

5. Ланац С.Н. и др. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000.
6. Стандартизация легочных функциональных тестов / Европейское сообщество стали и угля. Люксембург, 1993. Пульмонология 1993; Прил. 1-92
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
8. Чучалин А.Г. (ред.) Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями. М.: Грантъ; 1999.
9. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 1989; 143 (1): 29-36.
10. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin. Chem. 1993; 39 (4): 561-577.

Поступила 03.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-085

Е.В.Машенцева, А.В.Ягода, А.В.Маскина, О.Ю.Позднякова

ЛЕЧЕНИЕ РЕФЛЮКСИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней №1 Государственной медицинской академии, Ставрополь

THERAPY OF REFLUX-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA

E.V.Mashentseva, A.V.Yagoda, A.V.Maskina, O.Yu.Pozdnyakova

Summary

We examined 112 patients with bronchial asthma (BA) of various severity. Twenty of them were diagnosed gastroesophageal reflux by esophagogastroduodenoscopy and esophagotonokymography. The 1st stage reflux esophagitis was detected in 65%, the 2nd stage was in 25% and the 3rd stage was in 10% of the patients. A positive correlation was found between a stage of the reflux esophagitis and severity of lung functional disorders. The conventional treatment of BA resulted in improvement of the patients' status, decreasing in daytime asthma attack rate, but nighttime asthma attacks remained. Differential therapy of reflux esophagitis (diet, change of lifestyle, antacid and prokinetic drugs, high-dosing H₂-blokera, blokera of the hydrogen pump or their combination with prokinetics) reduced the nighttime asthma attack rate by the 5th — the 6th day and controlled them in all the patients by the 3rd week. The clinical signs of the reflux esophagitis disappeared and its endoscopic features diminished. Daily doses of BA basic therapy were decreased in some patients.

Резюме

Обследованы 112 больных бронхиальной астмой (БА) различной тяжести, у 20 выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс методами эзофагогастродуоденоскопии, эзофаготоникомографии. Рефлюксэзофагит (РЭ) I степени был определен у 65%, II — у 25%, III — у 10% пациентов. Установлена прямая зависимость между степенью РЭ и тяжестью дыхательной недостаточности. Лечение больных БА с применением традиционных подходов приводило к улучшению состояния, уменьшению дневных приступов удушья при сохранении ночных. Дифференцированная терапия РЭ (соблюдение диеты, изменение образа жизни, применение антацидов, прокинетики, высоких доз блокаторов H₂-рецепторов гистамина, ингибиторов водородной помпы либо их комбинации с прокинетики) уже на 5-6-е сутки лечения приводила к уменьшению ночных приступов удушья, а к концу 3-й недели выявила их исчезновение у всех больных. При этом исчезали клинические признаки и уменьшались эндоскопические проявления РЭ. В части случаев достигнуто уменьшение суточных доз базисной терапии БА.

Проблема рефлюксиндуцированной бронхиальной астмы (РИ БА) связана с разнообразием клинических проявлений, затрудняющих своевременную постановку диагноза, и возможностью развития серьезных осложнений. РИ БА, в качестве триггера которой рассматривается гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) [1,3,4,7,8,11], является частным проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал Osler [12] в 1892 г. С.Bray указал на связь между пищеварительным трактом и астмой. В 1946 г. Mendelson [11] наблюдал аспирацию в бронхи желудочного содержимого, которая вызывала синдром, напоминающий астму.

Ранее проблема связи между ГЭР и респираторными расстройствами рассматривалась лишь в связи

с легочной аспирацией. В последнее время доказана ведущая роль ГЭР в развитии кардиореспираторных симптомов, которые включают рефлекторный бронхоспазм, ларингоспазм, рефлекторное центральное апноэ, фиброз легких. По эпидемиологическим данным его распространенность у больных БА среди населения Европы и США составляет 70–80% [1].

ГЭР может быть как пусковым механизмом в развитии бронхоспазма, так и усугублять уже имеющийся [10]. Вместе с тем сама астма может способствовать возникновению ГЭР из-за увеличения градиента давления нижнего пищеводного сфинктера в результате изменения легочных механизмов и медикаментозного лечения — употребления теофиллинов и глюкокортикостероидов, так называемая рефлюксопотенцированная БА.

Согласно современным представлениям, РИ БА возникает в результате двух механизмов: индуцированное приступа удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода [1,5,10] и микроаспирация желудочного содержимого в просвет бронхов, приводящая к бронхоспазму [5,6,10].

Особенностью течения ГЭРБ при БА является преимущественно ночная аспирация регургитата и преобладание легочных симптомов над проявлениями патологии пищевода.

Развивающаяся на почве ГЭР БА обычно возникает впервые в позднем возрасте, без наследственной предрасположенности, без эозинофилии и предшествующей респираторной инфекции, зато нередко обнаруживаются кислотный задний ларингит, утреня охриплость голоса. Могут быть такие симптомы, как избыточная саливация, постоянное покашливание, застревание пищи в глотке, ощущение "кома" в горле, боль в ушах и шее.

Терапия ГЭРБ приводит к уменьшению, а в некоторых случаях даже исчезновению симптомов БА [9]. Согласно принятым стандартам, лечение ГЭРБ назначается в зависимости от степени рефлюксэзофагита (РЭ) — основного проявления ГЭРБ. Рекомендуется изменение образа жизни, включающее соблюдение диеты. Назначаются антациды [2,10], препараты, подавляющие желудочную секрецию, — блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторы водородной помпы. Используются комбинации высоких доз ингибиторов желудочной секреции с препаратами, влияющими на моторику желудочно-кишечного тракта, — прокинетики [2]. При тяжелом РЭ применяется хирургическое лечение [10].

Обследованы 112 больных БА различной тяжести в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст 46 лет), находившихся на лечении в терапевтическом отделении краевой клинической больницы Ставрополя. Выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), фибробронхоскопия, обзорная рентгенография органов грудной полости, спирография, у части пациентов — эзофаготономография. ГЭР был диагностирован у 20 (17,9%) больных. Вместе с тем на основе архивных данных за 1998 — 1999 г. (563 истории

болезни) выявляемость ГЭР и РИ БА составила всего 0,71% (4 больных), что свидетельствует о недостаточной информированности врачей о существовании такого варианта БА.

Как известно, РИ БА чаще возникает в старших (более 50 лет) возрастных группах. В нашем исследовании 70% составили пациенты в возрасте от 40 до 56 лет. Наследственный анамнез был отягощен в 4% случаев. Умеренная эозинофилия в крови была выявлена лишь у 4 больных РИ БА.

До лечения пациенты с РИ БА предъявляли жалобы на изжогу (80%), отрыжку (65%), боли за грудной (40%), дисфагию (30%). В то же время у 20% больных жалобы на диспепсию отсутствовали. Практически у всех обследованных с РИ БА наблюдалась сопутствующая гастроэнтерологическая патология. Чаще всего (60%) встречались гастриты и дуодениты. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки выявлена в 15% случаев, хронический холецистит — в 15%, хронический панкреатит — в 5%. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, по нашим данным, наблюдались у 40% больных РИ БА.

РЭ был выявлен у всех больных РИ БА. Согласно эндоскопической классификации *Savary-Miller* [1,3] РЭ I степени наблюдался у 65% больных, II — у 25%, III степени — у 10% больных РИ БА.

Как показано на рисунке, с увеличением степени РЭ отмечается отчетливый рост тяжести дыхательной недостаточности (ДН). Так, у больных БА с РЭ I степени определялись нормальные показатели ФВД (36,4%) либо ДН I степени по рестриктивному типу (54,5%), и только в 9,1% случаев была установлена ДН II степени преимущественно рестриктивного типа. При РЭ II степени в 75% случаев встречался комбинированный, а в 25% — рестриктивный тип ДН II степени. Наконец, при РЭ III степени у всех больных отмечалась тяжелая ДН по комбинированному типу.

Лечение БА включало базисную терапию ингаляционными (ингакорт 800–1000 мкг/сут, 25% больных) или системными (преднизолон 30 мг/сут, 10%

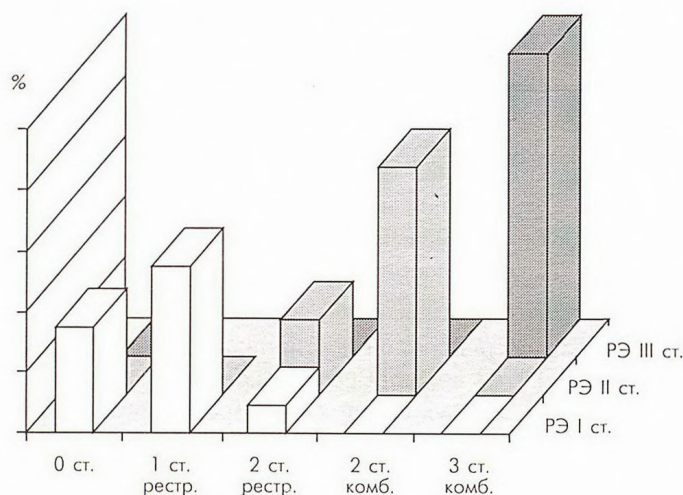


Рис. Зависимость тяжести дыхательной недостаточности от степени РЭ. По оси абсцисс — степень нарушения функции внешнего дыхания.

больных) глюкокортикостероидами и бронходилататорами (β_2 -агонистами, пролонгированными теофиллинами, 100%), которое у больных РИ БА обычно приводило к уменьшению или исчезновению дневных приступов удушья при сохранении ночных.

При установлении диагноза РИ БА дополнительно к базисной терапии назначалось дифференцированное лечение ГЭРБ с учетом тяжести РЭ. Больным с I степенью РЭ рекомендовали изменение характера питания и образа жизни. Рекомендации включали: отказ от спиртных, газированных, содержащих кофеин напитков и кислых фруктовых соков, острой пищи, продуктов, богатых жиром и содержащих перечную мяту, шоколада, перца, цитрусовых, томатов, лука, чеснока, ограничение сливочного масла, маргарина. Рацион содержал повышенное количество белка, последний прием пищи — не менее чем за 3 ч до сна, прогулки после еды. Больному предлагали поднять головной конец кровати, ограничить подъем тяжести более 8–10 кг на обе руки, отказаться от ношения тугих поясов, ремней, корсетов, бандажей. Наряду с этим рекомендовали прием антацидных препаратов (маалокс, альмагель, гастал). При II степени назначали прокинетики (мотилиум, цизаприд 30–40 мг/сут), стандартные дозы блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (фамотидин 40 мг/сут, ранитидин 300 мг/сут) изолированно либо в сочетании с прокинетиками. При III степени РЭ использовались более высокие (удвоенные) дозы блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (фамотидин 80 мг/сут) или ингибиторы водородной помпы (омепразол 40 мг/сут и более, лансопразол 60 мг/сут) как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами, влияющими на моторику желудочно-кишечного тракта.

На фоне проводимого лечения ГЭРБ уже на 5–6-е сутки наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества и тяжести приступов удушья, особенно ночных, частоты приступов кашля у всех больных РИ БА. К концу 3-й недели терапии во всех случаях увеличилась продолжительность нормального сна за счет исчезновения ночных приступов удушья, обусловленного, надо полагать, воздействием на основные патогенетические факторы ГЭРБ. При этом во всех случаях исчезали клинические признаки РЭ. У пациентов с РЭ I степени было установлено эндоскопическое выздоровление, а в случае БА, сочетающейся с РЭ II и III степени, на фоне исчезновения эрозий дистального отдела сохранялись гиперемия и небольшой отек слизистой оболочки пищевода.

Показатели ФВД у больных РИ БА в ходе 3–5-недельной комбинированной терапии (базисное лечение БА, лечение ГЭРБ) практически не изменились. У 7 больных в основном с РЭ II–III степени было достигнуто уменьшение суточного употребления базисных препаратов — ингаляционных глюкокортикостероидов — в 1,5 раза.

После завершения основного курса лечения РЭ (с эндоскопическим контролем) больным рекомендова-

ли применение установленных доз препаратов в течение 4–8 нед с последующим переходом на поддерживающий их прием в половинных суточных дозах на срок до 1 года для сохранения ремиссии ГЭРБ.

Установление факта сочетанной патологии — БА и ГЭРБ с характерной симптоматикой последней в виде эпигастральной боли, диспепсии, преобладания (или наличия) ночных приступов удушья — делает целесообразным выделение этой формы БА с учетом дополнительных возможностей патогенетической терапии и профилактики обострений.

Патологию желудочно-кишечного тракта у больных БА (язвенная болезнь, хронический холецистит, панкреатит), несмотря на высокую частоту встречаемости, весьма условно можно отнести к триггерному механизму астмы, хотя такой вариант последовательности событий исключить невозможно. Вероятнее всего, предшествующая возникновению БА либо сформированная позже, в том числе при участии антиастматических средств, патология пищеварительной системы на определенном этапе модифицирует течение БА, придавая ей гастроэнтерологическую, точнее гастроэзофагеальную, направленность. Обращает внимание отсутствие симптомов патологии пищеварительного тракта у каждого пятого больного РИ БА, что оправдывает поиски ГЭРБ во всех случаях БА с ночными приступами удушья.

Выявление отчетливой взаимосвязи РЭ и НФВД свидетельствует о том, что бронхоконстрикция, обусловленная микроаспирацией желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева либо стимуляцией вагусных рецепторов (ноцицепторов) дистальной части пищевода [1] присутствует как важнейшая составляющая в механизмах РИ БА, определяя тяжесть течения БА и развитие осложнений. Не до конца понятен патогенез легочной рестрикции при РИ БА, особенно демонстративной на начальных этапах РЭ, при том, что интерстициальный легочный фиброз ранее рассматривался в числе кардиореспираторных синдромов, ассоциированных с ГЭРБ [1].

Не вызывает сомнения эффективность комбинированной терапии РИ БА с использованием наряду с базисными препаратами лекарств, подавляющих желудочную секрецию и влияющих на пищеводную моторику. Улучшение непосредственного результата лечения БА и РЭ сопровождается при этом уменьшением доз базисных препаратов, в первую очередь глюкокортикостероидов.

Дискуссионным остается вопрос о темпах формирования и потенциальной обратимости ДН у больных РИ БА. Так, хирургическое лечение ГЭРБ при сопутствующей патологии легких способствовало заметному улучшению ФВД [14]. Приводятся данные, что при уменьшении симптомов астмы на фоне лечения ГЭРБ не происходит улучшения спирометрических показателей [13,14]. Мы полагаем, что с увеличением сроков наблюдения за больными при соблюдении этапности лечения ГЭРБ (применении схем поэтапно) увеличивающейся или снижающейся

(*step-up treatment, step-down treatment*) терапии и использовании достаточно высоких доз антисекреторных средств и прокинетики в течение продолжительного времени, обратимость НФВД вполне реально особенно при небольших сроках БА.

Выводы

1. БА, сочетающаяся с ГЭРБ, характеризуется наличием диспепсии, высокой частотой сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта при возможности существования клинически бессимптомных форм ГЭРБ.
2. Установлена прямая связь между выраженностью РЭ у больных РИ БА и тяжестью дыхательной недостаточности.
3. Применение прокинетики и антисекреторных средств в комплексной терапии РИ БА (наряду с изменением образа жизни) вызывает уменьшение количества и тяжести приступов, улучшает клинико-эндоскопическую картину при ГЭРБ, позволяя снизить дозы средств базисной терапии БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 6 (17): 1102–1107.

2. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения органов пищеварения. М.; 1998.
3. Шентулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рус. мед. журн. 1998; 6 (1): 16–21.
4. Benjamin Stanley B., Kern D. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. Am. J. Gastroenterol. 1989; 84 (1): 1–5.
5. David J., Jeffrey H., Tom R. Gastroesophageal reflux disease in asthma. Effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. Ann. Surg. 2000; 231 (2): 275–283.
6. Dumot J.A., Richter J.E. Gastroesophageal reflux masquerading as asthma. Intern. Med. 1997; 18: 19–37.
7. Ekstrom T., Tibbling L. Esophageal acid perfusion airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. Chest 1989; 96 (5): 963.
8. Field S.K. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. Chest 1999; 115 (3): 848–856.
9. Joel E. Asthma and gastroesophageal reflux disease the truth is difficult to define. Chest 1999; 116 (5): 1150–1153.
10. Kenneth D. Gastroesophageal reflux and asthma in the elderly patient. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Immunol. Allergol. Clin. N. Am. 1997; 17 (4): 645–658.
11. Mendelson C.L. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1946; 191: 52.
12. Osler W.B. The principles of internal medicine. New York: Appleton; 1892.
13. Stephen K., Lloyd R. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. Chest 1998; 114 (1): 275–283.
14. Stephen K. Gastroesophageal reflux and respiratory symptoms. Chest 1999; 116 (3): 1023.

© ЛЕВАШОВ М.И., БЕРЕЗОВСКИЙ В.А., 2003

УДК 612.221.08

М.И.Левашов, В.А.Березовский

АКУСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВРЕМЕНИ ЗАМЕЩЕНИЯ АЗОТА ГЕЛИЕМ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПРОЦЕССА ВНУТРИЛЕГочНОГО СМЕШИВАНИЯ ГАЗОВ

Институт физиологии им.А.А.Богомольца НАН Украины; НИМИЦ "НОРТ" НАН Украины

ACOUSTIC EVALUATION OF THE NITROGEN WASHOUT TIME TO STUDY THE PROCESS OF INTRAPULMONARY GAS MIXTURE

M.I.Levashov, V.A.Berezovsky

Summary

A new method is proposed to study intrapulmonary gas mixture based on acoustic evaluation of nitrogen washout time while transferring the air breathing to breathing with the gas mixture of 21% O₂ and 79% He. The study involving 12 healthy subjects and 14 chronic obstructive bronchitis patients made possible the quantitative assessment of the intrapulmonary gas distribution in an integral mode or separately for each the lung. The method is absolutely safe and may be used repeatedly to detect early disturbances of the intrapulmonary gas mixture.

Резюме

Предложен способ исследования внутрилегочного смешивания газов, основанный на акустической оценке времени вымывания азота из легких при переходе с дыхания воздухом на дыхание гелиево-