

© О.І. Лях, 2021

УДК 616.24-002.2-008.6-08

## Можливості корекції дисбалансу цитокінів та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ

О.І. Лях

*Ужгородський національний університет, медичний факультет №2, кафедра внутрішніх хвороб, Ужгород*

### Реферат

У даній статті наведені результати досліджень, присвячених проблемі ведення та лікування поєднаної патології ХОЗЛ у асоціації з ГЕРХ. Проведено оцінку ефективності комплексної терапії із включенням препарату ребаміпід на дисбаланс цитокінів та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ.

**Ключові слова:** ендотелій, простагландин E2, хронічне обструктивне захворювання легень, ребаміпід.

### Possibilities of correction of cytokine imbalance and endothelial dysfunction in patients with COPD with combined GERD

О.І. Lyakh

*Uzhhorod National University, Medical Faculty №2, Department of Internal Medicine, Uzhhorod*

### Abstract

This article presents the results of research on the management and treatment of combined pathology of COPD in association with GERD. The effectiveness of complex therapy with the inclusion of rebamipide on cytokine imbalance and endothelial dysfunction in patients with COPD with combined GERD was evaluated.

**Вступ.** ХОЗЛ є прогресуючим захворюванням, що проявляється переважно такими легеневиими синдромами: мукоциліарна недостатність, бронхіальна обструкція, емфізема легень та загальний інтоксикаційний синдром [14]. У хворих на ХОЗЛ, окрім легневих проявів, визначаються і позалегеві, в патогенезі яких має місце імунологічне запалення, що веде до хронічної гіпоксії тканин та призводить до порушення роботи всіх органів і систем [9]. У редакції Глобальної ініціативи з діагностики та лікування ХОЗЛ (GOLD, 2011), у самому його визначенні підкреслено, що коморбідні стани впливають на загальну тяжкість захворювання [1].

Реалізацію більшості ланок патогенезу різних захворювань спричиняє порушення функції ендотелію [10]. Ендотелій відіграє ключову роль у стимуляції судинного тону, продукує вазоактивні речовини та бере участь у процесах гомеостазу, гемостазу і запалення. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це порушення регуляції тону судин внаслідок змін синтезу біологічно активних речовин, зокрема вазодилаторів (оксиду азоту, NO) та вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ET-1). ET-1 – це біологічно активний пептид широкого спектра дії, що є одним із найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію [13].

До факторів ризику пошкодження ендотелію відносять запалення із підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (ФНП-а, ІЛ-8). Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є частою супутньою патологією ХОЗЛ [8], при якій спостерігаються дисбаланс цитокінів та дисфункція ендотелію [2, 5].

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 ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ ці механізми також порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування даної поєднаної патології [4]. Як при ХОЗЛ, так і при супутніх гастропатіях відбувається збільшення рівня прозапальних цитокінів, таких як ФНП-а, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8 та інтерферону- $\gamma$  у 15–20 разів. При регенераторно-відновлювальних процесах відбувається посилене утворення ІЛ-4, простагландину F $2\alpha$  [12]. Хронічне обструктивне захворювання легень характеризується істотним наростанням кількості макрофагів, нейтрофілів, CD8 + Т-лімфоцитів у системному кровотоці та в ділянці запалення, де основними медіаторами запального процесу є лейкотрієн В $4$ , ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  [4,11].

Наведені дані свідчать, що поєднана патологія травного каналу та бронхо-легеневого апарату є складним патологічним процесом. Вона вимагає більш глибокого вивчення пошуку нових альтернативних методів лікування, оскільки даних щодо вдалої комбінації ліків, які б одночасно впливали на всі ланки патогенезу ХОЗЛ та ГЕРХ досі ще не знайдено.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив комплексної терапії із включенням препарату ребаміпід на дисбаланс цитокінів та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилось 60 хворих, котрі лікувались у пульмонологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» із діагнозом ХОЗЛ II гр. В у поєднанні з ГЕРХ. Середній вік обстежуваних складав 55 $\pm$ 1,64 року. Серед обстежуваних пацієнтів за статтю перева-

жали чоловіки – 70,0 % (42 із 60). Усі обстежувані підписували інформовану згоду, методологія якої відповідає Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року та була затверджена локальною комісією УжНУ з біоетики (Протокол №1 від 10.01.2020). Критеріями включення у дослідження був підтверджений діагноз хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD II) та або ГЕРХ і вік більше 40 і менше 70 років.

Критерії виключення: вік молодше 18 і старше 70 років, прийом кортикостероїдів per os, наявність супутніх захворювань органів дихання, травлення, серцево-судинної системи, злоякісні новоутворення, відмова хворого від дослідження.

Діагноз ХОЗЛ підтверджений згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» та положеннями, сформульованими в документі GOLD [2011] [6]. Діагноз ГЕРХ виставляли при наявності відповідних скарг та результатів інструментальних досліджень – позитивного тесту з рабепразолом, фіброгастроуденоскопії (ФГДС) і інтрагастральної рН-метрії з урахуванням Монреальського консенсусу (2006), Гштадтського керівництва зі стратегії лікування ГЕРХ і МКХ-10, а також відповідно до вітчизняних протоколів надання медичної допомоги (наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року) [7].

