

На правах рукописи

Алексеева Елена Петровна

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2006

Работа выполнена в ФГУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Бурков Сергей Геннадьевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Коломеец Николай Миронович**

доктор медицинских наук, профессор **Шептулин Аркадий Александрович**

Ведущая организация

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»
Росздрава

Защита состоится «16» октября 2006 года в «14.00» часов на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации по адресу: 103875, г. Москва, ул.Воздвиженка, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации (121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.21).

Автореферат разослан «12» сентября 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

М.Д.Ардатская

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БА – бронхиальная астма
- БДП – беклометазон дипропионат
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
- ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПП – ингибиторы протонной помпы
- МОС 75 – потоковая скорость форсированного выдоха на 75% жизненной емкости выдоха
- МОС 50 – потоковая скорость форсированного выдоха на 50% жизненной емкости выдоха
- МОС 25 – потоковая скорость форсированного выдоха на 25% жизненной емкости выдоха
- НК – недостаточность кардии
- НПС – нижний пищеводный сфинктер
- НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха в первую секунду
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- ПФМ – пикфлоуметрия
- РЭ – рефлюкс-эзофагит
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) занимает большой сектор среди бронхо–легочных заболеваний как по распространенности, так и по социально-экономической значимости. Эпидемиологические исследования, проведенные в нашей стране, свидетельствуют о высоком распространении астмы в России: она диагностируется у 5% взрослого населения и более 7% детей, т.е. в стране насчитывается около 7 млн больных бронхиальной астмой (Чучалин А.Г., 1997). Распространенность заболевания среди детей и лиц трудоспособного возраста поднимает вопрос о социально-экономической значимости болезни (Медников Б.Л., 1997). В мире разрабатываются и широко внедряются национальные программы по борьбе с бронхиальной астмой. Всемирная организация здравоохранения и Международный экспертный совет по астме разработали Глобальную стратегию по профилактике и лечению бронхиальной астмы (GINA), на фармацевтический рынок поступают все новые препараты для лечения и контроля над течением заболевания. Но, несмотря на активный интерес, проявляемый к данной проблеме, заболеваемость астмой в условиях ухудшающейся экологической ситуации продолжает расти, увеличивается число госпитализаций, случаев смерти от заболевания (Smith D.H., 1997, Mannino D.M., 1998). Многоцентровые эпидемиологические исследования (AIRE, AIA, INSPIRE) продемонстрировали отсутствие контроля заболевания у подавляющего большинства пациентов (около 70%), что приводит к низкому качеству жизни больных, страдающих астмой (Чучалин А.Г., 2003, Цой А.Н., 2004, [Rabe K.F.](#), 2000). Вышесказанным продиктована необходимость дальнейшего изучения вопросов ее этиологии и патогенеза, факторов риска развития, а также сочетания с другими заболеваниями внутренних органов, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Внимание, уделяемое патологии пищевода, за последнее время значительно возросло, а гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) мировым сообществом гастроэнтерологов признана болезнью XXI века. Это не случайно, поскольку симптомы ГЭРБ при тщательном опросе выявляются почти у 50% взрослого населения, и более чем у 10% лиц, подвергающихся эндоскопическому обследованию (Ивашкин В.Т., 2002, Locke G.R. III, 1997). Пристально изучаются и внепищеводные проявления ГЭРБ, к каковым относится и бронхиальная астма. С каждым годом накапливаются новые данные,

указывающие на патогенетически обоснованную взаимосвязь между бронхиальной астмой и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (Эглит А.Э., 1998, Маев И.В., 2004, Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2005, Шептулин А.А., 2005, Sontag S.J., 1990, Field S.K., 1996, Rodriguez S.O., 1999). Продолжается изучение факторов, ведущих к взаимному утяжелению заболеваний, неоднозначны и полученные различными авторами результаты влияния терапии ГЭРБ на течение бронхиальной астмы. Поэтому сохраняют свою актуальность вопросы разработки диагностического алгоритма и адекватных схем лечения пациентов с сочетанной патологией, выявления предикторов хорошего ответа на лечение.

Цель работы: изучить особенности клинического течения, диагностики и лечения ГЭРБ у больных бронхиальной астмой.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие **задачи:**

1. Выявить частоту встречаемости ГЭРБ у пациентов, страдающих бронхиальной астмой.
2. Проанализировать роль основных факторов формирования ГЭРБ в патогенезе развития бронхиальной астмы.
3. Оценить особенности клинических проявлений БА при сочетании ее с ГЭРБ.
4. Определить значение ультразвукового исследования пищевода в диагностике гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой.
5. Оценить влияние терапии, проводимой по поводу ГЭРБ, на качество жизни больных бронхиальной астмой, а также на динамику объективных показателей течения бронхиальной астмы.

Научная новизна

Впервые в амбулаторно-поликлинической практике проведено целенаправленное изучение особенностей течения ГЭРБ у больных, страдающих БА, и доказано, что у данной категории пациентов чаще встречается незрозивная форма ГЭРБ, и в клинике преобладают ночные симптомы астмы. Впервые продемонстрированы возможности ультразвуковой диагностики гастроэзофагеального рефлюкса и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у больных БА. Впервые в общеполиклинической практике при лечении больных с сочетанным течением ГЭРБ и БА в открытом наблюдении получено подтверждение эффективности комбинированной терапии (ИПП омепразол в сочетании с базисной антиастматической терапией) в отношении не только клинических проявлений, но и объективных показателей течения БА (ОФВ₁, ЖЕЛ).

Практическая значимость работы

В амбулаторно-поликлинической практике установлена необходимость обследования верхних отделов пищеварительного тракта у больных БА с целью диагностики ГЭРБ, особое внимание уделяя пациентам с ночными симптомами астмы. На основании проведенных исследований доказана диагностическая ценность неинвазивных методов исследования (в частности УЗИ) и разработаны объективные критерии диагностики ГЭР и ГЭРБ у больных БА. Обосновано проведение рациональной антисекреторной терапии у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и БА, которое позволяет повысить эффективность проводимой антиастматической терапии и приводит к улучшению объективных показателей течения БА.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. При целенаправленном обследовании больных, страдающих бронхиальной астмой, ГЭРБ выявляется более чем у половины пациентов. Существует положительная корреляционная связь между тяжестью течения бронхиальной астмы и выраженностью клинических признаков ГЭРБ.
2. У пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ часто регистрируются ГПОД и недостаточность кардии, играющие роль в развитии гастро-эзофагеального рефлюкса.
3. Бронхиальная астма, ассоциированная с ГЭРБ, характеризуется большей частотой ночных симптомов, чем не связанный с рефлюксной болезнью вариант заболевания.
4. Среди пациентов с сочетанной патологией органов пищеварения и бронхолегочной системы УЗИ пищевода и желудка является высокоинформативным методом диагностики ГЭР, ГПОД.
5. Включение антисекреторных препаратов (в первую очередь омепразола) в комплексную терапию БА повышает качество жизни больных и объективные показатели вентиляционной способности легких.

