



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

ВЛИЯНИЕ ПАНТОПРАЗОЛА НА СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.В. ТИТКОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

e-mail : ann-titkov@yandex.ru

Целью исследования было изучение влияния пантопразола на фоне стандартной бронхолитической терапии на динамику клинических проявлений, функцию внешнего дыхания и состояние цитокиновой системы у больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ с учетом качества жизни (КЖ) пациентов. Обследовано 106 больных ХОБЛ, среди которых у 62 пациентов была диагностирована сопутствующая ГЭРБ. Было выявлено, что включение пантопразола (40 мг/сутки) в течение 6 недель в стандартную схему лечения пациентов ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ способствует не только более быстрому регрессу клинических проявлений основной и сопутствующей патологий, повышению показателей КЖ пациентов, но и одновременно оказывает положительное влияние на динамику показателей внешнего дыхания и коррекцию иммуновоспалительных процессов.

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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодня является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности, временной и стойкой утраты трудоспособности, ставя перед обществом значительную социальную и экономическую проблему [1, 2]. Одной из основных причин такого неуклонного роста больных ХОБЛ во всем мире является то, что многие патогенетические механизмы развития и прогрессирования этого заболевания остаются до конца не раскрытыми, а предложенные стандартные схемы ее лечения часто не дают должного положительного эффекта [2, 3].

Учитывая тот факт, что ХОБЛ встречается у пациентов старше 40 лет, особенно остро возникает эта проблема в случаях появления у данных больных сопутствующих заболеваний, и прежде всего гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [4, 5]. Частоотягощенное течение ХОБЛ многие врачи расценивают как прогрессирование заболевания и соответственно усиливают терапию бронхолитиками, вплоть до включения в схему лечения этих пациентов глюкокортикостероидов, которые, как известно, усиливают проявления патологического гастроэзофагеального рефлюкса и создают, таким образом, благоприятные условия для формирования и прогрессирования ГЭРБ [6, 7]. В тоже время многие патогенетические механизмы формирования этой коморбидной патологии остаются не до конца изученными, а отрицательное влияние отдельных лекарственных средств, используемых при лечении ХОБЛ, особенно на формирование у них ГЭРБ, часто не учитываются, также как и их влияние на состояние иммуновоспалительной системы у больных с этой сочетанной патологией [8, 9].

Поэтому **целью** нашего исследования было изучение влияния пантопразола на фоне стандартной бронхолитической терапии на динамику клинических проявлений, функцию внешнего дыхания и состояние цитокиновой системы у больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ с учетом качества жизни (КЖ) пациентов.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 106 больных ХОБЛ I-III стадии (67 (63,2%) мужчин и 39 (36,8%) женщин) в возрасте от 30 до 72 лет (средний возраст $56,7 \pm 4,43$ лет), которые подписали информированное согласие на участие в этом исследовании.

Диагноз ХОБЛ верифицировали с учетом критериев Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (2011) и согласно приказу МЗУ № 128 от 19.03.07. Диагноз сопутствующей ГЭРБ устанавливали с учетом Монреальского консенсуса (2006), Гштадтского руководства по стратегии лечения ГЭРБ. Оценку функции внешнего дыхания оценивали по данным спирографии, которую проводили на аппарате «Спиросвит-3000» (Япония). При проведении спирографии выполняли фармакологическую пробу с ингаляцией бронхолитика короткого действия.

Оценку КЖ проводили, используя унифицированный опросник SF-36, который включал шкалы физического здоровья: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), боль (BP), общее здоровье (GH), а также шкалы психического



здоровья: шкалы жизнеспособности (VT), 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.

Для выявления пищеводных проявлений, а также для диагностики сопутствующей формы ГЭРБ проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию 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.

Системное воспаление оценивали по уровню цитокинов и С-реактивного белка (СРБ). Уровень интерлейкинов (ИЛ) 4 и 6 в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВекторБест», г. Новосибирск, Россия. Уровень СРБ определяли в сыворотке крови методом латекс-агглютинации с помощью набора реактивов НПЛ «Гранум», Украина.

После обследования эти больные были распределены на две группы. В первую (основную) группу были включены 62 пациента, страдающих ХОБЛ, с наличием у них сопутствующей неэрозивной формы ГЭРБ (I стадии – у 5 (8%) больных, II стадии – у 39 (62,9%) больных, III стадии – у 18 (29,1%) больных). Среди них было 26 (41,9%) женщин и 36 (58%) мужчин. Средний возраст больных составил $(59,7 \pm 4,56)$ лет. Во вторую группу (сравнения) вошли 44 пациента с изолированной ХОБЛ 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 13 (29,5%) женщин и 31 (70,5%) мужчина, средний возраст которых $(53,8 \pm 4,92)$ лет не составил статистически достоверной разницы с аналогичным показателем в основной группе больных ($p > 0,05$).

