

На правах рукописи



Бойко Елена Юрьевна

**Клинико-патогенетическая характеристика бронхиальной астмы,
сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью,
дифференцированные подходы к лечению и медицинской реабилитации**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Моногарова Надежда Егоровна

Официальные оппоненты:

Белоглазов Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Ордена Трудового Красного знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, кафедра внутренних болезней № 2, заведующий кафедрой.

Ярцева Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии и профпатологии, доцент кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «30» июня 2025 г. в 12.30 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.01 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д.16, e-mail: ds21.2.400.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и с авторефератом на сайте <http://dnmu.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного
21.2.400.01
кандидат медицинских наук, доцент

совета



Ракитская Ирина
Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. На современном этапе бронхиальная астма (БА) рассматривается медицинским сообществом как глобальная проблема здравоохранения, имеющая важнейшие медико-социальные и экономические аспекты (Игнатова Г.Л. и др., 2019; Файзуллина, Р.М. и др., 2021). Это инвалидизирующее заболевание является одной из самых распространенных патологий органов дыхания неинфекционной этиологии (Авдеев С.Н. и др., 2018; Файзуллина Р.М. и др., 2021; Быстрицкая Е.В. и др., 2022). Несмотря на все достижения современной медицины, ведение больных БА остается непростой задачей, которая дополнительно усложняется в случае наличия у пациента коморбидной патологии, способной негативно влиять на течение и уровень контроля БА. На протяжении последних 30 лет особый интерес в этом плане представляет сочетание астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (Бродская О.Н., 2017; Федорова С.О. и др., 2018).

Наличие гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) способствует более тяжелому течению БА (Федорова С.О. и др., 2018; Derbak M. et al., 2017; Emilsson O.I. et al., 2016). В свою очередь бронхолегочный синдром лидирует среди всех экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ (Воротникова Н.А., 2022; Федорова С.О. и др., 2018). Взаимосвязь БА и ГЭРБ в разрезе формирования феномена взаимногоотягощения подтверждается рядом исследований. С одной стороны – это факторы, которые предрасполагают к возникновению и прогрессированию БА на фоне ГЭРБ, с другой – механизмы, способствующие появлению ГЭРБ у больных БА (Юренев Г.Л. и др., 2016). Их взаимодействие формирует замкнутый круг и объясняет суть феномена взаимоотягощения между ГЭРБ и БА (Воротникова Н.А. и др., 2022; Юренев Г.Л. и др., 2016). При этом патологический ГЭР выступает в роли триггера приступов БА, возникающих преимущественно в ночной период (Abdallah A. et al., 2017). ГЭР, согласно статистике, чаще встречается у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС дополнительно усугубляет ночные проявления БА за счет нейромедиаторных рефлекторной бронхоконстрикции, сопряженной с повторяющимися раздражениями верхних дыхательных путей во время храпа (Emilsson O.I. et al., 2016). Такое сочетание ухудшает контроль за течением БА, снижает качество жизни (КЖ) по всем шкалам опросника SF-36 (The Short Form-36) и способствует развитию депрессии.

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении клинических особенностей БА, сочетанной с ГЭРБ, и патогенетических механизмов, связывающих эти два заболевания, на сегодняшний день мы имеем лишь фрагментарную картину при отсутствии единого мнения в отношении причинно-следственных связей, и, следовательно, не располагаем четкими лечебно-диагностическими алгоритмами, учитывающими все нюансы коморбидности этих заболеваний. Улучшение диагностики и лечения сочетания БА и ГЭРБ является важной задачей на пути повышения КЖ и продолжительности жизни у пациентов с такой коморбидностью и достижения оптимального уровня комплаентности.

Степень разработанности темы исследования. В доступной литературе представлены сведения о распространенности, патогенезе и клиническом течении

БА и ГЭРБ, однако остается недостаточно изученным влияние указанной коморбидности на состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ), выраженность локального воспаления и эндогенной интоксикации (ЭИ), психосоматический статус и КЖ пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ. Отсутствуют данные, позволяющие оценить степень кардиоваскулярного риска, способного оказывать влияние на продолжительность жизни больных. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения рассматриваемой проблемы с целью повышения эффективности лечения коморбидных пациентов, улучшения уровня контроля БА, профилактики обострений ГЭРБ и медицинской реабилитации больных.

Цель работы – повышение эффективности лечения БА, сочетанной с ГЭРБ, исходя из клинико-патогенетических особенностей коморбидности этих заболеваний.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать особенности клинического течения и оценить уровень контроля БА, сочетанной с ГЭРБ.
2. Оценить наличие, выраженность и обратимость вентиляционных нарушений у пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ по данным спирометрии, бодиплетизмографии и пикфлоуметрии.
3. Изучить показатели сомнологического обследования пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ, для оценки индексов апноэ / гипопноэ и кардиоваскулярного риска.
4. Исследовать выраженность локального воспаления у больных с БА, сочетанной с ГЭРБ, путем определения оксида азота в выдыхаемом воздухе.
5. Оценить метаболический гомеостаз: состояние процессов перекисного окисления липидов, активность ферментов системы антиоксидантной защиты и метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ.
6. Изучить частоту, характер и клинико-эндоскопические особенности ГЭРБ у больных БА.
7. Исследовать качество жизни и психосоматический статус пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ.
8. Разработать патогенетически обоснованный комплекс персонифицированного лечения на основе использования современных лекарственных средств и их комбинаций для пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ и оценить его эффективность.
9. Патогенетически и клинически обосновать целесообразность включения в программу комплексного лечения пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ М-холиноблокатора (ипратропия бромид в составе комбинированного препарата фенотерол / ипратропия бромид), прокинетики – антагониста DA₂-рецепторов (домперидон), невсасываемого антацидного средства (Фосфалюгель) и селективного небензодиазепинового анксиолитика – фабомотизола (Афобазол).

Научная новизна исследования. В рамках проведенного исследования установлены возможности дальнейшего развития представления о клиническом течении БА, сочетанной с ГЭРБ. Получены новые данные, характеризующие клинические и лабораторно-инструментальные особенности сочетанного течения

БА и ГЭРБ. Изучена структура общей емкости легких (ОЕЛ), показатели сопротивления дыхательных путей, проходимость бронхов, а также наличие СОАС и степень кардиального риска по данным сомнологического обследования, что является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и эндотелиальной дисфункции. Впервые исследованы маркеры ЭИ у пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ, констатируется преобладание катаболических процессов над анаболическими у данной категории пациентов. Установлено присутствие в генезе ЭИ у обследованных пациентов с БА продуктов протеолитических реакций, в том числе соединений пептидной природы, содержащих ароматические аминокислоты. Применена бронходилатационная терапия, усиленная М-холиноблокатором (ипратропия бромид). Впервые изучено комплексное влияние персонифицированного лечения на клиническое и патогенетические показатели у больных БА, сочетанной с ГЭРБ, в частности на показатели локального и системного воспаления, состояние системы ПОЛ–АОЗ и КЖ коморбидных пациентов. Впервые продемонстрировано, что базисное лечение не устраняет проявления тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), которые негативно влияют на контроль заболевания и КЖ пациентов. В связи с этим на амбулаторном этапе в рамках медикаментозной реабилитации пациентам дополнительно был назначен небензодиазепиновый анксиолитик – фабомотизол.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны рекомендации по персонифицированному ведению пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ, на основе изученных клинических и патогенетических особенностей коморбидного течения этих заболеваний. Впервые изучены особенности показателей оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ. Установлена необходимость обследования верхних отделов пищеварительного тракта у больных БА с признаками ГЭРБ, включая внепищеводные проявления в виде ночных симптомов астмы. Обосновано проведение рациональной антисекреторной и антирефлюксной терапии у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ, что позволяет повысить эффективность назначаемой антиастматической терапии и способствует улучшению объективных показателей течения и контроля симптомов БА. Отмечена необходимость включения в реабилитационную программу пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ, а также больных БА без сопутствующей ГЭРБ фабомотизола с целью коррекции выявленных ТДР.

