

Лях Олеся Іванівна,
 асистент кафедри внутрішніх хвороб
 медичного факультету № 2
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
olesya.lyakh@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0003-1539-5407>
 м. Ужгород, Україна

Патогенетичні механізми хронічного обструктивного захворювання легень у коморбідності з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Вступ. Питання коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою як взаємозумовлених патологічних станів привертає дедалі більшу увагу.

Мета роботи: вивчення патогенетичних механізмів поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріали і методи: Нами сформовано 3 групи пацієнтів: 1 група (n=60) – пацієнти з ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ, 2 група (n=42) – пацієнти з ХОЗЛ без ознак ГЕРХ, які знаходилися на лікуванні у пульмонологічному відленні з приводу загострення захворювання та 3 група (n=36) – хворі на ГЕРХ, які лікувалися амбулаторно. Усім хворим проведено загальноклінічні дослідження та визначення ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN γ , ІFN γ /ІЛ-4, TNF-альфа та рівнів пепсиногенів і білірубину в слині.

Результати досліджень: У пацієнтів з супутньою ГЕРХ виявлено значне підвищення гострофазових показників в сироватці крові. Підвищення активності цитокіну ІЛ-6 та ІFN γ свідчить, про активізацію клітинної ланки імунітету, з нерегульованою імунною відповіддю, що підтримує хронічне запалення в бронхах навіть у період ремісії. Виявлення кореляційних зв'язків між концентрацією загального білірубину в слині зі зниженням показників функції зовнішнього дихання, а саме ФЖЄЛ, ОФВ-1, а також з наявністю задишки дозволяє розглядати білірубін як один з можливих маркерів рефлюксу і респіраторного запалення в бронхах, аж до розвитку обструкції. Позитивна кореляція пепсиногена-1 в слині з алергічним анамнезом, а пепсиногену-2 з кашлем, задишкою і тютюнопалінням, і негативна кореляція пепсиногена-1 зі значенням ОФВ1 /ФЖЄЛ, дозволяє вважати пепсиноген-1 і пепсиноген-2 маркерами неекстремального рефлюксу і респіраторного запалення.

Висновки: Визначення вмісту пепсиногенів 1 і 2 та білірубину в слині є неінвазивними методами виявлення дуодено-гастроєзофагеального і ларинго-фарингеального рефлюксу у пацієнтів з наявною ГЕРХ

Ключові слова: пепсиноген-1, білірубін, хронічне обструктивне захворювання легень, кислотний рефлюкс.

Liakh Olesia Ivanivna, Assistant of the Department of Internal Medicine, faculty of Medicine No.2, Uzhgorod National University, olesya.lyakh@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1539-5407>, Uzhhorod, Ukraine

Pathogenetic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease in comorbidity with gastroesophageal reflux disease

The issue of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease with gastroesophageal reflux disease as mutually determined pathological conditions is attracting more and more attention.

The aim of the research: to study the pathogenetic mechanisms of the combined course of chronic obstructive pulmonary disease with gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods: We formed 3 groups of patients: 1 group (n=60) – patients with COPD in combination with GERD, 2 group (n=42) – patients with COPD without signs of GERD, who were treated in the pulmonology department for exacerbation of the disease and group 3 (n=36) – patients with GERD who were treated on an outpatient basis. All patients underwent general clinical examinations and determination of IL-4, IL-6, IFN γ , IFN γ /IL-4, TNF-alpha, pepsinogen and bilirubin levels in saliva

Results and Discussion. In patients with concomitant GERD, a significant increase in acute phase indicators in blood serum was found. An increase in the activity of IL-6 and IFN γ cytokines indicates the activation of the cellular link of immunity, with an unregulated immune response that supports chronic inflammation in the bronchi even during remission. The detection of correlations between the concentration of total bilirubin in saliva with a decrease in external respiratory function indicators, namely FJEL, FEV-1, as well as with the presence of shortness of breath allows considering bilirubin as one of the possible markers of reflux and respiratory inflammation in the bronchi, up to the development of obstruction. The positive correlation of pepsinogen-1 in saliva with an allergic history, and pepsinogen-2 with cough, shortness of breath, and smoking, and the negative correlation of pepsinogen-1 with the value of FEV1/FJEL, allows us to consider pepsinogen-1 and pepsinogen-2 as markers of non-acid reflux and respiratory inflammation.

