

# Эффективность лечения хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с хроническим панкреатитом

**В.С. Хорунжая**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

**Цель исследования:** оптимизировать лечение пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с хроническим панкреатитом (ХП) на основании оценки влияния комплексной терапии с применением L-аргинина на показатели качества жизни и системного воспаления.

**Материалы и методы.** Были обследованы 60 пациентов с сочетанной патологией ХОЗЛ и ХП. Тридцати больным в дополнение к патогенетической терапии назначали донатор оксида азота L-аргинин. Основными критериями эффективности были выбраны следующие показатели: динамика клинических проявлений, концентрации сывороточной матриксной металлопротеиназы-9 и фекальной эластазы-1.

**Результаты.** Установлено, что дополнительное назначение L-аргинина к лечению приводило к достоверному улучшению качества жизни, уменьшению одышки, снижению активности протеолиза.

**Заключение.** Использование L-аргинина в лечении хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с хроническим панкреатитом обеспечивает более выраженный терапевтический эффект благодаря его антигипоксическому, противовоспалительному и антипротеолитическому действию.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, оксид азота, L-аргинин, матриксная металлопротеиназа-9.

Современная концепция хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) трактует его как заболевание с системными проявлениями, при котором поражение легких рассматривается как один из компонентов болезни [1]. Несмотря на большое разнообразие лекарственных средств, рекомендованных в качестве терапии ХОЗЛ, в настоящее время нет достоверных данных о том, что они модифицируют снижение легочной функции [1, 7]. Исключение составляют больные ХОЗЛ с нетяжелой степенью бронхообструкции (БО), у которых применение тиотропиума бромид приводил к улучшению функции легких [4]. Особого внимания заслуживает неоправданно широкое применение глюкокортикостероидов (ГКС) – 70% пациентов ХОЗЛ назначаются ингаляционные ГКС (ИГКС) и примерно 5% – ГКС для перорального применения [2], несмотря на то что они показаны лишь при 3–4 степени БО или пациентам групп высокого риска ХОЗЛ «С» и «D» [7]. Терапия ИГКС не модифицирует ни долгосрочное уменьшение ОФВ<sub>1</sub>, ни смертность при ХОЗЛ [1]. Что касается системных ГКС, то они вызывают многочисленные побочные явления, среди которых значится и «стероидный ХП» – результат нарушения гормональной регуляции с повышением вязкости панкреатического сока, который, осажаясь в каналах, приводит к последующей активации энзимных систем внутри поджелудочной железы (ПЖ) [2].

В последнее десятилетие пристальное внимание уделяется такому vasoактивному веществу, как оксид азота (NO). Известно, что он является одним из важнейших медиаторов дыхательной системы [5]. NO, кроме сосудорасширяющего действия, имеет прямое бронходилатирующее действие, а также нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина. NO синтезируется из L-аргинина под влиянием NO-синтазы (NOS). L-аргинин – это условно заменимая аминокислота, так как синтезируется в минимальных количествах, а после 33–35 лет значительно снижается его синтез [5]. Поскольку L-аргинин является активным клеточным регулятором многих жизненно важных функций организма, мы включили его в комплекс лечения больных ХОЗЛ в сочетании с ХП.

**Цель исследования:** оценить влияние комплексной терапии ХОЗЛ в сочетании с хроническим панкреатитом с применением L-аргинина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 60 пациентов (19 женщин, 41 мужчина) в возрасте 31–70 лет (в среднем 55,1±8,2 года). Критериями включения пациентов в исследование служили установленный диагноз ХОЗЛ в сочетании с ХП. Протокол исследования был утвержден местным комитетом по биоэтике (№ 152/16 от 20.12.2012 г.). Пациенты получали базисную терапию ХОЗЛ (согласно GOLD-классификации) [1, 7] и ХП [8]. Тридцати больным в дополнение к патогенетической терапии внутривенно капельно назначали L-аргинина гидрохлорид в дозе 4,2 г в течение 10 дней (подгруппа L), остальные 30 больных получали только базисную терапию (подгруппа nonL). Обе подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания.

Основными критериями эффективности были выбраны: – динамика клинических проявлений – оценка качества жизни (КЖ) с применением стандартизованного опросника САТ [3];

- выраженность одышки в баллах [1];
- динамика концентрации матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и фекальной эластазы-1 (ФЭ-1).

