

Противовоспалительная активность дифференцированной терапии в лечении внебольничной пневмонии у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и диспепсией

А. С. Бисов, Г. П. Победенная, И. С. Котова, Ю. И. Вагина, П. К. Бойченко

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»
Минздрава России, г. Луганск, АНР, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить состояние первичных и вторичных мессенджеров воспаления у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и синдромом желудочной диспепсии (Д) на фоне комплексного лечения с добавлением фитопрепарата и топических лизатов на этапе амбулаторного восстановления.

Материалы и методы. Мы наблюдали 56 пациентов с ВП нетяжелого течения, у которых была диагностирована ГЭРБ+Д на госпитальном этапе (основная группа), которые в зависимости от вида терапии были разделены на группы А и Б. Пациенты группы А (30 человек) получали лечение согласно существующим клиническим рекомендациям. Больным группы Б (26 человек) к проводимой терапии добавляли фитопрепарат по 20 кап. 3 раза в сутки до выписки и затем после выписки – в течение 3–4 недель наряду со стандартизованным лиофилизатом топических лизатов бактерий по 1 капсуле натощак в течение 10 дней (специальное лечение). Пациентов наблюдали при поступлении на лечение, при выписке и через месяц после выписки амбулаторно. Наряду с рутинными обследованиями у пациентов определяли уровни интерлейкинов (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10. Контрольную группу составили 34 здоровых человека. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 10». От всех участников было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Клинические проявления ВП, сочетанной с ГЭРБ+Д, включали наряду с характерными синдромами для ВП признаки пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ+Д. При лабораторном обследовании были отмечены повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных интерлейкинов IL-1, IL-6 IL-8 и противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10. После применения специального лечения были отмечены устранение клинических признаков, нормализация лабораторных показателей у больных ВП в более полном объеме и устранение большинства симптомов ГЭРБ+Д у больных группы Б. У больных группы А показатели всех исследованных цитокинов остались повышенными.

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость дополнительного противовоспалительного и иммуностимулирующего лечения у лиц с ВП, сочетанной с ГЭРБ+Д, для профилактики ближайших и отдаленных осложнений ВП и ГЭРБ+Д.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внебольничная пневмония, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, фитотерапия, топические лизаты бактерий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-inflammatory activity of differentiated therapy in the treatment of community-acquired pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease and dyspepsia

A. S. Bisov, G. P. Pobedyonnaya, I. S. Kotova, Yu. I. Vagina, P. K. Boychenko

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, LPR of the Russian Federation

SUMMARY

The purpose – to study the state of primary and secondary inflammatory messengers in patients with community-acquired pneumonia (CAP) combined with gastroesophageal reflux disease (GERD) and gastric dyspepsia syndrome (GDS) against the background of complex treatment with the addition of a herbal preparation based on Iberica salsify and the addition of topical lysates at the stage of outpatient recovery.

Materials and methods. We observed 56 patients with mild CAP, diagnosed with GERD+D at the prehospital stage (study group), who were divided into groups A and B depending on the type of therapy. Patients in group A (30 people) received treatment according to existing clinical guidelines. Patients in group B (26 people) received a herbal preparation in addition to their existing therapy, 20 drops. Three times daily before discharge and then after discharge for 3–4 weeks, along with standardized lyophilisate of topical bacterial lysates, 1 capsule on an empty stomach for 10 days (special treatment). Patients were monitored upon admission to treatment, upon discharge, and a month after discharge on an outpatient basis. Along with routine examinations, the levels of interleukins (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-4, and IL-10 were determined in patients. The control group consisted of 34 healthy donors, diagnosed with GERD+D at the prehospital stage (the main group), who, depending on the therapy received, were divided into groups A and B. Patients of group A (30 people) received treatment according to existing clinical recommendations, designated as generally accepted. In group B patients (26 people), the drug Iberian bitter (Iberogast) was added to the therapy 20 drops 3 times a day before discharge and then after discharge – up to 3–4 weeks, along with standardized lyophilisate of bacterial lysates (OM-85) 1 capsule on an empty stomach for 10 days (special treatment). Patients were monitored upon admission to treatment, upon discharge, and a month after discharge on an outpatient basis. Along with routine examinations, the levels of interleukins (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-4, and IL-10 were determined in patients. The control group consisted of 34 healthy donors.

Results. Clinical manifestations of CAP combined with GERD included, along with characteristic syndromes for CAP, signs of esophageal and extraesophageal manifestations of GERD. During laboratory examination, elevated levels of CRP, pro-inflammatory IL-1, IL-6, IL-8 and anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10 were noted. After applying special treatment, more effective results were obtained: a more complete recovery from CAP and the majority of GERD symptoms in group B patients were eliminated, cytokine status was restored during laboratory testing, along with normalization of blood and CRP parameters. In group A patients, all the cytokines studied remained elevated.