Conclusions: Determination of the content of pepsinogens 1 and 2 and bilirubin in saliva are non-invasive methods of detecting duodeno-gastroesophageal and laryngo-pharyngeal reflux in patients with existing GERD

Key words: pepsinogen-1, bilirubin, chronic obstructive pulmonary disease, acid reflux.

У загальній структурі захворюваності значний відсоток від усіх хвороб складають хвороби органів дихання. За загальними даними їх питома вага складає близько 60% [1]. Це зумовлено збільшенням кількості неспецифічних захворювань легень, і особливо

звертає на себе увагу зростання кількості хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Згідно даних ВООЗ ХОЗЛ відноситься до захворювань з високим рівнем соціального тягаря [2]. Прогресування ХОЗЛ супроводжується розвитком патологічних

процесів в різних органах, в тому числі, травної системи. Наявність супутньої патології у хворих на ХОЗЛ підвищує ризик загострень, госпіталізацій та інвалідизації, зменшує їх активність, погіршує якість життя та виживаність, і тому має важливе прогностичне значення [3]. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – одне з найпоширеніших гастроентерологічних захворювань у загальній популяції. Поширеність ГЕРХ у популяції визначається в межах 7–20%, в країнах Заходу – коливається в середньому між 10% та 25%. Питання коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) як взаємозумовлених патологічних станів привертає дедалі більшу увагу. За різними даними, ці захворювання поєднуються у 25 — 60 % випадків [4,5]. Присутність ГЕРХ при ХОЗЛ є обтяжуючим фактором в перебігу останнього. Згідно даних численних досліджень, наявність ГЕРХ пов'язана з погіршенням якості життя у даної когорти пацієнтів, посиленням симптоматики, погіршенням функції зовнішнього дихання, що призводить до частіших загострень ХОЗЛ [6,7,8,9].

Виникнення ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ може бути як первинно-незалежних захворювань (через поєднані ураження слизових оболонок дихальної і травної системи, що пов'язано з однонаправленими метаболічними і алергічними змінами та порушеннями регуляції нервової, імунної та ендокринної систем) і як первинно-залежних патологічних процесів (коли обструкція легень при появі ГЕРХ може посилюватися внаслідок мікроаспірації шлункового вмісту в трахею і бронхи, а також в процесі стимуляції рецепторів *n.vagus* дистальної частини стравоходу; з іншого боку, сама патологія легеневої системи, провокуючи кашель, призводить до зміни внутрішньогрудного тиску і, отже, до зниження тону нижнього сфінктеру стравоходу, що є одним з патогенетичних чинників формування ГЕРХ [10,11].

Мікроаспірація вмісту шлунку і соляна кислота є лише одним з багатьох факторів, які можуть викликати респіраторні пошкодження. Іншими пошкоджуючими факторами можуть бути пепсиноген, пепсин, панкреатичні ферменти і жовчні кислоти / солі [12]. При цьому, аспірація дуоденогастрального вмісту може супроводжуватися не тільки кашлем, а й гострим респіраторним дистрес-синдромом. У зв'язку з цим необхідно відзначити, що верхні відділи травної системи (глотка) і респіраторного тракту (гортань і бронхи) більш чутливі до дії рефлюксу, ніж слизова оболонка стравоходу [13]. Ларинго-фарингеальний рефлюкс, який є результатом впливу різних компонентів шлункового і дуоденального рефлюксу на слизову оболонку глотки, гортані і респіраторного тракту, вважається одним з найбільш ймовірних передбачуваних механізмів позастравохідних ускладнень ГЕРХ. Це можна пояснити тим, що глотка і гортань надзвичайно чутливі до слабокислотних рефлюксів, особливо при наявності пепсину. Не викликає сумнівів той факт, що пепсин буде чинити більший шкідливий дію на респіраторний епітелій при кислому рефлюксі. Однак, асоціація пепсину із запаленням ларингеального епітелію при невисокотонних формах ГЕРХ спостерігалася навіть у пацієнтів, що