Внедрение в практику

Основные положения работы, установленные принципы диагностики и лечения больных с сочетанием бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни приняты к практическому использованию в ФГУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ.

Апробация диссертации

Апробация диссертации состоялась 13 июня 2006 года на научно-практической конференции кафедр гастроэнтерологии и эндоскопии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ.

Отдельные результаты работы докладывались на научно-практических конференциях ФГУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ (2001, 2005 г.г.), на VII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2002 г.), на IX Российской Гастроэнтерологической Неделе (2003 г.), на V съезде Научного Общества Гастроэнтерологов России (2005 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, обзора литературы. Работа изложена на 119 листах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами, 1 схемой, 30 рисунками. Список литературы содержит 195 источников, из них 50 отечественных и 145 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материал диссертации составили результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования 162 больных, страдавших бронхиальной астмой, за период с 2001 по 2005 год на базе отделений пульмонологии и гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований ФГУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ, из них мужчин было 59 (36,4%), женщин - 103 (63,6%) в возрасте от 32 до 92 лет (средний=68,1±10,2 лет). Диагноз БА устанавливался по критериям GINA на основании характерных жалоб, данных анамнеза, наличия обратимой бронхиальной обструкции по данным функции внешнего дыхания (увеличение объема форсированного выдоха в первую секунду на 15% и более после приема бронходилататора – 200 мкг сальбутамола).

При опросе и изучении анамнеза среди больных бронхиальной астмой нами была выделена группа пациентов, имеющих симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (изжогу, отрыжку пищей, кислым или воздухом, одинофагию, боли за грудиной, купирующиеся приемом воды или антацидов) и/или документальное подтверждение наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в анамнезе.

Клинически диагноз ГЭРБ устанавливался при наличии вышеперечисленных симптомов, в первую очередь изжоги, два и более раз в неделю. В эту группу (БА + ГЭРБ – I группа) вошли 86 (53,1%) пациентов, в возрасте от 38 до 92 лет, средний=68,1±8,9 лет, из них мужчин было 30 (34,9%) и женщин 56 (65,1%). Преобладали лица со средне-тяжелым течением бронхиальной астмы, их доля составила 72,1%, продолжительность заболевания колебалась от 1 до 46 лет, в среднем 17,4±10,8 лет.

В группу сравнения (II группа) были включены оставшиеся 76 (46,9%) больных, страдавших бронхиальной астмой без признаков ГЭРБ (БА без ГЭРБ), в возрасте от 32 до 83 лет, средний=65,6±11,8 лет, из них мужчин было 29 (38,25%), а женщин – 47 (61,8%). Пациенты со средне-тяжелым течением бронхиальной астмы в этой группе составили 67,1%, а средняя продолжительность заболевания бронхиальной астмой - 14,8±9,3 лет.

Оценка выраженности клинических симптомов ГЭРБ оценивалась по 5-бальной шкале LIKERT, где 0 – отсутствие симптомов, 4 – максимальное и проявление.

Комплексное инструментальное обследование включало: определение функции внешнего дыхания, ЭГДС, контрастное УЗИ пищевода и желудка, краткосрочная рН-метрия пищевода и желудка. Функция внешнего дыхания изучалась у 162 больных с помощью многофункционального автоматизированного спироанализатора ST-95 компании “Fucuda” (Япония). При этом рассчитывались и анализировались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха в первую секунду выдоха (ОВФ1), МОС25, МОС50, МОС75 – форсированные экспираторные потоки на различных уровнях ФЖЕЛ (25% ФЖЕЛ, 50% ФЖЕЛ, 75% ФЖЕЛ).

Эзофагогастродуоденоскопия проводилась у 110 больных видеоэндоскопом ЕРК 700 компании “Pentax” (Япония). Оценивались состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, наличие эрозий, их форма, локализация; проходимость пищевода, степень выраженности двигательных нарушений, зияние и/или пролапс кардии в пищевод, состояние кардиального отдела, наличие признаков гастроэзофагеального и дуодено-гастрального рефлюксов. Наличие признаков эзофагита, степень его выраженности оценивали по шкале Savary-Miller (1978) в модификации Carisson и соавт. (1996).

Рентгенологическое исследование пищевода и желудка по общепринятой методике выполнялось у 57 больных на аппарате “Siregraph” компании “Siemens”

(Германия) с цифровым флюороспотом. При этом изучались проходимость пищевода, четкость его контуров, состоятельность пищеводно-желудочного перехода. Для детального изучения моторики пищевода, при подозрении на ГПОД или недостаточность кардии, продолжали изучение в горизонтальном положении в косых проекциях.

С целью выявления гастроэзофагеального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы проводилось ультразвуковое контрастное исследование пищевода и желудка у 105 пациентов на аппарате "VersaPro" компании "Siemens" (Германия). Сканирование пищевода выполнялось в поперечной, сагиттальной и косой плоскостях в эпигастрии через область, соответствующую проекции пищеводного отверстия диафрагмы. Исследование включало два этапа: натощак (I) и после приема 500 мл кипяченой воды (II) на 1, 2, 3, 5, 10, 15 минут. Измерялись: длина абдоминального отдела пищевода (от кардиоэзофагеального угла до проекции диафрагмы); диаметр пищевода на уровне ПОД (наружно-наружный размер); толщина стенки пищевода; ширина просвета пищевода. Наличие патологического рефлюкса определялось по ретроградному току жидкости в пищеводе и расширению абдоминального отдела в процессе контрастного исследования после заполнения желудка водой. В норме расширение абдоминального отдела пищевода не происходит или незначительно меняет свои размеры. Достоверными признаками рефлюкса являются: ретроградный ток жидкости; расширение абдоминального отдела пищевода в течение $9 \pm 3,59$ минут от начала исследования; увеличение диаметра пищевода на 3-й минуте контрастного исследования на $0,35 \pm 0,06$ см. Диагностика ГПОД основывалась на увеличении диаметра сечения пищевода/желудка на уровне пищеводного отверстия диафрагмы более $1,58 \pm 0,18$ см.

27 пациентам с сочетанием ГЭРБ и БА проведена краткосрочная рН-метрия с помощью компьютерной системы «Гастроскан 5» (ГНПП «Исток-система», Россия). Информация регистрировалась с 5-ти канального электродного зонда (диаметром 4 мм для перорального введения) каждые 60 секунд и обрабатывалась автоматически. Результаты распечатывались для каждого больного на принтере в виде таблицы и рН-грамм в виде графиков (Ильченко и Селезнева, 2001). Текстовый режим включал максимальные, минимальные и средние значения рН за заданные промежутки времени.

