

На правах рукописи

**Халиль
Ахмад Мохамад**

**РОЛЬ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ
В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**

14.01.04 –внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2012

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
ТРОФИМОВ Василий Иванович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
кафедры внутренних болезней
стоматологического факультета
ГБОУ ВПО СПбГМУ
им. акад. И. П. Павлова
Минздравсоцразвития России
КИРСАНОВ Адольф Иванович

доктор медицинских наук, профессор
1-й кафедры терапии
усовершенствования врачей ФГОУ ВПО
ВМА им. С.М. Кирова МО РФ
КАЗАНЦЕВ Виктор Александрович

Ведущее учреждение: ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России.

Защита состоится «__» _____ 2012 года в __ час на заседании диссертационного совета Д 208.086.01 при ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8, зал заседаний Ученого Совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан «__» _____ 2012 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

АНТОНОВА Т.В.

Актуальность темы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенным заболеванием. Эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную клиническую связь между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Long M.D., Shaheen N.J., 2007). Показана более частая встречаемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой (Shimizu Y., et al., 2006).

Несмотря на большое количество исследований, механизмы взаимного влияния гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и обструктивных заболеваний лёгких остаются не до конца изученными. В литературе обсуждается два возможных патогенетических механизма, обуславливающих указанные выше взаимосвязи. Один из них обусловлен развитием более активного воспалительного процесса в дыхательных путях на фоне заброса желудочного содержимого в просвет бронхов (Федосеев Г.Б., 1995; Приворотский В.Ф. и др., 2002). Другой механизм связан со стимуляцией вагусных рецепторов дистальной части пищевода, оказывающей воздействие на выраженность бронхиальной гиперреактивности и, вследствие этого, усугубляющей имеющиеся обструктивные нарушения. (Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., 2006).

При этом указанные выше концепции обычно рассматриваются как альтернативные, отсутствуют работы, посвящённые комплексному изучению влияния гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на различные механизмы прогрессирования бронхиальной астмы. Очень немногочисленны исследования у больных хронической обструктивной болезнью легких, относящиеся преимущественно к клиническим особенностям сочетанной патологии (Кирилов С.М., 2007, Gaude G.S., 2009).

Цель исследования: Оценить влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на развитие и течение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Задачи исследования:

1. Проанализировать особенности формирования и течения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в условиях их взаимодействия.
2. Изучить некоторые показатели активности воспаления (интерлейкин – 4, интерферон – гамма, фактор некроза опухоли – альфа) у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких,

сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а также при отсутствии этого сочетания.

3. Изучить влияние эффективного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких путём анализа функции внешнего дыхания и цитокинового профиля.

Научная новизна исследования. Впервые показано влияние сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на повышение активности воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, путем стимуляции как клеточных, так и гуморальных механизмов воспаления.

Впервые показано влияние сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на развитие более выраженных нарушений нейро-вегетативной регуляции кардиореспираторной системы на центральном, надсегментарном и сегментарном уровнях по сравнению с больными с изолированной патологией бронхиальной астмой, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровыми лицами.

Впервые показано положительное влияние антирефлюксной терапии не только на клиническое течение бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезни легких, но и на активность воспалительного процесса в бронхах и организме в целом.

Практическая ценность работы на основании полученных результатов. Выявлены такие симптомы как (ночные приступы удушья, ночной кашель, осиплость голоса), ассоциирующихся со значимой ролью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в прогрессировании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Показан положительный эффект противорефлюксной терапии на течение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Основные положения, выносимые на защиту. Наличие сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ассоциируется с более тяжёлым течением бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Характер взаимосвязей между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и основным заболеванием (бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких) включает несколько звеньев патогенеза указанных заболеваний, в том числе развитие более активного локального воспалительного процесса, более выраженные провоспалительные сдвиги

в цитокиновом профиле и нарушения нейровегетативной регуляции (последнее показано только у больных бронхиальной астмой).

Комплексное лечение с применением антирефлюксной терапии способствует более выраженной положительной динамике симптомов бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, улучшению показателей функции внешнего дыхания и цитокинового профиля.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены на 13-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург–Гастро-2011» (СПб., 2 011) на IV Международном научно-медицинском фестивале 15-16 сентября 2011года «Врач-Провизор-Пациент» (СПб., 2011).