Содержание в сыворотке ММП-9 определяли методом ИФА с использованием тест-систем фирмы «RsD Systems» (США) в соответствии с протоколом производителя. Репрезентативный диапазон значений ММП-9 – 12–71 нг/мл.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 7 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде средней выборочной (M) ± ошибка средней величины (m), либо в виде медиан и межквартильного диапазона (в зависимости от нормальности распределения). Для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента, для сравнения медиан – U-критерий Манна-Уитни. Результаты считались значимыми при значении p<0,05.

Оценка динамики качества жизни (согласно CAT) у пациентов с ХОЗЛ в сочетании с ХП до и после лечения в группах с различной степенью БО

CAT (M±m), баллы		GOLD I, n=12	GOLD II, n=26	GOLD III, n=18	GOLD IV, n=4	Всего, n=60
До лечения	L	16,5±2,4	21,8±1,2	30,8±3,0	35,5±0,5	23,6±1,5
	nonL	7,5±1,6	21,2±2,1	29,5±3,7	34,0±2,0	20,7±2
После лечения	L	10,5±1,8°	14,0±1,1*°	18,9±2,1**	26,0±1,0	14,8±1,1**
	nonL	5,0±1,1°	16,0±2,1°	20,5±3,3°	29,5±1,5	15,5±1,7°

Примечания: ° – p<0,05 – достоверность различий по сравнению с исходными величинами (до лечения);

\* – p<0,05 – достоверность различий между подгруппами L и nonL после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены показатели CAT-теста, стратифицированного в зависимости от степени БО до и через 10 дней от начала лечения.

После проведенного лечения в группах GOLD I–III было выявлено достоверное снижение показателей CAT-теста. Суммарный балл в подгруппе L снизился с 23,6±1,5 балла (сильное влияние ХОЗЛ на жизнь пациентов) до 14,8±1,1 балла (умеренное влияние) через 10 дней от начала лечения, достигая достоверной значимости °p=0,024. Среди пациентов, получавших только базисную терапию (подгруппа nonL), также было отмечено статистически значимое улучшение КЖ – показатель CAT уменьшился с 20,7±2 балла до 15,5±1,7 балла (°p=0,038). Разница индивидуальных баллов CAT на фоне лечения в подгруппе L достоверно отличалась от показателей в подгруппе nonL на 3,6±0,2 балла; p=0,00006 (рис. 1).

Такая же статистически значимая разница в степени улучшения между подгруппами L и nonL после лечения была получена в группах GOLD II – 14,0±1,1 балла против 16,0±2,1 балла (p=0,029) и GOLD III – 18,9±2,1 балла против 20,5±3,3 балла (p=0,019).

Назначенная терапия привела к достоверному уменьшению выраженности одышки (согласно шкале mMRC). Так, в подгруппе L суммарный балл уменьшился с 2,1±0,2 до 1,3±0,2 балла (°p=0,003), в подгруппе nonL – 1,9±0,2 до 1,5±0,2 балла (°p=0,042), а показатель разницы оказался достоверно выше в подгруппе L по сравнению с nonL, \*p=0,0011 (рис. 2).

ММП-9 является не только независимым фактором возникновения ХОЗЛ, но и играет важную роль в воспалительных процессах других органов с развитием фиброза. Поскольку ранее была установлена достоверно повышенная концент-

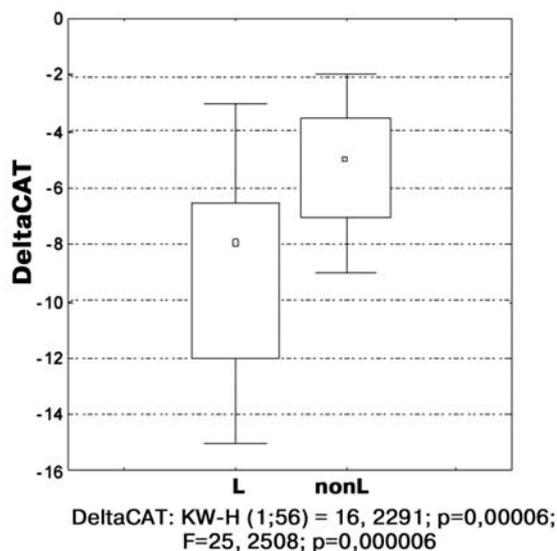


Рис. 1. Динамика суммарной разницы показателя CAT на фоне лечения в подгруппах L и nonL

рация ММП-9 у больных ХОЗЛ в сочетании с ХП, динамика этого показателя также была изучена на фоне терапии [6].