58 пациентам с сочетанием БА и ГЭРБ на фоне базисной антиастматической, проводилась антисекреторная терапия (группа А). Группы

сравнений составили 25 больных, страдавших БА и ГЭРБ (группа В) и 26 пациентов с бронхиальной астмой без признаков последней (группа С), которым продолжали лишь плановую противоастматическую терапию. В группу А вошли 16 (27,5%) человек с эндоскопически подтвержденным рефлюкс-эзофагитом, и 42 (72,5%) - с НЭРБ. В соответствии с тяжестью течения ГЭРБ (степенью выраженности изжоги, наличием эрозивно-язвенных поражений пищевода) назначалась антисекреторная терапия омепразолом в дозе 40 мг (16 человек) или 20 мг (42 человека) в сутки, антациды (маалокс) в режиме «по требованию». Эффективность терапии ГЭРБ оценивалась по изменению клинического течения ГЭРБ, купированию изжоги в ходе лечения, динамике заживления эрозивно-язвенных дефектов по данным ЭГДС в случаях рефлюкс-эзофагита, уменьшению выраженности признаков ГЭР по данным УЗИ.

Влияние антисекреторной терапии на течение бронхиальной астмы оценивалось по динамике дневных и ночных симптомов астмы, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, динамике значений ОФВ1 и ЖЕЛ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки "Statistica 6.0". При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента и парный критерий Стьюдента. В случае отклонения от нормального распределения применяли непараметрические критерии Уилкинсона и Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ результатов обследования 162 наблюдавшихся в поликлинике больных бронхиальной астмой, позволил выделить две группы пациентов: с наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (I группа – 86 человек) и без таковой (II группа – 76 больных).

Среди больных I группы преобладали пациенты со средне-тяжелым течением бронхиальной астмы – 62 (72,1%), меньшее число страдало легкой и тяжелой формами, соответственно 9 (10,5%) и 15 (17,4%) больных. Среди включенных во II группу также преобладали пациенты со средне-тяжелым течением БА – 49 человек (64,5%), а легкая и тяжелая формы наблюдались у 13 (17,1%) и 14 (18,4%) человек (рис. 1).

Средний ОФВ1 у пациентов I группы составил $68,5 \pm 16,9\%$ от должных величин, во второй - $70,7 \pm 18,8\%$, что несколько больше, чем в у пациентов первой группы (статистически незначимо - $p=0,42$). Но были выявлены статистически значимые различия в значениях объемной скорости форсированного потока выдоха на 25% жизненной емкости выдоха - $43,0 \pm 17,7\%$ у обследованных первой группы против $56,6 \pm 24,6\%$ второй, что свидетельствует о более выраженной обструкции по мелким бронхам у лиц с сочетанием БА и ГЭРБ ($p=0,024$). Кроме того, отмечены статистически значимые различия средних показателей ЖЕЛ у пациентов двух групп: в первой ЖЕЛ составил $79,5 \pm 17,1\%$, во второй - $87,1 \pm 17,8\%$ ($p=0,006$) (табл. 1).

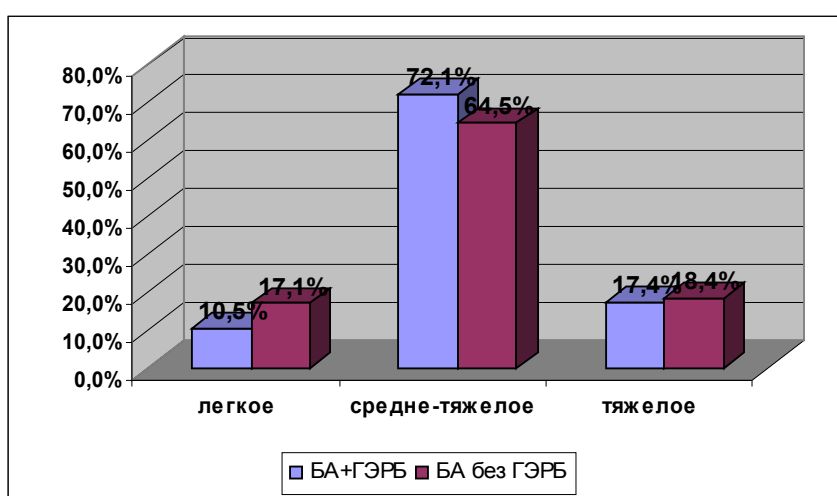


Рис. 1. Распределение больных I и II групп по тяжести БА

Таблица 1.

Результаты спирографии у пациентов I и II групп

Показатели	БА + ГЭРБ n=86	БА без ГЭРБ n=76
ОФВ1 (в % от должных)	$68,5 \pm 16,9$	$70,7 \pm 18,8$
ЖЕЛ (в % от должных)	$79,5 \pm 17,1^*$	$87,1 \pm 17,8$
МОС 75	$51,9 \pm 24,9$	$55,8 \pm 25,9$
МОС 50	$41,2 \pm 19,2$	$46,4 \pm 22,4$
МОС 25	$43,0 \pm 17,7^*$	$56,6 \pm 24,6$

* - $p=0,006$

** - $p=0,024$

При анализе такого показателя течения бронхиальной астмы, как наличие ночных симптомов (приступов затрудненного дыхания, кашля), выявлено его преобладание в I группе – у 41 (47,7%) пациентов. Во второй же число лиц с ночными симптомами астмы составило лишь 23 (30,7%) человека, причем различия оказались статистически значимыми ($\chi^2=4,42$, $p=0,036$). Таким образом,

это согласуется с данными других авторов, которые склонны рассматривать ГЭР как вероятный триггер ночных симптомов бронхиальной астмы.

Особое внимание было акцентировано на выявлении рефлюкс-ассоциированных симптомов бронхиальной астмы среди пациентов I группы. Временную связь между приступами затрудненного дыхания, кашлем, заложенностью в груди и клиническими признаками ГЭРБ (изжогой, регургитацией, ретростернальными болями), а также ухудшение течения бронхиальной астмы одновременно с обострением ГЭРБ отмечали 27 (31,4%) пациентов.

Основным симптомом в клинике ГЭРБ у наблюдавшихся нами больных была изжога (95,3%), реже отрыжка воздухом, кислым (61,6%), регургитация (15,1%), характерные за грудиной боли (5,8%). причем лишь у 9 пациентов (10,5%) отмечалась тяжелая изжога (3 – 4 степень по шкале LIKERT), у большинства же имели место умеренно выраженная и легкая изжога, соответственно у 38 (41,9%) и 35 (40,7%) больных.

