

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ ГРЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Канд. мед. наук А. В. Титкова, доц. И. Ю. Багмут, Е. А. Литвинова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведен сравнительный анализ состояния цитокиновой системы и уровня грелина у больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и без сочетанной патологии. Обследовано 50 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и 38 больных с изолированной хронической обструктивной болезнью легких. Определяли маркеры системного воспаления (интерлейкин-4 и интерлейкин-6) и уровень грелина. Выявлена взаимосвязь между уровнем грелина, маркеров системного воспаления и наличием сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких. Показано, что сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь оказывает несомненное влияние на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких, способствует увеличению активности воспалительного и эндокринного дисбаланса в организме.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, интерлейкины, грелин.

СТАН ЦИТОКИНОВОЇ СИСТЕМИ ТА РІВЕНЬ ГРЕЛІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ОБСТРУКТИВНУ ХВОРОБУ ЛЕГЕНЬ, АСОЦІЙОВАНУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

Канд. мед. наук А. В. Тіткова, доц. І. Ю. Багмут, К. О. Літвінова

Проведено порівняльний аналіз стану цитокинової системи та рівня греліну у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень, асоційовану з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою і без поєднаної патології. Обстежено 50 пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень із супутньою гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою і 38 хворих на ізолювану хронічну обструктивну хворобу легень. Визначали маркери системного запалення (інтерлейкін-4 та інтерлейкін-6) і рівень греліну. Виявлено взаємозв'язок між рівнем греліну, маркерів системного запалення та наявністю супутньої гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень. Доведено, що супутня гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба має безсумнівний вплив на клінічний перебіг хронічної обструктивної хвороби легень, сприяє збільшенню активності запального й ендокринного дисбалансу в організмі.

Ключові слова: хронічна обструктивна хвороба легень, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, інтерлейкіни, грелін.

THE STATE OF CYTOKINE SYSTEM AND THE GHRELIN LEVEL IN THE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A. V. Titkova, I. Yu. Bagmut, K. A. Litvinova

The comparative analysis of cytokine system and the ghrelin level in the patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with gastroesophageal reflux disease was done. 50 chronic obstructive pulmonary disease patients associated with gastroesophageal reflux disease and 38 patients without concomitant pathology have been examined in order to identify the systemic inflammation markers (interleukin-6, interleukin-4) and the ghrelin level. The research has revealed the correlation between the level of ghrelin, inflammation markers and the presence of concomitant gastroesophageal reflux disease in the chronic obstructive pulmonary disease patients. It is shown that concomitant gastroesophageal reflux disease is impact on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, the activity of immune, inflammatory and endocrine systems.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, interleukins, ghrelin.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из самых распространенных болезней в мире, которая приводит к огромному экономическому и социальному ущербу, представляя поистине социальное бремя для здравоохранения любой страны [3]. Среди причин смерти ХОБЛ занимает шестое место в мире (4,5 млн случаев) и смертность от нее продолжает увеличиваться. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, к 2020 г.

ХОБЛ займет третье место как причина смерти [1, 7].

Среди наиболее часто встречаемых ассоциированных заболеваний у больных ХОБЛ является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [8]. Связующим звеном этих двух нозологий может быть медиаторное обеспечение отдельных структур тканей как маркер инфекционного повреждения слизистых оболочек пищевода и бронхов [5]. Тем не менее,

до сих пор многие патогенетические механизмы сочетанного развития данной коморбидной патологии остаются неизвестными или требуют уточнения. Логично было бы предположить, что основным связующим звеном между ХОБЛ и ГЭРБ является развитие системного субклинического воспаления [6]. Возможно, нарушения иммунных механизмов являются основной причиной частых рецидивов и прогрессирования заболевания из-за невозможности эффективного иммунологического контроля. При ее дисфункции страдает эффекторная результативность иммунной защиты из-за нарушения системы распознавания антигенов и их уничтожения. Нарушения иммунной системы являются одним из механизмов развития атипичных воспалительных реакций [4]. Поэтому достаточно актуальным представляется исследование состояния иммунной системы с ответом на вопрос, какое значение имеет неполноценное ее функционирование при сочетанной патологии. Кроме того, при развитии чрезмерного по интенсивности или продолжительности воспалительного ответа теряется его физиологическая функция. Это приводит к напряжению эндокринной системы с выбросом в кровь огромных концентраций нейромедиаторов и гормонов, дисбалансу в системе про- и противовоспалительных цитокинов, депо которых является и жировая ткань. Адипоциты вырабатывают большое количество биологически активных веществ и гормонов (лептин, грелин, резистин, адипонектин), которые специфическим образом воздействуют на гипоталамо-гипофизарную систему [7]. Учитывая, что грелин продуцируется клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка, возникает вопрос не только о его влиянии на течение ГЭРБ, но и на прогрессирование и развитие обострений ХОБЛ. Исследование уровня грелина, регулирующего моторно-секреторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проводилось только у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы, а данные, посвященные исследованию этого гормона у пациентов с бронхолегочной патологией, отсутствуют.