Загальноклінічні, біохімічні та серологічні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЗОКЛ імені Андрія Новака, ОКІЛ м. Ужгорода та комерційних лабораторіях («Діла» та «Сінево»). ФЕГДС виконано за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором «Pentax» EPM-3300, під час якого виявляли будь-які патологічні зміни стравоходу та/або шлунка та ступінь варикозного розширення вен стравоходу. У всіх хворих на ХОЗЛ+ГЕРХ та у 30 здорових осіб контрольної групи досліджували вміст ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN $\gamma$ , ІFN $\gamma$ / ІЛ-4, ТНФ- $\alpha$ , ендотеліну-1 та простагландин Е2 у сироватці крові методом ІФА з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методик, запропонованих

виробниками: BIOSOURCE (США) та DRG (Німеччина). Підрахунок результатів здійснювали за допомогою приладу Stat Fax (США).

У рамках проведеного дослідження оцінювалася ефективність комплексної терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ. Усі хворі отримували базисне лікування ХОЗЛ відповідно до існуючих вітчизняних і міжнародних рекомендацій, що включало бета-2-агоністи тривалої дії, антихолінергічні засоби тривалої дії, а також бета 2-агоністи короткої дії в залежності від потреби.

Залежно від завдань та варіантів фармакотерапії хворі розділені на дві групи. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Група 1а (n=34) отримувала комплексну терапію, яка складалася з базисної терапії ХОЗЛ в поєднанні з антирефлюксною із застосуванням рабепіміду, а група 1б (n=26) – базисну терапію ХОЗЛ в поєднанні з антирефлюксною без застосування рабепіміду.

Антирефлюксна терапія включала: призначення інгібітора протонної помпи (ІПП) – рабепразолу в дозі по 20 мг вранці, за 30 хв до їди, протягом 8 тижнів з переходом на терапію «на вимогу» та ітоприда гідрохлорид по 50 мг 3 рази на добу протягом 1 місяця. Рабепімід призначали по 100 мг 3 рази на добу протягом 1 місяця.

Ефективність проведеної терапії оцінювали на за динамікою клінічного перебігу хвороби та показників цитокінів і ендотеліальної дисфункції: ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN $\gamma$ , ІFN $\gamma$ / ІЛ-4, ТНФ- $\alpha$ , ендотеліну-1, простагландину Е2.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** При вивченні отриманих лабораторних даних встановлено, що у пацієнтів групи 1а і 1б до лікування спостерігається підвищення всіх гострофазових та прозапальних показників порівняно з контрольною групою, де всі ці показники перебували в межах норми при  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

Динаміка показників цитокінів у результаті проведеного лікування

Показник	До/ Після (1/2)	Група 1а (n=34)	Група 1б (n=26)	Контрольна група (n=30)
Лейкоцити 10*12/л	1	12,1±0,6	13,2±1,1	6,5±1,3
	2	7,3±0,7	9,2±0,8	6,3±1,2
Нейтрофіли %	1	73,2±2,4	74,1±2,6	67,2±3,1
	2	67,2±1,7	68,1±1,6	69,1±2,8
ШОЕ мм/год	1	16 ±3,2	15 ±3,7	6±4,1
	2	11 ±1,2	10 ±2,5	5±3,5
СРП мг/л	1	14,3±2,8	16,2±2,5	3,3 ±1,5
	2	3,3±0,6	3,4±0,8	2,1 ±1,9
ІЛ-4, пг/мл	1	10,4±2,1	13,5±0,5	4,1±0,6
	2	7,4±1,1	8,5±0,7	3,2±0,4

Продовження таблиці 1

Інтерферон гамма (IFN $\gamma$ ) пг/мл	1	118,2 $\pm$ 11,8*	120,1 $\pm$ 11,9*	12,1 $\pm$ 1,1
	2	21,1 $\pm$ 3,8	24,2 $\pm$ 5,5	13,2 $\pm$ 2,3
IFN $\gamma$ / ІЛ-4	1	23,7 $\pm$ 11,2*	29,3 $\pm$ 9,2*	7,1 $\pm$ 1,4
	2	6,6 $\pm$ 3,2	9,2 $\pm$ 2,2	6,7 $\pm$ 1,3
ІЛ-6, пг/мл	1	17,4 $\pm$ 1,3*	18,5 $\pm$ 0,8*	6,8 $\pm$ 1,7
	2	7,1 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 1,3	5,3 $\pm$ 1,4

Примітки: \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ); а – до лікування; б – після лікування.