приймали високі дози ІПП. Раніше передбачалося, що пепсин викликає ушкодження тільки через протеолітичну активність. Однак подальші дослідження показали, що пепсин захоплюється ларингеальними епітеліальними клітинами шляхом ендцитозу. Це показує новий механізм пошкодження клітини, який передбачає розробку нових методів лікування рефлюксної хвороби, тобто застосування антагоністів рецепторів і/або інгібіторів пепсину [14]

Вищевказані дані, надають очевидні докази ролі ГЕРХ у виникненні хронічної обструктивної хвороби легень, проте до цих пір залишається багато спірних і невирішених питань. Продовжують активно обговорюватися механізми розвитку і патогенезу цих двох захворювань, методи діагностики, раціональні схеми лікарської терапії.

Необхідність поглибленого вивчення патогенетичних механізмів паралельного розвитку ХОЗЛ і ГЕРХ захворювань (з визначенням активності цитокінової системи) визначає наукову і практичну актуальність даного дослідження.

Мета роботи: вивчення патогенетичних механізмів поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріали і методи: Під спостереженням знаходилося 138 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні в пульмонологічному стаціонарі через загострення ХОЗЛ та амбулаторному лікуванні у лікаря-гастроентеролога.

Дослідження проведені за згодою хворих, а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією, а учасники його були ознайомлені і підписували погоджувальний лист при поступленні в стаціонар, структура якого відповідає офіційно прийнятій.

Критерії включення: хворі із загостренням ХОЗЛ стадія 2 (GOLD II), вік > 40 років, об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) складало <60 % від належного і відношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1/ФЖЄЛ) <70 %, приріст ОФВ1 після інгаляції β_2 -агоністом короткої дії менше 12 % в порівнянні з вихідним значенням.

Критеріями виключення з дослідження були хворі на злоякісні новоутворення, системні захворювання сполучної тканини, блокади серця, вроджені вади розвитку та серцева недостатність вище II-го функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів.

У свою чергу, діагноз ХОЗЛ підтверджений згідно з наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" та положеннями, сформульованими в документі GOLD [2017] [23, 24]. Діагноз гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) виставлявся при наявності відповідних скарг та ФЕГДС та рН-метрії у хворого (наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року).

Нами було сформовано 3 групи пацієнтів: 1 група (n=60) – пацієнти з ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ, 2 група

(n=42) – пацієнти з ХОЗЛ без ознак ГЕРХ, які знаходилися на лікуванні у пульмонологічному відділенні з приводу загострення захворювання та 3 група (n=36) – хворі на ГЕРХ, які лікувалися амбулаторно. Хворі були однорідні за віком, стадією захворювання і тривалістю хвороби. Середній вік обстежуваних склав $55 \pm 1,64$. Серед обстежуваних пацієнтів за статтю переважали чоловіки – 78,3% (108 із 138).

Усім хворим проведено загальноклінічні та лабораторно-інструментальні методи дослідження: ЗАК, гострофазових показників, ЕКГ, ЕхоКС, спірометрію, пульсоксиметрію, загальний аналіз харкотиння (ЗАХ). Також у пацієнтів проводилося додаткове визначення ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN γ , ІFN γ / ІЛ-4, ТНФ-альфа та рівнів пепсиногенів і білірубину в слині.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою Jamovi, версія 2.0.0, використовуючи парний t-критерій Стьюдента, χ^2 -тест Пірсона та точний критерій Фішера, залежно від типу вихідних даних. Середні значення числових даних були представлені як $M \pm SD$. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Вілкі. Критичним рівнем надійності вважали $\alpha = 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення: Проведено оцінку клінічної характеристики пацієнтів з поєднаною патологією (ХОЗЛ з ГЕРХ), яких було відібрано у кількості 60 хворих (48 чоловіків і 12 жінок). У віковому діапазоні обстежено пацієнтів від 44 до 59 років, середній вік дорівнював $55 \pm 1,64$ роки (у жінок – $57 \pm 0,9$ роки, а чоловіків – $54 \pm 1,2$ роки).

