



А. А. Опарин, А. Г. Опарин, Г. Г. Ахвледиани, О. А. Лобунец
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Роль и место «Актовегина» в комплексной терапии цитокинового обмена у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей бронхиальной астмой

Цель — изучить целесообразность включения «Актовегина» в стандартную схему лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести, влияние на клиническое течение этой коморбидной патологии, а также на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов, страдающих ГЭРБ с сопутствующей БА легкой и средней степени тяжести, которых распределили на две лечебные группы. Первая группа получала стандартную терапию ГЭРБ (ингибитор протонной помпы — омепразол в дозе 20 мг два раза в сутки) и БА (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, м-холинолитики), а также «Актовегин» по 200 мг два раза в сутки в течение 4 нед, вторая группа (группа сравнения) — только стандартную терапию (ингибиторы протонной помпы и бронхолитики в той же дозе, что и в первой группе) в течение 4 нед. Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно Монреальскому консенсусу (2006) с учетом данных эзофагогастродуоденоскопии, рентгеноскопии пищевода и желудка и pH-метрии. Верификацию диагноза БА осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (GJNA) и приказом МЗ Украины (2013) с учетом результатов спирографии и рентгенографии органов грудной клетки. Определение уровня интерлейкинов (ИЛ-4 и ИЛ-6) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор Бест». Статистическую обработку осуществляли методом вариационной статистики с применением стандартных программ корреляционного анализа с вычислением средней арифметической величины и стандартной ошибки средней арифметической. Статистическую значимость разницы показателей оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Установлено, что на фоне терапии у большинства больных улучшилось самочувствие, меньше беспокоили как пищеводные жалобы (изжога, отрыжка, боль в эпигастральной области), так и бронхиальные симптомы (одышка, кашель, приступы бронхоспазма, нарушение дыхания во время сна). У больных первой группы эти клинические проявления полностью исчезли на 3—5 дней раньше (в среднем — через $(9,30 \pm 0,51)$ и $(11,40 \pm 1,21)$ дня соответственно), чем у больных второй группы (через $(12,10 \pm 1,10)$ и $(14,30 \pm 1,12)$ дня). У большинства больных первой группы выраженный эффект в отношении купирования ночных приступов затрудненного дыхания способствовал снижению дозы и кратности использования β_2 -агонистов короткого действия, тогда как у 7 (22,5 %) больных второй группы пришлось увеличить частоту приема β_2 -агонистов. После курса терапии наряду с клиническим эффектом — повышением уровня качества жизни пациентов снизился уровень цитокинов, более заметно в первой группе.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии «Актовегина» на клиническое течение ГЭРБ с сопутствующей БА и подтверждают патогенетическую целесообразность его включения в стандартную схему лечения этой категории больных.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, цитокины, «Актовегин».

Лечение больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА), остается актуальной проблемой клинической медицины. Одной из причин этого является тот факт, что ряд препаратов (β_2 -агонисты, м-холинолитики, производные теофиллина, глюкокортикостероиды и др.), улучшающих течение БА, негативно влияют на течение основного заболевания, так как оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода и снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, замедляют перистальтику пищевода, формируя коморбидную патологию [1–4, 7, 9, 10, 13, 17]. Поэтому при назначении медикаментозной терапии необходимо учитывать не только особенности клинических проявлений основной и сопутствующей патологии, но и общие патогенетические факторы коморбидности, и прежде всего роль нейроэндокринной системы и иммуновоспалительных процессов, которые занимают важное место в механизме формирования как основного заболевания (ГЭРБ), так и сопутствующей патологии (БА) [8, 17]. Одной из причин формирования этой коморбидности, как считают А. S. Vargas и соавт. (2008), является развитие в результате гастроэзофагеального рефлюкса воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов и пищевода с нарушением иммунных реакций в форме дисбаланса между клеточным и гуморальным иммунитетом [6, 18–20]. В этих условиях альвеолярные макрофаги меняют фенотип [16] вследствие изменений физико-химических свойств — значения pH, концентрации сурфактантных белков или цитокинов [6, 7, 14, 15], которые обеспечивают передачу сигнала, обмен информацией между разными видами клеток внутри одного органа, связь между органами и системами как в физиологических условиях, так и при действии патологических факторов, регулируя метаболизм, воспаление и иммунный ответ [5]. В зависимости от конкретных условий цитокины могут играть роль фактора как агрессии, так и защиты.

