

УДК 616.24-036.1-007.272+[616.33+616.329]-008.6-076+085

А.В. Титкова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ
И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ
И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

Раскрыты характерные особенности сочетанного течения хронического обструктивно-го заболевания легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Показано влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническое течение, показатели функции внешнего дыхания и иммуновоспалительные изменения у пациентов с сочетанной патологией. Доказана эффективность антирефлюксной терапии при лечении пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, интерлейкин.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Сегодня в мире смертность от ХОЗЛ более чем в 2 раза превышает смертность от рака легких. В мировом масштабе темпы роста заболеваемости ХОЗЛ являются самыми быстрыми. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2020 году ХОЗЛ не только станет одной из самых распространенных болезней человека, но и будет занимать 3-е место среди всех причин смертности [1]. Если по многим болезням, включая СПИД, инфаркт миокарда, инсульт, онкологические заболевания и туберкулез, глобальные прогнозы говорят о стабилизации или хотя бы о прогнозируемом снижении летальных исходов, то смертность от ХОЗЛ и ее ожидаемый рост вызывают тревогу у мирового сообщества [1, 2]. Эти данные являются следствием двух тенденций: роста табакокурения во всем мире и изменениями возрастной структуры населения мира [2]. Увеличение средней продолжительности жизни позволяет все большему числу лиц достичь возраста, при котором обычно раз-

вивается ХОЗЛ, при этом одновременно увеличивается вероятность наличия коморбидной патологии у данной категории пациентов [3].

Наличие сопутствующих болезней при ХОЗЛ – закономерность, которую следует учитывать. Не исключено, что недооценка коморбидной патологии – одна из причин, определяющих неудачи контроля ХОЗЛ. Среди наиболее часто встречаемых, но в то же время редко диагностируемых сочетанных патологий у больных ХОЗЛ являются заболевания желудочно-кишечного тракта, а именно наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [4]. Эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную клиническую связь между ГЭРБ и ХОЗЛ [5–7]. Несмотря на большое количество исследований, механизмы взаимного влияния ГЭРБ и ХОЗЛ остаются не до конца изученными. В литературе обсуждаются два возможных патогенетических механизма, обуславливающих указанные взаимосвязи. Один из них вызван развитием более активного воспалительного процесса в дыхательных путях на фоне заброса желу-

© А.В. Титкова, 2013

дочного содержимого в просвет бронхов [8–10]. Другой механизм связан со стимуляцией вагусных рецепторов дистальной части пищевода, оказывающей воздействие на выраженность бронхиальной гиперреактивности и вследствие этого усугубляющей обструктивные нарушения [12, 13]. При этом указанные концепции обычно рассматриваются как альтернативные, отсутствуют работы, посвященные комплексному изучению влияния ГЭРБ на различные механизмы прогрессирования ХОЗЛ.

Цель исследования – оценить влияние ГЭРБ на течение ХОЗЛ и эффективность антирефлюксной терапии при сочетанной патологии.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 62 больных с диагнозом ХОЗЛ I–III стадий с сопутствующей ГЭРБ (1-я, основная группа) и 40 больных с диагнозом ХОЗЛ I–III стадий (2-я, группа сравнения). Средний возраст больных составил $(58,75 \pm 4,24)$ года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Обследование включало клиническое, иммуноферментное и инструментальное исследования. Диагноз ХОЗЛ устанавливали согласно рекомендациям GOLD (2008) и приказа МОЗ Украины от 28.10.03 № 499. Диагноз ГЭРБ у пациентов с ХОЗЛ верифицировали с учетом Монреальского консенсуса (2006), Гштадского руководства по стратегии лечения ГЭРБ. Для подтверждения диагноза ГЭРБ проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию или (при наличии противопоказаний) рентгеноскопию желудочно-кишечного тракта с бариевой взвесью. Пациентам выполняли спирографию на аппарате «Спиросвит-3000» (Япония) и рентгенографию органов грудной клетки. Оценивали основные показатели, характеризующие степень обструкции дыхательных путей. При проведении спирографии выполняли фармакологическую пробу с ингаляцией бронхолитика короткого действия. Определяли уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВекторБест» (г. Новосибирск, Россия).

Критериями исключения из исследования были: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аутоиммунные и опухолевые заболевания, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, беременность, отказ больного от участия в исследовании.

