



УДК 616.24-0.36.1-007/272-06:1616.33+616.3291-008.6-076

РОЛЬ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А.Г. ОПАРИН
А.А. ОПАРИН
А.В. ТИТКОВА

*Харьковская медицинская академия
последипломного образования,
Украина*

e-mail :ann-titkov@yandex.ru

В статье показаны влияние сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на иммунновоспалительные механизмы у больных хронической обструктивной болезнью легких. Доказано, что наличие сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни усугубляет не только иммунновоспалительные процессы, но и клиническое течение хронической обструктивной болезни легких, что необходимо учитывать при разработке дифференцированного подхода к лечению этих пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, С-реактивный белок, интерлейкин.

Среди наиболее часто встречаемых коморбидных патологий у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [1, 2]. Возникновение ГЭРБ у больных ХОБЛ возможно как первично-независимых заболеваний (из-за сочетанных поражений слизистых оболочек дыхательной и пищеварительной систем, что связано с односторонними метаболическими и аллергическими изменениями, с однотипными нарушениями регуляции нервной, иммунной и эндокринной систем) и как первично-зависимых патологических процессов (когда из-за прогрессирующей бронхообструкции и гипоксемии наступают нарушения микроциркуляции и атрофия в слизистой оболочке желудка и пищевода с развитием язв и эрозий гипоксического генеза) [3, 4]. Одной из самых сложных представляется проблема установления факта наличия общих патогенетических звеньев этих заболеваний, с учетом этиологической значимости различного рода инфекции в их формировании [5]. Логично было бы предполагать, что связующим звеном может быть медиаторное обеспечение отдельных тканевых структур как маркер инфекционного поражения слизистых оболочек желудка и бронхов, являющихся своеобразной «ареной» патологических реакций [4, 7]. Ключевым звеном, связывающим ХОБЛ и ГЭРБ, является развитие системного субклинического воспаления [5].

В настоящее время имеются очевидные доказательства роли ГЭРБ в возникновении обструктивной болезни легких, однако до сих пор в этой области остается много спорных и нерешенных вопросов. Продолжают активно обсуждаться механизмы развития и взаимоотношения двух заболеваний, методы диагностики, рациональные схемы лекарственной терапии, влияния препаратов, применяющихся для лечения бронхообструктивного синдрома, на тонус нижнего пищеводного сфинктера [6, 7]. Необходимость углубленного изучения тонких патогенетических механизмов параллельного развития названных заболеваний (определение активности цитокиновой системы) определяет научную и практическую актуальность данного исследования.

Цель исследования. Изучить роль сопутствующей ГЭРБ в механизмах формирования иммунновоспалительного гомеостаза у больных ХОБЛ.

Задачи исследования:

1. Изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов, СРБ и серомукоидов у больных ХОБЛ.
2. Изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов, СРБ и серомукоидов у больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ.
3. Установить иммунновоспалительные маркеры, позволяющие выявить на ранних стадиях формирование ГЭРБ при ХОБЛ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось две группы больных, однородных по полу, возрасту и длительности заболевания. Средний возраст больных составил (53,83±3,94) года. В первую (основную) группу вошли 50 пациентов, у которых наряду с ХОБЛ было диагностировано наличие сопутствующей ГЭРБ, во вторую группу (сравнения) были включены 35 больных ХОБЛ без сочетанной патологии. Среди обследованных больных обеих групп большинство составляли мужчины (73,3% и 77,4% соответственно).



Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Обследование включало клинико-лабораторное и инструментальное исследование. Диагноз ХОБЛ устанавливали согласно рекомендациям Global initiative for Obstructive Lung Disease — GOLD (2008) и МКБ-10. Больным выполняли спирографию и рентгенографию органов грудной клетки. Функцию внешнего дыхания определяли с помощью спирографа «Спиросвит-3000» (производство Японии). Диагноз ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ верифицировали с учетом Монреальского консенсуса (2006), Гштадтского руководства по стратегии лечения ГЭРБ и МКБ-10. Для подтверждения диагноза ГЭРБ больным выполняли фиброэзофагогастродуоденоскопию с хромоэндоскопией на аппарате OLIMPUS XP-40 (производство Японии), pH-метрию определяли интрагастральным методом с помощью аппарата ИКЖ-2 (производство Украина). Особое внимание уделяли сбору анамнеза для выявления классических и внепищеводных (прежде всего легочных) симптомов ГЭРБ. Определяли уровни интерлейкинов (ИЛ) 4 и 6 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВекторБест», г. Новосибирск, Россия.

Критерии исключения из исследования: органические заболевания пищеварительной или дыхательной систем (эрозивно-язвенные поражения, новообразования), выявление Н. pylori, аутоиммунные заболевания, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, беременность, отказ больного от участия в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение. В клинической картине у 50 больных с сочетанной патологией наряду с одышкой (которая была выявлена у 97% больных) и кашлем (который был выявлен у 95% больных) имели место довольно часто выраженные внепищеводные проявления ГЭРБ. В частности, многие из больных (95%) одновременно предъявляли жалобы на выраженную изжогу (у 97% больных), дисфагию, особенно после приема пищи (у 95% больных), которые еще затрудняли дыхание, а также на жжение языка (у 56% больных), охриплость голоса (у 58% больных), першение в горле (у 61% больных). В то время как среди больных ХОБЛ без сопутствующей ГЭРБ клинические легочные проявления встречались практически с такой же частотой, но были менее выражены ($p > 0,05$). Из них на кашель жаловались 94% больных, на одышку — 97% больных. В то время как на изжогу и дисфагию (основные симптомы ГЭРБ) пациенты этой группы не жаловались, за исключением трех больных, которые испытывали периодические першение в горле и охриплость голоса, особенно после длительного сухого кашля. 30 пациентам была проведена pH-метрия пищевода, в результате обследования у 74% больных была выявлена гиперацидность ($pH < 1,5$), у 8% больных — гипоацидность ($pH > 2,0$), у 3% больных — анацидность ($pH > 6,0$), что говорит о наличии повышенной кислотности у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом. Причем выраженность клинических проявлений коррелировала с кислотностью желудочного сока ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

В результате проведенного исследования было установлено, что у пациентов 1 группы уровень ИЛ-6 составил $11,89 \pm 3,21$ пг/мл и был достоверно выше в сравнении с группой контроля ($5,33 \pm 1,25$ пг/мл) ($p < 0,01$). У больных ХОБЛ (2 группа) содержание ИЛ-6 составило $7,19 \pm 2,69$ пг/мл и было также достоверно выше, чем у группы контроля ($p < 0,05$). Также в ходе исследования было выявлено, что уровень содержания ИЛ-6 в сыворотке крови больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ был достоверно выше в сравнении с группой больных ХОБЛ ($p < 0,05$). Так как ИЛ-6 является одним из основных медиаторов, ответственных за развитие местного воспалительного процесса и острофазового ответа на уровне организма, запуская продукцию СРБ, параллельно у этих больных изучали уровень СРБ. Было установлено, что у больных 1 группы уровень СРБ составил $2,5 \pm 0,54$ г/л и достоверно отличался от такового у больных 2 группы ($0,5 \pm 0,02$ г/л) и группы контроля ($p < 0,01$). Уровень серомукоидов у больных с сочетанной патологией составил $0,32 \pm 0,08$ ед., а у больных с изолированной патологией — $0,19 \pm 0,03$ ед. Различия в содержании серомукоидов у больных 1 и 2 групп были достоверны, уровень серомукоидов у больных 1 группы в 1,5 раза превышал таковой у больных 2 группы ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-4 у пациентов 1 группы составил $2,74 \pm 1,97$ пг/мл и был незначительно повышен по сравнению с группой контроля ($1,71 \pm 0,21$; $p > 0,05$) и группой больных с изолированной ХОБЛ ($1,97 \pm 0,41$; $p > 0,05$), что характеризует иммунный ответ при данной патологии, как идущий преимущественно по Th-1 типу. Повышение уровня ИЛ-4, по-видимому, носит компенсаторный характер, так как ИЛ-4 угнетает продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6. Определена прямая корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-4 и ИЛ-6 ($r = 0,65$; $p < 0,05$). Данные представлены в таблице.