Цель работы — изучить целесообразность включения «Актовегина» в стандартную схему лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести, влияние на клиническое течение этой коморбидной патологии, а также на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациентов, страдающие ГЭРБ с сопутствующей БА

легкой и средней степени тяжести, которых распределили на две группы. В первую (основную) группу вошли 29 больных (16 (55%) мужчин и 13 (45%) женщин) в возрасте от 19 до 43 лет (средний возраст — $(32,3 \pm 3,5)$ года), длительность заболевания ГЭРБ — от 1 до 5 лет (в среднем — $(3,50 \pm 0,56)$ года), во вторую группу (группу сравнения) — 31 больной (14 (45,1%) мужчин и 17 (54,9%) женщин) в возрасте от 20 до 44 лет (средний возраст — $(32,1 \pm 3,2)$ года), длительность заболевания ГЭРБ — от 1 до 5 лет (в среднем — $(3,50 \pm 0,58)$ года). Таким образом, группы были однородными по соотношению полов, возрасту, средней длительности и тяжести болезни и практически не отличались по уровню исходных лабораторных показателей крови.

Первая группа больных получала стандартную терапию ГЭРБ (ингибитор протонной помпы — омепразол в дозе 20 мг два раза в сутки) и стандартную терапию БА (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, м-холинолитики), а также «Актовегин» по 200 мг два раза в сутки в течение 4 нед, вторая группа — только стандартную терапию (ингибиторы протонной помпы и бронхолитики в той же дозе, что и в первой группе) в течение 4 нед.

Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно Монреальскому консенсусу (2006) с учетом данных эзофагогастроуденоскопии, рентгеноскопии пищевода и желудка и pH-метрии. Верификацию диагноза БА осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (GJNA) и приказом МЗ Украины (2013) с учетом результатов спирографии и рентгенографии органов грудной клетки.

Критерии исключения из исследования: наличие других органических заболеваний пищеварительной и дыхательной систем, тяжелая форма БА, а также отказ больного от участия в исследовании.

Определение уровня интерлейкинов (ИЛ-4 и ИЛ-6) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор Бест» (Германия).

В качестве нормы использовали средние показатели 20 практически здоровых лиц контрольной группы того же возраста и пола.

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с применением программы Statistica 6 (Stat Soft Inc., США). Вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и стандартную ошибку средней арифметической (m). Статистическую значимость разницы показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$. Для установления взаимосвязи между показате-

Таблиця. Динаміка содержания интерлейкинов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей бронхиальной астмой

Показатель	Норма	1-я группа		2-я группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-4	1,71 ± 0,21	2,75 ± 0,26	1,78 ± 0,15*	2,74 ± 0,22	2,20 ± 0,11***
ИЛ-6	5,33 ± 1,25	11,89 ± 1,23	5,61 ± 1,02*	11,90 ± 1,21	8,41 ± 0,85***

Примечание. Различия относительно значения до лечения группы статистически значимы: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

Различия относительно нормы статистически значимы ($p < 0,05$)

лями применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции и оценкой его достоверности.

Результаты и обсуждение

До лечения у больных обеих групп в клинической картине наряду с пищеводными жалобами (изжога, регургитация) имели место внепищеводные проявления (кашель, одышка, нарушение дыхания). Эти жалобы сопровождались повышением в крови уровня ИЛ-4 и особенно ИЛ-6. В среднем их содержание в обеих группах практически не отличалось ($p > 0,05$), но статистически значимо ($p < 0,001$) превышало норму (таблица).