Методология и методы исследования. Методология настоящей диссертации заключается в логической организации научного исследования, последовательности его выполнения и рациональном использовании методов научного познания. Для реализации основной цели и решения сформулированных задач обследованы пациенты со средне-тяжелым и тяжелым течением БА, в том числе с БА, сочетанной с ГЭРБ, что позволило изучить особенности клинической картины, показателей ФВД, маркеров системного воспаления и АОЗ, а также оценить эффективность предложенного способа лечения. Использованные методы исследования включали: клинико-anamnestический (сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, изучение объективного статуса больных), анкетирование (выявление психосоматических нарушений: Госпитальная шкала тревожности и

депрессии (HADS), опросник Спилберга-Ханина, шкала Бека; оценка КЖ: опросник SF-36; валидизированная версия астма-контроль теста); биохимический (определение метаболитов оксида азота (МОА), показателей ПОЛ, АОЗ и ЭИ), иммунологический (общий иммуноглобулин Е), инструментальный (рентгенография, бронхоскопия, спирометрия, бодиплетизмография, пикфлоуметрия, сомнологическое обследование, электрокардиография, эхокардиография, эзофагофиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода и желудка и быстрым уреазным тестом, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе – FeNo) и статистических (математическая обработка полученных данных на IBM-совместимой ЭВМ Pentium II 450 Intel MMX Technology с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistic», рассчитанных на статистическую обработку медицинской информации – пакет Mathcad 7 Professional (Math Soft Inc.1997); вычисление средней арифметической (M), ее ошибки (m); оценка достоверности различий средних величин двух выборок по критерию Стьюдента (t) при нормальном распределении количественных показателей; определение коэффициента линейной корреляции (r) при изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени его силы; в остальных случаях – использование непараметрического Т-критерия Вилкоксона и U-Манна-Уитни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. БА, сочетанная с ГЭРБ, имеет более тяжелое течение, характеризуется большей частотой ночных приступов удушья и более значимыми нарушениями ФВД по сравнению с БА, протекающей без сопутствующей патологии пищевода.
2. При целенаправленном обследовании больных, страдающих БА, симптомы, типичные для ГЭРБ, выявляются практически у половины пациентов, при этом преобладающими в клинической картине при сочетании БА и ГЭРБ являются: симптом изжоги – типичное проявление ГЭРБ, и приступы кашля и удушья, связанные с горизонтальным положением тела и приемом пищи, – бронхолегочные симптомы ГЭРБ.
3. По данным сомнологического обследования коморбидное течение БА и ГЭРБ характеризуется более высокой степенью кардиоваскулярного риска по сравнению с БА без сопутствующей ГЭРБ.
4. Наличие сопутствующей ГЭРБ у больных БА способствует увеличению интенсивности локального воспаления по результатам определения оксида азота в выдыхаемом воздухе.
5. Для БА, сочетанной с ГЭРБ, по сравнению с БА без сопутствующей ГЭРБ характерна большая выраженность ЭИ с тенденцией к преобладанию катаболических процессов над анаболическими.
6. У пациентов с БА вне зависимости от наличия либо отсутствия сопутствующей ГЭРБ отмечается предрасположенность к развитию ТДР с преобладанием тревожной симптоматики, которая в большей степени обусловлена свойством личности, определяющим особенности реагирования на ситуацию, и в меньшей – собственно приспособительной реакцией на стрессовый фактор.

7. Включение в базисную терапию БА, сочетанной с ГЭРБ, М-холиноблокатора (ипратропия бромид), антисекреторных препаратов, прокинетиков и антацидных средств не только купирует симптомы ГЭРБ, но и снижает тяжесть проявлений БА, повышает эффективность лечения БА, улучшает показатели ФВД по данным спирометрии, бодиплетизмографии и пикфлуометрии, снижает потребность в бронхолитиках, способствует уменьшению выраженности локального воспаления и улучшению показателей системы «ПОЛ – АОЗ» и ЭИ.

8. Включение фабомотизола в программу медицинской реабилитации пациентов с БА и ГЭРБ, имеющих ТДР, способствует достоверному уменьшению выраженности психосоматических проявлений.

Личный вклад автора. Вклад автора является определяющим, поскольку автор принимал активное участие на всех этапах работы. Диссертант самостоятельно провел анализ современной отечественной и иностранной литературы по теме исследования, определила цели и задачи работы, разработала протокол исследования. Как практикующий клиницист, автор самостоятельно осуществляла набор больных в исследование, проводила оценку клинико-anamnestических данных, анкетирование больных, осуществляла лечение и динамическое наблюдение за больными. Автор самостоятельно систематизировала полученные данные, провела статистическую обработку, сопоставление данных и интерпретацию результатов исследования. Автор самостоятельно написал все главы диссертационной работы, сформулировала выводы и практические рекомендации. Основные результаты проведенного исследования были опубликованы в рецензируемых изданиях, а также представлены в виде докладов и лекций в рамках научно-образовательных мероприятий регионального, общероссийского и международного уровней.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов, представленных в диссертационном исследовании, определяется методологически обоснованным планированием и достаточным объемом клинического материала с использованием методов исследования, отвечающих поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на заседаниях общества пульмонологов ДНР (Донецк, 2017-2019); II и VI Международных медицинских форумах Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк 2018; Донецк, 2022); IV Съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2018); XII международной научно-практической конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Семей–Чита–Донецк, 2021); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы кардиологии» (Донецк, 2021); IV Международной научно-практической конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VIII Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие» (Донецк, 2022); симпозиуме «Актуальные вопросы внутренних болезней и

кардиологии в рамках VII Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2022).

Работа по теме диссертации, представленная на XXI научной конференции молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2022), была отмечена дипломом III степени.