Концентрация ММП-9 в подгруппе L достоверно уменьшилась на 101±23 мг/дл по сравнению с подгруппой nonL – на 31±10 мг/дл; p=0,012 (рис. 3), что свидетельствует не только об участии этой металлопротеиназы в течении ХОЗЛ и ХП и целесообразности ее использования в качестве биомаркера воспалительного процесса, но и о противовоспалительных эффектах L-аргинина.

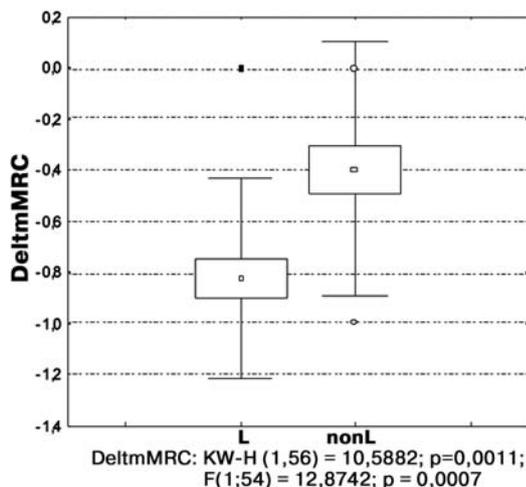


Рис. 2. Динамика выраженности одышки на фоне лечения, оцененная по шкале mMRC в подгруппах L и nonL

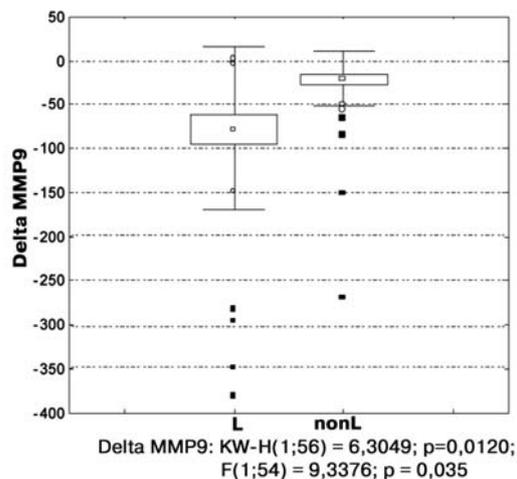


Рис. 3. Динамика уровня ММП-9 на фоне лечения в подгруппах L и nonL

Результаты исследования свидетельствуют, что применение L-аргинина не только приводит к положительной динамике клинических симптомов со стороны органов дыхания, но и не вызывает побочных эффектов со стороны ПЖ. Среди пациентов подгруппы L не было отмечено рецидивов панкреатических атак, не было признаков усиления симптоматики ХП (абдоминальной боли, диспепсии, признаков внешне- и/или внутрисекреторной недостаточности ПЖ). Также не было отмечено какой-либо динамики ФЭ-1 на фоне дополнения к лечению L-аргинина, то есть назначенная терапия не ухудшает экзокринную функцию ПЖ.

### ВЫВОДЫ

1. Включение L-аргинина в комплекс терапии больных ХОЗЛ в сочетании с ХП выявило достоверное улучшение

### Ефективність лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом В.С. Хорунжа

**Мета дослідження:** оптимізувати лікування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП) на підставі оцінки впливу комплексної терапії із застосуванням L-аргініну на показники якості життя і системного запалення.

**Матеріали та методи.** Були обстежені 60 осіб з поєднаною патологією ХОЗЛ та ХП. Тридцять хворим додатково до патогенетичної терапії призначали донатор оксиду азоту L-аргінін. Основними критеріями ефективності були обрані наступні показники: динаміка клінічних проявів, концентрації сироваткової матриксної металлопротеїнази-9 і фекальної еластази-1.

**Результати.** Встановлено, що додаткове застосування L-аргініну до лікування сприяло істотному покращенню якості життя, зменшенню задишки, зниженню активності протеолізу.

**Заключення.** Використання L-аргініну у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом забезпечує більш виражений терапевтичний ефект завдяки його антигіпоксичній, протизапальній та антипротеолітичній дії.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, оксид азоту, L-аргінін, матриксна металлопротеїназа-9.