Нами был проведен анализ распределения пациентов по выраженности изжоги при различных степенях тяжести течения БА (рис. 2), показавший, что с нарастанием тяжести течения БА уменьшается доля пациентов, испытывающих легкую изжогу (с 70% при легкой астме до 38,5% при тяжелой), и возрастает доля лиц с умеренной (с 30% до 49,2%-46,2%) и тяжелой изжогой (с 11,9% до 15,4%). Следует отметить отсутствие сильной изжоги среди пациентов с легким течением БА.

При дальнейшем анализе была получена статистически достоверная положительная корреляционная связь между выраженностью изжоги (как основного симптома ГЭРБ) и тяжестью течения бронхиальной астмы ($r=+0,565$ $p<0,05$).

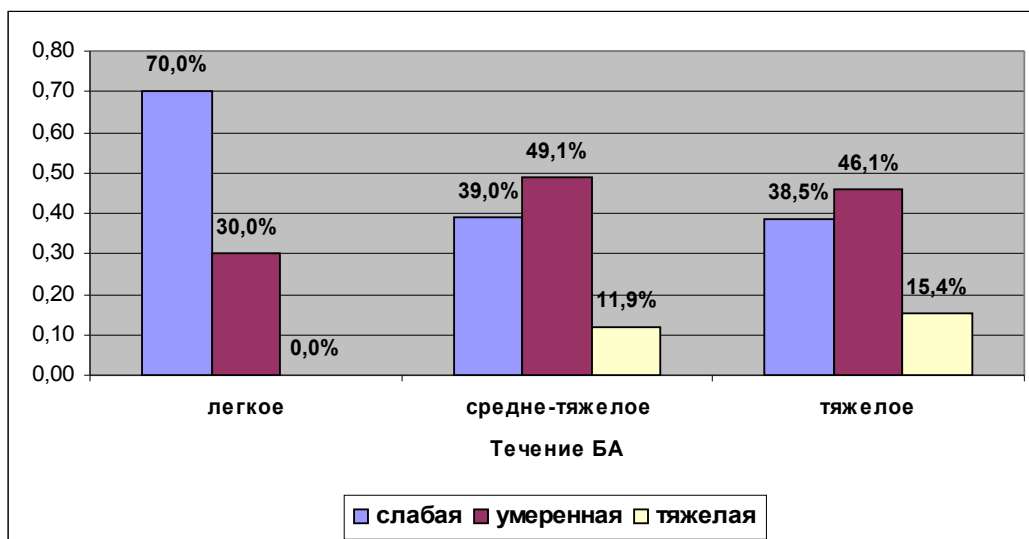


Рис. 2. Выраженность изжоги при разных формах течения БА

Всем больным I группы проводилось следующее комплексное инструментальное обследование пищеварительного тракта:

- эзофагогастродуоденоскопия 58 (67,4%) пациентам,
- рентгенологическое исследование - 30 (34,9%),
- контрастное УЗИ пищевода и желудка - 80 (93,0%),
- кратковременная рН-метрия пищевода и желудка 27 (31,4%) пациентам.

По результатам объединенной оценки данных рентгенологического и эндоскопического обследования грыжа пищеводного отверстия диафрагмы была выявлена у 33 человек (38,4%), недостаточность кардии - 17 (19,8%), сочетание вышеназванных патологий – 15 (17,4%), а рефлюкс-эзофагит – у 16 (18,6%) больных. Следует отметить, что из 16 обследованных с эрозивно-язвенными поражениями пищевода, у 13 имели место ГПОД и/или недостаточность кардии. Патологии не было выявлено лишь у 5 человек, что составило 5,8% (рис.3). Таким образом, было показано, что в 90,7% случаев у пациентов с сочетанием БА и признаками ГЭРБ встречаются факторы, предрасполагающие к развитию гастроэзофагеального рефлюкса (ГПОД, недостаточность кардии).

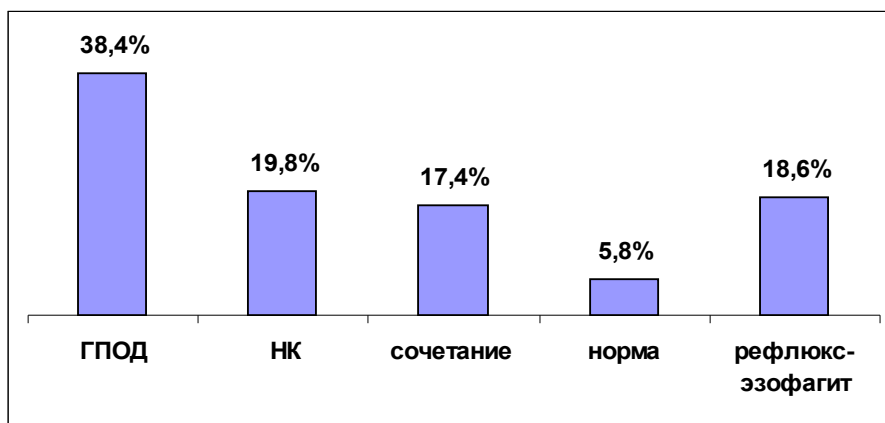


Рис. 3. Результаты рентгенологического и эндоскопического обследования пациентов I группы

По данным эндоскопического обследования, проведенного среди 58 пациентов I группы, рефлюкс-эзофагит был диагностирован лишь у 16 человек, что соответствовало 27,6%. Остальные же 42 больных (72,4%) составили группу пациентов с эндоскопически негативной рефлюксной болезнью или НЭРБ (0 стадия по классификации Savary-Miller в модификации Carisson и соавт. (1996)). Согласно этой же классификации, в I группе больных преобладали лица с эзофагитом легкой степени тяжести – 10 пациентов (62,5%), вторая и третья стадии эзофагита диагностированы соответственно у четырех и двух человек (25,0% и 12,5%). Интересно, что среди больных с рефлюкс-эзофагитом лишь у 3 наблюдались симптомы тяжелого течения заболевания (3-4 степень по шкале Лайкерта), что составило 18,8%. Большинство (56,3%) пациентов беспокоила умеренная изжога, меньше была доля лиц с легкой изжогой (25,0%).

В отличие от анализа, проведенного среди пациентов I группы в целом, обследование лиц с эрозивной формой ГЭРБ не выявило взаимосвязи между тяжестью бронхиальной астмы и выраженностью рефлюкс-эзофагита ($r=+0,285$, $p=0,28$).