Результаты и их обсуждение. В клинической картине у 62 больных с сочетанной патологией наряду с одышкой (которая была выявлена у 100 % больных) и кашлем (который был выявлен у 95,5 % больных), довольно часто имели место выраженные внепищеводные проявления ГЭРБ. В частности, многие из больных (96 %) одновременно предъявляли жалобы на выраженную изжогу (98,2 % больных), дисфагию, особенно после приема пищи (95,5 % больных), которые затрудняли дыхание, а также на жжение языка (54,3 % больных), охриплость голоса (57 % больных), першение в горле (63 % больных). У больных ХОЗЛ без сопутствующей ГЭРБ клинические легочные проявления встречались практически с такой же частотой, но были менее выражены ($p > 0,05$). На кашель жаловались 94,1 % пациентов с ХОЗЛ без ГЭРБ, на одышку – 97,8 %. Более того, на изжогу и дисфагию (основные симптомы ГЭРБ) пациенты этой группы не жаловались, за исключением 3 больных, которые испытывали периодические першение в горле и охриплость голоса, особенно после длительного сухого кашля.

Проанализировав данные спирографии, мы выявили, что у больных с сочетанной патологией имело место более выраженное снижение основных показателей ($p < 0,05$): объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), максимальной объемной скорости воздуха на уровне выдоха 25 и 50 % (МОС 25, МОС 50), соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, – чем должных нормальные значения человека того же пола, возраста, роста и массы тела ($ОФВ_1 > 80 \%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 70 \%$) и показатели больных изолированной ХОЗЛ. Как видно из данных табл. 1, снижение показателей МОС 25 и МОС 50 подтверждает характерную для ХОЗЛ обструкцию мелких бронхов и бронхиол.

Таблиця 1. Показатели спирографии и уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови у больных изолированной ХОЗЛ и в сочетании с ГЭРБ

Показатель	1-я группа (n=62)	2-я группа (n=40)
ОФV ₁ , %	57,26±2,26	65,18±2,34
ЖЕЛ, %	73,39±3,27	77,28±3,29
ФЖЕЛ, %	70,87±3,23	75,89±3,73
ОФV ₁ /ФЖЕЛ, %	58,24±2,43	66,13±2,47
МОС 25, л/с	33,93±2,45	44,56±2,96
МОС 50, л/с	32,15±2,56	36,75±2,12
ИЛ-6, пг/мл	11,03±1,12	6,96±1,93
ИЛ-4, пг/мл	2,77±0,65	2,15±0,32

Одновременно уровень ИЛ-6 и ИЛ-4 в сыворотке крови больных ХОЗЛ, сочетанной с ГЭРБ, был достоверно выше – (11,03±1,12) и (2,77±0,65) пг/мл соответственно, чем у больных ХОЗЛ без сочетанной патологии – (6,96±1,93) и (2,15±0,32) пг/мл соответственно ($p<0,01$), причем между этими показателями определена прямая корреляционная связь ($r=0,65$; $p<0,01$). Таким образом, у больных ХОЗЛ как с сочетанной патологией, так и без нее, в период обострения заболевания имеет место повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, более выраженное в группе больных с сочетанной патологией.

Все обследованные больные получали базисное лечение согласно существующим отечественным и международным рекомендациям. Для оценки возможного влияния антирефлюксной терапии на течение основного заболевания группа больных ХОЗЛ с сопутствующей ГЭРБ была разделена на две группы. Пациенты 1А подгруппы (30 человек) получали базисную терапию ХОЗЛ и антирефлюксную терапию (пантопразол, антациды, прокинетики) в течение 6 недель. Пациенты 1Б подгруппы (32 человека – группа сравнения) получали только базисную терапию ХОЗЛ.

Комплексное лечение привело к достоверной регрессии ($p<0,01$) клинических проявлений основного заболевания: уменьшению частоты встречаемости одышки (со 100 до 53 %), кашля (с 95,5 до 34,2 %), охриплости голоса (с 57 до 29,4 %) и першения в горле (с 63 до 28,5 %). В группе больных, получавших только базисное лечение, наблюдалось не столь значимое

уменьшение частоты встречаемости одышки (со 100 до 71 %), кашля (с 95,0 до 62,2 %) ($p<0,05$). Комплексное лечение привело к достоверному увеличению основных показателей функции внешнего дыхания, таких как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекс Тиффно и ОФV₁. У пациентов, получавших антирефлюксную терапию, отмечено значительное увеличение средних показателей ОФV₁ с (56,68±2,71) до (70,34±3,65) % по сравнению с таковыми у пациентов, получавших только базисную терапию ХОЗЛ ($p<0,05$). Увеличились также показатели ЖЕЛ с (71,42±3,65) до (82,67±3,26) %, ФЖЕЛ с (69,45±3,17) до (76,38±2,37) %, индекса Тиффно с (57,69±2,28) до (66,48±4,17) ($p<0,05$) после комплексного лечения (табл. 2).