Внедрение результатов исследований. Результаты работы используются в лечебной и диагностической работе гастроэнтерологического отделения ГБУЗ Ленинградской клинической областной больницы, клиники госпитальной терапии, а также в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Текст иллюстрирован 57 таблицами, 24 рисунками. В списке литературы представлены 225 литературных источников, в том числе 107 отечественных и 118 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В своей работе мы исследовали больных, госпитализированных в клинику госпитальной терапии с декабря 2009 года по март 2011 года по поводу БА, ХОБЛ и ГЭРБ. Обследованы больные со среднетяжелым течением БА и ХОБЛ.

Обследовано всего 159 больных. Распределение больных по группам и дизайн исследования представлены на рис. 1.

Для проведения исследования применялся метод анкетирования. Была разработана универсальная для всех больных история болезни, в которую вносились данные как субъективного, так и объективного характера.



Рис. 1. Дизайн исследования и распределение больных по группам.

Проводились следующие исследования:

1. Общеклиническое обследование.
2. Определение маркёров воспалительного процесса в сыворотке крови (ФНО- α , IL4, IFN- γ) в сравнении с показателями здоровых лиц (контрольная группа), обследованных в Центральной научно-исследовательской лаборатории СПбГМУ.
3. Исследование функции внешнего дыхания (спирография, пикфлоуметрия).
4. Рентгенограмма органов грудной клетки.
5. ФГДС с определением H.Pylori в биоптате методом уреазного теста.
6. Суточное мониторирование уровня pH пищевода (pH-метрия).
7. Исследование нарушений нейро-вегетативной регуляции кардиореспираторной системы с помощью аппарата «Спироартериокардиоритмограф».

Для обработки данных использовалось программное обеспечение StatSoft Statistica 7.0.

Результаты исследования

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, отсутствуют достоверные различия по возрасту между группами БА и БА+ГЭРБ, ХОБЛ и ХОБЛ+ГЭРБ. Обращало на себя внимание преобладание женщин в группах БА и БА +ГЭРБ, и наоборот, преобладание мужчин в группах ХОБЛ и ХОБЛ +ГЭРБ.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу в разных группах

Показатель	Больные ГЭРБ n-30	Больные БА n-40	Больные БА и ГЭРБ n- 30	Больные ХОБЛ n-39	Больные ХОБЛ и ГЭРБ n- 20
Возраст	39,5±2,4	52,1±2,6	55,3±2,3	60,8±2,1	63,6±3,9
Мужчины	15 (50%)	10 (25%)	4 (13,3%)	28 (71,7%)	11(55%)
Женщины	15 (50%)	30(75%)	26(86,7%)	11(28,3%)	9 (45%)

У больных сочетанной патологией (БА и ГЭРБ) отмечались клинические признаки более тяжёлого течения заболевания по сравнению с пациентами с изолированной БА: большее количество обострений в год ($3,9 \pm 0,2$ и $2,8 \pm 0,6$ соответственно $p < 0,05$), более частая потребность в госпитализациях ($4,05 \pm 1,1$ и $2,25 \pm 0,4$ соответственно в год $p < 0,01$).

Более тяжёлое течение БА у больных в сочетании с ГЭРБ подтверждается более частым наличием постоянной одышки (96,6% против 87,5%); у больных с сочетанием БА и ГЭРБ в 4 раза чаще, чем при изолированной БА отмечались ночные приступы удушья (у 83% против 20%). Характерно, что у больных с сочетанием БА и ГЭРБ значительно чаще наблюдалась осиплость голоса: у 60% по сравнению 7,5% у больных с изолированной БА.

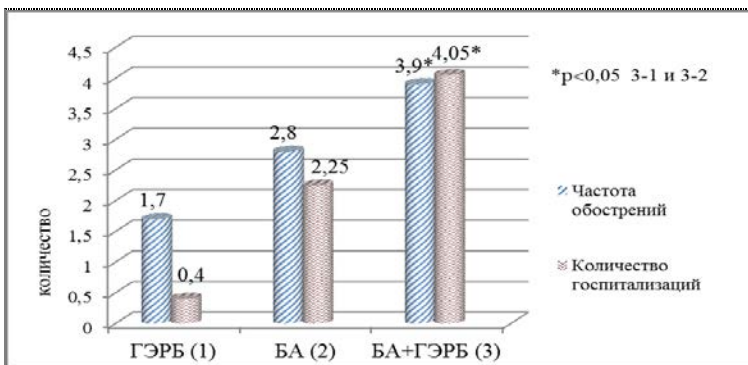


Рис. 2. Количество обострений ГЭРБ, БА и БА+ГРБ и госпитализаций в год.