Ультразвуковое исследование пищевода и желудка было выполнено 80 пациентам. По результатам исследования патологический гастроэзофагеальный рефлюкс был диагностирован у 40 (50,0%) больных, сочетание ГПОД и гастроэзофагеального рефлюкса еще у 31 (38,8%), а у четверых (5,0%) - только ГПОД. У 5 (6,3%) обследованных с клиническими признаками ГЭРБ при УЗИ патологии выявлено не было (рис. 4).

Согласно УЗ-критериям патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, последний диагностирован по увеличению диаметра пищевода в среднем на 0,35

см на 3-ей минуте исследования, на 0,42 см на 5-ой минуте, расширению диаметра пищевода в течение 9 минут после приема жидкости и более (табл. 2). Причем в ряде случаев, даже после 15-й минуты исследования диаметр пищевода не возвращался к исходным данным, и составлял 1,45 см по сравнению с 1,32 см изначально.

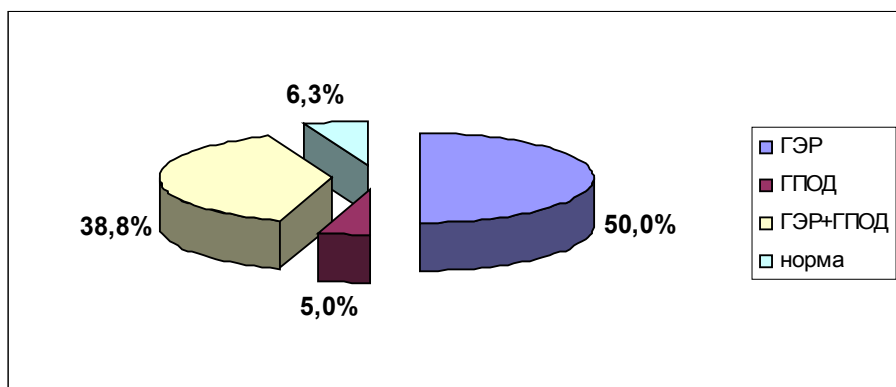


Рис. 4. Результаты ультразвукового исследования пищевода и желудка у пациентов I группы

Таблица 2.

Средние значения диаметра пищевода (см) в ходе контрастного УЗИ пищевода и желудка

Время исследования	Исходно	3-я минута	5-я минута	9-я минута	10-я минута	15-я минута
Диаметр пищевода	1,32±0,34	1,65±0,4	1,71±0,47	1,53±0,4	1,52±0,46	1,43±0,4

Более того, опрос пациентов показал, что обследование ни в одном случае не вызвало неприятных ощущений и в отличие от прочих вариантов обследования желудочно-кишечного тракта все 80 (100%) больных согласны были на повторное исследование.

Таким образом, будучи неинвазивной, легко переносимой и доступной в поликлинической практике методикой, контрастное УЗИ пищевода и желудка в 88,8% случаев позволяет выявить патологический гастроэзофагеальный рефлюкс у пациентов с клиническими признаками ГЭРБ. Помимо этого, УЗИ пищевода и желудка информативно в диагностике ГПОД в 43,1% случаев.

Сопоставляя данные УЗИ с результатами других методов диагностики, отметим, что в 5 случаях нормальных показателей эхографического исследования, изменения были выявлены при ЭГДС (недостаточность кардии у 2 пациентов) и при рентгенографии пищевода и желудка (ГПОД у 3 пациентов). И наоборот, из 4

пациентов с нормальными показателями ЭГДС при дополнительном ультразвуковом обследовании ГЭР выявлен у 3 пациентов, сочетание ГПОД и ГЭР еще у 1 пациента.

Проведение 24-часовой рН-метрии было ограничено преобладанием среди наблюдавшихся нами больных лиц с тяжелым и средне-тяжелым течением БА, составивших 89,5%, и, как следствие, наличием выраженной бронхообструкции; пожилым возрастом пациентов; наличием почти у трети пациентов сопутствующих заболеваний ЛОР-органов (аллергический ринит и полипозный риносинусит у 32,6% обследованных), а также сложностью ее выполнения в амбулаторных условиях. Поэтому лишь 27 из них, предъявлявшим жалобы на мучительную изжогу, или же пациентам с эндоскопически подтвержденным рефлюкс-эзофагитом была выполнена кратковременная рН-метрия пищевода и желудка.

У 20 (74,1%) обследованных подтверждено наличие гастроэзофагеального рефлюкса: преимущественно слабого кислого (рН от 5,9 до 4) – у 15 (75%), у 5 (25%) – кислого желудочно-пищеводный рефлюкса (рН < 4). Таким образом, средние значения рН в пищеводе в области электрода, расположенного на 5 см выше НПС составили $5,18 \pm 0,96$, на 4 см выше этой точки - $6,08 \pm 0,48$. Помимо этого, средние значения кислотности желудка продемонстрировали декомпенсацию ощелачивания в его антральном отделе (рН= $2,19 \pm 1,35$).

Дополнительное обследование желудочно-кишечного тракта было проведено также пациентам II группы (страдавшим бронхиальной астмой без признаков ГЭРБ): эзофагогастродуоденоскопия выполнена у 52 (68,4%) обследованных, рентгенологическое исследование – у 27 (35,5%), контрастное УЗИ пищевода и желудка – у 25 (32,9%).

По результатам проведенного обследования (эндоскопического и рентгенологического), в 61,8% случаев изменений в пищеводе выявлено не было. ГПОД, недостаточность кардии, а также сочетание этих патологий диагностированы, соответственно, у 23,7%, 13,2% и 3,9% пациентов (рис. 5).

Как видно из графиков, такая патология как ГПОД, недостаточность кардии встречаются чаще у пациентов I группы, но статистически достоверными являются отличия лишь в частоте выявления ГПОД и ее сочетания с недостаточностью кардии. И наоборот, среди пациентов II группы статистически достоверно чаще отсутствовала патология пищевода при инструментальном обследовании.