Была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6, СРБ и одышкой ($r = 0,7$; $p < 0,05$ и $r = 0,6$; $p < 0,05$ соответственно), что подтверждает более выраженный воспалительный дисбаланс у пациентов с большими нарушениями вентиляционной функции легких. Кроме того, была также выявлена прямая корреляционная зависимость между внепищеводными проявлениями ГЭРБ у больных с сочетанной патологией и содержанием ИЛ-6 ($r = 0,75$; $p < 0,01$).



Таблица

Распределение пациентов по показателям маркеров иммуновоспаления

Показатель	1 группа (n=50)	2 группа (n=35)	Контроль (n=20)
ИЛ-6, пг/мл	11,89±3,21	7,19±2,69	5,33±1,25
ИЛ-4, пг/мл	2,74±1,97	1,97±0,41	1,71±0,21
СРБ, г/л	2,5±0,54	0,5±0,02	отрицательный
Серомукоиды, ед.	0,32±0,08	0,19±0,03	0,18±0,02

Таким образом, у больных ХОБЛ как с сочетанной патологией так и без нее в период обострения заболевания имеет место повышение уровня маркеров иммуновоспаления, с большей степенью вероятности проявляющееся в группе больных с сочетанной патологией.

Выводы.

1. Установлено, что у больных ХОБЛ в период обострения отмечается достоверное повышение, по сравнению с нормой, про- и противовоспалительных цитокинов, СРБ и серомукоидов, особенно выраженное у пациентов с сопутствующей ГЭРБ.

2. Показано, что наличие сопутствующей ГЭРБ усугубляет не только иммуновоспалительные процессы, но и клиническое течение ХОБЛ.

3. Обоснована целесообразность определения и необходимости оценки уровня маркеров иммуновоспаления у больных данной категории, что будет способствовать ранней диагностике ГЭРБ при ХОБЛ и разработке дифференцированного подхода к лечению этих пациентов.

Литература

1. Машенцева, Е.В. Сопутствующая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Машенцева // 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 239.
2. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.
3. Шоломицкая, И.А. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхолегочной патологией / И.А. Шоломицкая, Н.В. Капралов // XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России : тезисы докл. – М.: ЦНИИ гастроэнтерологии, 2011. – С. 212.
4. Casanova, C. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD / C. Casanova, J.S. Baudet // Eur Respir J. – 2004. – № 23. – P. 841-845.
5. Маев, И.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Г.Л. Юренев, С.Г. Бурков // Тер. архив. – 2007. – № 3. – С. 57-66.
6. Ходош, Э.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхолегочная патология: паритет отношений / Э.М. Ходош, В.С. Крутько, П.И. Потейко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 3. – С. 31-33.
7. Шелепенко, А.Ф. Особенности течения обострений ХОБЛ у больных с сопутствующей патологией органов пищеварения / А.Ф. Шелепенко, Ю.А. Сидоров, М.Б. Миронов // 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 163.

**THE ROLE OF THE CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE
ON THE IMMUNE AND INFLAMMATORY MECHANISMS IN THE PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

**A.G. OPARIN
A.A. OPARIN
A.V. TITKOVA**

*Kharkiv Medical Academy of
Postgraduate Education, Ukraine*

e-mail: ann-titkov@yandex.ru

The role of the concomitant gastroesophageal reflux disease on the immune and inflammatory mechanisms in the patients with chronic obstructive pulmonary disease is shown in this article. The presence of the concomitant gastroesophageal reflux disease aggravates the clinical course, the immune and inflammatory processes. This information should be taken into account in treatment of these categories of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, C-reactive protein, interleukin.