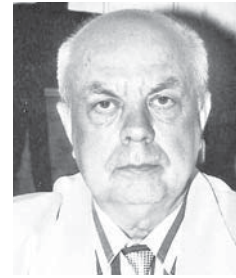


Место и роль иммуновоспалительных процессов в механизмах формирования хронического обструктивного заболевания легких с сочетанной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с учетом качества жизни пациентов



**А.Г. Опарин,
А.А. Опарин,
А.В. Титкова**

Харьковская
медицинская академия
последипломного
образования

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Опарин Анатолий Георгиевич
д. мед. н., проф., зав. кафедры
терапии, ревматологии і клінічної
фармакології

61000, м. Харків, вул. Корчагинців, 58
Тел. (057) 711-75-00
E-mail: ann-titkov@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції
17 травня 2013 р.

Цель работы — изучение у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с сочетанной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и без сочетанной патологии уровня интерлейкинов-4, -6 и С-реактивного белка (СРБ) с учетом особенностей клинической картины болезни, показателей функции внешнего дыхания и оценки качества жизни (КЖ).

Материалы и методы. Обследованы 102 больных ХОЗЛ, среди которых у 62 пациентов диагностирована сопутствующая ГЭРБ.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что наличие сопутствующей ГЭРБ расширяет спектр клинических проявлений ХОЗЛ, достоверно ухудшает показатели КЖ больных, способствует более выраженному снижению функции внешнего дыхания и активации иммуновоспалительных процессов.

Выводы. Всем больным хроническим обструктивным заболеванием легких, особенно при наличии у них пищеводных жалоб, показано проведение эзофагогастроскопии и рН-метрии с целью своевременной диагностики сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и разработки наиболее рационального плана патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова:

хроническое обструктивное заболевание легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, качество жизни, интерлейкины, С-реактивный белок.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) по-прежнему занимает центральное место в структуре заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет значительную социальную и экономическую проблему, которая до сих пор не имеет тенденции к улучшению [1, 4].

Одной из причин этого факта является наличие у больных ХОЗЛ сопутствующих заболеваний и прежде всего гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3, 16]. Поскольку у больных ХОЗЛ с сопутствующей ГЭРБ, с одной стороны, усиливается обструкция легких в результате микроаспирации желудочного содержимого в трахею и бронхи, а также в процессе стимуляции рецепторов n. vagus дистального отдела пищевода [2, 12], а с другой стороны, сама патология легочной системы, провоцируя кашель, приводит к изменению внутри-

грудного давления, а следовательно, к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера [3, 5, 14, 17], то, если не диагностировать основную причину усугубления респираторной симптоматики в этой ситуации, а расценивать ее как прогрессирование ХОЗЛ, следует (согласно логике) усилить в этих случаях терапию путем повышения доз β_2 -агонистов, теофиллина или еще хуже — глюкокортикостероидов, которые еще больше снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, создавая тем самым дополнительно патогенетические условия для формирования ГЭРБ [7, 9, 15]. В свою очередь, наличие такой патологической взаимозависимости не позволяет исключить присутствие у этих больных с сочетанной патологией единого патогенетического фактора, общим звеном которого может быть спровоцированное гипоксемией системное воспаление, при котором реализация воспалительных реакций осуществляется механизмами иммунной системы и прежде всего цитокинами [6, 8, 10, 11, 13].

Цель работы — изучить у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и без сочетанной патологии уровень цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) с учетом особенностей клинической картины болезни, показателей функции внешнего дыхания и оценки качества жизни (КЖ).

Материалы и методы

В исследование включили 102 больных ХОЗЛ I—III стадии (65 (63,7 %) мужчин и 37 (36,3 %) женщин) в возрасте от 30 до 72 лет (средний возраст $(57,34 \pm 2,13)$ года), которые подписали информированное согласие на участие в этом исследовании.

После обследования больные были распределены на две группы. В первую (основную) группу включены 62 пациента с ХОЗЛ I—III стадии (I стадии — у 5 (8 %) больных, II — у 39 (62,9 %) больных, III — у 18 (29,1 %) больных) с наличием у них сопутствующей ГЭРБ. Среди них было 26 (41,9 %) женщин и 36 (58 %) мужчин. Средний возраст больных составил $(59,78 \pm 4,56)$ года. Во вторую группу (сравнения) вошли 40 пациентов с изолированным ХОЗЛ I—III стадии (I стадии — у 3 (7,5 %) больных, II — у 28 (70 %) больных, III — у 9 (22,5 %) больных). В эту группу вошли 11 (27,5 %) женщин и 29 (72,5 %) мужчин, средний возраст которых $(54,83 \pm 4,87)$ года) был практически таким же ($p < 0,05$), как и в основной группе больных и в группе контроля.