Conclusion. The results obtained confirm the need for additional anti-inflammatory and immunostimulating treatment in patients with CAP combined with GERD and dyspepsia to prevent immediate and long-term complications of CAP and GERD.

KEYWORDS: community-acquired pneumonia, gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, herbal medicine, topical bacterial lysates.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из часто встречающихся инфекционных заболеваний дыхательной системы, на исходы которого существенное влияние оказывает коморбидность. Среди наиболее распространенных заболеваний, на фоне которых может протекать ВП, отдельное место занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Не имея прямой патогенетической связи с ВП, ГЭРБ нередко является ее причиной, а некоторые исследователи рассматривают ВП как внепищеводное проявление ГЭРБ [1]. Риск развития ВП у лиц с ГЭРБ отмечен наполовину выше, чем у лиц без ГЭРБ. Очень часто ГЭРБ сочетается с проявлениями функциональной диспепсии, когда к основным симптомам ГЭРБ присоединяются жалобы на периодические боли в эпигастрии и тяжесть после приема пищи [1]. При COVID-19 тяжесть болезни усугубляли более тяжелые проявления ГЭРБ [2].

Основу патогенеза ВП составляет опосредованный нейтрофилами системный воспалительный синдром, выраженность которого определяется активностью иммунной системы организма больного. Участие нейтрофилов определяет основной спектр провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL)-1, IL-6, IL-8, характеризующих системное воспаление, наряду с рутинными маркерами – СРБ и ферритином. Цитокины являются одними из основных медиаторов воспалительных реакций, в том числе и при ГЭРБ: рецидивы болезни в течение 3 лет, даже при проведении лечения, сопровождались повышенными уровнями IL-1, IL-6 и IL-8 в крови и в ткани пищевода, тем самым способствуют потенцированию системного воспаления при ВП у больных с ГЭРБ. При этом при ВП у пациентов с коморбидностью с ГЭРБ отмечается более высокая интенсивность респираторных симптомов, уровень С-реактивного белка (СРБ) и содержание указанных цитокинов в крови, а также более низкие спирометрические параметры. После лечения у коморбидных больных с ВП сохраняются более выраженные клинические симптомы и проявления системного воспаления [3–5].

Лечение таких коморбидных пациентов должно быть направлено как на снижение системного воспалительного синдрома, так и на уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ и функциональной диспепсии. Этим будут достигнуты позитивный исход ВП в более короткие сроки, ремиссия ГЭРБ и снижение риска осложнений обоих заболеваний в отдаленном периоде. Одним из вариантов такого лечения возможно дополнение основного лечения ВП у пациентов с ГЭРБ комплексным фитопрепаратом на основе иберийки горькой, с учетом частого сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с желудочной диспепсией, которая может возникать, например, на фоне приема антибактериальных препаратов, и его безопасности и эффективности при функциональных расстройствах [6]. В фитопрепарат входят экстракты нескольких трав, в основном с противовоспалительными свойствами, что обеспечивает ему комплексный противовоспалительный, спазмолитический, антиульцерогенный, антиоксидантный и легкий обезболивающий эффект [7]. Плейотропный эффект фитопрепарата предрасполагает к возможности его применения у пациентов с ГЭРБ, основными пищеводными симптомами при которой являются именно изжога (у 80% больных) и отрыжка. Важным этапом ведения больных с перенесенной

ВП является амбулаторный, целью которого является укрепление здоровья пациента и профилактика возможных осложнений ВП у больных ГЭРБ. Одним из направлений такого лечения может стать укрепление иммунной системы перенесших ВП с помощью бактериальных лизатов, которые оказывают противовоспалительное и иммуностимулирующее действие, среди которых один из часто употребляемых препаратов – стандартизованный лиофилизат топических лизатов бактерий.

Целью исследования было изучить состояние первичных и вторичных мессенджеров воспаления у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и синдромом желудочной диспепсии (Д) на фоне комплексного лечения с добавлением фитопрепарата и топических лизатов на этапе амбулаторного восстановления.

