

ВЛИЯНИЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

З. З. Саатов, Э. Х. Дусмухамедова, Г. Н. Собирова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, рефлюкс-индуцированная астма, лечение, ингибиторы протонной помпы

Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и заболеваний органов дыхания, в частности, бронхиальной астмы (БА), является актуальным вопросом современной медицины. ГЭРБ встречается приблизительно у 40% взрослого населения, среди пациентов с БА этот показатель составляет 70–80%, причем такая ситуация стабильно сохраняется на протяжении последних десятилетий [1, 2].

Особый интерес представляет патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, рассматриваемый в качестве триггера приступов астмы, преимущественно в ночной период. Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал Osler в 1892 г. Исследования Mendelson (1946), Friedland (1966) положили начало дальнейшему изучению проблемы, при этом был введен термин «рефлюкс-индуцированная астма». Согласно современным представлениям, патогенез рефлюкс-индуцированной БА связан с двумя механизмами. Первый — развитие бронхоспазма в результате заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева; второй — индуцирование приступа удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода (Goodall et al., 1981).

По мнению R. J. Goodall et al., наиболее значимым в формировании рефлюкс-индуцированной БА является второй механизм развития приступов удушья [3]. Увеличение числа патологических рефлюксов на фоне повышения интрагастральной секреции соляной кислоты (соответственно циркадным ритмам выработки соляной кислоты) преимущественно происходит в период с 0 до 4 ч утра. Забрасываемое агрессивное содержимое вызывает стимуляцию вагусных рецепторов дистальной части пищевода рефлекторно, индуцируя бронхоконстрикторный эффект.

Цель исследования — изучение влияния антисекреторной терапии на клинико-патогенетическое течение рефлюкс-индуцированной БА.

Материалы и методы. В исследование включено 40 пациентов (мужчин — 18, женщин — 22) с БА, у которых выявлена ГЭРБ. Пациенты были разделены на две сопоставимые группы в возрасте от 23 до 58 лет, средний возраст составил 49 лет. Длительность заболевания ГЭРБ составляла $7,9 \pm 2,6$ лет, БА — $12 \pm 4,3$ лет. Пациентам обеих групп проводилась базисная

терапия БА, включавшая ингаляционные глюкокортикостероиды и селективные β_2 -агонисты длительного действия. Второй группе пациентов на фоне базисной терапии назначали прием ингибитора протонной помпы (ИПП) — пантопразол 40 мг/сут. Длительность курса лечения ИПП составила 8 недель. Эффективность проведенной терапии оценивалась после проведения 8-недельного курса лечения ГЭРБ у пациентов второй группы.

Диагноз БА устанавливался по критериям GINA на основании характерных жалоб, данных анамнеза, наличия обратимой бронхиальной обструкции по данным функции внешнего дыхания (увеличение объема форсированного выдоха в первую секунду на 15% и более после приема бронходилататора — 200 мкг сальбутамола).

Верификация ГЭРБ устанавливалась на основании характерных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов эндоскопического исследования, внутрипищеводной pH-метрии.

Эффективность терапии ГЭРБ оценивалась по изменению клинического течения ГЭРБ, купированию изжоги в ходе лечения, динамике заживления эрозивно-язвенных дефектов по данным ЭГДС в случаях рефлюкс-эзофагита. Влияние проводимой терапии на течение БА оценивалось по динамике дневных и ночных симптомов астмы, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, динамике значений ОФВ1, ЖЕЛ, МОС 25, МОС 50, МОС 75 — форсированные экспираторные потоки на различных уровнях ФЖЕЛ (25% ФЖЕЛ, 50% ФЖЕЛ, 75% ФЖЕЛ).

Из биохимических исследований проводилось определение провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке крови, а также метаболитов оксида азота (NO) — нитритов и нитратов в плазме крови.

Результаты. Проведенные исследования показали, что в первой группе пациентов, получавших только базисную терапию БА без применения ИПП, динамика дневных и ночных симптомов заболевания не претерпевала достоверно существенных изменений (табл. 1). Также в данной группе была отмечена резистентность к употребляемым бронхолитикам.

Во второй группе пациентов, принимавших ИПП, отмечалось достоверное снижение количества приступов удушья. Оно было наиболее выражено в

отношении ночных приступов БА, количество которых под воздействием ИПП через 8 недель лечения снижалось на 60%. Также было отмечено снижение количества потребляемых бронхолитиков короткого действия. О том, что это было связано с купированием симптомов ГЭРБ, свидетельствовало именно снижение частоты ночных приступов, что более характерно для ГЭРБ-ассоциированных форм БА.

Изучение показателей функции внешнего дыхания по динамике изменений параметров ОФВ₁, ЖЕЛ и ФЖЕЛ (рис. 1, 2) выявило достоверное улучшение бронхиальной проходимости у больных с БА, получавших ИПП, по сравнению с первой группой. Показатель ОФВ₁ составил в первой группе (в % от должного) $62,4 \pm 3,6$ до лечения и $71,4 \pm 2,4$ после 8-й недели, во второй группе — соответственно $63,1 \pm 2,4$ и $81,8 \pm 2,7$ ($p < 0,05$). Показатель ЖЕЛ составил в первой группе (в % от должного) $71,2 \pm 2,1$ до лечения и $79,1 \pm 1,4$ после лечения, во второй группе — соответственно $70,9 \pm 2,4$ и $86,3 \pm 1,6$ ($p < 0,05$). Показатели форсированных экспираторных потоков на различных уровнях ФЖЕЛ (табл. 2) выявило увеличение: МОС 25 — на $11,9 \pm 0,1\%$ в первой группе ($p^* < 0,05$), на $18,9 \pm 0,5\%$ во второй группе ($p^* < 0,05$); МОС 50 — на $10,2 \pm 0,3\%$ в первой группе ($p^* < 0,05$), на $24,8 \pm 0,5\%$ во второй группе ($p^* < 0,05$); МОС 75 — на $7,4 \pm 0,1\%$ в первой группе ($p^* < 0,05$), на $26,6 \pm 0,4\%$ во второй группе ($p^* < 0,05$).

Как показали исследования по определению провоспалительных цитокинов плазмы крови в дина-

мике, в обеих группах пациентов отмечается достоверное снижение показателей ИЛ-6 и ФНО-α по сравнению с показателями до лечения (рис. 3, 4). В первой группе наблюдения отмечается снижение ИЛ-6 к концу лечения на 34,1% и ФНО-α на 38,7% по сравнению с показателями до лечения. Во второй группе больных, получавших лечение ИПП, снижение содержания в крови ИЛ-6 составило 73,4% и ФНО-α на 57,5% по сравнению с показателями до лечения.

Определение концентрации метаболитов NO в плазме крови больных с ГЭРБ-индуцированной БА выявило, что в первой группе пациентов изменения в содержании конечных метаболитов NO отмечались в незначительной степени, снизившись только на 25,8% от исходного показателя. В то же время во второй группе концентрация метаболитов NO была достоверно снижена на 38,5% от исходного показателя. Разница в количестве нитритов и нитратов в плазме крови больных первой и второй групп наблюдения была статистически достоверной — 12,7% ($p < 0,05$).

Нами был проведен ранговый корреляционный анализ по Пирсону между показателями ОФВ₁, ЖЕЛ с одной стороны и показателями содержания в плазме крови нитритов и нитратов, ИЛ-6 и ФНО-α. Как видно из полученных результатов анализа, в первой и второй группах больных к исходу 8-й недели лечения между показателем ОФВ₁ и содержанием в плазме крови конечных метаболитов оксида азота и провоспалительными цитокинами имела сильная отрицательная связь (табл. 3). Такая же отрицательная корреляционная зависимость отмечалась между показателем ЖЕЛ и указанными биохимическими маркерами воспаления при ГЭРБ-индуцированной БА (табл. 4).

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что включение антисекреторных препаратов при лечении больных с ГЭРБ-индуцированной БА приводит к уменьшению частоты приступов бронхиальной астмы и сокращению частоты употребления β₂-агонистов короткого действия, улучшению качества жизни пациентов и функциональных показателей легких. Повышение эффективности проводимой терапии, вероятно, обеспечивается снижением содержания в плазме крови конечных метаболитов оксида азота и провоспалительных цитокинов.

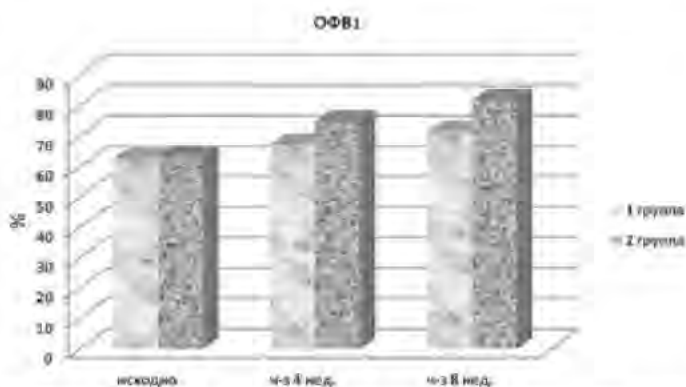


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в процессе лечения ГЭРБ-индуцированной БА.

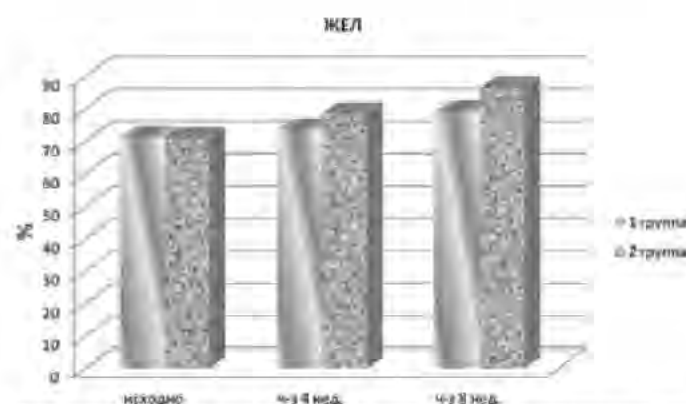


Рис. 2. Динамика ЖЕЛ в процессе лечения ГЭРБ-индуцированной БА.

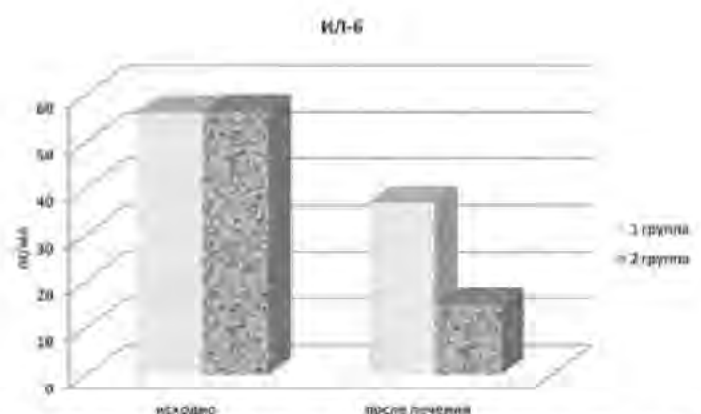


Рис. 3. Содержание ИЛ-6 в плазме крови больных с ГЭРБ-индуцированной БА в динамике лечения.

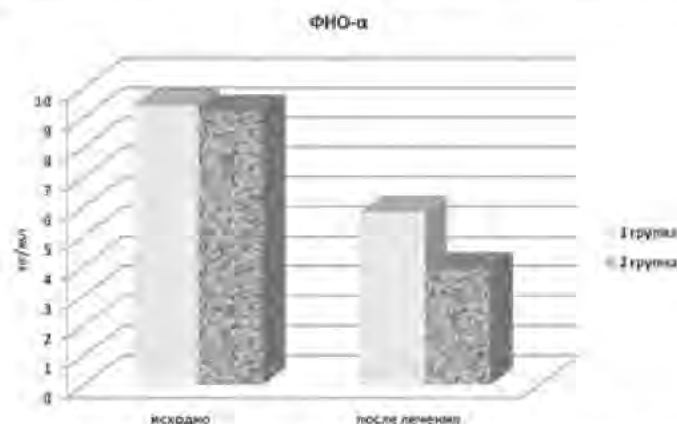


Рис. 4. Содержание ФНО-α в плазме крови больных с ГЭРБ-индуцированной БА в динамике лечения.

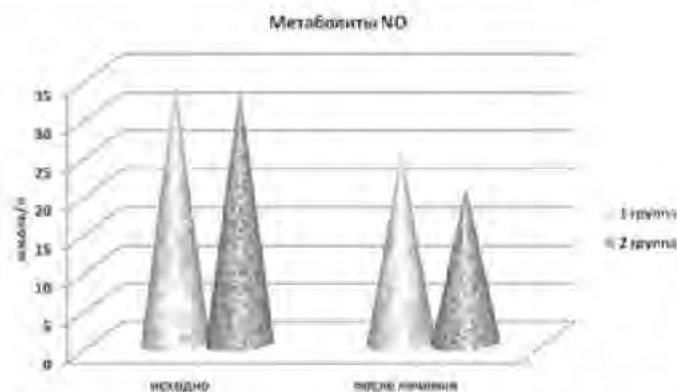


Рис. 5. Содержание нитратов и нитритов в плазме крови больных с ГЭРБ-индуцированной БА в динамике лечения.

Таблица 1

Динамика клинических проявлений больных на фоне лечения

Пациенты	Кол-во приступов днем		Кол-во приступов ночью		Потребление бронхолитиков	
	Исходно	Ч-з 8 нед	Исходно	Ч-з 8 нед	Исходно	Ч-з 8 нед
1 группа	2,6±0,4	1,9±0,3*	1,6±0,1	0,9±0,3*	6,4±0,4	4,8±0,5*
2 группа	2,7±0,3	1,4±0,2*	1,5±0,2	0,6±0,1*	6,6±0,2	3,5±0,4*

Примечание: * — разница достоверна от показателей до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели МОС 75, МОС 50 и МОС 25 у больных с ГЭРБ-индуцированной БА в процессе лечения

	Показатели пикфлоуметрии	До лечения	После лечения
		Исходно	Ч-з 8 нед
1 группа	МОС 75	52,6±2,1	56,4±3,1*
	МОС 50	42,3±3,4	46,6±1,8*
	МОС 25	41,5±3,1	46,4±2,4*
2 группа	МОС 75	51,7±3,0	65,4±3,3*
	МОС 50	43,7±2,7	54,5±2,4*
	МОС 25	40,6±3,3	48,3±2,8*

Примечание: * — разница достоверна от показателей до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 3

Корреляционная взаимосвязь между показателем ОФВ1 и биохимическими показателями больных с ГЭРБ-индуцированной БА

Показатель 1	Показатель 2	Корреляционная зависимость
ОФВ1	Метаболиты NO	$r = -0,8$
	ИЛ-6	$r = -0,7$
	ФНОα	$r = -0,8$

Таблица 4

Корреляционная взаимосвязь между показателем ЖЕЛ и биохимическими показателями больных с ГЭРБ-индуцированной БА

Показатель 1	Показатель 2	Корреляционная зависимость
ОФВ1	Метаболиты NO	$r = -0,7$
	ИЛ-6	$r = -0,7$
	ФНОα	$r = -0,9$

Литература

1. Арутюнов А. Г. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, взаимовлияния, тактика ведения больных / А. Г. Арутюнов, Е. П. Щерба // Кремлевская медицина. — 2004. — № 1. — С. 81–85.
2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патология органов дыхания: доказательства взаимосвязи и нерешенные проблемы / Н. Р. Палеева, В. А. Исаков, Н. К. Черейская, О. В. Иванова // Вестник РАМН. — 2005. — № 6. — С. 3–7.
3. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux / R. J. Goodall, J. E. Earis, D. N. Cooper [et al.] // Thorax. — 1981. — Vol. 36, No 2. — P. 116–121.

УДК: 616.329-008.63-085.242.4:547.932

**ВЛИЯНИЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ
НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ,
СОЧЕТАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

З. З. Саатов, Э. Х. Дусмухамедова,
Г. Н. Собирова

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации,
Ташкент, Узбекистан

УДК: 616.329-008.63-085.242.4:547.932

**ВПЛИВ АНТИСЕКРЕТОРНОЇ ТЕРАПІЇ
НА СТАН БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ,
СПОЛУЧЕНОЇ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ
РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**

З. З. Саатов, Е. Х. Дусмухамедова,
Г. Н. Собирова

Республіканський спеціалізований
науково-практичний медичний центр
терапії та медичної реабілітації,
Ташкент, Узбекистан

**INFLUENCE OF ANTISECRETORY THERAPY
ON THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA
COMBINED WITH GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE**

Z. Z. Saatov, E. H. Dusmuhamedova,
G. N. Sobirova

Republican specialized scientific
and practical medical center
of therapy and medical rehabilitation,
Tashkent, Uzbekistan

Ключевые слова: гастроэзофагеальная
рефлюксная болезнь, бронхиальная астма,
рефлюкс-индуцированная астма, лечение,
ингибиторы протонной помпы

В статье приведены результаты
лечения 40 больных с бронхиальной астмой,
сочетанной с гастроэзофагеальной
болезнью. Использование антисекреторной
терапии способствовало снижению
количества конечных метаболитов оксида
азота и провоспалительных цитокинов в
плазме крови. Результаты проведенной
терапии показали, что у этих больных
также улучшалось течение бронхиальной
астмы, что выражалось сокращением
частоты приступов астмы, уменьшением
использования бета-агонистов и улучшением
вентиляционных показателей легких.

Ключові слова: гастроэзофагеальна
рефлюксна хвороба, бронхіальна астма,
рефлюкс-індукована астма, лікування,
інгібітори протонної помпи

У статті наведено результати лікування 40
хворих на бронхіальну астму, сполучену
з гастроэзофагеальною хворобою.
Використання антисекреторної терапії
сприяло зменшенню кількості кінцевих
метаболітів оксиду азоту і прозапальних
цитокінів у плазмі крові. Результати проведеної
терапії показали, що у цих хворих також
покращився стан бронхіальної астми, що
виражалось скороченням частоти нападів
астми, зменшенням використання бета-
агоністів і покращенням вентиляційних
показників легень.

Key words: gastroesophageal reflux disease,
bronchial asthma, reflux-induced asthma, therapy,
proton pump inhibitors

The results of therapy of 40 patients with bronchial
asthma combined with gastroesophageal
disease are presented in the article. It is shown
that using of antiseecretory therapy helped
reduce the number of end nitric oxide and
proinflammatory cytokines in the blood
plasma. The results of the therapy of these
patients also improved symptoms of asthma,
as manifested in reduction of frequency of
asthma attacks, decreased use of beta-agonists
and improvement of parameters of pulmonary
ventilation.