При такой сложной сочетанной патологии как ХОБЛ и ГЭРБ, с многогранными патогенетическими механизмами, необходимо изучение уровня гормона грелина, цитокиновой регуляторной системы, что позволит уточнить основные этапы развития иммуновоспаления, оптимизировать диагностику, лечение и профилактику ХОБЛ, ассоциированной с ГЭРБ.

Цель работы — сравнительная характеристика состояния цитокиновой системы и содержания грелина у больных ХОБЛ, ассоциированной с ГЭРБ и без сочетанной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 88 пациентов с диагнозом ХОБЛ I–III стадии в возрасте от 30 до 72 лет (средний возраст $56 \pm 2,6$ года) без сочетанной патологии и с сопутствующей ГЭРБ в период 2011–2012 гг. Пациенты были разделены на две группы больных, однородных по полу, возрасту и длительности заболевания. В 1 (основную) группу были включены 50 пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГЭРБ в возрасте от 45 до 72 лет. Средний возраст больных составил $59 \pm 2,5$ года. Среди них было 20 женщин и 30 мужчин. Во 2 группу (сравнения) вошли 38 пациентов (11 женщин и 27 мужчин) с изолированной ХОБЛ в возрасте от 30 до 70 лет. Средний возраст был практически таким же — $54 \pm 2,8$ года, как и в основной группе больных. Группу контроля составили 25 добровольцев без патологии ЖКТ и бронхолегочных заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту. Средняя продолжительность заболевания ХОБЛ у пациентов 1 группы составила $17,13 \pm 1,88$ года, у пациентов 2 группы — $12,67 \pm 2,69$ года. Средняя продолжительность заболевания ГЭРБ — $8,52 \pm 1,83$ года. Согласно критериям GOLD (2011), у больных 1 группы ХОБЛ легкой степени наблюдалась у 8,9 % больных, средней — у 62,2 %, тяжелой — у 28,9 %, у пациентов 2 группы ХОБЛ легкой степени наблюдалась у 5,7 % больных, средней степени — в 68,6 % случаев, тяжелой — у 25,7 % пациентов. У большинства больных

имело место преобладание 2 стадии ХОБЛ как у мужчин, так и у женщин. По результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) с хромоэндоскопией у пациентов 1 группы неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) была установлена у 35,8 % пациентов, рефлюкс-эзофагит (РЭ) — у 61,4 % больных. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Обследование включало клиничко-лабораторное и инструментальное исследование. Диагноз ХОБЛ устанавливали согласно рекомендациям GOLD [3] и МКБ-10. Больным выполняли спирографию и рентгенографию органов грудной клетки. Оценку функции внешнего дыхания проводили с помощью спирографа «Спиросвит-3000» (Япония). Диагноз ГЭРБ устанавливали, учитывая Монреальский консенсус [9]. Для подтверждения данного диагноза пациентам выполняли ФЭГДС с хромоэндоскопией на аппарате Olimpus XR-40 (Япония) или, при невозможности ее проведения, рентгеноскопию ЖКТ с бариевой взвесью, уделяя особое внимание наличию воспалительных и эрозивных изменений слизистой пищевода, РЭ. Также оценивали данные анамнеза для выявления классических и внепищеводных (прежде всего легочных) симптомов ГЭРБ. Уровни интерлейкинов (ИЛ-4 и ИЛ-6) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВекторБест» (г. Новосибирск, Россия). Уровень грелина оценивали методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем RayBiotech, Inc. (США). Критериями исключения из исследования были язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аутоиммунные и злокачественные заболевания, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, беременность и кормление грудью, отказ больного от участия в исследовании, верифицированные по данным анамнеза и в результате обследования при поступлении в стационар (исследование уровня глюкозы в сыворотке крови натощак, электрокардиография,

эхокардиоскопия, проба с бронходилататором короткого действия при проведении спирографии и др.).