На фоне терапии у большинства больных улучшалось самочувствие, меньше беспокоили как пищеводные жалобы (изжога, отрыжка, боль в эпигастральной области), так и бронхолегочные симптомы (одышка, кашель, приступы бронхоспазма, нарушение дыхания во время сна). У больных первой группы эти клинические проявления полностью исчезали на 3–5 дней раньше (в среднем — через $(9,30 \pm 0,51)$ и $(11,40 \pm 1,21)$ дня соответственно), чем у больных второй группы (через $(12,10 \pm 1,10)$ и $(14,30 \pm 1,12)$ дня). У большинства больных первой группы выраженный эффект в отношении купирования ночных приступов затрудненного дыхания способствовал снижению дозы и кратности использования β_2 -агонистов короткого действия, тогда как у 7 (22,5%) больных второй группы пришлось увеличить частоту приема β_2 -агонистов.

После курса терапии наряду с клиническим эффектом снизился уровень цитокинов и устранился дисбаланс в этой системе. У больных первой содержание обоих цитокинов снизилось и в

среднем их уровень практически сравнялся с нормой ($p > 0,05$), тогда как у больных второй группы эти показатели хотя и снизились, но с меньшей степенью достоверности ($p < 0,05$). В среднем их уровень статистически значимо превышал не только норму ($p < 0,05$), но и средний показатель больных первой группы (см. таблицу).

Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии «Актовегина» на клиническое течение ГЭРБ с сопутствующей БА и подтверждают патогенетическую целесообразность его включения в стандартную схему лечения этой категории больных, поскольку дополнение базисной терапии препаратом «Актовегин» с большей степенью достоверности способствует снижению уровня маркеров воспаления (ИЛ-4 и ИЛ-6), которые играют важную роль в патогенезе формирования как ГЭРБ, так и БА.

Выводы

У больных ГЭРБ с сопутствующей БА в период обострения заболевания наблюдается повышение активности иммуновоспалительных процессов, о чем свидетельствует статистически значимое повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-6).

Включение «Актовегина» в стандартную схему лечения больных ГЭРБ с сопутствующей БА оказывает более выраженное нормализующее влияние на течение воспалительных процессов, о чем свидетельствует статистически значимое снижение уровня ИЛ-4 и ИЛ-6, и ускоряет наступление клинической ремиссии как основного, так и сопутствующего заболевания.

Включение «Актовегина» в стандартную схему лечения больных ГЭРБ с сопутствующей БА клинически оправдано и патогенетически обосновано.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — А. А. О., А. Г. О.;

сбор и обработка материала — Г. А., О. Л.;

написание статьи — А. А. О., А. Г. О., Г. А., О. Л.;

редактирование — А. А. О.