Одной из причин развития гастроэзофагального рефлюкса является избыточная масса тела, приводящая к повышению давления в брюшной полости и расслаблению связочного аппарата пищеводного сфинктера (Ayazi S., 2009). У обследованных нами больных с сочетанной патологией отмечались более высокие показатели ИМТ по сравнению с пациентами с изолированной БА ($29,8 \pm 1,1$ кг/м² и $27,8 \pm 0,4$ кг/м² соответственно, $p < 0,05$), что подтверждает роль избыточной массы тела и ожирения в развитии ГЭРБ. Необходимо отметить, что у 10% пациентов с изолированной БА отмечалась изжога и у 2,5% - боли в эпигастрии. С учётом отсутствия у них признаков другой диагностированной патологии пищеварительной системы (хронический гастрит, язвенная болезнь), можно предположить наличие у них субклинических проявлений ГЭРБ. Более тяжёлое течение заболевания у больных сочетанной патологией подтверждается и большей выраженностью обструктивного синдрома по данным исследования функции внешнего дыхания (рис. 3).

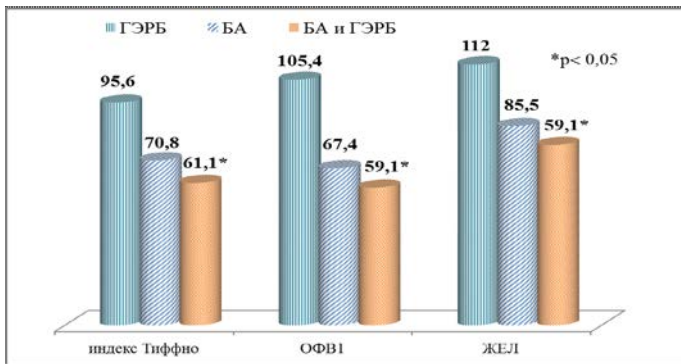


Рис. 3. Показатели функции внешнего дыхания у больных ГЭРБ, БА и БА с ГЭРБ в %.

Так, у больных БА в сочетании с ГЭРБ выявлены более низкие показатели индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) $61,1\% \pm 1,7$ против $70,8\% \pm 1,9$ у больных БА без ГЭРБ, ОФВ1 $59,1\% \pm 2,4$ против $67,4\% \pm 2,3$ у больных БА и ЖЕЛ $77,4\% \pm 2,2$ против $85,5\% \pm 1,8$ у больных БА без ГЭРБ ($p < 0,05$).

При анализе активности воспалительного процесса обращали на себя внимание признаки более выраженного аллергического (эозинофильного) воспаления в периферической крови и мокроте у больных БА и ГЭРБ

по сравнению с больными изолированной БА. В периферической крови отмечено достоверно более высокое содержание лейкоцитов у больных БА и ГЭРБ по сравнению с больными изолированной БА ($13,1 \times 10^9 \pm 0,8$ и $10,5 \times 10^9 \pm 0,6$ соответственно) и эозинофилов ($9,3\% \pm 0,4$ и $6,5\% \pm 0,5$ соответственно) ($p < 0,05$).

По данным цитологического исследования мокроты у больных БА и ГЭРБ отмечено достоверно более высокое содержание эозинофилов, чем у больных БА $38,7 \pm 1,3\%$ и $28,9\% \pm 1,1$ соответственно ($p < 0,05$).

Активация воспаления происходила, преимущественно, за счет Th-2-хелперного иммунного ответа, что подтверждается полученными показателями цитокинов в периферической крови. У больных с сочетанием БА и ГЭРБ отмечалось достоверно ($p < 0,05$) более высокое содержание в крови IL-4 по сравнению с группой больных изолированной БА, здоровыми лицами и больными ГЭРБ ($107,1 \pm 3,7$; $70,1 \pm 3,26$; $3,4 \pm 7$; $19 \pm 0,6$ пг/мл соответственно), тогда как, при сочетанной патологии отмечался достоверно более низкий уровень интерферона- γ по сравнению с остальными группами обследованных лиц (рис. 4).

Уровень TNF- α оставался относительно низким у пациентов всех обследованных групп.

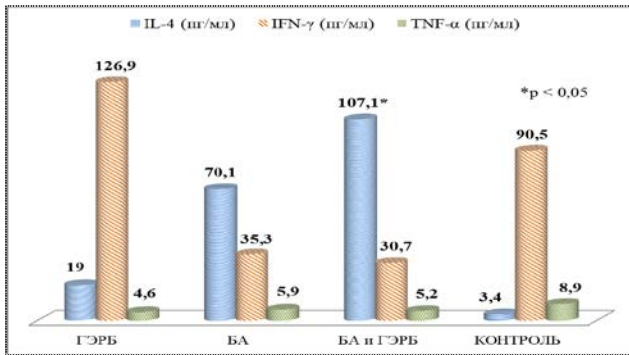


Рис. 4. Показатели уровня цитокинов IL-4, IFN- γ и TNF- α в крови у больных БА и БА и ГЭРБ, ГЭРБ и здоровых лиц.

