

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА**

---

На правах рукописи

РГБ ОД

МЕДВЕДЕВ Александр Владимирович

- 1 КСЯ 1999

**Бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс  
(клинико – функциональные параллели).**

**14.00.43 -пульмонология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва - 1999**

Работа выполнена в Центральном научно – исследовательском институте туберкулеза Российской Академии медицинских наук (Директор-академик РАМН, профессор **А.Г.Хоменко**) и 11 городской клинической больницы г.Москвы (Главный врач, заслуженный врач **Р.Ф. Л.И. Бененсон**).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Е.И. Шмелев**

Официальные оппоненты:

Профессор **В.П. Филиппов**.

Профессор **И.Г. Даниляк**.

Ведущее учреждение – НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Защита состоится 28 сентября 1999 г в 13 час на

заседании специализированного диссертационного совета Д. 074. 29.01 при Центральном НИИ туберкулеза Российской Академии медицинских наук (107564, Москва, ул Яузская аллея, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦИИИТ РАМН.

Автореферат разослан “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 1999 г.

Ученый секретарь  
специализированного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**В.А. Фирсова**

Р412.202-37,0

Р457.465.2-32,0

## Общая характеристика работы

**Актуальность.** Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) у больных бронхиальной астмой - одна из множества причин усугубления бронхиальной обструкции.

Бронхиальная обструкция при ГЭР усиливается в результате микроаспирации желудочного содержимого и стимуляции рецепторов п. vagus дистальной части пищевода ( Goodall 1981, Erstrom T. 1989, Tibbing I 1996).

Существует предположение о возможности гастроэзофагеального рефлюкса при длительной терапии кортикостероидами и метилксантинами, традиционно используемыми для лечения бронхиальной астмы ( Feston 1991).

Однако некоторые звенья патогенеза ГЭР при бронхиальной астме остаются невыясненными: не установлены особенности клинических симптомов БА при наличии и отсутствии рефлюкса, не установлена степень обратимости снижения pH пищевода у больных бронхиальной астмой, роль медикаментозно - индуцированного ГЭР в формировании приступов удушья, не разработаны лечебные программы коррекции рефлюкса у больных бронхиальной астмой.

В связи с этим, актуальным является изучение гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой и возможности его фармакологической коррекции.

### Цель исследования:

Установить характер взаимосвязи гастроэзофагеального рефлюкса и бронхиальной астмы, разработать лечебную программу коррекции рефлюкса у больных БА.

### Задачи исследования:

1. Провести сравнение клиники БА при наличии и отсутствии ГЭР.
2. Установить особенности ФВД у больных БА при наличии и отсутствии ГЭР.
3. Определить возможность фармакологической коррекции изменений pH пищевода при БА.
4. Разработать метод повышения эффективности лечения бронхиальной астмы с помощью лекарственной компенсации ГЭР.

### Научная новизна:

Получены неизвестные ранее данные о взаимосвязи выраженности ГЭР и степени тяжести бронхиальной астмы: более тяжелое течение БА при наличии ГЭР; доказана возможность повышения эффективности лечения бронхиальной астмы при фармакологической компенсации ГЭР.

### Практическая значимость:

Установлены клиничко-лабораторные параллели у больных бронхиальной астмой с гастроэзофагеальным рефлюксом, позволяющие прогнозировать течение основного заболевания. Разработана программа повышения эффективности лечения больных бронхиальной астмой с гастроэзофагеальным рефлюксом.

### Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлена зависимость клинических симптомов бронхиальной астмы, показателей функции внешнего дыхания и ацидометрии от ГЭР. У больных БА с ГЭР выраженность респираторных симптомов и нарушений показателей ФВД существенно выше, чем при отсутствии рефлюкса.
2. Коррекция гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой позволяет уменьшить потребность в фармакотерапии: в приеме системных стероидов и метилксантинов в 1,5 раза, бета-2 агонистов в 3 раза.
3. В результате терапии рефлюкса сроки достижения ремиссии БА сокращаются в 1,5 - 2 раза.

Апробация работы: Результаты исследования внедрены в клиниках ЦНИИТ РАМН и ГКБ № 11. Материалы исследования доложены на научной конференции ЦНИИТ РАМН, на заседании общества пульмонологов. По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ.

Объем и структура диссертации: Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методической главы, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Материалы диссертации изложены на 117 страницах машинописного текста, иллюстрированы 30 таблицами, двумя рисунками, 4 выписками из истории болезни. Библиографический указатель включает ссылки на работы 35 отечественных и 100 зарубежных авторов.

### Содержание работы:

#### Материалы и методы.

В соответствии с целью и задачами диссертации обследовано 64 больных БА от 17 до 57 лет, имеющих клинические признаки гастроэзофагеального рефлюкса (изжога, горечь во рту, тошнота, изжога и тошнота после приема лекарств).

Верификация диагноза, определение ее формы, степени тяжести осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (GINA 1995).

Критерием включения в исследование служили длительность бронхиальной астмы более 3 - х лет, систематический прием противоастматических средств (кортикостероидов, метилксантинов) не менее 3 - х месяцев, согласие больного на проведение исследования.

В исследование не включены больные с заболеваниями органов пищеварения, имеющие сходные с ГЭР клинические симптомы (язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки, болезни пищевода и др). В исследование также не включены больные с заболеванием ЛОР органов, затрудняющие проведение суточного мониторирования, и больные с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ - 1 менее 50 %).

Больные разделены на 6 групп:

Первую группу составили 12 больных гормонозависимой бронхиальной астмой средней степени тяжести в стадии обострения, средний возраст  $56,4 \pm 1,8$ , длительность болезни в этой группе 11,1 лет, частота обострений 3 раза в год.

Для больных этой группы характерна ежедневная респираторная симптоматика. В процессе терапии у них сформировалась гормонозависимость с необходимостью в постоянном приеме кортикостероидов (средняя доза  $15,8 \pm 1,8$  мг преднизолона в сут).

Вторую группу составили 11 больных БА средней степени тяжести без приема системных стероидов, но принимающих таблетированные метилксантины (средний возраст  $53,2 \pm 1,4$  лет), длительность болезни 7,4 лет, частота обострений 2,8 раз в год.

Для больных этой группы была характерна меньшая респираторная симптоматика, однако выраженность бронхообструктивного синдрома требовала систематического приема метилксантинов (средняя доза 291,0 мг/сут) и бета - 2 агонистов короткого действия (в среднем 6,72 инг/сут).

Третья группа - 10 больших с легкой БА. У этих больных отмечены менее выраженные проявления обострения заболевания. Респираторная симптоматика проявлялась не каждый день, но не реже, чем 1 раз в неделю. Длительность болезни в этой группе 3,6 лет; частота обострений 2 раза в год. Эту группу составили больные более молодого возраста (средний возраст 37,5 лет).

Четвертую и пятую группы составили больные бронхиальной астмой в стадии ремиссии: 11 больных гормонозависимой БА (средний возраст  $47,7 \pm 2,1$ ) и 10 больных негормонозависимой БА (средний возраст  $48,4 \pm 1,4$  лет). У больных этих двух групп отсутствовали клинические признаки обострения бронхиальной астмы, однако выраженность диспепсических симптомов требовала специализированного обследования для диагностики гастроэзофагеального рефлюкса.

Шестую группу составили 10 больных без заболеваний органов пищеварения и респираторной системы (средний возраст  $28,5 \pm 1,4$  лет), которым проводилась суточное РН - мониторингирование пищевода для выявления латентного рефлюкса.

Всем больным проводилось клиническое обследование с оценкой респираторных и диспепсических симптомов по 3 - х бальной шкале в зависимости от выраженности признака, лабораторное исследование (подсчет эозинофилов периферической крови и мокроты), ФВД по стандартной методике с определением объемных и скоростных показателей, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки. Всем больным проводилась эзофагогастродуоденоскопия.

Выявления рефлюкса, оценка степени его тяжести проводилась методом суточной РН - метрии при помощи комплекса "Гастроскан - 24".

Все больные бронхиальной астмой получали базисную терапию в соответствии с тяжестью бронхиальной астмы. (ингаляционные и системные стероиды, бета - 2 агонисты, метилксантины).

У больных с рефлюксом проводилась фармакологическая компенсация ГЭР.

При тяжелом гастроэзофагеальном рефлюксе проводилась терапия омепразолом 20 мг 2 раза, церукалом 30 мг/сут, альмагелем 30 мл/сут; при средней степени тяжести ГЭР назначалась комбинация циметидин 200мг 2 раза /или ранитидин 150 мг 2 раза/ + церукал + альмагель, в случае легкого ГЭР церукал + альмагель в среднесуточных дозах. Курс терапии 3 недели.

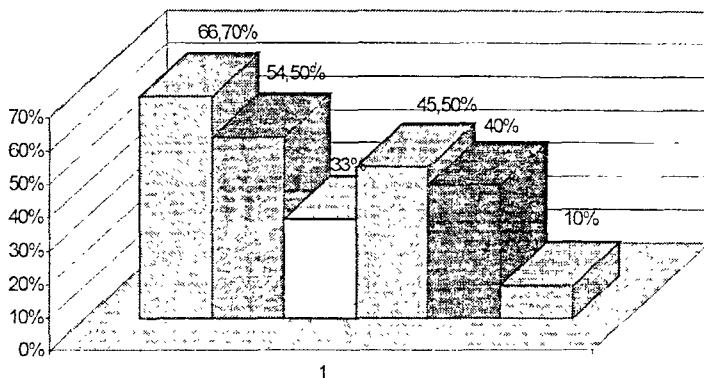
## Результаты исследований и их обсуждение:

Встречаемость рефлюкса, выявляемая по данным ацидометрического исследования, пропорциональна тяжести бронхиальной астмы и составила у больных гормонозависимой БА в стадии обострения 66,7 % (у 8 больных из 12); у больных БА в стадии обострения без приема системных кортикостероидов, но регулярно принимающих метилксантины - 54,5 % (6 больных с рефлюксом 5 без ГЭР); у больных БА легкого течения - 33 % (у 3-х из 10); у больных гормонозависимой БА в стадии ремиссии - 45,5 % (5 больных с ГЭР, 6 без него), у больных негормонозависимой БА в стадии ремиссии - 40 % (у 4-х больных из 10).

Встречаемость рефлюкса отражена на диаграмме 1.

Диаграмма 1

Встречаемость рефлюкса у больных бронхиальной астмой



- БА гормон. зав. ср. тяжести, обострение
- БА негормон. зав. ср. тяжести, обострение
- БА легкого течения
- БА гормон. зав. ср. тяжести, ремиссия
- БА негормон. зав. ср. тяжести, ремиссия
- Лица без заболеваний органов пищеварения и респираторной системы

При анализе клинических симптомов гастроэзофагеального рефлюкса наиболее выраженными симптомами были изжога  $2,3 \pm 0,2$  балла и тошнота  $1,9 \pm 0,1$  балла у больных гормонозависимой бронхиальной астмой и у больных без приема системных стероидов, но принимающие таблетированные метилксантины соответственно изжога  $1,9 \pm 0,1$  балла и тошнота  $1,6 \pm 0,1$  балла.

Причем, отмечается статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие интенсивности этих признаков у больных в стадии обострения по сравнению с клиническими симптомами больных в стадии ремиссии.

При анализе респираторной симптоматики у больных БА обращает на себя внимание пропорциональная зависимость выраженности диспепсических и респираторных симптомов.

Выраженность одышки у больных гормонозависимой БА  $2,3 \pm 0,2$  балла, кашля  $2,1 \pm 0,1$ ; интенсивность аускультативных данных  $2,3 \pm 0,2$  балла; у больных без приема системных стероидов соответственно  $2,1 \pm 0,1$ ;  $2,0 \pm 0,1$  и  $1,8 \pm 0,1$  балла.

У больных бронхиальной астмой в стадии ремиссии и у больных БА легкого течения интенсивность этих симптомов меньше.

То есть, нарастание диспепсических симптомов ведет к увеличению респираторных. Это можно объяснить рефлюкс - индуцированным механизмом развития бронхоспазма вследствие длительной таблетированной бронхолитической терапии.

Данные, полученные при эзофагогастроскопии свидетельствуют о том, что у больных бронхиальной астмой, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом, патология желудочно - кишечного тракта встречается в 66 % случаев: хронический гастрит у 24,1 % больных, хронический дуоденит у 15 %, у 4 % рефлюкс - эзофагит, у 15 % дуоденогастральный рефлюкс.

#### **Данные ацидометрического исследования у больных бронхиальной астмой.**

Данные ацидометрического исследования представлены в таблице 1.



Таблица 1

**Показатели анцидометрического исследования**  
**у больных бронхиальной астмой.**

Показатели	Группы больных				
	БА, гормонозав. ср. тяж. обострение	БА, негормонозав. ср. тяж. обострен.	БА, легкого течения	БА, гормонозав. ср. тяж. ремис.	БА, негормонозав. ср. тяж. ремис.
Время РН менее 4,0 (%)	5,4 ± 0,1	5,2 ± 0,2	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,1
Время РН < 4,0 в вертикальном положении, %	10,6 ± 0,6*	9,8 ± 0,5*	9,2 ± 1,3	8,8 ± 0,5	8,4 ± 0,2
Время РН < 4,0 в горизонтальном положении (%)	5,1 ± 0,2*	4,2 ± 0,3	3,6 ± 0,1	4,5 ± 0,1	4,6 ± 0,1
Общее число рефлюксов	50,8 ± 2,1*	48,7 ± 2,0*	47,6 ± 1,4	42,4 ± 1,2	43,6 ± 1,5
Число рефлюксов > 5 мин	4,3 ± 0,1*	3,8 ± 0,2*	3,7 ± 0,2	3,8 ± 0,1	3,2 ± 0,1
Самый длительный рефлюкс (мин)	26,5 ± 0,6*	23,5 ± 0,2*	21,2 ± 0,3	21,2 ± 0,3	21,8 ± 0,1

Примечание: \* - отмечены показатели у больных БА в стадии обострения, достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от аналогичных показателей у больных в стадии ремиссии.

Наибольшее повышение интегральных показателей суточного РН - мониторинга (продолжительность заклинения нижнего отдела пищевода и общего числа рефлюксов) зарегистрировано у больных БА во время обострения заболевания, наименьшее у больных БА легкой степени тяжести, причем при проведении статистического анализа у больных гормонозависимой БА и у больных без приема системных стероидов в

стадии обострения отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение этих показателей, чем у больных БА в стадии ремиссии.

Продолжительность снижения РН менее 4,0 (в %) у больных гормонозависимой БА в стадии обострения составило  $5,4 \pm 0,1$ ; у больных негормонозависимой БА в стадии обострения  $5,2 \pm 0,2$ ; у больных легкой БА –  $4,7 \pm 0,2$ .

Общее число рефлюксов было наибольшим у больных гормонозависимой бронхиальной астмой в стадии обострения заболевания –  $50,8 \pm 2,1$  у больных негормонозависимой БА в стадии обострения отмечено незначительное его повышение  $48,7 \pm 2,0$ ; у больных легкой БА в пределах физиологических колебаний  $47,6 \pm 1,4$ .

В процессе исследования получены неизвестные ранее данные взаимосвязи ГЭР и БА, оцениваемые по показаниям “Гастроскан - 24”: продолжительность снижения РН менее 4,0 в % в вертикальном и горизонтальном положении, число рефлюксов более 5 мин, длительность самого продолжительного рефлюкса.

У больных БА во время обострения диагностируется увеличение этих четырех показателей, более выраженное у больных гормонозависимой БА.

Продолжительность снижения РН менее 4,0 % в вертикальном положении свидетельствует о степени дневного закисления нижнего отдела пищевода, так как суточный РН мониторинг проводится в вертикальном положении тела и может подтверждать развитие медикаментозно - индуцированного рефлюкса после приема пероральных бронхолитиков в дневное время.

Продолжительность ацидофикации дистального отдела пищевода в горизонтальном положении, особенно во время ночного сна, наряду с выраженной ночной респираторной симптоматикой у больных во время обострения бронхиальной астмы объясняет роль ГЭР в качестве триггера приступов удушья в ночной период.

Увеличение числа рефлюксов продолжительностью более 5 мин и удлинение самого продолжительного рефлюкса свидетельствует о гипотонии нижнего пищеводного сфинктера, снижении пищеводного клиренса и гипомоторной дискинезии пищевода.

Кроме “кислого” ГЭР (РН в дистальном отделе пищевода менее 4,0) во время суточного мониторинга выявлен также “щелочной” ГЭР (РН более 7,9).

Чаще щелочной ГЭР встречался у больных во время обострения бронхиальной астмы: у больных БА без приема системных стероидов, но принимающих метилксантины 66 %, у больных гормонозависимой БА - 25 %.

Проводя сравнительный анализ клинических симптомов у больных с “кислым” и “щелочным” рефлюксом, не выявлено существенных различий выраженности респираторных и диспепсических симптомов, однако сравнивая эти показатели у больных с рефлюксом и без него, отмечена большая симптоматика у больных с рефлюксом.

Характеристика клинических симптомов и функциональных показателей у больных с ГЭР и без него представлена в таблицах 2 и 3.

**Таблица 2**

**Выраженность симптомов больных бронхиальной астмой при наличии или отсутствии ГЭР:**

Клинические симптомы в баллах	Наличие рефлюкса	Группы больных				
		БА, гормонозав. ср. тяж. обострен	БА, не гормон. ср. тяж. обострен	БА, легкое течение	БА, гормонозав. ср. тяж. ремис.	БА, не гормон. ср. тяж. ремис.
Одышка	Р	2,3 ± 0,1*	2,2 ± 0,2*	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,2*	2,0 ± 0,2
	Б/Р	1,75 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1
Кашель	Р	2,2 ± 0,1*	2,1 ± 0,2*	2,0 ± 0,1*	2,1 ± 0,3*	2,0 ± 0,2
	Б/Р	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,1
Хрипы	Р	2,2 ± 0,1*	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,6*	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2*
	Б/Р	1,75 ± 0,1	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1
Изжога	Р	2,3 ± 0,1*	2,3 ± 0,2*	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,2*	2,1 ± 0,2*
	Б/Р	1,75 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1
Тошнота	Р	2,0 ± 0,2*	2,2 ± 0,1*	1,7 ± 0,2	2,2 ± 0,2*	1,75 ± 0,2
	Б/Р	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,3	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1
Горечь во рту	Р	2,0 ± 0,2*	2,2 ± 0,2*	1,7 ± 0,3	2,2 ± 0,2*	1,75 ± 0,2
	Б/Р	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1
Одышка на фоне изжоги или тошноты	Р	2,2 ± 0,1*	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,3	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2
	Б/Р	1,75 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1
Изжога или тошнота после приема лекарств	Р	2,0 ± 0,2*	2,3 ± 0,2*	2,0 ± 0,3	2,2 ± 0,2	1,75 ± 0,2
	Б/Р	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,1

Примечание: Р - больные с гастроэзофагеальным рефлюксом,  
Б/Р - больные без ГЭР, \* - помечены показатели, достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от аналогичных без ГЭР.

**Таблица 3:**

**Показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой при наличии и отсутствии ГЭР:**

Показатели	Группы больных					
		БА, гормоно зав. ср. тяж. обострение	БА, негор монозав. ср. тяж. ремиссия	БА, легкое течение	БА, гор монозав ср. тяж. ремиссия	БА, негор монозав. ср. тяж. ремиссия
ЖЕЛ	Р	68,6 ± 2,2*	69,1 ± 2,1*	78,4 ± 2,8*	74,4 ± 2,6*	75,8 ± 2,2*
	Б/р	76,5 ± 1,5	75,4 ± 1,0	87,6 ± 1,2	85,6 ± 1,2	84,9 ± 1,8
ОФВ 1	Р	62,0 ± 2,1*	64,6 ± 2,0*	71,3 ± 2,9*	69,2 ± 2,5*	73,5 ± 2,2
	Б/Р	77,8 ± 1,4	76,6 ± 1,2	81,9 ± 2,1	79,1 ± 1,6	75,1 ± 1,9
МСВ 75	Р	65,5 ± 2,4*	66,1 ± 2,2*	69,5 ± 2,9*	68,2 ± 2,4*	67,5 ± 2,2*
	Б/р	73,9 ± 2,1	74,5 ± 1,5*	79,2 ± 2,1	77,1 ± 1,5	75,5 ± 1,7
МСВ 50	Р	43,8 ± 2,2*	44,7 ± 2,2*	48,8 ± 2,9*	44,6 ± 2,9	45,2 ± 2,6*
	Б/р	56,7 ± 1,4	58,2 ± 1,6	60,5 ± 2,2	55,1 ± 3,6	54,9 ± 2,0
МСВ 25	Р	25,4 ± 2,6*	28,7 ± 2,1*	39,8 ± 2,6*	31,5 ± 2,4*	37,2 ± 2,3
	Б/Р	36,7 ± 2,1	39,5 ± 1,2	54,2 ± 2,1	39,1 ± 1,9	38,4 ± 2,2

Примечание: Р - больные с гастроэзофагеальным рефлюксом,  
Б/Р - больные без ГЭР,

\* - отмечены показатели, достоверно ( $p < 0,05$ ) при сравнении с аналогичными без ГЭР.

Наиболее существенные различия у больных с рефлюксом и без него были по выраженности респираторных симптомов, причем во время обострения бронхиальной астмы у больных с ГЭР и при его отсутствии наблюдается достоверное ( $p < 0,05$ ) различие выраженности респираторных симптомов.

При анализе функции внешнего дыхания установлено, более выраженное нарушение основных показателей ФВД у больных бронхиальной астмой при ГЭР: снижение ОФВ 1 на 10 %, МСВ 75 на 9,7 %;

МСВ 50 на 15 %, ЖЕЛ на 10,2 % по сравнению с показателями ФВД больных БА без рефлюкса.

Таким образом, можно констатировать, что именно наличие ГЭР интенсифицирует выраженность респираторной симптоматики, оцениваемой субъективно и приводит к обструктивным нарушениям, по данным функционального исследования.

### **Эффективность лечения гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой.**

При анализе эффективности лечения гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой оценивалась динамика клинических симптомов, функциональных (ФВД) и ацидометрических показателей у больных, которым лечение рефлюкса проводилось с группой больных, которым терапия рефлюкса не проводилась.

Эту контрольную группу составили 9 больных БА средней степени тяжести (средний возраст  $54,3 \pm 1,6$  лет) по различным причинам отказавшиеся от лечения рефлюкса.

Результаты лечения представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

## Эффективность лечения ГЭР у больных бронхиальной астмой

Показатели		Группы больных				
		БА гормонозав. ср. тяжести обострен	БА негормональный ср. тяж. обострен	БА, легкого течения	БА гормональный ср. тяж. ремис.	БА негормональный ср. тяж. ремис.
Время РИ < 4,0 ( в %)	д/л	5,4 ± 0,2	5,2 ± 0,2	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,1
	п/л	4,6 ± 0,1*	4,5 ± 0,1*	3,8 ± 0,1	4,2 ± 0,1*	4,0 ± 0,2
	б/л	5,2 ± 0,1	5,1 ± 0,1	4,2	3,7 ± 0,1	4,6 ± 0,1
Общее число рефлюксов	д/л	50,8 ± 2,1	48,7 ± 2,0	47,6 ± 1,4	42,4 ± 1,2	43,6 ± 1,5
	п/л	26,5 ± 1,3*	28,1 ± 1,3	20,3 ± 1,2	26,8 ± 1,2*	34,5 ± 1,4*
	б/л	48,2 ± 1,2	47,2 ± 1,1	42,3	46,5 ± 1,2	40,4 ± 1,3
Одышка ( в бал)	д/л	2,3 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2
	п/л	1,8 ± 0,1*	1,7 ± 0,1*	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,1*	1,6 ± 0,2*
	б/л	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,0	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1
Кашель ( в бал)	д/л	2,2 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,2
	п/л	1,75 ± 0,1*	1,7 ± 0,1*	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,5*
	б/л	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,0	2,1 ± 0,1	2,5 ± 0,2
Хрипы ( в бал)	д/л	2,2 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2
	п/л	1,7 ± 0,1*	1,7 ± 0,1*	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2
	б/л	2,0 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,0	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,1
Изжога ( в бал)	д/л	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2
	п/л	1,8 ± 0,1*	1,8 ± 0,1*	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,3*	1,7 ± 0,2
	б/л	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,0	2,5 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Тошнота ( в бал)	д/л	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,1	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,1	1,7 ± 0,2
	п/л	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,2
	б/л	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,1	1,6	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1
ОФВ 1 ( в %)	д/л	62,0 ± 2,1	64,6 ± 2,0	71,3 ± 2,9	69,2 ± 2,5	73,5 ± 2,2
	п/л	75,1 ± 1,3*	76,7 ± 1,4*	85,7 ± 1,7	81,3 ± 1,5*	82,2 ± 2,0*
	б/л	63,2 ± 2,5	64,2 ± 2,0	71,5	68,1 ± 2,5	70,3 ± 2,0
МСВ 25 ( % )	д/л	25,4 ± 2,6	28,7 ± 2,1	39,8 ± 2,6	31,5 ± 2,0	37,2 ± 2,3
	п/л	38,1 ± 1,8*	41,4 ± 2,0*	52,4 ± 1,0*	39,7 ± 2,2*	39,5 ± 2,2
	б/л	27,1 ± 1,5	33,4 ± 1,5	40,8 ± 1,0	29,6 ± 2,5	27,1 ± 1,0

Примечание: д/л - до лечения, п/л - после лечения ГЭР, б/л - без лечения, \* - помечены показатели в группах больных, которым проводилось лечение, достоверно ( $p < 0,05$ ), отличающиеся от больных без терапии рефлюкса.

В сводной таблице проведен анализ респираторных симптомов (одышка, кашель, интенсивность хрипов), двух наиболее выраженных симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (изжога и тошнота), показателей функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub> и МСВ 25) для оценки бронхиальной проходимости и интегральных показателей ацидометрического исследования, характеризующие степень тяжести рефлюкса.

Как видно из таблицы, у больных после лечения ГЭР происходит уменьшение выраженности диспепсических и респираторных симптомов, по сравнению с группой больных, которым терапия рефлюкса не проводилась, причем у больных с приемом системных кортикостероидов и метилксантинов изменения были более значимыми.

Так у больных гормонозависимой БА и у больных негормонозависимой БА изжога уменьшилась на 22% в контрольной группе на 8%; уменьшение интенсивности тошноты у больных этих групп 20 - 22 %, в группе больных без лечения рефлюкса изменения незначительны (2%).

У больных гормонозависимой БА в стадии обострения уменьшение одышки составило 22%, кашель и интенсивность хрипов уменьшились на 18 %; в группе больных без лечения рефлюкса эти изменения статистически недостоверны 4%, 6%, 4,8%.

У больных негормонозависимой БА по сравнению с контрольной группой также наблюдается выраженная динамика: уменьшение одышки составило 22% и 8 % в группе сравнения; кашель и хрипы уменьшились на 19 % в основной и 9,2 % в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, получающие пероральные кортикостероиды и метилксантины наличие клинических признаков ГЭР требует назначения соответствующего лечения. Уменьшение диспепсических и респираторных симптомов на фоне терапии антисекреторными и антацидными средствами у больных БА по сравнению с аналогичными показателями у больных без лечения рефлюкса, с одной стороны подтверждает роль ГЭР в генезе бронхоконстрикции, с другой стороны важно для оптимизации лечения бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом.

Динамическое наблюдение за функцией внешнего дыхания также установило уменьшение бронхиальной обструкции у больных БА при лечении рефлюкса по сравнению с показателями ФВД без лечения ГЭР.

Прирост объема форсированного выдоха за первую секунду после лечения гастроэзофагеального рефлюкса максимальный у больных с обратимой обструкцией, то есть у больных легкой степенью бронхиальной астмы (14,4 %); у больных гормонозависимой бронхиальной астмой этот показатель немного ниже (13,1 %). Исследование контрольной группы выявило отсутствие изменений ОФВ<sub>1</sub>.

Эта же картина наблюдается и при исследовании проходимости мелких бронхов: у больных БА легкого течения и у больных гормонозависимой

бронхиальной астмой МСВ 25 увеличилась одинаково на 12,7% и 12,6 %, в контрольной группе изменение этого показателя статистически недостоверны.

В процессе терапии происходит существенное снижение выраженности гастроэзофагеального рефлюкса по данным суточного РН-мониторинга.

По интегральным показателям: время РН менее 4,0; общее число рефлюксов наибольшая динамика изменений определяется у больных БА легкого течения и у больных, страдающих гормонозависимой бронхиальной астмой.

Уменьшение времени ацидофикации дистального отдела пищевода составило у больных БА легкого течения 12,6 мин при леченном рефлюксе и 7,2 мин в группе где терапия ГЭР не проводилась. У больных гормонозависимой БА 11,4 мин в основной и 2,8 в контрольной группе, то есть в 4 раза меньше.

Общее число рефлюксов уменьшилось более, чем в 2 раза: у больных БА легкого течения с  $47,6 \pm 1,4$  до  $20,3 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ); в контрольной группе лишь незначительно снизилось - до 42,3; больных гормонозависимой БА в стадии обострения с  $50,8 \pm 2,1$  до  $26,5 \pm 1,3$  ( $p < 0,05$ ); в контрольной группе практически не изменилось - до 48,2.

В процессе достижения ремиссии БА потребность в бронхолитических средствах (кортикостероидах, метилксантинах, бета-2 агонистах) уменьшалась (табл 5), что является косвенным подтверждением рефрактерности бронхообструктивного синдрома к классическим бронхолитическим препаратам под влиянием лечения рефлюкса.



Таблица 5

Потребность фармакотерапии и сроки достижения ремиссии БА в результате лечения ГЭР и без него.

Показатели	ГРУППЫ БОЛЬНЫХ					
		БА, гормонозав. ср. тяжести обострен	БА, негормонозав. ср. тяж. обострен	БА, легкое течение	БА, гормонозавис. ср. тяжести ремис.	БА, негормонозав. ср.тяжести ремис.
Кортикостероиды, (преднизолон, мг/сут)	д/л	15,8 ± 1,8			10,4 ± 1,0	
	п/л	10,2 ± 0,8*			7,5 ± 0,8*	
	б/л	16,4 ± 2,5			12,5 ± 1,0	
Метилксантинны (мг/сут)	д/л	391,7 ± 35,4	291,0 ± 28,2		309,1 ± 4,1	240,0 ± 20,5
	п/л	262,2 ± 18,2	209,6 ± 14,2		200,0 ± 8,2	225,0 ± 12,5
	б/л	300,0 ± 14,2	286,2 ± 11,2		236,5 ± 2,5	230,4 ± 10,2
Бета-2 агонисты (инг/сут)	д/л	7,29 ± 0,5	6,72 ± 0,2	4,3 ± 0,4	6,09 ± 0,3	5,64 ± 0,3
	п/л	4,0 ± 0,3*	3,5 ± 0,5*	1,3 ± 0,3*	2,4 ± 0,2*	2,25 ± 0,2*
	б/л	8,2 ± 0,2	6,8 ± 0,1	4,4	6,1 ± 0,1	5,6 ± 0,3
Сроки достижения ремиссии (дни)	д/л	18,1 ± 1,2	16,8 ± 1,4	15,1 ± 2,1	15,8 ± 3,4	14,3 ± 1,6
	п/л	13,9 ± 0,8*	12,6 ± 1,5*	7,8 ± 2,4	13,1 ± 2,8	13,2 ± 1,9
	б/л	18,2 ± 1,0	16,6 ± 1,3	13,7	15,2 ± 2,4	13,9 ± 1,8

Примечание: д/л - до лечения, п/л - после лечения ГЭР, б/л - без лечения, \* - помечены показатели, достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от аналогичных показателей в контрольной группе.

В процессе достижения ремиссии БА потребность в бронхолитических средствах ( кортикостероидах, метилксантинах, бета- 2 агонистах) уменьшалась, что является косвенным подтверждением рефрактерности бронхообструктивного синдрома к классическим бронхолитическим препаратам под влиянием лечения рефлюкса.

Так потребность в приеме системных стероидов и метилксантинов уменьшилась у больных гормонозависимой БА в 1,5 раза, в приеме бета- 2 агонистов в 3 раза у больных основной группы; и соответственно 1,1; 1,14 1,7 раз у больных контрольной группы.

В результате терапии гастроэзофагеального рефлюкса у больных БА сократились сроки достижения ремиссии БА.

У больных гормонозависимой БА сроки достижения ремиссии уменьшились по сравнению с предыдущим годом у больных гормонозависимой БА и у больных негормонозависимой БА в 1,5 раза, у больных БА легкого течения почти в 2 раза. В контрольной группе сроки достижения ремиссии изменились незначительно.

Таким образом, без целенаправленного лечения гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой не изменяется выраженность респираторной симптоматики. При присоединении к бронхолитической терапии антисекреторных и антацидных средств наблюдается отчетливая динамика клинико - функциональных показателей респираторной системы.

Проведенное исследование показало возможность повышения эффективности лечения больных бронхиальной астмой, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом. Использование разработанной лечебной программы способствовало уменьшению потребности в фармакотерапии БА, сокращению сроков достижения ремиссии бронхиальной астмы.

#### **Выводы:**

1. Установлена зависимость основных респираторных симптомов бронхиальной астмы от гастроэзофагеального рефлюкса: выраженность одышки (2,3 балла) и кашля (2,2 балла) существенно выше, чем при отсутствии рефлюкса (1,75 и 1,7 балла), соответственно  $p < 0,05$ .
2. Наличие гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой усугубляет нарушения главных показателей функции внешнего дыхания: ЖЕЛ на 10,2 %, ОФВ<sub>1</sub> на 10 %, МСВ 75 на 9,7 %, МСВ 50 - на 11,3 %, МСВ 25 на 15 % в сравнениями с показателями ФВД у больных бронхиальной астмой без ГЭР.
3. Частота обнаружения ГЭР у больных бронхиальной астмой, принимающих пероральные кортикостероиды (66 %) и метилксантины (40 %) выше, чем у больных БА, не получавших пероральной терапии (33 %,  $p < 0,05$ ).
4. Установлено, что без целенаправленного лечения гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой не происходит его исчезновения и при этом не наблюдается существенных изменений клинико - функциональных показателей респираторной системы.
5. Коррекция ГЭР у больных бронхиальной астмой позволила уменьшить потребность в приеме системных стероидов и метилксантинов в 1,5 раза, бета - 2 агонистов в 3 раза.
6. В результате терапии рефлюкса сроки достижения ремиссии бронхиальной астмы сокращаются в 1,5 - 2 раза.

### **Практические рекомендации:**

1. Больным бронхиальной астмой, при наличии диспепсических симптомов (изжога, тошнота, горечь во рту) показано проведение дополнительного обследования: гастроскопии и суточной РН - метрии для диагностики гастроэзофагеального рефлюкса.
2. Проведение ацидометрии показано больным с длительным приемом кортикостероидов и метилксантинов, с преобладанием ночных респираторных симптомов, при резистентности к стандартной бронхолитической терапии.
3. У больных с клиническими симптомами ГЭР при отсутствии возможности проведения ацидометрии, показано назначение корректирующей антацидной терапии до исчезновения диспепсических симптомов. Курс терапии 3 - 4 недели.
4. При диагностировании гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой, показана коррекция ГЭР, что существенно повышает эффективность лечения бронхиальной астмы.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации.**

1. Особенности течения бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом. // Тезисы к 7- му Национальному конгрессу по болезням органов дыхания, 1997 г, с. 476.
2. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом. // Пульмонология 1999 г № 1, с. 96 //.
3. Терапия бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом. // Тезисы к 6 - ому конгрессу “Человек и лекарство”, Москва, 1999 г.
4. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом. // Тезисы к 9 - ому Национальному конгрессу по болезням органов дыхания (приняты к печати).
5. Gastroesophageal reflux in patients with bronchial asthma. Europ. Resp. Journ. 1999, s.v.p.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)