Диагноз ХОЗЛ верифицировали с учетом критериев Global initiative for Obstructive Lung

Diseases (2011). Диагноз ГЭРБ верифицировали с учетом Монреальского консенсуса (2006), Гштадтского руководства по стратегии лечения ГЭРБ. Для подтверждения диагноза всем больным проводили рентгенографию органов грудной клетки, спирографию на аппарате «Спиросвит-3000» (Япония). Оценивали основные показатели, характеризующие степень обструкции дыхательных путей. При проведении спирографии выполняли фармакологическую пробу с ингаляцией бронхолитика короткого действия. Оценивали показатели, характеризующие обструктивные и рестриктивные изменения дыхательных путей: объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), максимальную объемную скорость воздуха на уровне выдоха 25 и 50 % (МОС 25, МОС 50), соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Для выявления пищеводных проявлений, а также для диагностики сопутствующей формы ГЭРБ проводили фиброэзофагогастроуденоскопию с использованием видеоэндоскопа «Olimpus» (Япония) или (при наличии противопоказаний) рентгеноскопию желудочно-кишечного тракта с бариевой взвесью. Больных с сопутствующей патологией других органов и систем в группу наблюдений не включали.

Уровень интерлейкинов (ИЛ) -4 и -6 в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВекторБест» (Новосибирск, Россия). Уровень СРБ определяли в сыворотке крови методом латекс-агглютинации с помощью набора реактивов НПЛ «Гранум» (Украина).

Оценку КЖ проводили, используя унифицированный опросник SF-36, который включал оценку шкалы физического здоровья: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), боль (BP), общее здоровье (GH), а также шкалы психического здоровья: жизненной активности (RA), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы варьировали от 0 до 100 баллов, где 100 баллов — уровень полного здоровья. Параллельно оценку КЖ проводили по опроснику COPD Assessment Test (CAT-тест), разработанному британскими учеными специально для больных ХОЗЛ.

За норму в спектре изучаемых тестов были приняты средние показатели 20 здоровых лиц того же возраста (средний возраст $(52,21 \pm 4,27)$ года) и пола (женщин — 8 (40 %), мужчин — 12 (60 %)), которые были включены в группу конт-

Таблиця 1. Распределение пациентов по показателям оценки КЖ

Показатель	1 группа (n = 62)	2 группа (n = 40)	Контроль (n = 20)
Физическое функционирование (PF)	52,6 ± 3,7**	55,1 ± 3,3*	84,5 ± 4,0
Ролевое физическое функционирование (RP)	37,4 ± 3,6**	49,8 ± 2,9*	72,4 ± 3,4
Боль (BP)	39,4 ± 3,9**	51,8 ± 3,7*	76,9 ± 3,8
Общее здоровье (GH)	30,6 ± 4,2**	42,3 ± 2,4*	75,2 ± 4,5
Жизненная активность (RA)	36,2 ± 3,9**	46,9 ± 3,3*	80,5 ± 3,4
Социальное функционирование (SF)	42,7 ± 3,2**	56,5 ± 4,3*	82,3 ± 4,5
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	29,7 ± 2,4**	41,3 ± 3,7*	79,4 ± 3,5
Психическое здоровье (MH)	58,4 ± 4,2**	69,6 ± 3,4*	84,2 ± 3,2

Примечание. *Показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (p₁); **показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с изолированным ХОЗЛ (p₂).

Таблиця 2. Распределение пациентов по показателям функции внешнего дыхания

Показатель	1 группа (n = 62)	2 группа (n = 40)	Контроль (n = 20)
ОФВ ₁ , %	57,26 ± 2,26**	65,18 ± 2,34*	96,23 ± 2,42
ЖЕЛ, %	70,19 ± 2,27**	77,28 ± 2,29*	98,65 ± 2,54
ФЖЕЛ, %	68,87 ± 2,23**	75,89 ± 2,73*	96,73 ± 3,68
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	58,24 ± 2,43**	66,13 ± 2,47*	98,82 ± 1,98
МОС 25, л/с	33,93 ± 2,45**	44,56 ± 2,96*	77,34 ± 2,65
МОС 50, л/с	32,15 ± 1,14**	36,75 ± 1,08*	68,76 ± 3,14

Примечание. *Показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (p₁); **показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с изолированным ХОЗЛ (p₂).

роля и также дали добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере (Statistica for Windows). Оценивали средние показатели (M), их ошибки (m), коэффициент корреляции (r), t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

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

першение в горле и охриплость голоса, особенно после длительного сухого кашля.