Таким образом, при сочетании с ГЭРБ отмечены более активные проявления характерного для БА Th-2-опосредованного иммунного ответа и ассоциированные с ним проявления аллергического воспаления. Наличие ГЭРБ у больных БА может рассматриваться как триггер аллерги-

ческого воспаления; в свою очередь, большая выраженность воспалительного процесса способствует более тяжёлому течению заболевания.

Проведённый нами анализ variability сердечного ритма выявил уменьшение активности основных контуров регуляции сердечного ритма (надсегментарного, симпатического и парасимпатического) у больных с сочетанной патологией. При этом в указанной группе отмечалась достоверно более высокая частота встречаемости пациентов, имеющих признаки парасимпатикотонии, по сравнению со здоровыми лицами, больными изолированной БА и изолированной ГЭРБ ($p < 0,05$) (рис. 5). Таким образом, наличие сопутствующей ГЭРБ сопровождалось активацией парасимпатической нервной системы, что также может приводить к более тяжёлому проявлению бронхиальной обструкции.

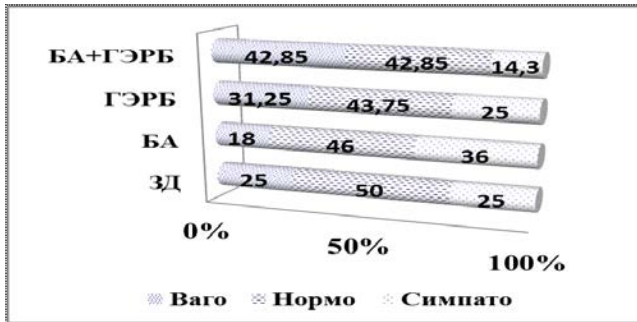


Рис. 5. Типы вегетативной регуляции у больных БА, БА и ГЭРБ

Сходные закономерности выявлены и при обследовании больных ХОБЛ.

У больных с сочетанной патологией (ХОБЛ и ГЭРБ) отмечена большая частота обострений ($4,1 \pm 0,9$ и $2,1 \pm 0,7$ соответственно, $p < 0,05$) и количество госпитализаций в год ($4,2 \pm 0,2$ и $2,7 \pm 0,8$ соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с больными изолированной ХОБЛ.

Более тяжёлое течение ХОБЛ у больных в сочетании с ГЭРБ подтверждалось более частым наличием постоянной одышки (100% больных и 92,3 % соответственно $p < 0,05$) и, особенно, ночного кашля (70 % и 7,6 % соответственно $p < 0,001$)

Характерным клиническим признаком сочетанной патологии была также осиплость голоса (40% и 7,6 % соответственно, $p < 0,05$) и изжога (у 85% больных).

Анализ результатов исследования скоростных показателей функции внешнего дыхания также выявил функциональные признаки более тяжёлого течения ХОБЛ у больных с сочетанной патологией. Так индекс Тиффно, ОФВ1 и ЖЕЛ были достоверно ниже в группе больных ХОБЛ+ГЭРБ по сравнению с больными ХОБЛ (59,1 % и 66,5 % соответственно; 55,7% и 61,4 % соответственно; 72,5 % и 84,6 % соответственно, $p < 0,05$).

При исследовании клеточных показателей воспалительного процесса обращало на себя внимание незначительное, но достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания нейтрофилов в периферической крови ($76,1\% \pm 1,5$) и мокроте ($58,7\% \pm 3,1$), у больных ХОБЛ и ГЭРБ, по сравнению с больными ХОБЛ ($72,8\% \pm 1,7$ и $51\% \pm 1,7$ соответственно, $p < 0,05$).

Результаты исследования цитокинового профиля, выявили более выраженное повышение уровня IFN- γ у больных с сочетанной патологией по сравнению с группами пациентов с изолированной ХОБЛ, больными ГЭРБ и здоровыми лицами ($p < 0,05$), тогда как содержание IL-4 было относительно низким (табл. 2).