КЖ, оцінюване з допомогою САТ-тесту, во всей исследуемой группе по сравнению с пациентами, принимавшими только стандартную терапию.

2. Максимальная эффективность комплексной терапии в отношении улучшения КЖ была выявлена среди пациентов GOLD II и GOLD III.

3. Комплексная терапия приводит к достоверному уменьшению выраженности одышки (согласно шкале mMRC).

4. Концентрация ММП-9 при дополнительном назначении L-аргинина достоверно уменьшилась по сравнению с подгруппой nonL, что может служить маркером эффективности комплексной терапии.

5. Лечение хорошо переносилось больными. Не было отмечено рецидивов панкреатических атак и признаков усиления симптоматики ХП.

### Efficiency of the treatment of COPD comorbid with chronic pancreatitis

V.S. Khorunzhaya

**The objective:** of the study was to optimize the treatment of COPD patients comorbid with the chronic pancreatitis (CP) based on the evaluation of complex therapy' effect.

**Patients and methods.** 60 patients with comorbid pathology COPD and CP were examined, in 30 patients a nitric oxide donor L-arginine was prescribed in addition to pathogenetic therapy. The main indicators of effectiveness were: the dynamics of clinical manifestations, the concentration of serum matrix metalloproteinase-9 and fecal elastase-1.

**Results.** It was established that the addition of L-arginine to treatment led to a significant improvement in quality of life, to reduction in dyspnea, and to decrease of proteolysis' activity.

**Conclusion.** The use of L-arginine in treatment of COPD comorbid with CP provides a pronounced therapeutic effect due to its antihypoxic, anti-inflammatory and anti-proteolytic action.

**Key words:** COPD, chronic pancreatitis, nitric oxide, L-arginine, matrix metalloproteinase-9.

### Сведения об авторе

Хорунжя Вера Степановна – Кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (067) 374-07-57. E-mail: khorunzhaya@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. NHLBI/WHO workshop report. 2011. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Accessed at [www. goldcopd. org](http://www.goldcopd.org)  
2. Caplan A, Fett N, Rosenbach M et al. 2017, Feb. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. J Am Acad Dermatol. 76(2):191–198.

3. Dodd JW, Hogg L, Nolan J et al. 2011, May. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. Thorax. 66(5):425–9.  
4. Callejas González FJ, Genovés Crespo M, Cruz Ruiz J et al. 2016, Sep. UPLIFT study – understanding potential long-term impacts on function with tiotropium – and sub-analyses. Bibliographic resume of the obtained results. Expert Rev Respir Med. 10(9):1023–33.  
5. Glushko LV, Mine VT, Chaplynske NV.

2015. The use of nitric oxide donor L-arginine therapy in patients with COPD. Bukovynskiy Medical Journal. 2(74): 44–47.  
6. Dorofeev AE, Chorostovskaya-Vynimko J, Khorunzhaya VS et al. 2016. Pathogenetic basis for development of the comorbid pathology of lungs and pancreas in view of proteolysis-antiproteolysis system activity. Questions of theoretical and clinical medicine. 4(107):55–60.  
7. An order of Ministry of Healthcare of Ukraine from 27.06.2013 number 555

«The approval and introduction of medical and technological documents of standardization of care in chronic obstructive pulmonary disease». Accessed at <http://document.ua/prozatverdzhennja-ta-vprovadzhenja-mediko-tehnologichnih-d-doc-166218.html>  
8. An adapted clinical guidelines (Ukraine MoH). 2014. The chronic pancreatitis. [electronic resource]. Accessed at <http://mtd.gov.ua/index.php/uk/reistr-mtd/item/32-khronichni-pankreatyt>

Статья поступила в редакцию 22.05.17

# Катамнестическая оценка применения рекомбинантного интерлейкина-2 у детей с atopической бронхиальной астмой

Н.Г. Султанова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

В статье представлены результаты клинко-функционального исследования, проведенного с целью изучения эффективности иммунотерапии atopической бронхиальной астмы у детей рекомбинантным интерлейкином-2 (ИЛ-2). В исследовании принимали участие 24 ребенка в возрасте 3–17 лет с atopической бронхиальной астмой различной степени тяжести. Детям с пониженной функцией иммунной системы назначали ИЛ-2. Показано, что применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении atopической бронхиальной астмы привело к более быстрой положительной динамике клинических симптомов заболевания и к нормализации основных флоуметрических показателей, сохраняющихся на протяжении длительного периода времени.