Провідним симптомами захворювання були респіраторні симптоми, а саме задишка у 59 із 60 пацієнтів (98,3%) і кашель у 57 із 60 пацієнтів (95,0%). Задишка виникала під час фізичних навантажень у 49 із 60 (81,7%) пацієнтів, а в спокої у 11 із 60 (18,3%) відповідно, при $p < 0,05$. Найчастішим видом кашлю був малопродуктивний – у 30 із 60 (51,7%) хворих, який посилювався при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне та при прийомі їжі, інтенсивність була однаковою протягом доби. Наявність мокротиння виявлено у 43 із 60 (71,7%) хворих. При макроскопічному обстеженні мокроти харкотиння було

слизове, в'язкої консистенції, білого кольору у 17 із 60 (28,3%) хворих, що викликало труднощі при відкашлюванні. Відчуття скутості в грудній клітці з неможливістю повноцінно здійснити видих знайдено у 40 із 60 (66,6%) хворих. Також пацієнтів турбували скарги на утруднення дихання, особливо вночі з посиленням задишки у 38 із 60 (63,3%) пацієнтів, слабкість і зниження толерантності до фізичних навантажень, що обмежували працездатність у 52 із 60 (86,6%) хворих. Біль в грудній клітці, який посилювався після кашлю мали 18 із 60 (30%) хворих.

У хворих з ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ серед гастроентерологічних симптомів переважали печія у 30 із 60 (50%) і/або відрижка кислим у 33 із 60 (55,5%), ком у горлі у 31 із 60 (51,6%) випадків пацієнтів при $p < 0,01$, а також дисфагія у 28 із 60 (46,6%) випадків пацієнтів при $p < 0,05$. Позастраховідні прояви ГЕРХ виявлено у 26 із 60 (43,3%) пацієнтів з ХОЗЛ, що проявляється – першінням у горлі у 7 із 60 (11,6%), охриплістю голосу у 4 із 60 (6,6%), малопродуктивним кашлем, який посилюється вночі у 14 із 60 (23,3%), загрудинними болями по ходу стравоходу та перебоями в роботі серця у 2 із 60 (3,3%).

Позитивний сімейний алергологічний анамнез був виявлений у 19 із 60 (31,7%), серед жінок – у 4 із 60 (6,7%), серед чоловіків – у 15 із 60 (25,0%).

До тютюнопаління були схильні 51 із 60 (85,0%) пацієнтів, з них у 45 із 60 (75,0%) чоловіків і у 3 із 60 (5,0%) жінок. Стаж куріння за індексом курця склав $22 \pm 2,48$ роки; у чоловіків 22 ± 4 і у жінок $21 \pm 5,3$ роки відповідно.

У більшості хворих з поєднаною патологією спостерігалось перевищення верхньої межі норми ІМТ у 42 із 60 (70,0%).

У таблиці 1 подано порівняльну характеристику пацієнтів з ХОЗЛ і ГЕРХ та пацієнтів з ізольованою ХОЗЛ.

При порівнянні груп за статтю, віком і стажом куріння не виявлено статистично значущих відмінностей у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ГЕРХ ($p > 0,05$). У пацієнтів з симптомами ГЕРХ в порівнянні з пацієнтами без ГЕРХ спостерігалася більш висока