Таблица 2

Показатели уровня цитокинов IL-4, IFN- γ и TNF- α в крови у больных ХОБЛ, ХОБЛ и ГЭРБ, ГЭРБ и здоровых лиц

Нозология \ Цитокин, индекс (M \pm σ)	IL-4 (пг/мл)	IFN- γ (пг/мл)	TNF- α (пг/мл)
ГЭРБ	19 \pm 0,6	126,9 \pm 12,4	4,6 \pm 0,6
ХОБЛ	13,4 \pm 0,5	317 \pm 16,3	15,2 \pm 0,4
ХОБЛ +ГЭРБ	9,6 \pm 2,1	359 \pm 11,9*	18,9 \pm 0,7
Здоровые лица (контроль)	3,4 \pm 7,0	90,5 \pm 310,7	8,9 \pm 8,3

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении групп больных ХОБЛ и ГЭРБ с группой больных ХОБЛ.

Таким образом, можно предположить, что у больных ХОБЛ наличие ГЭРБ является триггером активизации типичного для ХОБЛ Th-1 хелперного иммунного ответа.

С учётом приведенных выше результатов, полученных у больных БА, можно предположить, что рефлюкс кислого содержимого желудка

способствующим развитию и/или активизации воспалительного процесса (Th-1-зависимого у больных ХОБЛ и Th2-зависимого у больных БА).

Менее существенным оказалось влияние обструктивных заболеваний на течение ГЭРБ. У больных БА достоверно чаще, чем при изолированной ГЭРБ, встречались сравнительно нетяжёлые варианты течения ГЭРБ, такие как скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (50% и 30%, $p < 0,05$), катаральный рефлюксный эзофагит (60% и 13,3% $p < 0,05$) и достоверно реже – тяжёлый эрозивный эзофагит (16%, и 23,3% $p < 0,05$). Выявление в этой группе кандидозного эзофагита у одного пациента (3,3%) может быть объяснено осложнением лечения иГКС.

У 90 % пациентов, страдающих БА и ГЭРБ, был обнаружен хеликобактер *Рylogi*, а у пациентов, страдающих ХОБЛ и ГЭРБ, был обнаружен только в 25 % случаев.

У больных ХОБЛ и ГЭРБ, напротив, отмечалась большая встречаемость, по сравнению с больными с изолированной ГЭРБ, тяжёлых форм этого заболевания, таких как эрозивный эзофагит (30% и 23,3%, $p < 0,05$).

С более тяжёлым течением ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ коррелировали также результаты суточной рН-метрии. При сочетанной патологии выявлен достоверно ($p < 0,05$) больший % общего времени с рН менее 4,0 по сравнению с больными изолированной ГЭРБ (12,2 и 9,8% соответственно), в течение которого сохранялась рН<4 при горизонтальном положении тела пациента – 15,1 и 12,4%), что может способствовать развитию осложнённый ГЭРБ (эрозивный эзофагит и др.).

Таким образом, можно предположить, что наличие бронхиальной обструкции (прежде всего – необратимой – ХОБЛ) способствует прогрессированию гастроэзофагального рефлюкса.

Все обследованные нами больные получали базисное лечение согласно существующим отечественным и международным рекомендациям. Для оценки возможного влияния антирефлюксной терапии на течение основного заболевания группа больных БА была разбита на две подгруппы. Пациенты первой подгруппы получали базисную терапию БА: бета-2-агонисты длительного действия и иГКС: симбикорт, серетид (в пересчете на беклометазон в среднем доза 1200мкг в сутки), а также бета2-агонисты короткого действия по потребности и антирефлюксную терапию (омепразол, мотилиум, антациды по потребности). Пациенты второй подгруппы (группа сравнения) получали только приведённую выше базисную терапию БА.

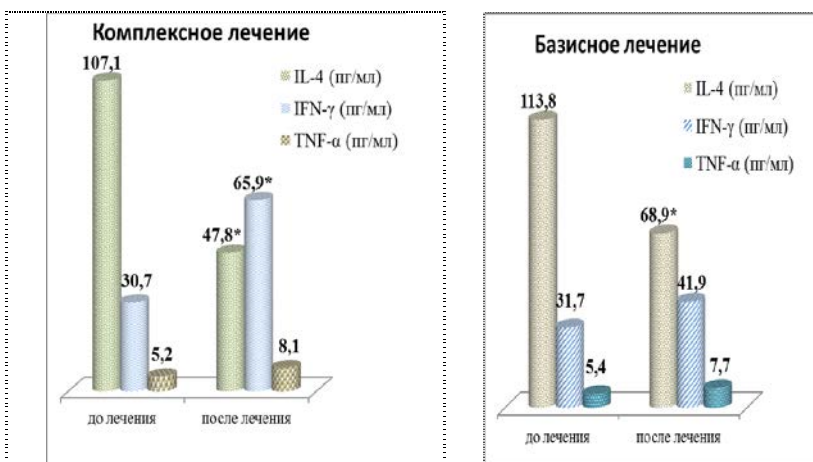
Проведенное комплексное лечение пациентов привело к значительному улучшению течения БА - уменьшению интенсивности кашля, частоты приступов удушья, особенно в ночное время и нормализации сна.

