуванні панкреатиту з вираженим больовим синдромом. У ряді випадків попадання ферментів (насамперед трипсину) у дванадцятипалу кишку пригнічує секрецію підшлункової залози через систему холецистокінін-релізінг-фактора і забезпечує функціональний спокій органа. Ліпаза у високому дозуванні зменшує синдром панкреатичної мальдигестії, внаслідок чого покращується перетравлювання їжі, зменшується біль і покращується якість життя. На сьогодні рекомендують 25 000–50 000 ОД ліпази на кожен прийом їжі, хоча може знадобитись й вища доза або комбінація з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Додавання ІПП доцільне тільки тоді, якщо стеаторея не контролюється ферментними препаратами (рівень доказовості 2a) [21].

Згідно з першими уніфікованими Європейськими клінічними рекомендаціями з діагностики та лікування ХП (2017 р.) ферментні препарати повинні розподілятися між основними та проміжними прийомами їжі (рівень доказовості 1A, сильна згода). Стосовно оптимальної дози при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, то на основний прийом рекомендується 40 000–50 000 Ph. U., а на проміжний – половина цієї дози (рівень доказовості 1A) [29]. Відмічена добра переносимість препаратів даної групи, покращення абсорбції жиру та азоту, клінічної картини, поліпшення нутритивного статусу (при лікуванні пацієнтів із зовнішньосекреторною недостатністю). Зауважимо, що, зниження кількості фекального жиру не впливає на масу тіла, якість життя пацієнтів.

У замісній терапії «золотим стандартом» вважається Креон, який має мікросфери діаметром 0,7–1,6 мм, причому у 80 % діаметр не перевищує 1,25 мм, що і робить його мінімікросферичним. Креон забезпечує ранню та одночасну евакуацію зі шлунка, порівняно з іншими препаратами. Евакуюючись разом із хімумом усі мінімікросфери перемішуються і стикаються з усією поверхнею нутрієнтів. Гранули, мікротаблетки інших ферментних препаратів евакуюються пізніше і поступово, площа їх зіткнення з нутрієнтами є меншою, ніж у Креону. Отже, малий розмір мінімікросфер дозволяє забезпечити більшу площу контакту ферментів із харчовим субстратом. Крім того, перевагою мінімікросфер є наявність 280–500 часток з ферментами в одній капсулі, тому що це дозволяє досягти у 2 рази більшої площі контакту ферменту з хімумом, ніж при використанні мінітаблеток, і в 8 разів більшої, ніж при застосуванні таблеток.

Ентеросолюбильна оболонка Креону дозволяє вивільняти ферменти при рН 5,5–6,0 у дванадцятипалій кишці (де ферменти повинні включатися в процес травлення) [28]. Важливо, що препарат забезпечує вивільнення понад 90 % ферментів при рН 5,5 і вище впродовж 45 хвилин і зберігає максимальну активність ферментів, прискорює старт розщеплення ліпідів, підвищуючи ефективність травлення.

Отже, замісна ферментна терапія зменшує або купірує біль, асоційований з мальдигестією, запобігає зменшенню маси тіла,

легеневим та кардіоваскулярним ускладненням, підвищує якість життя шляхом корекції мальабсорбції, мальнутриції та мікронутрієнтів. Це підтверджують дослідження, які засвідчують часткове відновлення власної функції ПЗ у пацієнтів із ХП при лікуванні впродовж року. При цьому поліпшується нутритивний статус разом із збереженням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (тобто, затримується прогресування ферментної недостатності [14].

Згідно з Уніфікованими Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування ХП (HaPanEu), призначати замісну терапію пропонується за певними вимогами з урахуванням дослідження нутритивного статусу (рівень 1A, сильне узгодження). По-перше, спосіб призначення повинен враховувати такі фактори, як перемішування з їжею, евакуація із шлунка з їжею, перемішування з дуоденальним вмістом, швидке звільнення ферментів у ДПК. Пероральні ферментні препарати повинні розподілятися між основним прийманням їжі та перекусами (рівень 1A). Мінімальна доза ліпази від 40 000 до 50000 ОД на основний прийом та 50 % дози на перекус. По-друге, при виборі ферментних препаратів на першому місці повинні стояти мінімікросфери. Мікро- та міні-таблетки розміром 2,2–2,5 мм також можуть бути ефективними (але доказовість менша – рівень 1B). По-третє, лікування ферментними препаратами проводять залежно від мети. Це може бути терапія «за вимогою» – призначають ферментні препарати коротким курсом у зв'язку з транзиторними порушеннями зовнішньосекреторної функції ПЗ (термін 2 тижні). Курсове призначення ферментів використовують для відновлення зовнішньосекреторної функції при ХП після гострого панкреатиту (термін до 3 місяців). Якщо є стійка незворотна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, наприклад, після операції, резекції ПЗ, при цукровому діабеті 2-го типу, муковісцидозі, то є необхідність у використанні замісної ферментної терапії (клас доказовості ІІb).