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Ознака	1 група (n=60) ХОЗЛ + ГЕРХ		2 група (n=42) ХОЗЛ	
	ч	Ж	ч	Ж
Стать чоловіки/жінки (абс. / %)	48/80,0	12/20,0	32/76,2	10/27,8
Вік (роки)	$54 \pm 1,2$	$57 \pm 0,9$	$53 \pm 2,1$	$56 \pm 1,6$
Курці (абс. / %)	45/75,0	3/5,0	30/71,4	4/9,5
Стаж куріння (індекс курця) (роки)	$22 \pm 4,7$	$21 \pm 5,3$	$23 \pm 6,6$	$24 \pm 3,4$
Індекс маси тіла (ІМТ) (кг)/ріст(м) ² 18,5-24,9 (абс. / %)	10/16,7	1/1,7	16/38,1	4/9,5
Індекс маси тіла (ІМТ) (кг)/ріст (м) ² 25,0-29,9 (абс. / %)	26/43,3	6/10,0	11/26,2	3/7,1
Індекс маси тіла (ІМТ) (кг)/ріст (м) ² понад 30 (абс. / %)	12/20,0	5/8,3	5/11,9	3/7,1
Частота загострень на рік	$2,1 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,3$
Частота госпіталізацій на рік	$1,7 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5$

Примітка. Достовірність різниці: * – в порівнянні з хворими групи 2 при $p < 0,05$

Оцінка лабораторних показників у групах

Показник	Групи хворих		
	Група 1 ХОЗЛ + і ГЕРХ (n=34)	Група 2 ХОЗЛ (n=26)	Група 3 ГЕРХ (n=36)
Лейкоцити 10*12/л	12,3±1,3*	11,2±0,8	6,5±1,3
Нейтрофіли %	74,1 ±2,6	72,2±2,1	67,2±3,1
Лімфоцити %	15,2 ±2,4	18,2 ±1,1	19,2±1,1
ШОЕ мм/год	18 ±3,4	16±2,3	6±4,1
СРП мг/л	15,3 ±1,8	14,3 ±1,2	3,3 ±1,5
Прокальцитонін нг/мл	0,1±0,03*	0,04±0,02	0,03 ±0,01
ІЛ-4, пг/мл	12,7±1,3*	9,8±1,1	4,1±0,6
Інтерферон гамма (IFN γ) пг/мл	346,2±13,5*	289±14,8	126,9±12,4
IFN γ / ІЛ-4	28,3±3,2*	15,1±4,1	7,1±1,4
ІЛ-6, пг/мл	17,3±2,2	14,3±2,4	6,8±1,7
ФНП-а пг/мл	10,1±3,4	13,1±2,5	5,4±1,4

Примітка: Достовірність різниці: * – в порівнянні з хворими групи 2 і 3 при $p < 0,05$, ** – в порівнянні з хворими групи 1 і 3 при $p < 0,05$

Показники вмісту пепсиногенів і білірубину у групах

Показник	Група 1 ХОЗЛ і ГЕРХ (n=34)	Група 2 ХОЗЛ (n=26)	Група 3 ГЕРХ (n=36)
Пепсиноген-1 у слині, нг/мл	0,83±	0,22±	0,36±
Пепсиноген-2 у слині, нг/мл	2,26±	1,99±	2,2±
Загальний білірубін у слині, мкмоль/л	1,2±	0,91±	0,98±

Примітка: Достовірність різниці: * – в порівнянні з хворими групи 2 і 3 при $p < 0,05$, ** – в порівнянні з хворими групи 1 і 3 при $p < 0,05$

частота загострень ХОЗЛ ($2,1 \pm 0,9$ і $1,7 \pm 1,0$ відповідно, $p < 0,001$). Також у пацієнтів з ХОЗЛ і супутньою ГЕРХ спостерігалася більш висока частота госпіталізацій ($1,6 \pm 1,0$ і $1,0 \pm 0,9$ відповідно, $p = 0,005$) (табл.1). Кореляційний аналіз виявив достовірний зв'язок між частотою ГЕРХ і загостреннями ХОЗЛ ($r = 0,323$, $p = 0,001$), важкістю бронхообструкції ($r = 0,331$, $p = 0,001$), частотою госпіталізацій з приводу ХОЗЛ ($r = 0,258$, $p = 0,006$). Однак кореляційний зв'язок з тяжкістю ГЕРХ був відсутній. Пацієнтам з ХОЗЛ із супутньою ГЕРХ властива більш висока частота загострень. Встановлено, що важкість бронхообструкції була вище у пацієнтів із супутньою ГЕРХ. Крім того, був виявлений кореляційний зв'язок між частотою симптомів ГЕРХ і важкістю бронхообструкції.