Такая терапия позволила отказаться от использования β_2 -агонистов короткого действия у 53,4 % больных и значительно снизить кратность приема в режиме «по требованию».

Таким образом, лечение ГЭРБ у больных с сочетанной патологией оказало существенное влияние на эффективность лечения основного заболевания (бронхиальной астмы), тогда как обычная терапия не оказывала значительного влияния на симптомы БА, связанные с наличием ГЭРБ.

Анализ спирометрических показателей выявил улучшение основных показателей функции внешнего дыхания, таких как ЖЕЛ, индекс Тиффно и ОФВ1 у пациентов, получивших комплексное лечение. Отмечено значительное увеличение средних показателей ОФВ1 с $58,3 \pm 2,8$ % до и $76,2 \pm 1,5$ % после комплексного лечения ($p < 0,05$). Увеличились также показатели ЖЕЛ $79,4 \pm 3,2$ % до и $102,2 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$) и индекса Тиффно $57,0 \pm 2,8$ % до лечения и $83,5 \pm 3,8$ % после комплексного лечения ($p < 0,05$).

У пациентов, получавших базисное лечение, также имело место некоторое улучшение показателей функции внешнего дыхания: ОФВ1 с $59,1$ % $\pm 3,4$ до $70,7$ % $\pm 2,1$ индекс Тиффно с $56,6$ % $\pm 2,4$ до $73,9$ % $\pm 2,2$, но достоверное увеличение отмечено только по показателям ЖЕЛ с $76,9$ % $\pm 2,1$ до $98,8$ % $\pm 1,9$ ($p < 0,001$).



Примечание * $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рис. 6. Показатели концентрации цитокинов IL-4, IFN- γ и TNF- α в крови при сочетании БА и ГЭРБ до и после лечения.

При анализе концентрации цитокинов после комплексного лечения оказалось, что уровень IL-4 снизился более чем в 2 раза ($107,1 \pm 5,2$ пг/мл и $47,8 \pm 7,4$ пг/мл соответственно), а содержание IFN- γ наоборот повысилось в 2 раза ($30,7 \pm 2,7$ пг/мл и $65,9 \pm 1,8$ пг/мл соответственно), что свидетельствует о снижении активности воспаления по Th-2 хелперному иммунному ответу (аллергического) (рис. 6).

Показатели цитокинов у больных БА на фоне базисной терапии также изменились, в частности, концентрация IL-4 достоверно снизилась (с $113,8 \pm 4,8$ пг/мл до $68,9 \pm 3,9$ пг/мл), уровень IFN- γ , наоборот повысился (с $31,7 \pm 2,4$ пг/мл до $41,9 \pm 1,9$ пг/мл), но эти изменения были менее выраженными, чем у пациентов, получавших комплексную терапию.

Необходимо отметить, что клинические и эндоскопические признаки ГЭРБ достоверно уменьшились у больных БА и ГЭРБ, получавших комплексную терапию (табл.3). Так, такие симптомы как изжога, отрыжка, боли в эпигастрии снизились у больных БА и ГЭРБ, получавших комплексную терапию (с 86,6 % до 0,0 %, с 60% до 13,0% , с 46,6 до 6,6% соответственно).

Таблица 3

Динамика эндоскопических проявлений эзофагита у обследованных больных БА и ГЭРБ

Проявления ГЭРБ	Комплексная терапия		Достоверности различий	Базисная терапия		Достоверности различий
	до лечения n-15	После лечения n-15		до лечения n-15	После лечения n-15	
ЭНГЭРБ n/ %	4 (26,7%)	0 (0%)		5 (33,3%)	4 (26,7%)	p>0,05
Катаральный эзофагит n/ %	9 (60%)	2 (13,3%)	p<0,01	9 (60%)	7 (46,7%)	p>0,05
Эрозивный эзофагит n/ %	2 (13,3%)	1 (6,6%)	p<0,05	1 (6,6%)	1 (6,6%)	p>0,05

