

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЕКСНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

О.В. Єрмоленко, Я.А. Соцька

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Проблема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) останнім часом привертає до себе увагу вчених і практикуючих лікарів багатьох країн світу. Інтерес фахівців до ГЕРХ зумовлений низкою причин: значне поширення, недостатня проінформованість лікарів і пацієнтів про ГЕРХ, значна варіабельність захворювання, рецидивуючий перебіг, можливість прогресування хвороби, виникнення ускладнень, погіршення якості життя хворих. Вищезазначене підтверджує вагомість та актуальність вивчення ГЕРХ, яку деякі автори називають «хворобою XXI століття» або навіть «хворобою третього тисячоліття» [11]. В останні роки простежується тенденція до зменшення захворюваності на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки і збільшення захворюваності ГЕРХ. Так, у західних країнах 20-40 % дорослого населення відмічають симптоми ГЕРХ, а 2-10 % – запально-ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу [1, 10].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним з найбільш розповсюджених хронічних патологічних процесів органів дихання неспецифічного характеру [4, 9, 12, 14]. Поряд із ураженням легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегенових системних ефектів, причому часто перебігає на тлі хронічних супутніх захворювань, які обтяжують перебіг захворювання у окремих хворих.

Численні дані указують на те, що при ГЕРХ на тлі ХОЗЛ спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення та зниження антиоксидантної активності [16]. Існує велике число «пускових механізмів», що викликають імунологічні реакції, які залучають різні типи клітин крові і біологічно активних факторів, тому можна вважати, що у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ ці механізми також порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування даної патології [15].

В той же час у літературі, що доступна, практично відсутні дані щодо вивчення імунного статусу хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ. За останні роки все більшу увагу дослідників при хронічній патології ШКТ привертає функціональний стан системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ), оскільки встановлена значна роль саме цієї системи у продукуванні низки цитокінів та інших гуморальних факторів, які регулюють імунну відповідь [16]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати особливості функціонального стану СФМ у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетична характеристика, лікування та медична реабілітація в амбулаторних умовах гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (№ держреєстрації 0113U004532).

Метою роботи було вивчення функціонального стану СФМ у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, в динаміці загальноприйнятого лікування.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 40 хворих на ерозивну та неерозивну форми ГЕРХ у віці від 21 до 59 років: 23 жіночої (57,5%) та 17 чоловічої (42,5%) статі.

Діагноз ГЕРХ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі скарг хворих, даних анкетування та верхньої ендоскопії відповідно до чинних рекомендацій [5]. Ступінь ерозивного ураження стравоходу оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [8]. У дослідження не залучали пацієнтів з непластичним ураженням травного каналу, стравоходом Барретта, активною виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки та хворих, які перенесли оперативне втручання на органах травного каналу. Лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [5]. Особи, що були під наглядом, у період чергового загострення хронічної патології ШКТ отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, антациди, антисекреторні препарати, прокінетики, засоби симптоматичної терапії [6].

Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу був встановлений експертним шляхом на основі анамнестичних, клінічних та

рентгенологічних даних і результатів спірографії, згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 року [3]. Лікування здійснювалось згідно стандартизованих протоколів «Пульмонологія». Загальноприйнята терапія включала модифікацію способу життя: уникання факторів ризику (припинення паління, вживання алкоголю). Медикаментозна терапія: при легкому перебізі – бронхолітики короткої дії (сальбутамолу сульфат в середніх дозах 1-2 інгаляції 2-3 рази на добу, при помірному перебігу – довготривалої дії (сальметерол по 1-2 інгаляції не більше двох разів на день); протизапальні нестероїдні засоби (фінспірид 80 мг на добу), антиоксиданти та муколітики (АСС по 200 мг 3 рази на день), полівітаміни, антибіотики по потребі, оксигенотерапія, лікувальна дихальна гімнастика та ЛФК, фізіотерапія (небулайзерна терапія та електрофорез з йодидом калія). Курс лікування у середньому складав 20-25 днів.