Список літератури

1. Бабак О. Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Здоров'я України. — 2006. — № 23—24. — С. 66—67.
2. Васильев Ю. В. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Междунар. мед. журн. — 2004. — № 4. — С. 15—20.
3. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма // Здоров'я України. — 2008. — № 21. — С. 63.
4. Измайлова Е. В. Новые патогенетические подходы в лечении пациентов с сочетанной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ишемической болезнью сердца // Укр. тер. журн. — 2016. — № 3. — С. 56—66.
5. Ковалева О. Н., Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В. и др. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. — Харьков, 2007. — 225 с.
6. Лямина С. В., Круглов С. В., Веденикин Т. Ю. и др. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких — роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 1. — С. 90—98.
7. Маев И. В., Лямина С. В., Калиш С. В. и др. Функциональная активность альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Клин. мед. — 2013. — № 6. — С. 41—47.
8. Маев И. В., Лямина С. В., Мальшева Г. В. и др. Иммунный ответ и фенотип альвеолярных макрофагов при бронхиальной астме, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их сочетании // Тер. архив. — 2015. — № 3. — С. 34—41.
9. Опарин А. Г., Опарин А. А., Титкова А. В. Роль сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в механизме формирования воспалительного гомеостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких // Научные взаимосвязи. Медицина. Фармация. — 2013. — № 1 (154). — С. 63—65.
10. Фадесенко Г. Д., Гриднев А. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность. — К., 2014. — 367 с.
11. Barbas A. S., Downing T. E., Balasara K. R. et al. Chronic aspiration a murine model of asthma. Chronic aspiration shifts the immune response from Th1 to Th2 in murine model of asthma // Eur. J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 38. — P. 596—602.
12. Barends P. J. Th2 cytokines and asthma: an introduction // Respir. Res. — 2001. — Vol. 2 (2). — P. 64—65.
13. Cheung T. K., Lam B., Lam K. F. et al. Gastroesophageal reflux disease in associated with poor asthma control, quality of life and psychological status in Chinese asthma patients // Chest. — 2009. — Vol. 135. — P. 1181.
14. Gow A. J., Guo C. Surfactant protein-D regulates alveolar macrophage phenotype // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2011. — Vol. 183. — P. 1085.
15. Growther M., Brown N. J., Risoph E. T. et al. Microenvironmental influence on macrophage regulation of emphysema in wounds and malignant tumors // J. Leukoc. Biol. — 2001. — Vol. 70 (4). — P. 478—490.
16. Lensmar C., Katchar K., Eklund A. et al. Phenotypic analysis of alveolar macrophages and lymphocytes following allergen inhalation by atopic subjects with mild asthma // Respir. Med. — 2006. — Vol. 100 (5). — P. 918—925.
17. Madanick R. D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions much ado about nothing // Cleveland Clin. J. Med. — 2011. — Vol. 78. — P. 39—48.
18. Mantovani A., Sica A., Locati A. New vistas on macrophage differentiation and activation // Eur. J. Immunol. — 2006. — Vol. 37 (1). — P. 14—16.
19. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization // Trends in Immunol. — 2004. — Vol. 25 (12). — P. 677—686.
20. Martinez F. O., Sica A., Mantovani A. et al. Macrophage activation and polarization // Front Biosci. — 2008. — Vol. 13. — P. 453—456.

О. А. Опарін, А. Г. Опарін, Г. Г. Ахвледіані, О. А. Лобунець
Харківська медична академія післядипломної освіти

Роль та місце «Актовегіну» в комплексній терапії цитокінового обміну у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу із супутньою бронхіальною астмою

Мета — вивчити доцільність включення «Актовегіну» в стандартну схему лікування хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) із супутньою бронхіальною астмою (БА) легкого і середнього ступеня тяжкості на клінічний перебіг цієї коморбідної патології, а також на рівень прозапальних та протизапальних цитокінів.

Матеріали та методи. В дослідження було залучено 60 пацієнтів із ГЕРХ із супутньою БА легкого і середнього ступеня тяжкості, яких розділили на дві лікувальні групи. Перша група отримувала стандартну терапію ГЕРХ (інгібітор протонної помпи — омепразол у дозі 20 мг двічі на добу) і БА (β_2 -агоністи короткої та тривалої дії, м-холінолітики), а також «Актовегін» по 200 мг двічі на добу протягом 4 тиж, друга група (група порівняння) — лише стандартну терапію (інгібітори протонної помпи і бронхолітики у тій самій дозі, що і перша група) протягом 4 тиж. Діагноз ГЕРХ установлювали згідно з Монреальським консенсусом (2006) з урахуванням даних езофагогастроуденоскопії, рентгеноскопії стравоходу і шлунка та рН-метрії. Верифікацію діагнозу БА здійснювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (GJNA) та наказу МОЗ України (2013) з урахуванням результатів спірографії та рентгенографії органів грудної клітки. Визначення рівня інтерлейкінів (ІЛ-4 і ІЛ-6) у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Вектор Бест». Статистичну обробку здійснювали методом варіаційної статистики із застосуванням стандартних програм кореляційного аналізу з обчисленням середньої арифметичної величини і стандартної похибки середньої арифметичної. Статистичну значущість різниці показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати. Встановлено, що на тлі терапії у більшості хворих поліпшилося самопочуття, менше турбували як стравохідні скарги (печія, відрижка, біль в епігастральній ділянці), так і бронхіальні симптоми

