

# Де-Нол®

висмута коллоидный субцитрат



## НА ЗАЩИТЕ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- Компонент схем эрадикации *H. pylori* первой и второй линии<sup>1,2</sup>
- Качественное заживление пептических и НПВП – индуцированных язв и эрозий<sup>3,4</sup>
- Лечение СРК с преобладанием диарей<sup>5</sup>

(1) Коллектив авторов, 2010 (4-е Московское соглашение)  
(3) Аруин Л.И., 2006

(2) Malfertheiner P. Et. Al., 2005 (The Maastricht 3 Consensus Report)  
(4) Парфенов А.И. и соавторы, 2006



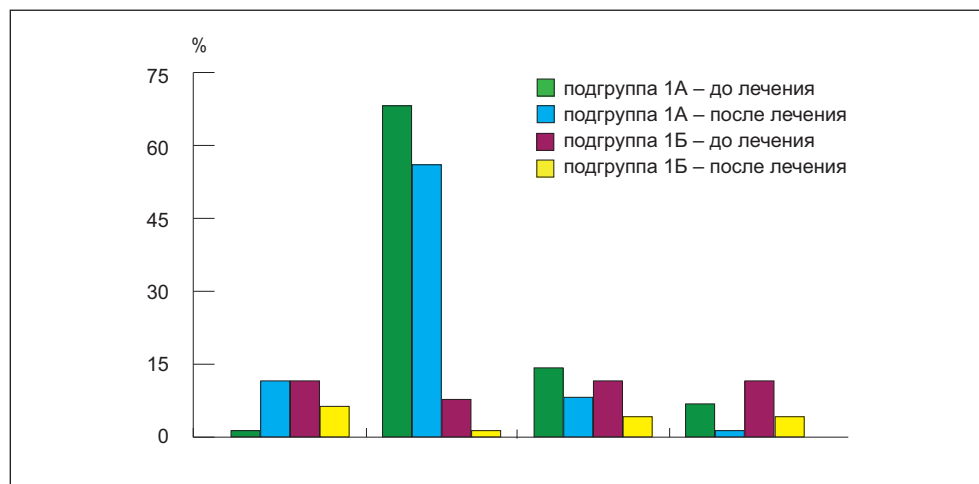


Рис. 5. Оцінка ступеня одышки по шкале MMRC

Исходя из результатов ФВД в динамике в одной из подгрупп не были получены статистически значимые различия при спирометрии до и после лечения. Всем пациентам основной группы повторяли измерение показателей ФВД. Значимых различий между показателями ФВД после проведенного лечения и через 6 мес от начала терапии не обнаружено ни в одной из исследуемых подгрупп.

Эти данные предположительно могут свидетельствовать о целесообразности проведения кислотосупрессивной терапии у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ. Кислотосупрессивная терапия, вероятно, способствует стабилизации процесса ХОЗЛ, что проявляется отсутствием отрицательной динамики в виде снижения ОФВ<sub>1</sub> и является благоприятным прогностическим признаком. Такой вывод обоснован данными GOLD, согласно которым даже при адекватном лечении ХОЗЛ функция внешнего дыхания у этих пациентов имеет тенденцию к неуклонному падению каждые 6 месяцев. Особенно отчетливо это выражено у пациентов с коморбидной патологией. Поэтому не получив отрицательной динамики ОФВ<sub>1</sub> у наших больных, мы можем предполагать, что причиной этого стало назначение кислотосупрессивной терапии. Безусловно, это требует подтверждения в дальнейших исследованиях, которыми мы планируем заниматься.

При изучении потребности пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ в приеме дополнительных препаратов для устранения проявлений рефлюкса было определено статистически значимое различие между подгруппами 1а и 1б. У пациентов подгруппы 1а после окончания лечения потребности в приеме дополнительных препаратов не было у 22 (70,9±8,3%) пациентов. В подгруппе 1б в приеме вышеуказанных препаратов не нуждались 16 (51,7±9,1%) больных, что на 19,2% меньше, чем у пациентов подгруппы 1а (p=0,001). Потребность в дополнительной терапии 1 раз в течение 6 мес в подгруппе 1а испытывали 9 (29,1±8,3%) пациентов и 10 (32,2±8,5%) из подгруппы 1б (p=0,152). 2 раза обращались к помощи дополнительных препаратов 5 (16,1±6,7%) пациентов из подгруппы 1б.

#### Клинический пример

Больной К., 65 лет, поступил на амбулаторный прием в ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с выделением скудного количества (до 50 мл) трудно отделяемой мокроты прозрачного цвета, заложенность носа, утомляемость, нарушение сна. Также при тщательном опросе у пациента было выявлено наличие изжоги после приема пищи и при наклонах туловища, привкус кислоты во рту, чувство затрудненного глотания и першения в горле.

Из анамнеза болезни известно, что на протяжении 6 лет пациент болен ХОЗЛ, ежегодно проходит обследование в одной из городских клинических больниц. Изжога беспокоит пациента около 2 лет. Ранее не лечился. Индекс курения 50 пачко-лет.