Блокада синтезу хлористоводневої кислоти інгібіторами протонної помпи або блокаторами  $H_2$ -рецепторів гістаміну сприяє підвищенню рН у ДПК завдяки зменшенню утворення секретину, холецистокініну. Це забезпечує «функціональний спокій» підшлункової залози (оскільки відбувається їх блокада, як стимуляторів панкреатичної секреції). Існує взаємозв'язок між кислотною супресією та активністю двох ізоформ цитохрому P450. Загальновідомо, що метаболізм ІПП відбувається у печінці за участі CYP2C19 і CYP3A4. Кислотоблокувальний ефект залежить від CYP2C19. Згідно з рекомендаціями V Маастрихтського консенсусу, краще використовувати езомепразол, рабеміпразол та пантопразол, оскільки їх ефект не залежить від активності цитохрому P450. За рахунок цього забезпечується постійна величина біодоступності цих препаратів вже після першого прийому, крім цього, пантопрозол найменше впливає (серед інших ІПП) на метаболізм багатьох лікарських засобів.

Слід підкреслити, що генний поліморфізм поділяє людську популяцію на 3 фенотипи: швидкі, проміжні та повільні метаболізатори. У європеїдній расі превалюють швидкі метаболізатори, тому ефективним вважається призначення подвійних доз ІПП саме пацієнтам, які належать до європейців.

Спазмолітики (мебеверин) є препаратами вибору при спазмах, які пов'язані з біліарною або панкреатичною патологією. Мебеверин ефективно впливає на біль, нудоту, гіркоту в роті, нормалізує моторику сфінктера Oddi, ДПК, зменшує дуоденальну гіпертензію, дуоденогастральний та дуоденопанкреатичний рефлюкс, нормалізує транзит жовчі. Препарат має два механізми дії: блокує натрієві канали і запобігає розвитку спазму; блокує кальцієві депо, запобігаючи виходу калію з клітини та розвитку гіпотензії.

Отже, медикаментозне лікування хронічного панкреатиту (у тому числі за поєднання з ХОЗЛ) спрямовується на ліквідацію абдоміналь-

ного болю, компенсацію зовнішньосекреторної недостатності та профілактику ендокринної недостатності підшлункової залози.

## Головні напрямки лікування хронічного обструктивного захворювання легень

Завданнями терапії ХОЗЛ є запобігання прогресуванню захворювання, зменшення вираженості клінічних симптомів, досягнення кращої переносимості фізичного навантаження і підвищення якості життя хворих, запобігання виникненню ускладнень та загострень, а також зниження смертності [25]. Основними напрямками лікування ХОЗЛ є зменшення впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища (у тому числі відмова від куріння та впливу інших факторів ризику), навчання хворих, використання лікарських засобів і немедикаментозна терапія. Різноманітні комбінації цих методів використовуються у пацієнтів із ХОЗЛ у фазах ремісії і загострення [20, 33].

У вітчизняних узгодженнях щодо ведення ХОЗЛ відмічено, що об'єм лікування збільшується по мірі наростання тяжкості захворювання. Підкреслимо, що легкі загострення ХОЗЛ – це різке збільшення клінічних проявів (задишки, кашлю, та/або виділення мокротиння), що виходить за межі звичайної добової варіабельності. У поняття про загострення помірної тяжкості включають гнійні загострення, що потребують призначення антибіотиків, або загострення, що супроводжуються значним збільшенням задишки, що потребує призначення глюкокортикостероїдів для перорального застосування. Тяжкі загострення – це ті, які потребують госпіталізації та лікування в умовах стаціонару.

Бронхолітики займають центральне місце в лікуванні ХОЗЛ, вони зменшують вираженість зворотного компонента обструкції бронхів, тим більше, що на частоту загострень і якість життя у хворих впливає показник ОФВ<sub>1</sub> <50 % від належного. Інгаляційні бронхолітики тривалої дії зручніші, але коштують дорожче, ніж препарати короткої дії.