Для реалізації мети дослідження поряд із загальноприйнятими обстеженнями [7] всім хворим здійснювали імунологічне дослідження, спрямоване на аналіз функціонального стану СФМ. При цьому для оцінки спроможностей макрофагальної/моноцитарної ланки імунної відповіді застосовували метод фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферичної крові, як найбільш придатний для проведення досліджень у клінічній практиці. Використовували чашковий метод вивчення ФАМ [13] з аналізом наступних фагоцитарних показників: фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ), індексу атракції (ІА) та індексу перетравлення (ІП). При цьому вважали, що ФІ – це кількість фагоцитуючих моноцитів на 100 моноцитів, виділених із периферичної крові хворого (у %), ФЧ – це середня кількість мікробних тіл, поглинутих 1 моноцитом, що фагоцитуює, ІА – кількість мікробів, що знаходиться у фазі прилипання (адгезії) до 1 моноцита (середній показник, у %), та ІП – кількість мікробів у фазі перетравлення на 100 моноцитів [13]. В якості об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру тест-штаму *Staph. aureus* (штам 505). Дослідження показників ФАМ здійснювали до та після завершення загальноприйнятого лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 64 3200+ за допомогою дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) з урахуванням особливостей використання методів статистики в медико-біологічних дослідженнях [2].

Отримані результати та їх обговорення

На момент початку проведення лікування більшість обстежених нами хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ скаржилися на наявність печії та відрижки кислим. За даними ендоскопічного дослідження встановлена наявність симптомів езофагіту (гіперемія, набряклість слизової оболонки, зникнення контрастності Z-лінії, зниження характерного блиску слизової оболонки стравоходу, поява ерозій стравоходу).

ХОЗЛ в обстежених пацієнтів на момент обстеження був в стадії нестійкої ремісії, що проявлялось періодичним сухим кашлем, та ядухою при звичайних та помірних фізичних навантаженнях. При рентгенологічному обстеженні органів грудної порожнини у більшості пацієнтів виявлялось посилення та деформація легеневого малюнку, з лінійним пневмофіброзом переважно в медіальних зонах на тлі дифузного пневматозу, корні легень посилені, тяжисті. У переважній частині хворих тінь серця була без змін, купол діафрагми сплюснений, тобто, переважна більшість обстежених пацієнтів мала двусторонній лінійний пневмофіброз та емфізему легень.

При проведенні імунологічного обстеження до початку лікування було встановлено, що має місце вірогідне зниження вивчених показників ФАМ стосовно відповідних значень даних показників у нормі (таблиця).

Таблиця

Показники ФАМ у крові хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ в динаміці загальноприйнятого лікування (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Період проведення обстеження		P
		до початку лікування	після завершення лікування	
ФІ, %	26,5±1,8	16,7±0,8***	21,5±0,9*	<0,05
ФЧ	4,0±0,05	2,4±0,15**	3,0±0,15*	<0,05
ІА, %	14,8±0,2	10,3±0,13**	12,4±0,15*	<0,05
ІП, %	25,0±1,2	12,2±0,3***	18,5 ±0,4*	<0,01

Примітка: вірогідність різниці стосовно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між значеннями показників до лікування та після лікування.

Як відображено у таблиці, ФІ до початку проведення лікування хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, був знижений у середньому в 1,59 рази відносно норми (норма – (26,5±1,8)%; P<0,001) та становив (16,7±0,8)%, ФЧ у цей період дослідження було знижено до 2,4±0,15, що в се-

редньому було в 1,67 рази ($P < 0,001$) нижче стосовно норми (норма - $4,0 \pm 0,05$; $P < 0,001$), показник ІА був в середньому в 1,44 рази нижче норми ($P < 0,01$), тобто понижувався до $(10,3 \pm 0,13)\%$ ($P < 0,01$), показник ІП понижувався до $(12,2 \pm 0,3)\%$, що було у середньому в 2,05 рази нижче відповідного показника норми ($P < 0,001$).