Наряду с этими клиническими проявлениями заболевания у больных обеих групп по сравнению с группой контроля (нормой) отмечено статистически достоверное (p < 0,001) снижение всех показателей КЖ (табл. 1), которые с большей степенью достоверности снижались по мере нарастания степени тяжести болезни, особенно по шкалам, характеризующим ограничение физической и социальной активности. Причем у больных с сопутствующей ГЭРБ (основная группа) это снижение показателей КЖ выступало более наглядно. В среднем у них уровень КЖ по всем шкалам был статистически достоверно (p < 0,05) ниже, чем в группе больных без сочетанной патологии. Такая же оценка КЖ у пациентов была получена по результатам анализа показателей САТ-теста, который показал, что у больных ХОЗЛ с сочетанной ГЭРБ суммарная оценка влияния ХОЗЛ на КЖ больного составила (33,5 ± 2,2) балла, в то время как в группе больных с изолированным ХОЗЛ эта суммарная оценка была равна (25,4 ± 1,9) балла и при сравнении оставалась статистически достоверно ниже (p < 0,05), чем в группе больных ХОЗЛ с сопутствующей ГЭРБ.

Анализируя одновременно у пациентов с ХОЗЛ данные спирографии, было выявлено, что у больных ХОЗЛ с сочетанной патологией имеет место более выраженное снижение показателей

Таблиця 3. Распределение пациентов по уровням ИЛ-4, ИЛ-6 и СРБ

Показатель	1 группа (n = 62)	2 группа (n = 40)	Контроль (n = 20)
ИЛ-6, пг/мл	11,03 ± 1,12**	6,96 ± 1,93*	4,67 ± 0,74
ИЛ-4, пг/мл	3,57 ± 0,21**	2,76 ± 0,32*	1,92 ± 0,22
СРБ, г/л	3,84 ± 0,63**	0,53 ± 0,38*	отрицательный

Примечание. * Показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (р₁); ** показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с изолированным ХОЗЛ (р₂).

функции внешнего дыхания: ОФВ₁, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, МОС 25, МОС 50, соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ не только по сравнению с показателями здоровых людей (р < 0,001), но и по сравнению со средними показателями больных ХОЗЛ без сопутствующей патологии (р < 0,05) (табл. 2).

Параллельно с этими нарушениями у больных обеих групп выявлено повышение уровня цитокинов и СРБ. Причем среди больных ХОЗЛ с сопутствующей ГЭРБ уровни ИЛ-6, ИЛ-4, также как и СРБ, чаще были выше (табл. 3) и составляли статистически достоверную разницу (р < 0,001) не только по сравнению с нормой, но и статистически достоверную разницу (р < 0,05) со средним уровнем у больных ХОЗЛ без сочетанной патологии.

В процессе этого исследования нами также установлено, что чем ниже были показатели КЖ, тем нагляднее выступали нарушения функции внешнего дыхания, тем более высоким был уровень СРБ и цитокинов. Эта связь была особенно тесной у больных ХОЗЛ с сопутствующей ГЭРБ (r = 0,93).

Таким образом, выявленные нами изменения у больных ХОЗЛ с сопутствующей ГЭРБ и без сочетанной патологии и наличие тесной корреляционной связи между показателями КЖ, глубиной нарушений функции внешнего дыхания и повышением активности иммуновоспалительных процессов свидетельствует о том, что одним из пусковых механизмов формирования ХОЗЛ может быть вызванное низким КЖ системное воспаление, спровоцированное гипоксемией, которое, стимулируя повышенный выб-

рос в кровь цитокинов, может приводить к стимуляции иммуновоспалительных процессов не только в бронхах, но и в слизистой оболочке пищевода и появлению у больных ХОЗЛ соответственно сопутствующей ГЭРБ.

Выводы

1. Наличие сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим обструктивным заболеванием легкихотягощает и расширяет спектр клинических проявлений данного заболевания.

2. Сочетание хронического обструктивного заболевания легких с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с большей степенью достоверности ухудшают показатели качества жизни пациентов, чем изолированное хроническое обструктивное заболевание легких.

3. Наличие сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим обструктивным заболеванием легких способствует более выраженному снижению функции внешнего дыхания и активации иммуновоспалительных процессов, о чем свидетельствует статистически достоверное повышение уровня С-реактивного белка, интерлейкинов-4 и -6 не только по сравнению с нормой (р < 0,001), но и по сравнению с группой больных хроническим обструктивным заболеванием легких без сочетанной патологии (р < 0,05).

4. Всем больным хроническим обструктивным заболеванием легких, особенно при наличии у них пищеводных жалоб, показано проведение эзофагогастроскопии и рН-метрии с целью своевременной диагностики сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и разработки наиболее рационального плана патогенетически обоснованной терапии.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований сочетанного течения ХОЗЛ с ГЭРБ с целью усовершенствования диагностических алгоритмов ведения пациентов с указанной коморбидной патологией и разработки схем медикаментозного лечения.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное воспаление // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина.— М.: Изд. дом «Атмосфера», 2008.— С. 131—149.
2. Бугаева А.В. Базисная терапия больных ХОЗЛ на фоне сопутствующей патологии // Здоровье Украины.— 2009.— №7.— С. 34—35.

3. Вахрушев Я.М., Шаверская Э.Ш. Клинико-патогенетическая оценка сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Пульмонология.— 2012.— № 4.— С. 13—14.
4. Гаврисюк В.К. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики, лечения // Укр. пульмон. журн.— 2009.— № 2.— С.7.
5. Иванова О.В., Исаков В.А., Морозов С.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной бо-

- лезни // Болезни органов пищеварения.— 2009.— № 2.— С. 15—21.
6. Кузнецова Т.А., Киняйкин М.Ф., Буякова Е.Д. и др. Динамика гуморальных факторов естественной резистентности у больных хроническими обструктивными болезнями легких под влиянием иммунокоррекции // Цитокины и воспаление.— 2007.— № 4.— С. 59—62.
 7. Маев И.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2005.— № 5.— С. 55—56 с.
 8. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю. Цитокины и цитокинотерапия при заболеваниях органов пищеварения // Тер. архив.— 2004.— № 4.— С. 69—72.
 9. DeMeester T.R., Bonavina L., Iacono C. et al. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux // Ann. Surg.— 1990.— Vol. 211.— P. 337—345.
 10. El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2008.— N 5.— P. 17—26.
 11. Gan W.Q., Man S.F., Senthilvelan A. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax.— 2008.— Vol. 59.— P. 574—580.
 12. Harding S.M., Schan C.A., Guzzo M.R. et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor? // Chest.— 1995.— Vol. 108.— P. 1220—1227.
 13. Joppa P., Petrasova D., Stancak B. et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension // Chest.— 2009.— Vol. 130.— P. 326—333.
 14. Liang B.M., Feng Y.L. Association of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Lung.— 2012.— N 10.— P. 23—25.
 15. Rogha M., Behraves B., Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // J. Gastrointest. Liver Dis.— 2010.— N 19 (3)— P. 253—256.
 16. Ruhl C.E., Everhart J.E. Respiratory complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) in a prospective population-based study // Gastroenterology.— 1999.— Vol. 116.— A92 (Abstract G0396).
 17. Tsuji T., Aoshiba K., Nagai A. Alveolar Cell Senescence Exacerbates Pulmonary Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Respiration.— 2010.— N 80.— P. 59—70.

А.Г. Опарін, О.А. Опарін, А.В. Тіткова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Місце й роль імунзапальних процесів у механізмах формування хронічного обструктивного захворювання легень з поєднаною гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою з урахуванням якості життя пацієнтів

Мета роботи — вивчення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з поєднаною гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та без супутньої патології рівня інтерлейкінів-4, -6 та С-реактивного білка з урахуванням особливостей клінічної картини, показників функції зовнішнього дихання та оцінки якості життя (ЯЖ).

Матеріали та методи. Обстежено 102 хворих на ХОЗЛ, серед яких у 62 пацієнтів була діагностована супутня ГЕРХ.

Результати та обговорення. Виявлено, що наявність супутньої ГЕРХ розширює спектр клінічних виявів ХОЗЛ, достовірно погіршує показники ЯЖ хворих, сприяє більш вираженому зниженню функції зовнішнього дихання та активації імунзапальних процесів.

Висновки. Всім хворим на хронічне обструктивне захворювання легень, особливо за наявності у них стравохідних скарг, показано проведення езофагогастроскопії та рН-метрії з метою своєчасної діагностики супутньої гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби й розробки найбільш раціонального плану патогенетично обґрунтованої терапії.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, якість життя, інтерлейкіни, С-реактивний білок.

A.G. Oparin, A.A. Oparin, A.V. Titkova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The role and place of immune inflammatory processes in the mechanisms of the development of chronic obstructive pulmonary disease with concomitant gastroesophageal reflux disease taking into account the patients' quality of life

Objective. To access the levels of interleukins-4, -6 and C-reactive protein taking into account the clinical course of the disease, quality of life (QL) and indexes in the function of the external breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with concomitant gastroesophageal reflux disease (GERD) and without concomitant pathology.

Materials and methods. The study involved 102 COPD patients, among them the accompanying GERD was diagnosed in 62 patients.

Results and discussion. It has been proved that the presence of the concomitant GERD extends the COPD clinical manifestations, certainly worsen the indexes of QL, promotes more expressed decline of indexes in the function of the external breathing and activates the immune inflammatory processes.

Conclusions. All patients with COPD and particularly at presence of gastrointestinal complaints, the performance of esophagogastrosocopy and pH-metry is recommended with the purpose of the timely diagnosis of the concomitant GERD and working out of the rational schedule of the pathogenetically grounded therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, quality of life, interleukins, C-reactive protein.