У мета-аналізі «The Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe» (ISOLDE) вивчали дієвість флутиказону (1 мг/д) у порівнянні з плацебо у 751 пацієнта з ХОЗЛ середньої тяжкості [18]. Лікування флутиказоном значно знижувало частоту загострень ХОЗЛ і сприяло поліпшенню якості життя (за опитувальником госпіталю Св. Георгія). У дослідженні TRISTAN (Trial of Inhaled Steroids and Long-acting Beta-agonists, 2000) комбінований препарат, що містив сальметерол і флутиказон, ефективніше покращував прохідність бронхів, ніж його компоненти окремо.

Регулярне лікування бронхорозширювальними засобами тривалої дії (тіотропію бромідом, сальметеролом і формотеролом) рекомендується при ХОЗЛ середньої тяжкості, тяжкого і вкрай тяжкого перебігу [12].

Особливу зацікавленість викликають результати UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), які були опубліковані у 2008 році. З метою вивчення впливу тіотропію броміду (Спірива «Берінгер Інгельхайм») на темпи прогресування захворювання, зниження швидкості зовнішньої функції легень проведено 4-річне дослідження, у яке було включено 5993 пацієнти з ХОЗЛ із 37 країн. Результати показали, що показник ОФВ<sub>1</sub> покращувався на 37 %, темпи прогресування у пацієнтів, які приймали тіотропію на фоні стандартної терапії, уповільнювались. Ризик загострень у групі, де застосовували тіотропію, був на 14 % нижчим, ризик смерті знижувався на 16 %. Рівень смертності, як показало дослідження «Towards a Revolution in COPD Health» (TORCH), знижувався на 17 % і на тлі застосування комбінованого препарату Серетид™ (сальметерол/флутиказону пропіонат) в інгаляційній формі впродовж трьох років (p=0,052) [11].

Комбінована терапія інгаляційними глюкокортикостероїдами і  $\beta_2$ -адреноміметиками тривалої дії дєвіше впливає на функцію зовнішнього дихання легень і клінічні симптоми ХОЗЛ, ніж монотерапія. Засоби призначають в інгаляційній формі, яка містить фіксовані комбінації (сальметерол/флутиказону пропіонат, формотерол/будесонід).

Препарати використовуються в режимі «за вимогою» або регулярно. При цьому інгаляційні глюкокортикостероїди показані при тяжкому і вкрай тяжкому перебігу ХОЗЛ (при об'ємі форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) менше 50 % від потрібного), а також при частих загостреннях (як правило, більше трьох за останні три роки або одне-два за один рік). Для лікування загострень використовують пероральні глюкокортикостероїди і, за необхідності, – антибіотики, які мають токсичний вплив на паренхіму ПЗ, печінки, тому необхідно використовувати їх переважно при I та II типах загострень [11].

Тривале використання таблетованих глюкокортикостероїдів не рекомендується у зв'язку з ризиком розвитку побічних ефектів, в тому числі з боку ПЗ та печінки [11]. Доведено, що застосування системних глюкокортикостероїдів при ХОЗЛ скорочує терміни одужання, покращує функцію легень (ОФВ<sub>1</sub>) та артеріальну гіпоксемію (PaO<sub>2</sub>), зменшує ризик повторних загострень, хибного лікування, тривалості перебування в стаціонарі. Рекомендується, щоб курс лікування системними глюкокортикостероїдами не перевищував 14 днів, оскільки необхідності в пролонгованій терапії немає. Необхідно дотримуватися правила, що глюкокортикостероїди (ГКС) для перорального застосування рекомендується призначати тільки при загостреннях ХОЗЛ коротким курсом (7–10 днів по 30 мг преднізолону чи його еквівалентів). При цьому контроль рівня глюкози крові у пацієнта є обов'язковим з метою уникнення розвитку глюкокортикостероїд-індукованої гіперглікемії (вона обтяжує перебіг ХП завдяки порушенням у вуглеводному обміні та функціональному напруженню бета-клітин, спрямованому на компенсацію гіперглікемії).

Для оцінки ефективності медичних втручань при загостренні ХОЗЛ канадські вчені (Університет Британської Колумбії та Госпіталь св. Павла, м. Ванкувер) виконали систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень. Дані мета-аналізу підтвердили діючі рекомендації Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (GOLD), в яких системні ГКС вважаються показаними для терапії ХОЗЛ у госпіталізованих хворих.

Встановлено, що застосування іГКС впродовж 1 року приводить до зниження тяжкості загострень на 35 % (дослідження TRISTAN), при трирічному застосуванні – на 25 % (ISOLDE), а використання великих доз триамцінолону впродовж 4 років (Lung Health Study II) – на 53 % [19]. Але ефективність лікування за наявності мікст-хвороб (в тому числі ХОЗЛ у поєднанні з ХП) не аналізувалася.