Також у даних груп пацієнтів було проведено вимірювання функції зовнішнього дихання (ФЗД) (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл показників спірографії між групами

Показник	Група 1 n=60	Група 2 n=42
ОФВ1 %	63,2±1,8*	66,1±1,4
ЖЕЛ %	75,5±1,2	78,1±0,7
ФЖЕЛ %	73,3±1,9*	75,4±1,7
ОФВ1/ФЖЕЛ %	63,2±0,9*	65,2±0,7
МОШ 25 %	40,1±1,4*	43,3±1,5
МОШ 50 %	34,3±1,5	36,5±1,3
МОШ 75 %	33,2±1,7*	33,4±2,0

Примітка: Достовірність різниці: * – в порівнянні з хворими групи 2 при $p < 0,05$

При опрацюванні даних спірографії у пацієнтів з поєднаною ГЕРХ виявлено достовірно більш виражене зниження основних показників зовнішнього дихання: ОФВ1, ФЖЕЛ, максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху (МОШ) 25%, 50%, 75%, співвідношення ОФВ1 / ФЖЕЛ в порівнянні з нормальними значеннями у людей відповідної статі, віку, росту і маси тіла (ОФВ1 > 80%, ОФВ1 / ФЖЕЛ > 70%). У групі з поєднаною патологією показники ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 / ФЖЕЛ відповідно були $63,2 \pm 1,8$, $75,5 \pm 1,2$, $73,3 \pm 1,9$, $63,2 \pm 0,9$ % і склали достовірну різницю ($p < 0,05$) з аналогічними показниками групи 2 (пацієнти з ХОЗЛ без ознак ГЕРХ), в якій ці показники в середньому склали $66,1 \pm 1,4$, $78,1 \pm 0,7$, $75,4 \pm 1,7$, $65,2 \pm 0,7$ % відповідно.

У пацієнтів з коморбідною патологією ХОЗЛ і ГЕРХ були виявлені негативну кореляцію між віком і показниками ФЖЕЛ, віком і показниками ОФВ1 за коефіцієнтом Пірсона, $p < 0,005$.

При вивченні лабораторних показників запалення були отримані наступні дані (табл. 3).

У пацієнтів 1 і 2 групи виявлено підвищення всіх гострофазних та прозапальних показників в порівнянні з групою 3, де всі ці показники перебували в межах норми при $p < 0,05$.

Рівні прокальцитоніну у хворих всіх груп не є прогностично значущими при $p < 0,05$.

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-4 і ІЛ-6 ($r=0,60$, $p < 0,05$).

Виявлено наявність позитивного взаємозв'язку між зниженням показників ФЗД, а саме рівнями ФЖЕЛ і ОФВ1, клінічними симптомами ХОЗЛ та показниками пепсиногену-1, пепсиногену -2 і загальним білірубіном слини. Так, у хворих на ХОЗЛ виявлено пряму кореляцію з наявністю задишки (коефіцієнт Пірсона, $p = 0,011$; ANOVA, $p < 0,001$; тест Крускала-Волліса, $p < 0,001$), а також зниженими показниками ОФВ-1 (коефіцієнт Пірсона, $p < 0,001$; t-критерій, $p < 0,001$; z-score, $p = 0,046$).

При порівнянні показників загального білірубину в слині і показниками ФЗД була виявлена статистично значуща позитивна кореляція загального білірубину, з одного боку, і показників ФЖЕЛ та ОФВ1 (коеф. Пірсона, $p = 0,011$) і ОФВ-1 (коеф. Пірсона, $p = 0,044$).