Отже, отримані дані стосовно стану ФАМ в обстежених хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ дають підставу для висновку, що до початку проведення лікування, має місце суттєве пригнічення усіх проаналізованих показників ФАМ, особливо ФЧ та ІП, що свідчить як про значне зменшення спроможностей моноцитів/макрофагів обстежених пацієнтів до фагоцитозу, так і про незавершеність фагоцитарної реакції, а в цілому – про падіння функціональної активності СФМ. Оскільки відома значущість клітин СФМ не лише в процесах фагоцитозу, а також продукуванні лізоциму, цитокінів, інтерферонів та інших біологічно активних факторів [3], можна вважати, що пригнічення СФМ негативно впливає на патогенетичні та саногенетичні механізми у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

Повторне дослідження ФАМ було здійснено після завершення основного курсу лікування, тобто перед випискою хворих зі стаціонару. Після завершення загальноприйнятого лікування у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, відзначено певне підвищення значень вивчених показників ФАМ, але в цілому показники функціональної активності СФМ залишалися вірогідно нижчим за норму. Так, ФІ підвищився у порівнянні з вихідним у 1,3 рази та становив $(21,5 \pm 0,9)\%$, що однак було в 1,23 рази менш відповідного показника норми; ФЧ у цих хворих підвищилося відносно вихідного його значення в 1,25 рази і становило $3,0 \pm 0,15$, що однак було в 1,33 рази менше норми ($P < 0,05$). ІА у пацієнтів, які отримували загальноприйняте лікування на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, підвищився до $(12,4 \pm 0,15)\%$, що все ж таки було менше норми у середньому в 1,19 рази ($P < 0,05$). ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування становив $(18,5 \pm 0,4)\%$, що було нижче норми в 1,35 рази ($P < 0,05$).

В клінічному плані, у 34 хворих (85%) по завершенню курсу загальноприйнятого лікування залишилися скарги на печію та періодичний дискомфорт за грудиною. Це свідчить про наявність нестійкої ремісії ГЕРХ та необхідність подальшого проведення медичної реабілітації хворих.

Отже, проведення загальноприйнятої терапії у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, має певний позитивний вплив на вивчені клінічні та імунологічні показники, зокрема на функціональну активність

СФМ, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників. Тому можна вважати перспективним вивчення ефективності застосування в комплексі терапевтичних заходів у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, додатково лікарських засобів, які володіють імуноактивними властивостями, що в патогенетичному плані може сприяти відновленню імунологічного гомеостазу, та поперед усього, відновленню функціональної активності СФМ, а в клінічному відношенні – досягненню стійкої ремісії ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

Висновки

1. При імунологічному обстеженні у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ виявлено порушення імунного гомеостазу, зокрема пригнічення функціональної активності СФМ, що характеризується зниженням показників ФАМ - ФІ був знижений в середньому в 1,59 рази стосовно норми, ФЧ було нижче норми в середньому в 1,67 рази, ІА до початку лікування був нижче норми в середньому в 1,44 рази, ІП в середньому в 2,05 рази. В цілому отримані дані свідчать про пригнічення фагоцитарних механізмів СФМ та недостатність процесу завершеного фагоцитозу в цілому.

2. Проведення загальноприйнятої терапії у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, має певний позитивний вплив на функціональну активність СФМ, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників, тому фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми: ФІ в 1,23 рази, ФЧ - в 1,33 рази, ІА - в 1,19 рази, ІП - в 1,35 рази.

3. Виходячи з отриманих нами даних, перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності імуноактивних препаратів, спрямованих на відновлення імунологічного гомеостазу, зокрема на підвищення функціональної активності СФМ, особливо індексу перетравлення ФАМ, в обстежених хворих з коморбідною патологією у вигляді ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

Література

1. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17-21.