Материалы и методы

Наблюдали 56 пациентов в течение 2018–2020 гг. с ВП, у которых были диагностированы ГЭРБ и функциональная диспепсия на догоспитальном этапе согласно данным амбулаторных карт (основная группа). Лечение ВП и ГЭРБ+Д осуществляли в соответствии с действовавшими в этот период клиническими рекомендациями и нормативно-правовыми актами Луганской Народной Республики по лечению больных с ВП. Пациенты с диагностированной ВП госпитализировались на 2–3-й день заболевания. Стаж болезни ГЭРБ+Д, согласно данным амбулаторных карт, был равен $9,4 \pm 1,1$ года. Всем пациентам с имеющейся ГЭРБ+Д к основному лечению ВП был добавлен ингибитор протонной помпы (омепразол в дозе 10 мг) и прокинетики в таблетках (домперидон 10 мг утром). Средний возраст пациентов составлял $45,9 \pm 3,7$ года, мужчин среди всех исследованных было 44 (47,8%), женщин – 48 (52,2%). Все больные основной группы методом слепой рандомизации были разделены на группы А и Б. Всем больным с ВП были назначены препарат амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой, в суммарной дозе 1 г внутримышечно 2 раза в день или цефтриаксон по 1 г 2 раза в день внутримышечно. При температуре выше 38°C или ее плохой переносимости больным симптоматически назначали парацетамол. Лечение дополняли препаратами амброксола или ацетилцистеина. Пациенты группы А (30 человек) получали указанное лечение. Больным группы Б (26 человек) в периоде стационарного лечения к проводимой терапии добавляли комплексный фитопрепарат по 20 кап. 3 р/сут во время еды. Фитопрепарат назначался до выписки и затем был рекомендован к приему после выписки суммарной длительностью до 3–4 недель. Наряду с комплексным фитопрепаратом в периоде амбулаторного наблюдения пациентам назначали после выписки стандартизованный лиофилизат топических лизатов бактерий в течение 10 дней. Такое лечение было обозначено нами как специальное. Пациентов наблюдали при поступлении на стационарное лечение, при выписке и через месяц после выписки амбулаторно. У всех пациентов наряду с рутинными лабораторными и инструментальными исследованиями в сыворотке крови были определены показатели интерлейкинов (IL)-6, IL-1, IL-8, IL-4, IL-10 на спектрофотометре Rider-2100 (Испания)

с применением стандартных наборов для иммуноферментного анализа (ВЕКТОР-БЭСТ, РФ) при поступлении на лечение и при выписке. Для выработки контрольных значений были обследованы 34 здоровых донора такого же возраста и пола.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 10». На первом этапе оценена нормальность выборки (тест Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро – Уилка), для определения достоверного различия данных в зависимых группах на начало и окончание лечения использовался критерий Вилкоксона. Оценка результатов между независимыми выборками осуществлена на основе критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для исследования взаимосвязи показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена с вычислением уровня его значимости ($p < 0,05$).

Внутригрупповые статистически значимые различия в полученных данных в начале лечения и по его окончании подтверждаются расчетным значением коэффициента Вилкоксона на уровне значимости $p < 0,05$. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000), одобрено комитетом университета по этике, от всех участников было получено информированное добровольное согласие.

Результаты

У всех пациентов с ВП, сочетанной с ГЭРБ, направленных на стационарное лечение, при поступлении отмечались общепитоксикационный синдром с повышением температуры тела в пределах $37,8-38,5^{\circ}\text{C}$, головной болью, респираторный синдром с продуктивным кашлем с гнойной мокротой, астенический синдром в виде слабости и утомляемости. Симптоматика ГЭРБ+Д у наблюдаемых больных включала эпизоды ночного приступообразного кашля и ночные пробуждения из-за кашля у 48 больных (85,7%), «поперхивание» слюной в ночное время у 39 больных (69,6%), першение в горле у всех пациентов (100%), дискомфорт за грудиной – у 26 пациентов (46,4%), изжога – у 41 пациента (73,2%), отрыжка воздухом или съеденной пищей – у 29 (51,8%), кислый вкус во рту – у 34 больных (60,7%), жжение боковых поверхностей языка – у 23 больных (41,1%), периодические боли и/или тяжесть в эпигастрии после приема пищи – у 89% пациентов.

Наряду с физикальными признаками ВП (притупленный перкуторный звук над пневмоническим очагом, и/или мелкопузырчатые хрипы, и/или крепитацией при аускультации) при рентгенологическом исследовании у больных диагностировалась ВП правого или левого легкого. Лабораторные показатели были сходными в обеих группах: в клинических анализах крови

показатель лейкоцитов у больных равнялся $13,7 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов в мокроте было до полного поля зрения. По данным амбулаторных карт всем пациентам основной группы была проведена эзофагогастродуоденоскопия и выявлена неэрозивная форма ГЭРБ с наличием гиперемии в нижнем отделе пищевода. *H. pylori* (Hр) была выявлена у 3 пациентов (5,4%) основной группы на догоспитальном этапе с применением фекального теста. После курса эрадикационной терапии у этих пациентов изотопный C^{13} дыхательный тест на наличие Hр, по данным амбулаторных карт, показал отрицательный результат.