Среди основной группы больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ 30 пациентов (группа 1а) получали стандартную бронхолитическую терапию (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, М-холинолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды) и дополнительно ингибитор протонной помпы (ИПП) – пантопразол по 40 мг в сутки в течение 6 недель. Оставшиеся 32 больных основной группы (группа 1б) находились только на стандартной схеме бронхолитической терапии. Среди больных ХОБЛ без сочетанной патологии (группы сравнения) все 44 пациента получали, как и больные 1б группы, только базисную бронхолитическую терапию.

Полученные данные исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием статистической программы Statistica 6.0. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (R). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. При исследовании нами установлено, что у больных ХОБЛ как с сочетанной ГЭРБ, так и без сопутствующей патологии в процессе лечения произошли существенные положительные сдвиги в спектре изучаемых показателей, но этот терапевтический эффект от проведенного курса терапии был неоднозначным.

В частности, у пациентов с сочетанной патологией, которые получали антирефлюксную терапию (группа 1а), отмечено достоверное уменьшение клинических проявлений основного заболевания после лечения: уменьшение частоты встречаемости одышки (с 100% до 53%), кашля (с 95,5% до 34,2%), изжоги (с 98,2% до 9,4%), дисфагии, особенно после приема пищи (с 92,4% до 12,2%), жжения языка (с 54,3% до 14,8%), охриплости голоса (с 57% до 29,4%) и першения в горле (с 63% до 28,5%) ($p < 0,05$), которые при этом составили статистически достоверную разницу с аналогичными показателями у пациентов 1б группы ($p < 0,05$), у которых наблюдалось не столь значимое уменьшение частоты встречаемости одышки (с 100% до 71%), кашля (с 95% до 62,2%), изжоги (с 95,6% до 26,5%), дисфагии, особенно после приема пищи (с 90,6% до 30,5%), жжения языка (с 51,6% до 29,7%), охриплости голоса (с 54% до 36,4%) и першения в горле (с 60,5% до 38,3%) ($p < 0,05$). Причем легочные клинические проявления у пациентов 1а группы после лечения приблизились к показателям у пациентов с изолированной ХОБЛ (у которых имело место уменьшение частоты встречаемости одышки (с 97,8% до 53%) и кашля (с 94,1% до 30,8%) ($p < 0,05$)) и не составили статистически достоверной разницы ($p > 0,05$).

Наряду с купированием этих клинических проявлений заболевания у больных обеих групп (по сравнению с показателями после лечения) отмечено статистически достоверное ($p < 0,01$) повышение всех показателей КЖ, согласно опроснику SF-36 после лечения (табл. 1). Однако у пациентов группы 1а, принимающих ИПП, повышение уровня этих показателей было более выраженным ($p < 0,05$) и к концу курса лечения практически достигло показателей группы сравнения (пациентов с изолированной ХОБЛ) ($p > 0,05$), существенно опередив аналогичные показатели больных 1б группы ($p < 0,05$). При этом увеличение показателей качества жизни у пациентов 1а группы достоверно ($p < 0,05$) коррелировало с регрессом клинических проявлений ($R_{PF} = -0,65$; $R_{RP} = -0,59$; $R_{BP} = -0,68$; $R_{GH} = -0,74$; $R_{RA} = -0,58$; $R_{SF} = -0,63$; $R_{RE} = -0,75$; $R_{MH} = -0,59$).



Таблица 1

Динамика показателей качества жизни у пациентов с ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ, без сочетанной патологии и лиц контрольной группы на фоне лечения

Показатель	1-я группа ХОБЛ+ГЭРБ (n=62)				2 Группа ХОБЛ (n=44)		Контроль (n=25)
	группа 1а (n=30)		группа 1б (n=32)		до лечения	после лечения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
Физическое функционирование	50,6±3,7**	74,3±2,6***	53,6±3,4*	67,2±2,4	55,6±3,8*	78,3±2,6***	84,5±4,0
Ролевое физическое функционирование	36,4±3,5**	67,9±2,2***	38,6±3,2*	57,1±2,2	49,3±2,9*	68,2±2,4***	72,4±3,4
Боль	39,8±3,7**	68,3±2,3***	39,1±3,9**	60,6±2,3	51,8±3,3*	70,4±2,7***	76,9±3,8
Общее здоровье	29,6±4,6*	68,4±2,1***	30,9±4,8*	60,9±1,9	41,3±2,1*	68,1±1,3***	75,2±4,5
Жизненная активность	34,2±3,5**	68,3±2,9***	37,5±3,8*	60,1±2,8	47,9±3,5*	71,8±3,6***	80,5±3,4
Социальное функционирование	41,5±3,2**	79,8±2,2***	43,7±3,8*	71,3±2,5	55,5±4,4*	78,1±3,2***	82,3±4,5
Ролевое эмоциональное функционирование	29,5±2,3**	74,5±2,4***	28,4±2,8*	67,6±2,2	44,3±3,6*	75,2±3,1***	79,4±3,5
Психическое здоровье	59,4±4,6**	77,6±2,5***	57,7±4,1**	70,2±2,6	69,9±3,1*	79,8±2,4***	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 изолированной ХОБЛ (p₂); *** – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе 1б после лечения (p₃).

Параллельно нами установлено, что у пациентов, получивших антирефлюксное лечение (группа 1а), проведенное комплексное лечение привело к достоверному увеличению основных показателей функции внешнего дыхания, таких как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, ОФВ1, МОС 25, МОС 50, которые практически достигли показателей пациентов с изолированной ХОБЛ (p>0,05). В частности, у пациентов, принимающих антирефлюксную терапию, отмечено с большей степенью достоверности (p<0,05) увеличение средних показателей ОФВ1 с 56,9±2,72% до 75,3±2,65 %, по сравнению с пациентами, принимавшими только базисную терапию ХОБЛ (группа 1б) с 56,2±2,71% до 68,2±2,47%. В группе 1а также достоверно увеличились показатели ЖЕЛ с 70,9±2,65% до 84,6±2,26%, ФЖЕЛ с 68,4±2,17% до 79,3±2,37%, индекса Тиффно с 58,2±2,28% до 78,8±2,17%, МОС 25 с 33,8±1,22 до 63,8±1,93 л/с, МОС 50 с 32,2±1,27 до 60,3±1,15 л/с (p<0,05) после комплексного лечения, которые составили достоверную разницу с аналогичными показателями после лечения у больных группы 1б (p<0,05).

Что касается уровня маркеров системного воспаления, то у пациентов ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ, которые дополнительно к стандартной схеме лечения получали пантопразол (группа 1а), уровень СРБ снизился до нормы группы контроля, уровень провоспалительного ИЛ-6 снизился с 14,2±0,97 до 4,8±0,59 пг/мл, уровень противовоспалительного ИЛ-4 также снизился с 3,7±0,28 до 2,1±0,11 пг/мл, (p<0,01), т. е. практически сравнялся с показателями группы сравнения и нормы (p>0,05). Тем временем в группе больных 1б (пациенты с сочетанной патологией, которые получали только базисную терапию) уровни СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-4 также имели тенденцию к снижению, но оставались не только выше нормы (p<0,01), но и группы больных 1а (p<0,05) (табл. 2).



При этом уменьшение содержания в сыворотке крови изучаемых маркеров иммуновоспаления коррелировало с регрессом клинических проявлений в группе пациентов, получающих ИПП ($R_{ИЛ-6}=0,72$; $R_{ИЛ-4}=0,53$; $R_{СРБ}=0,78$). Также была установлена обратная корреляционная зависимость между повышением показателей функции внешнего дыхания и снижением уровня ИЛ-6, ИЛ-4, СРБ ($R_{ИЛ-6}=-0,83$; $R_{ИЛ-4}=-0,64$; $R_{СРБ}=-0,72$) у пациентов 1а группы.

Таблица 2

Динамика показателей спирографии и уровней ИЛ-4, ИЛ-6, СРБ у пациентов с ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ, без сочетанной патологии и лиц контрольной группы на фоне лечения

Показатель	1-я Группа ХОБЛ+ГЭРБ (n=62)				2-я Группа ХОБЛ (n=44)		Контроль (n=25)
	группа 1а (n=30)		группа 1б (n=32)		до лечения	после лечения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
ОФВ ₁ , %	56,9±2,72**	75,3±2,65***	56,2±2,71**	68,2±2,47	64,2±2,34*	79,3±2,25***	96,2±2,42
ЖЕЛ, %	70,9±2,65**	84,6±2,26***	69,8±3,65**	77,5±2,28	77,9±2,29*	87,3±2,43***	98,6±2,54
ФЖЕЛ, %	68,4±2,17**	79,3±2,37***	70,9±3,95**	72,6±3,03	75,9±2,73*	80,4±2,78***	96,7±3,68
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	58,2±2,28**	78,8±2,17***	57,6±2,68**	71,8±2,97	69,8±2,47*	80,6±2,35***	98,8±1,98
МОС 25, л/с	33,8±1,22**	63,8±1,93***	33,9±2,13**	58,1±1,14	44,5±2,22*	64,4±1,72***	77,3±2,67
МОС 50, л/с	32,2±1,27**	60,3±1,15***	32,1±1,15**	55,4±1,62	38,8±1,09*	62,4±2,23***	68,8±3,14
ИЛ-6, пг/мл	14,2±0,97**	4,8±0,59***	13,9±0,81**	6,5±0,42	6,9±0,83*	4,7±0,61***	4,6±0,74
ИЛ-4, пг/мл	3,7±0,28**	2,1±0,11***	3,6±0,11**	2,6±0,12	2,7±0,32*	1,98±0,25***	1,9±0,22
СРБ, г/л	3,8±0,24**	0	3,8±0,21**	2,1±0,24	0,9±0,18*	0	0

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (p_1); ** – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с изолированной ХОБЛ (p_2); *** – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе 1б после лечения (p_3).

Таким образом, включение пантопризола (40 мг/сутки) в стандартную схему лечения пациентов ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ способствует не только более быстрому регрессу клинических проявлений основной и сопутствующей патологий, повышению показателей КЖ пациентов, но и одновременно оказывает положительное влияние на динамику показателей внешнего дыхания и коррекцию иммуновоспалительных процессов. Наличие тесной корреляционной связи между снижением показателей функции внешнего дыхания и глубиной иммуновоспалительных процессов у больных ХОБЛ с наличием сопутствующей ГЭРБ свидетельствует о том, что нарушения в иммуновоспалительной системе являются общим фактором формирования сочетанной патологии.

Выводы.

1. Включение пантопризола в стандартную бронхолитическую схему лечения больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ клинически оправдано и патогенетически обосновано.
2. При обследовании больных ХОБЛ, особенно в случаях ее отягощенного течения и наличия атипичной клинической симптоматики, необходимо проводить дополнительные исследования пациентов для выявления у них сопутствующей ГЭРБ.



Литература

1. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2006. – Вып. 5. – С. 19-27.
2. Comer, M.D. Airway epithelial cell apoptosis and inflammation in COPD, smokers and nonsmokers / M.D. Comer, C. J. Kidney // Eur Respir J. – 2013. – № 41. – P. 1058-1067.
3. Бугаева, А. Базисная терапия больных ХОЗЛ на фоне сопутствующей патологии / А. Бугаева // Здоровье Украины. – 2009. – № 7. – С. 34-35.
4. Овсянников, Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина хронического кашля / Е.С. Овсянников, Г.Г. Семенкова // Consilium medicum. -2004. – Т. 6, № 10. – С. 12-13.
5. Irwin, R.S. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / R.S. Irwin // Chest. – 2006. – № 129. – P. 80S.
6. Фролова-Романюк, Э.Ю. Вторичные поражения желудка и пищевода при патологии респираторного тракта // Э.Ю. Фролова-Романюк // Здоровье Украины. – 2007. – № 7/1. – С. 58-59.
7. Rogha, M. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M. Rogha, B. Behraves, Z. Pourmoghaddas // J Gastrointest Liver Dis. – 2010. – № 19(3). – P. 253-256.
8. Христич, Т.Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т.Н. Христич // Укр. тер. журн. – 2006. – № 2. – С. 88-91.
9. Liang, B.M. Association of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease / B.M. Liang, Y.L. Feng // Lung. – 2012. – № 23. – P. 267-278.

THE INFLUENCE OF PANTOPRAZOLE ON THE IMMUNOINFLAMMATORY SYSTEM AND FUNCTION OF EXTERNAL BREATHING IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A.V. TITKOVA

*Kharkiv Medical Academy
of Postgraduate Education,
Ukraine*

*e-mail:
ann-titkov@yandex.ru*

The research aim was to study the influence of pantoprazole during standard therapy on the dynamics of clinical manifestations, function of external breathing and cytokine system in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with concomitant gastroesophageal reflux disease (GERD) taking into account the patients' quality of life (QL). The study involved 106 COPD patients, among them GERD was diagnosed in 62 patients. It was proved that the addition of pantoprazole (40 mg a day) to COPD patients' therapy during 6 weeks not only leads to regression of the clinical displays of main and concomitant pathologies, increases the patients' QL, but at the same time positively influences on the dynamics of functional respiratory indexes and stabilizes the immunoinflammatory disbalance.

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