У пациентов 1А подгруппы уровень ИЛ-6 в сыворотке крови снизился до (4,93±0,59) пг/мл, а уровень ИЛ-4 повысился до (3,95±0,23) пг/мл по сравнению с показателями до лечения ($p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о снижении активности иммуновоспалительных процессов у пациентов с сочетанной патологией при использовании антирефлюксной терапии.

Выводы и перспективность

1. Наличие сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим обструктивным заболеванием легких расширяет и отягощает клинические проявления основного заболевания и одновременно приводит к снижению показателей функции внешнего дыхания и усугубляет иммуновоспалительный дисбаланс.

Таблиця 2. Динаміка показателів спирографії у больних ХОЗЛ з супутньої ГЭРБ в процесі лікування

Показатель	1А підгрупа (n=30)		1Б підгрупа (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОФВ ₁ , %	56,68±2,71	70,34±3,65	57,97±2,84	65,23±3,47
ЖЕЛ, %	71,42±3,65	82,67±3,26	72,85±3,65	74,65±2,28
ФЖЕЛ, %	69,45±3,17	76,38±2,37	70,96±3,95	73,65±4,03
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	57,69±2,28	66,48±4,17	59,65±2,68	61,98±4,97

2. Комплексне лікування з використанням антирефлюксної терапії оказує позитивне вплив на клінічні симптоми, показателі функції зовнішнього дихання і маркери імунновоспалення у больних хронічним обструктивним захворюванням

легких в поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

3. Крім діагностики і прогнозування, механізми запалення являються ще однією перспективною «мишенню» для впливу лікарських засобів.

Список літератури

1. Глобальна стратегія діагностики, лікування і профілактики хронічної обструктивної хвороби легких (пересмотр 2007 г.) / [под ред. А. Г. Чучалина]. – М. : Издат. дом «Атмосфера», 2008. – С. 96.
2. Pavord I. D. Chronic cough: a rational approach to investigation and management / I. D. Pavord // Eur. Respir. J. – 2005. – V. 25. – P. 213–215.
3. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD / B. Mokhlesi, A. L. Morris, C. F. Huang [et al.] // Chest. – 2001. – № 119. – P. 1043–1048.
4. Balson B. M. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma / B. M. Balson, E. K. S. Kravitz, S. J. McGeady // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1998. – № 81. – P. 159–164.
5. Role of gastroesophageal reflux in asthma in infants and young children / L. Donato, A. Livolsi, C. Gaugier [et al.] // Arch. Pediatr. – 2002. – № 15. – P. 396–401.
6. Fild S. K. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults / S. K. Fild // Chest. – 1999. – V. 115. – P. 848–856.
7. Foroutan H. R. Gastroesophageal reflux as cause of chronic respiratory symptoms / H. R. Foroutan, M. Ghafari // Indian J. Pediatr. – 2002. – № 69. – P. 137–139.
8. Ковалева Н. А. Диагностика внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н. А. Ковалева, В. Д. Пасечников, В. В. Алферов // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 15–19.
9. Greason K. L. Effects of antireflux procedures on respiratory symptoms / K. L. Greason, D. L. Miller, C. Deschamps [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – № 73. – P. 381–385.
10. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: is microaspiration a factor? / S. M. Harding, C. A. Schan, M. R. Guzzo [et al.] // Chest. – 1995. – № 108. – P. 1220–1227.
11. Nord H. J. Extra esophageal symptoms: what role for the proton pump inhibitors? / H. J. Nord // Am. J. Med. – 2004. – № 117. – P. 56–62.
12. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distension / L. E. Mansfield, H. H. Hameister, H. S. Spaulding [et al.] // Ann. Allergy. – 1981. – № 47. – P. 431–434.
13. Prevalence of silent gastroesophageal reflux in association with recurrent lower respiratory tract infections // E. J. Thomas, R. Kumar, J. B. Dasa [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 2003. – № 28. – P. 476–479.

A.V. Titkova

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ Й ІМУНОЗАПАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ

Розкрито характерні особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Показано вплив гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на клінічний перебіг, показники функції зовнішнього дихання та імунозапальні зміни у хворих з поєднаною патологією. Доведено ефективність антирефлюксної терапії при лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, інтерлейкін.

A.V. Titkova

CLINICAL, FUNCTIONAL AND IMMUNOINFLAMMATORY PECULIARITIES OF CONCOMITANT CLINICAL COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND THEIR CORRECTION

The main characteristic peculiarities of concomitant clinical course of chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease are shown. The influence of gastroesophageal reflux disease on the clinical course, respiratory function indices and immunoinflammatory changes in patients with concomitant pathology is shown. The positive effect of antireflux therapy in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant gastroesophageal reflux disease was proved.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, interleukin.

Поступила 08.02.13