После начала антибактериальной терапии у всех пациентов был отмечен позитивный эффект, после чего она была продолжена. У 48 больных (85,7%) нормализация температуры тела состоялась на 5-й день от начала лечения, у оставшихся 8 пациентов (14,3%) полная нормализация температуры была отмечена на 7–8-й день. Пациентов группы А при выписке из стационара, наряду с уменьшением эпизодов дневного кашля с отхождением слизистой мокроты, продолжали беспокоить приступы ночного кашля, до 3–4 эпизодов за ночь у 14 пациентов (46,7%). У больных группы Б частота эпизодов кашля дневного и ночного стала меньше и сохранялись у 9 больных (34,6%). Дискомфорт за грудиной продолжил беспокоить 11 пациентов (36,7%) из группы А и 4 больных (15,4%) из группы Б, или в 2,4 раза реже.

В формуле крови количество лейкоцитов в обеих группах снизилось до $6,9 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ в группе А и до $6,4 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ в группе Б. В анализах мокроты количество лейкоцитов в поле зрения снизилось до $35,4 \pm 4,6$ в группе А и до $26,2 \pm 4,2$ в группе Б. При контрольной рентгенографии при улучшении состояния пациентов полное рассасывание пневмонического инфильтрата состоялось у 22 больных (73,3%) группы А и у 20 пациентов (76,9%) группы Б в средний срок $12,6 \pm 0,9$ дня. У 8 пациентов (26,7%) группы А и 6 больных (23,1%) группы Б при рентгенографии отмечена позитивная динамика с сохранением небольших участков инфильтрации. Динамика СРБ представлена на фоне терапии в *таблице 1*.

Таблица 1
Динамика СРБ у пациентов с ВП исследованных групп на фоне дифференцированной терапии

Показатель	Показатель контрольной группы (n=34)	Группа А (n=30)		Группа Б (n=26)	
		Начало лечения	Перед выпиской	Начало лечения	Перед выпиской
СРБ, мг/л	$2,8 \pm 0,15$	$37,4 \pm 1,2^*$	$5,3 \pm 0,3^*$	$37,3 \pm 1,3^*$	$4,9 \pm 0,3^*$

Примечание. * – $p < 0,05$ – в сравнении с группой здоровых лиц.

Таблица 2
Концентрация цитокинов в сыворотке крови исследованных пациентов с ВП (M±m)

Показатель	Показатель здоровых лиц, n=34	Группа А		Группа Б	
		В начале лечения	При выписке	В начале лечения	При выписке
IL-1, пг/мл	$29,42 \pm 0,47$	$133,68 \pm 2,69^*$	$69,72 \pm 3,34^{***}$	$134,52 \pm 2,74^*$	$56,24 \pm 2,47^{***}$
IL-6, пг/мл	$21,14 \pm 0,36$	$79,46 \pm 2,72^*$	$47,37 \pm 3,64^{***}$	$78,86 \pm 2,83^*$	$37,46 \pm 2,26^{***}$
IL-8, пг/мл	$23,52 \pm 0,73$	$49,34 \pm 1,71^*$	$29,42 \pm 2,53^{***}$	$49,54 \pm 1,76^*$	$26,28 \pm 1,35^{***}$
IL-4, пг/мл	$25,12 \pm 0,49$	$58,62 \pm 2,44^*$	$38,42 \pm 3,64^{***}$	$58,38 \pm 2,48^*$	$39,36 \pm 2,82^{***}$
IL-10, пг/мл	$19,3 \pm 1,22$	$30,6 \pm 1,46^*$	$26,52 \pm 1,74^{***}$	$29,6 \pm 1,48$	$25,73 \pm 1,91^{***}$

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с группой здоровых лиц; ** – в сравнении показателей между группами; *** – в сравнении показателей до и после лечения.

Таблица 3
Выявленные корреляционные зависимости между исследованными показателями больных ВП с ГЭРБ в динамике наблюдения

Показатели	Корреляционные зависимости в начале наблюдения	Корреляционные зависимости через 1 месяц после выписки	
		Группа А	Группа Б
IL-1 и СРБ	$r=+0,734$; $p<0,05$	$r=+0,301$; $p<0,05$	$r=+0,107$; $p<0,05$
IL-6 и СРБ	$r=+0,703$; $p<0,05$	$r=+0,238$; $p<0,05$	$r=+0,215$; $p<0,05$
IL-8 и СРБ	$r=+0,657$; $p<0,05$	$r=+0,097$; $p<0,05$	$r=+0,084$; $p<0,05$
IL-4 и СРБ	$r=-0,743$; $p<0,05$	$r=-0,345$; $p<0,05$	$r=-0,213$; $p<0,05$
IL-10 и СРБ	$r=-0,634$; $p<0,05$	$r=-0,265$; $p<0,05$	$r=-0,149$; $p<0,05$
IL-8 и лейкоциты крови	$r=+0,742$; $p<0,05$	$r=+0,117$; $p<0,05$	$r=+0,063$; $p<0,05$