Антибіотикотерапію рекомендують призначати при будь-якому загостренні ХОЗЛ, незалежно від тяжкості. Пояснюється це тим, що кожне загострення загрожує прогресуванням ХОЗЛ (у тому числі підтримує хронічне запалення і у підшлунковій залозі за коморбідності з ХП), а у ряді випадків сприяє активізації синдрому системної запальної відповіді, навіть, до розвитку клінічної картини респіраторного дистрес-синдрому у дорослих (із летальним кінцем). Основними показаннями для призначення антибіотикотерапії є гнійність мокротиння при загостренні ХОЗЛ та лихоманка. Відмітимо, що частіше призначають макроліди, при цьому для азитроміцину доведена імуномодулювальна та протизапальна дія ще впродовж 7–14 днів після відміни препарату. У рекомендаціях GOLD 2018 пропонується використовувати азитроміцин з профілактичною метою (для запобігання загостренню) впродовж року. Рекомендація ґрунтується на

ефективності препарату у руйнуванні біоплівки, які сприяють загостренню ХОЗЛ. Але це питання обговорюється.

Неінвазивну ШВЛ необхідно призначати за наявності помірного або тяжкого респіраторного ацидозу. Вказане вище підкреслює, що медикаментозна тактика ведення хворого на ХОЗЛ визначається клінічним перебігом та показниками ОФВ<sub>1</sub> та ПОШ.

Донині проведено багато досліджень, які демонструють існування прямого асоціативного зв'язку між ХОЗЛ, кардіоваскулярними захворюваннями, тромбоемболією легеневої артерії, фібриляцією передсердь. Неодноразово доведено, що негативні наслідки ХОЗЛ, зокрема різке зниження фізичної активності хворих, погіршують прогноз перебігу захворювань опорно-рухового апарату, наприклад, остеопорозу. Крім того, формують кахексію, гіпотрофію, аж до атрофії скелетних м'язів, дистрофію дихальної мускулатури і серця, що може стати чинником виникнення іншої патології – синдрому обструктивного апное/гіпопное сну (СОАГС). З огляду на факт, що більшість хворих у період загострення збільшують дозування, а також кратність прийому салбутамолу, у лікувальні програми включають внутрішньовенне введення ксантинів та їх дериватів, і на цьому етапі ризики виникнення аритмій значно зростають. Все це є фактором ризику погіршення перебігу хронічного панкреатиту при супутньому ХОЗЛ, тим більше за ІХС, ожиріння.

Особливістю використання ксантинів є призначення їх тільки після пробного лікування бронхолітичними засобами короткої дії і бронхолітичними засобами тривалої дії або за нездатності пацієнта використовувати інгаляційну терапію. Виняткової уваги потребують показання для використання теофіліну у пацієнтів похилого віку, оскільки можливі відмінності у фармакокінетиці, можлива наявність супутніх захворювань, при яких одночасно призначаються інші медикаменти. Доксофілін має значно вищий профіль безпеки та ефективності, порівняно з теофіліном.

Протизапальні засоби нестероїдної дії – інгібітори фосфодієстерази 4 – можуть додаватися до препаратів першого вибору у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> <50 % від належного) та за наявності в анамнезі загострень таких симптомів як кашель, виділення мокротиння. Додавання цих препаратів до базисної терапії зменшує виникнення помірних та тяжких загострень на 15–20 %.

Муколітичні препарати призначають при хронічному кашлі і зменшенні виділення мокротиння. Не рекомендується використовувати муколітичні препарати для запобігання загостренню у пацієнтів із стабільним ХОЗЛ. Протикашльова терапія не повинна застосовуватися при лікуванні ХОЗЛ зі стабільним перебігом.

Незважаючи на поліпрагмазію, яка характерна для перебігу ХП із ХОЗЛ, при загостренні ХОЗЛ необхідно дотримуватися рекомендацій, що надаються в уніфікованому протоколі (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555).