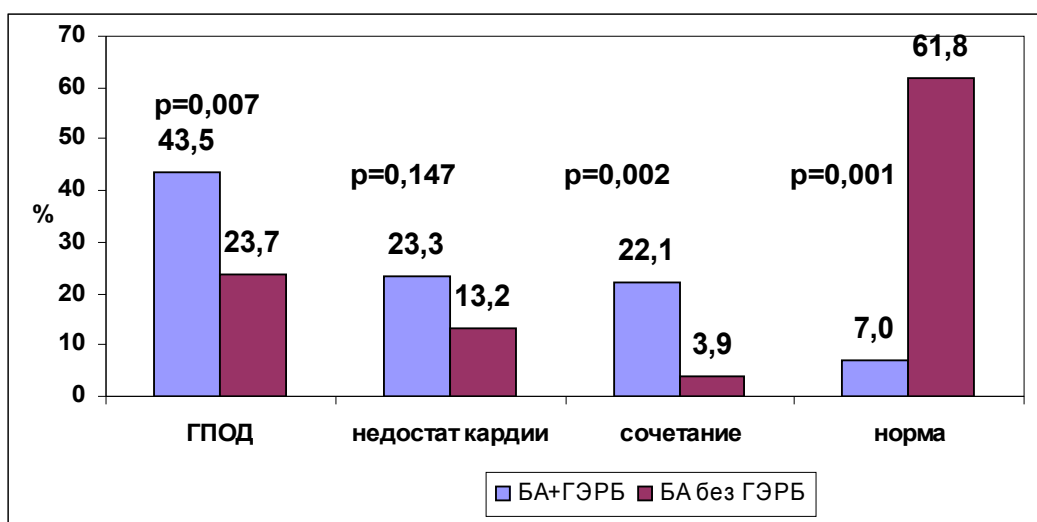


Рис. 5. Сравнительная характеристика результатов инструментального обследования у пациентов I и II групп

Результаты проведенного ультразвукового исследования у пациентов II группы не выявили явлений гастроэзофагеального рефлюкса, но у 15 (60,0%) человек подтвердило наличие ГПОД, установленной при предыдущих эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях. Таким образом, у больных БА без признаков ГЭРБ гораздо реже выявлялись состояния, предрасполагающие к развитию рефлюкса (ГПОД, недостаточность кардиального жома), а контрастное ультразвуковое исследование сохраняет свое значение как высокоинформативного метода диагностики патологии пищевода.

На втором этапе 58 пациентам с сочетанием БА и ГЭРБ была назначена антисекреторная терапия помимо базисной противоастматической, проводившейся в прежнем объеме (группа А). Средний возраст больных составил $67 \pm 7,12$ лет (от 51 до 80 лет), из них мужчин – 22 (37,9%), женщин – 36 (62,1%), преобладали пациенты со средне-тяжелым течением астмы – 76,9%.

Группы сравнения составили 25 пациентов с БА и признаками ГЭРБ (группа В), а также 26 пациентов с бронхиальной астмой без признаков ГЭРБ (группа С), которым продолжали лишь плановую противоастматическую терапию.

Показатели количества дневных и ночных приступов, потребления бронходилататоров, данные объективных показателей ФВД (ОФВ1, ЖЕЛ) у пациентов в трех группах до начала антисекреторной терапии существенно не различались, за исключением средних значений ЖЕЛ и числа ночных приступов среди пациентов групп А и С (табл. 3).

Таблица 3.

Распределение пациентов по показателям течения бронхиальной астмы

Показатели	Группа А:	Группа В:	Группа С:
	БА+ГЭРБ	БА+ГЭРБ	БА без ГЭРБ
ОФВ1	65,72±17,93	67,88±14,22	69,88±14,12
ЖЕЛ	76,0±18,84	80,71±12,41	86,96±14,74
Кол-во дневных приступов	2,77±1,35	2,68±1,09	2,61±1,17
Кол-во ночных приступов	0,78±0,57	0,64±0,52	0,52±0,39
Потребление бронходилататоров в сутки	6,04±2,53	5,65±2,17	5,79±2,78

В группу А были включены 16 (27,5%) пациентов с рефлюкс-эзофагитом, и 42 (72,5%) с НЭРБ. В соответствии с тяжестью ГЭРБ, степенью выраженности изжоги, наличием эрозивных поражений пищевода назначалась антисекреторная терапия. 40 мг омепразола в сутки получали 22 человека, из них – 16 пациентов с РЭ и 6 – с выраженной изжогой и неэрозивной формой ГЭРБ. Терапия омепразолом в суточной дозе 20 мг была рекомендована 36 пациентам, страдавшим НЭРБ. Базисная противовоспалительная терапия бронхиальной астмы не менялась.

Эффективность терапии ГЭРБ оценивалась по изменению выраженности симптомов ГЭРБ в ходе лечения по шкале Лайкерта, динамике заживления эрозивно-язвенных дефектов по данным ЭГДС, динамике изменения ультразвуковых показателей состояния моторики пищевода.

Ответ на терапию омепразолом считали положительным при снижении интенсивности ведущих симптомов ГЭРБ по 5-бальной шкале Лайкерта на 2 градации и сохранении симптомов лишь легкой степени выраженности. К седьмому дню наблюдения на терапию ответили 35 (61,5%) человек, а к 14, 21 и 28 дням, – соответственно, 44 (76,9%), 48 (82,1%) и 52 (89,7%) обследованных. Таким образом, антисекреторная терапия в течение 4 недель привела к купированию клинических симптомов ГЭРБ (в первую очередь изжоги) почти у 90% больных. Из 15 пациентов, не «ответивших» на терапию в течение первой недели, лишь один получал 40 мг омепразола в сутки, положительный результат лечения у него был достигнут к 11 дню наблюдения.

Хорошая воспроизводимость и отсутствие лучевой нагрузки позволили использовать УЗИ для контроля эффективности лечения ГЭРБ. Так, 25 пациентам была проведена контрольная эхография пищевода через 4 недели антисекреторной терапии. Повторное исследование зафиксировало отсутствие

патологического рефлюкса у 20 (80%) человек, уменьшение его выраженности – у пяти (20%).

Влияние антисекреторной терапии на течение бронхиальной астмы оценивалось по динамике дневных и ночных симптомов астмы, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, изменению объективных показателей течения БА (значений ОФВ1 и ЖЕЛ).

Анализ результатов продемонстрировал положительное влияние терапии ГЭРБ на вышеуказанные критерии (рис.6).

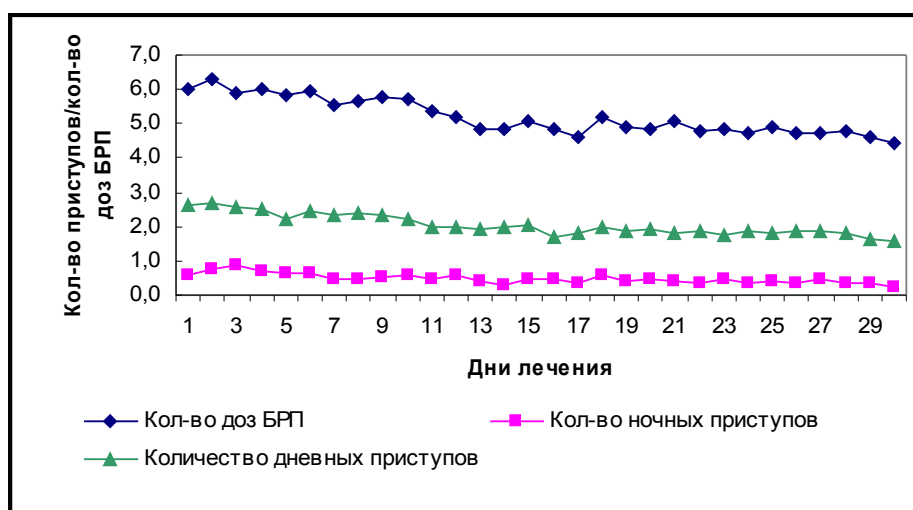


Рис. 6. Динамика симптомов БА и потребления бронходилататоров на фоне лечения ГЭРБ