Вивчення присутності пепсиногена-1 в слині виявило статистично значущу позитивну кореляцію з наявністю куріння (коефіцієнт рангової кореляції, $p = 0,002$, тест Манна-Уїтні $p = 0,004$) і негативну

кореляцію між показниками ОФВ1 і ФЖЕЛ (t-критерій, $p < 0,001$; коеф. Пірсона, $p < 0,001$).

Наступний аналіз виявив, що рівень пепсиногену-2 в слині мав позитивну кореляцію з такими клінічними симптомами як кашель (коефіцієнт рангової кореляції, $r = 0,012$), задишка (коефіцієнт рангової кореляції, $r = 0,026$) і тютюнопаління (коефіцієнт рангової кореляції, $r = 0,006$), а також з частотою загострень в розрахунку на одну людину (коефіцієнт Пірсона, $r = 0,027$).

Звертає на себе увагу те, що рівень загального білірубину в слині виявив статистично значущу позитивну кореляцію як з величиною пепсиногена-1 в слині (коефіцієнт Пірсона, $r = 0,019$; тест Крускала-Уолліса, $p = 0,024$), так і зі значенням пепсиногена-2 в слині (коефіцієнт Пірсона, $r = 0,049$).

В результаті проведеного дослідження було виявлено статистично значуща позитивна кореляція загального білірубину в слині, з одного боку, і зниженням показників ФЖЕЛ, ОФВ-1, а також з наявністю задишки.

Величина пепсиногена-1 в ротовій слині виявила статистично значущу позитивну кореляцію з алергологічним анамнезом, і негативну кореляцію із значенням ОФВ1 / ФЖЕЛ.

Рівень пепсиногена-2 в слині виявив позитивну кореляцію з такими симптомами як кашель, задишка і тютюнопаління.

Між рівнями загального білірубину і значеннями пепсиногена-1 і пепсиногену-2 в слині виявлена статистично значуща позитивна кореляція.

Отже, виявлення негативного кореляційного зв'язку між віком і показниками ФЖЕЛ, віком і показниками ОФВ1 у пацієнтів з поєднаною патологією, дозволяє припустити, що наявність супутньої GERX є незалежним обтяжуючим фактором на функцію зовнішнього дихання при $p < 0,05$.

У пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні GERX спостерігається виражене підвищення гострофазових показників, а саме лейкоцитів, ШОЕ, рівня С-реактивного протеїну, що свідчить про активне системне запалення.

Також у даній групі хворих відмічається підвищення майже у 3 рази рівня IFN γ , що припускає активізацію клітинної ланки імунітету.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Лях О.І. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

Підвищене, майже у 3 рази в порівнянні з групою 3 контролю, співвідношення між IFN γ / IL-4 свідчить про наявність дисбалансу в імунній системі, що також є більш вираженою у хворих з супутньою GERX.

Також підвищення прозапального цитокіну IL-6 у майже 2 рази, стимулює надмірну і нерегульовану імунну відповідь, яка в свою чергу підтримує хронічне запалення в бронхах навіть у періоді ремісії.

Підвищення рівня IL-4 носить компенсаторний характер, так як IL-4 пригнічує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, в тому числі IL-6.

Пряма кореляція концентрації загального білірубину в слині зі зниженням показників функції зовнішнього дихання, а саме ФЖЕЛ, ОФВ-1, а також з наявністю задишки дозволяє розглядати білірубін як один з можливих маркерів рефлюксу і респіраторного запалення в бронхах, аж до розвитку обструкції.

Позитивна кореляція пепсиногена-1 в слині з алергічним анамнезом, а пепсиногену-2 – з такими симптомами як кашель, задишка і тютюнопаління, і негативна кореляція пепсиногена-1 зі значенням ОФВ1 / ФЖЕЛ, дозволяє вважати пепсиноген-1 і пепсиноген-2 маркерами некіслого рефлюксу і респіраторного запалення.

Висновок:

– наявність GERX у хворих на ХОЗЛ є обтяжуючим фактором, який збільшує частоту загострень у пацієнтів з поєднаною патологією.