Таблица 4
Концентрации цитокинов в сыворотке крови исследованных пациентов с ВП, сочетанной с ГЭРБ

Показатель	Показатель здоровых лиц, n=34	Группа А		Группа Б	
		При выписке	Через 1 мес	При выписке	Через 1 мес
IL-1, пг/мл	29,42±0,47	69,72±4,34*	47,83±2,45*	46,24±3,44*	32,67±1,19*
IL-6, пг/мл	21,14±0,36	47,37±3,64*	29,61±1,48*	37,46±2,26*	23,74±1,22
IL-8, пг/мл	23,52±0,73	29,42±2,53*	24,22±1,34*	26,28±1,35	23,96±2,14
IL-4, пг/мл	25,12±0,49	38,42±3,64*	31,62±1,28*	39,36±2,82*	26,28±1,23
IL-10, пг/мл	19,3±1,22	26,52±1,74	23,26±1,31*	25,73±1,91*	20,7±1,09

Примечание. * – $p<0,05$ – в сравнении с группой здоровых лиц.

Как видно, существенной разницы между группами по уровню СРБ на фоне проведения терапии отмечено не было, однако у больных группы Б его концентрация была несколько ниже. Значения цитокинов в сыворотке крови исследованных пациентов на фоне проведенной терапии показали значительную динамику, представлены в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 1*, наиболее значительным у всех пациентов в начале наблюдения было повышение концентраций IL-1 и IL-6 соответственно в 4,5 и 3,8 раза.

У больных группы Б при специальном лечении в периоде стационарного лечения было отмечено более значительное снижение всех цитокинов, наиболее значительная динамика была отмечена относительно провоспалительных IL-1 и IL-6. При этом, несмотря на однонаправленное действие традиционного и специального лечения, снижение обоих цитокинов было более значительным в группе Б: концентрация IL-1 оказалась при выписке достоверно ниже, чем в группе А, в 1,2 раза, а IL-6 – в 1,3 раза. Однако значения IL-1 и IL-6 остались при выписке выше референтной нормы в группе А соответственно в 2,43 и 2,2 раза, а в группе Б – соответственно в 1,6 и 1,8 раза, что можно оценить как неполное клинико-лабораторное выздоровление. Позитивную динамику IL-8 со снижением его концентрации до верхних значений референтной нормы у больных группы Б можно связать с нормализацией в стационарном периоде количества и активности лейкоцитов на фоне проводимого специального лечения, чему, очевидно, способствовало усиление противовоспалительного влияния дополнительного препарата иберийки горькой. В то же время показатель IL-8 у больных группы А при выписке продолжил превышать контрольные значения в 1,3 раза. Повышенные значения противовоспалительных IL-4 и IL-10 при выписке также снизились, но контрольных значений не достигли. При исследовании корреляционных

связей между провоспалительными цитокинами и уровнем СРБ выявилось, что в начале наблюдения между концентрациями в сыворотке провоспалительных цитокинов и СРБ в основной группе обнаруживалась сильная корреляционная связь между показателями противовоспалительных цитокинов и СРБ, а также между IL-8 и показателями лейкоцитов крови существовала корреляционная зависимость. Все выявленные связи представлены в *таблице 3*.

Через один месяц амбулаторного наблюдения у 6 пациентов (20%) группы А и у оставшихся 6 больных (23,1%) группы Б пневмонический инфильтрат не определялся при рентгенографии. У 2 больных ВП, сочетанной с ГЭРБ+Д, из группы А сохранялись остаточные изменения на рентгенограмме. У 11 пациентов (36,7%) группы А сохранялся периодический сухой дневной кашель, першение в горле и эпизоды ночного

пробуждения из-за кашля 3–4 раза в неделю, в группе Б редкое покашливание продолжило беспокоить 3 пациентов (11,5%). На кислый вкус во рту, дискомфорт за грудиной при глотании пищи, периодическую икоту, отрыжку съеденной пищей жаловались 12 больных (40%) группы А. Пациентов из группы Б беспокоила нечастая отрыжка воздухом, которую отметили 5 человек (19,2%). Через месяц после выписки у больных группы А и группы Б показатель СРБ достиг контрольных значений, соответственно $3,1±0,27$ мг/л и $2,7±0,21$ мг/л. Однако в группе А основные провоспалительные интерлейкины с аутокринным действием в сыворотке крови сохраняли повышенные концентрации (*табл. 4*), и между ними и СРБ продолжили существовать слабые положительные корреляционные связи (*табл. 3*), которых не было отмечено в группе Б, что, очевидно, связано с позитивным действием иммуноотропного препарата.