(задишка, кашель, напади бронхоспазму, порушення дихання під час сну). У хворих першої групи ці клінічні вияви повністю зникли на 3–5 днів раніше (в середньому — через $9,30 \pm 0,51$) і $(11,40 \pm 1,21)$ дня відповідно), ніж у хворих другої групи (через $12,10 \pm 1,10$) і $(14,3 \pm 1,12)$ дня). У більшості хворих першої групи виражений ефект щодо купірування нічних нападів утрудненого дихання сприяв зниженню дози та кратності використання β_2 -агоністів короткої дії, тоді як у 7 (22,5%) хворих другої групи довелося збільшити частоту прийому β_2 -агоністів. Після курсу терапії поряд з клінічним ефектом — підвищенням рівня якості життя пацієнтів знизився рівень цитокінів, більш значущо в першій групі.

Висновки. Отримані результати свідчать про позитивний вплив «Актовегіну» на клінічний перебіг ГЕРХ з супутньою БА і підтверджують патогенетичну доцільність його включення в стандартну схему лікування цієї категорії хворих.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, бронхіальна астма, цитокіни, «Актовегін».

O. A. Oparin, A. G. Oparin, G. G. Akhvlediani, O. A. Lobunets

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The role and place of Actovegin in the complex therapy of cytokine metabolism in patients with GERD with concomitant bronchial asthma

Objective — to study the advisability of the *Actovegin* inclusion in the standard treatment regimen for patients with GERD and concomitant mild to moderate BA in terms of its effects on the clinical course of this comorbid pathology, as well as on the level of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Materials and methods. The study involved 60 patient with GERD and concomitant mild to moderate BA who were divided into 2 treatment groups. The first group of patients received standard GERD therapy (proton pump inhibitor— omeprazole 20 mg twice daily) and standard BA therapy (beta2-agonists of short and long-acting, m-cholinolytics), and *Actovegin* 200 mg twice daily day for 28 days. Patients of the second treatment group (comparison group) received only standard therapy— proton pump inhibitors and bronchodilators at the same dose for 4 weeks. The GERD diagnosis was established according to the Montreal Consensus (2006), with account of the data of esophagogastroduodenoscopy, fluoroscopy of the esophagus and stomach and the results of pH-metry. Verification of the diagnosis of asthma was carried out in accordance with the recommendations of the WHO (GJNA) and the order of the Ministry of Health of Ukraine (2013), with account of the spirometry and chest radiography. The blood levels of interleukins (IL-4 and IL-6) were determined with the method of immuno-enzyme analysis using the «Vector Best» test systems. Statistical processing was carried out by the method of variational statistics using standard programs of correlation analysis with calculation of arithmetic mean values: M, m. The reliability of the indicators was assessed according to Student's t-criterion.

Results. It has been established that against the background of therapy, most patients began to feel well, less worried about esophageal complaints (heartburn, belching, pain in the epigastric region) and bronchial symptoms (dyspnea, cough, bronchospasm attacks, disturbed breathing during sleep). However, in patients of the first group these clinical manifestations completely disappeared by 3 to 5 days earlier (an average in $9,3 \pm 0,51$ and $11,4 \pm 1,21$ days) than in patients on second group (in $12,1 \pm 1,10$ and $14,3 \pm 1,12$ days) Moreover, in most patients of the first group, the most pronounced effect, particularly with regards to arresting the night-time attacks of laboured breathing, led to a decrease in the dose and frequency of use of beta2-agonists of short action, while in 7 (22,5%) patients of the second group, on the contrary, it was necessary to mimic the frequency of beta2-agonists reception. After the course of therapy, the clinical effect of the improvement of quality of life, was accompanied by the reduction of cytokines' levels, more significant in patients of the first group.

Conclusions. The obtained results clearly demonstrate the positive effect of *Actovegin* not only on the clinical course of gastroesophageal reflux disease with concomitant asthma, but also confirms the pathogenetic feasibility of its inclusion in the standard treatment regimen for this category of patients.

Key words: GERD, BA, cytokines, *Actovegin*.

Контактна інформація

Опарін Олексій Анатолійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології
61002, м. Харків, вул. Дарвіна, 10. Тел.: (57) 711-75-00, 706-46-17
E-mail: teraprevm@med.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 31 серпня 2018 р.