Внедрение в практику результатов исследования. Научные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица и кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, кафедры внутренней медицины, эндокринологии, пульмонологии и аллергологии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России, а также в практическую деятельность профильных отделений медицинских учреждений ДНР: пульмонологического и гастроэнтерологического отделений ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина», терапевтического отделения ГБУ «Городская клиническая больница № 3 г. Донецка», городского гастроэнтерологического отделения ГБУ «Городская клиническая больница № 5 г. Донецка», пульмонологического отделения ГБУ «Городская клиническая больница № 23 г. Донецка», терапевтического отделения для восстановительного лечения пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС ГБУ «Городская клиническая больница № 5 г. Макеевки».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе: 9 статей, из которых 8 включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 171 страницах текста компьютерного набора и состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 4 разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 210 источников, иллюстрирована 57 рисунками и 13 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 130 пациентов. В зависимости от наличия сопутствующей ГЭРБ выборка больных БА была разделена на две группы. В I группу вошли 64 пациента (29 мужчин и 35 женщин в возрасте от 20 до 64 лет) с сочетанием БА и ГЭРБ, во II – 66 пациентов (30 мужчин и 36 женщин в возрасте от 21 до 63 лет) с БА без сопутствующей ГЭРБ. Длительность заболевания БА у всех обследованных пациентов с БА в среднем составила $12,2 \pm 2,09$ лет, при этом в I группе – $10,6 \pm 1,12$ лет, во II группе – $13,98 \pm 2,11$ лет. В контрольную группу вошли относительно здоровые лица – 31 человек (14 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 19 до 61 года без клинических и инструментальных признаков БА и ГЭРБ.

Средний возраст всех лиц, включенных в исследование, составил $42,0 \pm 11,94$ года, в том числе в I группе – $41,5 \pm 12,59$ года, во II группе – $42,7 \pm 11,16$ года, в группе контроля – $41,3 \pm 12,47$ года.

Общеклиническое обследование больных предполагало максимально полный сбор жалоб, изучение анамнестических данных и выявление изменений со стороны отдельных органов и систем посредством применения физикальных методов (осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация). При сборе анамнеза особое внимание уделялось особенностям развития симптомов БА, их длительности и чувствительности к назначавшимся ранее фармакотерапевтическим средствам. В качестве скринингового метода выявления сопутствующей ГЭРБ проводился тщательный расспрос пациентов с БА на предмет наличия у них жалоб, позволяющих заподозрить эту гастроэнтерологическую патологию: изжоги, отрыжки, затруднения при глотании, тошноты, тяжести и/или дискомфорта в эпигастрии, гиперсаливации во время сна, болей за грудиной, ночных приступов кашля и/или удушья, одышки на фоне употребления продуктов, стимулирующих появление или усиление симптомов ГЭРБ. Для диагностики ГЭРБ на этапе опроса осуществлялось анкетирование с помощью опросника Gastro Esophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ), валидизированного для русскоговорящего населения и доступного на территории России с 2013 г. (Кайбышева В.О. и др., 2013; Savarino E. et al., 2017; Лазебник Л.Б. и др., 2018).

Лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови, биохимический анализ крови (суммарный показатель МОА, нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), диеновые конъюгаты (ДК) и каталаза – спектрофотометр «Specord 200», 4 фракции молекул средней массы (МСМ): МСМ-238, МСМ-254, МСМ-260, МСМ-280, иммунологический анализ крови (общий Ig E), исследование аллергологического профиля (prick-тестирование аллергенами ООО «Иммунолог» (Винница, Украина)); инструментальные – обзорную рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (мультискановые компьютерные томографы «Toshiba Activion 64» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) и «Philips Brilliance 64» (Phillips Medical Systems, Нидерланды)), исследование ФВД (спирометрия с помощью компьютерного спирографа «MasterScope CT» (Eric Jaeger, Германия), бодиплетизмография на спирометрической системе «MasterScreen» («Viasys HealthCare GmbH», Германия) с соответствующими модулями), пикфлоуметрию (электронный пикфлоуметр «Vitalograph Asma-1» (Vitalograph, Ирландия)), пульсоксиметрию (аппарат «Ютасокси-200» (Utas, Украина)), сомнологическое обследование (аппарат SOMNOcheck micro CARDIO (Weinman, Германия)), бронхоскопию (фибробронхоскоп Olympus BF-TE2 (Япония)), ФЭГДС с биопсией и быстрым уреазным тестом (аппарат Olympus GiF-E3 (Olympus Medical Systems Corporation, Япония)), аэроионную pH-метрию желудочной секреции, исследование уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNo) (прибор NIOX MINO® (Aerocrine AB, Швеция)).

Для оценки КЖ пациентов использовали опросник Medical Outcomes Study 36-item short form health survey (SF-36), валидизированный для научно-исследовательской деятельности в России (Афанасьева Е.В., 2010). Выраженность

симптомов тревожного и депрессивного спектра оценивали скрининговым методом с помощью адаптированной русской версии Госпитальной шкалы тревожности и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), с целью определения реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) применяли валидизированный опросник Спилберга-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), для диагностики уровня депрессии – шкалу (тест-опросник) Бека (Beck Depression Inventory, BDI), для оценки контроля БА – русскоязычную валидизированную версию теста по контролю астмы (Asthma Control Test, АСТ).

Лечение больных БА осуществлялось в соответствии с международными стандартами GINA 2019/2022 и Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных БА. Лечение ГЭРБ проводилось согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ. Дальнейшее наблюдение за состоянием больных и их лечением (повторные госпитализации, объем терапии) осуществлялся путем привлечения больных в «Астма-школу», которая проводится в РКБ им. М.И. Калинина с 1998 г.

Для статистической обработки результатов исследования были применены базовые методы математической статистики, адекватные поставленным задачам: описательная статистика, парные и множественные сравнения. Обязательным этапом обработки результатов было изучение соответствия собранного статистического материала нормальному закону распределения. В случае отклонения эмпирического закона распределения от нормального использовались непараметрические методы анализа. Групповые показатели описательной статистики рассчитывали следующим образом: для нормального распределения – среднюю арифметическую величину (M), ошибку средней арифметической величины (m), стандартное отклонение (SD), минимум (min) и максимум (max) значений в выборке; для ненормального распределения определяли медиану (Me), нижний (q_{25}) и верхний квартили (q_{75}). Категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для сравнения показателей групп между собой использовали тест Манна-Уитни, для сравнения данных внутри групп – критерий Вилкоксона. С целью установления различия в группах сравнения по отдельным клиническим критериям рассчитывали H -критерий Крускала-Уоллиса. Во всех случаях в качестве критического уровня значимости принималось значение 0,05. Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В I группе ($n=64$) среднетяжелая БА была диагностирована у 41 пациента (64,06%), тяжелая – у 23 (35,94%); во II группе ($n=66$) – у 52 (78,79%) и 14 (21,21%) – соответственно. При исходной оценке уровня контроля БА с помощью опросника АСТ в I группе у 15 пациентов (23,44%) имело место частично контролируемое течение БА, у 49 (76,56%) – неконтролируемое течение БА; во II группе ($n=66$) – 27 (40,91%) и 39 (59,09%) – соответственно. В ходе анализа этих данных были отмечены достоверные различия ($p < 0,05$) при количественном сравнении случаев с частичным контролем и неконтролируемой БА в I и во II группах. Из 64 пациентов, вошедших в I группу у 58 (90,6%) с частотой 1 раз в неделю или чаще отмечалась изжога, у 56 (87,5%) – имели место ночные приступы кашля и/или удушья, у 42

(65,5%) – отрыжка, у 31 (48,4%) – гиперсаливация во время сна, у 28 (43,8%) – тяжесть и/или дискомфорт в эпигастрии. При анкетировании пациентов I группы с помощью опросника GerdQ средний балл составил $7,62 \pm 1,55$; при этом 36 опрошенных (56,2%) набрали ≥ 8 баллов. При проведении ФЭГДС у 54,7% пациентов I группы была диагностирована неэрозивная ГЭРБ, у 31,2% – эрозивная ГЭРБ, класс А по Лос-Анджелесской классификации, у 9,4% – эрозивная ГЭРБ, класс В. По результатам аэроионной рН-метрии желудочной секреции у 79,7% обследованных пациентов I группы регистрировалась гиперацидность, у 15,2% – нормацидность и у 5,1% – гипоацидность.

Исследование ФВД методами спирометрии и бодиплетизмографии было проведено 78 пациентам с БА: 40 больным с сочетанием БА и ГЭРБ – I группа; 38 пациентам с БА без сопутствующей ГЭРБ – II группа. Группу контроля составили 23 человека – относительно здоровые лица. По результатам спирометрии по показателям: ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) и мгновенным максимальным скоростям выдоха (МОС 25, МОС 50, МОС 75) достоверных различий между I и II группами выявлено не было ($p > 0,05$). При проведении бодиплетизмографии были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между I и II группами по показателям: Rtot, ITGV, RV и TLC. При этом среднее значение Rtot в I группе превысило аналогичные данные по группе контроля в 3,4 раза (рисунок 1). Согласно данным пикфлоуметрии у пациентов I группы отмечалось существенное снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) с увеличением суточной вариабельности ПСВ с достоверным ($p < 0,05$) отличием от данных, полученных во II группе.

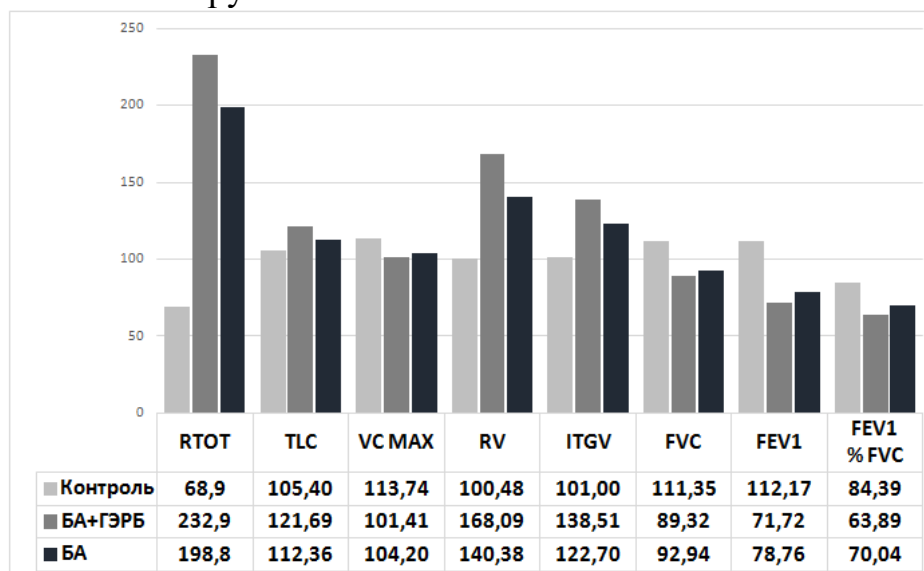


Рисунок 1 – Показатели бодиплетизмографии и спирометрии у обследованных по группам (% от должного)

Примечание: Rtot – сопротивление дыхательных путей, TLC – общая емкость легких, VCmax – максимальная жизненная емкость легких, RV – остаточный объем легких, ITGV – функциональная остаточная емкость легких, FVC – жизненная емкость легких, FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, FEV₁/FVC – индекс Тиффно.

Принимая во внимание тот факт, что у обследованных больных с сочетанным течением БА и ГЭРБ в 87,5% случаев имели место жалобы на ночные

приступы кашля и/или удушья, пациентам I группы дополнительно проводилось сомнологическое обследование. Показатели ночного респираторного мониторинга с пульсоксиметрией изначально оценивались в I группе и в группе контроля. Индекс апноэ/гипопноэ (АНИ) в I группе в среднем составил $8,35 \pm 1,02$ /ч, в контрольной – $4,07 \pm 0,85$ /ч ($p=0,0017$). Показатель средней частоты сердечных сокращений (ЧСС_{ср}) у всех обследованных находился в диапазоне от 49 до 83 уд./мин., без достоверных различий между I группой и группой контроля ($p=0,61$). При этом у 5% коморбидных пациентов в период апноэ были отмечены нарушения ритма сердечной деятельности. Индекс кардиального риска (CRI) в I группе в среднем составил $0,43 \pm 0,06$, что достоверно ($p=0,024$) отличалось от результатов контрольной группы. Показатель средней сатурации периферической крови у больных I группы был достоверно ниже ($p=0,00023$), чем в группе контроля. Индекс десатурации по результатам наших исследований у больных I группы в среднем составил $3,52 \pm 1,05$ эпизодов в час при колебаниях от 0,2 до 16,7 /ч; в контрольной группе – $1,68 \pm 0,57$ /ч с диапазоном от 0 до 11,5 /ч, но при этом несмотря на существенно превышающие показатели I группы над группой контроля, статистических отличий между ними выявлено не было ($p=0,13$). Учитывая полученные данные и патогенетическую взаимосвязь БА, ГЭРБ и СОАС, на следующем этапе было решено провести сравнительное исследование сомнологических показателей у пациентов трех групп: I – БА, сочетанная с ГЭРБ, II – БА без сопутствующей ГЭРБ, контроль – относительно здоровые лица.

В I группе средний показатель АНИ достоверно не отличался ($p=0,17$) от данных, полученных во II группе. В свою очередь, среднее значение АНИ во II группе имело статистически значимые различия ($p=0,013$) по сравнению с группой контроля. По показателю ЧСС_{ср} статистически значимых различий между I и II группами и контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$). По показателю CRI были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) при сравнении результатов, полученных в I и II группах, между собой и с группой контроля (рисунок 2). Показатель средней сатурации периферической крови у больных БА без сопутствующей ГЭРБ в среднем по группе составил $94,6 \pm 0,6$ % при минимальном значении 86% и максимальном – 98%. Статистически группы были неоднородны и показатели средней сатурации периферической крови были достоверно ниже у больных в I группе по сравнению с контрольной группой ($p=0,0019$). По индексу десатурации статистически значимых различий между I и II группами и контролем выявлено не было. Таким образом, показатели АНИ в I и II группах сравнения достоверно отличались от данных, полученных в контрольной группе ($p=0,024$ и $p=0,013$ – соответственно), без статистически значимых различий между группами больных БА. Показатель CRI был достоверно ($p=0,015$) выше у пациентов I группы по сравнению с II группой, что подтверждает нашу гипотезу о более тяжелом течении и высоком кардиоваскулярном риске у коморбидных пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ.

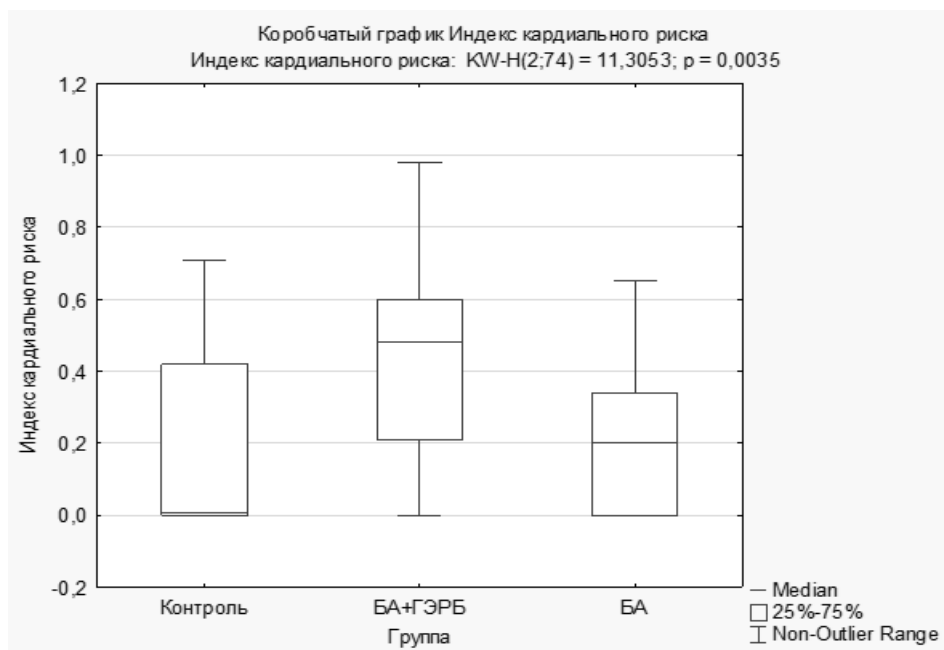


Рисунок 2 – Индекс кардиального риска (CRI) у обследованных по группам

С целью оценки выраженности локального воспаления дыхательных путей у пациентов исследовали уровень FeNo, который по результатам сравнительного анализа у обследованных пациентов I группы оказался в 3,6 раз выше, а у пациентов II группы – в 1,5 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. При сравнении данных по I и II группам между собой, было отмечено, что в I группе уровень FeNo, был достоверно ($p = 0,0053$) выше, чем во II.

Для оценки состояния системы «ПОЛ – АОЗ» изучалось суммарное содержание МОА (NO_2^- и NO_3^-), ДК и каталазы. Средние значения показателей МОА, ДК и каталазы у пациентов I и II групп не имели достоверных различий ($p > 0,05$), но по сравнению с группой контроля данные и по I, и по II группам имели статистически значимые отличия ($p < 0,05$). О выраженности ЭИ судили по содержанию различных фракций МСМ. Средние значения МСМ-238 и в I, и во II группах больных были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе контроля, при этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ данный показатель также оказался достоверно ($p = 0,002$) выше, чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ. Средний показатель МСМ-254 в I группе был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем во II группе и в группе контроля. В свою очередь во II группе по этому показателю статистически значимых различий по сравнению с группой контроля выявлено не было ($p = 0,118$). Среднее значение МСМ-260 во всех группах оказалось в пределах референсных значений, но при этом у больных I группы этот показатель был достоверно выше, чем у пациентов с БА без сопутствующей ГЭРБ ($p = 0,009$) и статистически значимо отличался от данных в группе контроля ($p < 0,05$). Также достоверные различия ($p = 0,003$) были выявлены между II группой и группой контроля. При изучении показателя МСМ-280, относящегося к анаболической фракции МСМ, статистически значимые различия ($p < 0,05$) были выявлены при сравнении средних данных в I и II группах, а также при сравнении их с группой контроля (рисунок 3).

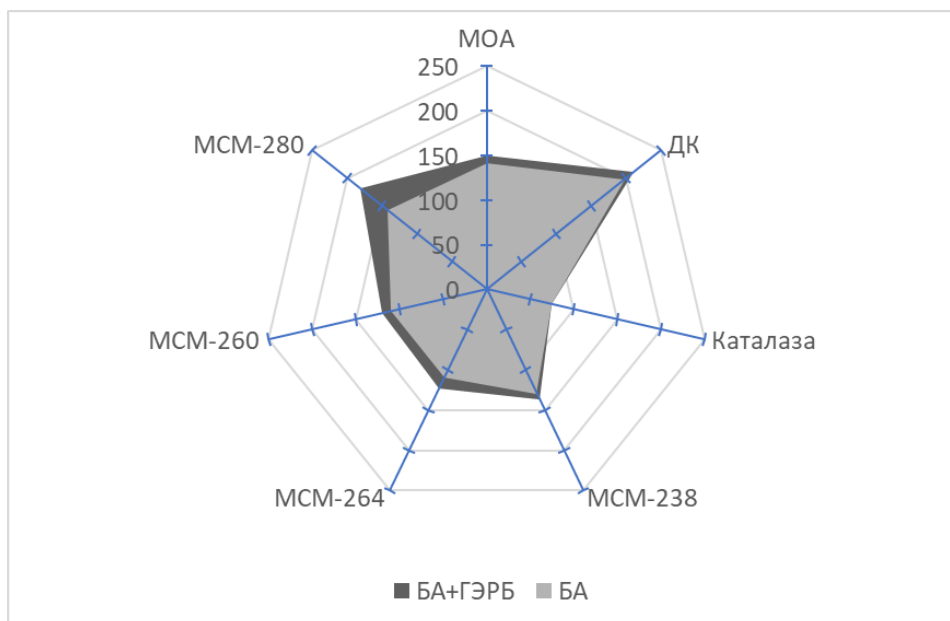


Рисунок 3 – Степень отличий средних показателей системы «ПОЛ – АОЗ» и ЭИ в крови пациентов с БА по группам в сравнении со значениями верхней границы нормы, которые приняты за 100% (%)

При анализе анкеты КЖ SF-36 у пациентов с БА I и II групп по всем шкалам отмечались более низкие показатели и физического, и психического компонентов здоровья по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ по всем восьми показателям имели место достоверные различия по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ.

В соответствии с результатами анкетирования по шкале HADS тревожные и/или депрессивные расстройства были выявлены у 101 пациента (88,5%) из 114 обследованных больных БА (I группа + II группа), в том числе: сочетание тревоги и депрессии – у 29 (25,4%), тревога – у 65 (57,0%), депрессия – у 7 (6,1%). Средний показатель тревожной симптоматики (подшкала HADS-A) в I группе составил $9,48 \pm 1,35$ балла, во II – $8,79 \pm 1,77$ балла; средний показатель депрессивной симптоматики (подшкала HADS-D) – $7,23 \pm 1,34$ балла и $6,82 \pm 2,32$ балла – соответственно. В обеих группах средний балл по подшкале HADS-A соответствовал субклиническому течению тревожных расстройств. Средний балл по подшкале HADS-D в I группе указывал на наличие субклинических депрессивных расстройств, во II группе находился в пределах референсных значений. При этом достоверные различия между I и II группами были выявлены только по подшкале HADS-A ($p = 0,03$). По сравнению с группой контроля в обеих группах отмечались достоверные ($p < 0,05$) различия по всем показателям.

Для решения вопроса о том, была ли тревога у обследованных пациентов обусловлена свойствами их личности или данное состояние послужило ответом психики на стрессовый фактор (на заболевание), использовали опросник Спилберга-Ханина. Согласно данным, полученным с помощью этого теста, в обеих группах больных БА отмечалось преобладание ЛТ над РТ. И в I, и во II группе степень выраженности ЛТ была расценена как высокая и в I группе была достоверно выше, чем во II ($p = 0,008$). Среднее значение РТ по группам пациентов

с БА не имело статистически значимых различий ($p=0,189$) и соответствовало умеренной степени выраженности симптомов.

Выраженность депрессивной симптоматики по шкале Бека в I группе в среднем составила $10,15 \pm 3,40$ балла, во II – $9,56 \pm 4,07$ балла. Достоверных различий между I и II группами выявлено не было ($p=0,168$). Средний показатель указывал на преобладание легкой степени депрессии в обеих группах, которая, тем не менее, способна влиять на восприятие и качество лечения БА (Заложных П.Б., 2015). В целом, полученные данные позволяют говорить о предрасположенности больных БА к ТДР с превалированием тревожной симптоматики. При этом более высокие показатели ЛТ у больных I группы могут быть расценены как психологический преморбид кислотозависимых заболеваний и служить одним из факторов развития и прогрессирования ГЭРБ, которая, в свою очередь, дополнительно утяжеляет течение БА.

Принимая во внимание данные клинического исследования с лабораторно-инструментальной диагностикой и результаты ретроспективного анализа медицинской документации, предоставленной пациентами, нами было решено усилить терапию БА пациентов I группы М-холиноблокатором (ипратропия бромид в составе комбинированного препарата Беродуал (фенотерола гидробромид 500 мкг / ипратропия бромид 250 мкг): ингаляционно через небулайзер 2 раза в сутки в течение 10), прокинетиком – антагонистом DA2-рецепторов (домперидон по 10 мг 3 раза в день), невсасывающимся антацидным средством (Фосфалюгель по 1 саше (16 г) 3-4 раза в день). Для лечения ГЭРБ в качестве антисекреторного препарата назначался рабепразол, дозировка и продолжительность приема которого определялась выраженностью клинических проявлений ГЭРБ и наличием / отсутствием эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного канала. Минимальная продолжительность антисекреторной терапии составила 4 нед. с использованием стандартной дозы рабепразола – 20 мг в сутки. Пациенты II группы получали терапию БА в соответствии с международными стандартами (GINA 2019/2022) и Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных БА.

После курса лечения у всех пациентов, принявших участие в исследовании, отмечалось улучшение общего самочувствия, снижение частоты и продолжительности приступов удушья и надсадного сухого кашля, уменьшение выраженности одышки, в I группе также – регрессирование пищеводных и внепищеводных симптомов ГЭРБ. Об уменьшении выраженности респираторного синдрома при коморбидности БА и ГЭРБ судили по урежению эпизодов надсадного сухого кашля и приступообразной одышки, которое имело место у 49 (76,6%) пациентов. У 12 (18,8%) больных этой группы сохранилась потребность в употреблении КДБА до 2-3-х раз в дневное время суток и 1-2-х раз ночью.

Положительная динамика в отношении уменьшения проявлений ГЭРБ была отмечена у всех пациентов I группы. После окончания первого месяца лечения полностью устранены данные симптомы были у 36 (56,2%) пациентов. Всего проявления ГЭРБ по истечении 1 месяц лечения отмечались у 28 (43,8%) пациентов I группы, при этом выраженность симптомов уменьшилась у 25 из них

(89,3%). При этом в большей степени проводимая терапия оказала влияние на такие симптомы ГЭРБ, как изжога, боль за грудиной, тошнота / рвота.

При контрольном спирометрическом исследовании пациентов I группы, проведенном через 1 месяц после начала лечения, был отмечен статистически значимый ($p < 0,05$) прирост показателей ФВД по сравнению с исходными значениями. Средние значения составили: ФЖЕЛ – $96,1 \pm 3,2\%$ от должного, ОФВ₁ – $77,5 \pm 6,3\%$ от должного, индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) – $82,6 \pm 1,7\%$ от должного, МОС 25 – $73,8 \pm 3,2\%$ от должного, МОС 50 – $67,1 \pm 4,6\%$ от должного, МОС 75 – $57,8 \pm 9,45\%$ от должного. В отношении показателей бодиплетизмографии также наблюдалась положительная динамика: через 1 месяц после начала терапии у пациентов I группы отмечалось некоторое увеличение V_{Cmax}: среднее значение составило $106,1 \pm 4,1\%$ от должного, однако разница по сравнению с исходными данными была недостоверна ($p = 0,132$). Показатели RV и ITGV у пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ достоверно снизились до $109,3 \pm 6,5\%$ от должного ($p = 0,003$) и $106,6 \pm 4,1\%$ от должного ($p = 0,041$) – соответственно. Среднее значение R_{tot} при контрольном обследовании пациентов основной группы составило $103,4 \pm 3,2\%$ и статистически значимо ($p = 0,0054$) отличалось от исходных данных по этой группе. Достоверно улучшились и показатели пикфлоуметрии. Среднее значение ПСВ у больных с коморбидностью БА и ГЭРБ увеличилось с $51,5 \pm 2,51\%$ от должных величин до $83,1 \pm 3,15\%$ ($p = 0,035$); суточная вариабельность уменьшилась с $35,7 \pm 2,83\%$ до $15,5 \pm 1,62\%$ от должного.

Было также отмечено статистически значимое ($p = 0,009$) снижение уровня FeNO в среднем по группе до $19,4 \pm 3,02$ ppb, наблюдалась положительная динамика сывороточных показателей состояния системы ПОЛ, исходные значения которых на момент начала исследования выходили за пределы референсных и достоверно ($p < 0,05$) отличались от соответствующих показателей в контрольной группе. По истечении 1 месяц после начала лечения среднее значение МОА в I группе составило $4,33 \pm 2,45$ мкмоль/л, что было достоверно ниже ($p = 0,0011$) по сравнению с исходными значениями в данной группе. Статистически значимо также изменилось среднее значение ДК, которое снизилось до $2,41 \pm 1,09$ Е/мл. Это позволяет говорить об уменьшении активности свободнорадикальных процессов, рассматриваемых как важное патогенетическое звено воспалительных процессов при БА (Цветикова Л.Н. и др., 2017) и ГЭРБ (Буторин Н.Н. и др., 2015). При изучении уровня каталазы, фермента АОЗ, в I группе была отмечена тенденция к повышению данного показателя на фоне лечения, среднее значение которого составило $17,66 \pm 3,02$ мкат/л. Проводимая терапия также оказала положительное влияние на показатели всех исследуемых фракций МСМ: МСМ-238 нм, МСМ-254 нм, МСМ-260 нм и МСМ-280 нм, однако статистически значимые различия ($p < 0,05$) были определены только по показателям МСМ-238 нм и МСМ-280 нм.

При контрольном анкетировании пациентов основной группы с помощью опросника SF-36 было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение большинства показателей КЖ, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. Достоверное ($p < 0,05$) улучшение отмечалось по всем показателям, за исключением показателя боли: он также улучшился, составив в среднем $43,23 \pm 5,76$ балла, однако его изменение не было расценено как

статистически значимое ($p=0,15$). Значения остальных показателей были следующими: ФФ – $62,85 \pm 1,28$ балла; РФФ – $60,08 \pm 1,01$ балла; ОЗ – $53,41 \pm 1,03$ балла; Ж – $54,76 \pm 0,88$ балла, СФ – $68,43 \pm 0,78$ балла; РЭФ – $61,74 \pm 1,13$ балла; ПЗ – $59,75 \pm 0,96$ балла.

В связи с тем, что на фоне комплексной терапии, назначенной пациентам с БА, сочетанной с ГЭРБ, не было отмечено достоверных изменений в плане выраженности ТДР, на этапе разработки программы медицинской реабилитации было принято решение дополнительно назначить селективный небензодиазепиновый анксиолитик – фабомотизол (Афобазол), учитывая его доказанную клиническую эффективность и отсутствие негативного влияния на противоастматическую терапию (Семионенкова Н.В. и др., 2012). Препарат применяли в дозе 10 мг 3 раза в сутки, спустя 1 месяц проводилось контрольное исследование с помощью психометрических шкал: HADS, Спилберга-Ханина, Бека. При контрольном исследовании среднее значение по подшкале HADS-A составило $6,58 \pm 2,57$ балла (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги) и статистически значимо ($p=0,0013$) отличалось от исходных данных по этой группе (см. таблицу).

Таблица – Динамика выраженности ТДР у пациентов I группы на фоне включения в состав комплексной терапии фабомотизола, $M \pm m$ (балл)

Шкала	I группа (БА+ГЭРБ) (n=48)		
	Исходное значение	Контроль через 1 мес. после начала исследования	Контроль через 1 мес. после начала приема фабомотизола
HADS			
HADS-A	$9,48 \pm 1,35$	$8,92 \pm 3,12$	$6,58 \pm 2,57 *$
HADS-D	$7,23 \pm 1,34$	$6,46 \pm 2,38$	$6,08 \pm 1,98$
Опросник Спилберга-Ханина			
ЛТ	$54,81 \pm 11,76$	$51,24 \pm 12,01$	$35,12 \pm 8,46 *$
РТ	$37,23 \pm 8,82$	$35,86 \pm 9,05$	$28,74 \pm 7,43 *$
Шкала	$10,15 \pm 3,40$	$9,17 \pm 4,39$	$7,68 \pm 2,57$

Примечание. * – разница по сравнению с исходными показателями достоверна ($p < 0,05$).

Средний показатель по подшкале HADS-D также улучшился, снизившись до $6,0 \pm 1,98$ балла (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги депрессии), однако эти изменения были недостоверны ($p=0,12$). Не наблюдались статистически значимые различия ($p=0,098$) и при сравнении данных исходного и контрольного ($7,68 \pm 2,57$ балла – признаки депрессии отсутствуют) анкетирования по шкале депрессии Бека. В ходе анализа результатов анкетирования по опроснику Спилберга-Ханина были отмечены достоверные улучшения средних показателей ЛТ ($p=0,007$) и РТ ($p=0,075$), которые составили $35,12 \pm 8,46$ и $28,74 \pm 7,43$ балла – соответственно. Таким образом, на фоне лечения Афобазолом (фабомотизол) у больных с сочетанным течением БА и ГЭРБ было отмечено достоверное уменьшение выраженности тревожных расстройств, которые изначально были более выражены по сравнению с депрессивными нарушениями.

ВЫВОДЫ

1. Течение БА при ее сочетании с ГЭРБ способствует ухудшению контроля над астмой, утяжелению симптоматики заболевания и увеличению потребности в короткодействующих бронхолитиках.

2. Клиническая картина ГЭРБ у пациентов с БА достаточно многообразна и включает как пищеводные, так и внепищеводные проявления ГЭРБ, среди которых преобладают изжога (типичный симптом ГЭРБ), и приступы кашля и удушья, связанные с горизонтальным положением тела и приемом пищи (бронхолегочные симптомы ГЭРБ). При эндоскопическом исследовании пищевода у больных с коморбидностью БА и ГЭРБ более, чем в 50% случаев диагностируется катаральный (неэрозивный) рефлюкс-эзофагит.

3. Согласно результатам исследования ФВД, у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ наблюдаются более выраженные обструктивные изменения и отмечается существенное повышение показателей сопротивления дыхательных путей по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ.

4. Результаты ночного респираторного мониторинга с пульсоксиметрией указывают на достоверное повышение кардиоваскулярного риска при наличии у пациентов с БА сопутствующей ГЭРБ на фоне увеличения индекса апноэ/гипопноэ.

5. Наличие у больных БА сопутствующей ГЭРБ оказывает влияние на выраженность локального воспаления, что объективно подтверждается повышением уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

6. Для БА, сочетанной с ГЭРБ, по сравнению с БА без сопутствующей ГЭРБ характерна большая выраженность ЭИ с тенденцией к преобладанию катаболических процессов над анаболическими.

7. У пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ отмечаются более низкие показатели и физического, и психического компонентов здоровья по сравнению с группой контроля и группой больных БА без сопутствующей ГЭРБ. Существенное снижение показателя жизненной активности служит фактором повышенного риска развития депрессивных состояний, ассоциированных с соматическим статусом пациентов, что объясняет низкую субъективную оценку ими общего состояния здоровья и собственного психического здоровья.

8. У пациентов с БА вне зависимости от наличия или отсутствия ГЭРБ отмечается предрасположенность к развитию ТДР с превалированием тревожной симптоматики, которая в большей степени обусловлена свойством личности, определяющим особенности реагирования на ситуацию, и в меньшей – собственно приспособительной реакцией на стрессовый фактор.

9. Включение в программу комплексного лечения пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ М-холиноблокатора (ипратропия бромид в составе комбинированного препарата фенотерол/ипратропия бромид), прокинетики – антагониста DA₂-рецепторов (домперидон) и невсасывающегося антацидного средства (Фосфалюгель) оказывает положительное влияние на клиническое течение сочетанных заболеваний, способствует улучшению показателей ФВД,

восстановлению баланса в системе «ПОЛ – АОЗ» и повышению КЖ (согласно анкетированию с помощью опросника SF-36).

10. Назначение фабомотизола в рамках медикаментозной реабилитации больных с сочетанным течением БА и ГЭРБ способствует достоверному уменьшению выраженности тревожной и депрессивной симптоматики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Повышение степени кардиоваскулярного риска по данным полисомнологического исследования свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у коморбидных пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ, что может потребовать дополнительного дообследования с целью выявления изменений, угрожающих развитием сердечно-сосудистых катастроф.

2. Выявление типичных и атипичных симптомов ГЭРБ у пациентов с БА требует проведения дообследования на предмет выявления указанной коморбидной патологии, а при ее обнаружении – расширения терапии с включением антисекреторной и антирефлюксной терапии, антацидных средств.

3. Наличие ТДР у пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ, требует назначения препаратов по типу фабомотизола, селективного небензодиазепинового анксиолитика.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности функциональных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью по данным бодиплетизмографии / Н.Е. Моногарова, **Е.Ю. Бойко**, Е.В. Семендяева, К.Н. Бородий, А.И. Бубнова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т.27, № 2. – С. 63-70 [**ВАК; РИНЦ**].

2. Оценка контроля и подходы к лечению больных бронхиальной астмой, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н.Е. Моногарова, **Е.Ю. Бойко**, К.Н. Бородий, Т.В. Закомолдина, Д.Ф. Шевченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т.27, № 3. – С. 87-96 [**ВАК; РИНЦ**].

3. Анализ маркеров воспаления, окислительного стресса и эндогенной интоксикации у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н.Е. Моногарова, **Е.Ю. Бойко**, К.Н. Бородий, Е.В. Семендяева, Ю.В. Забазнова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 4 (172). – С. 22-32 [**ВАК**].

4. Клиническая характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой / Н.Е. Моногарова, **Е.Ю. Бойко**, К.Н. Бородий, Д.С. Дубовик, Ю.В. Забазнова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т.26, №1. – С. 39-43 [**ВАК, РИНЦ**].

5. Синдром обструктивного апноэ у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н.Е. Моногарова, **Е.Ю. Бойко**, Е.В. Семендяева, К.Н. Бородий, Е.Ю. Забазнова, Д.Ф. Шевченко,

Э.Н. Станиславская // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.25, № 4. – С. 360-364 [ВАК, РИНЦ].

6. Тревожно-депрессивные расстройства у больных бронхиальной астмой при наличии коморбидной патологии / Н.Е. Моногарова, **Е.Ю. Бойко**, К.Н. Бородий, Е.В. Семендяева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т.27, № 4. – С. 53-58 [ВАК; РИНЦ].

7. Изучение показателей эндогенной интоксикации у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н.Е. Моногарова, **Е.Ю. Бойко**, К.Н. Бородий, Е.Д. Якубенко // Крымский терапевтический журнал. – 2023. – № 1. – С. 63-67 [ВАК, РИНЦ].

8. Изменение показателей функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанным течением бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни под влиянием комплексной бронхолитической терапии / Моногарова Н.Е., Момот Н.В., **Бойко Е.Ю.**, Бородий К.Н., Семендяева Е.В. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2023. – № 94. – С. 94-102 [ВАК, РИНЦ].

9. Результаты сомнологического обследования пациентов с заболеваниями органов дыхания при наличии коморбидных состояний / Н.Е. Моногарова, Е.В. Семендяева, К.Н. Бородий, **Е.Ю. Бойко**, А.А. Зейналова, Т.В. Закомолдина // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты: XII Междунар. науч.-практ. интернет-конференция / Забайкал. гос. ун-т; отв. ред. С.Т. Кохан. – Чита: Забайкал. гос. ун-т, 2021. – С. 199-209.

10. **Бойко Е.Ю.** Влияние сопутствующей патологии на течение и контроль бронхиальной астмы (БА) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) / **Е.Ю. Бойко** // сборник материалов IV Съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. – Ставрополь, 2018. – С. 88.

11. Нарушение функции дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / **Е.Ю. Бойко**, И.А. Бубнова, Н.Е. Моногарова, Ю.В. Забазнова, Е.Р. Цирковская // Сборник трудов конгресса «XXX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания с международным участием»: под ред. акад. А.Г. Чучалина, М. :ДизайнПресс, 2020. – С. 9-10.

12. Respiratory dysfunction in patients with asthma in combination with gastroesophageal reflux disease / N.E. Monogarova, **E.Y. Boyko**, Y.V. Zabaznova, A.V. Semendyaeva // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – №SI-1.1. Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины: Материалы международной научно-практической конференции. – Самарканд, 2022. – С. 132.

13. Обсуждение результатов сомнологического обследования пациентов с патологией легких / Н.Е. Моногарова, Е.В. Семендяева, К.Н. Бородий, Д.Ф. Шевченко, **Е.Ю. Бойко**, Ю.В. Забазнова // Сборник трудов конгресса «XXXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания с международным участием»: под ред. акад. А.Г. Чучалина, М. :ДизайнПресс, 2022. – С. 50.

14. Синдром обструктивного апноэ сна в практике гастроэнтеролога / Н.Е. Моногарова, Ю.В. Забазнова, К.Н. Бородий, **Е.Ю. Бойко**, Н.С. Джоджишвили

// Сборник научных трудов по материалам I Международной научно-практической конференции «Современный взгляд на проблемы внутренней медицины». – Курск, 2022. – С. 147-150 **[РИНЦ]**.

15. Клинико-функциональные нарушения у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / **Е.Ю. Бойко**, Д.Ф. Шевченко, А.Ю. Цюкало // Материалы XXI научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. Изд-во: ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации : Владикавказ, 2022. – С. 56-61 **[РИНЦ]**.

16. Особенности клинического течения бронхиальной астмы при наличии коморбидной патологии / Н.Е. Моногарова, К.Н. Бородий, **Е.Ю. Бойко**, Е.В. Семендяева, Л.В. Небесная // Материалы VI Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь». – Донецк, 2022. – С. 98-99.

17. Оценка влияния фабомотизола на выраженность тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы / Н.Е. Моногарова, **Е.Ю. Бойко**, К.Н. Бородий, Н.Н. Канана // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2022. – №3-4. – Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии»: Санкт-Петербург, 2022. – С. 28 **[РИНЦ]**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ	— антиоксидантная защита
БА	— бронхиальная астма
ГЭРБ	— гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДК	— диентовые конъюгаты
ЛТ	— личностная тревожность
МОА	— метаболиты оксида азота
МОС	— мгновенная максимальная скорость выдоха
МСМ	— молекулы средней массы
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за первую секунду
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПОС	— пиковая объемная скорость выдоха
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
Ровыд	— резервный объем выдоха
РТ	— реактивная тревожность
СОАС	— синдром обструктивного апноэ сна
ТДР	— тревожно-депрессивные расстройства
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ЭИ	— эндогенная интоксикация
АСТ	— Asthma Control Test (тест по контролю астмы)
АНИ	— индекс апноэ / гипопноэ
AI	— индекс апноэ
CRI	— индекс кардиального риска
FeNo	— оксид азота в выдыхаемом воздухе
HI	— индекс гипопноэ
ITGV	— функциональная остаточная емкость легких
NO ₂ ⁻	— нитриты
NO ₃ ⁻	— нитраты
Rtot	— общее бронхиальное сопротивление
RV	— остаточный объем легких
TLC	— общая емкость легких
VCmax	— максимальная жизненная емкость легких