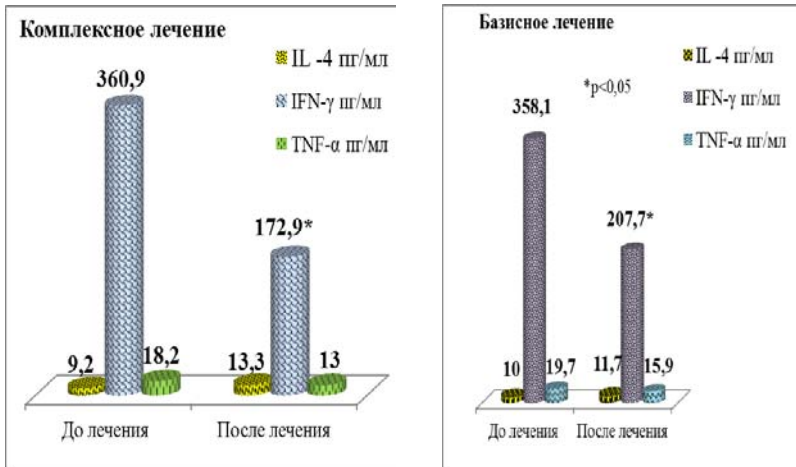
Таким образом, изолированная базисная терапия больных с сочетанием БА и ГЭРБ, не приводила к устранению основного патогенетического фактора (кислотного рефлюкса), способствующего активизации воспалительного процесса, как в пищеводе, так и в дыхательных путях.

Сходная динамика на фоне комплексной терапии отмечена и у больных ХОБЛ. Имела место достоверная регрессия клинических проявлений основного заболевания после комплексного лечения: уменьшение частоты встречаемости одышки (с 100 % до 30 %) ($p < 0,05$), ночного кашля (с 80 % до 20 %), осиплости голоса (с 40% до 10%). Напротив, в группе больных, получавших только после базисного лечения, наблюдалось не столь значимое уменьшение частоты встречаемости одышки (с 100 % до 60 %) ($p < 0,05$), ночного кашля (с 60 % до 40 %), осиплости голоса (с 40 % до 20 %).

Анализ спирометрических показателей выявил улучшение основных показателей функции внешнего дыхания, таких как ЖЕЛ, индекс Тиффно и ОФВ1 у пациентов, получивших комплексное лечение. Отмечено значительное увеличение средних показателей ОФВ1 с $55,9 \pm 3,3$ % до $64,9 \pm 3,8$ % после комплексного лечения. Увеличились также показатели ЖЕЛ с $76,8 \pm 2,7$ % до $86,2 \pm 4,3$ %, индекса Тиффно с $62,3 \pm 2,5$ % до $68,4 \pm 4,5$ % после комплексного лечения, что также свидетельствует об эффективности комплексной терапии, с использованием антирефлюксных препаратов в лечении ХОБЛ. В подгруппе больных, получавших только базисное лечение, обнаружено увеличение с недостоверным различием показателей функции внешнего дыхания: ОФВ1 с $58,2 \pm 1,6$ % до $63,8 \pm 2,2$ %; ЖЕЛ с $73,2 \pm 3,3$ % до $79,9 \pm 2,7$ % и индекс Тиффно с $65,1 \pm 1,4$ % до $69,1 \pm 3,8$ % ($p > 0,05$).

Клиническая и функциональная динамика комплексного лечения больных ХОБЛ+ГЭРБ сопровождалась достоверным улучшением показателей цитокинового профиля после комплексного лечения. Оказалось, что уровень IFN- γ снизился более чем в 2 раза ($360,9 \pm 14,8$ пг/мл и $172,9 \pm 5,9$ пг/мл соответственно), а содержание IL-4 наоборот повысилось (с $9,2 \pm 0,9$ пг/мл до $13,3 \pm 0,7$ пг/мл соответственно), что свидетельствует о снижении активности воспаления по Th-1 хелперному иммунному ответу (неаллергического) (рис. 7).

Показатели цитокинов у больных ХОБЛ на фоне базисной терапии также изменились, в частности, концентрация IFN- γ достоверно снизилась (с $358,1 \pm 23,6$ пг/мл до $207,7 \pm 9,0$ пг/мл), уровень IL-4, наоборот повысился (с $10 \pm 0,7$ пг/мл до $11,7 \pm 0,4$ пг/мл), но эти изменения были менее выраженными, чем у пациентов, получавших комплексную терапию.