При анализе клинической картины у 50 пациентов с сопутствующей патологией кроме одышки (97 % больных) и кашля (95 % больных), имели место выраженные внепищеводные проявления ГЭРБ. Например, многие пациенты (95 %) предъявляли жалобы на изжогу (97 %), дисфагию после приема пищи (95 %), которые затрудняли дыхание, охриплость голоса (58 %), жжение языка (56 %), першение в горле (61 %). Одновременно среди больных ХОБЛ без сочетанной патологии легочные проявления встречались с такой же частотой ($p > 0,05$), но клинически были выражены меньше. Среди этой группы больных на кашель жаловались 91 %, на одышку — 95 %. Кроме этого, на изжогу и дисфагию пациенты этой группы жалоб не предъявляли, кроме трех больных, у которых периодически возникали першение в горле и охриплость голоса после длительного сухого кашля.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 фирмы StatSoft Inc. для персонального компьютера в системе Windows. Для качественных показателей определяли количество и процент больных для каждого показателя. Пациенты были разделены на группы с помощью методов стратификационной рандомизации с целью сопоставимости показателей по основным характеристикам. С помощью критерия Шапиро–Уилка проверялась нулевая гипотеза о соответствии показателей нормальному распределению при изначально неизвестном среднем квадратическом отклонении. Пороговым уровнем статистической значимости (p) было установлено значение 0,05, согласно которому интерпретировались полученные данные. Нулевая гипотеза об отсутствии различий групп по изучаемому признаку не отклонялась, если $p > 0,05$. Нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании различий в группах по изучаемому показателю при $p < 0,05$.

Сравнение групп, используя непараметрический критерий Вилкоксона, для двух выборок применялось, если гипотеза о нормальности распределения не выполнялась. Определяли коэффициент корреляции Пирсона по изучаемой выборке. С помощью *t*-распределения с (*n*-2) степенями свободы (*n* — количество наблюдений в выборке) определяли уровень значимости корреляции [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов группы сочетанной патологии при сравнении данных функции внешнего дыхания и ФЭГДС выявлены закономерности между тяжестью ХОБЛ и степенью поражения слизистой пищевода. Чем выше была степень тяжести ХОБЛ, тем более тяжелые поражения пищевода были диагностированы. Так, при легком течении (I стадия) ХОБЛ эрозивная форма ГЭРБ не была выявлена, а НЭРБ была обнаружена в $2,54 \pm 0,8$ % случаев; при средней тяжести ХОБЛ (II стадия) НЭРБ встречалась в $14,3 \pm 0,34$ % случаев, РЭ — в $24,65 \pm 0,67$ %; при тяжелом течении ХОБЛ (III стадия) НЭРБ была выявлена в $3,34 \pm 0,65$ %, РЭ — в $42,24 \pm 0,74$ %. Тяжесть поражения слизистой пищевода можно объяснить базисной терапией ХОБЛ. При этом было установлено, что при использовании глюкокортикостероидов (в основном у пациентов II–III стадии ХОБЛ) чаще, чем при изолированном приеме бронхолитиков, выявляли РЭ.

Сравнивали показатели ИЛ-4, ИЛ-6 в исследуемых группах со средними показателями здоровых людей. Исследования показали, что уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больных ХОБЛ как с изолированным вариантом ($7,19 \pm 2,69$ пг/мл), так и с сопутствующей ГЭРБ ($12,89 \pm 3,21$ пг/мл) был достоверно выше в сравнении с группой контроля ($4,67 \pm 0,74$ пг/мл; $p < 0,05$). При сравнительном анализе значений ИЛ-6 у больных с сочетанной патологией (группа 1) и больных с изолированной ХОБЛ (группа 2) также были выявлены достоверные отличия между группами ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-4 в 1 группе больных ($2,54 \pm 0,65$ пг/мл) был выше,