Обсуждение

Клинические проявления ВП, сочетанной с ГЭРБ+Д, в нашем исследовании включали наряду с характерными синдромами для ВП признаки пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ и функциональной диспепсии. На высокую частоту внепищеводных проявлений ГЭРБ у военнослужащих с ВП указывали в своих исследованиях Осиик и соавт. (2015) [8]. Более выраженная динамика по устранению пищеводных симптомов через 1 месяц наблюдения, очевидно, связана с болеутоляющим и спазмолитическим эффектом препарата сложного состава на основе иберийки горькой [9]. Значительно повышенные концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6 характеризуют системное воспаление высокой интенсивности. Менее значимое увеличение IL-8 у пациентов основной группы в сыворотке крови можно объяснить паракринным

действием этого цитокина, более высокие его значения можно ожидать локально в ткани легких. Повышение противовоспалительных IL-4 и IL-10, отмеченное в начале наблюдения, состоялось в ответ на провоспалительные стимулы. Аналогичные данные были получены при исследовании цитокинового профиля у детей при ВП, разница в величинах была определена, по-видимому, зрелым состоянием иммунной системы у взрослых пациентов (возраст исследованных детей составил в среднем 7 лет), однако направленность изменений отмечена сходной [3].

Отмеченную динамику про- и противовоспалительных цитокинов можно объяснить существованием коморбидности с ГЭРБ+Д, которая характеризуется низкоинтенсивным воспалением, потенцирующим системное воспаление вследствие ВП, что и отмечено в начале наблюдения, и способствует его пролонгации в динамике наблюдения. При снижении СРБ до верхних границ контрольных значений вторичные маркеры системного воспаления в организме больных группы А остались повышенными, характеризуя неполное клинико-лабораторное выздоровление больных и создавая риск возникновения или повторения воспалительных заболеваний дыхательных путей [10]. Наши данные согласуются с фактами, полученными при исследовании цитокинового спектра при ВП и при ГЭРБ другими авторами. В исследованиях Козловой И. В. и соавт. [11] было отмечено, что недостаточное снижение противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 наряду с недостаточностью цитокинов Th1 – звена иммунитета у лиц с ГЭРБ – фактор риска развития кишечной метаплазии эпителия пищевода и формирования пищевода Барретта. Нарастание этих цитокинов происходит при ответе на увеличение провоспалительных IL-1 и IL-6, однако более торпидное снижение концентраций IL-6, IL-4 и IL-10 создает предпосылки для возникновения осложнений, в частности в отдаленном периоде со стороны пищевода, и нуждается в коррекции. Сохранившиеся респираторные и пищеводные симптомы наряду с повышенными про- и противовоспалительными цитокинами у больных с ВП, сочетанной с ГЭРБ, получавших общепринятую терапию, являются факторами неполного клинико-лабораторного выздоровления и создают предпосылки для рецидивирования инфекций дыхательных путей, с одной стороны, и прогрессирования ГЭРБ – с другой. Более быстрому устранению клинических симптомов ВП и ГЭРБ+Д у пациентов группы Б, а также нормализации маркеров воспаления способствовало специальное лечение с продолжением приема комплексного фитопрепарата бактериальных топических лизатов в амбулаторном периоде. У комплексного фитопрепарата были отмечены высокая эффективность, особенно при воздействии на изжогу и отрыжку в исследованиях у разных категорий пациентов [12, 13], и противовоспалительный, антиоксидантный эффект [14, 15]. Применение топических бактериальных лизатов в лечении пневмонии способствовало более быстрому снижению концентраций сывороточных провоспалительных цитокинов и восстановлению локального мукозального статуса [16, 17], нарушение которого может способствовать возникновению ВП и усиливать повреждающее действие гастроэзофагеального рефлюктата при ГЭРБ.

Заключение

Результаты применения специального лечения в периоде стационарного лечения и на амбулаторном этапе у реконвалесцентов от ВП, при котором было устранено большинство симптомов после перенесенной ВП и проявления ГЭРБ+Д у большинства больных, восстановление цитокинового статуса при лабораторном исследовании наряду с нормализацией показателей крови и СРБ подтверждают необходимость дополнительного противовоспалительного и иммуностимулирующего лечения у лиц с ВП, сочетанной с ГЭРБ, для профилактики ближайших и отдаленных осложнений ВП и ГЭРБ.