– Загальний білірубін, пепсиноген-1 і пепсиноген-2 в слині необхідно розглядати не окремими, а поєднаними маркерами дуодено-гастроєзофагеального і ларинго-фарингеального рефлюксу і додатковими провокаторами запалення, що спричиняє виникнення обструкції і зниження ФЗД.

– Визначення вмісту пепсиногенів 1 і 2 та білірубину в слині є неінвазивними методами виявлення дуодено-гастроєзофагеального і ларинго-фарингеального рефлюксу у пацієнтів з наявною GERX.

Ключові слова: пепсиноген-1, білірубін, хронічне обструктивне захворювання легень, кислотний рефлюкс.

Перспективи подальших досліджень. Наступними дослідженнями є вивчення ефективності терапії поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aras, G., Yelken, K., Kanmaz, D., Develioglu, O., Mavis, O., Gultekin, E., & Purisa, S. (2010). Erosive esophagitis worsens reflux signs and symptoms in asthma patients without affecting pulmonary function tests. *Journal of Asthma*, 47(10), 1101-1105
2. Chorna, V. V., Khlyestova, S. S., Gumenyuk, N. I., Makhnyuk, V. M., & Sydorhuk, T. M. (2020). Pokaznyky zakhvoryuvanosti i poshyrenosti ta suchasni poglyady na profilaktyku khvorob. [in Ukrainian]
3. Francis DO. (2016) Chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 12(1):64.
4. Golpe, R., Martín-Robles, I., Sanjuán-López, P., Cano-Jiménez, E., Castro-Añón, O., Mengual-Macénlle, N., & Pérez-de-Llano, L. (2017). Prevalence of major comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass smoke or tobacco. *Respiration*, 94(1), 38-44.

5. Katzka, D. A., Enders, F., Romero, Y., Alexander, J. A., Achem, S. R., Francis, D. L., ... & Arora, A. S. (2011). Which chronic upper airway symptoms may be due to acid reflux?. *Gastroenterology*, 5(140), S-254.
6. Kusano, M., Kuribayashi, S., Kawamura, O., Shimoyama, Y., Hosaka, H., Nagoshi, A., ... & Mori, M. (2011). A Review of the management of gastric acid-related diseases: focus on rabeprazole. *Clinical Medicine. Gastroenterology*, 4, CGast-S5133.
7. Kravchenko, T. Yu., Losyeva, K. O., Lotysh, N. G., Loseva, E. A., & Lotysh, N. G. (2011). Gastroezofagealna reflyuksna khvoroba u ditey: etiopatogenez, klinika, diagnostyka ta likuvannya [in Ukrainian]
8. Lin YH, Tsai CL, Tsao LI, Jeng C.(2019) Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) experiences among COPD patients with comorbid gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical nursing*, 28(9-10), 1925-1935.
9. Makarova GV, Rekalova OM.(2019) Osoblyvosti perebigu khronichnogo bronkhitu u khvorykh z suputnoyu gastroezofagalnoyu reflyuksnoyu khvoroboyu. *Astma y allergya*, (4):37–42[in Ukrainian]
10. Pearson, J. P., Parikh, S., Orlando, R. C., Johnston, N., Allen, J., Tinling, S. P., & Belafsky, P. C. (2011). Reflux and its consequences--the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9-th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33, 1-71.
11. Shevchuk-Budz, U. I. (2018). The study of clinical and pathogenetic characteristics of the chronic bronchitis course on the background of the aggravating concomitant gastroesophageal reflux.
12. Tolokh, O. S. (2017). Xronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen: novi rishennya starykh problem. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*, (3), 51-56. [in Ukrainian]
13. Wang, Y. J., Lang, X. Q., Wu, D., He, Y. Q., & Lan, C. H. (2020). Salivary pepsin as an intrinsic marker for diagnosis of subtypes of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease-related disorders. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 26(1), 74.
14. Ye, B. X., Jiang, L. Q., Lin, L., Wang, Y., & Wang, M. (2017). Reflux episodes and esophageal impedance levels in patients with typical and atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Medicine*, 96(37).