

На правах рукописи

Шаверская Эльмира Шариповна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Ижевск - 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Вахрушев Яков Максимович доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Абдулхаков Рустем Аббасович доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, профессор кафедры госпитальной терапии

Савельева Татьяна Викторовна кандидат медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, доцент кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ

Защита диссертации состоится «9» октября 2013 г. в 13 часов 40 мин. на заседании диссертационного совета Д 208.029.01 в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ по адресу: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, с авторефератом на сайте ВАК РФ <http://vak.ed.gov.ru>, на сайте академии www.igma.ru.

Автореферат разослан «6» октября 2013 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Шкатова Елена Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, что обусловлено большой распространенностью данной патологии в популяции и наличием как типичных симптомов, значительно ухудшающих качество жизни больных, так и нетипичных клинических проявлений, которые приводят к ошибкам в диагностике и малоэффективному лечению (Маев И.В. и соавт., 2007, Бурков С.Г. и соавт., 2008).

По результатам 15 эпидемиологических исследований, использовавших опросник и количественный критерий Клиники Мэйо, показано, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10-20%, в странах Азии – 5%, в Турции – 20%, в странах Южной Америки – 10%.

Популяционные эпидемиологические исследования в России, проведенные в рамках реализации программы «МЭГРЕ» показали, что изжога беспокоила 47,5% респондентов, а распространенность ГЭРБ составила 13,3% (Лазебник Л.Б. и соавт., 2009). Увеличение заболеваемости ГЭРБ явилось основанием провозгласить на 6-й Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирменгем, 1997) лозунг: «XX век – век язвенной болезни, XXI – век ГЭРБ» (Шептулин А.А., 2000).

Согласно Монреальскому соглашению (2005) к внепищеводным синдромам, связь которых с ГЭРБ установлена, относится кашель рефлюксной природы. Установлено, что «частые» симптомы ГЭРБ в 22,9% случаев ассоциированы с хроническим кашлем (Бордин Д.С. и соавт., 2011).

В настоящее время механизмы сочетанного поражения пищевода и дыхательной системы не совсем понятны. Остаются недостаточно изученными вопросы, касающиеся частоты и клинического течения ГЭРБ при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Не изучено значение нейрогормональных регуляторных факторов в развитии ГЭРБ при ХОБЛ. Актуальным представляется поиск новых, патогенетически обоснованных, лечебно-профилактических мероприятий при сочетанном течении ГЭРБ и ХОБЛ.

Цель работы – совершенствование лечения больных ГЭРБ с сопутствующей ХОБЛ на основе комплексного обследования пищевода, желудка и дыхательной системы.

Задачи исследования:

1. Изучение особенностей клинического течения ГЭРБ у больных с ХОБЛ.
2. Оценка функционального состояния эзофагогастродуоденального комплекса у пациентов с ХОБЛ.
3. Исследование нейrogормональных регуляторных факторов, перекисного окисления липидов и определение их роли в развитии ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ.
4. Оценка терапевтической эффективности сочетанного применения омепразола и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМГС) при ГЭРБ у больных ХОБЛ.

Научная новизна. В настоящей работе впервые описаны клиническая картина и особенности поражения пищевода в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Выявлены особенности эндоскопической картины пищевода с учетом степени тяжести течения ХОБЛ. Новым является установление зависимости нарушения функционального состояния дыхательной системы и пищевода от уровня кортизола, гастрин и инсулина у данных больных. Показано, что важным фактором, способствующим сочетанному поражению дыхательной системы и пищевода, является нарушение процессов перекисного окисления липидов. Дано клинико-патогенетическое обоснование сочетанного применения омепразола и ЭМГС в лечении ГЭРБ у больных ХОБЛ.

Практическая значимость. Результаты исследований дополняют представления об особенностях поражения пищевода при ХОБЛ. Использование комплексного обследования, включающего клинико-функциональные и эндоскопические методы, позволяет оценивать характер и выраженность изменений в пищеводе в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Предложенная терапия с использованием омепразола и ЭМГС способствует снижению процессов перекисного окисления липидов, нормализации функционального состояния и эндоскопической картины пищевода.

Положения, выносимые на защиту.

1. Для диагностики поражения пищевода у больных ХОБЛ необходимо проводить комплексное обследование, так как нередко течение ГЭРБ носит субклинический характер.

2. Нарушения функционального состояния и эндоскопические изменения эзофагогастродуоденального комплекса при ХОБЛ зависят от степени бронхиальной обструкции и уровня гипоксемии.

3. При сочетанном поражении дыхательной системы и пищевода наблюдается выраженная активация свободнорадикального окисления.

4. Разработанный способ патогенетической терапии ГЭРБ у больных ХОБЛ, направленный на восстановление процессов перекисного окисления липидов и функционального состояния пищевода, обладает значительным терапевтическим действием и способствует клинико-эндоскопической ремиссии заболевания.

Внедрение. Метод лечения больных с сочетанной патологией ХОБЛ и ГЭРБ внедрен в практику терапевтического, пульмонологического и гастроэнтерологического отделений БУЗ УР «ГКБ №8 им. И.Б. Однопозова МЗ УР», терапевтического отделения БУЗ УР «ГКБ №2 МЗ УР» города Ижевска, результаты исследований внедрены в учебный процесс для слушателей ФПК и ПП на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 1 статья в журнале, рекомендуемом ВАК, и информационное письмо «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь», утвержденное МЗ Удмуртской республики в 2008 г.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на VII съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2008); на X юбилейном съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2010); на Шестнадцатой Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2010); на XXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Уфа, 2011); на XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2012).

Личный вклад автора выразился в определении основной идеи исследования, формировании цели и задач, выборе методов его выполнения, организации и проведении клинического обследования, анкетном опросе больных, анализе данных лабораторного и инструментального исследования, статистической обработке и оценке полученных материалов, обобщении результатов, подготовке публикаций и оформлении диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 203 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения (резюме с обсуждением результатов), выводов, рекомендаций для практического здравоохранения и списка литературы. Текст иллюстрирован 24 таблицами, 28 рисунками, 2 выписками из историй болезни. Список литературы включает 205 источников отечественных и 108 – иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных в работе задач нами проведено углубленное обследование 114 больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и 50 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, не страдающие ХОБЛ за период с 2006 по 2012 гг.

Критериями включения пациентов в исследование послужили: 1) наличие подписанного пациентом информированного согласия; 2) пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно; 3) клинический диагноз хроническая обструктивная болезнь легких (GOLD 2010 г); 4) клинический диагноз ГЭРБ, подтвержденный при ЭГДС и/или рН-метрии не ранее, чем за 7 дней до начала приема препаратов; 5) поражение пищевода, соответствующее I, II, III степени ГЭРБ по эндоскопической классификации Savary – Miller.

Критерии исключения пациентов из исследования явились: 1) ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести по GOLD 2010 г; 2) поражение пищевода IV, V степени по Savary – Miller; 3) беременность и лактация; 4) гиперчувствительность к исследуемым препаратам; 5) пациенты, оперированные ранее на пищеводе и

желудке, а также операции, приводящие к уменьшению секреции соляной кислоты.

Оценка основных клинических проявлений гастроэзофагеального рефлюкса (изжога, болевой синдром, отрыжка) проводилась по сумме показателей частоты и времени возникновения, интенсивности и средней продолжительности эпизодов по шкале Васильева Ю.В. и соавт. (2002) от 0 до 12 баллов.

Для эндоскопического исследования использовался гибкий фиброгастродуоденоскоп фирмы «Olympus». В работе использована эндоскопическая классификация ГЭРБ по Savary – Miller, согласно которой выделяют 5 степеней тяжести ГЭРБ. Кислотообразующую функцию желудка исследовали методом полостной [интрагастральной и внутрипищеводной рН-метрии](#) с использованием [зонда оригинальной конструкции с сурьмяным и хлорсеребряным электродами](#) (Машагатов В.Ф., 1978). Оценка результатов рН-метрии проводилась по методике Ю.Я. Лея (1987).

Моторная функция желудка изучалась методом [периферической электрогастрографии](#) с использованием прибора электрогастрографа ЭГГ-4М в два этапа по 40 минут каждый. Первый этап - проведение электрогастрографии утром натощак; второй этап – после стандартного завтрака (200 мл тёплого чая, 4 г сахара, 100 г белого хлеба). В зависимости от частоты регистрации сократительных циклов были выделены три типа моторно-эвакуаторной деятельности желудка: нормогастрия (2-4 цикла/мин.), тахигастрия (> 4 циклов/мин.) и брадигастрия (< 2 циклов/мин.).

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось с помощью спирометрической системы «Renesans» фирмы «Puritan-Bennett». Оценку форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1, FEV1) проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами. Для оценки обратимости бронхиальной обструкции (FEV1) использовали фармакологическую пробу с β -2 агонистами (сальбутамол).

Изучение базального уровня гормонов (гастрина, инсулина, кортизола) проведено методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с помощью анализатора IMMULITE фирмы «Siemens» (Великобритания).

Для оценки оксидантной системы определялся конечный продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малоновый диальдегид (МДА). Метод определения МДА основан на его взаимодействии с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Исследование выполнено в соответствии с инструкцией к набору реактивов для определения ТБК-активных продуктов в сыворотке крови (ТБК-АГАТ, производства ООО «Агат–Мед») с адаптацией к биохимическому анализатору. Для исследования насыщения артериальной крови кислородом (SpO₂) был использован неинвазивный и информативный метод пульсоксиметрии с использованием пульсоксиметра Fingertip Pulse Oximeter (Япония).

Лабораторные и инструментальные исследования проводились в динамике до и после курса лечения, а так же в отдалённые сроки (через 1 год после проводимой терапии). Результаты специальных лабораторно-инструментальных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 30 практически здоровых лиц, не имеющих патологии дыхательной и пищеварительной систем.

Результаты исследования представлены в международных единицах СИ и подвергнуты статистической обработке с использованием программы Microsoft Office Excel. Вычислялись относительные (Р), средние величины (М), и их ошибки ($\pm m$). Оценка достоверности различий показателей проведена с помощью параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (U – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, χ^2 - критерий согласия Пирсона). Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения степени взаимосвязи изучаемых параметров использовался коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

Проведение настоящего исследования было одобрено Комитетом по биоэтике ГБОУ ВПО ИГМА, получена одобрительная форма (аппликационный номер 93 от 24.04.2007 г).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ женщин было 42 (36,8%), мужчин – 72 (63,2%). Средний возраст у мужчин составил $57,9 \pm 1,7$ лет, у женщин – $59,9 \pm 1,8$ лет. Из факторов, способствующих развитию гастроэзофагеального рефлюкса, у пациентов с ХОБЛ следует отметить ожирение у 13 человек (11,4%), избыточную массу тела у 24 человек (21,1%). Среди обследованных 64,9 % пациентов с ХОБЛ отмечали активное или пассивное курение; количество «злостных курильщиков» возрастало по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ. В анамнезе 25 пациентов (21,9%) отметили длительный прием лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (нитраты, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, эуфиллин и др.). В то время как у пациентов с изолированной ГЭРБ отмечено ожирение у 15 человек (30%), курение у 18 пациентов (36%). Среди обследованных 58% (29 человек) отметили в анамнезе длительный прием лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (нитраты, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, и др.). Таким образом, развитию ГЭРБ способствуют ожирение и длительный прием лекарственных средств, а у пациентов с сочетанной патологией ведущим фактором является курение.

Среди пациентов с изолированным течением ГЭРБ в сравнении с пациентами с сочетанным поражением пищевода и ХОБЛ, отмечено большее количество больных, страдающих сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта, преимущественно воспалительно-эрозивными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки и патологией гепатобилиарного тракта. Так у пациентов с изолированной ГЭРБ хронический гастродуоденит встречался в 4,7 раза чаще ($p < 0,001$), в 3 раза чаще ($p < 0,001$) выявлены эрозивные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, в 4,4 раза ($p < 0,001$) хронический холецистит, в 4,3 раза ($p < 0,001$) хронический панкреатит. В анамнезе большинство пациентов - 95 (83,3%) отметили развитие у них ХОБЛ раньше ГЭРБ и лишь у 19 пациентов (16,7 %) ГЭРБ была обнаружена раньше ХОБЛ. Из этого следует, что или ГЭРБ длительное время протекала бессимптомно, или ГЭРБ действительно

развилась позже, чем патология органов дыхания, возможно, вследствие длительного течения хронической обструктивной болезни легких или ее лечения.

При анализе анамнестических данных обращает на себя внимание то, что в большинстве случаев у пациентов с ХОБЛ отсутствовали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. Лишь при активном целенаправленном опросе пациентов были выявлены жалобы на изжогу, отрыжку и боль в эпигастральной области. Так, изжога была выявлена у 87,7% больных ($5,05 \pm 0,7$ баллов), отрыжка у 75,4% больных ($4,01 \pm 0,3$ балла), жалобы на боли в эпигастральной области предъявляли 63,1% больных ($3,99 \pm 0,5$ баллов). Сравнивая результаты тестирования средний бал изжоги у пациентов с изолированным течением ГЭРБ был выше в 1,8 раза ($9,02 \pm 0,2$ балла, $p < 0,001$), боли в 2,1 раза ($8,44 \pm 0,3$ балла, $p < 0,001$), отрыжки в 1,7 раза ($6,67 \pm 0,3$ балла, $p < 0,001$) соответственно. Таким образом, для пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОБЛ характерно стертое течение ГЭРБ и меньшая интенсивность таких основных симптомов как изжога, боль и отрыжка. У 61,4% больных с ГЭРБ с сопутствующей ХОБЛ, имеющих болевой синдром преимущественно в эпигастральной области, боль носила тупой, ноющий характер, у 9,6% – боль была жгучей. 12,3% пациентов описывали «распространяющийся вверх» болевой синдром. У 11,4% пациентов болевой приступ сопровождался ощущением комка в горле при глотании. Помимо основных клинических симптомов 64,9% больных ГЭРБ предъявляли жалобы, характерные нарушению моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта: тошнота, чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи, раннее насыщение и вздутие в подложечной области после еды. Атипичному течению ГЭРБ в значительной степени способствует респираторная симптоматика. Так, в нашем исследовании у 50 (61,4%) пациентов было выявлено усиление кашля после еды, появление кашля в горизонтальном положении, чаще в ночное время. 62 пациента (54,4%) отмечали усиление одышки после еды. Охриплость голоса отметили 38 человек (33,3%). При объективном исследовании выявлена обложенность языка белым налетом в 96 случаях (84,2%). Болезненность при пальпации эпигастральной области наблюдалась у 63 (55,3%) больных.

Повышенное кислотообразование отмечено у 90,9% больных ГЭРБ с сопутствующей ХОБЛ: выраженная гиперацидность определена у 78,8% больных, умеренная гиперацидность выявлена у 12,1%, у 9,1% определена нормаацидность. Уровень рН пищевода в группе пациентов с ГЭРБ и сопутствующей ХОБЛ легкой степени тяжести составил $4,36 \pm 1,2$ ($p > 0,05$), у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести – $4,25 \pm 1,16$ ($p > 0,05$) и у пациентов с тяжелым ХОБЛ – $3,66 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), в группе пациентов с изолированной ГЭРБ – $3,8 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Таким образом, степень снижения уровня внутрипищеводного рН в сравнении с контрольной группой ($6,25 \pm 1,1$) у больных с сочетанной патологией имеет тенденцию к возрастанию по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ. Избыточное кислотообразование способствует, с одной стороны, выраженности клинических симптомов заболевания, а с другой стороны – значительной частоте рецидивов после прекращения лечения (Васильев Ю.В., 2004). При рН рефлюктата менее 4,0 пепсин начинает оказывать повреждающее (протеолитическое) действие на слизистую оболочку пищевода. Длительное воздействие соляной кислоты ингибирует действие Na^+/K^+ АТФ-азы, уменьшает выход натрия из клеток, вызывая отек и некроз клеток (Ивашкин В.Т. и соавт., 2002).

При эзофагогастродуоденоскопическом исследовании (ЭГДС) у 49 (43,0%) пациентов с ХОБЛ была выявлена ГЭРБ I степени, у 45 (39,5%) – II степени и у 4 (3,5%) – III степени тяжести. У 16 пациентов (14%) установлена эндоскопически негативная форма рефлюксной болезни (НЭРБ). Установлена зависимость изменений эндоскопической картины пищевода от степени тяжести течения ХОБЛ: эндоскопически негативная форма рефлюксной болезни и ГЭРБ I степени чаще наблюдались при легкой ХОБЛ, а при тяжелой ХОБЛ превалировала ГЭРБ III и II степени тяжести (табл.1).

Результаты ЭГДС у больных с сочетанной патологией в зависимости от тяжести ХОБЛ

Показатели	ХОБЛ легкой степени тяжести (n=34)		ХОБЛ средней степени тяжести (n=45)		ХОБЛ тяжелой степени тяжести (n=35)	
	Абс. число	P ± m (%)	Абс. число	P ± m (%)	Абс. число	P ± m (%)
ГЭРБ I ст	16	47,1±8,6	24	53,3±7,4	9	25,7±7,4
ГЭРБ II ст	10	29,4±7,8	13	28,9±6,8	22	62,8±8,2
ГЭРБ III ст	0	0	1	2,2±2,2	3	8,6±8,2
НЭРБ	8	23,5±7,3	7	15,6±5,4	1	2,9±2,8
ДГР	2	5,9±4,0	2	4,4±3,1	7	20,0±6,8
ГПОД	5	14,7±6,4	4	8,9±4,2	5	14,3±5,9

Важное значение в механизмах формирования ГЭРБ отводится грыже пищеводного отверстия диафрагмы (Mittal R.K., 1997). Известно, что механорецепторы стимулируются растяжением желудка в верхних его отделах и активизируют механизмы, приводящие к расслаблению НПС. При грыже пищеводного отверстия диафрагмы сдавление грыжевого мешка диафрагмой может сообщать растягивающее усилие верхнему отделу желудка, что приводит к учащению транзиторных релаксаций НПС (Holloway R.H., 1990). При проведении ЭГДС с последующим рентгенологическим подтверждением скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы I-II степени определялась у 14 (12,3%) обследованных нами больных ГЭРБ с сопутствующей ХОБЛ и у 38 (25,3%) больных с изолированной ГЭРБ.

При проведении периферической электрогастрографии с помощью ЭГГ-4М натошак было выявлено, что миоэлектрическая активность желудка у больных ГЭРБ и ХОБЛ характеризовалась преобладанием брадикастрии (1,31±0,1 цикл/мин) у 24 (64,9±7,8%, p<0,001) пациентов. Нормогастрия (2,36±0,3 цикл/мин)

была выявлена у 10 ($27,0 \pm 7,3\%$, $p < 0,001$) пациентов ГЭРБ с сопутствующей ХОБЛ, тахигастрия ($4,73 \pm 0,2$ цикл/мин) – у 3 ($8,1 \pm 4,5\%$). У пациентов с изолированной ГЭРБ также преобладала дисмоторика желудка по брадикастрическому типу ($1,2 \pm 0,04$ цикл/мин, $p < 0,001$) у 27 ($58,7 \pm 4,9\%$, $p < 0,001$) пациентов, но нарушения моторики по тахигастрическому ($4,85 \pm 0,2$) типу отмечены в 2 раза чаще - у 8 ($17,4 \pm 3,8\%$) пациентов. В то время как, в группе контроля преобладала нормогастрия ($3,31 \pm 0,1$ цикл/мин) у 15 обследуемых ($68,2 \pm 9,9\%$), брадикастрия ($1,6 \pm 0,2$ цикл/мин) выявлена у 3 ($13,6 \pm 7,3\%$), тахигастрия ($4,6 \pm 0,2$ цикл/мин) - у 4 ($18,2 \pm 8,2\%$). После приема пищи у большинства пациентов в обеих группах определялись синдромы брадикастрии и тахигастрии. Помимо частотного анализа, был просчитан коэффициент отношения амплитуды сигнала, соответствующей доминирующей частоте, после стандартного завтрака к амплитуде сигнала натощак. У больных ГЭРБ и ХОБЛ этот показатель был достоверно ниже $0,8 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой $1,9 \pm 0,1$. Уменьшение этого коэффициента можно расценивать как снижение реакции желудка на прием пищи и/или растяжение желудка натощак.

При исследовании концентрации в сыворотке крови конечного продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида выявлено, что у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОБЛ легкой степени тяжести уровень МДА составил $2,69 \pm 0,71$ мкмоль/л ($p > 0,05$), у пациентов с ГЭРБ и ХОБЛ средней степени тяжести – $7,36 \pm 1,36$ мкмоль/л ($p < 0,001$), у пациентов с ГЭРБ и тяжелым ХОБЛ - $11,4 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p < 0,001$), у пациентов с изолированной ГЭРБ - $4,39 \pm 0,68$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Важно отметить, что степень повышения продуктов перекисного окисления липидов в сравнении с контрольной группой ($1,39 \pm 0,38$ мкмоль/л) у больных с сочетанной патологией достоверно увеличивается по мере прогрессирования ХОБЛ. Наши данные согласуются с данными других исследователей, наблюдавших нарушение ПОЛ как при патологии дыхательной системы (Соодаева С.К., 2012), так и при заболеваниях пищеварительного тракта (Лаптева О.Н. и соавт., 1999).

При проведении пульсоксиметрии выявлено, что сатурация кислорода в сравнении с контрольной группой ($99,8 \pm 0,08\%$) у больных с сочетанной

патологией была снижена. Важно отметить, что снижение уровня насыщения крови кислородом у пациентов зависело от тяжести течения ХОБЛ. Так у пациентов с ГЭРБ и ХОБЛ легкой степени тяжести SpO₂ составила 97,4±0,21 % (p<0,001), у пациентов с ГЭРБ и ХОБЛ средней степени тяжести – 96,1±0,64 % (p<0,001) и у пациентов с ГЭРБ и тяжелым ХОБЛ - 94,25±0,40 % (p<0,001). У пациентов с изолированным течением ГЭРБ показатели сатурации кислорода были сопоставимы с контрольной группой и составили 99,2±0,35 % (p>0,05). Таким образом, по мере прогрессирования ХОБЛ нарастает гипоксемия, что приводит к патологическим изменениям органов пищеварения, в частности пищевода, вызывая гипоксию его слизистой и эрозивно-воспалительные изменения.

Изучение гормонального статуса у больных с ГЭРБ и сопутствующей ХОБЛ показало достоверное повышение базального уровня гастрина, кортизола и снижение уровня инсулина (табл. 5). С помощью корреляционного анализа нами сделана попытка выяснения влияния исследуемых гормонов на некоторые показатели функционального состояния желудка и дыхательных путей (табл. 2). Выявлено стимулирующее влияние гастрина, кортизола и инсулина на желудочную секрецию.

Установлено, что по мере прогрессирования ХОБЛ, сопровождающегося гипоксемией и снижением сатурации кислорода, наблюдается снижение показателей глюкокортикоидов у больных с более тяжелым течением ХОБЛ, что не исключает истощение компенсаторных реакций надпочечников в ответ на длительную и выраженную гипоксию у больных с тяжелым течением заболевания.

Отмечено, что при нарастании гипоксии и снижении сатурации кислорода усиливается выработка гастрина, приводящего к повышению кислотообразования в желудке и замедлению эвакуации желудочного содержимого, способствующих усугублению гастроэзофагеального рефлюкса по мере прогрессирования ХОБЛ.

Таблица 2

Показатели корреляции между уровнями гормонов и некоторыми лабораторно-инструментальными показателями

Показатели	Гастрин			Кортизол			Инсулин		
	ХОБЛ легкой степени тяжести	ХОБЛ средней степени тяжести	ХОБЛ тяжелой степени тяжести	ХОБЛ легкой степени тяжести	ХОБЛ средней степени тяжести	ХОБЛ тяжелой степени тяжести	ХОБЛ легкой степени тяжести	ХОБЛ средней степени тяжести	ХОБЛ тяжелой степени тяжести
рН желудка	+ 0,01 p>0,05	- 0,83 p<0,001	- 0,49 p<0,05	- 0,7 p<0,001	+ 0,27 p>0,05	- 0,46 p<0,05	- 0,59 p<0,001	- 0,28 p>0,05	- 0,41 p>0,05
ОФВ1	- 0,56 p<0,001	- 0,93 p<0,001	- 0,26 p<0,001	- 0,44 p<0,05	+ 0,39 p<0,05	+ 0,15 p>0,05	- 0,2 p>0,05	+ 0,12 p>0,05	+ 0,61 p<0,05
МДА	- 0,54 p<0,05	- 0,99 p<0,001	- 0,86 p<0,001	+ 0,48 p<0,05	+ 0,99 p<0,001	+ 0,34 p>0,05	- 0,59 p<0,001	- 1,0 p<0,001	- 0,34 p>0,05
SpO2	- 0,18 p>0,05	- 0,7 p>0,05	- 0,89 p<0,001	+ 0,33 p>0,05	- 0,29 p>0,05	- 0,5 p<0,001	+ 0,29 p>0,05	- 0,64 p>0,05	- 0,7 p>0,05

Примечание: p – достоверность показателя.

Для оценки эффективности проводимой терапии больные были разделены на две группы – группа наблюдения и группа сравнения. В группу наблюдения вошли 60 больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ получавших, кроме традиционной терапии ХОБЛ (бронхолитики, муколитики, глюкокортикостероиды, антибиотики), 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (отечественный препарат «Мексидол» фирмы "Фармасофт") в дозе 250 мг внутривенно капельно в течение 5 дней, затем 125 мг 2 раза в сутки и омепразол («Омез» фирмы "Dr. Reddy's") 20 мг 2 раза в сутки. Мексидол является препаратом с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и мультифакторным механизмом действия. Наиболее важными компонентами механизма действия мексидола являются его антиоксидантные и мембранотропные эффекты, оптимизация энергосинтезирующих функций митохондрий в условиях гипоксии (Виноградова, М.А., 2005, Ерофеева С.Б., 2008). Основанием для применения такой терапии было стремление воздействовать как на кислотопродуцирующую функцию желудка (омез), так и на оксидативный статус (мексидол). В группу сравнения вошли 54 больных ХОБЛ с сопутствующей ГЭРБ, получавших традиционную терапию и антисекреторную терапию омепразолом 20 мг 2 раза в сутки («Омез» фирмы "Dr. Reddy's"). Длительность курса лечения составила 28 дней.

Результаты наших клинических наблюдений показали, что применение ЭМГС в составе комплексной терапии по терапевтической эффективности превосходит применение только антисекреторного препарата. Так, уровень изжоги в группе наблюдения уменьшился на 40,3% по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе сравнения на 33%; уровень болевого синдрома – на 27% и 14% и уровень отрыжки – на 29% и 11% соответственно. Средние сроки купирования изжоги в группе наблюдения составили $7,2 \pm 0,6$ дней, в группе сравнения – $7,7 \pm 0,6$ дней, болевого синдрома – $8,3 \pm 0,6$ и $10,5 \pm 0,7$ дней, отрыжки – $6,8 \pm 0,6$ и $10,7 \pm 0,8$ дней соответственно. При применении ЭМГС в составе комплексной терапии хорошую положительную динамику претерпели респираторные симптомы: количество пациентов, отмечавших кашель в ночное время и после еды, в группе

наблюдения уменьшилось на 36,7% по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе сравнения на 27,9%. Количество пациентов с одышкой после еды уменьшилось на 45% и 35,2% и количество пациентов с охрипостью голоса на 25% и 19,4% соответственно.

В ходе лечения у больных отмечена положительная динамика со стороны объективных симптомов заболевания. На фоне комплексной терапии ЭМГС и омепразолом пальпаторная болезненность в собственно эпигастральной области исчезла в 65,2% случаев, уменьшилась ее интенсивность в 26,1% случаев, у 8,7% пальпаторная болезненность осталась прежней интенсивности. В группе сравнения пальпаторная болезненность в собственно эпигастральной области исчезла в 53,6% случаев, уменьшилась ее интенсивность в 36,2% случаев, у 10,2% болезненность при пальпации осталась прежней интенсивности. К окончанию курса терапии так же происходило постепенное очищение поверхности языка от налета (группа наблюдения – в 90,4% случаев, группа сравнения – 78,9% случаев).

В целом, лечение мексидолом в составе комплексной терапии ГЭРБ больные переносили хорошо, побочных реакций не наблюдалось.

Исчезновение эндоскопических проявлений ГЭРБ после проведения курсовой терапии наблюдалось у 81,7% пациентов группы наблюдения и у 61,1% группы сравнения. Уменьшение степени тяжести ГЭРБ на одну ступень по сравнению с исходной было выявлено у 73,3% группы наблюдения и у 64,8% группы сравнения, на две ступени – у 18,3% группы наблюдения и у 7,4% группы сравнения. Среди пациентов группы наблюдения и группы сравнения в ходе лечения прогрессирования ГЭРБ не отмечено.

В процессе курсовой терапии в обеих группах пациентов произошли положительные сдвиги в показателях кислотообразующей функции желудка, способствующие заживлению эрозий в пищеводе и свидетельствующие о восстановлении защитной функции слизистого барьера желудка (табл. 3).

Изменение кислотопродуцирующей функции желудка по данным интрагастральной и внутрипищеводной рН-метрии в процессе лечения

Показатели рН-метрии	Контрольная группа(n=30)	Группа наблюдения		Группа сравнения	
		До лечения (n=47)	После лечения (n=32)	До лечения (n=34)	После лечения (n=32)
Пищевод	6,25±1,10	2,83±0,23*	5,87±0,21**	3,69±0,29*	5,75±0,31**
Желудок	2,01±0,10	1,30±0,07*	5,21±0,25**	1,20±0,03*	5,10±0,30**

Примечание: n – число наблюдений;

*- достоверные изменения по отношению к контрольной группе (p<0,001);

** - достоверные изменения по отношению к исходному уровню (p<0,001).

В обеих группах в процессе лечения наблюдалось улучшение моторной функции гастродуоденального комплекса: усиление миоэлектрической активности желудка и восстановление нормальной сократительной реакции желудка на прием пищи. Благоприятным моментом является повышение коэффициента отношения амплитуды сигнала, соответствующей доминирующей частоте, после стандартного завтрака к амплитуде сигнала натощак у пациентов группы наблюдения (1,2±0,1) и приближении его значения к соответствующему показателю контрольной группы (1,9±0,1).

В группе сравнения данный коэффициент также повысился (1,1±0,05), в сравнении с результатами до лечения (0,8±0,1). Повышение данного показателя можно расценивать как восстановление нормальной сократительной реакции желудка на прием пищи.

Нами выявлено улучшение показателей бронхиальной проходимости в обеих группах, более выраженные в группе наблюдения у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести (табл. 4).

Таблица 4

Показатели функции внешнего дыхания (в % от должных) у больных ХОБЛ различной степени тяжести до и после лечения

Показатели	Группа наблюдения			Группа сравнения			Контрольная группа (n=15)
	Больные ХОБЛ легкой степени тяжести (n=24)	Больные ХОБЛ средней степени тяжести (n=18)	Больные ХОБЛ тяжелой степени тяжести (n=18)	Больные ХОБЛ легкой степени тяжести (n=17)	Больные ХОБЛ средней степени тяжести (n=20)	Больные ХОБЛ тяжелой степени тяжести (n=17)	
ЖЕЛ							
до лечения	88,01 ± 1,46*	78,25 ± 3,44*	53,33 ± 5,19*	87,22 ± 2,13*	75,58 ± 2,85*	52,82 ± 3,96*	93,33 ± 1,77
после лечения	93,20 ± 1,73**	82,24 ± 3,42	60,93 ± 2,29	91,21 ± 2,52	78,85 ± 3,38	59,71 ± 2,78	
ОФВ₁							
до лечения	81,08 ± 1,49*	59,63 ± 1,13*	37,22 ± 3,83*	80,89 ± 3,71	66,14 ± 1,49*	41,76 ± 3,18*	89,01 ± 1,63
после лечения	90,42 ± 1,19**	71,22 ± 2,09**	47,11 ± 3,47	86,22 ± 3,51	72,39 ± 1,33**	46,41 ± 3,11	

Примечание: n – число наблюдений;

* - достоверные изменения по отношению к контрольной группе (p<0,05);

** - достоверные изменения по отношению к исходному уровню (p<0,05).

После проведенного курса лечения больных отмечено достоверное снижение уровня кортизола в обеих группах (табл. 5). Уровень гастрина и инсулина в процессе терапии в группе наблюдения достоверно снизился, в группе сравнения имел тенденцию к снижению, что косвенно может указывать на восстановление агрессивно-протективного баланса: снижение кислотности желудочного сока и повышение защитных свойств желудочной слизи.

Таблица 5

Изменение уровней гормонов в процессе терапии

Период исследования		Гастрин (пг/мл)	Кортизол (нмоль/л)	Инсулин (пмоль/мл)
До лечения	Группа наблюдения	71,6±6,8* (n=16)	751,0±76,1* (n=18)	30,3±0,5* (n=22)
	Группа сравнения	69,2±5,8* (n=10)	759,2±72,4* (n=18)	31,2±0,4 (n=10)
После лечения	Группа наблюдения	54,9±3,6** (n=15)	465,3±38,7** (n=12)	28,7±0,6** (n=21)
	Группа сравнения	67,8±1,9 (n=10)	531,7±57,2** (n=12)	29,8±0,6 (n=10)
Контрольная группа		52,7±3,9 (n=20)	364,8±22,3 (n=20)	118,5±12,5 (n=20)

Примечание: n – число наблюдений;

* - достоверные изменения по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$);

** - достоверные изменения по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$).

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечено повышение сатурации кислорода (97,2±0,29% в группе наблюдения и 95,76±0,48 % в группе сравнения), однако лишь в группе наблюдения получены достоверные результаты ($p < 0,001$). На фоне лечения выявлено снижение уровня МДА до 2,89±0,05 мкмоль/л ($p < 0,05$) в группе сравнения, однако существенное снижение наступило в группе наблюдения 2,08±0,22 мкмоль/л ($p < 0,001$). Очевидно, что улучшение

насыщения крови кислородом и снижение продуктов ПОЛ, связано с применением антиоксиданта ЭМГС в группе наблюдения.

Таким образом, применение ЭМГС в сочетании с омепразолом в составе комплексной терапии ГЭРБ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ превосходит по эффективности традиционное лечение. При этом наряду с положительной динамикой клинических симптомов, отмечены благоприятные сдвиги функциональных показателей со стороны эзофагогастроуденальной зоны, дыхательной системы и гормональных регуляторных факторов.

Подтверждением эффективности нового метода лечения являются не только ближайшие, но и отдаленные результаты терапии. Нами проведено наблюдение в течение одного года за 20 больными, получавшими мексидол в составе комплексной терапии. В течение года после курса проведенной терапии у 65% пациентов клинически не было рецидива заболевания. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 20% обследованных лиц. В ходе изучения кислотообразующей функции желудка гиперацидность определена у 85% больных. Положительная динамика показателей функции внешнего дыхания и перекисного окисления липидов, отмеченная в ближайшие сроки после лечения, оказалась не стойкой. Аналогичные результаты получены и при изучении миоэлектрической активности желудка натошак.

Результаты отдаленных наблюдений показывают, что положительные изменения кислотообразующей, моторной функции желудка, показателей функции внешнего дыхания и продуктов перекисного окисления липидов, вызываемые приемом мексидола и антисекреторных препаратов в ближайшие сроки, в течение года у большинства больных возвращаются к исходному уровню. В этой связи целесообразно проведение курсов лечения больных ГЭРБ ЭМГС в составе комплексной терапии 2 раза в год и использование антисекреторных препаратов в схеме поддерживающей терапии *on demand* –«по требованию».

ВЫВОДЫ

1. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких у 87,7% больных выявляется изжога, у 75,4% - отрыжка, у 63,1% - боли в эпигастральной области. У пациентов при сочетанном течении ГЭРБ и ХОБЛ после приема пищи наблюдается в 61,4% случаях усиление кашля после еды и появление кашля в горизонтальном положении, чаще в ночное время. В 54,4% случаях отмечается усиление одышки после еды.

2. По данным интрагастральной рН-метрии повышенное кислотообразование отмечено у 90,9% больных ГЭРБ с сопутствующей ХОБЛ, при этом выраженная гиперацидность определена у 78,8% больных, умеренная гиперацидность - у 12,1% больных, у 9,1% больных - нормаацидность. У больных с сочетанной патологией по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ выявлена тенденция к снижению уровня внутрипищеводного рН. Установлена зависимость изменений эндоскопической картины пищевода от степени тяжести течения ХОБЛ.

3. Миоэлектрическая активность желудка натощак у больных ГЭРБ и ХОБЛ характеризовалась преобладанием брадикастрии (у 64,9% пациентов), тахикастрия выявлена у 8,1% пациентов, нормогастрия - 27,0%. После приема пищи у большинства пациентов (81%) определялся синдром брадикастрии-тахикастрии. Уменьшение коэффициента отношения амплитуды сигнала, соответствующей доминирующей частоте, после стандартного завтрака к амплитуде сигнала натощак свидетельствует о снижении реакции желудка на прием пищи.

4. При сочетанном поражении дыхательной системы и пищевода выявлена существенная интенсификация свободнорадикального окисления, сопровождавшаяся повышением концентрации малонового диальдегида, которая увеличивалась пропорционально тяжести ХОБЛ. По мере нарастания степени тяжести течения ХОБЛ увеличиваются степень гипоксемии и выраженность дыхательной недостаточности, проявляющаяся снижением сатурации кислорода.

5. Исследование показателей функционального состояния дыхательной, пищеварительной и антиоксидантной систем с одной стороны и уровней гормонов (гастрина, инсулина, кортизола) позволили выявить новые патогенетические закономерности, касающиеся роли последних в развитии ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ.

6. В процессе комплексной терапии пациентов с ГЭРБ и ХОБЛ 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом и омепразолом наблюдается благоприятный терапевтический эффект, проявляющийся в уменьшении уровня изжоги на 40,3%, болевого синдрома – на 27% и отрыжки на 29%. Курсовое применение омепразола и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината приводит к достоверному повышению уровня внутрипищеводного рН, положительной динамике эндоскопических признаков поражения пищевода у 81,7% больных с сочетанной патологией.

7. Положительная динамика лечения со стороны респираторных симптомов характеризовалась в уменьшении количества пациентов, отмечавших кашель в ночное время и после еды на 36,7%, количества пациентов с одышкой после еды – на 45%. Важным результатом терапии является достоверное повышение сатурации кислорода и снижение уровня малонового диальдегида.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных ХОБЛ с сопутствующим поражением пищевода необходимо использовать комплексное обследование, так как нередко течение ГЭРБ носит субклинический характер.

2. Больным с сочетанной патологией ГЭРБ и ХОБЛ целесообразно проведение внутрипищеводной рН-метрии, эндоскопического и электрогастрографического методов исследования для уточнения характера поражения пищевода. Оценка ПОЛ позволяет контролировать тяжесть состояния больных и назначать антиоксидантную терапию.

3. Использование омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в дозе 125 мг 2 раза в сутки в составе

комплексной терапии в течение 28 дней оказывает положительный терапевтический эффект у пациентов ГЭРБ с сопутствующей ХОБЛ.

4. Наблюдения в отдаленном периоде показали, что применение омепразола и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в составе комплексной терапии не обеспечивает продолжительного терапевтического эффекта. В этой связи целесообразно проведение двухнедельных курсов лечения мексидолом 2 раза в год и применение его наряду с антисекреторными препаратами в схеме поддерживающей терапии ГЭРБ on demand –«по требованию».

Список опубликованных работ

1. Шаверская Э.Ш. Особенности клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хронической обструктивной болезни легких / Э.Ш. Шаверская, Я.М. Вахрушев // Материалы VII-го съезда Научного общества гастроэнтерологов России. – Москва. – 2008. – С.32.

2. Вахрушев Я.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (диагностика, лечение, профилактика, диспансеризация): информационное письмо / Я.М. Вахрушев, Э.Ш. Шаверская, Л.О. Потапова и др. – Ижевск, 2008. – 14 с.

3. Шаверская Э.Ш. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хронической обструктивной болезни легких / Э.Ш. Шаверская, Я.М. Вахрушев // Сборник материалов 10-го юбилейного съезда Научного общества гастроэнтерологов России. – 2010. – С.3.

4. Шаверская Э.Ш. Особенности клинической картины и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хронической обструктивной болезни легких / Э.Ш. Шаверская, Я.М. Вахрушев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: Приложение №36 (Материалы Шестнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 11-13 октября 2010 г, Москва). – 2010. - том XX, №5. - С.20.

5. Вахрушев Я.М. Исследование двигательной функции желудка у пациентов с ГЭРБ и сопутствующей ХОБЛ / Я.М. Вахрушев, Э.Ш. Шаверская // Материалы XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания, 25-28 октября 2011 г., Уфа. – Уфа. – 2011. – С. 15-16.

6. Вахрушев Я.М. К вопросу о ранней диагностике ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ / Я.М. Вахрушев, Э.Ш. Шаверская // Материалы XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания, 25-28 октября 2011 г., Уфа. – Уфа. – 2011. – С. 19-20.

7. Вахрушев Я.М. Перекисное окисление липидов и сатурация кислорода у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГЭРБ / Я.М. Вахрушев, Э.Ш. Шаверская, С.В. Климентова // Материалы XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания, 25-28 октября 2012 г., Москва. – Москва. - 2012. – С. 15.

8. Вахрушев Я.М. Клинико-патогенетическая оценка сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Я.М. Вахрушев, Э.Ш. Шаверская // Пульмонология. – 2012. - № 4. – С. 85-88.

Список сокращений

ГПОД	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГР	дуоденогастральный рефлюкс
МДА	малоновый диальдегид
МЭГРЕ	Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России»
НЭРБ	эндоскопически негативная рефлюксная болезнь
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ТБК	тиобарбитуровая кислота
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
Цикл/мин	циклов в одну минуту
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭМГС	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидол)
SpO2	сатурация кислорода

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>