Список литературы / References

1. Hsu W., C. Lai, Y. Wang, et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0183808. DOI: 10.1371/journal.pone.0183808
2. Liu G., Jiang X., Zeng X., Pan Y., Xu H. Analysis of lymphocyte subpopulations and cytokines in COVID-19-associated pneumonia and community-acquired pneumonia. *J. Immunol. Res.* 2021; Jun9: 2021: 6657894. DOI: 10.1155/2021/6657894
3. Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н., Нохрин Д.Ю. Цитокиновый профиль при внебольничной пневмонии у детей. *Медицинская иммунология*. 2022; 24 (5): 943–954.
4. Izurova N. V., Savochkina A. Yu., Uzunova A. N., Nokhrin D. Yu. Cytokine profile in community-acquired pneumonia in children. *Medical immunology*. 2022; 24 (5): 943–954. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-CPI-2538
5. Иванова И.А., Филиппенко А.В., Павлович Н.В., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Анисимова А.С. Иммунный статус пациентов с внебольничными пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией и другими возбудителями. *Инфекция и иммунитет*. 2024; 14 (2): 267–276.
6. Ivanova I. A., Filippenko A. V., Pavlovich N. V., Aronova N. V., Tsimbalistova M. V., Anisimova A. S. Immune status of patients with community-acquired pneumonia associated with new coronavirus infection and other pathogens. *Infectsiya i immunitet*. 2024; 14 (2): 267–276. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-ISO-17589
7. Лямина С.В., Маев И.В., Кладовикова О.В., Малышев И.Ю. Клеточные и молекулярные механизмы воспаления слизистой оболочки пищевода при различном клиническом течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений. *Терапевтический архив*. 2018; 2: 79–84.
8. Lyamina S. V., Maev I. V., Kladovikova O. V., Malyshev I. Yu. Cellular and molecular mechanisms of inflammation of esophageal mucosa under different clinical course of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 2: 79–84. (In Russ.). DOI: 10.26442/terarkh201890279-84
9. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю. Альтернативная терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Фарматека*. 2016; 2 (316): 55–62.
10. Plotnikova E. Yu., Gracheva T. Yu. Alternative therapy for gastrointestinal diseases. *Farmateka*. 2016; 2 (316): 55–62. (In Russ.). ISSN 2073-4034.
11. Бакулин И.Г., Сказываева Е.В., Авадеева Е.Б., Скалинская М.И., Оганезова И.А. Комбинированный препарат растительного происхождения в терапии пациентов с функциональными расстройствами пищеварительной системы. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 54–61.
12. Bakulin I. G., Skazyvaeva E. V., Avalueva E. B. et al. The possibilities of phytotherapy in the treatment of patients with functional disorders of the digestive tract. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 54–61. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.54-61.
13. Осик И.Н., Карачевская О.Л., Рыбак В.В. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и структура ее пищеводных и внепищеводных проявлений у военнослужащих, больных внебольничной пневмонией. *Современная гастроэнтерология*. 2015; 1 (81): 18–22.
14. Osik I. N., Karachevskaya O. L., Rybak V. V. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and the structure of its esophageal and extraesophageal manifestations in military personnel with community-acquired pneumonia. *Sovremennaya gastroenterologiya*. 2015; 1 (81): 18–22. (In Russ.). ISSN: 1727–5725.
15. Othllinger B. et al. STW 5 – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr*. 2013; 163: 65–72. DOI: 10.1007/s10354-012-0169-x
16. Isomoto H, Inoue K, Kohno S. Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42 (3): 410–1.
17. Козлова И.В. Нарушение иммунного гомеостаза при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищеводе Барретта / И.В. Козлова, Т.Е. Липатова, Шуман Мохаммад Али Трад. *Вестник ВоаГМУ*. 2006; 2 (18): 28–32.
18. Kozlova I. V. The changes of immune homeostasis at patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus / I. V. Kozlova, T. E. Lipatova, Shuman Mohamad Ali Trad. *Vestnik VolSMU*. 2006; 2 (18): 28–32. (In Russ.).
19. Полищук В.Т., Бязрова В.В., Маслова Е.П., Балагова Л.П. Патогенетическое обоснование и терапевтическая эффективность применения препарата Иберогаст при функциональных расстройствах желудка. *Вісник проблем біології і медицини*. 2009; 4: 85–88.
20. Polishchuk V. T., Byazrova V. V., Maslova E. P., Balagova L. P. Pathogenetic justification and therapeutic efficacy of the drug Iberogast in functional disorders of the stomach. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2009; 4: 85–88. (In Russ.). ISSN 2077-4214.3
21. Melzer J. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast) / J. Melzer, W. Rüsck, J. Reichling et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 1279–1287. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02275.x
22. Schempp H. Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast) / H. Schempp, D. Weiser, O. Kelber. *Phytomedicine*. 2006; 13: 36–44. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.03.017