Примечание * $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рис. 7. Концентрации цитокинов в крови при сочетании ХОБЛ и ГЭРБ до и после лечения.

Таким образом, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь оказывает несомненное влияние на клиническое течение БА и ХОБЛ, способствует снижению показателей функции внешнего дыхания у больных с сочетанной патологией, увеличению активности воспалительного процесса в бронхо-легочном аппарате и организме в целом. Комплексная терапия, с включением антирефлюксной терапии, повышает эффективность лечения больных с сочетанием болезней: БА+ГЭРБ и ХОБЛ+ГЭРБ.

ВЫВОДЫ

1. У больных с сочетанной патологией (бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) отмечается более тяжелое течение основного заболевания, при этом гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких может рассматриваться как триггер системного и локального воспалительного процесса.

2. Наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой, сопровождается активизацией воспалительного процесса, преимущественно аллергического характера, что подтверждается высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте, а также повышением уровня интерлейкин – 4 в крови. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в данном случае происходит активизация Th-2 хелперного иммунного ответа.
3. Наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких, сопровождается активизацией воспалительного процесса, преимущественно неаллергического характера, что подтверждается высоким уровнем нейтрофилов в крови и мокроте, а также повышением уровня интерферона-гамма в крови. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в данном случае происходит активизация Th-1 хелперного иммунного ответа
4. У больных с сочетанием бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выявлено достоверное преобладание вегетативной регуляции по типу ваготонии, что свидетельствует о возможной патогенетической роли этого типа регуляции в формировании и отягощении бронхообструктивного синдрома.
5. Комплексное лечение с применением антирефлюксной терапии оказывает положительное влияние на клинические симптомы, показатели функции внешнего дыхания и маркёры воспаления у больных бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Адекватное лечение сопутствующего заболевания (ГЭРБ) способствует улучшению течения основного заболевания.

Практические рекомендации

1. При обследовании больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких необходимо уделять внимание симптомам, являющимся специфичными для сочетания указанных заболеваний с ГЭРБ: ночные приступы удушья, ночной кашель, осиплость голоса.
2. Комплексная терапия с применением антирефлюксных препаратов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких приводит к более выраженной положительной динамике со стороны основного заболевания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Халиль А.М. Особенности течения бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью // Ученые записки.- СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2011.- Том 18.- №4.- с. 97-99.
2. Халиль А.М., Трофимов В.И., Марченко В.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и вариабельность сердечного ритма.. Научно- практический журнал // Научно-практический журнал «Гастроэнтерология».-СПб, 2011.- № 2-3.-с. М 97.
3. Халиль А.М., Трофимов В.И. Значение цитокинов, обеспечивающих тип иммунного ответа, при развитии ГЭРБ как осложнения БА // «Врач-провизор-пациент».- СПб, 2011.- № 1.-с. М 17.
4. Халиль А.М., Трофимов В.И. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) на течение бронхиальной астмы (БА) //«Врач-провизор-пациент».- СПб, 2011.- № 1.- с. 17.
5. Халиль А.М., Трофимов В.И. Отягощение течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) // «Врач-провизор-пациент».- СПб, 2011.-№ 1.- с. М 17.
6. Халиль А.М., Трофимов В.И., Марченко В.Н., Александрин В.А. Вариабельность кардиореспираторной системы (КРС) у больных ГЭРБ в сочетании с БА// «Врач-провизор-пациент».- СПб, 2011.-№ 1: с. М 18.
7. Халиль А. М., Трофимов В. И., Марченко В. Н. Вариабельность сердечного ритма у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью// Профилактическая и клиническая медицина.- .- СПб, 2011 №1 (38).с.145
8. Бибкова А.А., Халиль А.М., Сысоев К.А., Трофимов В.И., Тотолян А.А. Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов в слизистой оболочке носоглотки больных бронхиальной астмой в зависимости от внутриклеточной инфекции //Ученые записки.- СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2011.-Том 18.- №3.- с. 34-38.
9. Халиль А.М., Трофимов В.И., Бибкова А.А. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и в сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью // Ученые записки.- СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2012, Том 19.- №1, с. 78-80.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

<http://www.gastroscan.ru/literature/>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	- бронхиальная астма
ГПОД	- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖЕЛ	- жизненная ёмкость лёгких
ОФВ1	- объём форсированного выдоха за 1- сек.
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФЭГДС	- фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЭНГЭРБ	- эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
IL-4	- интерлейкин - 4
IFN	- γ-интерферон - гамма
TNF-α	- фактор некроза опухоли - альфа