Також у хворих вищевказаних груп спостерігалось підвищення майже у 10 разів рівня IFN $\gamma$  у порівнянні з контрольною групою, що припускає активізацію клітинної ланки імунітету при поєднаній патології. Підвищене майже у 3 рази співвідношення між IFN $\gamma$ / ІЛ-4 свідчить про наявність дисбалансу в імунній системі у хворих із супут-

ньою ГЕРХ. У групах 1а і 1 б – виявлено підвищення прозапального цитокіну ІЛ-6 у 2 рази в порівнянні з групою контролю, що провокує надмірну і нерегульовану імунну відповідь, яка в свою чергу підтримує хронічне запалення навіть у періоді ремісії.

Таблиця 2

Показники ендотелію та рівня простагландину E2 до і після лікування

Показники	До/після	Група 1а (n=34)	Група 1б (n=26)	Контрольна група (n=30)
Ендотелін-1 (ЕТ-1), пг/мл	1	15,2 $\pm$ 1,1*	16,3 $\pm$ 0,3*	3,9 $\pm$ 0,2
	2	4,9 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,4
Простагландин E2, пг/мл	1	490,4 $\pm$ 101,1*	510,5 $\pm$ 183,5*	1470,1 $\pm$ 102,4
	2	1300,3 $\pm$ 193,2	1188,1 $\pm$ 164,1	1500,3 $\pm$ 104,1

Примітки: \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ); а – до лікування; б – після лікування.

Щодо рівнів ендотеліну-1 у сироватці хворих, виявлено його підвищення у 4 рази у групах з коморбідною ГЕРХ, в порівнянні з групою порівняння, що є показником ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ поєднаною з ГЕРХ, відповідно при  $p < 0,05$ .

Вміст простагландину E2 в сироватці крові пацієнтів групах 1а і 1б був у 3 рази нижчим, ніж у пацієнтів групи 2, що вказує на зниження захисних властивостей слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, відповідно при  $p < 0,05$ .

Після проведеного лікування у пацієнтів спостерігається клінічно значуще зниження показників системного запалення, що краще видно в групі з застосуванням ребаміпіду.

Таким чином, антирефлюксна терапія у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ усуває основний патогенетичний фактор (кислотний рефлюкс), який є активатором запального процесу в стравоході і дихальних шляхах.

**Висновки.** 1. Застосування препарату ребаміпід у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ позитивно впливає на дисбаланс цитокінів та усуває дисфункцію ендотелію за вмістом ЕТ-1 і NO.

2. Комплексна антирефлюксна терапія із включенням препарату ребаміпід сприяє не тільки зменшенню симптомів ГЕРХ, а і проявляє тенденцію до нормалізації показників функції зовнішнього дихання, тим самим покращує перебіг ХОЗЛ.

### Список використаної літератури

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Хронічне обструктивне захворювання легень. Київ. 2020. [http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova\\_hozl\\_2020.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf)
2. Бобик Л. Р., Левинська, Н. І., Піддубна, А. А., Вісвятник, В. В., & Сажин, Н. І. (2018). Метаболічні особливості ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Young*, 63(11).
3. Горшкова А. А. (2020). Helicobacter pylori-асоційований гастрит у дітей. *Forcipe*, 3(S), 643-644
4. Єрмоленко О. В. (2014). Динаміка клінічних проявів та показників стану енергетичного метаболізму у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології, (1), 106-119.
5. Лемко О. І., Вантюх Н. В. (2017). Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень Частина II. № 2. С. 91-97. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ\\_2017\\_2\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2017_2_17).

6. Наказ МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» : [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc166218.html>.
7. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба». [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131031\\_0943.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131031_0943.html)
8. Островський М. М., Корж Н. В. (2019). Маркери системного запалення та надмірна маса тіла у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із III ступенем бронхообструкції. *Астма и Аллергия*, (2), 10-16.
9. Тодоріко Л. Д. (2019). Формування системних проявів та визначення предикторів прогресування при хронічному обструктивному захворюванні легень за результатами факторного аналізу. *Український пульмонологічний журнал*, (1), 49-54.
10. Фадєєнко Г. Д., Гальчінська В. Ю., Чернова В. М., Кушнір І. Е., & Соломенцева Т. А. (2016). Роль дисфункції ендотелію в розвитку та прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Сучасна гастроентерологія*, (6), 12-17.
11. Хренов А. А., Федосеева В. М., & Шинкаревский П. В. (2017). Влияние хронической бронхообструктивной патологии и длительного стажа табакокурения на эндотелиальную дисфункцию у больных с h. рyлогі-негативними ерозиями желудка. *Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Биологические науки*, (1), 101-104.
13. Davenport A. P., Hyndman K. A., Dhaun N., Southan C., Kohan D. E., Pollock J. S.,... & Maguire J. J. (2016). Endothelin. *Pharmacological reviews*, 68(2), 357-418.
14. Jones P. W., Adamek L., Nadeau G., & Banik N. (2013). Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *European Respiratory Journal*, 42(3), 647-654.
15. Khan H. N., Suleman A., Ullah R., Abdullah A., & Naz S. (2018). Gastro Oesophageal Reflux Diseases In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 30(1), 64-66.

**Стаття надійшла до редакції: 5.04.2021 р.**