чем во 2 группе ($2,18 \pm 0,39$ пг/мл) и группе контроля ($1,92 \pm 0,22$ пг/мл), но достоверных отличий между группами установлено не было ($p > 0,05$). Полученные данные совпадают с результатами других исследований [1, 7]. Повышение уровня ИЛ-4, по-видимому, носит компенсаторный характер, так как ИЛ-4 угнетает продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, что подтверждает прямая корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-4 и ИЛ-6 ($r = 0,65$; $p < 0,05$). В свою очередь, невысокий подъем уровня ИЛ-4 подтверждает, что при наличии указанных патологий иммунный ответ идет преимущественно по Th-1 типу [4]. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 и показателем объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) ($r = 0,7$; $p < 0,05$), что говорит о более выраженном воспалительном дисбалансе у пациентов с глубокими нарушениями вентиляционной функции легких. Кроме того, была также выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью РЭ у больных с сочетанной патологией и содержанием ИЛ-6 ($r = 0,75$; $p < 0,01$), что говорит об усугублении воспалительного дисбаланса на фоне коморбидной патологии. Обратная зависимость имела место между уровнем ИЛ-6 и длительностью заболевания ($r = -0,44$). Не установлено достоверного влияния возраста и пола больных на цитокиновый статус.

Также сравнивали содержание грелина у больных исследуемых групп со средними показателями здоровых людей. Исследования показали, что уровень содержания грелина в сыворотке крови больных ХОБЛ как с изолированным вариантом ($26,38 \pm 2,87$ пг/мл), так и с сопутствующей ГЭРБ ($32,55 \pm 3,42$ пг/мл) был достоверно выше в сравнении с группой контроля ($16,14 \pm 2,05$ пг/мл; $p < 0,01$). Также были выявлены достоверные отличия между группами больных с сочетанной патологией и изолированной ХОБЛ по уровню грелина ($p < 0,01$). У больных 1 группы была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем грелина и ИЛ-6 ($r = 0,64$; $p < 0,05$), что говорит

о взаимосвязанных патологических изменениях в эндокринной и иммуновоспалительной системах при указанных патологиях и формировании «порочного круга» при наличии сопутствующей ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что наличие ГЭРБ является неспецифическим триггерным фактором, который способствует развитию и/или активации воспалительного процесса (Th-1-зависимого) у больных ХОБЛ, запускает каскад иммуновоспалительных реакций, который приводит к повышению содержания нейроэндокринных гормонов, что, в свою очередь, еще больше усугубляет дисбаланс в системе цитокинов.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что у пациентов с ХОБЛ отмечается достоверное повышение, по сравнению с нормальными показателями, уровня грелина,

про- и противовоспалительных цитокинов, которое более выражено у больных с коморбидной патологией.

2. Установлено, что сопутствующая ГЭРБ оказывает несомненное влияние на клиническое течение ХОБЛ, способствуя активации воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате и организме в целом.

3. Больным ХОБЛ с длительным течением болезни и повышенными содержаниями грелина и ИЛ-6 в сыворотке крови рекомендовано проводить обследование органов желудочно-кишечного тракта (ФЭГДС, рентгеноскопия с бариевой взвесью) с целью выявления сопутствующей ГЭРБ на ранних стадиях.

Перспективность работы состоит в целесообразности дальнейших исследований коморбидного течения ХОБЛ и ГЭРБ с целью своевременной диагностики сопутствующей патологии и разработки наиболее рациональных схем медикаментозной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Вахрушев Я. М. Клинико-патогенетическая оценка сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Я. М. Вахрушев, Э. Ш. Шаверская // Пульмонология. — 2012. — № 4. — С. 23–24.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. — М.: Рос. респираторное общество, 2012. — 80 с.
4. Особенности количественного изменения регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Г. Кадушкин, Т. В. Шман, В. П. Новиков [и др.] // Пульмонология. — 2013. — № 3. — С. 19–20.
5. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, Г. Л. Юренев, Д. Т. Дичева [и др.] // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 15–18.
6. Ходош Э. М. Патопфизиология, вегетативные нарушения и респираторные маски ГЭРБ / Э. М. Ходош, В. С. Крутько, П. И. Потейко // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 9 (364). — С. 13–14.
7. Impact of GERD on Common Pulmonary Diseases / A. A. Bajwa, F. Usman, V. Samuel [et al.] // Northeast Florida Medicine. — 2011. — Vol. 62. — P. 31–33.
8. Rabe K. F. COPD and Comorbidity / K. F. Rabe, J. A. Wedzicha, F. M. Wouters // European Respiratory Society Monograph. — 2013. — Vol. 59. — P. 222.
9. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease : a global evidence based consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — № 101. — P. 1900–1920.