При объективном обследовании: состояние пациента средней тяжести, астеническое телосложение. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, умеренный

акроцианоз. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульсация шейных вен. Щитовидная железа обычной формы и размеров. Костно-суставной аппарат без патологии, активные и пассивные движения в полном объеме. Форма грудной клетки – бочкообразная. Обе половины грудной клетки симметричны, одинаково участвуют в акте дыхания. ЧДД 22 в минуту. При пальпации грудная клетка резистентная, безболезненная. При сравнительной перкуссии – над легкими коробочный оттенок; аускультативно – ослабленное дыхание. На вдохе над базальными отделами легких сухие рассеянные хрипы. Аускультативно: ритм сердца правильный, тоны приглушены, акцент II тона над аортой. ЧСС 80 уд/мин, АД 140/80 мм рт. ст. Пульс 77 уд/мин. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот не увеличен, при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации сигмовидная и слепая кишки пальпируются в виде плотных безболезненных тяжей диаметром 2,5 см. Печень у края реберной дуги, безболезненная. Перкуторно размеры печени и селезенки в пределах нормы. Поджелудочная железа, селезенка, почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого – отрицательный с обеих сторон. Болезненность по ходу мочеоточников и в надлобковой области не выявлена.

Физиологические отправления – в норме. Периферических отеков нет.

При объективном и инструментальном исследовании пациента (рентгенографическое исследование органов грудной полости и видеоэндоскопия) органическая патология диагностирована не была. Результаты клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови – в пределах возрастной и гендерной нормы. Результаты рентгенографического исследования указывали на наличие эмфиземы и пневмосклероза, при видеоэндоскопии выявлено наличие РЭ, тип С. Тесты на наличие Н. ругои отрицательные.

Установлен диагноз: ГЭРБ, РЭ, тип С. ХОЗЛ III ст. Тяжелая степень тяжести. Эмфизема легких. Пневмосклероз. ЛН II степени.

Результаты исследования до лечения: при заполнении вопросника на наличие и интенсивность пищеводных и внепищеводных жалоб пациент отметил изжогу (как в дневное, так и в ночное время) и регургитацию, интенсивность которых оценил в 4, 3 и 3 балла соответственно по 5-балльной шкале Ликерта. Среди внепищеводных жалоб пациент отметил боль при глотании, охриплость и першение в горле. Интенсивность этих проявлений была оценена в 3 балла. Также больной отметил связь изжоги и приема пищи с эпизодами затрудненного дыхания и оценил их интенсивность в 4 балла. Интенсивность кашля и одышки была оценена в 6 баллов. При измерении ФВД: ОФВ<sub>1</sub> 49%, ФЖЕЛ 59%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 64% от должных значений. Степень одышки при обычной для больного нагрузке по шкале MMRC пациент оценил в 3 балла. По данным теста 6-MWT пациент прошел 280 метров, после физической нагрузки ему была измерена степень одышки по шкале Борга (она была оценена в 5 баллов). Уровень качества жизни пациент оценил в 4 балла по 10-балльной ВАШ.

Концентрация 6-COM в утренней моче составляла 15,6 нг/мл (что в 1,8 раза ниже установленного среднего значения у практически здоровых лиц – 29,50±12,4 нг/мл). Показатели концентрации стабильных метаболитов NO в плазме крови были такими: NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> – 75,77 мкмоль/л, NO<sub>2</sub> – 2,25 мкмоль/л, что в 6,5 и 1,5 раза соответственно превышало значения у практически здоровых лиц (11,52 и 1,41 мкмоль/л); в моче NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> – 735,87 мкмоль/л, NO<sub>2</sub> – 21,04 мкмоль/л, что в 4,4 и 28,8 раза соответственно превышало показатели группы контроля (164,4 и 0,73 мкмоль/л).

На фоне стандартной терапии ХОЗЛ, в качестве которой были назначены формотерол/будесонид 160 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки, ипратропий/фенотерол – по требованию, дополнительно был назначен Контролок 40 мг в сутки и мелатонин 3 мг на ночь в течение 4 нед. Для контроля эффективности назначенной патогенетической терапии через месяц повторно определяли и комплексно оценивали прогностические показатели.

Результаты исследования через месяц после лечения: субъективно пациент отметил улучшение самочувствия – уменьшилась интенсивность регургитации и изжоги до 1 балла, охриплость голоса – до 2 баллов, других жалоб после проведенного лечения не было. При повторном измерении ФВД получили такие результаты: ОФВ<sub>1</sub> 64%, ФЖЕЛ 48%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 58% от должных значений (незначительно повысились по сравнению со значениями до лечения). Степень одышки по шкале MMRC пациент оценил в 2 балла (на 1 балл меньше предыдущего результата). Результат теста 6-MWT – 330 метров, степень одышки по шкале Борга – 5 баллов. Уровень качества жизни пациент оценил в 6 баллов, что на 2 балла превышает значение до лечения.

Концентрация 6-COM в утренней моче – 31,01 нг/мл (что в 1,9 раза выше результата до лечения). Концентрация стабильных метаболитов NO в плазме крови составила: NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> – 51,87 мкмоль/л, NO<sub>2</sub> – 1,62 мкмоль/л (в 1,4 и 1,3 раза соответственно снизились по сравнению с показателями до лечения); в моче: NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> – 456,74 мкмоль/л, NO<sub>2</sub> – 11,74 мкмоль/л (в 1,5 и 1,7 раза соответственно стали ниже).

Полученные данные подтверждают эффективность назначения комплексной терапии с применением оригинального ИПП контролока в комбинации с препаратом мелатонина дополнительно к стандартной терапии у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

#### Выводы

В результате проведенного исследования было определено, что у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ отмечается четкий полиморфизм симптомов с превалированием внепищеводной симптоматики в отличие от изолированной ГЭРБ, где больший удельный вес занимали классические пищеводные жалобы (94,2%). Интенсивность жалоб (по шкале Ликерта) была значительно выше у больных с коморбидной патологией по сравнению с больными изолированной ГЭРБ, а уровень качества жизни по шкале ВАШ на 2,5 балла был ниже, что свидетельствует о синдроме взаимного отягощения.

Назначение оригинального ИПП Контролока способствовало выраженному положительному клиническому эффекту, что проявлялось в быстром и статистически значимом (p<0,05) купировании внепищеводных жалоб и уменьшении интенсивности регургитации (на 1,55 балла; p=0,001) в конце 4-недельного курса лечения. Такая же эффективность наблюдалась и через 6 мес от начала лечения.

Было определено, что прием Контролока у пациентов с данной сочетанной патологией обеспечивал стойкую и эффективную кислотосупрессию, положительный клинический эффект, а также отсутствие побочных эффектов.

Таким образом, включение препарата Контролок в стандартные схемы терапии сочетанного варианта ГЭРБ с ХОЗЛ гарантирует быстрое наступление клинического

эффекта, длительное удержание pH на целевом уровне, хорошую переносимость, отсутствие выраженных побочных эффектов, а также предсказуемый результат любой комбинированной терапии кислотозависимых заболеваний.

Для повышения эффективности стандартной схемы терапии ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ и в качестве эффективного средства коррекции клинической симптоматики у пациентов с этой сочетанной патологией целесообразно применять дополнительно к комплексной терапии ИПП с доказанной эффективностью – Контролок в дозе 40 мг в сутки за 30 мин до завтрака в течение не менее 4 нед.

#### Литература

1. Пасечник В.Д. Моторная функция пищевода у больных с типичными и атипичными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // В.Д. Пасечник, М.В. Переколина, С.А. Выхребенцева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 2. – С. 14.
2. In The Clinic: Gastroesophageal Reflux Disease / J.F. Wilson // Ann Intern Med. – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 201-215.
3. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (общность и особенности) / С.М. Кириллов // Воен.-мед. журн. – 2008. – № 5. – С. 58-61.
4. Козачок Н.Н. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического обструктивного заболевания легких / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – Режим доступа: <http://immuno.health-ua.com/article/245.html>.
5. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшиков, В.П. Реутов // Вестник Рос. академии медицинских наук. – 2000. – № 4. – С. 30-34.
6. Козлова И.В. Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, особенности клиники и диагностики / И.В. Козлова, Е.П. Чумаков // РЖГП. – 2008. – № 6. – С. 75-80.
7. Невзорова В.А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных хронической обструктивной болезнью легких / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // Терапевтический архив. – 2008. – № 3. – С. 85-90.
8. Мосійчук Л.М. Топографічна характеристика структурного стану езофагогастроудуоденальної зони у хворих на рефлюксну хворобу, поєднану з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки та хронічним обструктивним бронхітом / Л.М. Мосійчук, Т.М. Потапова // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 40-45.
9. Чепур С.В. Подходы к клинической оценке состояния нитроксидазной системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С.В. Чепур, В.Н. Стариков, О.А. Саблин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 116.
10. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive lung disease / P.J. Barnes // Pharmacol. Rev. – 2005. – Vol. 56, № 4. – P. 515-548.
11. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных состояний / П.П. Голиков. – М.: Медпрактика, 2004. – С. 6-19.
12. Степанов Ю.М. Вездесущий оксид азота: «за» и «против» в гепатологии / Ю.М. Степанов, О.Я. Бабак, Н.В. Харченко // Здоров'я України. – 2005. – № 18 (127). – С. 30-31.
13. Кириллов М.М. Сопоставление клинико-диагностической картины частных форм патологии пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / М.М. Кириллов, С.М. Кириллов // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2007. – Т. 14, № 4. – С. 204-205.
14. Herzig SG Acid-suppressive medication use and risk for hospital acquired pneumonia / S.G. Herzig, M.D. Howell et al. // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 2120-2118.
15. Симон А. Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. Симон // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 2. – С. 47-49.
16. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82-87.
17. Лазебник Л.Б. Роль оксида азота в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.Н. Барышников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 2-11.
18. Методы изучения метаболизма оксида азота / Т.В. Звягина, И.Е. Белик, Т.В. Анисеева и др. // Вестник эпидемиологии и гигиены. – 2001. – № 2. – С. 253-257.
19. Лещенко И.В. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 101-111.
20. Therapeutic effect of melatonin in patients with functional dyspepsia / G. Klupinska, T. Poplawski, J. Drzewoski et al. // J. Clin. gastroenterol. – 2007. – Vol. 41. – P. 270-274.
21. Влияние тиотропии на качество жизни, связанное со здоровьем, как главный показатель эффективности лечения ХОЗЛ / А.В. Tannel, T. Perez, J.M. Grosbois et al. // Здоров'я України. – 2008. – № 18. – С.14-17.
22. Оценка качества жизни у больных профессионально обусловленной хронической обструктивной болезнью легких / И.Ф. Костюк, В.Т. Полищук, В.П. Брыкалин, А.А. Калмыков // Украинский терапевтический журнал. – 2009. – № 1. – С. 54-57.



Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, В.М. Каменир,  
ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків

## Клинико-патогенетические особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких

Продолжение. Начало на стр. 47.

Через 6 мес после проведенного лечения пациенты обеих групп опрашивались на предмет наличия обострений ХОЗЛ и потребности в дополнительных препаратах для лечения ГЭРБ (антациды,  $H_2$ -блокаторы, прокинетики) за истекший период, а основным группой группы повторно измерялась ФВД. Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft<sup>®</sup> Excel 2003 и пакета прикладных программ STATISTICA<sup>®</sup> 6.0.

### Результаты

В результате проведенных исследований были определены статистически значимые различия в клинической картине у больных ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ: типичные пищеводные жалобы (изжога и регургитация) не имели значимых межгрупповых различий, изжога беспокоила 95,1% пациентов группы сочетанной патологии и 92,3% в группе с изолированной ГЭРБ ( $p=0,559$ ); ночью изжога беспокоила 87,0 и 66,7% пациентов соответственно ( $p=0,013$ ); на регургитацию жаловались 83,8 и 89,7% больных соответственно ( $p=0,411$ ) (рис. 1).

Однако среди внепищеводных жалоб были отмечены статистически значимые межгрупповые различия. На жжение языка в группе сочетанной патологии предъявляли жалобы на 45,8% больше пациентов, чем в группе с изолированной ГЭРБ, — 61,2 и 15,4% ( $p=0,001$ ). Жалобы на болезненное глотание значительно чаще (на 58,5%) предъявляли пациенты группы сочетанной патологии, чем в группе с изолированной ГЭРБ — 61,2 и 2,7% ( $p=0,001$ ). Значительно реже больные с изолированной ГЭРБ жаловались на охриплость голоса — на 89,7% (100 и 10,3%) и першение в горле — на 95,6% (98,3 и 2,7%) ( $p=0,001$ ). Различия в 54,2% (64,5 и 10,3%) и 65,2% (70,3 и 5,1%) между обеими группами также отмечены среди таких жалоб, как связь изжоги с эпизодами тяжелого дыхания и тяжелое дыхание после приема пищи ( $p=0,001$ ). Жалобы на затрудненное дыхание во время сна преобладали у больных с сочетанным течением ГЭРБ и ХОЗЛ — на 77,9% (80,6 и 2,7%) ( $p=0,001$ ). Кашель и одышка на 97,3% (100 и 2,7%) превосходили по частоте встречаемости у пациентов с сочетанной патологией ( $p=0,001$ ) (рис. 2, 3).

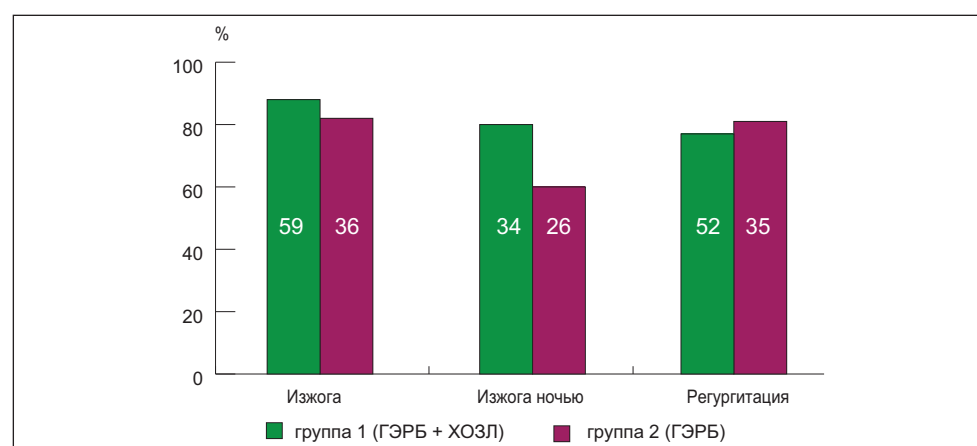


Рис. 1. Типичные проявления ГЭРБ

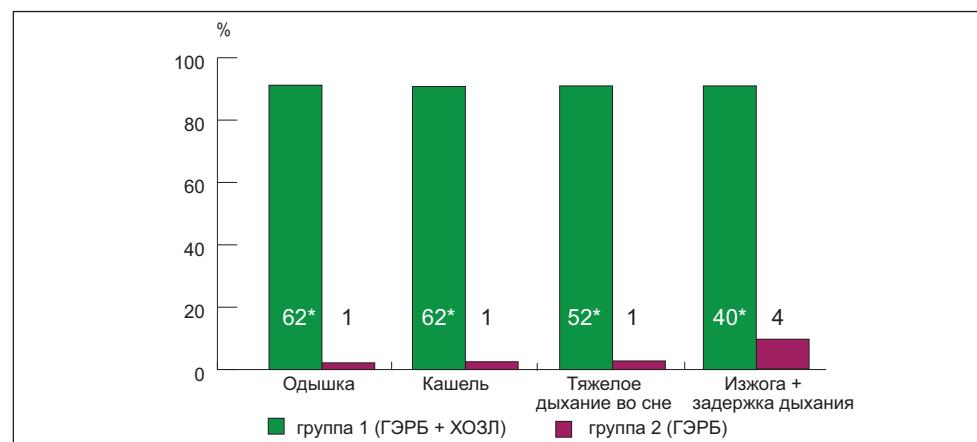


Рис. 2. Бронхопультмональные симптомы

\*Статистически значимые межгрупповые различия ( $p<0,05$ ).

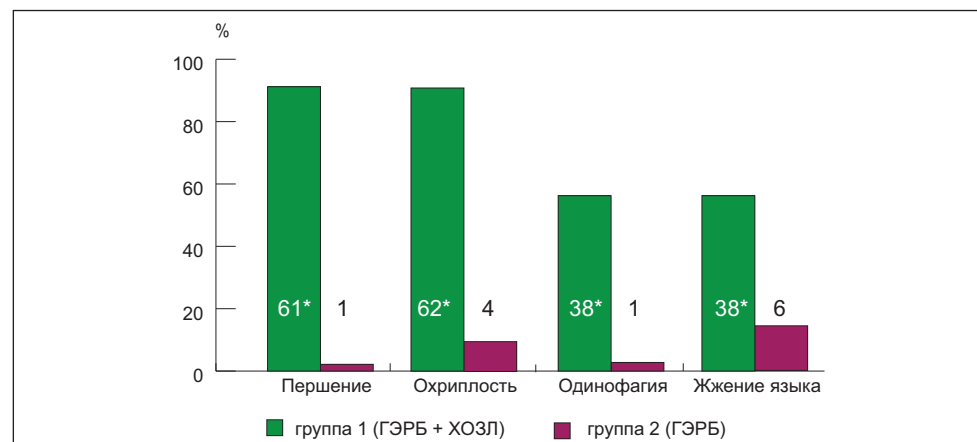


Рис. 3. Оторинофарингеальные симптомы

\*Статистически значимые межгрупповые различия ( $p<0,05$ ).

Коморбидная патология характеризовалась широким полиморфизмом внепищеводных жалоб в отличие от изолированной ГЭРБ. В ходе исследования было определено, что у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, которые принимали Контролок и препарат мелатонина, внепищеводные жалобы купировались быстрее и с более высоким уровнем значимости в отличие от пациентов, в схеме лечения которых мелатонин отсутствовал. Оценка интенсивности исследуемой симптоматики была проведена с использованием 5-балльной шкалы Ликерта (рис. 4). В подгруппе, где пациенты принимали Контролок и препарат мелатонина, изжога была устранена полностью, а регургитация на 0,29 балла была менее интенсивной, чем при изолированной ГЭРБ. Боль при глотании, охриплость голоса, першение в горле, связь приема пищи с эпизодами тяжелого дыхания, тяжелое дыхание во сне после проведенного лечения с участием мелатонина превосходили по своей интенсивности жалобы в группе с изолированной ГЭРБ всего на 0,4 балла (боль при глотании), 1,17 балла (охриплость голоса), 0,17 балла (першение в горле), на 0,27 балла (связь приема пищи с эпизодами затрудненного дыхания), на 0,52 балла (затрудненное дыхание во сне) и эти показатели не имели статистически значимых межгрупповых различий ( $p>0,05$ ). У пациентов, не принимавших препарат мелатонина, симптом изжоги не был купирован до окончания лечения и оценивался пациентами в 0,16 балла, ночная изжога и регургитация превосходили по своей интенсивности показатели группы с изолированной ГЭРБ на 0,31 и 0,31 балла; жжение языка, боль при глотании, охриплость и першение в горле на 0,31; 0,76; 1,3 и 0,08 балла соответственно.

Уровень качества жизни пациентов с изолированной ГЭРБ оценивали в 6,64±1,09 балла до лечения и 7,64±0,93 балла после лечения, что было на 2,03 балла выше, чем у пациентов с сочетанной патологией, которые принимали дополнительно препарат мелатонина, и на 3,06 балла выше, чем у больных, которые его не использовали. Можно предполагать, что столь выраженный положительный эффект

был получен вследствие эффективной схемы комплексной терапии, в которую входит Контролок (табл).

При оценке влияния одышки на повседневную активность по шкале MMRC пациенты, которые получали мелатонин, отметили уровень одышки в среднем по группе в 2,39±0,67 балла до лечения и 1,94±0,57 балла после лечения. У пациентов, не принимавших мелатонин, этот показатель составлял 2,32±0,70 балла и после лечения остался без изменений (рис. 5).

У пациентов с сочетанной патологией определяли толерантность к физической нагрузке с помощью теста 6-MWT. По результатам теста пациенты подгруппы 1а смогли пройти 403,84±87,05 м за 6 мин, в подгруппе 1б — 402,35±83,94 м. До проведенного лечения средний показатель составил 394,8±87,6 м за 6 мин, что на 9,04 м меньше, чем в подгруппе 1а и на 7,55 м — в 1б. Представленные данные не имели статистически значимых межгрупповых различий, однако наблюдалась некоторая динамика в сторону повышения толерантности к физической нагрузке у пациентов подгруппы, которая дополнительно принимала Контролок в комбинации с препаратом мелатонина. В ходе анализа результатов теста в зависимости от формы ГЭРБ (НЭРБ или ЭРБ) было определено, что полученные данные превысили исходные на 8 м у пациентов подгруппы 1а и на 1,09 м — в 1б ( $p=0,875$ ,  $p=0,947$ ). При ЭРБ пациенты подгруппы 1а прошли 393,67±84,77 м, что на 14,92 м было больше, чем до лечения (378,75±84,75 м) ( $p=0,545$ ). В подгруппе 1б — 368,65±83,43 м, что на 4,4 м было больше, чем до лечения (364,25±89,53 м) ( $p=0,873$ ). Оценивая степень одышки после физической нагрузки по шкале Борга, определили, что у пациентов подгруппы 1а наблюдалось уменьшение степени их одышки. У этих больных степень одышки до и после лечения отличалась на 0,39 балла (3,00±1,15 и 2,61±1,20 балла). У пациентов подгруппы 1б эта разница составила 0,16 балла (2,55±1,21 и 2,39±0,92 балла) в пользу состояния до лечения, то есть после проведенного лечения тенденция к положительной динамике у этих пациентов не наблюдалась в отличие от больных подгруппы 1а.

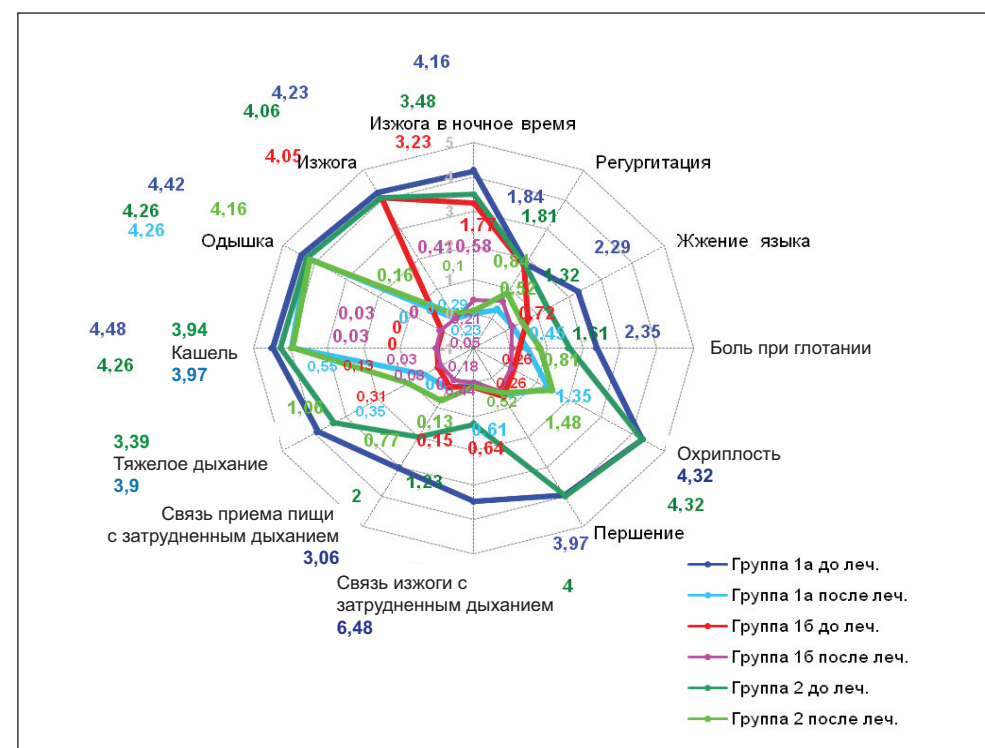


Рис. 4. Динамика изменений интенсивности жалоб в исследуемых группах по 5-балльной шкале Ликерта

Показатель	Группа, n			p		
	1а (n=31)	1б (n=31)	2 (n=39)	1а-1б	1а-2	1б-2
Качество жизни до лечения	4,26±0,86	4,16±0,90	6,64±1,09	0,665	0,001	0,001
Качество жизни после лечения	5,61±0,80	4,58±1,09	7,64±0,93	0,001	0,001	0,001
Статистический показатель (p) до и после лечения	0,001	0,103	0,001			

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, В.М. Каменир, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

# Клинико-патогенетические особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких

**Все большую актуальность в последние годы приобретает изучение проблемы сочетанной патологии органов пищеварения с другими патологическими состояниями, в частности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Присоединение хронического воспалительного заболевания органов дыхания к гастроэнтерологической патологии обуславливает и соответствующий прогноз в сторону его отягощения. ГЭРБ и ХОЗЛ в качестве отдельных нозологических единиц изучены достаточно подробно, в то же время при синтропии данных заболеваний всплывает масса нерешенных и спорных вопросов, касающихся в том числе и особенностей клинических проявлений этой сочетанной патологии [1].**

ХОЗЛ является тяжелым социально-экономическим бременем как для пациентов и их семей, так и для систем здравоохранения и экономик большинства стран мира в целом. Однако при столь высоком внимании современного здравоохранения к вопросам ХОЗЛ заболеваемость этим недугом с каждым годом растет, несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении этой патологии, и это связано в первую очередь с ростом ее распространенности [2]. В структуре распространенности заболеваний органов дыхания ХОЗЛ занимает лидирующее положение, составляя более 55% всей патологии респираторной системы [3].

Согласно литературным данным связь органов пищеварительного тракта и органов дыхания прослеживается уже давно, но на сегодняшний день основным предметом изучения было сочетание ГЭРБ с бронхиальной астмой, тогда как сочетанию ГЭРБ с ХОЗЛ уделяется значительно меньше внимания. Об этом свидетельствует довольно скромное количество работ, посвященных данной проблеме, как в отечественной, так и в зарубежной литературе, несмотря на то что каждая из этих нозологий, взятая в отдельности, является актуальной проблемой современной медицины.

Так, исследование, проведенное в США, продемонстрировало, что у пациентов с эзофагитами и стриктурами пищевода риск развития ХОЗЛ практически в 2 раза выше, чем в группе без заболеваний пищевода в анамнезе [4, 5]. Это позволило сделать вывод о наличии тесной взаимосвязи патологии дыхательной системы и ГЭРБ [6].

В другом исследовании обнаружили, что частота изжоги у больных бронхообструктивными заболеваниями составляет 43,1% [7], а другие данные свидетельствуют о значимой роли ГЭРБ в развитии и прогрессировании ХОЗЛ [8, 15].

В настоящее время все большее внимание уделяется углубленному изучению этиопатогенеза, многие заболевания рассматриваются не просто как две сочетающиеся патологии, а как взаимосвязанные и взаимоотягощающие составляющие.

Было установлено, что течение ГЭРБ и ХОЗЛ при их сочетании сопровождается синдромом взаимотягощения, что подтверждено корреляционной зависимостью между частотой обнаружения эзофагита, воспаления и микрогеморрагий в слизистой оболочке бронхов, трахеобронхиальной дискинезии, что свидетельствует в пользу патогенетической связи ГЭРБ и ХОЗЛ. Также доказано, что основой прогрессирования рефлюкс-эзофагита (РЭ) у больных ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ является недостаточная трофика слизистой оболочки пищевода (СОП) и адекватная пролиферативная активность ее эпителия. В результате авторы установили, что еще в неизменной слизистой наблюдается истончение эпителиального покрова, что является прогностически неблагоприятным в дальнейшем развитии изменений СОП [9].

По данным одного из исследований, частота ГЭРБ при ХОЗЛ была выявлена и подтверждена инструментально у 96% респондентов. Распределение больных по срокам формирования у них ГЭРБ относительно сроков возникновения самой ХОЗЛ свидетельствует, что чем тяжелее и длительнее было заболевание легких, тем чаще ГЭРБ развивалась уже на фоне основного заболевания (в целом – в 52,2%). Обострение ее в 26,1% случаев по времени совпадало с периодами обострения ХОЗЛ [10-14].

Большой интерес вызывают результаты исследования американских ученых, которые предположили, что ГЭРБ представляет собой потенциальный фактор, способствующий развитию обострений ХОЗЛ. Они установили, что у пациентов с ХОЗЛ и еженедельными симптомами ГЭРБ наблюдалось большее количество обострений основного заболевания, чем у больных без этих симптомов; также было отмечено, что среди испытуемых 36% пациентов с ХОЗЛ имели еженедельные симптомы ГЭРБ независимо от применения антирефлюксной терапии. Было зафиксировано повышенное количество госпитализаций в этой группе. Кроме того, пациенты с сопутствующей ГЭРБ имели тенденцию к более частым обострениям ХОЗЛ независимо от степени тяжести заболевания [16].

Весьма весомый вклад в повреждение СОП вносят препараты, применяющиеся в лечении ХОЗЛ: при использовании ингаляционных форм глюкокортикоидов (ГК) 90% дозы задерживается в ротоглотке, проглатывается и абсорбируется в кишечнике, часть препарата всасывается в дыхательных путях, за счет чего ингаляционные ГК оказывают умеренно выраженное системное воздействие, хотя нельзя не предположить, что они успевают осуществить свое негативное воздействие на СОП в момент проглатывания [17]. Теофиллин и его аналоги могут способствовать снижению тонуса сфинктера пищевода, а адреномиметики обладают способностью усиливать тканевую гипоксию слизистой оболочки как пищевода, так и желудка [18].

В литературе имеется информация о наличии специфических рецепторов повреждения СОП, которые, как предполагается, функционируют только при измененной СОП. Эта гипотеза, возможно, объясняет, почему физиологический ГЭРБ не приводит к кашлю и приступам бронхоспазма [19-21].

Так, по данным различных исследований, было обнаружено повышение частоты проявлений ГЭРБ у пациентов с ХОЗЛ и случаев обострения у этих пациентов.

Достаточно сложными являются и диагностические мероприятия у этой категории пациентов. Так, в своей работе российские исследователи показали, что диагностика ГЭРБ на фоне обострений ХОЗЛ остается сложной, достаточно часто она протекает в клинически неманифестированной форме. При целенаправленном эндоскопическом

исследовании больных со средней и тяжелой степенью ХОЗЛ в 100% случаев наблюдается в той или иной степени поражение СОП [22]. Диагностику поражений пищевода при сочетанном течении с ХОЗЛ осложняет наличие дыхательной недостаточности, что в свою очередь затрудняет своевременную диагностику острых поражений СОП, увеличивая тем самым риск развития тяжелых осложнений (кровотечение, перфорация).

Таким образом, сочетание этой патологии объясняет формирование следующего патогенетического круга: с одной стороны, ГЭРБ провоцирует развитие бронхоспазма и воспалительного процесса в бронхах благодаря прямому действию соляной кислоты, пепсина и других веществ желудочного сока и инициирует эзофагобронхиальный рефлекс; с другой – препараты, используемые в терапии ХОЗЛ, индуцируют прогрессирование ГЭРБ, содействуя релаксации нижнего пищеводного сфинктера [15, 18, 21]. В литературных источниках в настоящее время ведется активная дискуссия о первичности возникновения этого тандема, однако все патогенетические механизмы, которые могут вызывать прогрессирование этой сочетанной патологии, на сегодня окончательно не изучены [19, 21].

При такой ситуации очевидно, что ГЭРБ может выступать в качестве одного из факторов риска развития ХОЗЛ и служить основой для развития синдрома взаимного отягощения. Эти данные дают значимое основание для изучения общих механизмов развития и поиска адекватных способов коррекции этой сочетанной патологии, а детальный анализ клинико-патогенетических особенностей такого сочетанного варианта позволит прийти к более глубоким выводам о взаимном влиянии на течение, диагностику, лечение и профилактику обострений и рецидивов.

Нами было проведено исследование, целью которого стали определение клинических и функциональных особенностей ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, обоснование и усовершенствование эффективности лечения этой категории больных.

## Материалы и методы

Обследовали 131 пациента, которых разделили на три группы. В первую группу (основную) отобрали 62 пациента с диагнозом ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ (средний возраст 55,5±8,4 года). Вторая группа (сравнения) была представлена 39 пациентами с изолированной ГЭРБ (средний возраст 54,7±9,1 года). В третью (контрольную) группу вошло 30 практически здоровых лиц (средний возраст 48,5±5,2 года). Оценку клинических проявлений ГЭРБ осуществляли с помощью опросника шкалы ReQuest (Armstrong D. et al., 2007). Интенсивность симптомов ГЭРБ определяли по 5-балльной шкале Ликерта с расчетом среднего балла. Качество жизни (самочувствия) пациентов до и после лечения исследовали с помощью 10-сантиметровой визуальной аналоговой



Г.Д. Фадеенко

шкалы (ВАШ) (Маев И.В. и соавт., 2010). Для оценки диспноэ в условиях обычной дневной активности (activity of daily living) применялась шкала MMRC. Для оценки диспноэ во время физической нагрузки – шкала Борга. Для оценки функционального состояния кардиореспираторной системы определяли толерантность к физической нагрузке с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6-MWT) согласно стандартному протоколу.

С целью верификации диагноза и формы ГЭРБ проводилась верхняя эндоскопия с помощью видеэндоскопических систем Olympus GIF-V-70 и Fuginon WG-88FP. Больным также проводили рентгенографическое исследование органов грудной полости для исключения признаков органической патологии органов дыхания. Для исследования степени бронхиальной обструкции у всех больных первой (основной) группы изучали функцию внешнего дыхания (ФВД) с помощью аппарата Spirosom, Япония. Исследовали концентрацию мелатонина с помощью определения концентрации 6-сульфатомелатонина (6-COM) в утренней моче с использованием иммуноферментного анализа, а также сумму стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов в плазме венозной крови и в моче – фотометрическим методом на колориметре SPECOLL-11.

После проведения обследования всем больным назначали стандартную комплексную медикаментозную терапию, продолжительность которой составила 4 нед. При назначении терапии пользовались рекомендациями Монреальского консенсуса, 2006; Гштадского соглашения по лечению ГЭРБ, GOLD, 2008 г. (Vakil N. и соавт., 2007, Степанов Ю.М. и соавт., 2010) и МЗ Украины (приказ № 128 от 19.03.2007). В зависимости от схемы лечения пациенты основной группы были разделены на две подгруппы – 1а и 1б. Подгруппа 1а получала ингибитор протонной помпы (ИПП) пантопразол (Контролок) 40 мг/сут, стандартную терапию ХОЗЛ (β<sub>2</sub>-агонисты короткого и длительного действия, М-холинолитики, ингаляционные ГК и др.) и мелатонин 3 мг/сут. Подгруппа 1б получала пантопразол 40 мг в сутки и стандартную терапию ХОЗЛ. Курс лечения составил 4 нед. Пациенты группы сравнения получали пантопразол 40 мг/сут в течение 4 нед. После окончания курса терапии исследуемые пациенты подвергались повторному обследованию для контроля эффективности лечения через 1 и 6 месяцев.

Выбор пантопразола (Контролока) был обоснован прежде всего тем, что он оказывает минимальное воздействие на систему цитохрома P450, что в свою очередь обеспечивает более узкий спектр лекарственного взаимодействия по сравнению с другими представителями группы ИПП. Это качество пантопразола имеет приоритетное значение в лечении пациентов с коморбидной патологией. Кроме того, Контролок характеризуется быстрым наступлением клинического эффекта, длительным удержанием pH на целевом уровне, хорошей переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов.

Продолжение на стр. 48.