15. Germann I. Antioxidative properties of the gastrointestinal phytopharmaceutical remedy STW 5 (Iberogast) / I. Germann, D. Hagelauer, O. Keiber et al. *Phytotherapy*. 2006;13: 45–50. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.03.018
16. Хайдарова С. Х. Оценка эффективности применения препарата бронхомунала П в комплексной терапии внебольничной пневмонии у детей. *Достижения науки и образования*. 2020; 7 (61): 54–58.
 Khaidarova S.H. Evaluation of the effectiveness of the drug bronchomunala P in the complex therapy of community-acquired pneumonia in children. *Achievements of science and education*. 2020; 7 (61): 54–58. (In Russ.). ISSN 2413–2071.
17. Закирова А. М., Пикуза О. И., Кадриев А. Г., Рашитова Э. Л., Волянюк Е. В. Новый взгляд на современные топические иммуномодуляторы в профилактике и лечении острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 6: 146.
 Zakirova A. M., Pikuza O. I., Kadriev A. G., Rashitova E. L., Volyanyuk E. V. A new look at modern topical immunomodulators in the prevention and treatment of acute and recurrent respiratory tract infections. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 6: 146 (In Russ.). ISSN: 2070–7428.

Вклад авторов. А. С. Бисов внес вклад в получение и интерпретацию данных, написал первоначальный вариант статьи; Г. П. Победенная утвердила окончательную версию для публикации и несет ответственность за все аспекты работы; И. С. Котова, Ю. И. Вагина участвовали в переработке важного интеллектуального содержания статьи; П. К. Бойченко – организация и проведение лабораторных исследований, помощь в их интерпретации.

Author contributions. A. S. Bisov contributed to data acquisition and interpretation and wrote the initial version of the article; G. P. Pobedennaya approved the final version for publication and is responsible for all aspects of the work; I. S. Kotova and Yu. I. Vagina participated in revising the article for important intellectual content; P. K. Boychenko organized and conducted laboratory studies and assisted in their interpretation.

Статья поступила / Received 15.10.2025
 Получена после рецензирования / Revised 29.10.2025
 Принята в печать / Accepted 29.10.2025

Сведения об авторах

Бисов Алексей Сергеевич, аспирант 2-го года обучения кафедры внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии. E-mail: l.bisov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-0157-6465

Победенная Галина Павловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии. E-mail: pgp2709s@mail.ru. ORCID: 0009-0005-5671-3848

Котова Ирина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии. E-mail: kotova.irina.sergeevna@mail.ru. SPIN-код: 7522-9651. ORCID: 0009-0004-6260-1319

Вагина Юлия Ивановна, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии. E-mail: Juvagina68@mail.ru. ORCID: 0009-0008-9817-6990

Бойченко Павел Константинович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской химии. E-mail: Paul.boichenko@mail.ru. ORCID: 0009-0002-6366-8123

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Минздрава России, г. Луганск, ЛНР РФ

Автор для переписки: Победенная Галина Павловна. E-mail: pgp2709s@mail.ru

Для цитирования: Бисов А. С., Победенная Г. П., Котова И. С., Вагина Ю. И., Бойченко П. К. Противовоспалительная активность дифференцированной терапии в лечении внебольничной пневмонии у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и диспепсией. *Медицинский алфавит*. 2025; (34): 43–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-34-43-48>

About authors

Bisov Aleksey S., 2nd year postgraduate student at Dept of Internal Medicine, Pulmonology and Allergology. E-mail: l.bisov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-0157-6465

Pobedennaya Galina P., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Internal Medicine, Pulmonology and Allergology. E-mail: pgp2709s@mail.ru. ORCID: 0009-0005-5671-3848

Kotova Irina S., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Medicine, Pulmonology and Allergology. E-mail: kotova.irina.sergeevna@mail.ru. SPIN: 7522-9651. ORCID: 0009-0004-6260-1319

Vagina Yulia I., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Medicine, Pulmonology and Allergology. E-mail: Juvagina68@mail.ru. ORCID: 0009-0008-9817-6990

Boychenko Pavel K., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Medicinal Chemistry. E-mail: Paul.boichenko@mail.ru. ORCID: 0009-0002-6366-8123

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, LPR of the Russian Federation

Corresponding author: Pobedennaya Galina P. E-mail pgp2709s@mail.ru

For citation: Bisov A. S., Pobedennaya G. P., Kotova I. S., Vagina Yu. I., Boychenko P. K. Anti-inflammatory activity of differentiated therapy in the treatment of community-acquired pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *Medical alphabet*. 2025; (34): 43–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-34-43-48>