Отже, медикаментозна терапія при ХОЗЛ використовується для запобігання ускладненням і зменшення вираженості симптомів, частоти і тяжкості загострень, з метою підвищення толерантності до фізичного навантаження і поліпшення якості життя хворих. Перевага інгаляційного шляху доставки препаратів до слизової бронхів полягає у тому, що препарат потрапляє безпосередньо до органа-мішені (дихальні шляхи), мінімізується його системна дія, виключаються медикаментозні взаємодії. Тому саме інгаляційним шляхом вводяться бронхолітики (короткої та тривалої дії), інгаляційні глюкокортикостероїди, комбінації інгаляційних кортикостероїдів з бронхолітиками тривалої дії). Слід мати на увазі, що жоден із лікарських засобів не впливає на темпи зниження бронхіальної прохідності, яка є відмінною рисою клінічної картини ХОЗЛ, тяжкості і прогнозу перебігу, особливо за умов гіперінфляції.

## Роль протіоксидантної терапії у лікуванні хворих на хронічний панкреатит у коморбідності з ХОЗЛ

За даними численних праць, загострення хронічного панкреатиту і ХОЗЛ лікується базисною терапією (протизапальною, антисекреторною, спазмолітичною, дезінтоксикаційною, муколітичною або ферментною терапією тощо), але вона не приводить до розвитку стійкої ремісії і не закріплює отримані результати. Це може бути пов'язаним із наявністю таких патогенетичних ланок поєднання захворювань і розвитку цих захворювань, як «стрес-протистрес», «оксиданти-протіоксиданти», «протеїнази-антипротеїнази». Однак провідним все ж залишається механізм недостатності протіоксидантної системи, тому доцільним є включення до комплексного лікування при ХП та ХОЗЛ протіоксидантної терапії [4].

Відомо, що в нормі клітина має ефективні біопротиоксидантні системи, що урівноважують та підтримують постійний рівень ПОЛ. При активному запальному процесі ця рівновага порушується, відбувається посилення вільнорадикального окиснення ліпідів і дезорганізація ультраструктури клітини. Згідно із сучасними уявленнями, застосування протіоксидантів розглядається як перспективний терапевтичний підхід при різних патологічних станах, через те, що традиційне лікування неспроможне зняти напругу в системі ПОЛ-ПОЗ, і процеси ПОЛ у хворих залишаються у стадії декомпенсації.

Сформульована концепція про необхідність підтримувати в організмі прооксидантно-протіоксидантну рівновагу [16]. Успіх застосування протіоксидантних метаболічних засобів для лікування низки захворювань пов'язаний з можливістю здійснювати метаболічну корекцію процесів обміну за патологічних умов [15, 11]. Адапте стресі (яким є хронічний перебіг захворювань, поліморбідність) підвищення активності протіоксидантів, процеси резорбції і репарації у клітинах можуть бути механізмами, які активують запалення завдяки неоптимальному використанню протіоксидантів. Відповідно, успішність переходу до стадії резистентності і повного одужання значною мірою залежить від уміння підтримати про- та протіоксидантну рівновагу, зсув вліво чи вправо якої обов'язково провокує перехід до стадії виснаження, хронічного стресу і глибоких хронічних станів, у тому числі хронічного системного запалення низької інтенсивності, сприяючи поширенню уражень різних органів і систем. Активізація ПОЛ на цьому етапі має вторинний характер і відбувається на фоні виснаження ендогенних резервів. І, хоча вона спрямована на гальмування синтезу білків теплового шоку, проте реалізує руйнівний, деструктивний вплив на біологічні мембрани [9]. Тому зусилля повинні спрямовуватися на стимуляцію цих ослаблених резервів. Якщо, незважаючи на всі зусилля, не вдається уникнути переходу до хронічного стресу, протіоксидантну терапію необхідно продовжити, але змінивши її дозування.

Застосування антиоксидантів вважається перспективним. Вони інгібують окиснення, незалежну взаємодію з гідропероксидами (знешкоджують їх), блокують каталізатори вільнорадикального окиснення (шляхом утворення комплексів з ними), активізують антирадикальні ферменти захисту (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, активність церулоплазміну). Зі зменшення болю зменшується активність показників маркерів фіброзу: тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту бета-1, що становить інтерес для клініцистів, оскільки свідчить про тісний зв'язок між інтенсивністю хронічного системного запалення та інтенсивністю больового синдрому, тим більше при коморбідності з ХП [7].

Суттєва роль належить вітамінам А, Е, С, Р, РР, В6 та фолатам. Препарат вітаміну Р (рутин) кверцетин має виражену антиоксидант-

ну дію, депонує дегідроаскорбінову кислоту, покращує мікроциркуляцію [34].

Селен є незамінним мікроелементом, компонентом життєво необхідного фермента глутатіонпероксидази (компонента системи антиоксидантного захисту). Але є деякі особливості. Наприклад, використання антиоксидантів прямої дії (вітаміни К, Е, А) на тлі виснаження захисних сил може погіршити перебіг захворювання. Так, наприклад, вітамін А (ретинол) може спровокувати неконтрольоване утворення вільних радикалів.

За даними Н. М. Железнякової, призначення імунomodуляторів у комплексній терапії хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ та хронічного панкреатиту супроводжується ранньою клінічною ремісією та позитивною динамікою у показниках системного запалення, імунної системи, ендогенної інтоксикації [5].

Впродовж останніх кількох років цікавим стало вивчення впливу біофлавоноїдів на перебіг поєднаних захворювань. Одним із таких предстанників є кверцетин – 3,5,7,3,4-пентагідроксифлавонон – аглікон флавоноїдного глікозиду рутину [2]. Кверцетин чинить потужнішу протиоксидантну дію, ніж інші флавоноїдні сполуки. Встановлено, що завдяки раціональному поєднанню і особливостям електронної та стереохімічної будови вуглеводного скелета і розміщенню в ньому кисневмісних замісників у молекулах флавоноїдних сполук є система сайтів, яка забезпечує багатofункціональність механізму їх протиоксидантної дії, особливо на рівні мітохондрій. Саме вони є тими субклінічними структурами, від яких залежить характер запалення [8].

Механізм протиоксидантного впливу подібний до дії супероксиддисмутази. Кверцетин пригнічує продукцію супероксидних аніон-радикалів. Доведена його здатність пригнічувати процеси не тільки неферментного, а й ферментного ПОЛ. Крім того, він захищає від окиснення аскорбінову кислоту й адреналін, продукти окиснення яких здатні додатково активізувати ПОЛ. Біофлавоноїд має виражений протизапальний і протиалергічний ефекти, які зумовлюються блокуванням ферменту 5-ліпоксигенази, за рахунок чого пригнічується синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти [30]. Крім того, кверцетин блокує протеїназу С, кальмодулін-залежну протеїназу, активує аденілатциклазний цикл, збільшує резистентність артерій та вен, призводячи до зменшення їхньої ламкості та збільшення гнучкості [31]. Враховуючи, що на першому місці класифікації компонентів живої клітини по відношенню до вільнорадикального окиснення стоять субстрати вільнорадикального окиснення [33], вплинути на них можна використовуючи препарат Есенціале Н («Авентіс Фарма Дойчланд ГмБХ», Німеччина). Вибір його зумовлений властивостями есенціальних фосфоліпідів (EPL), основним активним компонентом яких є 1,2-ділінолеоїлфосфатидилхолін (DLPC). Саме EPL складає основу препарату [3]. У нормі в людському організмі містяться фосфатидилхоліни з лінолевою кислотою в другій позиції і насичені або мононенасичені жирні кислоти у першій позиції, і тільки невелику кількість (трохи більше 1%) складають поліненасичені фосфатидилхоліни, наприклад, DLPC [10]. Унаслідок введення додаткової лінолевої кислоти в першу позицію виходить додатковий зігнутий ланцюг жирної кислоти. Така молекула гнучкіша і займає більше простору в мембранах, ніж фосфатидилхолін з лінолевою кислотою тільки у другій позиції. Таким чином, за допомогою поліненасичених фосфатидилхолінів у EPL зменшується компактність мембрани, збільшуються її гнучкість і текучість, сприяючи активації мембранозалежних процесів обміну речовин у клітині, в тому числі при гіпоксії. Тобто EPL є універсальними цитопротекторами, а не тільки гепатопротекторами, що свідчить на користь ширшого використання в лікарській практиці (в пульмонологічній при ХОЗЛ, а також при поєднанні ХОЗЛ з гепатитами, гепатозами; при хронічних пан-

креатитах, поєднанні ХП із ХОЗЛ). EPL захищають мембрану клітин від пошкодження, відновлюють пошкоджені мембранні структури клітини за рахунок вбудовування молекул EPL і заповнення щілин у них, підвищують метаболічний, детоксикаційний, екскреторний потенціал мембран. Завдяки цим ефектам вони є так звані «мембранним клеєм» [11]. EPL забезпечують протиоксидантні властивості мембран, захищають мітохондріальні й мікросомальні ензими від пошкодження алкоголем або токсинами, сповільнюють синтез колагену за рахунок запобігання трансформації стелажних клітин у колагенопродукувальні, і підвищують активність колагенази (завдяки чому відбувається гальмування фібринолізу). Вони впливають на клітинний цикл і клітинну диференціацію, беруть участь у синтезі простагландинів, протистоять агрегації еритроцитів і тромбоцитів, мають гіполіпідемічний і гіпоглікемічний ефекти (підвищують чутливість інсулінових рецепторів), покращують функціонування транспортних систем гепатоцита. Отже, Есенціале форте Н може використовуватись як мембраностабілізатор, цитопротектор, як препарат, що діє на межі двох середовищ, а в нашому випадку – як такий, що покращує й сурфактантну систему. Всі ці властивості EPL обґрунтовують патогенетичну універсальність і доцільність включення Есенціале форте Н у комплексну терапію хворих на хронічний панкреатит за коморбідності з ХОЗЛ.

Особливістю лікування поєднаної патології хронічного панкреатиту з ХОЗЛ є поліпрагмазія, яку не завжди можна виключити. Але, зважаючи на ряд загальних механізмів розвитку та прогресування (наприклад, оксидативний стрес, хронічне системне запалення, гіпоксія), її можна обмежити, призначаючи препарати послідовно. При цьому на першому етапі необхідно застосовувати ліки, які спрямовуються на процеси, що свідчать про заострення одного із захворювань. На наступному етапі – призначати підтримувальні курси лікування з використанням антиоксидантів, замісної терапії при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, бронхолітичної терапії відповідно до ХОЗЛ стабільного перебігу. Обов'язково наполягати на виконанні дихальних вправ і дотриманні оптимальної фізичної активності, яку визначає спеціаліст-реабілітолог.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Бугерук В. Рациональная эмпирическая терапия инфекционных обострений хронического obstructивного заболевания легких и внебольничной пневмонии в практике врача-терапевта / В. Бугерук, Ю. Хазов, Ю. Митасов // Укр. терапевт. журн. – 2007. – № 3. – С. 86–89.
2. Ватутін М. Т. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватутін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна // Ліки. – 2005. – № 3–4. – С. 19–26.
3. Губергриц Н. Б. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности комбинации Эссенциале Н и Глутаргина при лечении хронического абдоминального ишемического синдрома / Н. Б. Губергриц, Л. И. Шарбун // Сучасна гастроентерол. – 2005. – № 5. – С. 19–29.
4. Дудка І. В. Інтенсивність оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу у хворих на хронічне obstructивне захворювання легень із супровідною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та ефективність їх корекції препаратом гінкго білоба / І. В. Дудка // Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – Т. VII, № 3. – С. 40–45.
5. Железнякова Н. М. Патогенетичні аспекти та клінічні особливості коморбідності хронічного obstructивного захворювання легень і хронічного панкреатиту: автореферат на здобуття наукового ступеня д. мед. н. – Харків, 2013. – 40 с.
6. Перцева Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне obstructивне захворювання легень / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульм. журн. – 2007. – № 1. – С. 22–25.
7. Соодаева С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 122–126.