Наиболее выраженный эффект был получен в отношении ночных приступов затрудненного дыхания (уменьшение их количества на 51,3%), меньший терапия оказала на количество дневных приступов – снижение последних на 29,2%, потребление бронходилататоров сократилось на 22,4%. Различия в динамике дневных ($p=0,001$) и ночных приступов затрудненного дыхания ($p=0,003$), потребления бронходилататоров в сутки ($p=0,0012$) в группе А оказались статистически значимы, что нельзя сказать о различиях аналогичных показателей в группах сравнения В и С (табл. 4).

Таблица 4.

Результаты влияния терапии ГЭРБ на течение бронхиальной астмы

	<i>Кол-во приступов днем</i>	<i>Кол-во приступов ночью</i>	<i>Потребление бронходилататоров</i>
--	----------------------------------	-----------------------------------	--

					<i>в сутки</i>	
Группа	Исходно	Через 4 недели	Исходно	Через 4 недели	Исходно	Через 4 недели
Группа А	2,77±1,35	1,96±0,25*	0,78±0,57	0,38±0,52*	6,04±2,53	4,69±2,40*
Группа В	2,68±1,09	2,66±1,19	0,64±0,52	0,59±0,52	5,65±2,17	5,46±2,18
Группа С	2,61±1,17	2,73±1,19	0,52±0,39	0,46±0,48	5,79±2,78	5,55±2,64

* - отмечены данные, статистически достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от аналогичных до лечения

Также мы сравнили эффект антисекреторной терапии на течение БА у больных в подгруппах с рефлюкс-эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью (рис. 7). Максимальное положительное влияние терапия ГЭРБ оказала на частоту ночных приступов затрудненного дыхания (уменьшение последних на 67,7% в группе с рефлюкс-эзофагитом и на 51,9% у больных с НЭРБ). Но по всем исследуемым признакам (количество дневных, ночных приступов, потребление бронхолитиков) более выраженный ответ отмечен в группе эрозивной рефлюксной болезни, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с эндоскопически негативным вариантом заболевания. Так, в группе больных эрозивной формой ГЭРБ количество дневных приступов и потребления бронхолитиков уменьшилось на 29,7% и 24,5%, соответственно, в то время как динамика соответствующих показателей в группе НЭРБ составила 20,8% и 19,9%.

Менее существенные, но также статистически значимые результаты были получены в отношении объективных показателей течения бронхиальной астмы среди пациентов группы А. Так, имело место увеличение среднего ОФВ1 с 65,72±17,93% до 69,9±21,43% ($p=0,015$), ЖЕЛ – с 76,0±18,84% до 81,18±18,49% ($p=0,008$). Динамика аналогичных показателей в группах В и С оказалась статистически недостоверной (рис. 8).

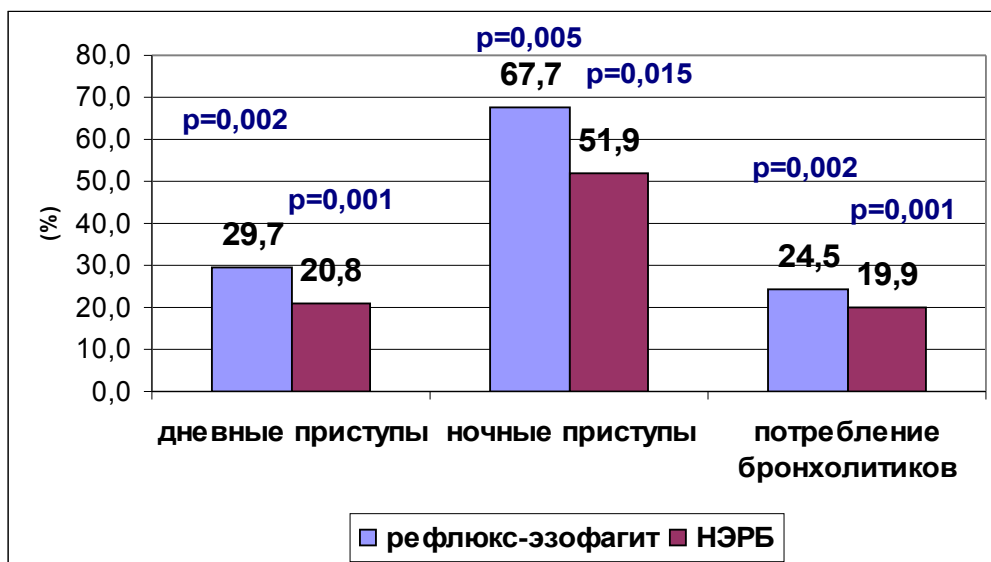


Рис. 7. Динамика дневных, ночных приступов затрудненного дыхания, потребности в бронхолитиках (в %) на фоне антисекреторной терапии в группах больных, страдавших эрозивной и неэрозивной рефлюксной болезнью.

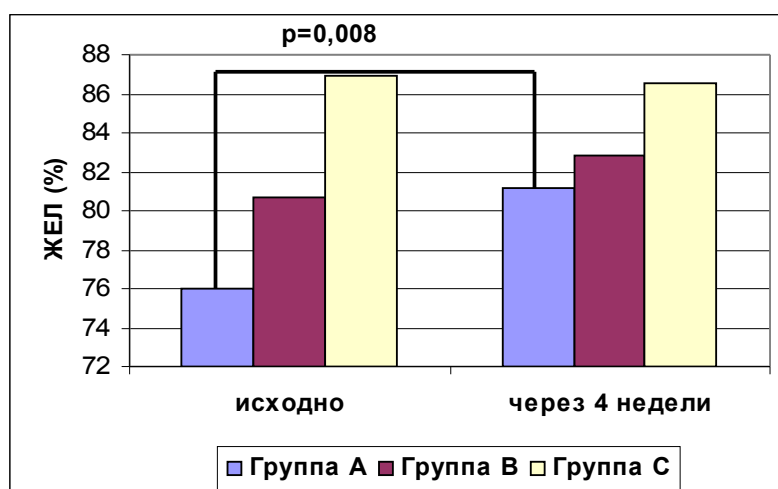
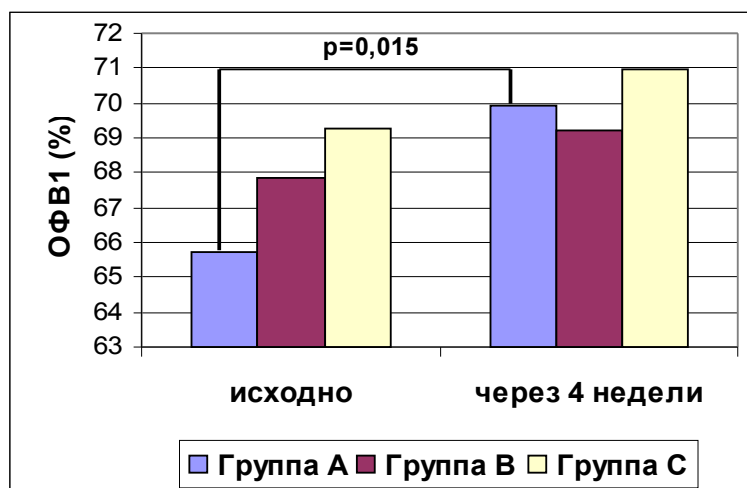


Рис. 8. Динамика значений ОФВ1 и ЖЕЛ на фоне лечения ГЭРБ у больных бронхиальной астмой и в группах сравнения.

Обобщая все представленные результаты, можно заключить, что тщательное последовательное обследование верхних отделов пищеварительного тракта у больных, страдающих бронхиальной астмой, позволяет выявить патологию пищевода в 53,1% случаев. При этом имеет место положительная корреляционная связь между тяжестью бронхиальной астмы и выраженностью изжоги, основного симптома ГЭРБ. С целью диагностики ГЭРБ (ГЭР, ГПОД) у данной категории пациентов следует шире использовать неинвазивные методы, в частности ультразвуковое исследование пищевода и желудка. Добавление блокаторов желудочной секреции (омепразола) к базисной противовоспалительной терапии астмы приводит к повышению качества жизни данной категории больных (а именно, к снижению частоты дневных и ночных симптомов астмы, уменьшению потребления бронхорасширяющих препаратов) и улучшению показателей функции внешнего дыхания (увеличению значений ОФВ1 и ЖЕЛ).

ВЫВОДЫ

1. ГЭРБ встречается у 53,1% пациентов, страдающих бронхиальной астмой. При этом имеет место положительная корреляционная связь между тяжестью течения бронхиальной астмы и выраженностью клинических признаков ГЭРБ ($r=+0,565$ $p=0,029$).
2. У больных бронхиальной астмой, сочетающейся с ГЭРБ, достоверно чаще наблюдаются изменения, предрасполагающие к развитию последней (ГПОД – в 43,5%, сочетание ГПОД и недостаточности кардии – в 22,1%), что соответственно, на 19,8% ($p=0,007$) и 18,2% ($p=0,002$) больше, чем у пациентов, имеющих изолированно протекающую бронхиальную астму.
3. У больных с сочетанием БА и ГЭРБ достоверно чаще ($p=0,036$) наблюдаются ночные симптомы астмы, чем у пациентов бронхиальной астмой без признаков ГЭРБ.
4. Ультразвуковое исследование пищевода и желудка является высокоинформативным методом диагностики гастроэзофагеального рефлюкса и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у больных бронхиальной астмой.
5. Комбинированное лечение больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ГЭРБ, (омепразол в сочетании с базисной

противоастматической терапией), приводит не только к уменьшению выраженности клинических проявлений обоих заболеваний, достоверному улучшению качества жизни пациентов, но и росту объективных показателей течения бронхиальной астмы (ОФВ1, ЖЕЛ).

6. Более выраженный ответ на антисекреторную терапию отмечается у больных бронхиальной астмой в сочетании с эрозивной ГЭРБ по сравнению с пациентами, страдающими бронхиальной астмой в сочетании с НЭРБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В амбулаторно-поликлинической практике пациентам, страдающим бронхиальной астмой, необходимо проводить тщательное обследование пищевода и желудка с целью выявления ГЭР, особенно у лиц с тяжелыми и резистентными к стандартным схемам лечения формами заболевания.
2. При проведении антиастматической терапии пациентам с сочетанием БА и ГЭРБ необходимо ограничить прием теофиллинов пролонгированного действия, как потенциальных факторов развития ГЭР.
3. В амбулаторно-поликлинической практике целесообразно проведение контрастного ультразвукового исследования пищевода для первичной диагностики ГЭР, ГПОД у больных БА.
4. ИПП (в частности, омепразол) являются препаратами первого ряда для терапии ГЭРБ у больных, страдающих БА.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Щерба Е.П., Свирчев В.В., Гурова Н.Ю. Взаимовлияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №15. Материалы VII Российской Гастроэнтерологической Недели. - 2001. - №5. - С.19.
2. Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Атабекова Л.А., Щерба Е.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №17. Материалы VIII Российской Гастроэнтерологической Недели. - 2002. - №5. - С.5.
3. Щерба Е.П., Арутюнов А.Г., Атабекова Л.А., Бурков С.Г. Влияние антисекреторной терапии на гастроэзофагеальный рефлюкс у больных

- бронхиальной астмой // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №21. Материалы 1X Российской Гастроэнтерологической Недели. - 2003. - №5. - С.16.
4. Арутюнов А.Г., Щерба Е.П., Атабекова Л.А., Свирчев В.В., Гурова Н.Ю., Шипова Т.М., Бурков С.Г. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // В книге: Избранные вопросы клинической медицины. Москва. – 2003. - Том 1. - С.267-270.
 5. Арутюнов А.Г., Щерба Е.П. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез взаимодействия, тактика ведения больных // Кремлевская медицина. - 2004. - №1.- С.81-85.
 6. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Щерба Е.П. Механизмы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и тактика ведения больных // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2004. - №2. - С.5-9.
 7. Арутюнов А.Г., Щерба Е.П., Атабекова Л.А., Гурова Н.Ю., Свирчев В.В., Бурков С.Г. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой // Материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию клинического санатория «Барвиха» Управления делами Президента РФ. - М.: - 2005. - С.17-18.
 8. Арутюнов А.Г., Атабекова Л.А., Бурков С.Г., Гурова Н.Ю., Щерба Е.П. Опыт проведения трансабдоминального ультразвукового исследования пищевода для диагностики его патологии // Материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию клинического санатория «Барвиха» Управления делами Президента РФ. - М.: - 2005. – С.28-29.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/