**Ключевые слова:** дети, atopическая бронхиальная астма, рекомбинантный интерлейкин-2, катамнез.

Аллергические заболевания становятся достаточно серьезной проблемой человечества, поскольку количество больных с аллергопатологией неизменно увеличивается во всем мире. Общеизвестно, что в большинстве индустриально развитых стран три основные формы аллергических заболеваний – бронхиальная астма, аллергический ринит и atopический дерматит изолированно или в различных сочетаниях поражают до 25% населения [1, 2].

Новая концепция патогенеза бронхиальной астмы, основанная на аллергическом воспалении дыхательных путей и связанной с ним гиперреактивности бронхов, предопределила совершенно иную стратегию в терапии. Традиционно терапия бронхиальной астмы связана в основном с проведением базисной противовоспалительной терапии, которая направлена на подавление аллергического воспаления в слизистых оболочках бронхов. Наиболее перспективным в лечении аллергических болезней являются методы лечения, которые способствовали бы устранению нарушений в системе Th1- и Th2-иммунного ответа в пользу активации Th1. Одним из таких методов является иммунофармакотерапия [3, 5].

Рекомбинантный интерлейкин-2 (ИЛ-2) – один из наиболее современных иммуномодуляторов. Рекомбинантные цитокины – интерфероны, интерлейкины, ростовые и колониестимулирующие факторы – достаточно широко применяют в комплексе с этиотропными лекарственными препаратами в качестве средств иммунотерапии при различных патологических состояниях, которые сопровождаются иммунной недостаточностью [7, 9, 11, 12]. Рекомбинантный ИЛ-2 повышает функциональный ответ Т-лимфоцитов, действующих при определенных состояниях как координаторы специфического иммунитета, а также стимулирует образование Т- и В-лимфоцитов и увеличивает производство цитокинов. Эти характеристики позволяют считать данный препарат иммуномодулятором, воздействующим одновременно на несколько звеньев иммунного ответа [13, 14].

**Цель исследования:** оценка терапевтической эффективности рекомбинантного ИЛ-2 в качестве иммуностимулирующего средства в комплексном лечении atopической бронхиальной астмы у детей при наблюдении в катамнезе.

Основанием для проведения терапии рекомбинантным ИЛ-2 послужили факты высокой актуальности иммунодефицита при atopической бронхиальной астме в сочетании с практическим отсутствием компонента иммунотропной поддержки в имеющихся лечебных стандартах [8, 10].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 24 детей с atopической бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 17 лет.

Обследование детей включало:

- сбор подробного анамнеза с оценкой родословной;
- анализ истории развития заболевания с заполнением специально разработанной анкеты, куда вносятся данные семейного (наличие бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, их начало и степень тяжести в семье) и возможного неблагоприятного воздействия окружающей среды с учетом фактора пассивного курения в семье;
- клинический осмотр ребенка;
- оценка показателей функции внешнего дыхания.

Установление диагноза проводили по классификации бронхиальной астмы согласно документу «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» [6]. Степень тяжести заболевания оценивали по клиническим проявлениям, частоте дневных и ночных приступов, по их влиянию на физическую активность, по показателям функции внешнего дыхания, состоянию ребенка в период между приступами. В исследование вошли дети со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Длительность течения заболевания составила в среднем  $3,7 \pm 1,3$  года.

Иммунотерапию рекомбинантным ИЛ-2 в комбинации со стандартной противовоспалительной терапией получали 13 больных со среднетяжелой и 11 пациентов с тяжелой персистирующей atopической бронхиальной астмой (основная группа). Остальным больным ( $n=12$ ) проводили только базисную терапию (группа сравнения).

Всем пациентам на фоне базисной противовоспалительной терапии, назначали рекомбинантный ИЛ-2 в форме инъекций по следующей схеме: дети до 5 лет – по 250 000 ед. подкожно с интервалом 48 ч трехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме.

Оценку эффективности лечения в обеих группах проводили на основании сравнительного анализа основных клинических симптомов заболевания по балльной системе и в соответствии с положительной динамикой основных клинко-функциональных диагностических критериев. Клиническими критериями эффективности проводимого лечения являлись уменьшение частоты дневных и ночных приступов бронхиальной астмы, а также потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия.