

На правах рукописи

ОВСЯННИКОВ Евгений Сергеевич

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТУССОГРАФИИ И
СПЕКТРАЛЬНОЙ ТУССОФОНОБАРОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

14.00.43 - пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Семенкова Галина Григорьевна.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Васильева Людмила Валентиновна.

кандидат медицинских наук
Бисюк Юрий Виулович.

Ведущая организация: Курский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится “ ___ ” _____ 2007 года в ___-___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава» по адресу: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава»

Автореферат разослан « ___ » _____ 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.В. Будневский

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Кашель является одним из самых распространенных симптомов различных заболеваний и одной из частых причин, по поводу которых больные обращаются к врачу. По данным научной литературы хроническим кашлем страдают от 2 до 25 % взрослого населения (Wynder E., 1995; Janson C., 2001).

Во многих исследованиях было показано, что причиной хронического кашля у 95 % пациентов являлись БА, ГЭРБ, СГЗ, хронический бронхит, бронхоэктазы, или прием ингибиторов АПФ. В оставшихся 5 % случаев хронический кашель был вызван другими заболеваниями, такими как бронхогенный рак, саркоидоз и др. (Korpas J., 1996; Doherty M.J., 1997; Irwin R.S., 1999; Чучалин А.Г., 2001).

По данным разных авторов ГЭРБ является причиной кашля в 5 – 40 % случаев (Poe E., 1989; Irwin R., 1990; Hoffstein G., 1994; O'Connell H., 1994; Smyrnios D., 1995; McGarvery R., 1998; Palombini P., 1999). ГЭРБ может являться причиной, а впоследствии триггером воспалительных изменений в дыхательных путях (Hamamoto J., 1999; Daoui S., 2002). У ряда пациентов хроническое стимулирование гастроэзофагеальным рефлюксом бронхов может проявляться не только кашлем, но и бронхоспазмом, одышкой, в основе которых лежит гиперреактивность (Чучалин А.Г., 1998; Медведев А.В., Шмелев Е.И., 2002; Рощина Т.В., 2003, Барламов П.Н. 2003). Известно, что гиперреактивность бронхов является диагностическим критерием бронхиальной астмы. Таким образом, очень важно своевременно диагностировать кашель, вызванный ГЭРБ, для предотвращения развития и прогрессирования воспалительного процесса в бронхах.

Описаны методы субъективной оценки кашля: визуальная аналоговая шкала, подсчет кашлевых толчков медицинским персоналом и др. (Chang A.V., 2002; Phelan P.D., 2003). Разработка методов объективного исследования кашля давно интересует ученых во всем мире (Провоторов В.М. и соавт., 2000; Korpas J., Vrabec M., 1996; Doherty M.J., 1997; Murata A., 1998; O'lia P.M., 2000). Отдельное место среди методов исследования кашля занимает оценка чувствительности кашлевых рецепторов (Fujimura M., 1999; Chang A.V., 2003). В доступной литературе встречаются публикации, посвященные оценке кашлевой чувствительности у больных ГЭРБ (Benini L., 2000; Wu D.N., 2002; Ziora D., 2005). Однако данные сведения единичные и противоречивые. Кроме

того, мы не встретили данных об изменении кашлевой чувствительности у больных с кашлем, вызванным ГЭРБ, в динамике, в процессе лечения.

Одними из наиболее перспективных методов объективного исследования кашля являются разработанные на кафедре факультетской терапии ВГМА им. Н.Н. Бурденко методы туссографии и спектральной туссофонобарографии (Провоторов В.М. и соавт., 2002; Семенкова Г.Г., 2004). Метод туссографии позволяет проводить мониторинг кашля, оценивать его интенсивность. С помощью спектральной туссофонобарографии можно судить о степени бронхиальной обструкции, наличии воспаления в бронхах, а также об эффективности проводимой терапии (Провоторов В.М. и соавт., 2002; Семенкова Г.Г., 2004). Однако вопрос использования данных методов для диагностики кашля, вызванного ГЭРБ, недостаточно разработан.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования.

Исследовать кашель, вызванный ГЭРБ, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии, а также уточнить влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на развитие и течение бронхиальной астмы.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости кашля у больных ГЭРБ.
2. Выявить связь кашля с эпизодами рефлюкса у больных ГЭРБ с применением методов 24-часовой рН-метрии и туссографии.
3. Исследовать параметры звуков кашля, вызванного ГЭРБ, с помощью спектральной туссофонобарографии.
4. Исследовать чувствительность кашлевых рецепторов у больных с кашлем, вызванным ГЭРБ.
5. Оценить клиническую эффективность лечения больных ГЭРБ и БА.
6. Изучить отдаленные результаты наблюдения за больными бронхиальной астмой в сочетании с ГЭРБ.

Научная новизна

Путем одновременного применения методов 24-часовой рН-метрии и туссографии доказана связь кашля с эпизодами рефлюкса у больных ГЭРБ. С помощью метода спектральной туссофонобарографии определены параметры спектра звука кашля, вызванного ГЭРБ. Исследована чувствительность

кашлевых рецепторов у больных с кашлем, вызванным ГЭРБ, в динамике, в процессе лечения. Применение антирефлюксных препаратов (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки и домперидон по 10 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца) у больных с кашлем, индуцированным ГЭРБ, позволило в 56 % случаев добиться клинического эффекта. У ряда пациентов с кашлем и эозинофильным бронхитом, вызванным ГЭРБ, применение антирефлюксных препаратов и ингаляционного глюкокортикостероида будесонида в комбинации с β_2 -агонистом длительного действия формотеролом в суточной дозе 320 мкг и 9 мкг соответственно позволило предотвратить прогрессирование воспаления в бронхах и развитие рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы.

Практическая значимость

Оптимизация диагностики кашля, вызванного ГЭРБ, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии позволит повысить выявляемость заболевания, обеспечить своевременное назначение адекватного лечения и улучшить медицинский прогноз. Это приведет к уменьшению финансового ущерба, сокращению сроков госпитализации и нетрудоспособности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Одновременное применение методов мониторинга кашля и рефлюкса – туссографии и 24-часовой пищеводной рН-метрии – позволяет выявить связь кашля с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса.

2. С помощью спектральной туссофонобарографии возможно выявление параметров звуков кашля, свидетельствующих о воспалительных изменениях в бронхах, индуцированных ГЭРБ.

3. Раннее обнаружение воспалительного процесса в бронхах является важным, так как позволяет вовремя назначить противовоспалительные препараты, и таким образом предупредить прогрессирование воспаления и развитие рефлюкс-индуцированной БА.

Внедрение

Результаты настоящей работы применяются в практической деятельности отделений пульмонологии и общей терапии МУЗ ГКБСМП №1 г. Воронежа, кафедры факультетской терапии ВГМА им. Н.Н. Бурденко.

Публикации

Основное содержание диссертации изложено автором в 18 работах, опубликованных в центральных и региональных изданиях, сборниках

национальных конгрессов и межрегиональных конференций, в том числе 2 патентах РФ на изобретение.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на научной студенческой конференции «Неделя СНО-2003» (Воронеж, 2003), на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Перспективы развития теоретической и практической медицины» (Воронеж, 2003), на научной конференции студентов и молодых ученых «Инновационные направления в медицине» (Воронеж, 2005), на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Современное состояние и перспективы развития медицины» (Воронеж, 2006), а также в рамках клинических конференций и научных обществ, проводимых на базе ГКБСМП № 1 и ГКБ № 17 г. Воронежа.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 147 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 9 рисунками. Список литературы содержит 146 источника, из них 27 отечественных и 119 зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач были обследованы 250 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: 140 женщин (56 %), 110 мужчин (44 %) (средний возраст 45,4 лет), которые обратились в поликлиники № 3 и № 4 г. Воронежа за период с мая 2002 по август 2006 года. У всех участников было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГЭРБ был поставлен в соответствии с рекомендациями по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (Ивашкин В.Т. и соавт., 2002).

Из 250 больных 193 (101 женщина (52,3 %), 92 мужчины (47,7 %)) наряду с изжогой, отрыжкой, ощущением кислого вкуса во рту предъявляли жалобы преимущественно сухой кашель продолжительностью более 3 недель.

Все больные с кашлем были обследованы с помощью следующих методов: рентгенография органов грудной клетки, спирометрия, фаринго- и ларингоскопия. Субъективная оценка кашля проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Спирометрию осуществляли с использованием спироанализатора «Диамант» (ООО «Алекс Медика», Россия). Проводили измерение следующих показателей ФВД: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, ПОС_{выд}, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅; прирост ОФВ₁, ПОС_{выд} после ингаляции β_2 -агониста короткого действия беротека (Boeringer Inhelheim, Австрия). За должные принимали величины, рекомендованные Клементом Р.Ф. (1993).

Критериями исключения из исследования были: курение; патологические изменения на рентгенограмме органов грудной клетки; прием ингибиторов АПФ; признаки глоточного затека; патологические данные спирометрии; выраженная патология внутренних органов и/или костно-мышечного аппарата. В соответствии с вышеуказанным из исследования были исключены 86 больных.

В дальнейшем исследовании приняли участие 107 пациентов (60 женщин (56 %) и 47 мужчин (44 %)). Им проводилась 24-часовая пищеводная рН-метрия в сочетании с туссографией.

Суточная пищеводная рН-метрия осуществлялась с помощью прибора «Гастроскан-24» (НПО «Исток-Система», г. Фрязино, Россия). Уменьшение рН пищевода ниже 4 расценивалось как эпизод рефлюкса. Одновременно с рН-метрией проводился мониторинг кашля с помощью туссографа ИКТ-1 (Провоторов В.М. и соавт., 1993). После окончания записи и обработки полученных данных производился одновременный анализ рН-граммы и туссограммы. Кашель считался вызванным рефлюксом, если уменьшение рН ниже 4 происходило одновременно или в пределах 5 минут до возникновения кашля. Также подсчитывался симптомный индекс (SI), представляющий собой выраженное в процентах отношение количества кашлевых толчков, ассоциированных с эпизодом рефлюкса, к их общему количеству. SI > 50 % свидетельствовал о достоверной связи кашля с эпизодами рефлюкса.

Из обследованных 107 больных связь кашля с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса (SI > 50 %) была обнаружена у 87. Этим больным была назначена антирефлюксная терапия омепразолом («Омес», Dr.Reddy's Laboratories Ltd., Индия) по 20 мг 2 р/сут и домперидоном

(«Мотилиум», Janssen Pharmaceutica N.V., Бельгия) по 10 мг 3 р/сут в течение 4 недель.

По результатам терапии пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 49 больных (27 женщин и 22 мужчин), у которых имелся положительный эффект от проводимого лечения как по результатам ВАШ, так и по данным туссографии. Во вторую группу вошли 38 больных (21 женщина, 17 мужчин), у которых лечение было неэффективным.

Учитывая данные литературы о возможности развития у больных ГЭРБ эозинофильного воспаления в бронхах, а впоследствии и рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы у лиц с наследственной предрасположенностью (Gibson P.G., 1989; Brightling C.E., 1999), нами была сформирована третья группа, в которую вошли 40 больных типичной бронхиальной астмой средней степени тяжести в стадии обострения без признаков ГЭРБ, по полу и возрасту идентичные первой и второй группам исследования. Больные БА были обследованы с применением тех же методов, что и пациенты первой и второй групп.

Всем больным проводили спектральную туссофонобарографию, оценку чувствительности кашлевых рецепторов, бронхопровокационный тест с 4,5-процентным водным раствором натрия хлорида, анализ индуцированной мокроты.

Спектральную туссофонобарографию проводили для оценки временных и частотных характеристик звука кашля (Семенкова Г.Г. и соавт., 2003). Вычисляли $T_{\text{общ}}$ (мс) – общую продолжительность звуков кашля; T_1 , T_2 , T_3 (мс) – продолжительность каждой фазы в отдельности; F_{max} (Гц) – частоту максимальной энергии звуков кашля; F_{50} (Гц) – срединную частоту, разделяющую спектр на 2 части, каждая из которых содержит 50 % энергии звуков кашля; F_{90} (Гц) – частоту, на которую приходится 90 % энергии звуков кашля; коэффициенты q и q_2 .

Исследование чувствительности кашлевых рецепторов осуществляли с использованием растворов лимонной кислоты, которые ингалировали в дыхательные пути испытуемого с помощью ультразвукового небулайзера «Муссон-1М». Порогом кашлевой чувствительности считали минимальную концентрацию раствора лимонной кислоты, вызывающую 5 и более кашлевых

толчков (C_5), в случае если ингаляция раствора с последующей концентрацией также вызывала кашель (Mason N.P., 1999).

Бронхопровокационный тест осуществляли с 4,5-процентным водным раствором натрия хлорида согласно стандартам, предложенным Европейским Респираторным Сообществом (1993). Заключение о наличии ГРБ делали в том случае, если ингаляция 4,5-процентного водного раствора натрия хлорида в количестве менее 6 мл вызывала снижение $ОФВ_1$ более чем на 20% .

Забор индуцированной мокроты для последующего исследования ее клеточного состава производили по методу Hargreave F.E. и соавт. (1999) в ходе бронхопровокационного теста. Об эозинофилии мокроты говорили, если в мазке определяли количество эозинофилов, равное 3 % и более от общего количества клеток (Hargreave F.E., Leigh R., 1999).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием непараметрических методов. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для расчетов и оформления статистического материала использовали персональный компьютер и статистический пакет STATISTICA 5 for Windows.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

В результате сравнительного анализа было установлено, что сформировавшиеся по результатам антирефлюксной терапии группы больных с кашлем, вызванным ГЭРБ, были идентичны по полу и возрасту.

По данным эндоскопического исследования пищевода среди пациентов в 1 и 2 группах одинаково часто встречались больные с катаральным рефлюкс-эзофагитом, а также рефлюкс-эзофагитом I и II степени. Статистически недостоверное различие наблюдалось в отношении эндоскопически негативного варианта ГЭРБ: во второй группе процент таких больных был больше. Среди больных БА (третья группа) в соответствии с критериями исключения не было пациентов с эндоскопическими признаками ГЭРБ.

По результатам спирометрии, пикфлоуметрии у всех больных, вошедших в первую и вторую группы исследования, показатели ЖЕЛ, $ОФВ_1$ и др. находились в пределах нормы. Для больных третьей группы были свойственны более низкие значения $ОФВ_1$ и индекса Тиффно.

У больных первой и второй групп по результатам 24-часовой рН-метрии наблюдалось увеличение общего времени с $pH < 4$, общего количества

рефлюксов, количества рефлюксов продолжительностью более 5 мин, а также длительности наиболее продолжительного рефлюкса. Указанные параметры позволили подтвердить диагноз ГЭРБ. У всех больных обеих групп SI кашля был более 50 %. Однако достоверных различий указанных выше параметров рН-метрии между 1 и 2 группами не было. У всех больных третьей группы параметры рН-метрии находились в пределах нормы.

На основании вышеизложенного можно предположить, что выраженность эндоскопических проявлений ГЭРБ, соответственно тяжесть рефлюкс-эзофагита, а также параметры 24-часовой рН-метрии и спирометрии не могут служить предикторами эффективности антирефлюксной терапии в плане уменьшения кашля у больных ГЭРБ.

При анализе показателей спектральной туссофонобарографии между 1 и 2 группами не было выявлено достоверных различий по общей продолжительности кашля, по продолжительности каждой из фаз кашля в отдельности. Длительность второй фазы варьировала от 250 до 400 мс как у больных первой группы, так и второй группы исследования. Аналогичные изменения были выявлены по продолжительности кашля ($T_{общ}$). Указанные параметры звуков кашля больных 1 и 2 групп не выходили за пределы нормальных величин соответствующих параметров индуцированных кашлей здоровых лиц (Семенкова Г.Г. и соавт., 2003, 2004). Тогда как в группе больных БА отмечалась достоверно большая общая продолжительность кашля преимущественно за счет увеличения второй фазы. При анализе частотных параметров звуков кашля не было обнаружено достоверных различий показателей F_{50} и F_{90} между исследуемыми группами.

Оценка трехмерных спектральных туссофонобарограмм показала, что у больных первой группы F_{max} регистрировался в первой или третьей фазе звука кашля, за исключением 2 больных (4 %). Во второй фазе присутствовало «лысое поле» – зона отсутствия или очень незначительных колебаний звуковой энергии в диапазоне от 0 до 1500 Гц. У 65 % больных второй группы энергетический пик приходился на вторую фазу, у 35 % F_{max} регистрировался в первой или третьей фазе звука кашля. Важно отметить, что даже если F_{max} регистрировался в первой или третьей фазе звука кашля, наблюдалось появление высокоэнергетических пиков звуковой энергии на частоте ниже 600 Гц, преимущественно в начале и в середине второй фазы звука кашля. У больных БА F_{max} чаще регистрировался во второй фазе на частоте выше 600 Гц.

Таблица 1. Параметры спектральной туссофонобарографии в группах исследования.

Параметры	1 группа (n=49)	2 группа (n=38)	3 группа (n=40)
$T_{\text{общ}}$, мс	535,2 (451,0; 589,2)	552,1 (448,2; 603,6)	730,7 (590,3; 883,4) ^{*#}
T_1 , мс	50,1 (48,9; 52,5)	50,3 (46,5; 53,1)	51,6 (42,3; 54,2)
T_2 , мс	314,2 (266,2; 350,0)	295,1 (273,0; 375,7)	434,8 (382,1; 495,4) ^{*#}
T_3 , мс	164,3 (131,5; 178,0)	156,2 (132,1; 167,8)	182,1 (113,0; 201,7)
F_{max} , Гц	435,1 (351,0; 586,2)	472,1 (348,2; 623,1)	609,2 (445,3; 691,8)
F_{50} , Гц	1250,1 (1148,2; 1352,4)	1350,3 (1166,5; 1453,1)	1264,2 (1145,7; 1563,2)
q	0,45 (0,42; 0,51)	0,43 (0,38; 0,47)	0,29 (0,20; 0,33) ^{*#}
q_2	0,42 (0,38; 0,57)	0,81 (0,61; 0,89) [*]	0,23 (0,17; 0,48) [#]
F_{max} во 2-й фазе ниже 600 Гц, n (%)	2 (4 %)	25 (65 %) [*]	1 (2,5 %) [#]

Прим.: * – достоверное различие между первой и второй группой при $p < 0,05$;

– достоверное различие между второй и третьей группой при $p < 0,05$.

Значения коэффициента q , отражающего отношение энергии низких и средних частот к энергии высоких частот применительно к звуку всего кашля, в 1 и 2 группах исследования достоверно не отличались и находились в пределах от 0,4 до 0,6. Однако, статистически значимые различия между группами наблюдались в отношении коэффициента q_2 , отражающего распределение энергии по диапазонам частот только во второй фазе звука кашля. У больных первой группы значения данного коэффициента находились в пределах 0,2-0,6, что отражало сравнительно равномерное распределение энергии второй фазы по низко-, средне- и высокочастотным диапазонам, а также большую протяженность высокочастотного диапазона по сравнению с низко- и среднечастотным (600-6000 Гц / 60-600 Гц), используемую при вычислении коэффициента. У 86 % больных второй группы коэффициент q_2 принимал значения выше 0,6. Это подтверждает описанные ранее результаты визуального

анализа трехмерных спектральных туссофонобарограмм, на которых в ряде случаев во второй фазе располагался F_{\max} энергии всего звука кашля в диапазоне до 600 Гц, либо при его регистрации в других фазах, вторая фаза характеризовалась высокоамплитудными пиками также в низко- и среднечастотном диапазоне. Такие параметры СТФБГ могли быть следствием воспалительного отека, повышенного образования бронхиального секрета на уровне крупных и средних бронхов. Необходимо отметить, что наряду с вышеописанными продуктивными кашлями у больных второй группы имели место и кашлевые толчки, которые по своим спектральным параметрам не отличались от звуков индуцированных кашлей здоровых лиц. Более того, в процессе мониторинга кашля обнаруживалась последовательность чередования звуков сухого и продуктивного кашля, по-видимому, отражающая продвижение воспалительного секрета по трахеобронхиальному дереву. Скопление бронхиального секрета сопровождалось появлением пиков (F_{\max}) во второй фазе звука кашля на частоте ниже 600 Гц, сухой кашель характеризовался отсутствием пиков во второй фазе.

У больных третьей группы коэффициент q был достоверно ниже соответствующего показателя звуков кашля больных первой и второй групп и принимал значения менее 0,35. Коэффициент q_2 был ниже 0,6.

Анализ спектральных туссофонобарограмм позволил определить параметры СТФБГ, которые могут служить предикторами недостаточного эффекта антирефлюксной терапии у больных с кашлем, вызванным ГЭРБ: во второй фазе звука кашля регистрируется F_{\max} или появляются высокоэнергетические пики звуковой энергии на частоте ниже 600 Гц; $q_2 > 0,6$.

Оценка кашлевой чувствительности также выявила достоверные различия между группами. У больных первой группы до назначения антирефлюксной препаратов в среднем наблюдался более низкий порог кашлевой чувствительности в сравнении с больными второй и третьей групп. Через месяц антирефлюксной терапии наблюдалось незначительное повышение порога кашлевой чувствительности.

У пациентов второй группы порог кашлевой чувствительности исходно был достоверно выше, чем у больных 1 группы и не менялся в процессе лечения. Важно отметить, что своеобразной границей, разделяющим 1 и 2 группы стало значение C_5 равное 5 г/л. При этом $C_5 \leq 5$ г/л было характерно для

больных 1 группы, а $C_5 > 5$ г/л – для пациентов 2 группы. У больных БА порог кашлевой чувствительности оказался самым высоким.

Отсутствие или недостаточный эффект антирефлюксной терапии в плане уменьшения кашля у больных второй группы послужило поводом для дальнейшего обследования этих пациентов. Больным второй группы был проведен бронхопровокационный тест с 4,5 % раствором натрия хлорида и анализ индуцированной мокроты.

По результатам бронхопровокационного теста 2 группа оказалась неоднородной. Наблюдались достоверные внутригрупповые различия ПД₂₀ 4,5-процентного раствора натрия хлорида. У 23 (60,5 %) больных гиперреактивности бронхов не обнаруживалась (ГРБ (-)). Из них у 7 пациентов уменьшение ОФВ₁ на 20 % и более от исходного наблюдалось при ингаляции более 6 мл 4,5-процентного раствора натрия хлорида, а у 16 человек тест был прекращен ввиду достижения максимального объема раствора – 15 мл. У 15 (39,5 %) больных наблюдалась выраженная реакция на провокационный агент (ПД₂₀ – 2,1–6,0 мл), следовательно, у этих пациентов имела место гиперреактивность бронхов (ГРБ (+)). Ни у одного из обследованных из первой группы не было выявлено гиперреактивности бронхов. У всех больных третьей группы ПД₂₀ не превышала 6 мл, что подтверждало наличие у них ГРБ.

При исследовании образцов индуцированной мокроты у всех пациентов из подгруппы ГРБ (+), а также больных БА наблюдали эозинофилию мокроты. В подгруппе больных без ГРБ эозинофилия мокроты имела место у 19 человек (82,6 %). Достоверных различий частоты встречаемости эозинофилии мокроты между подгруппами ГРБ (+) и ГРБ (-) выявлено не было. При этом величина эозинофилии в указанных подгруппах была сходной и достоверно не различалась. У пациентов первой группы количество эозинофилов в мокроте не превышало нормальной величины.

Результаты цитологического анализа мокроты свидетельствуют о том, что практически у всех больных второй группы, не ответивших на терапию антирефлюксными препаратами, за исключением 4-х (10,5 % от общего количества больных в группе) имело место эозинофильное воспаление бронхов. При этом в подгруппе больных с ГРБ эозинофилия мокроты обнаруживалась в 100 % случаев. Четверо больных, у которых количество эозинофилов в мокроте не превышало нормальных значений, не имели и гиперреактивности бронхов.

Всем пациентам с эозинофилией мокроты было рекомендовано наряду с антирефлюксными препаратами принимать «Симбикорт» (AstraZeneca UK Ltd., Великобритания) – комбинированный препарат, содержащий в одной дозе 160 мкг ингаляционного глюкокортикостероида будесонида и 4,5 мкг β_2 -агониста длительного действия формотерола – по 1 ингаляции 2 раза в день.

Пять больных из 15 с гиперреактивностью бронхов (ГРБ (+)) и шесть из 19 без гиперреактивности бронхов (ГРБ (-)) отказались от лечения симбикортом (СК (-)), но продолжали прием антирефлюксных препаратов. Десять пациентов с гиперреактивностью бронхов (ГРБ (+)) и 13 пациентов без гиперреактивности бронхов (ГРБ (-)) принимали антирефлюксные препараты и симбикорт (СК (+)).

Спустя 4 недели больные были повторно обследованы с применением вышеуказанных методов. У всех пациентов, принимавших симбикорт, отмечалось значительное уменьшение кашля по результатам ВАШ и туссографии, а также снижение уровня эозинофилии мокроты. Исследование кашлевой чувствительности выявило снижение порога чувствительности кашлевых рецепторов.

По результатам СТФБГ спустя месяц от начала лечения не было выявлено достоверных различий между больными, принимавшими и не принимавшими симбикорт, в продолжительности звука кашля. Частота максимальной энергии звука кашля F_{\max} , F_{50} , F_{90} , значения коэффициента q также достоверно не менялись. Статистически значимые различия имелись в отношении коэффициента q_2 и расположении пика максимальной энергии в фазовой структуре кашля. У больных с ГРБ и у пациентов без ГРБ, принимавших симбикорт, наблюдалось уменьшение коэффициента q_2 , а F_{\max} регистрировался в 1-й или 3-й фазе звука кашля. Эти изменения отсутствовали у больных, не принимавших ИГКС. Перемещение F_{\max} , значительное уменьшение энергии второй фазы может быть объяснено уменьшением воспалительного процесса в бронхах под влиянием симбикорта.

Спустя 2 года мы повторно обследовали больных каждой из подгрупп на предмет изменения их самочувствия. Больных подгрупп ГРБ (+) СК (+) и ГРБ (-) СК (+) кашель не беспокоил, что подтверждалось результатами повторной туссографии. Процентное содержание эозинофилов в мокроте соответствовало норме. У пациентов с гиперреактивностью бронхов, через 2 года она не

выявлялась (ПД₂₀ гипертонического раствора натрия хлорида была более 6 мл). Параметры СТФБГ соответствовали параметрам звуков кашля здоровых лиц.

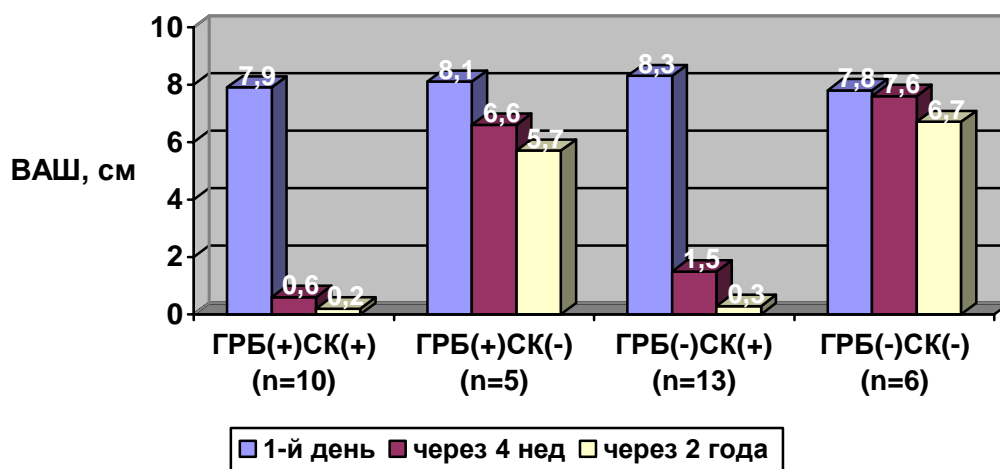


Рис. 1. Результаты самооценки выраженности кашля по ВАШ у больных в подгруппах исследования в 1-й день, через 4 недели, через 2 года.

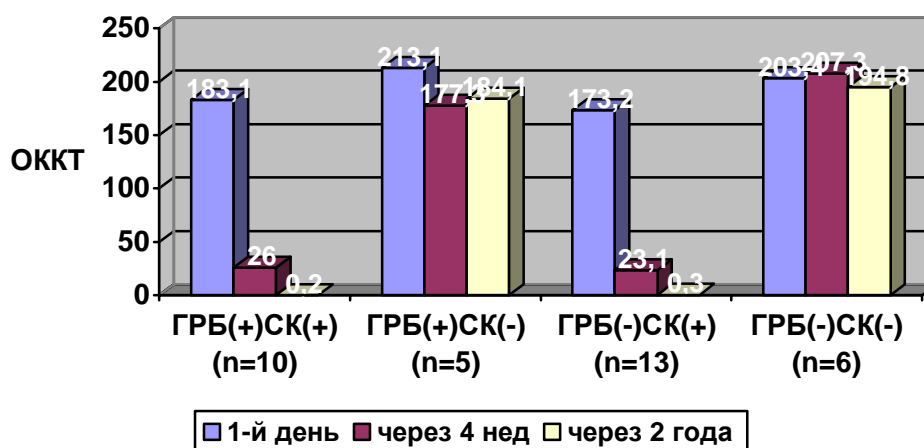


Рис. 2. Результаты туссографии у больных в подгруппах исследования в 1-й день, через 4 недели, через 2 года.

Четверо больных подгруппы ГРБ (+) СК (-) спустя 2 года от начала исследования предъявляли жалобы на кашель. По результатам повторных анализов и тестов у них сохранялась эозинофилия мокроты и гиперреактивность бронхов. У двух больных появилось периодически возникающее чувство стеснения в грудной клетке, сопровождающееся сухими свистящими хрипами на выдохе. По результатам спирометрии у них было выявлено снижение ОФВ₁, и был положительным тест с β₂-агонистом короткого действия, отсутствовавшие ранее. Спектральный анализ звуков

кашлей этих больных выявил увеличение продолжительности второй фазы кашля, увеличение F_{max} – выше 600 Гц, что характерно для бронхиальной обструкции. После тщательного обследования данным пациентам был поставлен диагноз БА и рекомендовано лечение.

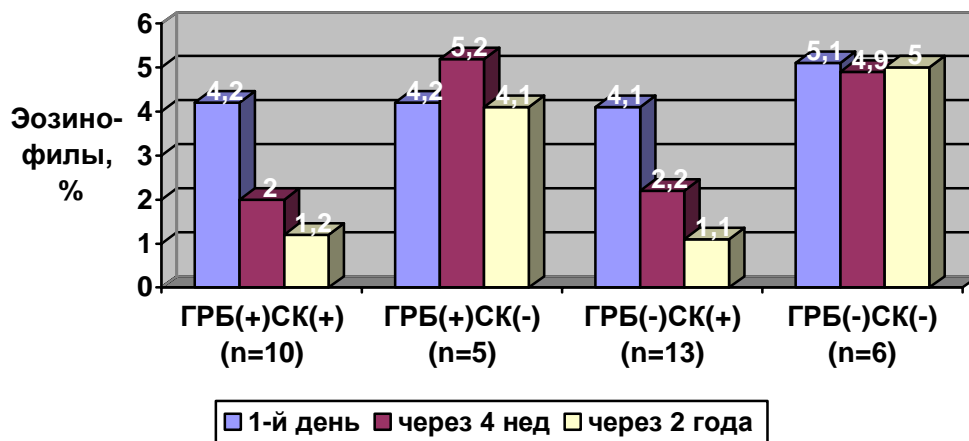


Рис. 3. Результаты анализа индуцированной мокроты у больных в подгруппах исследования в 1-й день, через 4 недели, через 2 года.

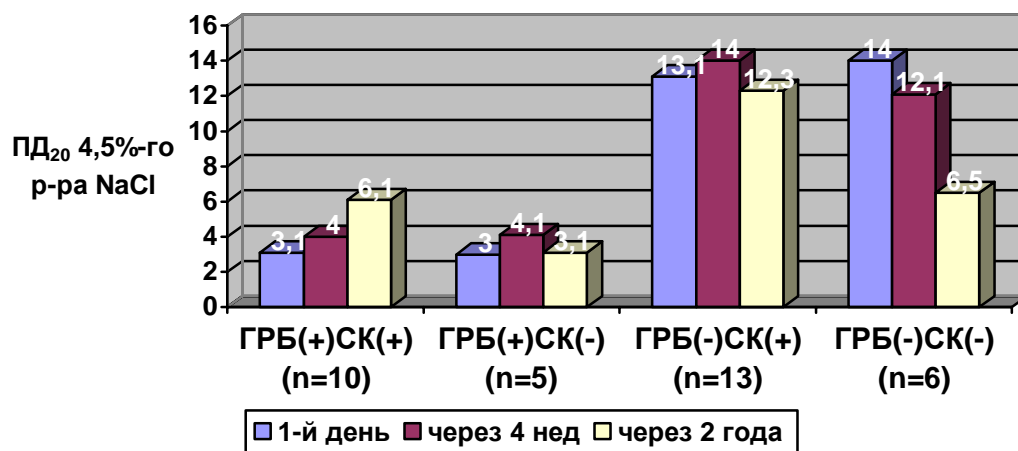
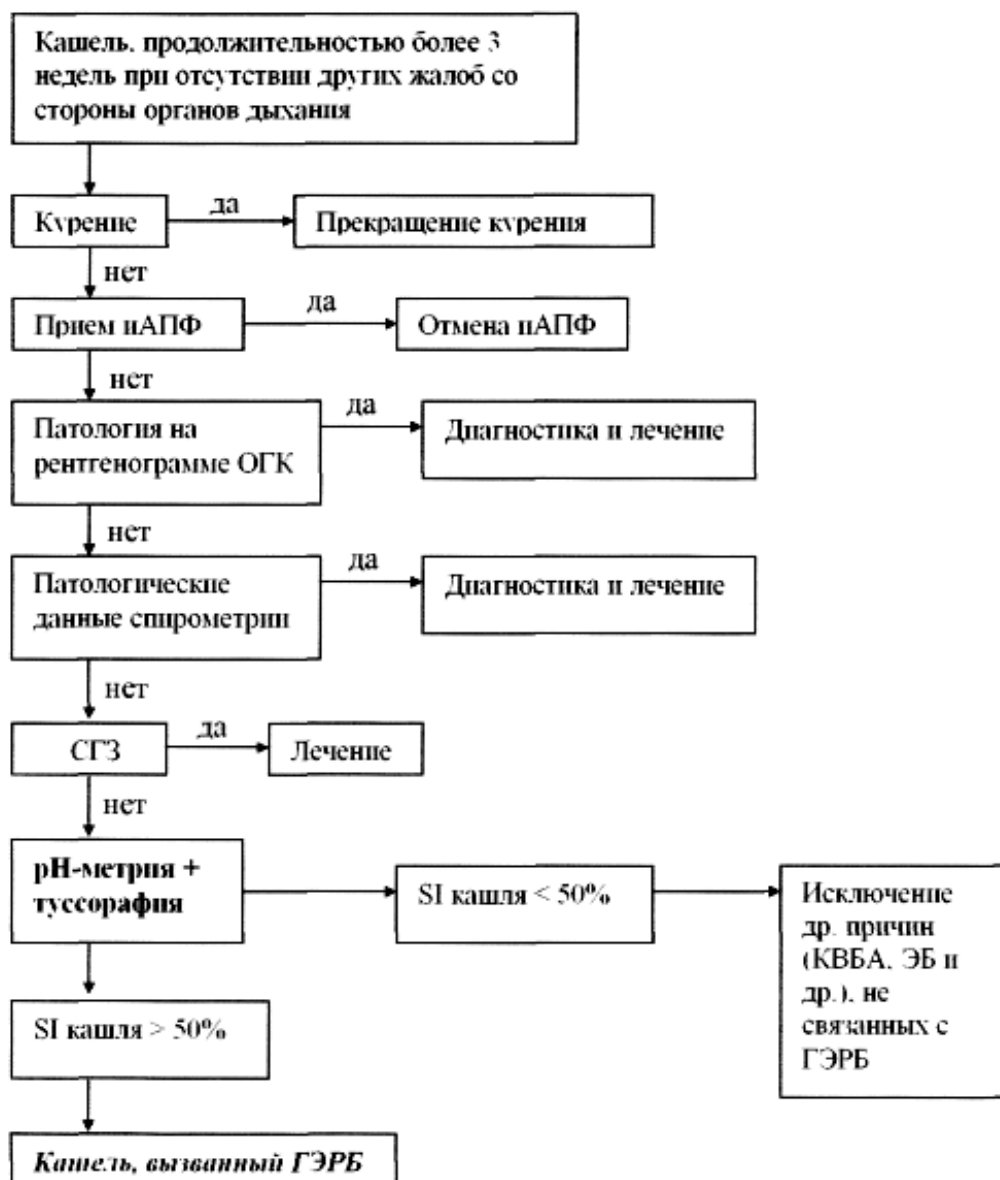


Рис. 4. Результаты бронхопровокационного теста у больных в подгруппах исследования в 1-й день, через 4 недели, через 2 года.

Пятерых больных подгруппы ГРБ (-) СК (-) спустя 2 года кашель продолжал беспокоить. В повторных анализах имела место эозинофилия мокроты, кроме того, у 3-х пациентов была выявлена гиперреактивность бронхов, отсутствовавшая ранее, при нормальных показателях спирометрии. Данным пациентам был поставлен диагноз КВБА.

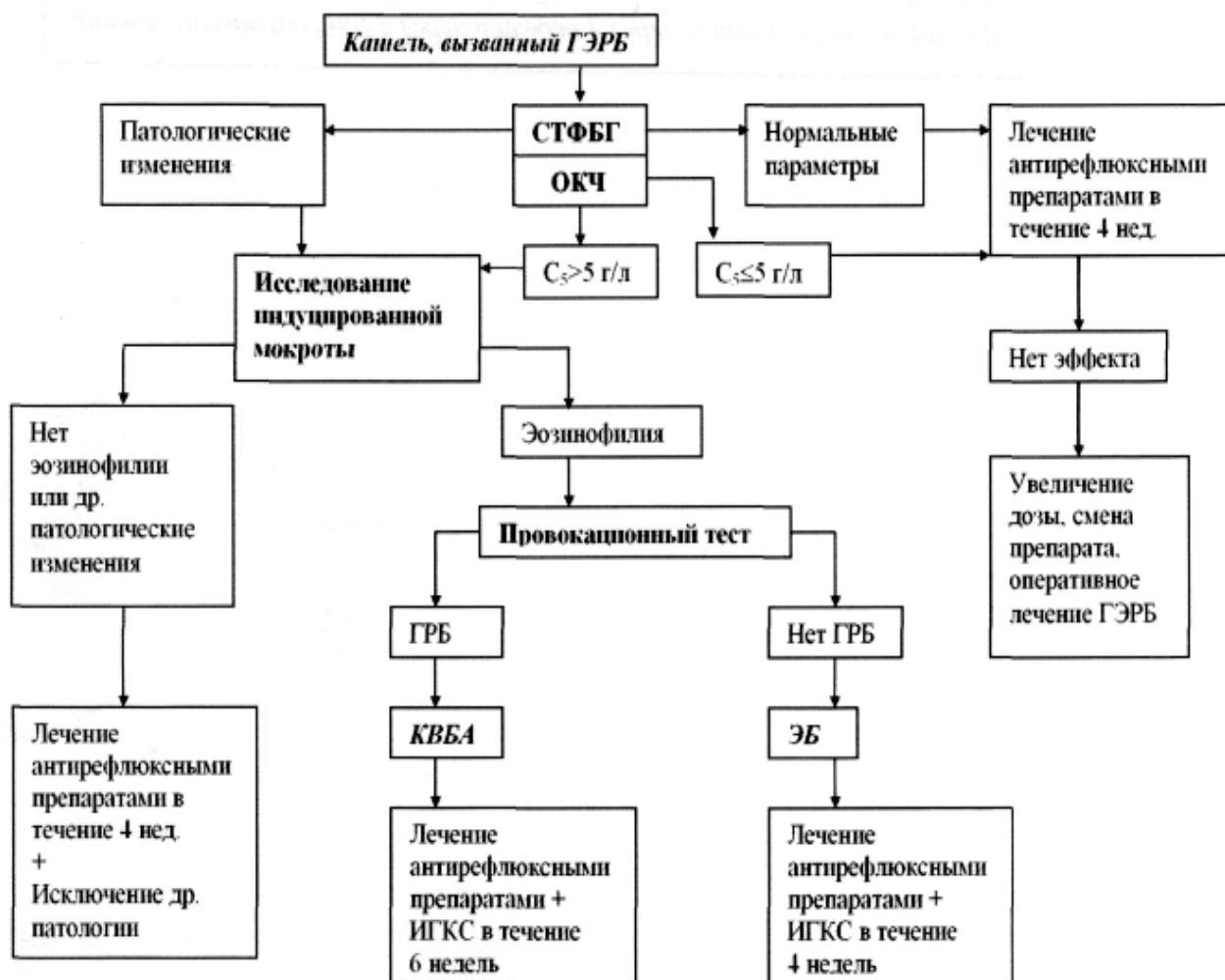
В практическом смысле очень важно вовремя диагностировать кашель, вызванный ГЭРБ, и предотвращать развитие и прогрессирование рефлюкс-

индуцированного воспаления в бронхах путем своевременного лечения. На основании результатов, полученных в ходе исследования, мы сформулировали алгоритм, позволяющий осуществлять раннюю диагностику кашля, а также воспалительных изменений в бронхах, индуцированных ГЭРБ. Предложенный алгоритм позволит оптимизировать диагностический процесс и своевременно назначить лечение, направленное на предотвращение прогрессирования воспалительного процесса.



Прим.: СГЗ – синдром глоточного затека, КВБА – кашлевой вариант бронхиальной астмы, ОГК – органы грудной клетки, ЭБ – эозинофильный бронхит, SI – симптомный индекс.

Рис. 5. Алгоритм диагностики и лечения патологии бронхолегочной системы, индуцированной ГЭРБ (часть 1).



Прим.: СТФБГ – спектральная туссофонобарография, ГРБ – гиперреактивность бронхов, БА – бронхиальная астма, ЭБ – эозинофильный бронхит; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ОКЧ – оценка кашлевой чувствительности, C_5 – порог чувствительности кашлевых рецепторов.

Рис. 6. Алгоритм диагностики и лечения патологии бронхолегочной системы, индуцированной ГЭРБ (часть 2).

Выводы

1. Кашель является проявлением ГЭРБ в 34,8 % случаев.
2. Туссография в сочетании с 24-часовой пищеводной рН-метрией позволяет выявить связь кашля с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса.
3. С помощью спектральной туссофонобарографии возможна регистрация параметров звука кашля, характеризующих наличие воспалительных изменений в бронхах, вызванных ГЭРБ, которые могут

служить предикторами эффективности антирефлюксной терапии в плане уменьшения кашля.

4. У 49 (56 %) из 87 больных с кашлем, вызванным ГЭРБ, кашель исчезал или существенно уменьшался вследствие антирефлюксной терапии омепразолом и домперидоном. У 34 (39 %) пациентов недостаточный эффект антирефлюксной терапии был обусловлен наличием рефлюкс-индуцированного эозинофильного воспаления в бронхах.

5. Ответ кашля на антирефлюксную терапию находился в обратной зависимости от порога чувствительности кашлевых рецепторов.

6. Назначение симбикорта способствовало значительному уменьшению кашля у больных ГЭРБ с эозинофильным воспалением в бронхах. У пациентов, отказавшихся от терапии симбикортом, наблюдалось прогрессирование воспалительного процесса в бронхах и появление симптомов типичной бронхиальной астмы.

7. Раннее обнаружение воспалительного процесса в бронхах является важным, так как позволяет вовремя назначить противовоспалительные препараты, и таким образом предупредить прогрессирование воспаления и развитие рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы.

Практические рекомендации

1. Целесообразно использовать предложенный алгоритм диагностики и лечения бронхолегочной патологии, индуцированной ГЭРБ.

2. У некурящих больных, не принимающих ингибиторы АПФ, имеющих нормальные данные рентгенографии органов грудной клетки и спирометрии, при отсутствии синдрома глоточного затека, с жалобами на изолированный кашель продолжительностью более 3 недель с целью исключения ГЭРБ как причины кашля рекомендуется проводить 24-часовую пищеводную рН-метрию в сочетании с туссографией, а также СТФБГ.

3. Симптомный индекс кашля $SI > 50$ % свидетельствует о связи кашля с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса.

4. При анализе спектральных туссофонобарограмм необходимо оценивать положение F_{max} в фазовой структуре звука кашля, значение коэффициента q_2 . Параметрами СТФБГ, характерными для воспалительного процесса в бронхах, индуцированного ГЭРБ, являются: регистрация F_{max} или

появление высокоэнергетических пиков звуковой энергии на частоте ниже 600 Гц во второй фазе звука кашля, $q_2 > 0,6$.

5. При нормальных параметрах СТФБГ ($F_{\max} < 600$ Гц в 1-й или 3-й фазе, «лысое поле» во 2-й фазе, $q > 0,4$, $q_2 < 0,6$) дополнительных исследований не требуется. Больному назначается антирефлюксная терапия (омепразол 20 мг 2 раза в день, домперидон по 10 мг 3 раза в день) в течение 1 месяца. Если эффект недостаточный, лечение следует продолжить, пересмотрев дозу в сторону увеличения или сменив препараты.

6. Если параметры СТФБГ позволяют предположить наличие воспалительного процесса в бронхах, необходимо провести дополнительное обследование: бронхопровокационный тест, анализ индуцированной мокроты. В случае выявления эозинофилии мокроты и/или ГРБ к указанным выше антирефлюксным препаратам добавляется симбикорт по 1 ингаляции 2 раза в сутки (320/9 мкг) в течение 1 месяца.

7. При неэффективности следует пересмотреть используемые дозы препаратов или исключить другие возможные причины кашля.

8. В случае необходимости рекомендуется повторить указанные курсы терапии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К вопросу о временно-частотном анализе звука кашля у больных бронхиальной астмой / Г.Г. Семенкова, В.М. Провоторов, В.В. Сычев, В.И. Болотских, Л.В. Кокорева, Ю.А. Лозинская, Е.С. Овсянников // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2002. – Т.5, № 1-2. – С. 46-51.

2. Особенности временно-частотных характеристик звука кашля у курящих студентов / Г.Г. Семенкова, Ю.А. Лозинская, В.В. Сычев, Е.С. Овсянников // XIII Нац. Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – М., 2003. – С. 305.

3. Спектральная туссофонобарография – метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой / Г.Г. Семенкова, В.М. Провоторов, В.В. Сычев, Ю.А. Лозинская, Е.С. Овсянников // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 32-36.

4. Акустические параметры произвольного и индуцированного кашля у здоровых лиц / Г.Г. Семенкова, В.М. Провоторов, Ю.А. Лозинская, В.В. Сычев, Е.С. Овсянников // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2003.– № 12.– С. 28-31.

5. Овсянников Е.С. Акустические параметры звука кашля в оценке нарушения бронхиальной проходимости / Е.С. Овсянников // Перспективы развития теоретической и практической медицины: сб. науч. тр. – Воронеж, 2003. – С. 116-118.

6. Овсянников Е.С. Оценка обратимости бронхиальной обструкции с помощью метода спектральной туссофонобарографии / Е.С. Овсянников // Студенческая медицинская наука 2003. Материалы межрегиональной студенческой научной конференции, посвященной 85-летию ВГМА им. Н.Н. Бурденко: сб. науч. тр. – Воронеж, 2003. – С. 28-30.

7. Диагностика рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы / В.М. Провоторов, Г.Г. Семенкова, Е.С. Овсянников, И.В. Шатунова // XIV Нац. Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – М., 2004. – С. 328.

8. Овсянников Е.С. К вопросу о рефлюкс-индуцированной бронхиальной астме / Е.С. Овсянников // 5-й Международный Конгресс молодых ученых "Науки о человеке": сб. статей. – Томск, 2004. – С. 23-24.

9. Овсянников Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина хронического кашля / Е.С. Овсянников, Г.Г. Семенкова // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 10. – С. 728-730.

10. Овсянников Е.С. Исследование кашля, индуцированного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с помощью туссографии и спектральной туссофонобарографии / Е.С. Овсянников // Современные направления теоретической и практической медицины: сб. науч. тр. – Воронеж, 2005. – С. 31-33.

11. Провоторов В.М. Диагностическое значение спектральной туссофонобарографии у больных хроническим кашлем, вызванным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В.М. Провоторов, Г.Г. Семенкова, Е.С. Овсянников // XV Нац. Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – М., 2005. – С. 146.

12. Семенкова Г.Г. Исследование хронического кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением метода спектральной туссофонобарографии / Г.Г. Семенкова, Е.С. Овсянников //

Журнал теоретической и практической медицины. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 152-156.

13. Овсянников Е.С. Туссография и спектральная туссофонобарография в исследовании кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е.С. Овсянников, Г.В. Кутюрин // Современное состояние и перспективы развития медицины: сб. науч. тр. – Воронеж, 2006. – Т. 1. – С. 59-63.

14. Семенкова Г.Г. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии / Г.Г. Семенкова, В.М. Провоторов, Е.С. Овсянников // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 56-61.

15. Семенкова Г.Г. Методологические подходы к диагностике кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Г.Г. Семенкова, Е.С. Овсянников // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2006. – № 25. – (http://www.vзма.ac.ru/publ/vestnik/vest/025/0025_2.html#32).

16. Семенкова Г.Г. Оценка чувствительности кашлевых рецепторов у больных с кашлем, индуцированным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Г.Г. Семенкова, Е.С. Овсянников // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2006. – № 26. – (<http://www.vзма.ac.ru/publ/vestnik/vest/026/top.htm>).

Патенты:

1. Пат. 2240037 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/08. Способ оценки эффективности проводимой терапии и индивидуального подбора лекарств у больных бронхолегочной патологией / Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В., Лозинская Ю.А., Овсянников Е.С.; заявитель и патентообладатель Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. – № 2003104843 ; заявл. 17.02.2003 ; опубл. 20.11.2004, Бюл. № 32.

2. Пат. 2257142 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/08, G 01 N 33/84. Способ диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Провоторов В.М., Овсянников Е.С., Семенкова Г.Г.; заявитель и патентообладатель Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. – № 2004102132/14 ; заявл. 26.01.2004 ; опубл. 27.07.2005, Бюл. № 21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БА – бронхиальная астма
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ГРБ – гиперреактивность бронхов
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
КВБА – кашлевой вариант бронхиальной астмы
МОС₂₅ – мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % форсированной жизненной емкости легких
МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких
МОС₇₅ – мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % форсированной жизненной емкости легких
ОККТ – общее количество кашлевых толчков
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПД₂₀ – провокационная доза, вызывающая снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду более чем на 20 % от исходного
ПОС_{выд} – пиковая объемная скорость выдоха
СГЗ – синдром глоточного затека
СТФБГ – спектральная туссофонобарография
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
С₅ – порог чувствительности кашлевых рецепторов
Т_{общ} – общая продолжительность звука кашля
Т₁ – продолжительность первой фазы кашля
Т₂ – продолжительность второй фазы кашля
Т₃ – продолжительность третьей фазы кашля
F_{max} – частота максимальной энергии звука кашля
F₅₀ – срединная частота, на которую приходится 90 % энергии звука кашля
F₉₀ – частота, на которую приходится 90 % энергии звука кашля
q – коэффициент распределения энергии звука кашля по спектру
q₂ – коэффициент распределения энергии второй фазы звука кашля по спектру
SI – симптомный индекс кашля