8. Стефанов О. В. Ліпосомальний кверцетин при експериментальному променевому ураженні у мишей – радіопротективна дія / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета, Я. С. Гудивок // Ліки. – 2006. – № 1–2. – С. 48–51.
9. Телекі Я. М. Вплив кверцетину на активність показників системи протиокисдантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із спутним хронічним панкреатитом / Я. М. Телекі // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 165–167.
10. Титов В. Н. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндозоологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления [лекция] / В. И. Титов, В. В. Крылин // Клини. лабор. диагностика. – 2010. – № 5. – С. 20–40.
11. Вплив есенціальних фосфоліпідів на деякі показники окисдативного стресу у хворих на сукупну панкреатопульмональну патологію / Т. М. Христин, Я. М. Телекі, В. М. Волощук, Д. О. Гончарюк // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2012. – № 2 (15). – С. 42–43.
12. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції: монографія / [Христин Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М. та ін.]. – Чернівці, 2017. – 248 с.
13. Цой А. Н. Современный взгляд на фармакотерапию хронической обструктивной болезни легких / А. Н. Цой, Н. Б. Лазарева // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, 33. – С. 5–8.
14. Чернявский В. В. Применение I3C-триглицеридного дыхательного теста для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В. В. Чернявский // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2010. – Вип. 77, Т. 1, Кн. 2. – С. 252–257.
15. Чернявский В. В. Замісна ферментна терапія при синдромі мальдігестії: клінічні спостереження / В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька, Л. М. Паруняк // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2017. – № 1 (34). – С. 32–37.
16. Чучалин А. Г. Респираторная медицина / А. Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1–2. – 289 с.
17. Чучалин А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 111–116.
18. Basurto Ona X. Opioids for acute pancreatitis pain / X. Basurto Ona, D., Rigau Comas G. Urrutia // Cochrane Database Syst Rev. – 2013.
19. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic pulmonary disease: the ISOLDE trial / P. S. Burge, P. M. Calverley, P. W. Jones [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 320 (7245). – P. 1297–303.
20. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: result from the ISOLDE study / P. S. Burge, P. M. Calverley, P. W. Jones [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58, No. 8. – P. 654–658.
21. Calverley P. Chronic obstructive pulmonary disease / P. Calverley, P. Walker // Lancet – 2003. – Vol. 362. – P. 1053–1061.
22. Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. Dominguez-Munoz // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2007. – Vol. 9. – P. 116–122.
23. Determinants of Systematic Vascular Function in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. Eiskhoff, A. Valipour, D. Kiss [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 208–212.
24. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 6 (144). – P. 1282–1291.
25. The effects of adenosine, exercise and acute moderate hypoxia on energy substrate utilization of human skeletal muscle / I. Heinonen, J. Kempainen, K. Kaskinoro [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2012. – Vol. 302. – P. 385–390.
26. GhooSY. F., Vantrappen G. R., Rutgeerts P. J., Schurmans P. C. A mixed-triglyceridebreath test for intraluminal fat digestive activity / Y. F. Ghoo, G. R. C. Drewes A. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 19, No. 42. – P. 7258–7266.
27. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni [et al.] // Dig. Liver. Dis. – 2010. – Vol. 6 (42). – P. 381–406.
28. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirlis [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 21. – P. 1024–1031.
29. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez Munoz, J. Rosendahl [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2017. – Vol. 5, No. 2. – P. 153–199.
30. Mac Nee W. Pulmonary and system oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 50–60.
31. Nadeem A. Effect of vitamin E supplementation with standard treatment on oxidant-antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease / A. Nadeem, H. G. Raj, S. R. Chhabra // Indian. J. Med. Res. – 2008. – Vol. 128. – P. 705–711.
32. Pain chronic pancreatitis / M. Puylaert [et al.] // Pain Pract. – 2011. – Vol. 5 (11). – P. 492–505.
33. The cytokine status and endothelial functioning in the group of the patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant chronic pancreatitis / Y. V. Teleki, N. K. Masly, M. B. Scherbinina [et al.] // The Unity of Sciens. – 2016. – P. 202–205.
34. Vivekananthan D. P. Use of antioxidant vitamins for prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials / D. P. Vivekananthan, M. S. Penn, S. K. Sapp // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2017–2223.

## Резюме

### Особенности лечебной тактики при хроническом панкреатите в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких

Т. М. Христин<sup>1</sup>, Я. М. Телекі<sup>2</sup>, Д. А. Гончарюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВГУ «Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича», Черновцы, Украина

<sup>2</sup>ВГУ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Целью работы являлось освещение особенностей стратегии и тактики лечения хронического панкреатита при коморбидности с хроническим обструктивным заболеванием лёгких.

Авторы акцентировали внимание на исполнении рекомендаций унифицированных протоколов, утверждённых приказами Министерства здравоохранения для лечения каждого из заболеваний, а также унифицированных Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита (2017 г.) и рекомендаций GOLD (2018 г.) относительно лечения хронического обструктивного заболевания лёгких.

Подчеркивается значение препаратов, направленных на ликвидацию абдоминальной боли, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, оптимальности применения бронхолитической терапии, особенностей назначения кортикостероидов и показаний для использования антибиотикотерапии.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, хроническое обструктивное заболевание лёгких, противоболевая, заместительная ферментная, бронхолитическая, антибактериальная, кортикостероидная терапия.

## Summary

### Features of therapeutic tactics in chronic pancreatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease

T. M. Hristich<sup>1</sup>, Ya. M. Teleki<sup>2</sup>, D. A. Hontsariuk<sup>2</sup>

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

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

The aim of the work was to highlight the features of the strategy and tactics of treatment of chronic pancreatitis in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease.

The authors focused on the implementation of the recommendations of unified protocols approved by orders of the Ministry of Health for the treatment of each disease, as well as unified European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (2017) and GOLD recommendations (2018) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

It emphasizes the importance of drugs aimed at eliminating abdominal pain, exocrine pancreatic insufficiency, optimal application of bronchodilator therapy, features of corticosteroids, and indications for the use of antibiotic therapy.

**Key words:** chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, analgesic, enzyme replacement, bronchodilator, antibacterial, corticosteroid therapy