2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

3. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 « Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – Київ: Велес, 2007. – С. 105-146.

4. Порівняні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2007-2008 рр. / За ред. Ю.І. Феценка. – Київ, 2009 – 47 с.

5. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.] – Київ, 2005. – 56 с.

6. Степанов Ю.М. Новые возможности и перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.М. Степанов, И.Я. Будзак, Мохамед Арби // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6 (38). – С. 30-35.

7. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

8. Фадеенко Г.Д. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ / Г.Д. Фадеенко, М.О. Бабак, Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4. – С. 4-7.

9. Феценко Ю.І. ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения / Ю.І. Феценко // Здоров'я України. – 2009. – № 9/1. – С. 3-4.

10. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3-9.

11. Філіппов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіппов // Новості медицини і фармації. – 2008. – № 239. – С. 6-7.

12. Чучалин А.Г. Современный взгляд на хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин, С.И. Овчаренко // Врачебное дело. – 2006. – № 5. – С. 4-10.

13. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // Лабораторное дело. – 1990. – № 9. – С. 27-29.

14. Agashe A. Study of pulmonary (lung) functioning at of Dust in India using spirometric testing / A. Agashe, V.S. Deshpande // J. Environ. Sci. Eng. – 2010. – Vol. 52, № 2. – P. 163-166.

15. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 672-688.

16. Leone A. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cut off value and duration / A. Leone, M. Tonini, P. Dominici // Dig. Liver. – 2010. – Vol. 42, № 11. – P. 785-790.

Резюме

Ермоленко О.В., Соцька Я.А. Показники системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на гастроэзофагеальну рефлексну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень.

У хворих на гастроэзофагеальну рефлексну хворобу, на тлі хронічного обструктивного захворювання легень до початку лікування наголошується пригнічення показників, що характеризують функціональний стан системи фагоцитуючих макрофагів. При лікуванні загальноприйнятими засобами відмічається підвищення вивчених показників, проте їхнє значення вірогідно відрізняється від норми, що свідчить про збереження порушень імунологічного гомеостазу, зокрема недостатності фагоцитарних механізмів. Зроблено висновок стосовно доцільності вивчення ефективності застосування препаратів з імуноактивними властивостями при данній коморбідній патології.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлексна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, система фагоцитуючих макрофагів, патогенез.

Резюме

Ермоленко А.В., Соцкая Я.А. Показатели системы фагоцитирующих макрофагов у больных гастроэзофагеальной рефлексной болезнью на фоне хронического обструктивного заболевания легких.

У больных гастроэзофагеальной рефлексной болезнью на фоне хронического обструктивного заболевания легких, до начала лечения отмечается угнетение показателей, которые характеризуют функциональное состояние системы фагоцитирующих макрофагов. При лечении общепринятыми средствами отмечается повышение изученных показателей, однако их значения достоверно отличаются от нормы, что свидетельствует о сохранении нарушений иммунологического гомеостазу, в частности недостаточности фагоцитарных механизмов. Делается вывод о целесообразности изучения эффективности применения препаратов с иммуноактивными свойствами при данной коморбидной патологии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлексная болезнь, хроническое неструктивное заболевание легких, система фагоцитирующих макрофагов, патогенез.

Summary

Ermolenko O.V., Sotskaya Y.A. The system of phagocytic macrophages state at the patients with gastroesophageal reflux disease on background of chronic obstructive lung disease.

For the patients with gastroesophageal reflux disease on background of chronic obstructive lung disease, before treatment was detected the remission indexes which characterize the of system of phagocytic macrophages functional state. At treatment the generally accepted facilities the increase of the studied indexes is marked, however much their value for certain differs from a norm which testifies to the maintenance of violations of immunological homeostasis and expedience of preparations with immunoactive properties application.

Key words: gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive lung disease, system of phagocytic macrophages, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак