

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Моногарова Надежда Егоровна

Донецк 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ГЭРБ) НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (обзор литературы).....	14
1.1 Эпидемиология, клиника и основные звенья патогенеза БА и ГЭРБ...	14
1.2 Современные подходы к лечению больных БА и ГЭРБ.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Общая характеристика обследованных больных.....	41
2.3 Методы исследования и математическая обработка полученных результатов.....	44
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БА, СОЧЕТАННОЙ С ГЭРБ.....	67
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БА, СОЧЕТАННОЙ С ГЭРБ.....	78
4.1 Оценка функциональных нарушений у обследованных групп больных (спирометрия, бодиплетизмография, пикфлоуметрия).....	78
4.2 Оценка показателей сомнологического обследования у обследованных групп больных.....	87
4.3 Изучение диагностической и прогностической значимости исследования маркеров локального воспаления у больных БА, сочетанной с ГЭРБ.....	99
4.4 Оценка диагностической и прогностической значимости исследования показателей эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у больных БА, сочетанной с ГЭРБ.....	101
4.5 Характеристика качества жизни больных БА, сочетанной с ГЭРБ....	110

4.6 Оценка взаимовлияния БА, сочетанной с ГЭРБ, и тревожно-депрессивных расстройств.....	113
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БА, СОЧЕТАННОЙ С ГЭРБ...	116
5.1 Влияние персонифицированной терапии БА и ГЭРБ на клинические проявления коморбидных заболеваний.....	116
5.2 Влияние персонифицированной терапии БА и ГЭРБ на показатели функции внешнего дыхания.....	118
5.3 Влияние персонифицированной терапии БА и ГЭРБ на маркеры воспаления и показатели эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов.....	120
5.4 Влияние персонифицированной терапии БА и ГЭРБ на качество жизни коморбидных пациентов.....	121
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С БА, СОЧЕТАННОЙ С ГЭРБ.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	126
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На современном этапе бронхиальная астма (БА) рассматривается медицинским сообществом как глобальная проблема здравоохранения, имеющая важнейшие медико-социальные и экономические аспекты [40; 65; 126]. Это инвалидизирующее заболевание является одной из самых распространенных патологий органов дыхания неинфекционной этиологии [5; 31; 126]. Однако 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) [26; 128]. Во-первых, это связано с тем, что частота встречаемости ГЭРБ среди пациентов с БА достигает 70-80% [64]: начало XXI века ознаменовалось пиком роста ГЭРБ во всем мире [6; 25; 56; 59; 72; 78; 154], в Российской Федерации, по данным российского многоцентрового исследования «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ), распространенность этого заболевания в разных городах страны составляет от 11,6 до 23,6 % [101]. Во-вторых, наличие гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) способствует более тяжелому течению БА и формированию ее «рефлюкс-индуцированного» варианта [128; 165; 166]. В свою очередь бронхолегочный синдром лидирует среди всех экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ [39; 128]. Согласно исследованиям, на долю поражений респираторного тракта приходится от 43 % до 75 % всех внепищеводных симптомов, сопряженных с наличием ГЭР [128].

Взаимосвязь БА и ГЭРБ в разрезе формирования феномена взаимного отягощения подтверждается рядом исследований [1; 2; 78; 128; 150; 166; 171]. В литературе рассматриваются два основных механизма возникновения приступов БА на фоне ГЭРБ. В первом случае речь идет о развитии бронхоспастического синдрома как ответной реакции на попадание в просвет

бронхов рефлюктанта (рефлюксная теория), во втором – об индуцировании приступов удушья вследствие стимуляции вагусных рецепторов, расположенных в дистальной части пищевода (рефлекторная теория) [136]. БА, в свою очередь, также способна оказывать негативное влияние на течение ГЭРБ. Прежде всего, это связано с увеличением градиента давления между грудной клеткой и брюшной полостью, а также с расслаблением нижнего пищеводного сфинктера (НПС) на фоне эпизодов бронхоспазма [86]. Таким образом, патогенетические аспекты сопряженности ГЭРБ и БА имеют две стороны. Первая – это факторы, которые предрасполагают к возникновению и прогрессированию БА на фоне ГЭРБ, вторая – механизмы, способствующие появлению ГЭРБ у больных БА [150]. Их взаимодействие формирует замкнутый круг и объясняет суть феномена взаимоотношения между ГЭРБ и БА [39; 150], который, в частности, позволяет рассматривать ГЭРБ как важный предиктор, оказывающий влияние на тяжесть течения БА [128]. При этом патологический ГЭР выступает в роли триггера приступов БА, возникающих преимущественно в ночной период [151]: установлено, что в среднем у 75 % астматиков, по крайней мере, раз в неделю наблюдаются приступы кашля и свистящего дыхания по ночам.

В целом, механизмов, приводящих к ночным обострениям астмы несколько: повышение парасимпатического тонуса, циркадные гормональные изменения, уменьшение легочных объемов во время сна, усиление секреции муцинов, и ГЭР, который, согласно статистике, чаще встречается у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС дополнительно усугубляет ночные проявления БА за счет нейромедиаций рефлекторной бронхоконстрикции, сопряженной с повторяющимися раздражениями верхних дыхательных путей во время храпа [165]. 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. Коморбидное течение БА и ГЭРБ сопровождается повышенной потребностью в ингаляционных бронхолитиках (на 13,8 %) и отрицательно сказывается на функции легких [1;

15; 39]. Согласно результатам исследований, наличие ГЭР у больных БА усугубляет нарушения вентиляционной способности лёгких, что подтверждается данными спирометрического исследования и пикфлоумониторинга [165]. Также доказана высокая корреляция приступов удушья с эпизодами кислотного рефлюкса, обнаружена четкая зависимость показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и суточной вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ) от степени тяжести повреждения пищевода, обусловленного ГЭРБ [78].

К сожалению, 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, который способен оказывать влияние на продолжительность жизни данной категории 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 исследования – 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 персонализированного 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), прокинетика – антагониста DA₂-рецепторов (домперидон), невсасывающегося 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, 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, констатировано 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 в составе комбинированного препарата фенотерол/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 персонализированному 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 сочетанным течением БА и ГЭРБ, которая 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 фибромотизола 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: клиничко-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 T-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 превалирующими 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 превалированием 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, прокинетики 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 пикфлоуметрии, снижает потребность в бронхолитиках, а также 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 регрессии 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-

анамнестических 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.

ГЛАВА 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (обзор литературы)

1.1 Эпидемиология, клиника и основные звенья патогенеза бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Бронхиальная астма (БА), согласно определению Global Initiative for Asthma (GINA 2014–2022), представляет собой гетерогенное заболевание, как правило, характеризующееся наличием хронического воспаления дыхательных путей, в котором принимает участие целый ряд клеточных элементов, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, приводящей к повторным эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, обычно ночью или ранним утром. Эти эпизоды связаны с генерализованной бронхиальной обструкцией различной выраженности, обратимой спонтанно или под действием лечения [4; 181; 183]. Основа возникновения БА – повышенная чувствительность дыхательных путей к различным раздражителям, под действием которых возникают и усиливаются отёк слизистой оболочки бронхов, скопление слизи в их просвете и бронхоспазм.

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о неуклонном росте частоты встречаемости этого заболевания [22; 31; 35; 55; 61; 66; 189; 200]. К сентябрю 2021 г., по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество больных БА во всем мире достигло 350 млн. человек [181]. К 2025 г. это число, как прогнозируют эксперты, увеличится до 400 млн. [103; 114; 125]. Официальная статистика Минздрава России показывает, что ежегодно, начиная с 2014 г., в Российской Федерации отмечается 7%-ный прирост показателя заболеваемости БА [101]. Прямые затраты российского

здравоохранения, связанные с лечением БА, составляют около 8,5 млрд. рублей, а на суммарные (прямые и непрямые) затраты, связанные с этим заболеванием, приходится около 0,75 % от всего бюджета здравоохранения Российской Федерации [22]. Экономический ущерб от болезни выше, чем от ВИЧ и туберкулеза, вместе взятых (данные ВОЗ и Российского респираторного общества) [172; 205]. Ежегодно умирают около 20-30 человек на 1 млн. населения страны, и примерно 10% из них – лица в возрасте до 40 лет [104].

При этом увеличивается число больных БА, страдающих сопутствующей внелегочной патологией, которая способна значительно ухудшать степень контроля астмы. В 2016 г. Panek M. et al. в проведенном исследовании представили данные об эпидемиологии, коморбидности и факторах риска астмы, имеющие прямые клинические последствия для больных. У пациентов встречались ринит и аллергия, липидные расстройства, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), но значительно чаще ГЭРБ и неврологические заболевания были факторами риска астмы. Именно ГЭРБ, подчеркивают ученые, является самым важным фактором риска астмы, включая её тяжелую форму. В России, согласно статистике, 54 % взрослых и 30 % детей имеют неконтролируемое течение БА [4; 7; 120; 149], которое, в том числе, зависит и от сопутствующих заболеваний, в число которых входит ГЭРБ. По литературным данным, в настоящее время ГЭРБ рассматривается в качестве триггера или сочетанного заболевания при БА у 75 % больных [13; 14; 208]. Среди пациентов с БА частота встречаемости ГЭРБ составляет 70-80 %, что обуславливает её более тяжёлое течение и формирование «рефлюкс-индуцированной» БА. Согласно данным многоцентрового исследования МЭГРЕ (многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России»), распространенность ГЭРБ колеблется от 11,6 % до 23,67 % в различных регионах страны [46; 101]. По результатам эпидемиологических исследований, использовавших опросник и количественный критерий Клиники Мэйо, показано, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10-20 %, в

странах Азии – 5 %, в Турции – 20 %, в странах Южной Америки – 10 % [70; 79; 80].

Проблеме ведения коморбидных пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ в настоящее время уделяется большое внимание как отечественными, так и зарубежными специалистами. Одним из ключевых моментов в этом вопросе является феномен «взаимоотягощения» указанных заболеваний. Несмотря на то, что изучением патогенетических механизмов, связывающих БА и ГЭРБ, исследователи занимаются уже не одно столетие, на современном этапе мы имеем лишь фрагментарную картину, а, следовательно, не располагаем четкими лечебно-диагностическими алгоритмами, учитывающими все нюансы коморбидности этих заболеваний. Большинство ученых придерживается мнения, что ГЭР играет ключевую роль в развитии приступов БА, другие полагают, что первопричина кроется в наличии у пациента астмы, приводящей к ГЭРБ. Некоторые исследователи и вовсе рассматривают ГЭР у этой категории больных как проявление эозинофильного эзофагита [11]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные заставляют нас искать более глубокие патогенетические взаимоотношения между БА и ГЭРБ.

Нельзя не отметить, что ГЭРБ, как самостоятельная нозологическая единица, получила официальный статус в 1997 г. на Международном конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в г. Генвале (Бельгия). С того времени термин «ГЭРБ» заменил существовавшие понятия «рефлюкс-эзофагит» и «рефлюксная болезнь» [67; 78]. Пик роста ГЭРБ во всем мире пришелся на начало XXI века. Как показывают эпидемиологические исследования, симптомы заболевания выявляются у 21-40 % взрослого населения США и жителей Западной Европы [78; 175; 190]. Увеличение заболеваемости ГЭРБ явилось основанием провозгласить на 6-й Европейской гастроэнтерологической неделе (г. Бирмингем, 1997) лозунг: «XX век – век язвенной болезни, XXI – век ГЭРБ» [78]. По данным многоцентрового исследования АРИАДНА основным симптомом заболевания – изжога выявляется у 59,7 % россиян, из них у 22,7 % – не реже 2-3 раз в неделю и у 16 % – ежедневно [109]. Помимо классических проявлений,

ГЭРБ нередко сопровождается развитием ряда внепищеводных проявлений [75], среди которых на первый план выходят бронхолегочные нарушения. При этом воспалительный процесс могут вовлекаться как верхние, так и нижние дыхательные пути, что нередко приводит к бронхообструктивным заболеваниям (рефлюкс-индуцированная астма, ХОБЛ) [28-29; 34; 110; 128; 150; 177]. Высокая распространенность ГЭРБ в популяции и наличие нетипичных клинических проявлений, которые зачастую приводят к ошибкам в диагностике и малоэффективному лечению, делает ГЭРБ актуальной проблемой современной гастроэнтерологии и клинической медицины, в целом [18; 69].

В настоящее время накоплено достаточное количество фактического материала, свидетельствующего о том, что заболевания гастродуоденальной зоны являются наиболее часто встречающейся внелегочной висцеральной патологией, вносящей существенный вклад в формирование феномена взаимоотношения. Эпидемиологические исследования показали более частую встречаемость ГЭРБ у пациентов с БА (Long M.D., Shaheen N.J., 2017). Как свидетельствует ряд исследований, от 43 % до 75 % от всех экстраэзофагеальных проявлений составляют поражения респираторного тракта [116; 186]. D.E. Shaw et al. (2015), T. Shirai et al. (2015) в результате проведенных исследований установили, что пациенты с тяжелой формой астмы имели ГЭР, пониженную функцию легких, более высокий уровень тревоги и депрессии, низкое КЖ [87; 90; 99; 111]. Исследователи отмечают, что на долю поражений респираторного тракта приходится от 43 % до 75 % всех экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ. В свою очередь эпидемиологические исследования показывают более частую встречаемость ГЭРБ у пациентов с БА [200; 201]. Микроаспирация, сопряженная с ГЭР, который весьма характерен для пациентов с тяжелой астмой, может быть причиной развития не только эпизодов удушья, но и хронического бронхита, повторных пневмоний, легочного фиброза, а также апноэ [10; 152; 165].

ГЭРБ является наиболее распространенным кислотозависимым заболеванием, характеризующимся высоким уровнем рецидивирования,

существенно снижающим КЖ пациентов (в 25-50 % случаев заболевания требуется применение кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни) [107]. Наиболее часто встречающаяся форма ГЭРБ – неэрозивная, на её долю приходится около 60 % всех случаев заболевания [84; 128]. Вместе с тем именно эта форма ГЭРБ наиболее часто сопровождается внепищеводными проявлениями заболевания, что затрудняет ее диагностику [85; 193].

Патологический ГЭР рассматривается в качестве триггера приступов БА, возникающих преимущественно в ночной период [151]. В среднем у 75 % астматиков, по крайней мере, раз в неделю наблюдаются приступы кашля и свистящее дыхание по ночам. Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал W. Osler в 1892 г. Микроаспирация в результате ГЭР может стать причиной развития таких состояний, как хронический бронхит, повторные пневмонии, легочный фиброз, эпизоды удушья, апноэ [43; 44; 165]. Механизмов, приводящих к ночным обострениям астмы несколько: повышение парасимпатического тонуса, циркадные гормональные изменения, уменьшение легочных объемов во время сна, усиление секреции муцинов, и, конечно, ГЭР, который чаще встречается у пациентов с СОАС. СОАС, в свою очередь, усугубляет ночные проявления БА за счет нейромедиаторной рефлекторной бронхоконстрикции, сопряженной с повторяющимися раздражениями верхних дыхательных путей во время храпа [165].

ГЭРБ играет важную роль в возникновении хронического кашля. Кашель рефлюксной природы, согласно Монреальскому соглашению (2005) относится к внепищеводным синдромам с установленной связью с ГЭРБ. В исследовании «МЭГРЭ» выявлено, что «частые» симптомы ГЭРБ в 22,9% случаев ассоциированы с хроническим кашлем [155; 160; 178]. Хронический кашель – наиболее частый симптом, требующий амбулаторного лечения, одними из причин которого являются проблемы верхних дыхательных путей, астма, ГЭР. В «Руководстве по менеджменту рефлюкс-кашлевого синдрома», опубликованного в журнале «Chest», предложен клинический профиль для

прогнозирования вероятности кашля вследствие ГЭР. Проведенные исследования показывают, что пациенты в 91 % случаев будут отвечать на антирефлюксную терапию уменьшением кашля [36; 174]. Точный механизм возникновения этого феномена по-прежнему является предметом обсуждения. Следует понимать, что даже слабокислые рефлюксы могут значительно усиливать кашель у пациентов с ГЭРБ. В связи с этим наличие у больного хронического необъяснимого кашля требует пристального внимания клинициста и использования новых возможностей диагностики [32; 204].

Механизм микроаспирации вызывает интерес исследователей уже многие годы [89]. Защита против легочной аспирации включает в себя координацию глотательного рефлекса и закрытие голосовой щели во время глотания. Состояние верхнего пищеводного сфинктера и перистальтика пищевода определяют развитие микроаспирации при ГЭР. При непосредственном длительном контакте забрасываемого содержимого возможно повреждение слизистой оболочки дыхательных путей, ведущее к развитию бронхоспазма и увеличению выработки бронхиального секрета. При транзитном контакте аспирируемого содержимого возможна стимуляция кашлевого рефлекса. В развитии кашля в данном случае играет роль вовлечение специальных фарингиальных рецепторов [76; 77; 179]. При этом выделяют следующие респираторные симптомы: 1) длительный ночной кашель; 2) постоянное покашливание, особенно утром; 3) рецидивирующий ларингит (прежде всего, у детей первого года жизни); 4) рецидивирующий бронхообструктивный синдром, повторные пневмонии, ателектазы в легких; 5) развитие апноэ и синдрома внезапной смерти; 6) ГЭРБ, регистрируемая более, чем у половины пациентов с БА [16; 17].

На самом деле вопрос о связи между БА и ГЭР имеет многовековую историю. Еще в 1204 г. Mosheh ben Maimon в своем «Трактате об астме» отметил связь между приемом пищи, горизонтальным положением и хрипами в груди. В 1776 г. N.R.V. Rosenstein в учебнике по педиатрии применил термин «желудочный кашель». Такой кашель особенно вероятен при приеме большого

объема пищи. В 1802 г. W. Heberden в трактате по истории медицины упомянул о том, что у многих людей дыхание затруднено после еды. В 1892 г. W. Osler в руководстве «Принципы и практика медицины» обратил внимание на особенности диеты при БА и рекомендовал не ложиться, «пока не переварится пища». Он даже проанализировал патогенез нарушений дыхания после приема обильного количества еды и отметил, что имеют значение два механизма: прямое раздражение слизистой оболочки бронхов и рефлекторные влияния из желудка. Этот же автор впервые зафиксировал приступ удушья после приема пищи. G.W. Bray в 1934 г. писал: «Диетические неосторожности у некоторых пациентов могут привести к астматическим приступам». В 1946 г. E. Mendelson описал случай бронхоспазма, вызванного аспирацией желудочного содержимого в бронхи. R. Belsey в 1960 г. заметил, что «пациенты с ГЭРБ склонны к выраженной легочной патологии». В 1967 г. H.C Urschal и D.L. Paulson сообщили, что более 60 % больных, оперированных по поводу ГЭРБ имеют легочные симптомы [43].

В систематическом обзоре Губергриц Н.Б. с соавт. (2014) указано, что у взрослых больных БА симптомы ГЭРБ имеют место в 59 % случаев, повышенная частота кислых гастроэзофагальных рефлюксов – в 51 % случаев, диафрагмальная грыжа – также в 51 % случаев, эндоскопические признаки эзофагита – в 37 % случаев [43]. 41 % больных БА имеют рефлюкс-ассоциированные легочные симптомы. В обзоре Европейского респираторного общества указано, что при наблюдении за больными БА в течение 5-10 лет ночные рефлюксные симптомы были независимыми факторами риска дебюта БА у 16191 пациента [147; 165]. ГЭРБ рассматривают как существенный фактор риска, провоцирующий обострение БА, а также как ключевой фактор при трудно контролируемой БА [164; 195]. В клинических исследованиях (А. Б. Кривошеев, А. Д. Куимов, П. П. Хавин, Т.В. Борисова) также отмечено, что ГЭРБ была частой сопутствующей патологией у больных БА и была диагностирована в 63,2 % случаев. ГЭРБ у больных БА выявлялась при целенаправленном обследовании, при этом в 95,8 % случаев обнаруживались эндоскопически

позитивные формы болезни (катаральный или эрозивный эзофагит, недостаточность кардии). Напротив, в общей популяции населения в 30-50 % случаев эндоскопические признаки ГЭРБ не выявляются [44-46]. У больных БА, ассоциированной с ГЭРБ, была выявлена сердечно-сосудистая (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония) и эндокринная (ожирение и расстройства углеводного обмена) патология, а в клинической картине наблюдалось возникновение и доминирование у части пациентов ночных и ранних утренних приступов удушья.

В проведенном исследовании M. Derbak, O. Boldizhar, Y. Sirchak et al. (2017) [166] о влиянии ГЭРБ на течение БА и эффективность антирефлюксной терапии в лечении сочетанной патологии было отмечено более тяжелое течение БА, которое сопровождалось достоверным снижением основных показателей внешнего дыхания, активацией воспалительного процесса (преимущественно аллергического характера воспаления с высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте) и повышением уровня интерлейкина 4 в крови. Частота госпитализации пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ была в 2 раза выше, чем у больных изолированной БА.

Больные с рефлюкс-ассоциированной БА, отвечающие на антирефлюксную и антисекреторную терапию, представляют собой особый фенотип БА, но в настоящее время не существует надежного диагностического теста или биомаркера, позволяющего выявить таких пациентов [108; 133; 134; 185].

В опубликованных клинических исследованиях выделяют следующие бронхообструктивные нарушения у пациентов с ГЭРБ: раздражение рефлюксатом нервных окончаний в стенке пищевода и стимуляция вагусных рецепторов, микроаспирация и реже – макроаспирация рефлюксата в бронхиальное дерево, повреждение рефлюксатом слизистой оболочки бронхов с развитием в нем вагус-опосредованного воспаления [60; 140; 197].

В настоящее время широко дискутируется вопрос о роли ГЭРБ как патогенетического фактора в развитии заболеваний бронхолегочной системы

(БА, хронический кашель, аспирационные пневмонии и др.). Легочные проявления рассматриваются в качестве основной «маски» ГЭРБ [74], при этом ГЭРБ может просто сочетаться с легочной патологией, маскировать и/или усугублять ее течение. Также обсуждаются возможные патогенетические механизмы, обуславливающие указанные выше взаимосвязи. Один из них обусловлен развитием более активного воспалительного процесса в дыхательных путях на фоне заброса желудочного содержимого в просвет бронхов [95]. Подтверждением патогенетической роли ГЭРБ в развитии БА являются исследования ряда ученых по введению через интраназальный зонд в нижние отделы пищевода соляной кислоты, метахолина и капсаицина, что приводило к ухудшению бронхиальной проходимости (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) более, чем на 20 %) и увеличению реактивности дыхательных путей. Бронхоконстрикция в ответ на введение в пищевод соляной кислоты развивается вследствие выброса тахикинина и вовлечения тахикининовых NK_1 - и NK_2 -рецепторов. Раздражение пищевода, гортани и бронхов рефлюксатом у больных ГЭРБ приводит к выбросу сенсорными нейронами некоторых пептидных субстанций (субстанция Р, нейрокинин А, брадикинин), вызывающих нейроэндокринное воспаление в бронхиальной стенке и бронхоконстрикцию [98; 203]. Рефлюксат может приводить также к истончению альвеолярных перегородок, нарушению продукции сурфактанта и значительному снижению диффузной способности легких [48; 129]. Больные БА имеют повышенный тонус парасимпатической нервной системы и, соответственно, гиперхолинергический ответ на раздражители. Провоцируемый вдыханием метахолина бронхоспазм усиливает расслабление НПС и количество эпизодов ГЭР у данной категории пациентов [130; 131].

Другой механизм связан со стимуляцией вагусных рецепторов дистальной части пищевода, оказывающей воздействие на выраженность бронхиальной гиперреактивности и, вследствие этого, усугубляющей имеющиеся обструктивные нарушения [132]. Y.L. Xiao et al., используя пищеводную рН-

метрию, продемонстрировали увеличение частоты ГЭР, влекущее за собой приступы удушья у 8 пациентов с БА [178]. Т. Wright et al. продемонстрировали значительное снижение насыщения крови кислородом и O_2FV_1 у пациентов с БА при орошении дистальной части пищевода слабым раствором HCl . Spaulding и соавт. экспериментально показали, что орошение дистальной части пищевода раствором кислоты ведет к повышению сопротивления дыхательных путей. Эффект бронхоконстрикции более выражен у пациентов с рефлюкс-эзофагитом, что свидетельствует о значимости воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода в патогенезе приступов удушья. Данные о выраженности бронхоконстрикторного эффекта у пациентов с рефлюкс-эзофагитом указывают на возможность вовлечения в патологический механизм вагусных рецепторов при наличии воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода. Ряд авторов высказывают предположение о наличии специфических рецепторов повреждения слизистой оболочки пищевода, так называемых ноцицепторов. Эта теория, вероятно, может объяснить, почему физиологический рефлюкс не приводит к кашлю, приступам удушья [144; 145]. Возникающий в результате ГЭР кашель в какой-то мере можно расценить как активацию легочных защитных механизмов. Вместе с тем, кашель ведет к повышению внутригрудного давления, усугубляя патологический рефлюкс и вновь запуская механизм активации вагусных рецепторов [155].

Существует мнение о том, что в большинстве случаев патология гастродуоденальной системы патогенетически не связана с БА и лишь 25 % этих заболеваний имеют патогенетическую связь с БА [149; 153]. Такой подход не учитывает тесное взаимоотношение слизистых дыхательной системы и верхнего этажа желудочно-кишечного тракта, объединенных общностью эмбрионального развития, кровоснабжения, нейрогуморального обеспечения, имеющих единую иммунологическую основу, филогенетически обусловленное морфологическое сходство и универсальность строения и реакций [148].

Отмечая возможные причины развития ГЭРБ у больных БА, можно выделить следующие: 1) повреждение слизистой оболочки пищевода

продуктами дегрануляции и выброса иммуннокомпетентных и эндокринных клеток; 2) воздействие на слизистую оболочку пищевода эозинофильных протеинов; 3) повышение внутрибрюшного давления при кашле, удлинении выдоха, приступах удушья; 4) нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, недостаточность привратника и дуоденогастральный рефлюкс; 5) слабость нижнего и верхнего пищеводного сфинктеров и недостаточность кардии; 6) грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; 7) повреждение рефлюксатом слизистой оболочки пищевода; 8) снижение пищеводного клиренса и резистентности слизистой оболочки пищевода; 9) использование в лечении БА антиастматических лекарственных средств, приводящих к слабости пищеводных сфинктеров. Посредниками в развитии ГЭРБ могут служить: астма-индуцированное воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК), желудка и пищевода, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны и нарушения ее моторно-эвакуаторной функции [9; 38; 48; 50; 51].

Совет экспертов Российского респираторного общества (РРО) и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) опубликовал в 2019 г. ясный и доступный алгоритм первичной диагностики БА для врачей первичного звена для улучшения диагностики и лечения больных БА в реальной клинической практике [46]. GINA 2021/2022 рекомендует применять только препараты, содержащие в своем составе ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Это относится ко всем группам пациентов с астмой любого течения, как для применения по необходимости (этапы 1 и 2), так и для непрерывной терапии (этапы 3-5), вне зависимости от маркеров [181]. При постановке диагноза БА рекомендует опираться на полное обследование пациента, включающее анамнестические данные, физикальный статус, радиологию, скрининговые опросники, спирометрию, а в особых случаях – и дополнительные специальные методы исследования [91; 138; 170; 181]. При подозрении на связь симптомов с ГЭРБ обоснованным представляется проведение эндоскопии и рН-метрии. Необходимо помнить, что почти у четверти больных, страдающих одновременно ГЭРБ и БА, ГЭРБ имеет

эндоскопически негативную форму. Все это указывает на важность детального расспроса пациента на наличие у него клинических проявлений ГЭРБ. Особенно это касается больных с неконтролируемой астмой, у которых на фоне адекватной базисной терапии продолжают сохраняться ночные астматические симптомы [140; 158; 186].

«Золотым стандартом» диагностики рефлюкс-эзофагита на современном этапе является фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода. Эндоскопический метод позволяет выявить отек и гиперемию слизистой оболочки пищевода, ее эрозивно-язвенные поражения. Гистологическое исследование биоптата позволяет точно определить наличие и степень выраженности воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода [17]. Наиболее популярна среди гастроэнтерологов модифицированная классификация рефлюкс-эзофагита по Savary-Miller [199].

Современные исследователи отмечают наиболее распространенные методы диагностики ГРЭБ такие, к которым относится эзофаготонимография (манометрия), позволяющая оценить тонус НПС и состояние моторной функции желудка [15; 18; 50]. В настоящее время применяется компьютеризированное измерение тонуса НПС. Манометрическим признаком ГЭРБ служит изменение характера сокращений пищевода и самого сократительного комплекса (снижение амплитуды, увеличение продолжительности сокращений, неправильная форма сократительного комплекса). С введением в клиническую практику метода 24-часовой (суточной) рН-метрии, которая позволила наиболее точно диагностировать гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы, стало возможным изучение корреляции, связанной со снижением рН в пищеводе, между патологией верхнего отдела пищеварительного тракта и появлением респираторных нарушений [82].

Мониторирование рН может осуществляться в сочетании с другими методами исследования, например, оценкой ФВД, полисомнографией [3; 82]. Еще один метод выявления ГЭРБ – сцинтиграфия пищевода. Для проведения

тестирования используют коллоид сульфата технеция. Тест считается чувствительным и специфичным. Задержка в пищеводе изотопа более чем на 10 мин указывает на замедление эзофагеального клиренса. Кроме того, тест информативен для оценки эвакуации желудочного содержимого. В ряде случаев метод позволяет зафиксировать рефлюкс-индуцированную микроаспирацию [52]. Рентгенография пищевода фиксирует заброс контрастного вещества из желудка в просвет пищевода, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Классически диагностика ГЭРБ у больных БА основана на традиционных методах, но проведение ФЭГДС и рН-метрии может быть затруднено из-за провокации бронхоспазма. Большинство авторов считают, что суточный рН-мониторинг является одним из точных исследований как для подтверждения, так и для исключения взаимосвязи между ГЭРБ и БА [37]. По данным различных авторов, распространенность патологического ГЭР среди больных БА (результаты 24-часовой рН-метрии) колеблется от 33 % до 90 %. При сочетании БА с ГЭРБ заболевание порой принимает упорное, рецидивирующее течение, не поддающееся стандартной терапии. В исследовании особенностей ГЭРБ у пациентов с БА было показано, что у данной категории больных наблюдаются низкие показатели антирефлюксного барьера и перистальтическая дисфункция пищевода [14]. Клинически при коморбидности БА и ГЭРБ чаще всего [4; 14] выявляются следующие симптомы: изжога (90 %), отрыжка воздухом (75 %), боль за грудиной (20 %), тяжесть в эпигастральной области (65 %), избыточная саливация во время сна (70 %), кашель на фоне диспепсии (80 %), одышка вследствие употребления продуктов, прием которых стимулирует появление / усиление симптомов ГЭРБ (45 %). Кроме того, у 85 % больных БА возможны и ночные симптомы ГЭРБ, а у 55 % – рефлюкс-ассоциированные симптомы БА [14; 187].

В популяционном исследовании, выполненном в США, была установлена большая частота БА у лиц с симптомами ГЭРБ (11,6 %) по сравнению с таковыми без проявлений ГЭРБ (7,9 %). Кроме того, у 25,7 % больных БА была

диагностирована ГЭРБ, что превышает показатели в общей обследованной популяции (19,8 %) [56; 175]. При изучении распространенности различных симптомов и морфологических изменений пищевода у больных ГЭРБ, в сочетании с БА, патологический ГЭР был выявлен у 65 % больных, рефлюкс-эзофагит – у 42 % обследованных [108]. В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о том, что ГЭР в ряде случаев способен не только выступать в роли триггера БА, но и может отягощать течение БА [14; 18; 50]. Наличие сопутствующей ГЭРБ ассоциируется с более тяжелым течением БА и ХОБЛ. Отмечается, что риск развития БА и ХОБЛ у пациентов с эзофагитами и стриктурами пищевода в 2 раза превосходит таковой в контрольной группе здоровых лиц [46].

Сочетание БА и ГЭРБ ухудшает контроль за течением БА, снижает КЖ по всем шкалам опросника SF-36, способствует развитию депрессии. Наличие изжоги, как признака ГЭРБ, у пациентов с БА сопровождается повышенной потребностью в ингаляционных бронхолитиках (на 13,8 %) и отрицательно сказывается на функции легких [15]. По результатам исследования ГЭРБ у больных БА усугубляет нарушения основных спирометрических показателей (ЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно, МОС 75), а также пикфлоуметрических показателей (ПСВ, суточная вариабельность ПСВ); кроме того, выявляется высокая корреляция приступов удушья с эпизодами кислотного рефлюкса, обнаруживается четкая зависимость показателей ФВД (ОФВ₁, МОС75, МОС50, МОС25), ПСВ и суточной вариабельности ПСВ от степени тяжести повреждения пищевода. Группа больных с сочетанием БА и ГЭРБ чрезвычайно гетерогенна в отношении, как клиники астмы, так и ее взаимосвязи с ГЭРБ.

И.В. Маев и соавт. (2015) провели исследование нарушения иммунного ответа в легких при БА, ГЭРБ и при сочетании этих заболеваний. Эти изменения во многом определяются нарушенным репрограммированием альвеолярных макрофагов. Анализ спектра цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и продуцируемых макрофагами при БА, ГЭРБ и их сочетании подтвердил гипотезу, что нарушения иммунных ответов в легких при этих

заболеваниях связаны с нарушением репрограммирования альвеолярных макрофагов. Полученные данные также указывают на то, что терапию воспалительного компонента при этих заболеваниях необходимо проводить с учетом специфичности цитокиновой структуры иммунного ответа и фенотипической неоднородности иммунных клеток [17].

В ходе исследования, проведенного Ю.В. Евсютиной и соавт. (2015), была выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительного цитокина интерлейкина 8 и частотой рецидивирования эрозивного эзофагита. Показано, что с увеличением сывороточной концентрации данного интерлейкина пропорционально возрастает число рецидивов эрозивного эзофагита в течение двух лет, несмотря на проводимое лечение. По результатам исследования установлено, что интерлейкин 8, обнаруживаемый в системном кровотоке, может быть использован в качестве маркера, предопределяющего течение ГЭРБ [57; 113].

Продолжается обсуждение вопроса о роли *Helicobacter pylori* в развитии ГЭРБ [169]. На согласительном совещании «Маастрихт-3» (Флоренция, 2005 г.) было отмечено, что инфицирование желудка *Helicobacter pylori* не является основной причиной ГЭРБ и, на сегодняшний день, нет убедительных данных о влиянии эрадикации на благоприятное течение этого заболевания. При этом мнения различных исследователей в этом вопросе противоречивы. Основными аргументами являются постулируемый сдвиг иммунных ответов *Helicobacter pylori* с Т-хелпера-2 на поляризацию Т-хелпера-1. Утверждение о том, что *Helicobacter pylori* защищает от ГЭРБ, довольно неполно, необходимы дальнейшие исследования для выяснения возможной связи [191; 194].

Есть данные о сочетанном течении ГЭРБ и БА у беременных. Авторы приходят к выводу, тяжесть ГЭРБ значительно выше у беременных, страдающих астмой [180].

Таким образом, сочетание заболеваний легких и болезней органов пищеварения остается сложной для решения проблемой, требующей

дальнейшего изучения с участием не только пульмонологов, но и гастроэнтерологов, патофизиологов.

1.2 Современные представления о лечении больных БА и ГЭРБ

Наличие двух и более заболеваний у конкретного пациента требует уточнения отдельных патогенетических звеньев и, на этом основании, разработки адекватной терапии. Одной из проблем при сочетанной патологии является полипрагмазия, когда врачом проводится попытка коррекции всех или большинства звеньев патогенеза и назначения лекарственных препаратов в полном объеме. В большинстве случаев можно достичь не клинического улучшения состояния больного, а появление новой симптоматики, ухудшающей прогноз заболевания. Избежать полипрагмазии можно в ситуации определения общих звеньев патогенеза заболеваний и подбора терапии, которая в равной степени обеспечит контроль или коррекцию выявленных нарушений.

В последние годы особую актуальность приобретает проблема лечения больных с сочетанием двух и более заболеваний, в том числе страдающих БА и ГЭРБ [1; 15; 53], не только в связи с увеличением количества пациентов с этой коморбидной патологией, оказывающей в результате негативное воздействие на течение заболевания, но и из-за целого ряда нерешенных вопросов, связанных с назначением одновременно целого ряда медикаментозных средств, направленных на устранение клинических симптомов как основного, так и сопутствующего заболеваний [55; 158].

В соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА [46; 162; 181] для лечения астмы используются бронхолитические препараты короткого и пролонгированного действия, глюкокортикостероиды и муколитические препараты [70]. Для лечения ГЭРБ, согласно Маастрихскому консенсусу-5, используют антациды, антисекреторные препараты и прокинетики [107; 117].

На сегодняшний день считается, что БА и ГЭРБ являются двумя сопутствующими заболеваниями, которые могут провоцировать обострение друг друга [139; 171; 176; 196]. Целый ряд работ [96; 97; 116] доказывает, что многие препараты, назначаемые для лечения БА (β_2 -агонисты, М-холинолитики, глюкокортикостероиды и пр.), способны оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, снижать тонус НПС, замедлять перистальтику пищевода, то есть провоцировать развитие ГЭРБ, замыкая, тем самым, порочный круг формирования патогенетической цепи этой сочетанной патологии [86]. Следовательно, подбор лекарственных препаратов при лечении больных с коморбидной патологией требует в каждом случае персонифицированного подхода с учетом не только клинических проявлений болезни, но и общих патогенетических факторов формирования основной и сопутствующей патологии, среди которых важное место отводится нарушениям метаболических процессов, тесно связанных, в свою очередь, с модификацией образа жизни и дисфункцией нейроэндокринной и иммунной систем, чему сегодня уделяется особое внимание в современных рекомендациях и локальных терапевтических протоколах [16; 102; 103; 182].

Основные цели терапии БА – предупреждение и устранение приступов этого заболевания, включая клинические симптомы, ассоциируемые с ГЭРБ (при сочетании указанных заболеваний), которые возможны у больных и вне приступа удушья, предотвращение ухудшения состояния пациентов, уменьшение вероятности появления побочных эффектов и осложнений. При разработке персонифицированного лечения больных с сочетанием БА и ГЭРБ необходимо помнить о наличии феномена «взаимоотягощения» этих заболеваний. БА, по мнению некоторых исследователей, приводя к развитию и поддержанию желудочно-пищеводного рефлюкса вследствие возрастания градиента давления между грудной и брюшной полостями, утяжеляет ГЭРБ, а ГЭРБ, в свою очередь, провоцирует и усугубляет клинику БА. Назначенная при этом терапия астмы (β_2 -агонисты, теофиллины, ИГКС) утяжеляет течение ГЭРБ. ИГКС и β_2 -агонисты, особенно без использования спейсера, попадая в желудок,

усугубляют имеющуюся патологию пищевода. Метилксантины усиливают клинику ГЭРБ за счет потенцирования слабости нижнего пищеводного кольца, а более выраженный рефлюкс, в свою очередь, вновь усиливает бронхообструкцию, что формирует замкнутый круг [2; 106; 159].

Предупреждение приступов БА – один из важнейших факторов успешного лечения. Для этого часто используют ИГКС (беклометазон, триамцинолон, будесонид или флунизолид, в более тяжелых случаях – флутиказон), ингибиторы дегрануляции тучных клеток (кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен или зафирлукаст). Основное действие этих препаратов направлено не на купирование, а именно предупреждение приступов БА. Выбор конкретных лекарственных средств и схема их назначения (дозировки препаратов, частота их использования и длительность применения) должны осуществляться индивидуально, в зависимости от клинической ситуации [127; 206]. Согласно международным стандартам (GINA 2021/2022) и Федеральным клиническим рекомендациям (2021 г.) новая стратегия ведения больных легкой БА, отказ от монотерапии короткодействующими β_2 -агонистами в пользу противовоспалительного бронхолитического препарата позволит улучшить контроль за заболеванием, повысить комплаентность пациентов, снизить риск тяжелых обострений и смерти [46; 117; 127; 163; 181]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SYGMA была предложена замена бронхолитика короткого действия тербуталина 0,4 мг на комбинацию будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг в качестве препарата для неотложной помощи при легкой астме [206].

В плане подбора бронходилатационной терапии для коморбидных пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ особый интерес представляют М-холиноблокаторы и, в частности, ипратропия бромид, который не только оказывает выраженное бронходилатирующее воздействие, но и благодаря своему антихолинергическому эффекту, нивелирует негативное влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы за счет антагонистического взаимодействия с ацетилхолином, медиатором,

обеспечивающим передачу импульса блуждающего нерва [20]. Иными словами, ипратропия бромид способен устранять бронхоспазм, связанный с парасимпатическим влиянием, которое занимает важное место в развитии клинической картины заболевания при коморбидности БА и ГЭРБ. Положительный эффект усиления традиционной антиастматической терапии, обозначенной в рекомендациях GINA-2022, ингаляционным М-холиноблокатором [181] уже показан в нескольких исследованиях [1; 20]. Согласно опубликованным данным, такой подход к лечению является более рациональным и эффективным в плане уменьшения выраженности и частоты возникновения симптомов бронхообструкции у больных с сочетанием БА и ГЭРБ, способствует улучшению функциональных показателей легких и КЖ больных. Однако при этом нельзя забывать о том, что одной из важнейших составляющих эффективности лечения как БА, так и ГЭРБ является приверженность пациентов проводимой терапии, входящей в понятие комплаентности. Способствовать недостаточному уровню комплаентности у пациентов с рассматриваемой коморбидной патологией может несколько факторов, в том числе и наличие у них тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) [24]. Доказано, что ТДР у больных БА встречаются значительно чаще, чем у лиц, не страдающих астмой [100]. Аналогичная ситуация наблюдается и при ГЭРБ [42]. В то же время, при сочетанном течении БА и ГЭРБ, как правило, недостаточно внимания уделяется коррекции психосоматических нарушений несмотря на то, что установлено: депрессия существенно снижает комплаенс в отношении терапии БА, ухудшает прогноз и КЖ больных, способствуя более ранней смертности. Согласно имеющимся данным, у пациентов с БА, страдающих ТДР, отмечается увеличение частоты приступов затрудненного дыхания, более выражены ограничение физической активности и снижение функционального статуса [24; 62]. Дополнительно усугубляет клиническую ситуацию наличие у больных БА сопутствующей патологии органов пищеварения, которая способна оказывать влияние и на течение основного заболевания, и на состояние психоэмоциональной сферы. В частности, речь идет

о сочетании БА с ГЭРБ, с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с неалкогольным стеатогепатитом и др. Несмотря на достаточно широкую распространенность подобных синдрома, тревожные и депрессивные расстройства у коморбидных пациентов зачастую остаются нераспознанными и, соответственно, адекватно не лечатся. До сих пор не ясно, какие комбинации лекарственных веществ являются оптимальными и наиболее клинически эффективными у таких больных.

В одном из исследований [49] для коррекции психосоматических расстройств при ГЭРБ в сочетании с БА авторами был выбран атипичный нейролептик из группы замещенных бензамидов – сульпирид (Эглонил). Особенностью этого нейролептика является то, что он не только обладает хорошими психофармакологическими свойствами, но и оказывает благоприятное действие на функционирование пищеварительной системы: способствует повышению тонуса НПС, пилорического сфинктера и сфинктера Одди, усиливает и синхронизирует гастродуоденальную моторику, устраняет дуоденогастральный и гастродуоденальный рефлюксы, нормализует моторику кишечника и желчного пузыря [123]. Вышеперечисленные преимущества сульпирида (Эглонила) служат патогенетическим обоснованием для его назначения при ГЭРБ, в том числе и в сочетании с БА, в качестве дополнительного средства к общепринятому лечению.

Уже на протяжении ряда лет в общетерапевтической практике и, в частности, для лечения ТДР, связанных с различной пульмонологической и гастроэнтерологической патологией, применяется российский препарат фабомотизол (Афобазол). Открытая наблюдательная программа терапии фабомотизолом (Афобазолом) проводилась в 26 регионах Российской Федерации по единому протоколу с мониторингом из 4 крупных центров. Клинические испытания по протоколу «Эффективность Афобазола у больных БА с тревожными расстройствами и оценка его взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения БА» осуществлялись на базе Федерального государственного учреждения «Научно-исследовательский институт

пульмонологии Росздрава» [112]. В данном исследовании приняли участие больные с различной степенью тяжести БА, которые получали адекватную противоастматическую терапию и имели не менее 18 баллов по шкале Гамильтона для оценки тревоги. Полученные результаты показали отсутствие влияния фабомотизола (Афобазола) на эффективность терапии глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами. Была подтверждена безопасность и хорошая переносимость этого препарата, который, будучи включенным в схему комплексного лечения больных БА, способствовал устранению или снижению тревожных расстройств.

В зависимости от ситуации в схему лечения пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ могут быть включены и другие препараты. В частности: ингибиторы протонной помпы (ИПП) или антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов – при наличии сопутствующей ГЭРБ, а также, в случае необходимости, и другие лекарственные средства [78; 156]. Основная цель антисекреторной терапии ГЭРБ – уменьшение повреждающего действия кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода и предотвращение поступления этого содержимого в просвет бронхиального дерева. Для быстрого устранения или уменьшения интенсивности изжоги и боли за грудиной и / или в эпигастральной области в качестве средства неотложной помощи и терапии «по требованию» чаще всего используются антацидные препараты: фосфалюгель, алмагель-нео, гастал, маалокс, гелусил лак, ренни и др., которые с успехом применяются и для постоянной терапии ГЭРБ в стадии эндоскопически «негативного» рефлюкс-эзофагита или при незначительно выраженном рефлюкс-эзофагите [105; 108; 121; 122; 143].

Один из показателей успешного лечения больных, страдающих БА, сочетанной с ГЭРБ, – исчезновение (уменьшение) изжоги и болей за грудиной на фоне лечения (наиболее важный показатель – исчезновение ночных приступов БА), что также свидетельствует и о существовании определенной связи между наличием патологического желудочно-пищеводного рефлюкса и БА [10; 118]. В исследовательской работе А.М. Халиль (2012) [133; 134] больным

с сочетанным течением БА и ГЭРБ проводили базисную терапию β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) и ИГКС: симбикорт, серетид (в среднем доза в пересчете на беклометазон – 1200 мкг в сутки), также были назначены короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) по требованию и антирефлюксная терапия (омепразол, мотилиум и антациды по требованию). В результате клинические и эндоскопические признаки ГЭРБ достоверно уменьшились у больных БА и ГЭРБ, получавших комплексную терапию: такие симптомы как изжога, отрыжка, боли в эпигастрии уменьшились с 86,6 % до 0,0 %, с 60% до 13,0%, с 46,6 до 6,6% – соответственно.

ГЭРБ оказывает несомненное влияние на клиническое течение БА и ХОБЛ, способствует снижению показателей ФВД у больных с сочетанной патологией, увеличению активности воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате и организме в целом. Персонализированный подход к лечению с включением антирефлюксной терапии повышает эффективность лечения больных с коморбидностью БА и ГЭРБ [167; 184]. Результаты исследования, проведенного Т.В. Рощиной, подтверждают существование ГЭРБ как одного из триггерных факторов развития бронхиальной обструкции. Комбинированное лечение больных БА, ассоциированной с ГЭРБ (омепразол и координакс) приводило к достоверному уменьшению потребности в КДБА, улучшению вентиляционной способности легких, а в ряде случаев позволяло снизить дозы базисных противоастматических препаратов.

C. Crimi, R. Campisi et G. Sacopardo (2020) [191; 192; 193] провели ретроспективное исследование у пациентов с астмой и наличием сопутствующих заболеваний, в том числе ГЭРБ, получавших меполизумаб, в поликлинике респираторного отделения Policlinico-Vittorio Emanuele (Катания, Италия). У больных с тяжелой формой эозинофильной астмы меполизумаб был эффективен независимо от наличия сопутствующих заболеваний.

V. Sandur et al. (2014) изучали влияние омепразола на проявления БА, рефлюкс-симптомы и легочную функцию и пришли к выводам, что терапия ИПП

уменьшает количество и выраженность симптомов ночных и дневных симптомов астмы, улучшает показатели ФВД и снижает потребность в КДБА.

Лечение пациентов с внепищеводными синдромами является сложной задачей, а его стоимость в 5,6 раз выше, чем у лиц с типичными проявлениями ГЭРБ [9; 13; 146]. В своей работе В.В. Цуканов и соавт. (2018) предложили алгоритм ведения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, важным аспектом которого является назначение кислотосупрессивной терапии в течение 2 месяцев как в качестве диагностического теста, так и для эмпирического лечения [137]. О.Н. Бродская в своем обзоре [27] в качестве медикаментозной терапии предлагает использовать ИПП дважды в сутки за 30 минут до приема пищи, что отличается от рекомендаций по лечению изолированной ГЭРБ (назначение ИПП один раз в сутки) [23]. Минимальная длительность терапии для оценки эффекта лечения – 8 недель. Однако общепринятые критерии эффективности терапии ГЭРБ при БА до настоящего времени все еще не разработаны. Возможно, следует придерживаться рекомендаций, предложенных S.M. Harding et al. в 1996 г.: терапия ИПП при БА, агgravированной ГЭРБ, эффективна, если выраженность симптомов снижается на 20 %, а показатели ПСВ увеличиваются на 20%. Если по истечении 8-12 недель медикаментозной терапии ГЭРБ нет улучшения контроля БА, возможны две причины подобного исхода событий: ГЭРБ не является триггером БА или медикаментозная терапия неэффективна. Для прояснения данной проблемы необходима амбулаторная рН-метрия на фоне продолжающегося приема ИПП. С помощью рН-метрии можно выяснить, подавлен ли рефлюкс и, исходя из этого, судить о том, является ли он триггером БА или нет. Во втором случае течение БА не улучшается при отсутствии ГЭР. При сохранении рефлюкса на фоне терапии пациент подлежит дальнейшему обследованию: ФЭГДС, рентгеноскопия пищевода с барием и т. д. Стоит также отметить, что неэффективность терапии ИПП сама по себе не является показанием к хирургическому лечению – фундопликации. Обычно оперативное лечение рекомендуют при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и других анатомических изменений. Если стартовая терапия ИПП

оказалась эффективной, ее обычно продолжают неопределенно долго, стараясь сократить прием препаратов до 1 раза в сутки, с возвращением к двукратному приему при недостаточном эффекте однократного.

В 2014 г. было опубликовано отдельное исследование, выполненное V. Sandur et al., [188] об ухудшении контроля БА при длительном приеме ИПП. В нем было показано, что длительный прием (более 6 месяцев) лансопризола ведет к ухудшению контроля БА у детей с фенотипом медленного метаболизма препарата. Причины данного явления до конца не выяснены. Предполагается, что при медленном метаболизме более значительно снижается продукция соляной кислоты, что, возможно, усугубляет подверженность респираторным инфекциям. Данная публикация не повлияла на содержание руководств по лечению БА в 2016 г., но является предпосылкой к более тщательному изучению эффектов длительного приема ИПП у пациентов с БА.

В целом, результаты лечения астмы ИПП достаточно противоречивы. В 2020 г. Y.T. Wang, M.C. Tsai, Y.H. Wang, J.C. Wei [156] представили результаты общенационального популяционного ретроспективного когортного исследования с использованием Национальной базы данных (NHIRD) Тайваня с 1999 по 2013 гг. Целью этого исследования было определение риска астмы из-за использования ИПП. В результате было установлено, что риск астмы был более значительным у пациентов, не получавших H₂-блокаторы и ацетаминофен; больные, длительное время принимающие ИПП, имеют более высокий риск развития астмы, независимо от возраста, пола, сопутствующих заболеваний и принимаемых лекарств. Y. Kinoshita et al. (2020) отметили, что более половины пациентов с ГЭР, проявляющих устойчивость к терапии ИПП, реагируют на вонопризан, новое антисекреторное средство, являющееся калий-конкурентным блокатором секреции соляной кислоты. Ученые отмечают, что этот препарат обеспечивает более сильное и устойчивое подавление желудочной секреции по сравнению с ИПП.

Принимая во внимание тот факт, что ГЭРБ является одной из ведущих причин хронического кашля [161; 168], N. Takeda et al. (2020) в своей работе

[172] оценили эффекты антирефлюксной терапии и изучили ее связь с клеточным и нейрогенным воспалением. В данном исследовании приняли участие 37 пациентов, страдающих от кашля, связанного с ГЭР. В качестве терапии ГЭРБ были назначены курсом на 4 недели: ИПП – рабепразол (20 мг в день) и прокинетики – итоприд (50 мг три раза в день). До и после лечения производилась субъективная оценка кашля с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и японской версии Лестерского опросника по кашлю (J-LCQ), также использовалась модифицированная шкала частоты симптомов ГЭРБ – FSSG, состоящая из 2-х областей: кислотный рефлюкс (AR) и функциональные симптомы диспепсии; изучались уровни SP мокроты и плазмы, а также дифференциация клеток мокроты. Согласно полученным данным, антирефлюксная терапия значительно улучшила симптомы кашля по ВАШ, J-LCQ и AR. И исходные значения, и изменения SP плазмы и нейтрофилов мокроты после лечения достоверно коррелировали для всех пациентов. Таким образом, успешное лечение кашля, связанного с ГЭР, может быть связано с ослаблением нейрогенного и нейтрофильного воспаления [77; 207].

А.А. Опарин и соавт. (2019) представили результаты исследования, целью которого являлось изучение влияния прокинетики домперидона на снижение выраженности пищеводных и бронхолегочных проявлений, возможность снижения дозировок и частоту приема бронхолитических препаратов, а также на снижение уровня воспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) -1 β и ИЛ-4 у больных БА с сопутствующей ГЭРБ, находящихся на стандартной схеме лечения [92; 93; 94; 95; 118]. Анализ полученных результатов показал, что назначенное лечение привело не только к устранению клинических проявлений, но и к снижению активности иммуновоспалительных процессов. У пациентов, которые дополнительно получали домперидон (по 10 мг 3 раза в сутки), положительная динамика клинических проявлений и изучаемых показателей была более наглядной. Среди больных этой группы существенно уменьшилась одышка, реже стал беспокоить кашель, у 96,2 % полностью исчезли эпизоды тяжелого дыхания и бронхоспазма, что привело (у 92,5 %) к отмене или

снижению дозы приема ИГКС и КДБА. Дополнительное включение домперидона в стандартную схему лечения больных БА с сопутствующей ГЭРБ сокращает сроки ликвидации не только пищеводных и бронхолегочных проявлений при этой коморбидной патологии, но и позволяет одновременно снизить дозу и частоту приема бронхолитических средств, а также достоверно влияет на выраженность иммуновоспалительных процессов – уровень содержания ИЛ-1 β и ИЛ-4.

Таким образом, несмотря на многолетнее изучение различных аспектов сочетания ГЭРБ и БА, многое остается неясным. Изучение клинических и патогенетических механизмов развития сочетанных БА и ГЭРБ является весьма современным и актуальным. ведение пациентов с БА и ГЭРБ представляет собой сложную задачу, требующую комплексного, междисциплинарного подхода. Необходимо продолжить исследования, которые помогут выявить другие, возможно, более значимые факторы патогенеза этого сочетания и позволят открыть новые возможности в лечении и реабилитации таких больных.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Было проведено простое открытое 2-х-этапное сравнительное исследование, дизайн которого представлен на рисунок 2.1.

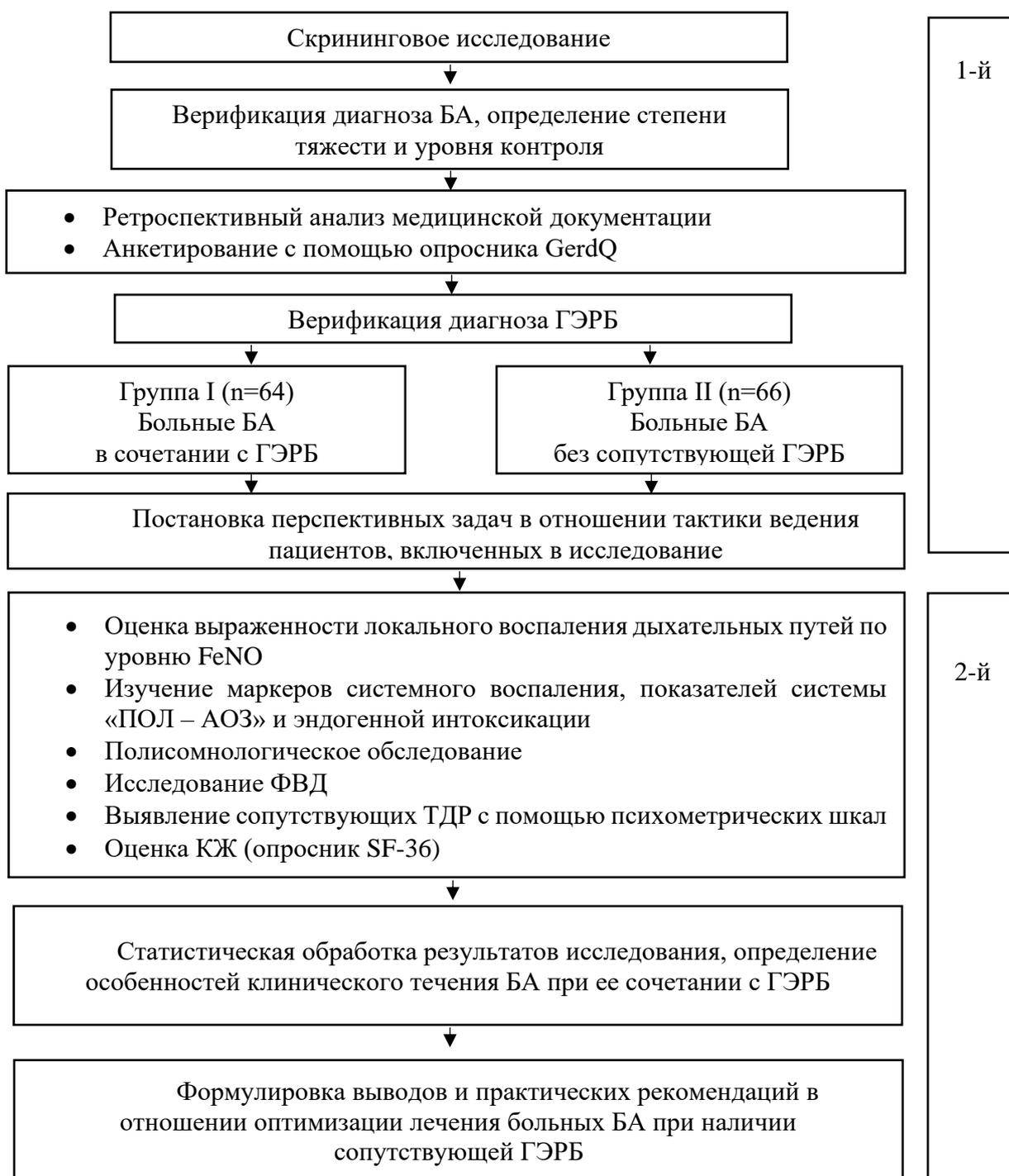


Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

2.2 Общая характеристика обследованных больных

Под наблюдением находились 130 пациентов, обследование и лечение которых проводилось в пульмонологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО), являющемся базовым отделением кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование проводили с соблюдением стандартов и принципов Хельсинской Декларации (1975 г. с поправками 2013 г.), от всех его участников было получено добровольное письменное информированное согласие (одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России заключение № 84/5-1 от «24» ноября 2022 г.).

Верификация диагноза БА, определение фенотипа БА, степени тяжести и уровня контроля осуществлялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и критериями Глобальной инициативы по астме – GINA 2019/2022 [181]. Основанием для постановки диагноза БА служили: наличие кашля, эпизодов одышки и/или затрудненного дыхания, дистанционные свистящие хрипы, появление или усиление симптомов после контакта с триггерами, отягощенный аллергологический анамнез, сухие свистящие хрипы при аускультации, обратимость бронхиальной обструкции по данным бронходилатационного теста.

Степень тяжести БА оценивалась по следующим критериям [127]:

Легкая БА – достижение контролируемого течения заболевания на 1 или 2 ступенях терапии (изолированный прием КДБА по потребности или прием низких доз ингаляционных ИГКС);

Среднетяжелая БА – достижение контролируемого течения заболевания на 3 ступени терапии (низкие дозы ИГКС или ДДБА);

Тяжелая БА – применение 4 или 5 ступеней терапии (высокие дозы ИГКС / ДДБА или неконтролируемое течение БА, не смотря на данную терапию).

В зависимости от наличия сопутствующей ГЭРБ выборка пациентов с БА была разделена на две группы. В I группу вошли 64 пациента (29 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 70 лет) с сочетанием БА и ГЭРБ, во II – 66 пациентов (30 мужчин и 36 женщин в возрасте от 20 до 67 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 – $13,98 \pm 2,11$ лет. Диагноз ГЭРБ устанавливали, основываясь на клинических, эндоскопических и морфологических признаках заболевания в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ [109].

Дополнительно были собраны сведения о курении, употреблении алкогольных напитков и кофе. Регулярно курящими считались лица, выкуривавшие не менее 1 сигареты в день, в течение 30 дней, предшествующих опросу. При сборе данных об употреблении алкоголя ориентировались на стандартную дозу (порцию) чистого алкоголя согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (10 г этанола) [40]. Употребление различных по крепости алкогольных напитков в объеме, эквивалентном двум стандартным дозам этанола, 1 раз в неделю и чаще считалось пороговым. Регулярным прием кофе был признан у респондентов, употребляющих этот напиток ежедневно.

Критериями включения в исследование, кроме наличия указанных выше диагностированных заболеваний, служили согласие на участие в исследовании и приверженность к предложенному варианту лечения.

Критериями исключения стали: легкая и тяжелая персистирующая БА; аспириновая астма; астма-ХОБЛ-перекрестный синдром; злокачественные опухоли (любой локализации); туберкулез; болезни крови (острые и хронические); беременность и лактация; сахарный диабет I и II типа; морбидное ожирение III степени; заболевания, сопровождающиеся нарушением моторики

пищевода (ахалазия кардии, кардиоспазм); язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; ВИЧ-инфекция; вирусные и хронические заболевания печени; хроническая почечная и печеночная недостаточность; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами; отказ от участия в исследовании; низкий уровень комплаентности.

В контрольную группу вошли относительно здоровые лица – 31 человек (14 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 19 до 61 года. Помимо перечисленных выше критериев исключения из исследования, добровольцы контрольной группы не должны были иметь 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. Общая характеристика всех обследованных больных БА представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика обследованных больных с

Показатель	Все больные БА (n=130)		I группа (БА+ГЭРБ) (n=64)		II группа (БА) (n=66)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол:						
– мужчины	59	45,4	29	45,3	30	45,4
– женщины	71	54,6	35	54,7	36	54,5
Средний возраст больных (лет):	$42,0 \pm 11,94$	–	$41,5 \pm 12,59$	–	$42,7 \pm 11,16$	–
Место жительства:						
– город	103	79,2	49	76,6	54	81,8
– село	27	20,8	15	23,4	12	18,9
Длительность БА (лет)	$12,2 \pm 2,09$	–	$10,6 \pm 1,1$ 2	–	$13,98 \pm 2,11$	–

2.3 Методы исследования и математическая обработка полученных результатов

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 нами 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.

Лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови, биохимический анализ крови (суммарный показатель МОА, нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), диеновые конъюгаты (ДК), каталаза, 4 фракции молекул средней массы (МСМ): МСМ-238, МСМ-254, МСМ-260, МСМ-280, иммунологический анализ крови (общий Ig E), исследование аллергологического профиля; инструментальные – обзорную рентгенографию органов грудной клетки, исследование ФВД (спирометрия, бодиплетизмография), пикфлоуметрию, пульсоксиметрию, сомнологическое обследование, ЭКГ (+при необходимости – эхокардиографию), бронхоскопию, ФЭГДС с биопсией и быстрым уреазным тестом, аэроионную рН-метрию желудочной секреции, исследование уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNo).

Исследование ФВД осуществлялось по общепринятому протоколу проведения спирометрии и пневмотахографии, с помощью компьютерного спирографа «MasterScope СТ» (Eric Jaeger, Германия). Анализировались основные показатели кривой «поток-объем» форсированного выдоха и структуры общей емкости легких (приведены в % от должных величин): жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), мгновенные максимальные скорости выдоха (МОС) на уровне 75%, 50% и 25% от ФЖЕЛ: МОС 75, МОС 50, МОС 25). Для оценки обратимости бронхиальной обструкции использовался фармакологический ингаляционный тест с КДБА – сальбутамолом (400 мкг); результаты оценивались через 15-30 мин. после ингаляции препарата. Увеличение ОФВ₁ > 12% или прирост более 200 мл от исходной величины расценивалось нами как обратимая бронхиальная обструкция у пациентов с БА. У здоровых лиц данный показатель составлял $4,3 \pm 0,3\%$ и трактовался как физиологическая реакция. Показатели спирограммы у практически здоровых лиц (контрольная группа) представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Показатели спирограммы в контрольной группе, $M \pm m$ (% от должных величин)

Показатель	Контроль (n=23)
ФЖЕЛ	$111,0 \pm 2,7 \%$
ОФВ ₁	$112,0 \pm 2,5 \%$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$84,6 \pm 0,99\%$
МОС 25	$113,3 \pm 3,4 \%$
МОС 50	$96,5 \pm 3,9 \%$
МОС 75	$79,5 \pm 4,3 \%$

Провожилась бодиплетизмография на спирометрической системе «MasterScreen» («Viasys HealthCare GmbH», Германия) с соответствующими

модулями. На кривой «поток-объем» форсированного выдоха рассчитывали следующие показатели: ЖЕЛ (% от должных), ФЖЕЛ (% от должных), $ОФВ_1$, % от должных), показатель $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (%), МОС 25-75 (% от должных), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС, % от должных). Следуя рекомендациям Европейского респираторного общества, также определяли структуру общей емкости легких (TLC, % от должного) с расчетом остаточного объема легких (RV, % от должного) и функциональной остаточной емкости легких (ITGV, % от должного); анализировали показатели общего бронхиального сопротивления (R_{tot} , % от должных), максимальной жизненной емкости легких (VCmax), резервного объема выдоха (РОВыд, % от должных) и показатель RV % от TLC.

Протокол бодиплетизмографии прилагается – рисунок 2.2.

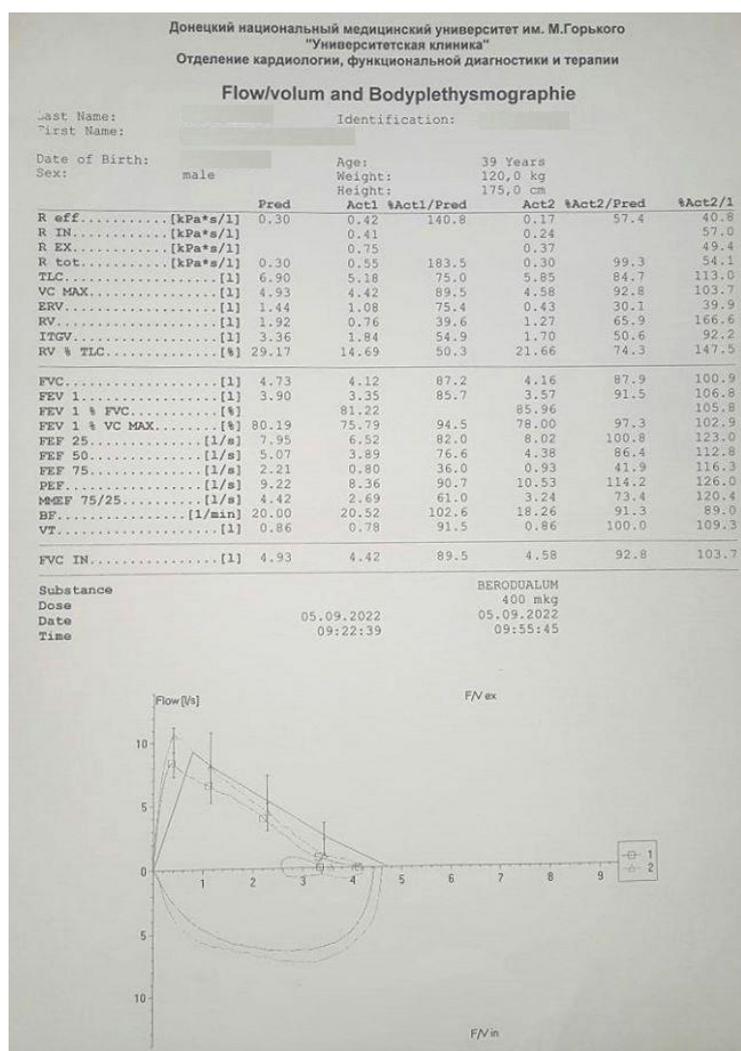


Рисунок 2.2 – Протокол бодиплетизмографии пациента 3., 39 лет

Пульсоксиметрию для определения сатурации, насыщения кислородом гемоглобина периферической артериальной крови (SpO_2) у больных осуществляли с помощью аппарата «Ютасокси–200» (Utas, Украина). Показатель SpO_2 у здоровых лиц составил $97,6 \pm 1,34\%$.

По показаниям пациентам выполнялось бронхоскопическое исследование с помощью фибробронхоскопа Olympus BF-TE2 (Япония). В ходе данной диагностической процедуры оценивались состояние внутренней поверхности трахеи и бронхов, рельеф слизистой оболочки и ее складок, сосудистый рисунок, конфигурация устьев и шпор, степень распространенности (ограниченный, диффузный) и характер (катаральный, гнойный, катарально-гнойный) эндобронхита.

Пикфлоуметрия проводилась всем больным с использованием электронного пикфлоуметра «Vitalograph Asma-1» (Vitalograph, Ирландия) и предполагала оценку показателей в динамике: ПСВ и вариабельности бронхиальной обструкции по формуле:

$$\Delta \text{ПСВ} = \text{ПСВ max} - \text{ПСВ min} \times 100 \% \div \text{ПСВ max} \quad (2.1)$$

Пациенты всех групп были обследованы стандартным методом обзорной рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях и при необходимости – методом компьютерной томографии (КТ) легких. КТ выполнялась на мультискановых компьютерных томографах «Toshiba Activion 64» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) и «Philips Brilliance 64» (Phillips Medical Systems, Нидерланды) в стандартном режиме с высокой разделительной способностью. При этом толщина срезов на КТ с высокой разделительной способностью составляла 1 мм (при использовании стандартного режима толщина срезов при исследовании на мультискановом КТ была 4 мм).

Сомнологическое исследование проводилось с помощью аппарата SOMNOcheck micro CARDIO (Weinman, Германия). Определялись следующие показатели: индекс кардиального риска (CRI), индекс апноэ / гипопноэ (АНИ) (обструктивный (оАНИ) и центральный (цАНИ)), индекс апноэ (AI) с определением максимальной и средней продолжительности отсутствия дыхания,

индекс гипопноэ (HI), индекс десатурации, минимальное и среднее значение насыщение крови кислородом, минимальная, максимальная и средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс пробуждений общий (AAI) и в отдельности – связанный с респираторными событиями (AAI resp) и не связанный (AAI non resp).

Протокол сомнологического исследования и данные автоматического отчета «ночной сомнологический мониторинг» прилагаются – рисунки 2.3-2.5.

Отчет	SOMNO check micro CARDIO		WEINMANN				
Врач	ФИО Индекс, город		Улица				
Пациент	Имя, Отчество Дата рождения	1953	Фамилия ID-номер	H			
Запись	Запись от	17.02.2021 22:00:09	Длительность записи	08:00:00			
	Периоды с хорошим сигналом потока	07:44:44	Периоды с хорошим сигналом пульса	07:41:49			
	Периоды с хорошим сигналом пульса и потока	07:41:31	Длительность с хорошим качеством сигнала пульса и дыхания	07:45:02			
Риски	Опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний						
	<table border="1"> <tr> <td>НИЗКИЙ</td> <td>СРЕДНИЙ</td> <td>ВЫСОКИЙ</td> </tr> </table>				НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ
НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ					
	Риск нарушений дыхания во сне (AHI (Индекс апноэ/гипопноэ))						
	<table border="1"> <tr> <td>НИЗКИЙ</td> <td>СРЕДНИЙ</td> <td>ВЫСОКИЙ</td> </tr> </table>				НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ
НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ					
	Риск фрагментированного сна (прерывания сна пробуждениями) (AAI)						
	<table border="1"> <tr> <td>НИЗКИЙ</td> <td>СРЕДНИЙ</td> <td>ВЫСОКИЙ</td> </tr> </table>				НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ
НИЗКИЙ	СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ					
Опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний	Индекс кардиального риска (CRI) 0,54						
Дыхание	AHI (Индекс апноэ/гипопноэ)	13,8 / ч. (с-б / ч.)	oAHI (обструктивный AHI)	4,4 / ч.			
	AI (Индекс апноэ)	1,9 / ч.	цAHI (центральный AHI)	9,0 / ч.			
	HI (Индекс гипопноэ)	11,9 / ч.	Храп	10 %			
	Самое продолжительное апноэ	20 с	Плато потока	2 %			
	Средняя длительность апноэ	13 с					
Кислород	Индекс десатурации	4,0 / ч.	Время ниже 95%	00:40:42 [09 %]			
	Минимальная сатурация	79 % (80-86 %)	Время ниже 90%	00:03:56 [01 %]			
	Средняя сатурация	95 % (84-98 %)	Время ниже 85%	00:00:37 [00 %]			
			Длительность гипоксемии (SpO2 <90% в течение >5 мин.)	00:00:00 [00 %]			
ЧСС	Средняя ЧСС	64 / мин.	Максимальная ЧСС	106 / мин. (82-90 / мин.)			
			Минимальная ЧСС	38 / мин. (66-70 / мин.)			
Нарушения сна	AAI (Индекс пробуждений)	40,4 / ч. (с-30 / ч.)	RERA	0,7 / ч.			
	AAI resp (AAI с респираторными событиями)	8,6 / ч.	AAI non resp (AAI без респираторных событий)	31,8 / ч.			

Рисунок 2.3 – Отчет сомнологического исследования пациентки Н., 67 лет

Индивидуальный паттерн опасности



Нерегулярный пульс	0,0
СХЭД *	0,0
Сниженная вариабельность ЧСС	0,0
Сниженная вариабельность пульсовой волны	0,7
Высокая скорость распространения пульсовой волны	1,0
Периодические симметричные десатурации	0,0
Частые десатурации	0,0
Низкая базальная сатурация	0,0

Заключение

Умеренные индикаторы риска:

- Сниженная вариабельность пульсовой волны
- Высокая скорость распространения пульсовой волны

Рисунок 2.4 – Отчет сомнологического исследования пациентки Н., 67 лет
(продолжение)

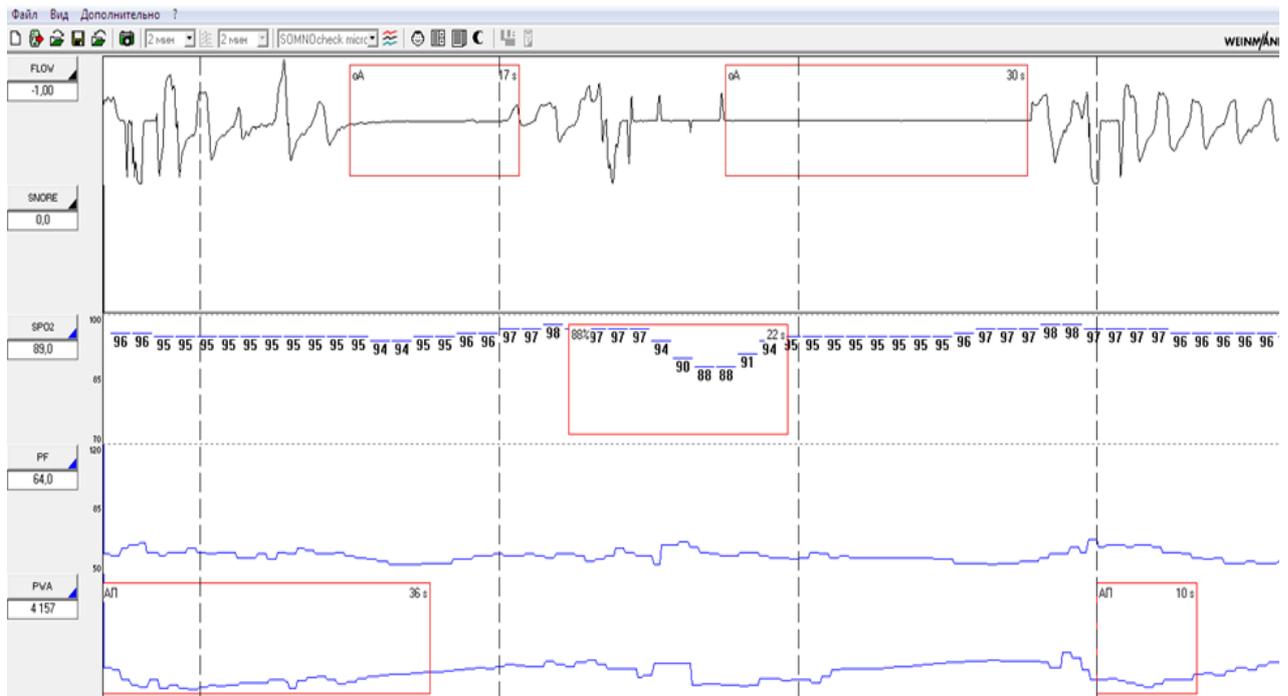


Рисунок 2.5 – Данные автоматического отчета «ночной сомнологический мониторинг» пациента К., 41 года

Для диагностики ГЭРБ на этапе опроса проводилось анкетирование с помощью опросника Gastro Esophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ), валидизированного для русскоговорящего населения [68] и доступного на территории России с 2013 г. [48]. Опросник GerdQ был создан по типу трех других статистически обоснованных опросников, ранее применявшихся для диагностики ГЭРБ – Reflux Disease Questionnaire (RDQ), Gastrointestinal Symptoms rating Scale (GSRS) и Gastroesophageal reflux disease Impact Scale (GIS). Чувствительность и специфичность GerdQ в выявлении ГЭР, как показали исследования, достаточно высоки (65,4% и 91,7% – соответственно) [68; 198]. Структурно GerdQ содержит 6 вопросов, разбитых на три группы (таблица 2.3):

– группа А – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза ГЭРБ: изжога и регургитация;

– группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз ГЭРБ под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии;

– группа С – вопросы о влиянии заболевания на КЖ, свидетельствующих в пользу диагноза ГЭРБ: нарушение сна и прием дополнительных лекарственных препаратов в связи с имеющимися симптомами заболевания [68].

Таблица 2.3 – Валидизированная версия опросника GerdQ

	Вопрос	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
А	Как часто у Вас возникает изжога?	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
	Как часто Вы ощущаете заброс пищи (жидкости или еды) из желудка в глотку или рот (регургитация)?	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
В	Как часто у Вас возникает боль в верхней части живота?	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов
	Как часто у Вас возникает тошнота?	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов

Продолжение таблицы 2.3

С	Как часто у Вас возникают нарушения сна в связи с изжогой или регургитацией?	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
	Как часто Вы применяете лекарства для лечения изжоги или регургитации (антациды или препараты, которые Вам порекомендовал доктор)?	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла

В анкете GerdQ на каждый вопрос предлагается 4 варианта ответа: «0 дней», «1 день», «2-3 дня» и «4-7 дней». При этом при ответах на первый, второй, пятый и шестой вопросы за «0 дней» начисляется по 0 баллов. За каждый последующий ответ баллы прибавляются: «1 день» – 1 балл, «2-3 дня» – 2 балла, «4-7 дней» – 3 балла. Баллы за ответы на вопросы 3-4 начисляются в обратном порядке, от 3 баллов за ответ «0 дней» до 0 баллов за ответ «4-7 дней». Если сумма баллов по результатам анкетирования достигает 8 и выше, вероятность ГЭРБ составляет больше 80 %, при общем количестве баллов ≤ 7 диагноз ГЭРБ сомнителен [33; 74; 145]. Отдельно оценивается сумма баллов по группе С (расстройства сна и необходимость приема дополнительных медикаментов в связи с симптомами ГЭРБ), с помощью которой возможно проследить влияние ГЭРБ на КЖ пациентов и динамику самочувствия в процессе лечения: при сумме баллов < 3 диагностируется умеренная ГЭРБ, при сумме > 3 баллов – выраженная ГЭРБ. На основании общего балла и балла по группе С уточняется диагноз и даются рекомендации для пациента [68; 86].

Опросник GerdQ заполнялся каждым обследуемым самостоятельно: пациенты, согласно утвержденной методике, указывали соответствующие данные о своем самочувствии в течение недели, предшествующей анкетированию.

Всем респондентам, имеющим симптомы ГЭРБ (изжога и / или регургитация ≥ 1 раза в неделю), предлагалось пройти ФЭГДС. ФЭГДС выполнялась в диагностическом центре ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина» с помощью аппарата Olympus GiF-E3 (Olympus Medical Systems Corporation, Япония). Процедура проходила под местной анестезией ротоглотки Aerosoli Lidocaini 10% – 65 мл (2-3 дозы). При проведении ФЭГДС визуально оценивали состояние Z-линии (место перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий желудка). Изучали функцию НПС и определяли наличие ГЭР. При этом аппарат вводили в абдоминальный отдел пищевода без подачи воздуха. В пользу ГЭРБ свидетельствовали следующие варианты нарушения функции НПС: 1) полное смыкание НПС при удлинении периода его зияния более 5 сек; 2) неполное смыкание НПС; 3) зияние НПС без признаков его сокращения. Первые два варианта условно обозначали как «гипотония», третий – «парез».

Также задачами выполнения ФЭГДС были: выявление признаков эзофагита (очаговая или диффузная гиперемия слизистой гортани и / или голосовых связок, отёк слизистой оболочки), определение его формы, наличия эрозий и язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода, их локализации, размеров, глубины, формы и фазы течения. Обнаруженные эрозивные изменения трактовали в соответствии с Лос-Анджелеской классификацией рефлюкс-эзофагита (1994 г.) [144; 154]: класс А – одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых не превышает в длину 5 мм и ограничено складками слизистой оболочки; класс В – одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, повреждения не сливаются между собой (складками); класс С – одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, располагающееся по складкам и между ними, но занимающее менее 75% окружности пищевода; класс В – повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие 75% и более его окружности.

В процессе проведения ФЭГДС осуществляли хромокопию пищевода 6%-ным водным раствором Люголя и выполняли прицельную биопсию слизистой оболочки абдоминального и грудного отделов пищевода щипцами в 6-8 точках. Кроме того, множественную биопсию слизистой оболочки пищевода проводили в случае отсутствия эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита при наличии у пациентов характерных для ГЭРБ жалоб на изжогу и регургитацию.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода основными проявлениями рефлюкс-эзофагита являлись дистрофически-некротические изменения слизистой оболочки с нарушением микроциркуляции и гиперемией сосудов. Клеточный состав был представлен диффузными лимфо-плазмоцитарными инфильтратами. Появление интраэпителиальных нейтрофильных лейкоцитов и накопление их в воспалительном инфильтрате в сосудисто-стромальных сосочках, в собственной пластинке слизистой оболочки указывало на обострение и прогрессирование воспалительного процесса.

Посредством выполнения ФЭГДС визуально оценивали и состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) на предмет наличия сопутствующего гастрита, дуоденита, эрозивных поражений, язв, рубцовой деформации луковицы ДПК и привратника, дуоденогастрального рефлюкса. Для диагностики инфекции *Helicobacter pylori* с помощью специальных биохимических тест-систем проводили ХЕЛПИЛ-тест (быстрый уреазный тест). Материалом для анализа служили биоптаты слизистой оболочки желудка или ДПК, полученные при ФЭГДС. ХЕЛПИЛ-тест, который был изобретен в начале 1997 г. инициативной группой разработчиков в составе М.А. Дмитриенко, В.Е. Корниенко и В.Е. Милейко и выпускается в Российской Федерации с 1997 года, как показали клинические испытания и широкая длительная практика применения, обладает очень высокими диагностическими характеристиками: чувствительность и селективность (специфичность) составляет 96-98%, время анализа – 15-180 секунд [83]. В его основе лежит

использование впитывающего волокнистого материала, субстрата и бромтимолового синего в качестве хромогенного вещества [54]. Изменение цвета биологического материала, помещенного на диск ХЕЛПИЛ-теста, с желтого на синий свидетельствует о наличии инфекции *Helicobacter pylori*.

Также осуществлялась аэроионная рН-метрия желудочной секреции на диагностическом аэроионном комплексе с комплексом газоанализаторов – неинвазивная процедура, предоставляющая возможность судить о типе желудочной секреции.

Выраженность локального воспаления в респираторной системе оценивали по уровню FeNo, определяемому с помощью прибора NIOX MINO® (Aerocrine AB, Швеция). Это безопасный, неинвазивный и легкий в исполнении метод, который может использоваться у пациентов в состоянии любой тяжести, в том числе при выраженной одышке и дыхательной недостаточности. Процедура сбора конденсата занимает около 10-15 мин., физиологична и не ассоциирована с каким-либо воздействием на респираторный тракт, провоцирующим воспалительную реакцию и искажающим метаболическую картину (в отличие от бронхоскопии и метода индукции мокроты) [119]. Конденсат выдыхаемого воздуха представляет собой сумму аэрозольной фракции выдыхаемого воздуха, которая несет в своем составе диспергационные частицы, сорванные с поверхности дыхательных путей, и конденсированного пара воды, и отражает процессы, протекающие в респираторном тракте и воспалительные изменения. На сегодняшний день в конденсате выдыхаемого воздуха выявлено более ста соединений, которые в той или иной степени являются маркерами различных патологических процессов, включая и FeNo. В норме уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе не должен превышать 25 ppb.

В рамках исследования состояния системы «ПОЛ–АОЗ» изучали суммарное содержание МОА (NO_2^- и NO_3^-), ДК и каталазы в сыворотке крови. Изучение суммарного показателя МОА обосновано тем, что определение уровня NO в биологических жидкостях затруднено ввиду малой продолжительности жизни его молекулы и быстрого окисления.

NO_2^- и NO_3^- являются стабильными конечными продуктами NO в крови и в других биологических жидкостях. Для определения их концентрации использовали метод, который предполагает восстановление NO_3^- до NO_2^- с помощью нитратредуктазы. Проводится реакция Грисса с последующим колориметрическим измерением оптической плотности продукта реакции розово-красного цвета на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм [47; 81]. Забор крови для анализа осуществлялся утром натощак, после низконитратного ужина накануне (не позднее, чем за 12 ч до запланированного времени исследования), при этом предполагалось исключение из рациона продуктов и напитков, являющихся основными источниками экзогенного поступления нитратов в организм. Содержание MOA выражали в мкмоль/л.

Состояние окислительного стресса оценивали по уровню ДК в крови (Е/мл), для определения которых использовали методику В.Б. Гаврилова и соавт. [41] на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 233 нм. Измерение активности каталазы, ферментативного компонента антиоксидантной защиты, осуществляли, исходя из способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [73]. Интенсивность окраски фотометрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 410 нм. За единицу активности каталазы принимали мкат/л.

Для исследования уровня МСМ, маркеров ЭИ, применяли скрининговый метод, основанный на осаждении белков из исследуемой жидкости (сыворотка крови) 10%-ным раствором трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции сыворотки крови в диапазоне 238-280 нм. При длине волны 238 нм исследовали фракцию, содержащую аминокептиды (МСМ-238), при 254 нм – пептидную фракцию (МСМ-254), при 260 нм – нуклеотидную фракцию (МСМ-260), при 280 нм – фракцию, содержащую ароматические хромофоры (МСМ-280) [71]. Концентрацию МСМ выражали в Е/мл.

Показатели системы «ПОЛ – АОЗ» у относительно здоровых лиц (контрольная группа) приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Показатели системы «ПОЛ – АОЗ» у обследованных из группы контроля, $M \pm m$ (n=31)

Показатель	Значения у здоровых лиц (n=31)	Референсные значения
МОА, мкмоль/л	4,16 ± 0,01	4,08–4,56
ДК, Е/мл	2,12 ± 0,04	1,5–2,5
Каталаза, мкат/л	18,8 ± 0,22	10,6–20,3
МСМ-238 нм, Е/мл	0,65 ± 0,009	0,56–0,76
МСМ-254 нм, Е/мл	0,22 ± 0,002	0,18–0,24
МСМ-260 нм, Е/мл	0,20 ± 0,004	0,16–0,28
МСМ-280 нм, Е/мл	0,26 ± 0,007	0,18–0,30

Сенсибилизацию пациентов к различным пыльцевым и бытовым аллергенам определяли с учетом анамнеза методом prick-тестирования аллергенами ООО «Иммунолог» (Винница, Украина). Также проводилось определение концентрации общего IgE в сыворотке крови.

Для оценки КЖ пациентов использовали опросник Medical Outcomes Study 36-item short form health survey (SF-36), который среди общих опросников считается условным «золотым стандартом». SF-36 был разработан J.E. Ware и C.D. Sherbourne в 1992 г. и предназначен для использования в клинической практике и в научных исследованиях с целью оценки КЖ пациентов в возрасте от 14 лет и старше [209]. В 1998 г. сотрудниками аналитического сектора Межнародного Центра исследования качества жизни (г. Санкт-Петербург) была создана и протестирована русскоязычная версия опросника SF-36, которая, как показали исследования, обладает надежными психометрическими свойствами и приемлема для научно-исследовательской деятельности в России [12]. Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, распределенных в 8 шкал: физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), боли (Б), общего здоровья (ОЗ), жизнеспособности

(Ж), социального функционирования (СФ), ролевого эмоционального функционирования (РЭФ), психологического здоровья (ПЗ). Итоговый показатель каждой шкалы имеет самостоятельную трактовку и оценивается в диапазоне от 0 до 100 баллов (максимум – 100 баллов, что соответствует трактовке «полное здоровье»). Кроме того, шкалы группируются в два отдельных суммирующих показателя: «физический компонент здоровья» – первые 4 шкалы: ФФ + РФФ + Б + ОЗ, и «психологический компонент здоровья» – следующие 4 шкалы: Ж, СФ, РЭФ, ПЗ.

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), разработанной в начале 1980-х гг. A.S. Zigmond et R.P. Snaithe [210] для выявления и оценки тяжести депрессивных и тревожных расстройств в условиях общемедицинской практики [8]. Психометрическая шкала HADS обладает высокой чувствительностью, специфичностью и дискриминантной валидностью в отношении определения риска тревоги и депрессии, в связи с чем широко используется в российских и зарубежных клинико-эпидемиологических исследованиях [141]. Преимуществом данной методики являются лаконичность, простота применения и обработки результатов. Шкала HADS составлена из 14 утверждений, к каждому из которых предлагаются четыре варианта ответа, отражающие выраженность признака и кодирующиеся в соответствии с нарастанием тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие проявлений) до 3 (максимальная выраженность) (см. рисунок 2.6). При этом нечетные пункты перечня утверждений (1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13) характеризуют подшкалу А (HADS-A) – «тревога» (anxiety); четные пункты (2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14) – подшкалу D (HADS-D) – «депрессия» (depression). Интерпретация результатов осуществляется, исходя из суммы набранных баллов: 0-7 баллов указывают на отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги / депрессии. 8-10 баллов – на наличие субклинически выраженной тревоги / депрессии, 11 баллов и более – на клинически выраженную тревогу / депрессию.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии	
3	Я испытываю напряженность, мне не по себе
2	Все время
1	Часто
0	Время от времени, иногда Совсем не испытываю
0	То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
0	Определенно так
1	Наверное, это так
2	Лишь в очень малой степени это так
3	Это совсем не так
3	Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться
2	Определенно это так, и страх очень сильный
1	Да, это так, но страх не очень сильный
0	Иногда, но это меня не беспокоит Совсем не испытываю
0	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
1	Определенно это так
2	Наверное, это так
3	Лишь в очень малой степени это так Совсем не способен
3	Я не слежу за своей внешностью
2	Определенно это так
1	Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
0	Может быть, я стал меньше уделять этому внимание Я слежу за собой также, как и раньше
3	Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться
2	Определенно это так
1	Наверное, это так
0	Лишь в некоторой степени это так Совсем не испытываю
0	Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
0	Точно так же, как и обычно
1	Да, но не в той степени, как раньше
2	Значительно меньше, чем обычно
3	Совсем так не считаю
3	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
2	Постоянно
1	Большую часть времени
0	Время от времени и не так часто Только иногда
3	Я испытываю бодрость
2	Совсем не испытываю
1	Очень редко
0	Иногда
0	Практически все время
0	Я легко могу сесть и расслабиться
1	Определенно это так
2	Наверное, это так
3	Лишь изредка это так Совсем не могу
3	Мне кажется, что я стал практически все делать очень медленно
2	Практически все время
1	Часто
0	Иногда Совсем нет
3	Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
2	Совсем не испытываю
1	Иногда
0	Часто
3	Очень часто
3	У меня бывает внезапное чувство паники
2	Очень часто
1	Довольно часто
0	Не так уж часто Совсем не бывает
0	Я могу получить удовольствие от хорошей юнги, радио- или телепрограммы
0	Часто
1	Иногда
2	Редко
3	Очень редко

Рисунок 2.6 – Адаптированная русская версия Госпитальной шкалы тревожности и депрессии (HADS)

С целью определения реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) применяли валидизированный опросник Спилберга-Ханина (State-Traite Anxiety Inventory, STAI). Оригинальная методика была предложена С.Д. Spielberger в 1970 г. В 1976 г. ее адаптировал к русскому языку Ю.Л. Ханин. Этот опросник, в отличие от большинства остальных психометрических тестов, позволяет дифференцировано измерять тревожность и как реактивное состояние, и как личностное свойство. РТ рассматривается в качестве реакции на стрессоры, чаще всего социально-психологического плана (ожидание агрессивной реакции, угроза самоуважению и т.д.), ЛТ – как подверженность личности воздействию тех или иных стрессоров по причине собственных индивидуальных особенностей. Для тестирования по опроснику Спилберга-Ханина используются два бланка по 20 утверждений в каждом. Таким образом, одна часть опросника (пп. № 1-20) позволяет судить об уровне РТ (см. рисунок 2.7), вторая (пп. №21-40) – об уровне ЛТ (см. рисунок 2.8). Каждый ответ оценивается по четырехбалльной шкале, где «1» соответствует ответу «почти никогда», «2» – «иногда», «3» – «часто», а «4» – «почти всегда». Подсчет результатов для оценки РТ осуществляется по формуле: $\Sigma 1 - \Sigma 2 + 50$, где $\Sigma 1$ – это сумма зачеркнутых цифр на первом бланке по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18 и $\Sigma 2$ – сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20; для ЛТ: $\Sigma 1 - \Sigma 2 + 35$, где $\Sigma 1$ – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40 и $\Sigma 2$ – сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39. Полученные данные интерпретируются в следующих градациях: 20-30 баллов – низкий уровень РТ/ЛТ, 31-45 – средний уровень РТ/ЛТ, 46 и более – высокий уровень РТ/ЛТ. Минимальная оценка по каждой шкале составляет 20 баллов, максимальная – 80 [19].

Шкала самооценки
(Ч. Д. Спилберг, Ю. Л. Ханин)

Фамилия _____ Дата _____

Инструкция: «Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, КАК ВЫ СЕБЯ ЧУВСТВУЕТЕ В ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет».

		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1.	Я спокоен	1	2	3	4
2.	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3.	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4.	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5.	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6.	Я расстроен	1	2	3	4
7.	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8.	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9.	Я встревожен	1	2	3	4
10.	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11.	Я уверен в себе	1	2	3	4
12.	Я нервничаю	1	2	3	4
13.	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14.	Я взвинчен	1	2	3	4
15.	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16.	Я доволен	1	2	3	4
17.	Я озабочен	1	2	3	4
18.	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19.	Мне радостно	1	2	3	4
20.	Мне приятно	1	2	3	4

Рисунок 2.7 – Валидизированный опросник Спилберга-Ханина, лицевая сторона бланка

Шкала самооценки
(Ч. Д. Спилберг, Ю. Л. Ханин)

Фамилия _____ Дата _____

Инструкция: «Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, **КАК ВЫ СЕБЯ ЧУВСТВУЕТЕ ОБЫЧНО**. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет».

	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
21. Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22. Я очень быстро устаю	1	2	3	4
23. Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24. Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие	1	2	3	4
25. Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения..	1	2	3	4
26. Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27. Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28. Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
29. Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30. Я вполне счастлив	1	2	3	4
31. Я принимаю все слишком близко к сердцу ...	1	2	3	4
32. Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33. Обычно я чувствую себя в безопасности ...	1	2	3	4
34. Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35. У меня бывает хандра	1	2	3	4
36. Я доволен	1	2	3	4
37. Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня..	1	2	3	4
38. Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
39. Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40. Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Рисунок 2.8 – Валидизированный опросник Спилберга-Ханина, обратная сторона бланка

Для диагностики уровня депрессии применяли шкалу (тест-опросник) Бека (Beck Depression Inventory, BDI), предложенную А. Беком в 1961 г. и позволяющую выявлять ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии [157]. В 1978 г. был представлен переработанный вариант BDI-1A, а последняя версия, BDI-II, датируется 1996 г. Опросник включает 21 пункт, в каждом из которых содержится четыре варианта утверждений, соответствующих специфическим проявлениям депрессии и ранжированных по мере увеличения удельного веса конкретного симптома в общей степени тяжести депрессии (см. рисунок 2.9).

Тест-опросник Бека					
№	Симптом	Симптом не беспокоил	Слегка. Не слишком меня беспокоил	Умеренно. Это было неприятно, но я мог это переносить	Очень сильно. Я с трудом мог это переносить
		0	1	2	3
1.	Ощущение онемения или покалывания в теле				
2.	Ощущение жары				
3.	Дрожь в ногах				
4.	Неспособность расслабиться				
5.	Страх, что произойдет самое плохое				
6.	Головокружение или ощущение легкости в голове				
7.	Ускоренное сердцебиение				
8.	Неустойчивость				
9.	Ощущение ужаса				
10.	Нервозность				
11.	Дрожь в руках				
12.	Ощущение удушья				
13.	Шаткость походки				
14.	Страх утраты контроля				
15.	Затрудненность дыхания				
16.	Страх смерти				
17.	Испуг				
18.	Желудочно-кишечные расстройства				
19.	Обмороки				
20.	Приливы крови к лицу				
21.	Усиление потоотделения (не связанное с жарой)				

Рисунок 2.9 – Русскоязычная версия шкалы депрессии Бека

Пп. № 1-13 трактуются как когнитивно-аффективная субшкала, пп. № 14-21 – как субшкала соматизации. Оценка результатов осуществляется на основании полученного суммарного балла: 0-9 баллов – признаки депрессии отсутствуют, 10-15 – имеет место субдепрессия (легкая степень депрессии), 16-19 – симптомы умеренной депрессии, 20-29 – признаки выраженной депрессии (депрессия средней тяжести), 30-63 – симптомы тяжелой депрессии.

С целью оценки контроля БА использовали русскоязычную валидизированную версию теста по контролю астмы (Asthma Control Test, АСТ) (рисунок 2.10).

Тест по контролю над астмой (АСТ™)

Этот тест поможет людям, страдающим астмой (возрастом от 12 лет и старше), оценить, насколько им удается контролировать свое заболевание.

В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, и обведите соответствующую ему цифру. Всего в тесте ПЯТЬ вопросов.

Чтобы подсчитать результат теста по контролю над астмой, сложите все цифры, соответствующие Вашим ответам. Обязательно обсудите результаты с Вашим врачом.

Перепроверьте страницу и прочитайте, что означает полученный результат.



Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

1: В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и взгляните её в квадратик справа. Постарайтесь честно ответить на вопросы. Это поможет Вам и Вашему врачу подробно обсудить, как Вы справляетесь с астмой.

↓

Баллы

Вопрос 1	<p>Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебной заведении, на работе или дома?</p> <p>Все время 1 Очень часто 2 Иногда 3 Редко 4 Никогда 5</p>	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
Вопрос 2	<p>Как часто за последние 4 недели Вы сталкивались у себя с затрудненным дыханием?</p> <p>Чаше, чем раз в день 1 Раз в день 2 От 3 до 6 раз в неделю 3 Один или два раза в неделю 4 На раз 5</p>	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
Вопрос 3	<p>Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?</p> <p>4 или более раз в неделю или чаще 1 2-3 раза в неделю 2 Раз в неделю 3 Один или два раза 4 На раз 5</p>	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
Вопрос 4	<p>Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстроедействующий ингалятор (например, Беродуал, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмалент) или ингалятор (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небулы)?</p> <p>3 раза в день или чаще 1 1 или 2 раза в день 2 2 или 3 раза в неделю 3 Один раз в неделю или реже 4 На раз 5</p>	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>
Вопрос 5	<p>Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели?</p> <p>Совершенно удалось контролировать 1 Почти удалось контролировать 2 В некоторой степени удалось контролировать 3 Хорошо удалось контролировать 4 Полностью удалось контролировать 5</p>	<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

2: Сложите баллы и запишите полученный результат.

3: Перепроверьте страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

ИТОГО

Рисунок 2.10 – Валидизированная русскоязычная версия АСТ

Данный опросник позволяет объективизировать субъективное отношение пациента к своему заболеванию и включает в себя 5 вопросов, касающихся

симптомов заболевания и общей оценки пациентом своего самочувствия (частота и наличие ограничений из-за БА при обычном объеме работы, количество дневных и ночных симптомов, потребность в применении КДБА). Для каждого из вопросов предлагается перечень формализованных ответов, оцениваемых в диапазоне от 1 до 5 баллов. Пациент самостоятельно заполнял опросник, после этого баллы за каждый выбранный им ответ суммировали и получали общий результат. В зависимости от общего количества баллов, набранных пациентом, делался вывод о контроле БА: 25 баллов – полный контроль; 20-24 балла – БА контролируется хорошо, но не полностью; ≤ 19 баллов – неконтролируемая БА [21].

Дальнейшее наблюдение за состоянием больных и их лечением (повторные госпитализации, объем терапии) осуществлялся путем привлечения больных в «Астма-школу», которая проводится в ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина» с больными с 1998 г.

Основная цель персонифицированной работы с пациентом заключалась в изложении теоретической информации и выработке практических навыков, позволяющих достичь максимального контроля заболевания и управления им, а также осуществить тесное сотрудничество врача и пациента. В частности:

- предоставить пациентам полные сведения о болезни (причины развития заболевания, факторы риска, приводящие к обострению заболевания: курение, наличие домашних животных, частые острые респираторные заболевания и т.д.), формы проведения: лекции, групповые занятия, семинары;

- разъяснить пациентам важность и необходимость использования регулярной поддерживающей (базисной) терапии, лекции, клинические разборы;

- обучить правилам использования ингаляторов: демонстрация видеофильмов, индивидуальные занятия по использованию различных доставочных устройств;

- обучить, как правильно купировать приступ удушья, измерять ПСВ и оценивать полученные результаты лечения, проводить небулайзерную терапию и пользоваться спейсером;

- объяснить, как определять симптомы обострения БА и ситуации, требующие незамедлительного обращения за медицинской помощью;
- прокомментировать точную оценку симптомов и выявление существенных изменений.

Математическая обработка полученных данных проводилась в несколько этапов с использованием адекватных каждому этапу работы методов статистической обработки экспериментального материала. 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 $p < 0,05$.

Изучение медицинской документации осуществлялось путем копирования историй болезни, амбулаторных карт обследованных больных (анализировались

дневниковые записи, выписные эпикризы, результаты инструментального и лабораторного исследований).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что для достижения цели исследования и решения поставленных задач были сформированы репрезентативные группы и подгруппы больных, а избранные современные информативные методы исследования позволяли в полном объеме объективно оценивать состояние органов и систем у практически здоровых лиц и исследованных пациентов.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БА, СОЧЕТАННОЙ С ГЭРБ

Для выполнения цели и задач настоящего исследования были проанализированы анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные 130 пациентов с БА, находившихся в период с 2018 г. по 2022 г. на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина», являющемся базовым отделением кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Верификация диагноза БА, определение степени тяжести и уровня контроля БА осуществлялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и критериями GINA 2019/2022 [181].

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 (рисунок 3.1).

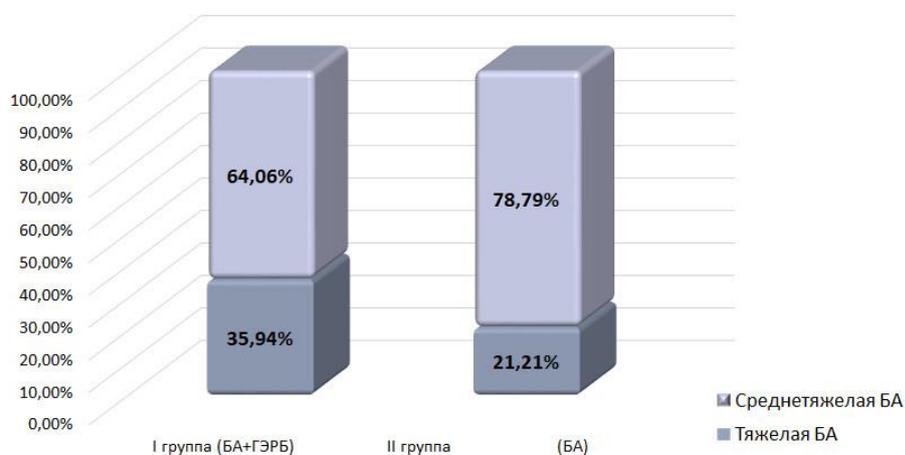


Рисунок 3.1 – Степень тяжести обострения астмы у обследованных больных БА по группам (%)

При исходной оценке уровня контроля БА с помощью опросника АСТ были получены следующие результаты: в I группе (n=64) 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 (см. рисунок 3.2). 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. Это позволяет говорить о том, что течение БА при ее сочетании с ГЭРБ способствует ухудшению контроля над астмой.

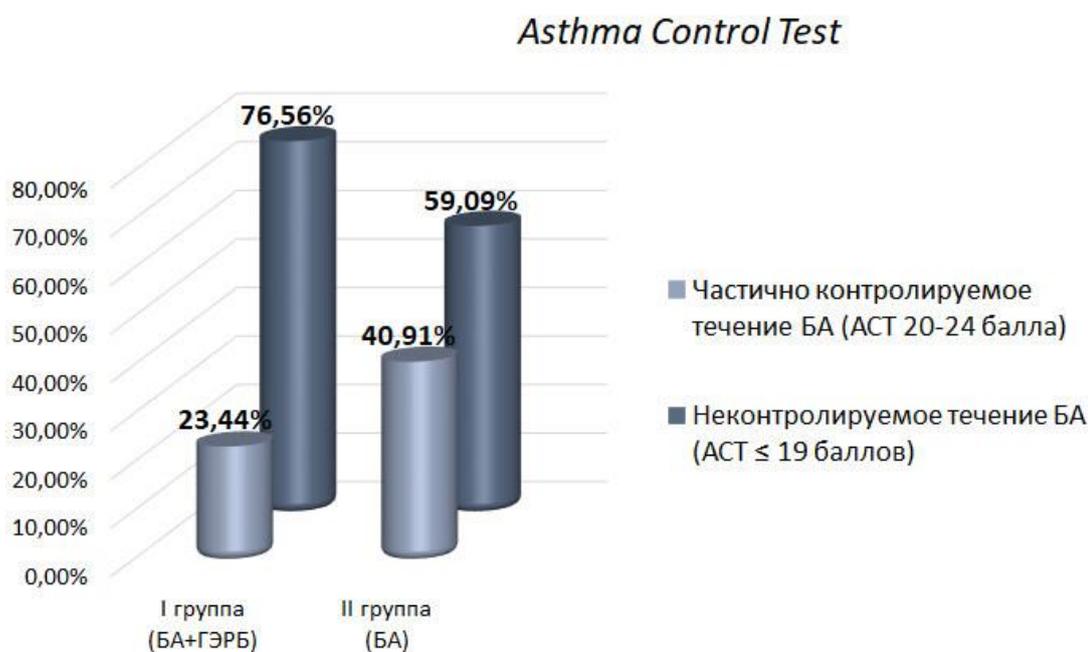


Рисунок 3.2 – Оценка уровня контроля БА с помощью опросника АСТ у обследованных больных БА по группам (%)

На этапе опроса и изучения анамнеза среди больных БА нами была выделена группа пациентов, имеющих симптомы ГЭРБ, в количестве 64 человек, которые составили I группу сравнения – БА, сочетанная с ГЭРБ. У 58 из них (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. Реже наблюдались: затруднение при глотании – у 19 больных (29,7 %), боль за грудиной – у 17 (26,6 %), одышка на фоне употребления продуктов, стимулирующих появление или усиление симптомов ГЭРБ – у 16 (25,0 %), тошнота и/или рвота – у 6 (9,4 %) (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Частота основных клинических симптомов ГЭРБ у больных с сочетанием БА и ГЭРБ

Клинический признак	n=64	
	абс.	%
Изжога (≥ 1 р./нед.)	58	85,0
Приступы кашля и/или удушья, ассоциируемые с горизонтальным положением тела и/или приемом пищи	56	87,5
Отрыжка	42	65,5
Гиперсаливация во время сна	31	48,4
Тяжесть/дискомфорт в эпигастрии	28	43,8
Затруднение при глотании	19	29,7
Боль за грудиной	17	26,6
Одышка на фоне употребления продуктов, стимулирующих появление или усиление симптомов ГЭРБ	16	25,0
Тошнота, рвота	6	9,4

Таким образом, превалирующими в клинической картине при сочетании БА и ГЭРБ оказались: синдром изжоги – типичное проявление ГЭРБ [142], и приступы кашля и удушья, связанные с горизонтальным положением тела и приемом пищи, – бронхолегочные симптомы ГЭРБ [128]. При этом 46 из 64 пациентов (71,9 %) отметили, что усиление проявлений гастроэнтерологической патологии в их случае предшествовало настоящему обострению БА.

При анкетировании пациентов с помощью опросника GerdQ были получены следующие результаты: средний балл по группе больных с сочетанным течением БА и ГЭРБ составил $7,62 \pm 1,55$, что трактуется как «сомнительный диагноз ГЭРБ». При этом 36 опрошенных (56,2 %) набрали ≥ 8 баллов и, соответственно, 28 (43,8 %) – < 8 баллов (см. рисунок 3.3).

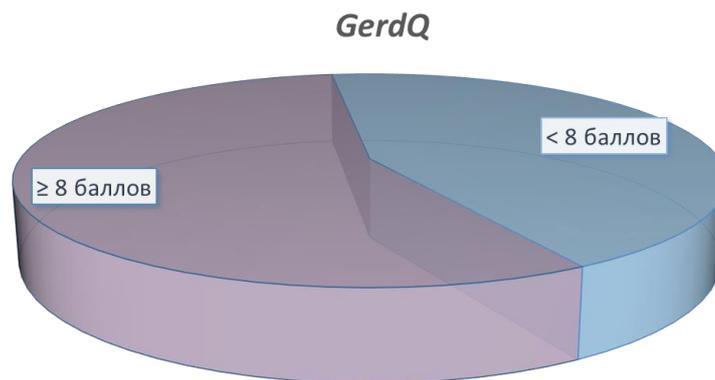


Рисунок 3.3 – Выраженность жалоб пациентов I группы (БА+ГЭРБ) по опроснику GerdQ.

Подобные результаты могут быть объяснены тем, что данный опросник не учитывает наличие у пациентов внепищеводных проявлений ГЭРБ, которые, согласно результатам проведенного опроса, были одними из доминирующих у обследованных нами больных, вошедших в I группу сравнения (БА, сочетанная с ГЭРБ). В частности, речь идет о приступах кашля и/или удушья, ассоциируемых с горизонтальным положением тела и/или приемом пищи (см. таблицу 3.1). Именно приступы кашля и удушья служили основной причиной нарушения сна у пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ, а не изжога и регургитация, указанные в GerdQ. В то же время изжога, отмеченная по результатам опроса 58 пациентами, только у 18 из них (28,1 %) наблюдалась чаще одного раза за прошедшую неделю.

На следующем этапе с целью объективизации диагноза пациентам с подозрением на наличие ГЭРБ выполнялась ФЭГДС, позволяющая выявить характерные объективные признаки гастроэзофагеального рефлюкса: гиперемию и отек слизистой оболочки пищевода, а также ее эрозивно-язвенные поражения. Согласно полученным данным, у 35 больных (54,7 %) с сочетанным течением БА и ГЭРБ была диагностирована неэрозивная ГЭРБ, у 20 (31,2 %) – эрозивная ГЭРБ, класс А по Лос-Анджелесской классификации, у 6 (9,4 %) –

эрозивная ГЭРБ, класс В. 3 пациента из I группы (4,7 %) воздержались от проведения ФЭГДС. На рисунках 3.4-3.6 представлены фотографии фрагмента эндоскопического исследования пищевода пациентов с рефлюкс-эзофагитом различной степени.

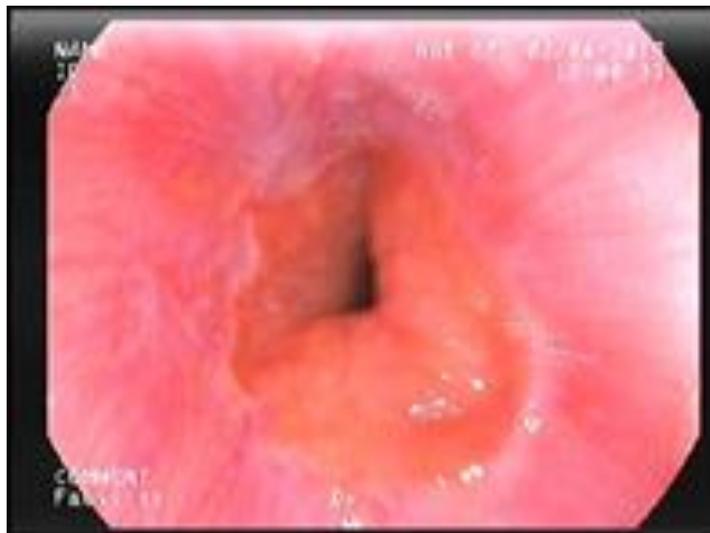


Рисунок 3.4 – Катаральный эзофагит (пациентка З., 49 лет)



Рисунок 3.5 – Эрозивный рефлюкс-эзофагит степени А (пациентка Г., 54 лет)

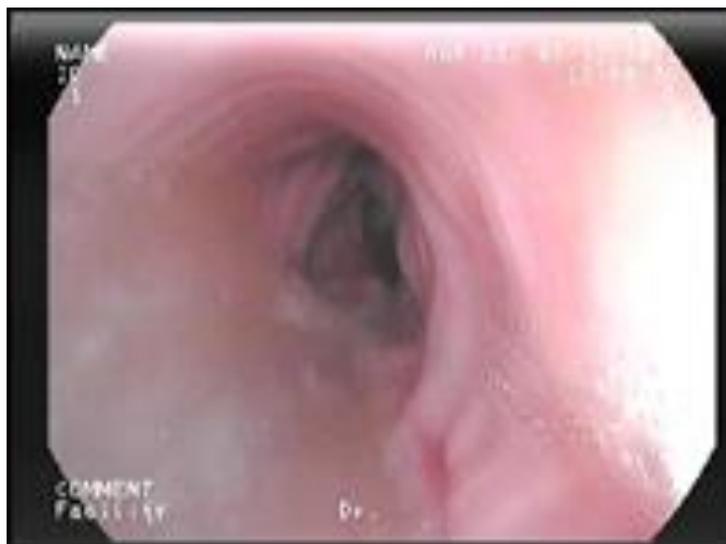


Рисунок 3.6 – Эрозивный рефлюкс-эзофагит степени В (пациент Б., 43 лет)

На предмет наличия ГЭРБ, в том числе с помощью ФЭГДС, до обращения в клинику ранее были обследованы 28 пациентов I группы (43,7 %). Поэтому большей части больных, вошедших в эту группу, ФЭГДС выполнялась впервые, как и пациентке, клинический случай которой приведен ниже.

Клинический пример № 1. Пациентка Р., 40 лет, обратилась с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, приступы удушья до 2-3 раз в сутки, в том числе возникающие ежедневно в ночные и предутренние часы на фоне регулярного приема «Серетида» (салметерол 25 мкг + флутиказон 250 мкг) по 2 ингаляции 2 раза в день. Также отмечает жалобы на изжогу, отрыжки воздухом.

Из анамнеза: болеет БА около 5 лет, регулярно применяет «Серетид». Вредные привычки отрицает. К гастроэнтерологу ранее не обращалась несмотря на то, что изжога беспокоит на протяжении ряда лет. Самостоятельно время от времени принимала омепразол, антациды с положительным эффектом. Диету не соблюдает.

Объективно: повышенного питания (ИМТ – 33,1 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Перкуторно над легкими ясный легочной звук, аускультативно – везикулярное дыхание, грубые сухие

хрипы над всей поверхностью легких, усиливающиеся при форсированном выдохе. Границы относительной тупости сердца расширены вправо и влево, деятельность ритмичная, тоны ясные, ЧСС – 76 ударов минуту, АД – 120/80 мм рт.ст. на обеих руках. На боковых поверхностях бедер, в области живота и поясницы – множественные стрии. Язык с отпечатками зубов по краям, влажный, обложен беловатым налетом. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации во всех отделах мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

Данные инструментальной диагностики. Спирометрия: Значительные нарушения вентиляционной способности легких по смешанному типу, ОФВ₁ – 45,1 %, ИТ – 93 %, при проведении пробы с бронхолитиком прирост ОФВ₁ составил 19 % (проба положительная).

ФЭГДС: Пищевод свободно проходим. Слизистая гладкая, бледно-розовая. Кардия полусомкнута. Z-линия нечеткая, смещена на 2 см в оральном направлении. В нижней трети пищевода слизистая красного цвета, набухшая, рыхлая, складки слизистой утолщены. Имеются линейные эрозии 10 мм красного цвета с ободком гиперемии (рисунок 3.7).

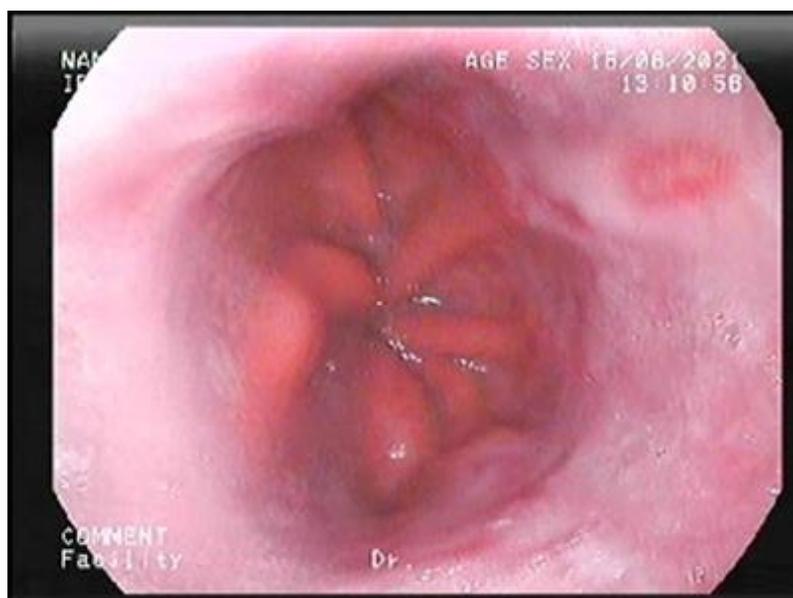


Рисунок 3.7 – Фрагмент эндоскопического исследования пищевода пациентки Р., 40 лет

В желудке натошак небольшое количество жидкости с примесью желчи и слизи. Просвет легко расправляется инсуффляцией воздуха. Складки слизистой отечные. Слизистая умеренно гиперемирована, блестящая. Привратник округлой формы, сомкнут. Уреазный тест – отрицательный. Луковица ДПК правильной формы раздувается при инсуффляции воздуха. Слизистая умеренно гиперемирована, отечная. Залуковичный отдел розового цвета, слизистая гладкая, блестящая. Заключение: эрозивный рефлюкс-эзофагит, степень А. Эритематозная гастропатия. Эритематозная дуоденопатия. Быстрый уреазный тест отрицательный (-).

Аэроионная рН-метрия желудочной секреции была выполнена 59 больным I группы. По результатам данного исследования у 47 пациентов (79,7 %) регистрировалась гиперацидность, у 9 (15,2 %) – нормацидность и у 3 (5,1 %) – гипоацидность (рисунок 3.8).

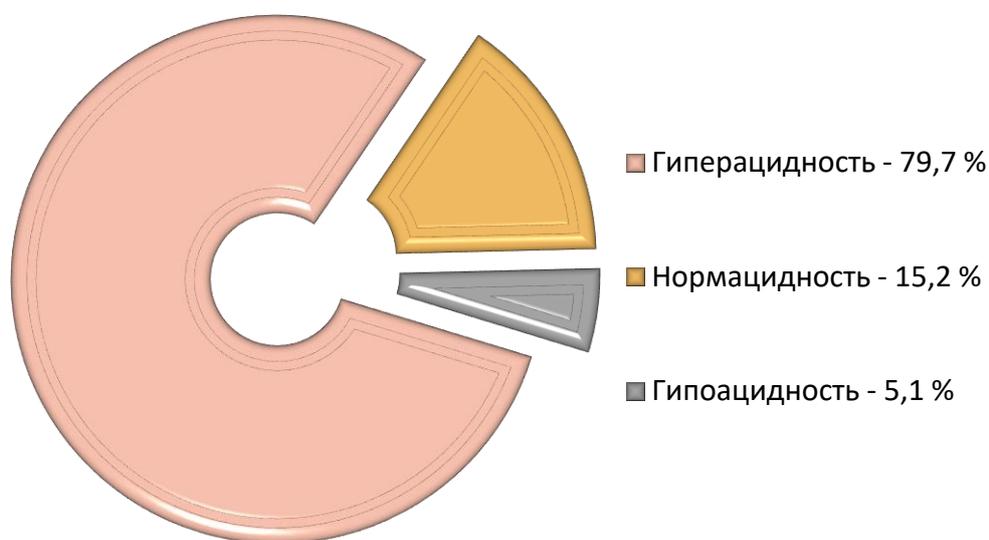


Рисунок 3.8 – Результаты изучения желудочной секреции методом аэроионной рН-метрии у обследованных пациентов I группы (%)

Аллергологическое обследование, включавшее кожное тестирование (скарификационные пробы) с пыльцевыми и бытовыми аллергенами для

выявления возможных причинно-значимых аллергенов, показало следующие результаты – таблица 3.2.

Таблица 3.2 – Результаты кожных скарификационных проб у обследованных больных БА по группам (положительная реакция %)

Аллерген	Все больные БА (n=60)		I группа (БА+ГЭРБ) (n=32)		II группа (БА) (n=28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полынь	22	36,7	13	40,6	9	32,1
Амброзия	37	61,7	22	68,7	15	53,6
<i>Acarus Siro</i>	32	53,3	25	78,1	7	25,0
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	35	58,3	27	84,3	8	28,6
<i>Dermatophagoides farinae</i>	38	63,3	25	78,1	13	46,4
Перо подушки	25	41,7	17	53,1	8	28,6
Шерсть кошки	15	25,0	11	34,4	4	14,3
Шерсть собаки	15	25,0	9	28,1	6	21,4

При определении уровня общего Ig E его среднее значение в I группе (n=28) составило $312,2 \pm 12,6$ МЕ/мл и достоверно не отличалось ($p=0,12$) от данных во II группе (n=30) со средним значением $277,2 \pm 9,8$ МЕ/мл. При этом в обеих группах этот показатель превышал верхнюю границу нормы (100,0 МЕ/мл) и имел статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Ретроспективно был проведен анализ терапии, которую пациенты получали до поступления в клинику. Лекарственные препараты, принимаемые пациентами I и II групп по поводу БА до начала нашего исследования, представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Характеристика противоастматической терапии, которую получали пациенты с БА I и II групп до начала исследования

Группы лекарственных препаратов	Все больные БА (n=130)		I группа (БА+ГЭРБ) (n=64)		II группа (БА) (n=66)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИГКС + КДБА по требованию	47	36,1	25	39,1	22	33,3
Комбинированный препарат (ИГКС + ДДБА) + КДБА по требованию	45	34,6	27	42,1	18	27,3
Комбинированный препарат (ИГКС + ДДБА – формотерол / будесонид) + формотерол / будесонид по требованию	25	19,2	18	28,1	7	10,6
М-холиноблокатор (тиотропия бромид)	14	10,8	9	14,1	5	7,6
Антагонист лейкотриеновых рецепторов (Монтелукаст)	25	19,2	13	20,3	12	18,2
Системные глюкокортикостероиды (парентерально)	44	33,8	21	32,8	23	34,8
Монотерапия КДБА	32	24,6	20	31,2	12	18,2

В I группе ИГКС в сочетании КДБА по требованию применяли 39,1 % больных, во II – 33,3 %; комбинированный препарат, содержащий ИГКС и ДДБА, в сочетании с КДБА по требованию в I группе получали 42,1 % больных, во II группе – 27,3 %; комбинированный препарат (ИГКС + ДДБА – формотерол / будесонид) + формотерол / будесонид по требованию в I группе использовали 28,1 % больных, во II группе – 10,6 %.

Таким образом, подавляющему большинству пациентов I группы в комплексе с базисными препаратами пролонгированного действия приходилось использовать короткодействующие бронхолитики для купирования приступов

БА, что подтверждает данные о негативном влиянии ГЭРБ на уровень контроля астмы.

Что касается лечения ГЭРБ, медикаментозную терапию в том или ином объеме до начала исследования получали 38 пациентов, включенных в I группу сравнения (59,4 %). Из числа остальных: 26 пациентов этой группы (40,6 %) с целью купирования / предупреждения изжоги ежедневно либо спорадически применяли немедикаментозные средства (щелочное питье, отвар ромашки / травяные сборы от изжоги, сода, молоко, сок сырого картофеля) и/или активированный уголь; 14 (21,9 %) – не прибегали ни к традиционной, ни к народной медицине с целью устранения имеющихся у них симптомов ГЭРБ. Диетических рекомендаций придерживались 22 пациента (34,4 %), из них 17 (26,6 %) – в комплексе с медикаментозной терапией. Детально методы лечения ГЭРБ, которые использовали пациенты I группы до момента обращения в клинику, представлены на рисунке 3.9.

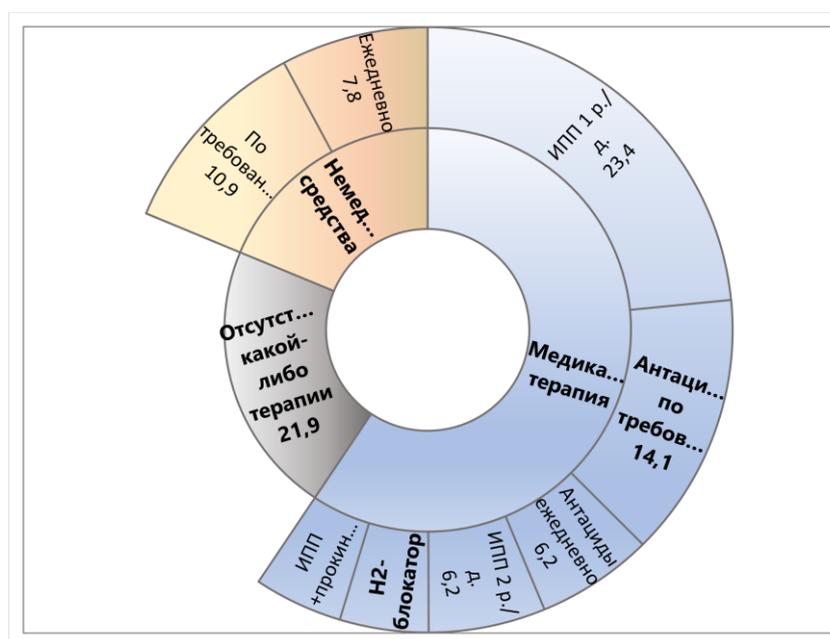


Рисунок 3.9 – Характеристика терапии ГЭРБ, которую получали пациенты I группы до начала исследования (%)

ГЛАВА 4

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БА, СОЧЕТАННОЙ С ГЭРБ

4.1 Оценка функциональных нарушений у обследованных групп больных (спирометрия, бодиплетизмография, пикфлоуметрия)

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 показатель ФЖЕЛ у пациентов I группы находился в диапазоне от 38,4 до 134,2 % от должного (среднее значение – $89,3 \pm 3,5$ %), во II группе – от 62,5 до 134,7 % (среднее значение – $97,2 \pm 2,7$ %), в группе контроля – от 88,8 до 136,9% (среднее значение – $111,0 \pm 2,7$ %). В ходе анализа полученных данных достоверных различий между группами сравнения выявлено не было ($p=0,65$) (рисунок 4.1).

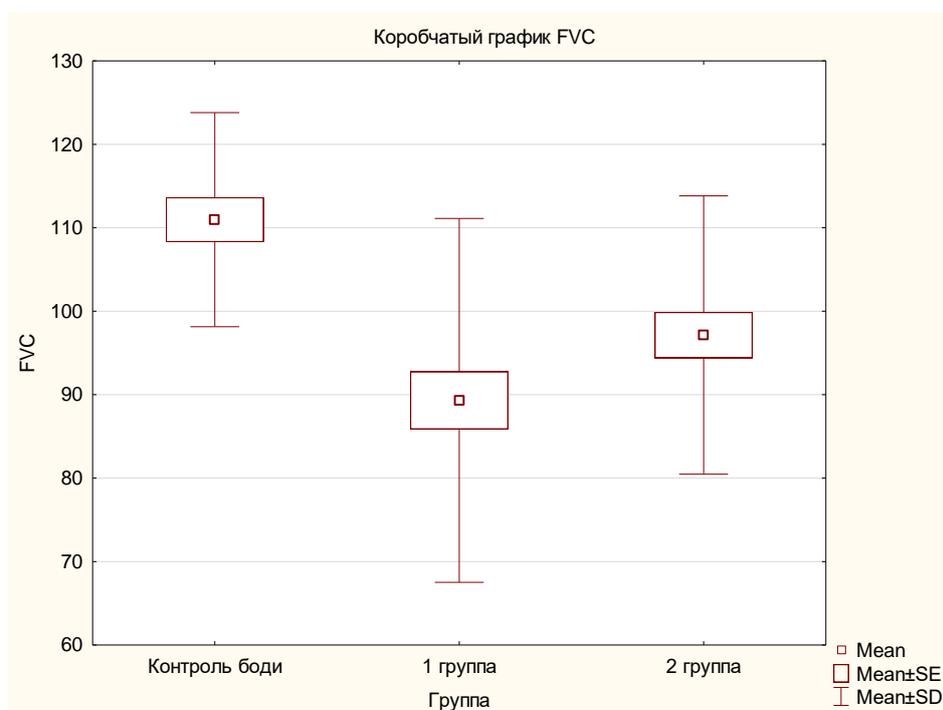


Рисунок 4.1 – Показатель ФЖЕЛ у обследованных по группам (% от должного)

Показатель $ОФВ_1$ у пациентов I группы варьировал в пределах от 23,1 до 132,0 % от должного и в среднем составил $71,7 \pm 4,0$ %; во II группе – от 39,8 до 120,6 %, в среднем – $84,2 \pm 23,5$ %; в группе контроля – от 98,3 до 143,7 %, в среднем – $112,0 \pm 2,5$ %. Достоверных различий между I и II группами сравнения выявлено не было ($p=0,15$) (рисунок 4.2).

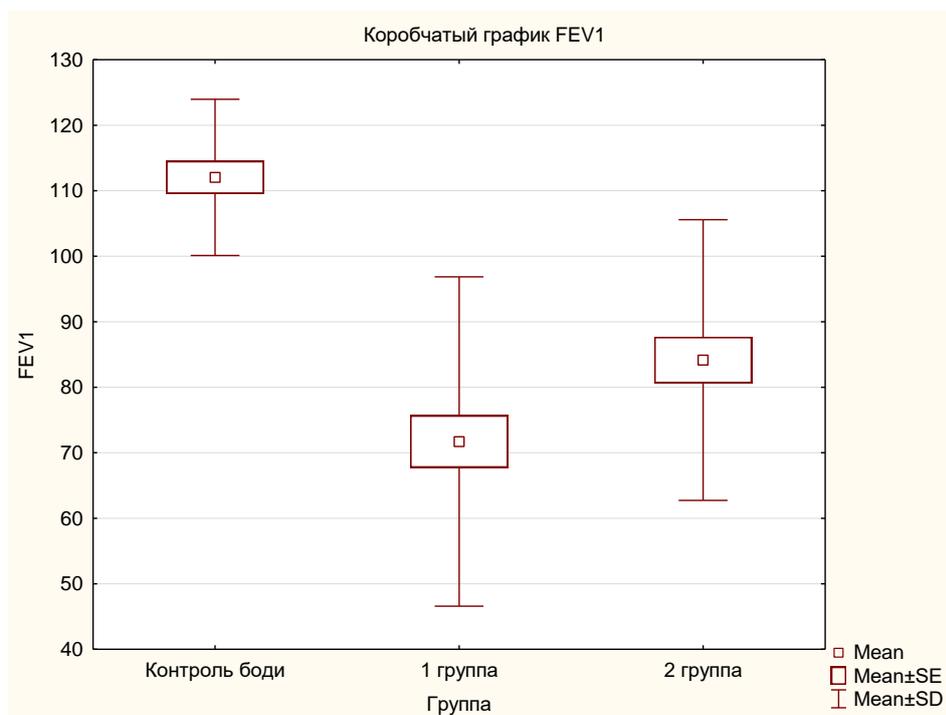


Рисунок 4.2 – Показатель $ОФВ_1$ у обследованных по группам (% от должного)

Индекс Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$, % от должного), характеризующий проходимость дыхательных путей, в I группе находился в пределах от 37,7 до 85,5 % от должного (среднее значение – $63,9 \pm 2,0$ % от должного), во II – от 51,0 до 83,2 % (среднее значение – $71,6 \pm 1,6$ % от должного), в группе контроля – от 70,8 до 93,5 % от должного (среднее значение – $84,6 \pm 0,99$ % от должного). Достоверных различий по данному показателю между I и II группами сравнения также выявлено не было ($p=0,069$) (рисунок 4.3).

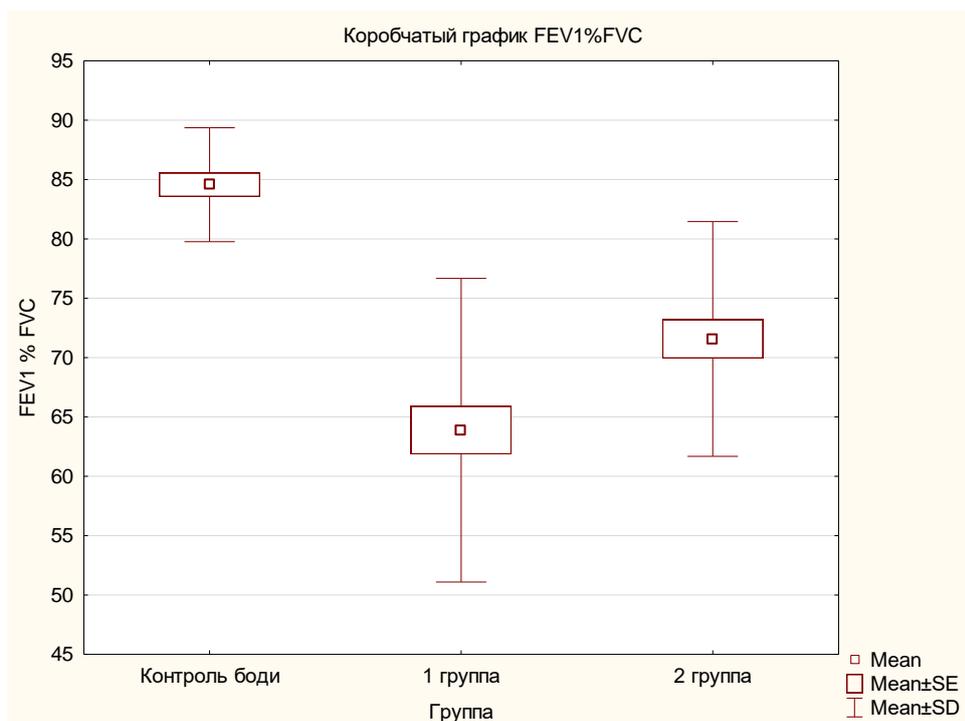


Рисунок 4.3 – Индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) у обследованных по группам (% от должного)

При исследовании мгновенной максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25 % от ФЖЕЛ (МОС 25) у пациентов I группы показатели варьировали в пределах от 8,3 до 102,4 % от должного (среднее значение – $44,2 \pm 3,9$ % от должного); во II – от 16,9 до 115,1 % от должного (среднее значение – $62,7 \pm 4,3$ % от должного); в группе контроля – от 72,4 до 142,3 % от должного (среднее значение – $113,3 \pm 3,4$ % от должного) (рисунок 4.4). В ходе сравнения данных, полученных в I и II группах, достоверных различий выявлено не было ($p=0,05$). Показатели мгновенной максимальной объемной скорости выдоха на уровне 50% от ФЖЕЛ (МОС 50) в I группе колебались в пределах от 5,4 до 119,7 % от должного (среднее значение – $30,5 \pm 3,4$ % от должного), во II группе – от 11,5 до 93,4 % от должного (среднее значение – $43,8 \pm 3,8$ % от должного), в группе контроля – от 60,8 до 139,4 % от должного (среднее значение $96,5 \pm 3,9$ % от должного). Достоверных различий между I и II группами сравнения обнаружено не было ($p=0,07$) (рисунок 4.5).

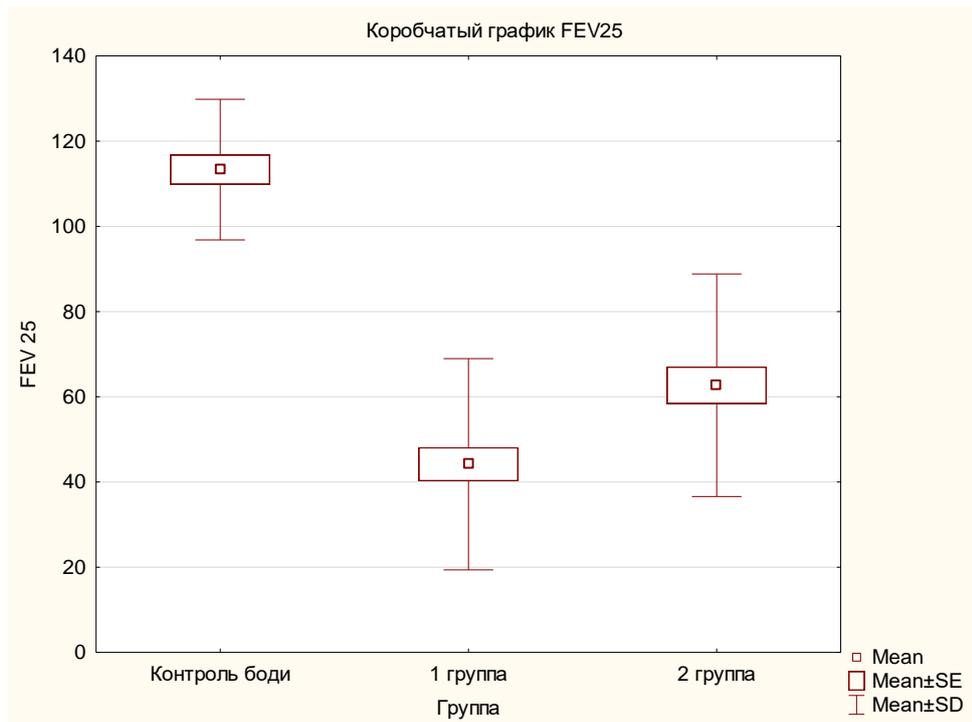


Рисунок 4.4 – Показатель МОС 25 у обследованных по группам (% от должного)

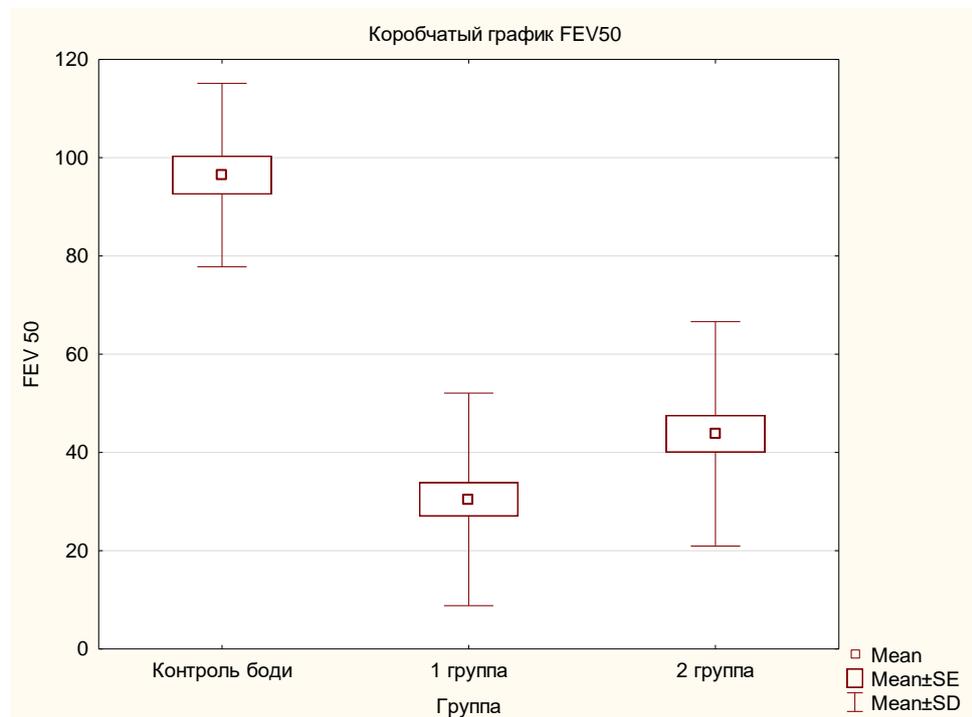


Рисунок 4.5 – Показатель МОС 50 у обследованных по группам (% от должного)

Также не было выявлено статистически значимых различий при сравнении показателей мгновенной максимальной объемной скорости выдоха на уровне 75 % от ФЖЕЛ (МОС 75) у пациентов I и II групп ($p=1,0$). В I группе разброс МОС 75 составил от 5,7 до 103,2 % от должного при среднем значении – $26,2 \pm 3,7$ % от должного; во II группе – от 7,5 до 69,7 % от должного, среднее значение – $30,9 \pm 3,2$ % от должного; в группе контроля – от 52,7 до 121,3 % от должного, среднее значение – $79,5 \pm 4,3$ % от должного (рисунок 4.6).

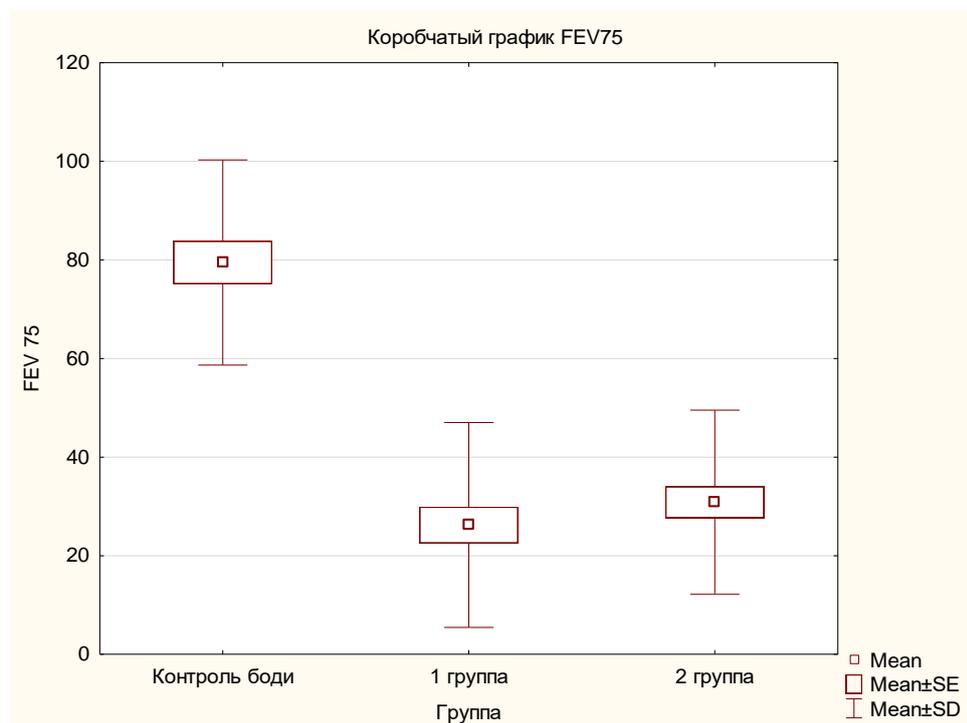


Рисунок 4.6 – Показатель МОС 75 у обследованных по группам (% от должного)

Отсутствие достоверных различий по спирометрическим показателям ФВД: ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, индексу Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) и мгновенным максимальным скоростям выдоха (МОС 25, МОС 50, МОС 75) между I и II группами сравнения указывает на необходимость более углубленного обследования данной категории пациентов. В частности, дополнительную информацию о выраженности трахеобронхиальной гиперреактивности и

бронхиальной обструкции можно получить в ходе проведения пикфлоумониторинга.

По результатам пикфлоуметрии у пациентов I группы (БА в сочетании с ГЭРБ) было выявлено существенное снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) с увеличением суточной вариабельности ПСВ с достоверным ($p < 0,05$) отличием от данных, полученных во II группе (БА без сопутствующей ГЭРБ). При этом среднее значение ПСВ в I группе составило $51,5 \pm 2,5$ % от должного, во II – $65,0 \pm 1,5$ %, а среднее значение суточной вариабельности ПСВ – $35,7 \pm 2,8$ % и $27,5 \pm 3,4$ % – соответственно. Выявленные статистически значимые различия по показателям ПСВ и их суточной вариабельности в группах сравнения позволяют соотнести величину этих отклонений с тяжестью течения заболевания. При этом ГЭРБ выступает в роли фактора, существенно ухудшающего контроль БА, и, следовательно, актуализирует проблему комплексного ведения коморбидных пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ.

Для максимально полной оценки структуры статических объемов и эластических свойств легких, включая те параметры, которые нет возможности получить при спирометрии (остаточный объем легких, общая емкость легких, функциональная остаточная емкость, сопротивление дыхательных путей) больным с БА выполняли бодиплетизмографию. Несомненным преимуществом данного метода является отсутствие необходимости пациенту совершать волевые усилия в процессе обследования, что делает результаты диагностики наиболее объективными.

По данным бодиплетизмографии наблюдалось достоверное снижение среднего показателя максимальной ЖЕЛ в I ($p = 0,014$) и II группах ($p = 0,017$) по сравнению с результатами, полученными в группе контроля, однако достоверных отличий между группой пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ и группой больных БА без сопутствующей ГЭРБ выявлено не было ($p = 0,3$). Показатель сопротивления дыхательных путей в I группе был достоверно выше ($p = 0,011$), чем во II. При этом среднее значение указанного показателя в группе

коморбидных пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ превысило аналогичные данные по группе контроля в 3,4 раза (рисунок 4.7).

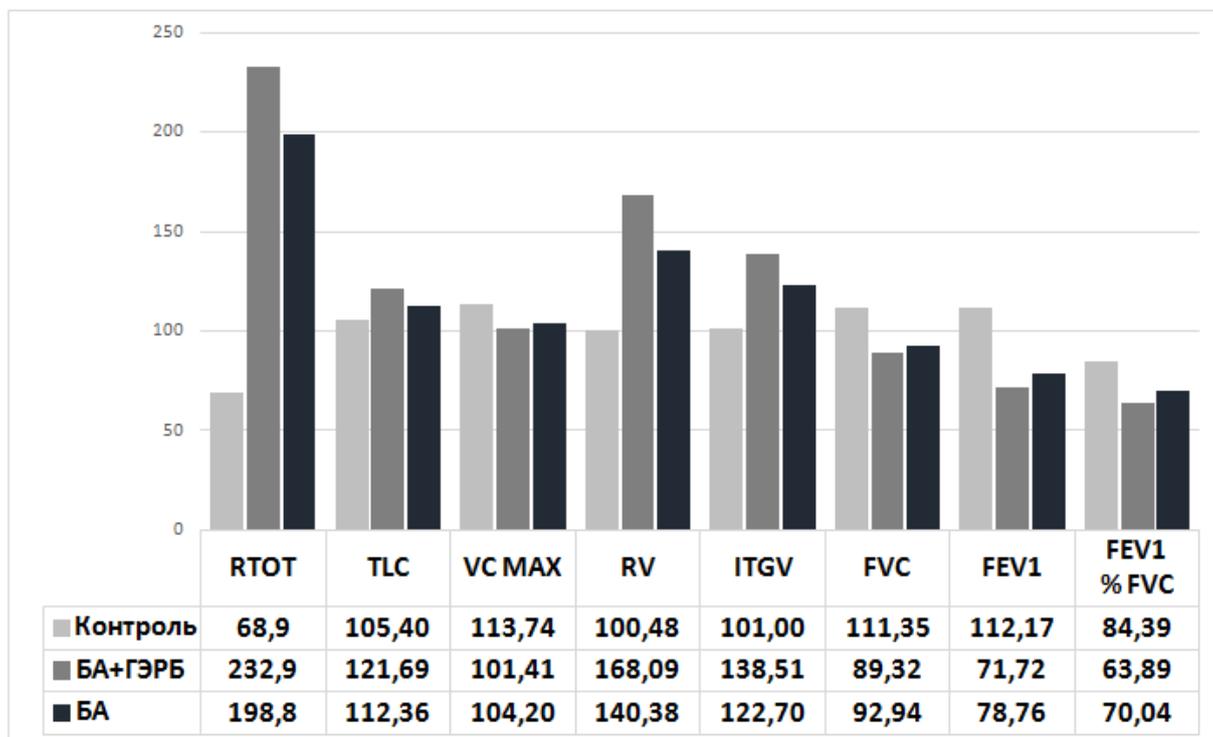


Рисунок 4.7 – Показатели бодиплетизмографии и спирометрии у обследованных по группам

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

Вне зависимости от наличия / отсутствия сопутствующей ГЭРБ у всех пациентов с БА имело место увеличение показателей RV и ITGV. Однако в I группе эти изменения были более выраженными и достоверно отличались от соответствующих данных по II группе. Так, среднее значение RV в I группе составило $168,1 \pm 7,7$ % от должного (минимальное – 81,6 %, максимальное – 312,1 %), во II – $134,5 \pm 6,8$ % от должного (минимальное – 78,6 %, максимальное – 252,8 %), в группе контроля – $99,6 \pm 3,5$ % от должного (минимальное – 59,0 %, максимальное – 128,7 %) (рисунок 4.8).

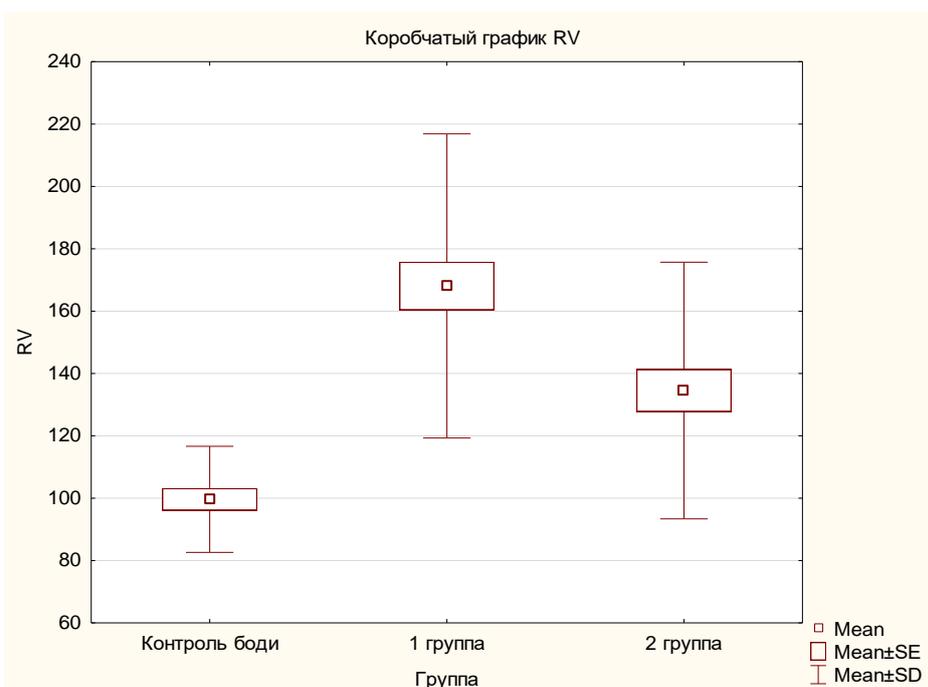


Рисунок 4.8 – Показатель RV у обследованных по группам (% от должного)

При анализе полученных данных отмечено достоверное ($p=0,008$) повышение показателя RV у пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ. Показатель ITGV в I группе в среднем составил $138,5 \pm 5,6$ % от должного (минимальное значение – 62,8 %, максимальное – 226,1 %), во II группе – $116,5 \pm 5,2$ % от должного (минимальное значение – 64,9 %, максимальное – 190,9 %), в группе контроля – $100,5 \pm 3,8$ % от должного (минимальное значение – 68,2 %, максимальное – 142,4 %) с достоверным ($p=0,018$) отличием между I и II группами (рисунок 4.9). Достоверные различия между I и II группами были получены также по показателю TLC ($p=0,014$). У пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ уровень TLC в среднем составил $121,7 \pm 2,4$ % от должного (минимальное значение – 91,5 %, максимальное – 150,6 %), у больных БА без сопутствующей ГЭРБ – $111,6 \pm 2,5$ % от должного (минимальное значение – 88,8 %, максимальное – 144,8 %), у обследованных из группы контроля – $104,8 \pm 2,3$ % от должного (минимальное значение – 89,9 %, максимальное – 129,8 %) (рисунок 4.10).

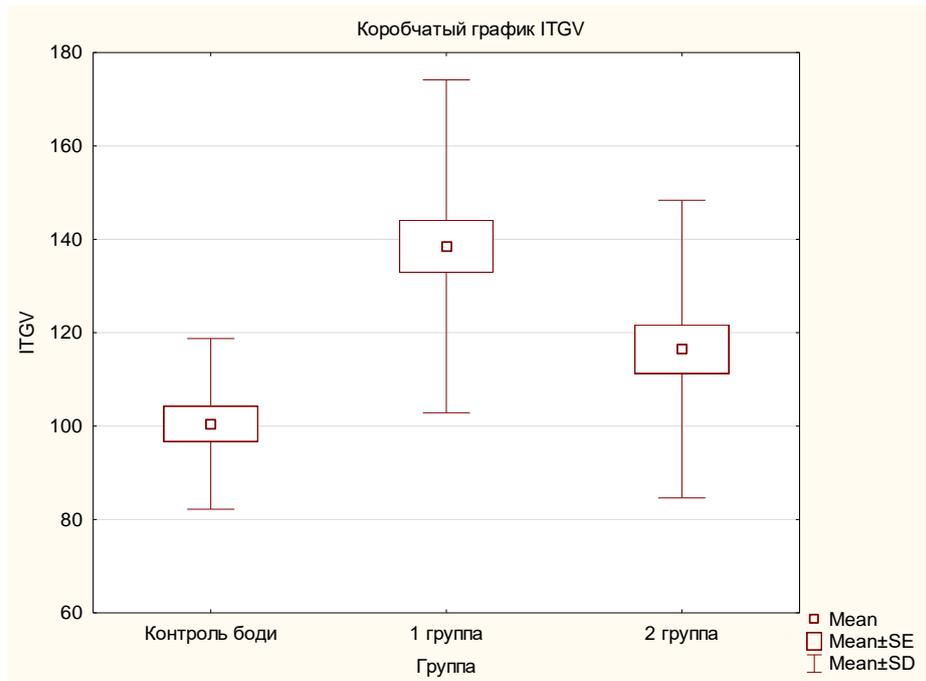


Рисунок 4.9 – Показатель ITGV у обследованных по группам (% от должного)

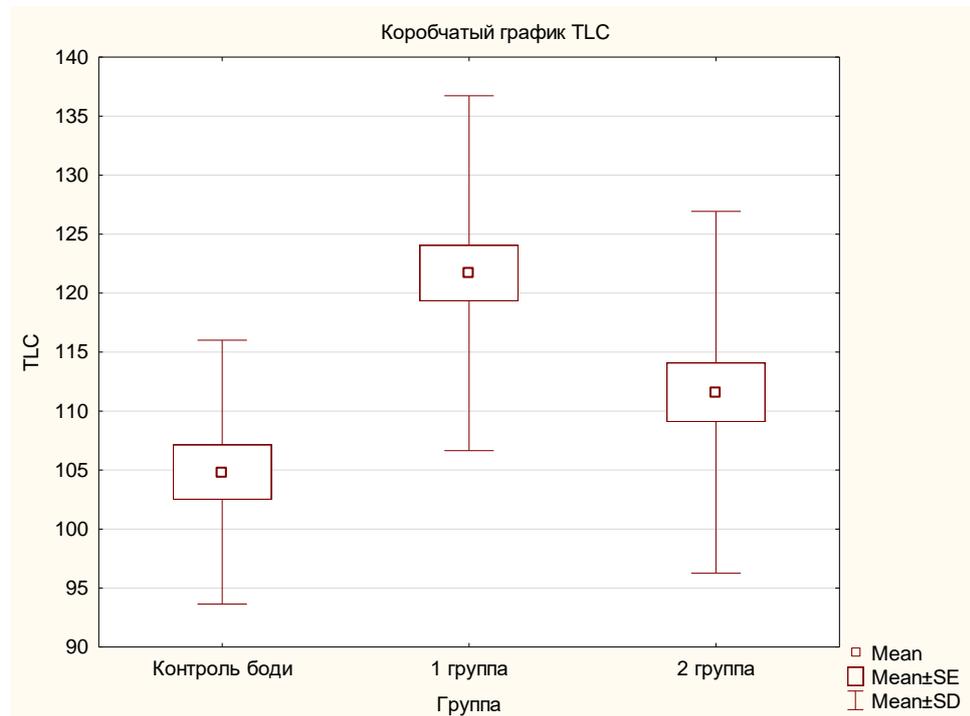


Рисунок 4.10 – Показатель TLC у обследованных по группам (% от должного)

Таким образом, статистически значимые различия ($p < 0,005$) между I и II группами были выявлены по показателям: R_{tot} , ITGV, RV и TLC, что позволяет рассматривать метод бодиплетизмографии как необходимый этап комплексного обследования коморбидных пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ.

По результатам проведенной функциональной диагностики, у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ были отмечены более выраженные обструктивные изменения по сравнению с больными БА в отсутствие ГЭРБ. Также у больных с указанной сочетанной патологией были достоверно повышены показатели сопротивления дыхательных путей по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ.

При проведении пикфлоуметрии в I группе было выявлено существенное снижение ПСВ с увеличением суточной вариабельности ПСВ с достоверным ($p = 0,0003$) отличием от данных, полученных во II группе: среднее значение ПСВ в у больных с сочетанием БА и ГЭРБ ($n = 28$) составило $51,49 \pm 1,63$ % от должного, у пациентов с БА без сопутствующей ГЭРБ ($n = 30$) – $64,82 \pm 1,43$ %; среднее значение суточной вариабельности ПСВ $34,61 \pm 2,64$ % и $26,76 \pm 3,09$ % – соответственно.

4.2 Оценка показателей сомнологического обследования у обследованных групп больных

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 этой группы дополнительно проводилось сомнологическое обследование. По показателям ночного респираторного мониторинга с пульсоксиметрией были получены следующие результаты в I группе (БА+ГЭРБ, $n = 26$) и в группе контроля ($n = 26$).

Индекс апноэ / гипопноэ (АНИ), отражающий среднее число всех респираторных событий за час сна, у всех обследованных находился в диапазоне от 0,4 до 35,0 /ч (в среднем – $6,2 \pm 1,1$ /ч) при норме – < 5 /ч. В I группе он колебался в пределах от 0,9 до 35,0 /ч (в среднем – $8,35 \pm 1,02$ /ч). В контрольной

группе данный показатель в среднем составил $4,07 \pm 0,85$ /ч при колебаниях от 0,4 до 16,1 /ч ($p=0,0017$) (рисунок 4.11).

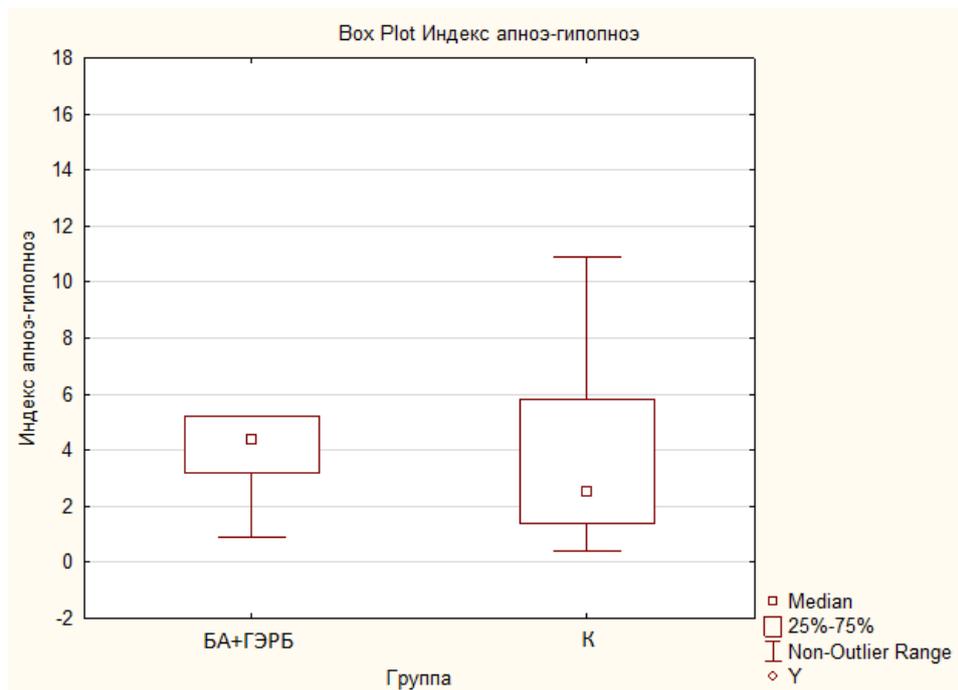


Рисунок 4.11 – Индекс апноэ / гиппноэ у обследованных из I группы и группы контроля

Показатель средней частоты сердечных сокращений (ЧСС_{ср}) у всех обследованных находился в диапазоне от 49 до 83 уд./мин., среднее значение составило $63,15 \pm 1,2$ уд./мин.; при этом у пациентов I группы ЧСС_{ср} колебалась в пределах от 49 до 80 уд./мин. (в среднем – $64,15 \pm 1,99$ уд./мин.). В контрольной группе среднее значение данного показателя было $62,15 \pm 1,39$ уд./мин. при колебаниях от 50 до 83 уд./мин. Статистически показатели ЧСС_{ср} достоверно не отличались у обследованных из I группы и группы контроля ($p=0,61$) (рисунок 4.12). Индекс кардиального риска (CRI) у обследованных из обеих групп колебался в пределах от 0 до 0,98 и составил в среднем $0,31 \pm 0,04$, при этом у больных I группы его показатели были от 0 до 0,98 (в среднем – $0,43 \pm 0,06$), что достоверно ($p=0,024$) отличалось от результатов контрольной группы (рисунок 4.13).

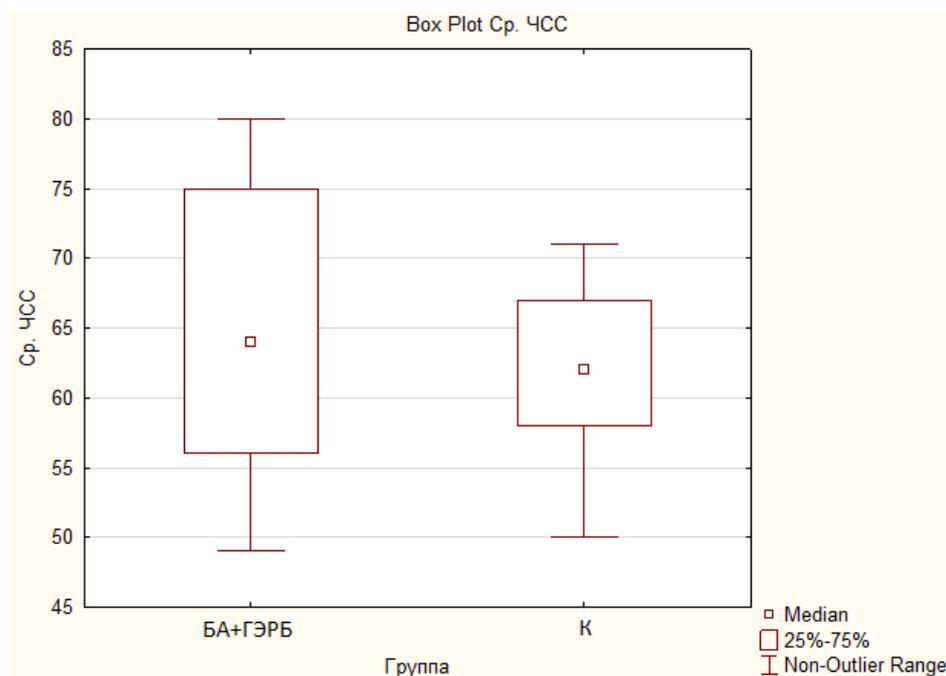


Рисунок 4.12 – Показатель средней частоты сердечных сокращений у обследованных из I группы и группы контроля (уд./мин.)

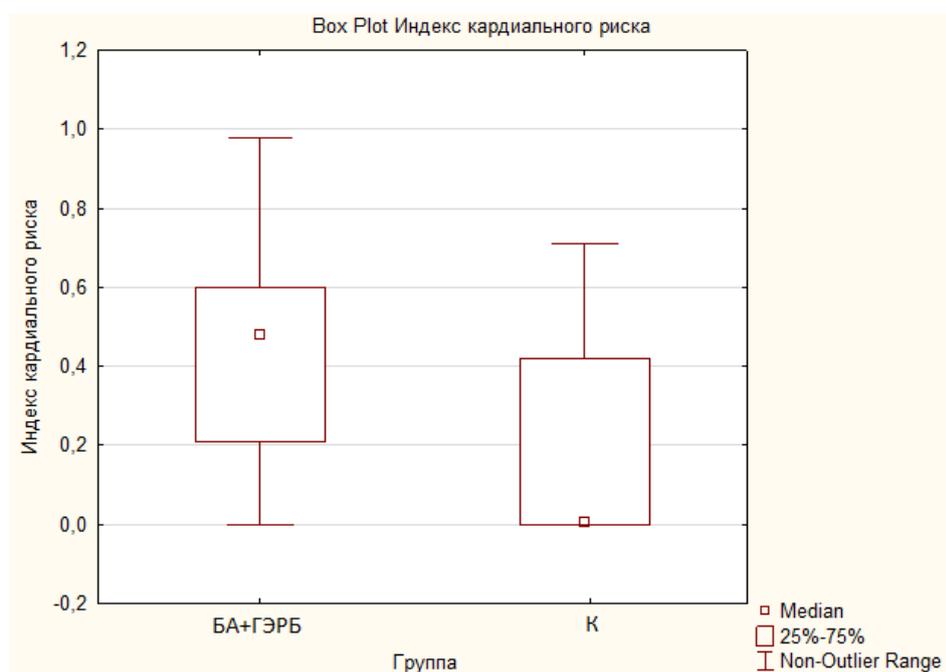


Рисунок 4.13 – Индекс кардиального риска у обследованных из I группы и группы контроля

Показатель средней сатурации периферической крови у всех обследованных находился в диапазоне от 92 до 97 % (в среднем – $95,0 \pm 0,2$ %),

при этом в I группе разброс по данному показателю был от 92 до 96 % (среднее значение – $94,4 \pm 0,2$ %), в группе контроля – от 92 до 97 % (среднее значение – $95,7 \pm 0,3$ %). В ходе сравнительного анализа было установлено, что у больных с сочетанным течением БА и ГЭРБ показатель средней сатурации периферической крови был достоверно ниже ($p=0,00023$), чем в группе контроля (рисунок 4.14).

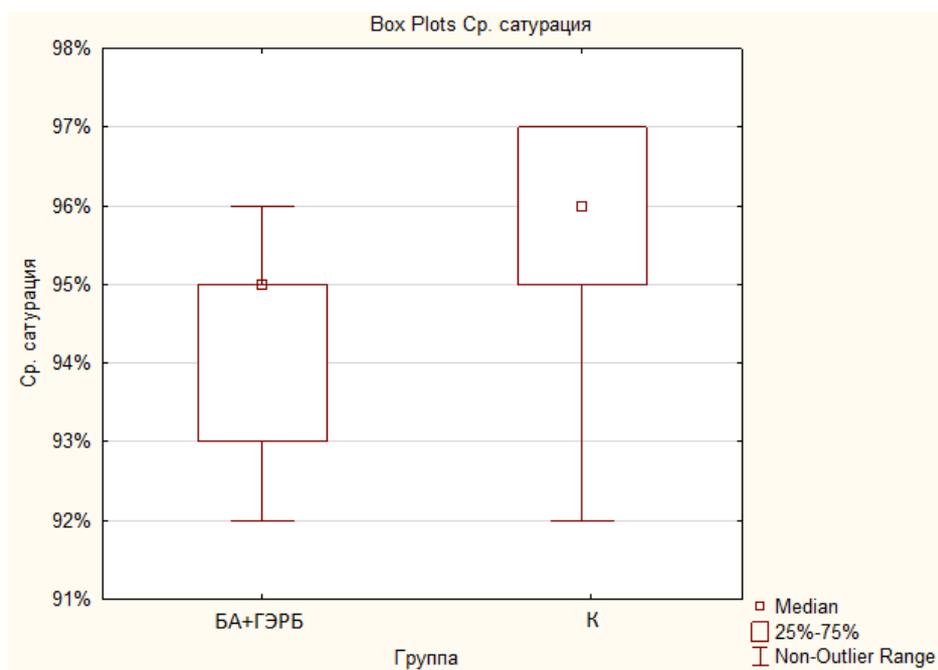


Рисунок 4.14 – Показатель средней сатурации периферической крови у обследованных из I группы и группы контроля (%)

Индекс десатурации (среднее число эпизодов апноэ за час сна со снижением насыщения крови кислородом более чем на 4 % от исходной) 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. В целом, у обследованных из обеих групп среднее значение данного показателя было $2,59 \pm 0,6$ /ч при колебаниях от 0 до 16,7 /ч. Несмотря на существенно превышающие показатели I группы над группой контроля, статистических отличий между ними выявлено не было ($p=0,13$) (рисунок 4.15).

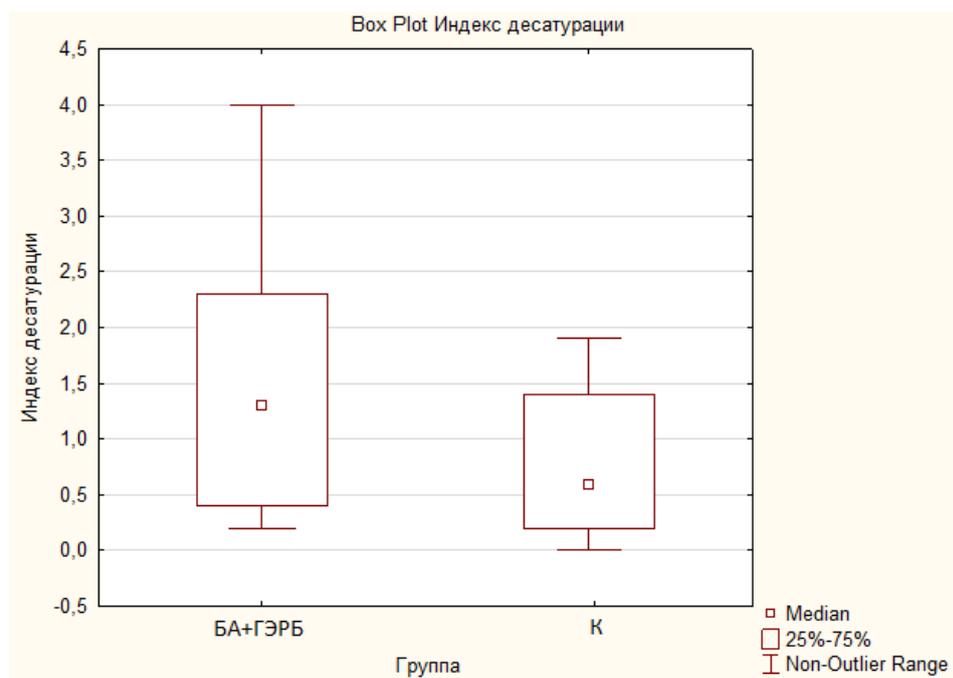


Рисунок 4.15 – Индекс десатурации у обследованных из I группы и группы контроля

В качестве иллюстрации вышеописанных изменений приводим описание клинического случая с результатами сомнологического обследования пациента, страдающего БА и ГЭРБ.

Клинический пример № 2. Пациент Б., 64 лет, обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке и ходьбе, кашель с трудноотделяемой мокротой, приступы затрудненного дыхания до 8 раз в сутки, плохо купирующиеся КДБА, а также периодически возникающие изжоги, ощущение дискомфорта за грудиной при проглатывании пищи.

Из анамнеза: страдает БА более 10 лет. Неоднократно получал амбулаторное и до 2-х раз в год стационарное лечение по поводу обострения данного заболевания. С 2017 г. несмотря на прием препаратов базисной терапии, стал отмечать прогрессивное нарастание одышки.

Курит на протяжении 40 лет с перерывом в 4 года (с 2010 по 2014 гг. не курил) индекс курения – 40 «пачко/лет». С 2005 г. наблюдается по поводу ГЭРБ, периодически получает ИПП.

Объективно: повышенного питания (ИМТ 32,5 кг/м²). Наблюдается гиперемия лица. Периферических отеков нет. ЧД – 24-26 в 1 минуту. Над легкими – дыхание жесткое, сухие хрипы на всем протяжении, выдох удлинен. Границы относительной тупости сердца расширены вправо и влево. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, ЧСС – 97 ударов в 1 минуту, АД 140/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Данные лабораторно-инструментальной диагностики: сатурация – 90-92%. По результатам спирографического обследования и бодиплетизмографии – резкое нарушение бронхиальной проходимости на уровне бронхов крупного, среднего и мелкого калибра. Отмечается увеличение аэродинамического сопротивления дыхательных путей (на 73,5 %). Проведена проба с беродуалом (ипратропиума бромид 80 мкг, фенотерола гидробромид 200 мкг) – положительная (прирост ОФВ₁ – 290 мл). ЭКГ: ритм синусовый регулярный с ЧСС 63 уд/мин, полугоризонтальное положение электрической оси сердца. Желудочковая экстрасистолия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. R_{V6}>R_{V5} – признаки гипертрофии левого желудочка.

Результаты ночного сомнологического мониторинга: индекс АНІ равен 35,0 /ч, что соответствует наличию СОАС средней степени тяжести; минимальная сатурация – 87 % при средней сатурации 94 %. Кроме того, был выявлен пароксизм мерцательной аритмии. ЧСС_{ср.} составила 61 уд./мин. (min – 80, max – 48) (рисунки 4.16-4.17).

Учитывая результаты данного обследования, было установлено, что пациент имеет высокие индикаторы кардиоваскулярного риска, а именно: высокий риск нарушения дыхания во сне (индекс апноэ / гипопноэ составил 35,0 /ч; средний риск фрагментированного сна – 39,3 /ч) (рисунок 4.18).

Отчет	SOMNO check micro CARDIO		WEINMANN	
Врач	ФИО Индекс, город	Улица		
Пациент	Имя, Отчество Дата рождения	1957	Фамилия ID-номер	Б
Запись	Запись от	06.04.2021 22:00:12	Длительность записи	08:00:00
	Периоды с хорошим сигналом потока	02:08:15	Периоды с хорошим сигналом пульса	03:08:00
	Периоды с хорошим сигналом пульса и потока	02:07:43	Длительность с хорошим качеством сигнала пульса и дыхания	03:08:32
Риски	Опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний			
	НИЗКИЙ		СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ ▲
	Риск нарушений дыхания во сне (RDI (Индекс нарушений дыхания))			
	НИЗКИЙ		СРЕДНИЙ	ВЫСОКИЙ ▲
	Риск фрагментированного сна (прерывания сна пробуждениями) (AAI)			
	НИЗКИЙ		СРЕДНИЙ ▲	ВЫСОКИЙ
Опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний	Индекс кардиального риска (CRI) 0,91			
Дыхание	RDI (Индекс нарушений дыхания)	35,0 / ч. (с-в / ч.)	oRDI (Индекс обструктивных нарушений дыхания)	17,5 / ч.
			цRDI (Индекс центральных нарушений дыхания)	13,7 / ч.
Кислород	Индекс десатурации	14,4 / ч.	Время ниже 95%	00:34:50 [19 %]
	Минимальная сатурация	87 % (88-96 %)	Время ниже 90%	00:00:10 [00 %]
	Средняя сатурация	95 % (94-98 %)	Время ниже 85%	00:00:00 [00 %]
			Длительность гипоксемии (SpO2 <90% в течение >5 мин.)	00:00:00 [00 %]
ЧСС	Средняя ЧСС	61 / мин.	Максимальная ЧСС	80 / мин. (68-90 / мин.)
			Минимальная ЧСС	48 / мин. (56-70 / мин.)
Нарушения сна	AAI (Индекс пробуждений)	39,3 / ч. (с-30 / ч.)	RERA	0,9 / ч.
	AAI resp (AAI с респираторными событиями)	18,8 / ч.	AAI non resp (AAI без респираторных событий)	20,4 / ч.

Рисунок 4.16 – Отчет сомнологического исследования пациента Б., 64 лет

Индивидуальный паттерн опасности



Нерегулярный пульс	0,0
СХЭД*	0,6
Сниженная вариабельность ЧСС	0,5
Сниженная вариабельность пульсовой волны	1,0
Высокая скорость распространения пульсовой волны	1,0
Периодические симметричные десатурации	0,0
Частые десатурации	0,1
Низкая базальная сатурация	0,0

Заключение

- Сильные индикаторы риска:**
- Сниженная вариабельность пульсовой волны
- Умеренные индикаторы риска:**
- Сниженный хронотропный эффект на десатурацию
 - Сниженная вариабельность ЧСС

Рисунок 4.17 – Отчет сомнологического исследования пациента Б., 64 лет (продолжение)

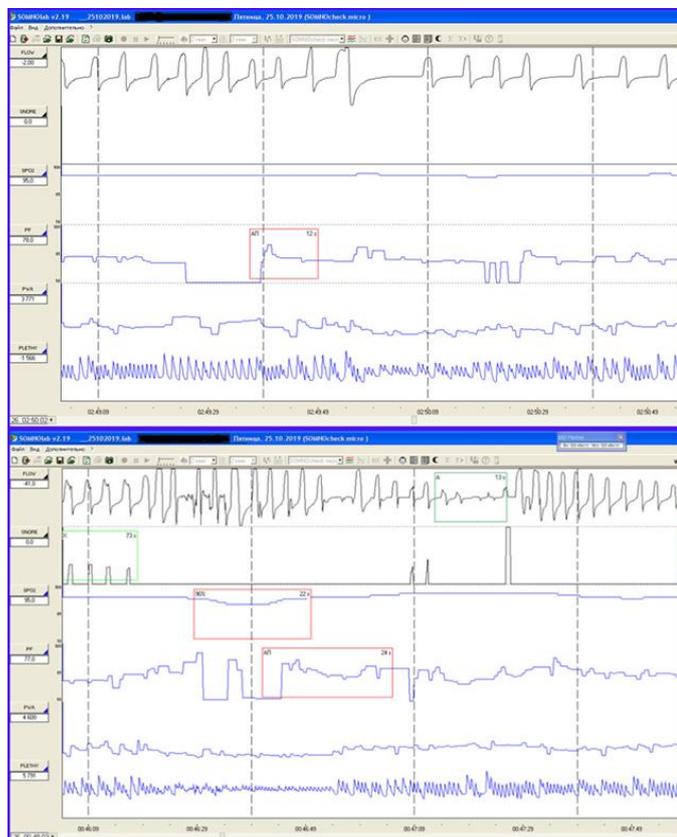


Рисунок 4.18 – Ночной сомнологический мониторинг пациента Б., 64 лет

Выявленные в результате проведенных комплексных исследований нарушения сатурации отражают снижение насыщения гемоглобина периферической крови кислородом, что может влиять на барьерно-защитные свойства бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем и быть предрасполагающим фактором активации синдрома обструктивного апноэ / гипопноэ во сне (СОАГС), приводя к возникновению осложнений, повышению индекса кардиального риска и снижению КЖ пациентов. Учитывая это 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 (n=26), II – БА без сопутствующей ГЭРБ (n=22), контроль – относительно здоровые лица (n=26).

В I группе средний показатель АНИ, составивший $8,35 \pm 1,02$ /ч, достоверно не отличался ($p=0,17$) от данных, полученных во II группе (БА без сопутствующей ГЭРБ) со средним значением АНИ $7,07 \pm 0,85$ /ч при колебаниях по группе от 0,9 до 18,1 /ч. В свою очередь, среднее значение АНИ во II группе имело статистически значимые различия ($p=0,013$) по сравнению с группой контроля (рисунок 4.19).

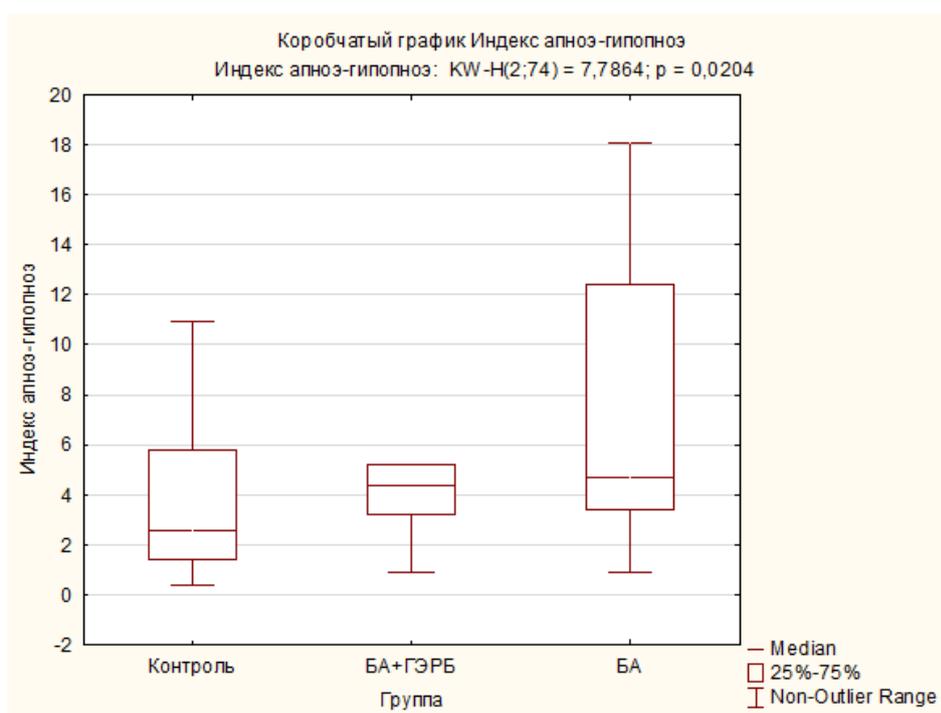


Рисунок 4.19 – Индекс апноэ / гипопноэ у обследованных по группам

По показателю ЧСС_{ср}, который во II группе составил в среднем $64,0 \pm 1,9$ уд./мин (диапазон колебаний – от 50 до 83 уд./мин.) статистически значимых различий между I и II группами и контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$) (рисунок 4.20).

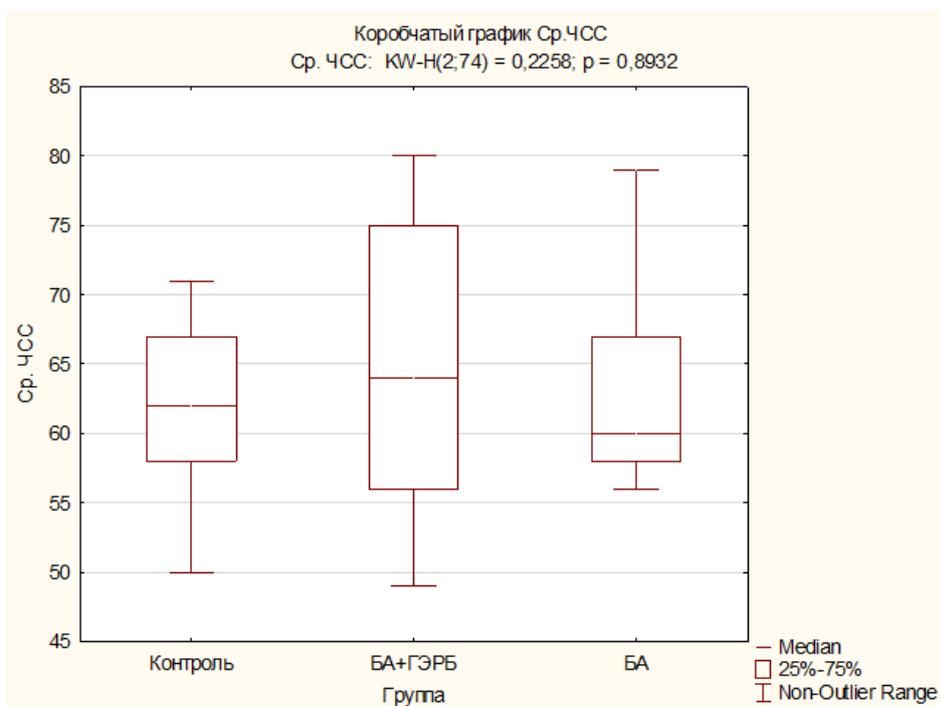


Рисунок 4.20 – Показатель средней частоты сердечных сокращений у обследованных по группам (уд./мин.)

По показателю CRI, который у пациентов II группы колебался в пределах от 0 до 0,65 и составил в среднем $0,2 \pm 0,05$, были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) при сравнении результатов, полученных в I и II группах, между собой и с группой контроля (рисунок 4.21).

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 ($p = 0,0019$) (рисунок 4.22).

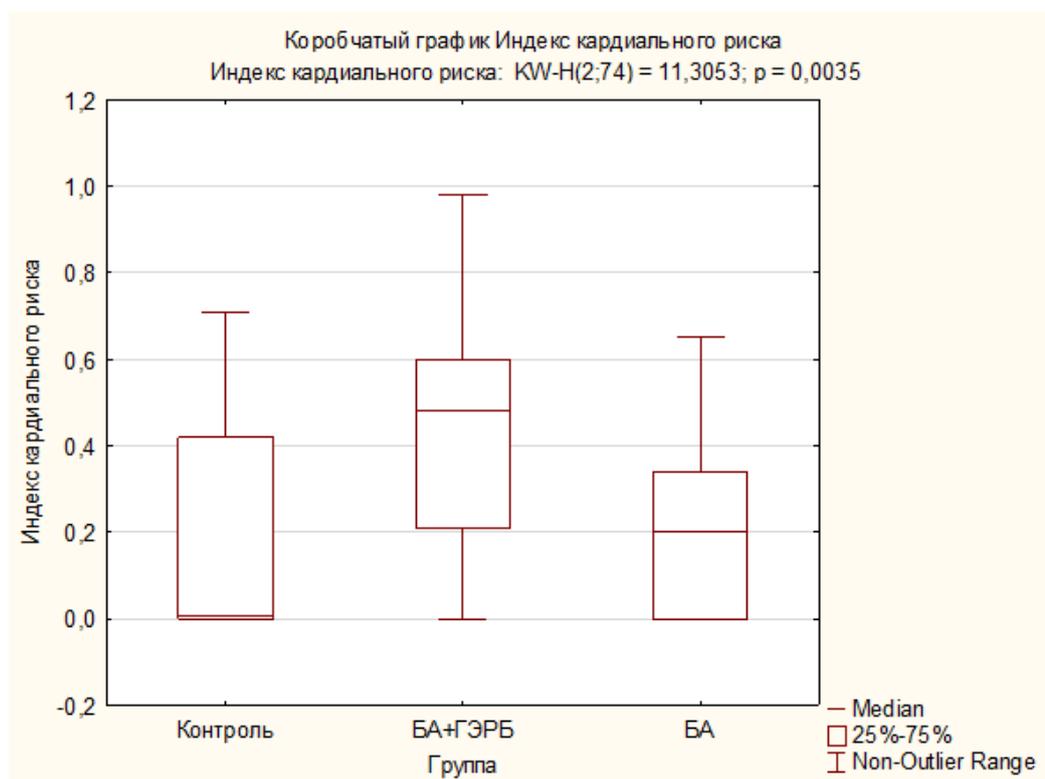


Рисунок 4.21 – Индекс кардиального риска у обследованных по группам

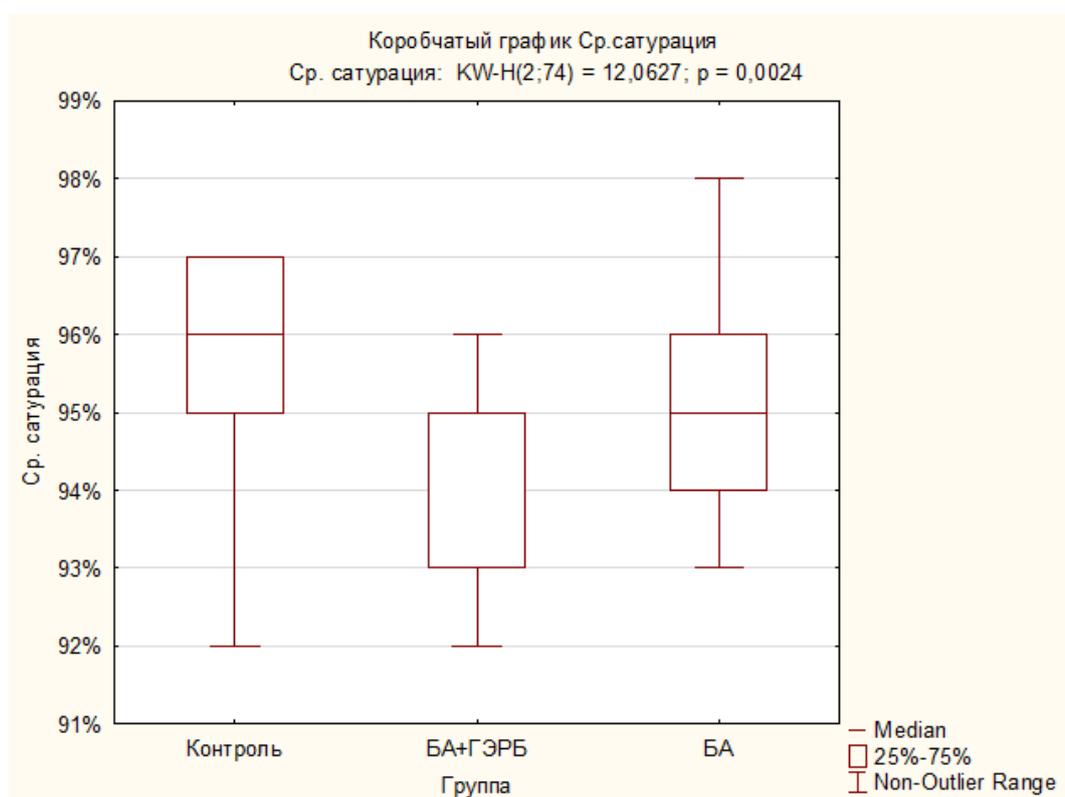


Рисунок 4.22 – Показатели средней сатурации периферической крови у обследованных по группам (%)

Индекс десатурации у пациентов II группы (БА без сопутствующей ГЭРБ) в среднем составил $1,8 \pm 0,4$ (диапазон колебаний – от 0,1 до 8,9), существенно превысив показатели контрольной группы. Однако, как и в случае с I группой (БА, сочетанная с ГЭРБ), статистически значимых различий между II группой и контрольной выявлено не было ($p=0,24$) (рисунок 4.23).

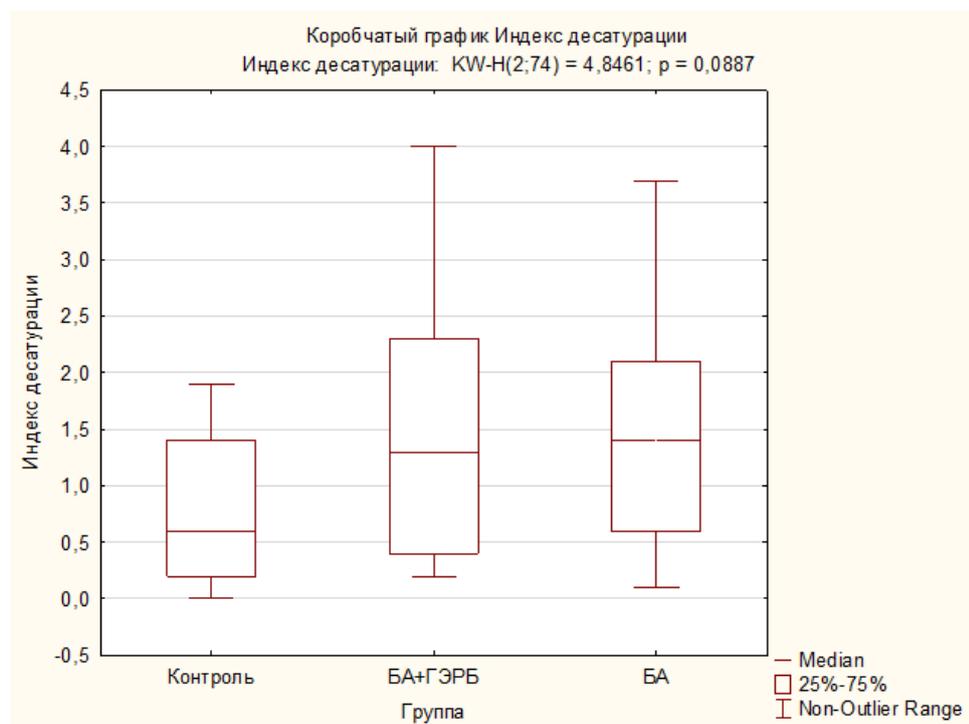


Рисунок 4.23 – Индекс десатурации у обследуемых по группам

Таким образом, показатели АНІ 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 СRІ 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.

4.3 Изучение диагностической и прогностической значимости исследования маркеров локального воспаления у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ

С целью оценки выраженности локального воспаления дыхательных путей у пациентов с БА I и II групп исследовали уровень FeNO. Были выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия между I и II группами сравнения: в I группе ($n=20$) данный показатель в среднем составил $66,73 \pm 4,81$ ppb, во II ($n=20$) – $46,67 \pm 3,52$ ppb. При этом у больных I группы уровень FeNO был в 3,6 раз выше, а у пациентов II группы – в 1,5 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (среднее значение FeNO – $18,5 \pm 2,31$ ppb). При сравнении данных I и II групп между собой, было отмечено, что в I группе уровень FeNO, был достоверно ($p=0,0053$) выше, чем во II (таблица 4.1). Это указывает на более значимую интенсивность локального воспалительного процесса при наличии у пациентов коморбидной патологии – БА в сочетании с ГЭРБ. В целом, высокие цифры FeNO (>50 ppb по рекомендациям ATS/ERS и >39 ppb по данным National Health and Nutrition Examination Survey) говорят о высокой вероятности аллергического воспаления, а также являются предикторами получения хорошего ответа на терапию глюкокортикостероидами.

Таблица 4.1 – Уровень FeNO у обследованных по группам, $M \pm m$

Группа	FeNO, ppb ($M \pm m$)	Достоверность различий (p)
Контроль ($n=20$)	$18,5 \pm 2,31$	$p_{1-0}=0,00017$
БА+ГЭРБ ($n=20$)	$66,73 \pm 4,81$	$p_{2-0}=0,00001$
БА ($n=20$)	$46,67 \pm 3,52$	$p_{2-1}=0,0053$

NO рассматривается как чувствительный маркер острого воспаления при астме, который свидетельствует о неконтролируемом течении заболевания, что подтверждается при сопоставлении результатов, полученных нами в группах сравнения при определении FeNO и при анкетировании с помощью опросника АСТ. В I группе, в которой средний показатель FeNO был достоверно выше, чем

во II ($p=0,0053$), по данным опросника АСТ неконтролируемое течение БА имело место в 76,56 % случаев, что было статистически значимо ($p=0,0012$) по сравнению со II группой. Кроме того, это наглядно можно продемонстрировать следующим клиническим примером.

Клинический пример №3. Пациент К., 58 лет, поступил в отделение с жалобами на ежедневные приступы затрудненного дыхания, сопровождающиеся дистанционными сухими хрипами, затрудненность вдоха и выдоха (более выражено при физической нагрузке). Также предъявлял жалобы на изжогу, отрыжку воздухом (иногда – кислым), повышенное слюноотделение по ночам, ухудшение качества сна.

Из анамнеза: БА страдает около 20 лет. Отмечает, что приступы удушья участились около 2 недель назад: беспокоят ежедневно в дневное время и по ночам, несмотря на проводимую терапию (ИГКС + ДДБА – формотерол / будесонид).

Объективно: Правильного телосложения, несколько избыточного питания (ИМТ – 30,8 кг/м²). Носовое дыхание свободное. Кожные покровы цвета загара, смуглые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Перкуторно над легкими ясный легочной звук; аускультативно – везикулярное дыхание, в нижнебоковых отделах – ослабленное с жестким оттенком, на всем протяжении выслушиваются рассеянные, сухие, свистящие хрипы, при форсированном выдохе количество их увеличивается. Границы относительной сердечной тупости расширены в поперечнике на 1,5 см, деятельность сердца ритмичная, тоны достаточной громкости, ЧСС 80 уд./мин., АД 115/70 мм рт. ст. на обеих руках. Язык влажный, гиперемирован, обложен сероватым налетом. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментального дообследования. Спирометрия: нарушение вентиляционной способности легких – значительные по обструктивному типу, умеренные по рестриктивному типу. ОФВ₁ – 67,7 % от должных, ИТ – 60,83 %. Проба с КДБА – прирост 18 % (положительная).

ФЭГДС – Рефлюкс эзофагит (пептический). Ретроградный пролапс слизистой желудка в пищевод. Эритематозная гастродуоденопатия. Быстрый уреазный тест – отрицательный. FeNo – 52,0 ppb. Анкетирование по опроснику АСТ: 18 баллов.

Диагноз: Бронхиальная астма, эндогенная форма, 3 степень, средней степени тяжести, неконтролируемое течение, ДН 2 степени. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом

4.4 Оценка диагностической и прогностической значимости исследования показателей эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ

При исследовании состояния системы «ПОЛ – АОЗ» у пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ (I группа, n=28) и у больных БА без сопутствующей ГЭРБ (II группа, n=30) в сыворотке крови было изучено суммарное содержание МОА (NO_2^- и NO_3^-), ДК и каталазы. Минимальное значение показателя МОА у пациентов I группы (БА + ГЭРБ) составило 5,47 мкмоль/л, максимальное – 7,11 мкмоль/л, в среднем – $6,23 \pm 0,11$ мкмоль/л, что оказалось несколько выше, чем во II группе (БА), где минимальное значение МОА было отмечено на уровне 4,89 мкмоль/л, максимальное – 6,37 мкмоль/л, в среднем – $5,88 \pm 0,06$ мкмоль/л (различия недостоверны – $p=0,11$). При этом по сравнению с группой контроля, в которой минимальное значение МОА составило 4,08 мкмоль/л, максимальное – 4,31 мкмоль/л, а среднее – $4,15 \pm 0,01$ мкмоль/л (рисунок 4.24), данные и по I, и по II группам имели статистически значимые различия ($p<0,001$) (таблица 4.2).

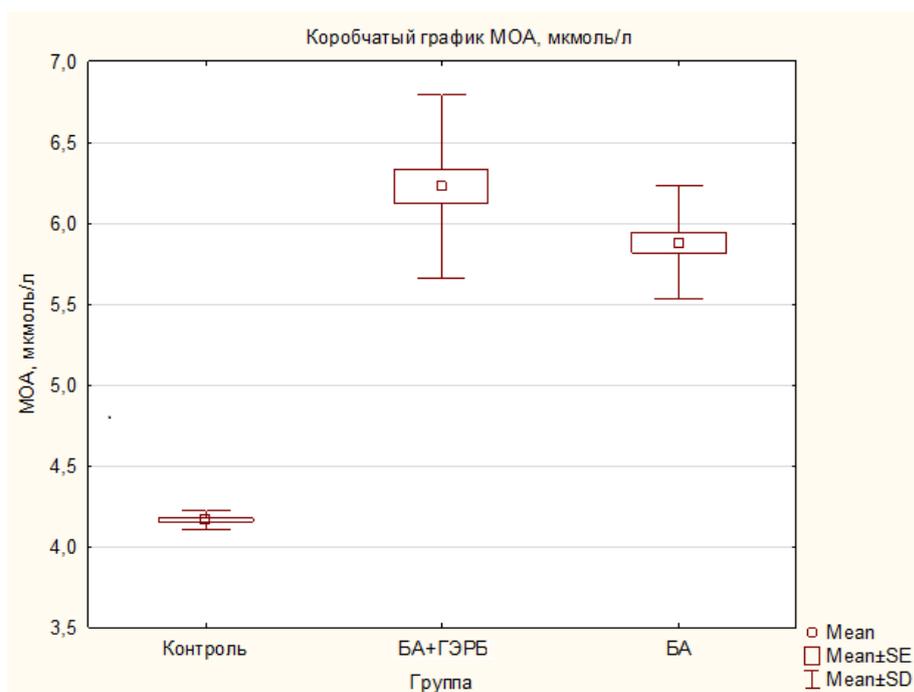


Рисунок 4.24 – Уровень МДА у обследованных по группам (мкмоль/л)

Таблица 4.2 – Уровень показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у обследованных по группам, $M \pm m$

Показатель	Группы сравнения			Референсные значения
	БА+ГЭРБ (n=28)	БА (n=30)	Контроль (n=31)	
МОА, мкмоль/л	6,23 ± 0,11*	5,88 ± 0,06 *	4,15 ± 0,01	4,08-4,56
ДК, Е/мл	4,47 ± 0,22 *	4,20 ± 0,04 *	2,12 ± 0,04	1,5-2,5
Каталаза, мкат/л	14,06 ± 0,34 *	14,16 ± 0,39 *	18,80 ± 0,22	10,6-20,3
МСМ-238 нм, Е/мл	0,89 ± 0,013***	0,84 ± 0,010*	0,65 ± 0,008	0,56-0,76
МСМ-254 нм, Е/мл	0,27 ± 0,007***	0,24 ± 0,011	0,22 ± 0,002	0,18-0,24
МСМ-260 нм, Е/мл	0,24 ± 0,005***	0,22 ± 0,006*	0,20 ± 0,004	0,16-0,28
МСМ-280 нм, Е/мл	0,47 ± 0,006***	0,37 ± 0,007*	0,26 ± 0,007	0,18-0,30

Примечания: * – достоверность разницы $p < 0,05$ в сравнении с данными контрольной группы; ** – достоверность разницы $p < 0,05$ в сравнении с данными 2-й группы (БА без сопутствующей ГЭРБ).

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении уровня ДК. В I группе минимальное значение данного показателя составило 2,38 Е/мл, максимальное – 7,76 Е/мл, среднее – $4,47 \pm 0,22$ Е/мл; во II группе: 2,28 Е/мл; 7,10 Е/мл и $4,20 \pm 0,22$ Е/мл – соответственно. В то время, как в группе контроля минимальное значение ДК было 1,36 Е/мл, максимальное – 2,42 Е/мл, среднее – $2,12 \pm 0,04$ Е/мл (рисунок 4.25). Таким образом, разница между I и II группами была недостоверна – $p=0,43$, а по сравнению с группой контроля в обеих указанных группах среднее значение показателя ДК было достоверно выше ($p < 0,001$). Полученные результаты подчеркивают ведущую роль имеющейся у обследованных пациентов патологии бронхолегочной системы – БА, в развитии окислительного стресса, без существенного вклада в этот процесс поражения пищевода – ГЭРБ.

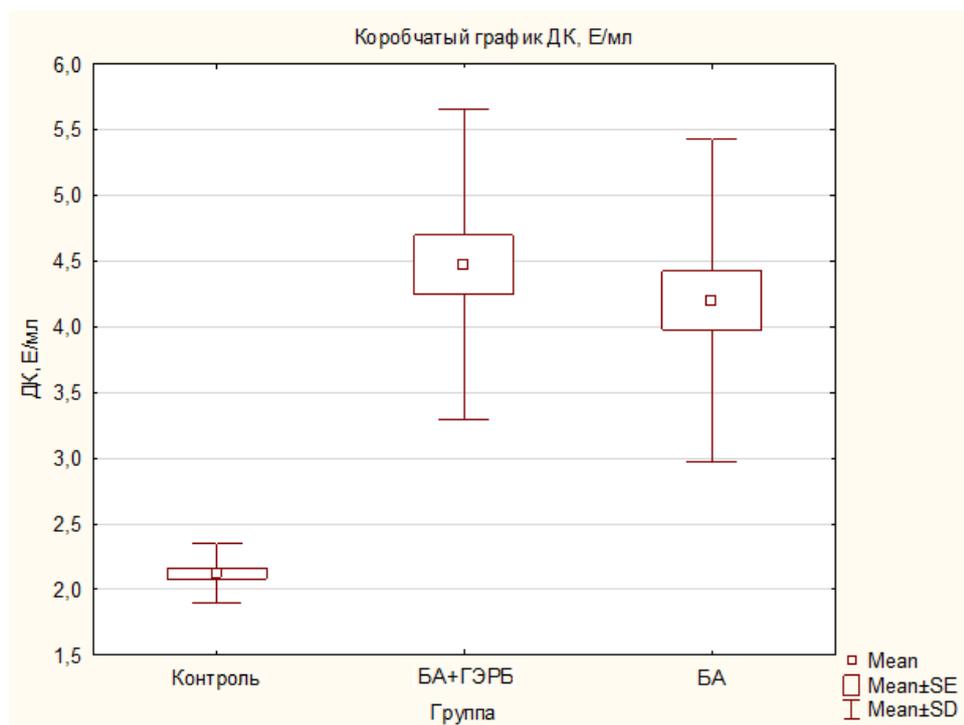


Рисунок 4.25 – Уровень ДК у обследованных по группам (Е/мл)

Минимальное значение показателя каталазы в I группе составило 11,20 мкат/л, максимальное – 19,30 мкат/л, среднее – $14,06 \pm 0,34$ мкат/л; во II группе: 10,10 мкат/л; 18,60 мкат/л и $14,16 \pm 0,39$ мкат/л – соответственно. В

группе контроля минимальный уровень каталазы был 16,10 мкат/л, максимальный – 20,40 мкат/л, среднее значение – $18,80 \pm 0,22$ мкат/л (рисунок 4.26). Таким образом, среднее значение показателя каталазы во всех группах обследованных находилось в пределах референсных значений и не имело достоверных различий между I и II группами ($p=0,82$). Однако при этом и в I, и во II группах данный показатель был достоверно ($p<0,001$) ниже, чем в группе контроля. Это позволяет сделать предположение о некотором снижении адаптационного потенциала организма в пределах допустимых значений, возможно связанном с наличием у пациентов БА со среднетяжелым частично контролируемым и неконтролируемым течением.

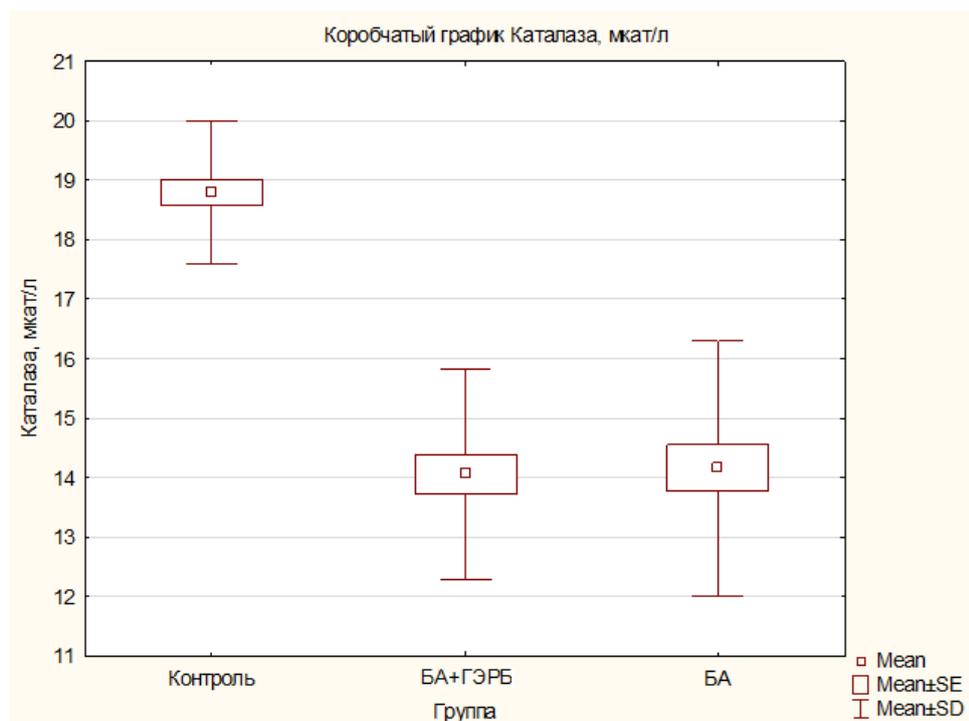


Рисунок 4.26 – Уровень каталазы у обследованных по группам (мкат/л)

О выраженности эндогенной интоксикации (ЭИ) судили по содержанию различных фракций МСМ: МСМ-238 (фракция, содержащая аминокислоты), МСМ-254 (пептидная фракция), МСМ-260 (нуклеотидная фракция), МСМ-280 (фракция, содержащая ароматические хромофоры). МСМ представляют собой вещества с молекулярной массой от 1500 до 5000 Да. В нормальных условиях

они являются естественными биогенными регуляторами, но в повышенных концентрациях обладают широким спектром патологического действия: ингибируют митохондриальное дыхание и синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в лимфоцитах и альвеолярных макрофагах, угнетают синтез гемоглобина, способствуют снижению активности лактатдегидрогеназы и т.д. МСМ способны соединяться и блокировать рецепторы любых клеток, неадекватно влияя на их метаболизм и функции. Характерно, что по мере прогрессирования патологического процесса МСМ приобретают роль вторичных токсинов, еще больше усугубляя течение основного заболевания и оказывая негативное влияние на жизнедеятельность всех систем и органов [88].

Исследование фракций МСМ не только дает возможность судить о выраженности ЭИ, но и позволяет сделать выводы о характере преобладающих метаболических нарушений. Катаболический пул МСМ регистрируется при длине волны 238-260 нм и, в основном, представлен продуктами протеолиза белка, поэтому повышения содержания катаболических фракций МСМ свидетельствует о глубоких, метаболических нарушениях. Анаболическая составляющая, содержащая нетоксические аминокислоты, преимущественно исследуется при длине волны 280 нм и включает в себя продукты белковых молекул, в том числе: ароматические аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания.

Исследование спектра катаболической фракции МСМ показало следующие результаты. Минимальное значение МСМ-238 в плазме крови у пациентов I группы составило 0,76 Е/мл, максимальное – 1,11 Е/мл, среднее – $0,89 \pm 0,013$ Е/мл; во II группе: 0,75 Е/мл, 1,01 Е/мл и $0,84 \pm 0,010$ Е/мл и в группе контроля: 0,60 Е/мл, 0,76 Е/мл, $0,65 \pm 0,008$ Е/мл – соответственно (рисунок 4.27). Средние значения МСМ-238 и в I, и во II группах больных были достоверно ($p < 0,001$) 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 (таблица 4.2). По

второму показателю катаболической фракции МСМ наблюдалась несколько иная картина. Минимальный уровень МСМ-254 в I группе составил 0,22 Е/мл, максимальный – 0,43 Е/мл, средний – $0,27 \pm 0,007$ Е/мл; во II группе: 0,19 Е/мл, 0,42 Е/мл, $0,24 \pm 0,011$ Е/мл и в группе контроля: 0,19 Е/мл, 0,25 Е/мл, $0,22 \pm 0,002$ Е/мл – соответственно. В I группе средний показатель МСМ-254 был достоверно ($p < 0,001$) 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 ($p = 0,118$) (рисунок 4.28).

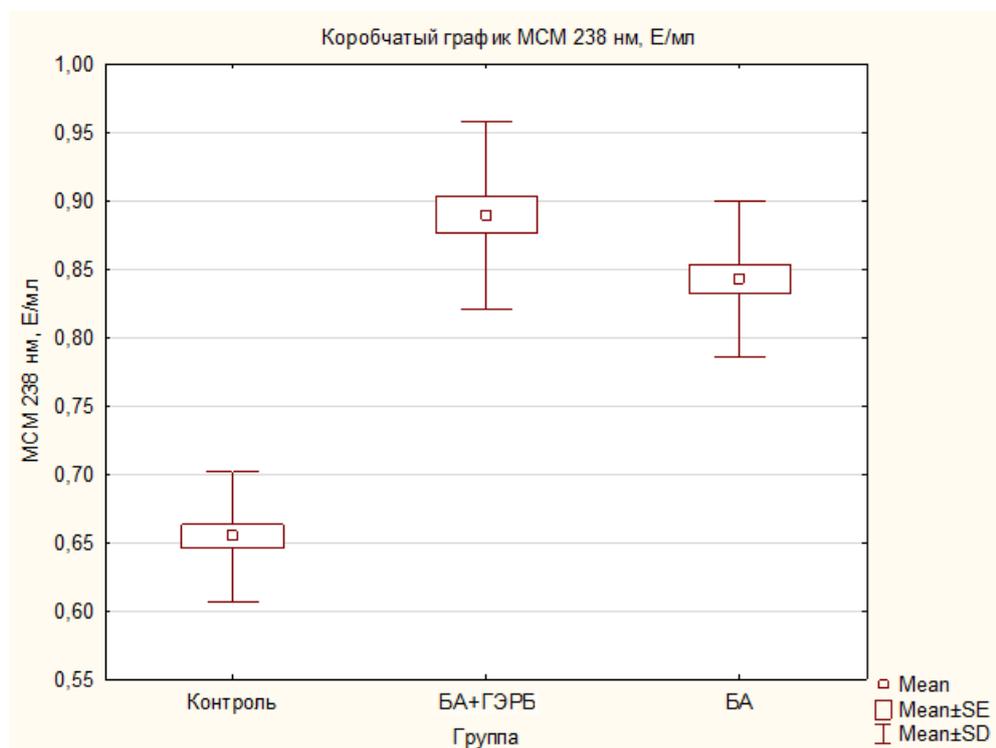


Рисунок 4.27 – Уровень МСМ-238 у обследованных по группам (Е/мл)

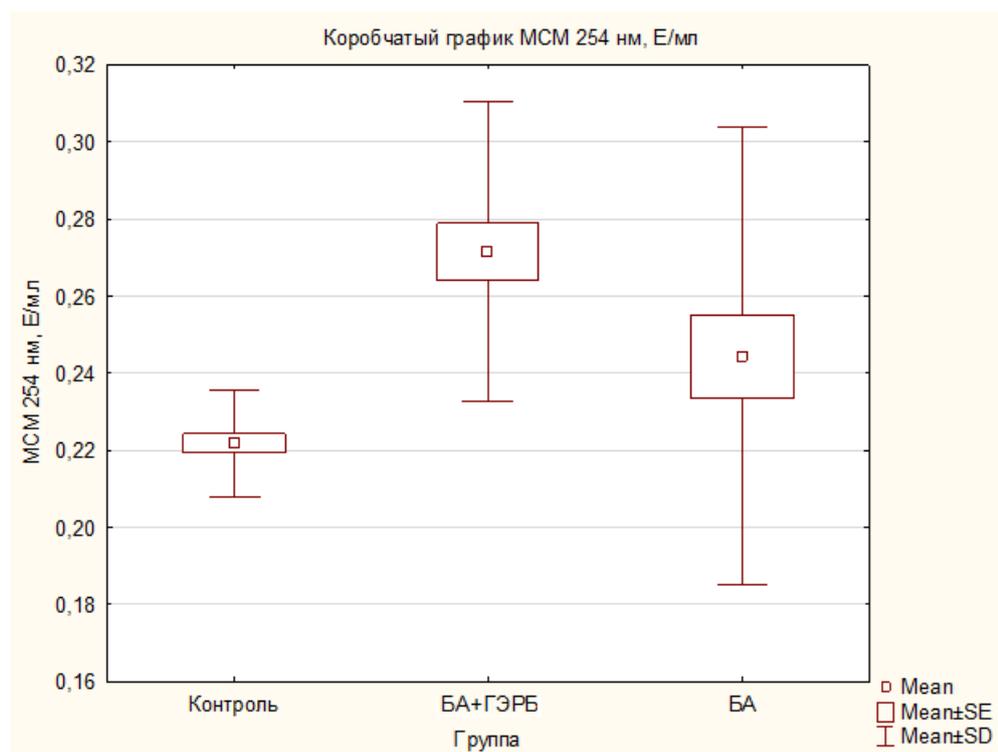


Рисунок 4.28 – Уровень MCM-254 (Е/мл) у обследованных по группам

Минимальное значение показателя MCM-260 в I группе составило 0,21 Е/мл, максимальное – 0,31 Е/мл, среднее – $0,24 \pm 0,005$ Е/мл; во II группе: 0,17 Е/мл, 0,31 Е/мл и $0,22 \pm 0,006$ Е/мл; в группе контроля: 0,15 Е/мл, 0,24 Е/мл и $0,20 \pm 0,004$ Е/мл – соответственно (рисунок 4.29). Таким образом, среднее значение MCM-260 во всех группах оказалось в пределах референсных значений, но при этом у больных с коморбидностью БА и ГЭРБ 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 ($p<0,001$). Также достоверные различия ($p=0,003$) были выявлены между группой и группой контроля (см. табл. 4.2, стр.102). В целом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ катаболические процессы более выражены, чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ.

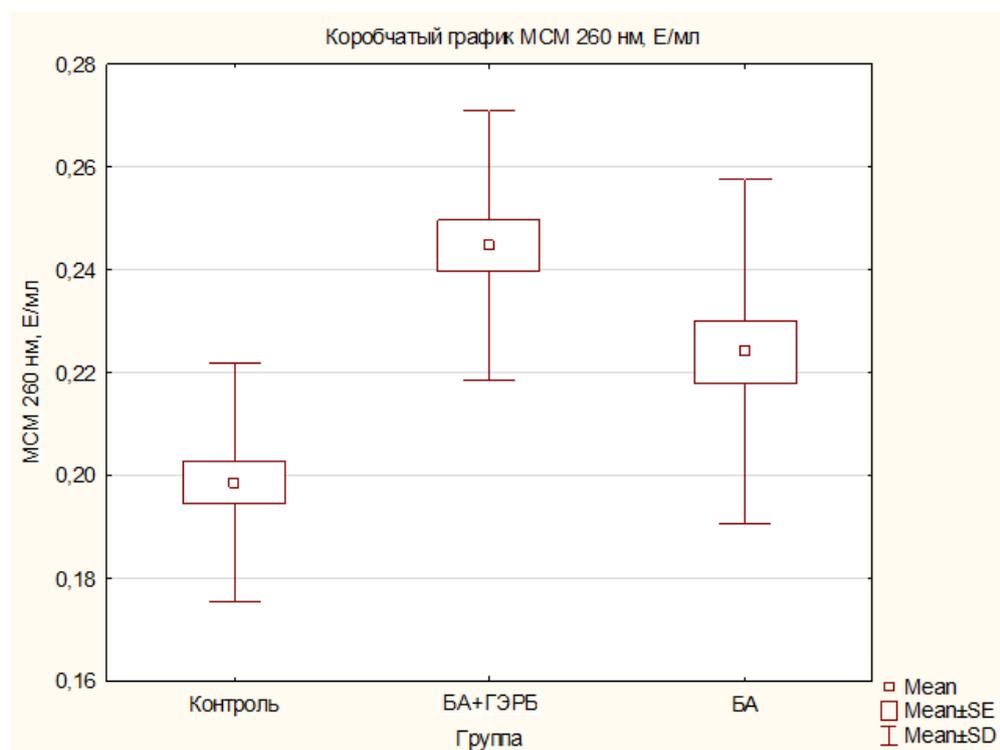


Рисунок 4.29 – Уровень МСМ-260 (Е/мл) у обследованных по группам

При изучении показателя МСМ-280, относящегося к анаболической фракции МСМ, в группах были получены следующие результаты: минимальное значение в I группе составило 0,41 Е/мл, максимальное – 0,51 Е/мл, среднее – $0,47 \pm 0,006$ Е/мл; во II – 0,24 Е/мл, 0,31 Е/мл и $0,37 \pm 0,007$ Е/мл; в группе контроля – 0,17 Е/мл, 0,33 Е/мл и $0,26 \pm 0,007$ Е/мл – соответственно (рисунок 4.30).

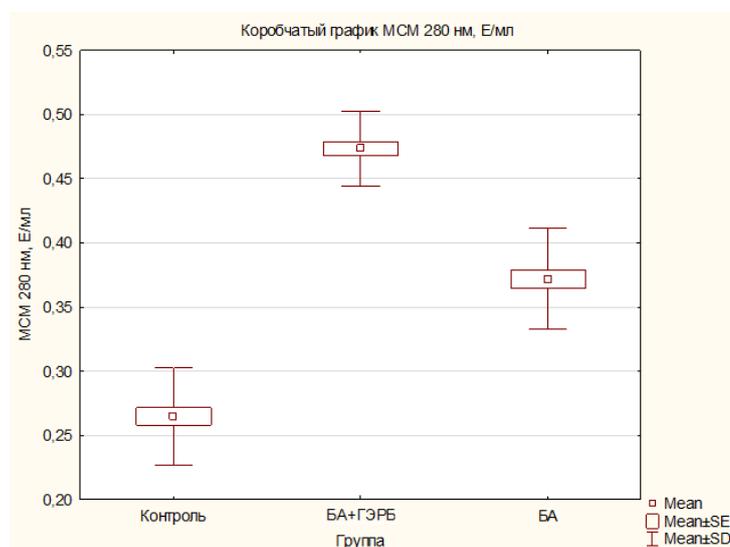


Рисунок 4.30 – Уровень МСМ-280 (Е/мл) у обследованных по группам

Статистически значимые различия ($p < 0,001$) были выявлены при сравнении средних данных в I и II группах, а также при сравнении их с группой контроля (таблица 4.2, стр.102). Подобное увеличение пула МСМ-280, фракции, содержащей ароматические хромофоры, может быть сопряжено с накоплением в плазме крови тирозин- и триптофансодержащих пептидов, происходящим, вероятно, вследствие потери белками ароматических аминокислот в процессе их окислительной модификации, которая считается наиболее ранним и стабильным признаком поражения тканей при воздействии активных форм кислорода. Учитывая статистически значимые отличия между группами сравнения можно сделать вывод о том, что данный процесс более выражен у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ. При этом, если оценивать степень отличия по всем исследованным нами показателям, отображающим состояние системы «ПОЛ–АОЗ» и выраженность ЭИ, именно по уровню МСМ-280 наблюдались наибольшие отличия между I и II группами (рисунок 4.31).

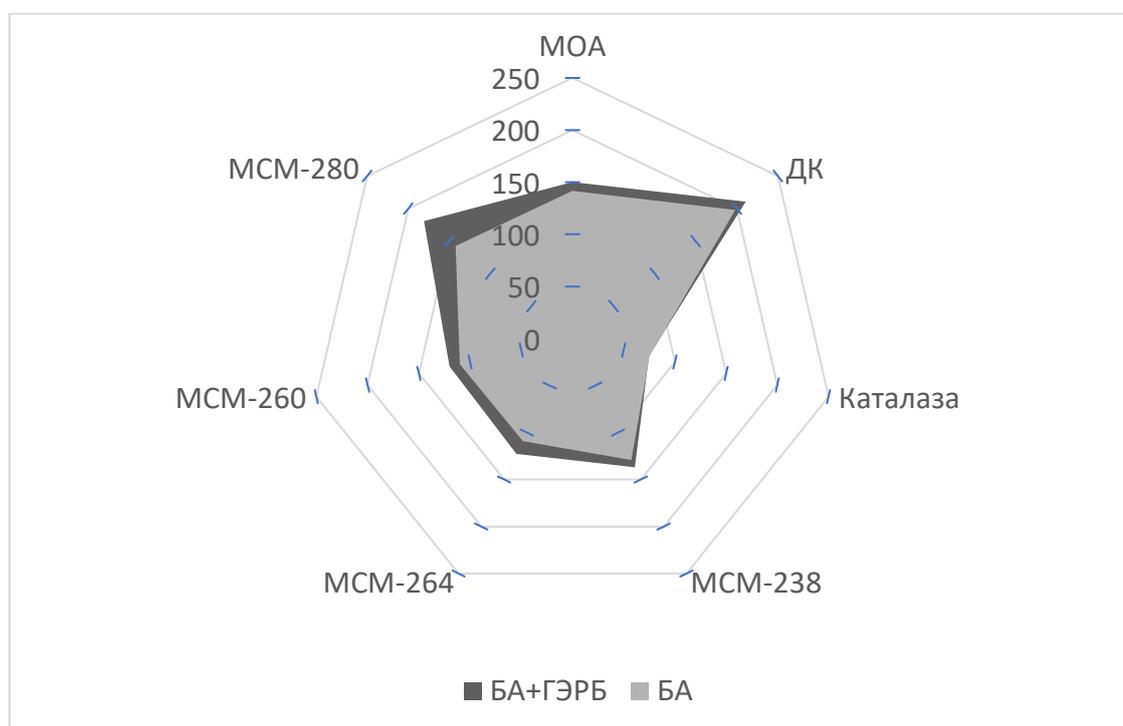


Рисунок 4.31 – Степень отличий средних показателей системы «ПОЛ–АОЗ» и ЭИ в крови пациентов с БА по группам в сравнении со значениями верхней границы нормы, которые приняты за 100 % (%)

Дополнительно нами была произведена оценка коэффициента распределения МСМ-280/254. Указанный коэффициент представляет собой отношение экстинкций при длинах волн 280 нм и 254 нм [106]. Минимальное значение коэффициента МСМ-280/254 в I группе составило 1,17; максимальное – 2,271; среднее – $1,769 \pm 0,205$; во II группе: 0,91; 2,019 и $1,573 \pm 0,278$; в группе контроля: 0,788; 1,529 и $1,195 \pm 0,187$ – соответственно. При сравнении полученных данных было отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение коэффициента распределения МСМ-280/254 и в I, и во II группах больных по сравнению с группой контроля, при этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ этот показатель оказался достоверно ($p = 0,005$) выше, чем у пациентов с изолированным течением БА, что следует расценивать как свидетельство усугубления ЭИ организма при наличии у больных БА сопутствующей ГЭРБ.

4.5 Характеристика качества жизни больных БА, сочетанной с ГЭРБ

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 ($p < 0,05$) (рисунок 4.32).

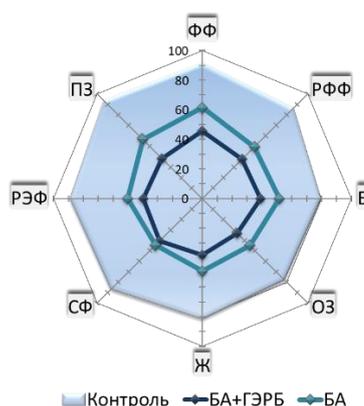


Рисунок 4.32 – Балльная оценка показателей качества жизни по опроснику SF-36 у обследованных по группам, $M \pm m$ (балл)

Примечания: ФФ – показатель физического функционирования, РФФ – показатель ролевого физического функционирования, Б – показатель боли, ОЗ – показатель общего здоровья, Ж – показатель жизненной активности, СФ – показатель социального функционирования, РЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования, ПЗ – показатель психического здоровья.

При этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ по всем восьми показателям были выявлены достоверные различия по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Достоверность различий показателей КЖ по опроснику SF-36 у пациентов I и II групп, $M \pm m$ (балл)

Разделы опросника SF -36	I группа (БА+ГЭРБ)	II группа (БА)	p
ФФ	45,50 ± 7,62 балла	61,49 ± 7,62 балла	p < 0,05
РФФ	37,46 ± 6,88 балла	49,24 ± 8,05 балла	p < 0,05
Б	39,06 ± 7,21 балла	51,52 ± 7,62 балла	p < 0,05
ОЗ	33,13 ± 6,29 балла	44,85 ± 5,66 балла	p < 0,05
Ж	38,17 ± 5,11 балла	49,17 ± 7,48 балла	p < 0,05
СФ	40,67 ± 6,53 балла	44,58 ± 7,98 балла	p < 0,05
РЭФ	39,83 ± 6,09 балла	50,20 ± 10,85 балла	p < 0,05
ПЗ	38,33 ± 6,91 балла	56,55 ± 9,84 балла	p < 0,05

Показатель ФФ подразумевает под собой способность к самостоятельному обслуживанию в повседневной жизни, к поддержанию высокой физической активности, как статического, так и динамического плана. В I группе среднее значение по шкале ФФ составило $45,50 \pm 7,62$ балла, что было достоверно ниже, чем во II группе, где оно составило $61,49 \pm 7,62$ балла. Следующий показатель – РФФ, позволяет судить о том, имеются ли у человека ограничения со стороны его физического состояния в отношении занятий ежедневной трудовой деятельностью. Среднее значение РФФ в I группе ($37,46 \pm 6,88$ балла) также было достоверно ниже, чем во II ($49,24 \pm 8,05$ балла). Показатель Б рассматривается, как параметр оценки влияния болевого синдрома на трудоспособность человека. Среднее значение этого показателя у коморбидных больных с сочетанным течением БА и ГЭРБ ($39,06 \pm 7,21$ балла) было

достоверно ниже, чем в группе пациентов с БА без сопутствующей ГЭРБ ($51,52 \pm 7,62$ балла). ОЗ показывает, как испытуемый воспринимает свое здоровье в настоящее время. По этому показателю также были отмечены статистически значимые различия между I ($33,13 \pm 6,29$ балла) и II ($44,85 \pm 5,66$ балла) группами сравнения. Таким образом, по всем шкалам, характеризующим физический компонент здоровья, наблюдались достоверные различия между I и II группами, что позволяет сделать вывод о том, что коморбидная патология, в данном случае – ГЭРБ, дополнительно ухудшает физическое самочувствие пациента.

Аналогичная картина наблюдалась и при оценке показателей, отображающих психологический компонент здоровья. Среднее значение по шкале Ж (наличие / отсутствие «жизненных сил» у обследуемого) в I группе составило $38,17 \pm 5,11$ балла, что было достоверно ниже, чем, во II группе с данным показателем – $49,17 \pm 7,48$ балла. СФ определяет, насколько испытуемый адаптирован к окружающей его социальной обстановке, как он оценивает чувство удовлетворения собственной социальной активностью. У пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ средний уровень СФ составил $40,67 \pm 6,53$ балла и был ниже ($p=0,009$), чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ со средним значением СФ – $44,58 \pm 7,98$ балла. РЭФ показывает влияние эмоционального статуса на ролевое функционирование и на ограничение трудоспособности и повседневной жизнедеятельности. В I группе среднее значение по шкале РЭФ составило $39,83 \pm 6,09$ балла, что было достоверно ниже, чем во II группе с показателем РЭФ $50,20 \pm 10,85$ балла. Последняя шкала – ПЗ, которое определяется настроением испытуемого и указывает на влияние отрицательных эмоций на психологическое состояние. В I группе среднее значение ПЗ ($38,33 \pm 6,91$ балла) также было достоверно ниже, чем во II группе ($56,55 \pm 9,84$ балла).

4.6 Оценка взаимовлияния БА, сочетанной с ГЭРБ и тревожно-депрессивных расстройств

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%) из общего числа обследованных пациентов с БА (рисунок 4.33).

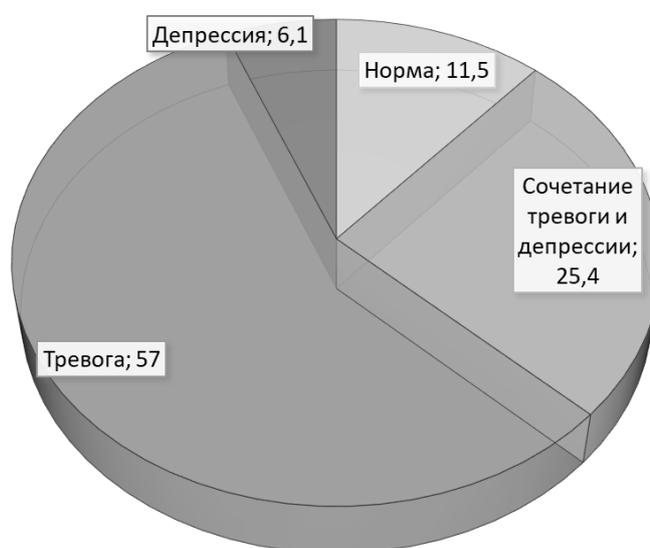


Рисунок 4.33 – Распределение больных БА в зависимости от выявленных ТДР по результатами анкетирования по шкале HADS (%)

Средний показатель тревожной симптоматики (подшкала HADS-A) в I группе (БА в сочетании с ГЭРБ) составил $9,48 \pm 1,35$ балла, во II (БА без сопутствующей ГЭРБ) – $8,79 \pm 1,77$ балла; средний показатель депрессивной симптоматики (подшкала HADS-D) – $7,23 \pm 1,34$ балла и $6,82 \pm 2,32$ балла – соответственно. Таким образом, 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, а во II группе находился в пределах референсных значений (0-7 баллов). 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 (рисунок 4.34).

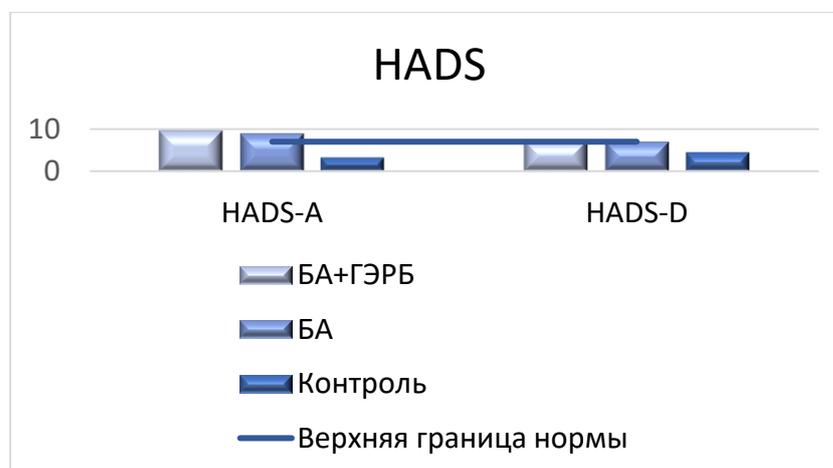


Рисунок 4.34 – Результаты анкетирования по шкале HADS обследованных по группам, $M \pm m$ (балл)

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 (рисунок 4.35). При этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ средний показатель ЛТ составил $54,81 \pm 11,76$ балла, РТ – $37,23 \pm 8,82$ балла; у больных БА без сопутствующей ГЭРБ $49,14 \pm 11,31$ балла и $35,35 \pm 8,83$ балла – соответственно. Таким образом, и в I, и во II группах 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. Подобные результаты указывают на то, что тревожность у этих пациентов в большей степени обусловлена свойством личности, которое

определяет особенности реагирования на ситуацию, и в меньшей – собственно приспособительной реакцией на стрессовый фактор.

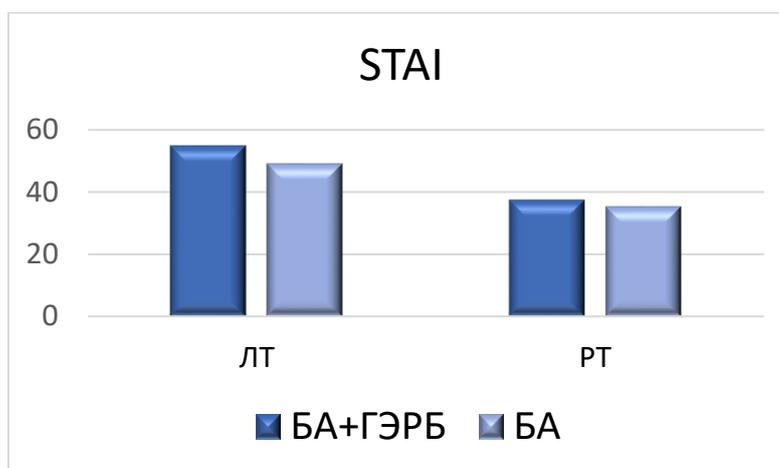


Рисунок 4.35 – Результаты анкетирования по опроснику Спилберга-Ханина обследованных по группам, $M \pm m$ (балл)

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, или субдепрессии, в обеих группах, которая, согласно статистике, при отсутствии специального скрининга нередко остается нераспознанной, но, в то же время, способна влиять на восприятие и качество лечения БА [62].

В целом, полученные данные позволяют говорить о предрасположенности больных БА к ТДР с превалированием тревожной симптоматики. При этом более высокие показатели ЛТ, полученные при анкетировании больных с коморбидностью БА и ГЭРБ с помощью опросника Спилберга-Ханина, 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.

ГЛАВА 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БА, СОЧЕТАННОЙ С ГЭРБ

5.1 Влияние персонифицированной терапии БА и ГЭРБ на клинические проявления коморбидных заболеваний

Ведение любого пациента, основанное на персонифицированном подходе, служит залогом успешного лечения, тем более, когда речь идет о коморбидных больных, страдающих одновременно несколькими заболеваниями. Учитывая полученные нами данные клинического исследования с лабораторно-инструментальной диагностикой и результаты ретроспективного анализа медицинской документации, предоставленной пациентами, нами было решено усилить терапию БА пациентов I группы (БА, сочетанная с ГЭРБ) 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 10-14 дней), прокинетику – антагонистом DA₂-рецепторов (домперидон по 10 мг 3 раза в день), невсасываемым антацидным средством (Фосфалюгель по 1 саше (16 г) 3-4 раза в день).

Принимая во внимание нюансы межлекарственного взаимодействия и данные о клинической эффективности ИПП, для лечения ГЭРБ в качестве антисекреторного препарата назначался рабепразол в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [109]. Дозировка и продолжительность приема рабепразола определялась выраженностью клинических проявлений ГЭРБ и наличием / отсутствием эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного канала. Минимальная продолжительность антисекреторной терапии составила 4 недели с использованием стандартной дозы рабепразола – 20 мг в сутки [109].

Пациенты II группы (БА без сопутствующей ГЭРБ) 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, во II группе также – регрессирование пищеводных и внепищеводных симптомов ГЭРБ.

Об уменьшении выраженности респираторного синдрома у пациентов с коморбидностью 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. В число больных, у которых на этом этапе сохранялись гастроэнтерологические жалобы, вошли 17 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. Всего проявления ГЭРБ по истечении 1 месяца лечения отмечались у 28 (43,8 %) пациентов I группы, при этом выраженность симптомов уменьшилась у 25 из них (89,3 %).

Динамика изменения частоты основных клинических симптомов ГЭРБ у больных с сочетанием БА и ГЭРБ на фоне комплексного лечения представлена на рисунке 5.1, из которого видно, что в большей степени проводимая терапия оказала влияние на такие симптомы ГЭРБ, как изжога, боль за грудиной, тошнота / рвота. Приступы кашля и удушья, ассоциируемые с горизонтальным положением тела и/или приемом пищи, продолжали беспокоить 17 (26,6 %) пациентов.

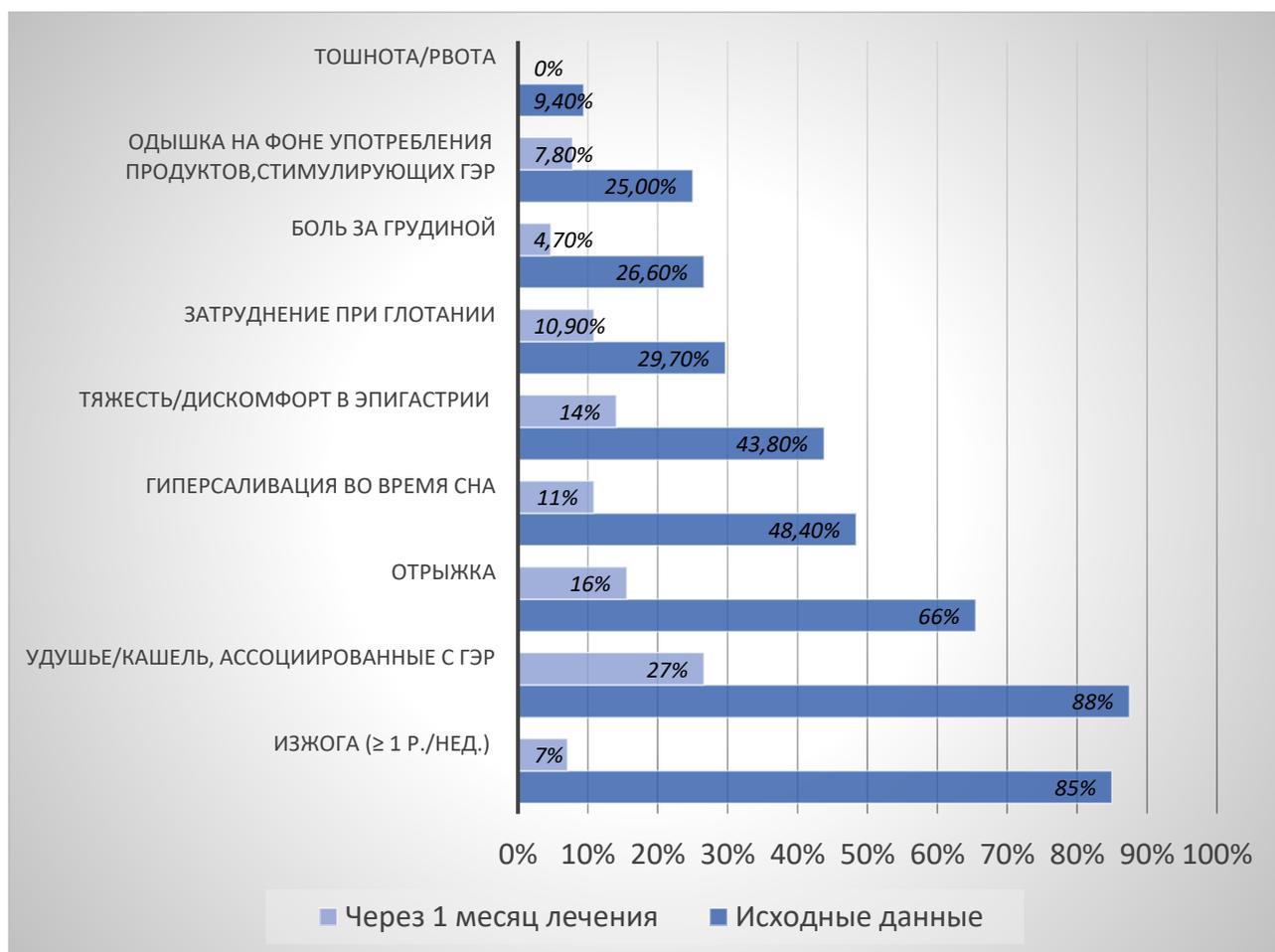


Рисунок 5.1 – Динамика изменения частоты основных клинических симптомов ГЭРБ у больных с сочетанием БА и ГЭРБ на фоне комплексного лечения, $M \pm m$ (%)

5.2 Влияние персонифицированной терапии БА и ГЭРБ на показатели функции внешнего дыхания

При контрольном спирометрическом исследовании пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ ($n=40$), 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, $ОФВ_1$ – $77,5 \pm 6,3$ % от должного, индекс Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) – $82,6 \pm 1,7$ % 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 (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Результаты исследования ФВД (спирометрия, бодиплетизмография) до и после лечения, $M \pm m$ (% от должного)

Показатель	I группа (БА+ГЭРБ) (n=40)		Контроль (n=23)
	До лечения	Через 1 месяц после начала	
ФЖЕЛ	89,3 ± 3,5 % *	96,1 ± 3,2 % **	111,0 ± 2,7 %
ОФВ ₁	71,7 ± 4,0 % *	77,5 ± 6,3 % **	112,0 ± 2,5 %
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	63,9 ± 2,0 % *	82,6 ± 1,7 % **	84,6 ± 0,99%
МОС 25	44,2 ± 3,9 % *	73,8 ± 3,2 % **	113,3 ± 3,4 %
МОС 50	30,5 ± 3,4 % *	67,1 ± 4,6 % **	96,5 ± 3,9 %
МОС 75	26,2 ± 3,7 % *	58,2 ± 5,1 % **	79,5 ± 4,3 %
TLC	121,7 ± 2,4 % *	106,7 ± 2,2 % **	104,8 ± 2,3 %
VCmax	101,22 ± 3,91 % *	106,1 ± 4,1 %	114,12 ± 3,1 %
RV	168,1 ± 7,7 % *	109,3 ± 6,5 % **	99,6 ± 3,5 %
ITGV	138,5 ± 5,6 % *	106,6 ± 4,1 % **	100,5 ± 3,8 %
Rtot	238,7 ± 8,9 % *	103,4 ± 3,2 % **	69,2 ± 1,98 %

Примечания: * – разница между исходными показателями I группы и группы контроля достоверна ($p < 0,05$); ** – разница между показателями до и после лечения в основной группе достоверна ($p < 0,05$).

В отношении показателей бодиплетизмографии также наблюдалась положительная динамика (таблица 5.1). Через 1 месяц после начала терапии у пациентов I группы отмечалось некоторое увеличение VCmax: 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 $9,5 \pm 1,62$ % от должного.

5.3 Влияние персонифицированной терапии БА и ГЭРБ на маркеры воспаления и показатели эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов

На фоне проводимой комплексной терапии, основанной на персонифицированном подходе к ведению коморбидных пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ, было отмечено статистически значимое ($p=0,009$) снижение уровня FeNO в среднем по группе до $19,4 \pm 3,02$ ppb. Также 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 месяца 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 (таблица 5.2). Статистически значимо также изменилось среднее значение ДК, которое снизилось до $2,41 \pm 1,09$ Е/мл. Это позволяет говорить о снижении активности свободнорадикальных процессов, рассматриваемых как важное патогенетическое звено воспалительных процессов при БА [135] и ГЭРБ [30]. 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.

Таблица 5.2 – Показатели ЭИ и системы «ПОЛ–АОЗ» у пациентов I группы до и после лечения, $M \pm m$

Показатель	I группа (БА+ГЭРБ) (n=28)		Контроль (n=31)
	До лечения	Через 1 месяц после начала терапии	
МОА, мкмоль/л	6,23 ± 0,11*	4,33 ± 2,45 **	4,15 ± 0,01
ДК, Е/мл	4,47 ± 0,22 *	2,41 ± 1,09 **	2,12 ± 0,04
Каталаза, мкат/л	14,06 ± 0,34 *	17,66 ± 3,02 **	18,80 ± 0,22
МСМ-238 нм, Е/мл	0,89 ± 0,013 *	0,69 ± 0,021 **	0,65 ± 0,008
МСМ-254 нм, Е/мл	0,27 ± 0,007 *	0,24 ± 0,009	0,22 ± 0,002
МСМ-260 нм, Е/мл	0,24 ± 0,005 *	0,22 ± 0,012	0,20 ± 0,004
МСМ-280 нм, Е/мл	0,47 ± 0,006 *	0,31 ± 0,021 **	0,26 ± 0,007

Примечания: * – разница между исходными показателями I группы и группы контроля достоверна ($p < 0,05$); ** – разница между показателями до и после лечения в I группе достоверна ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 5.2, проводимая терапия 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.

5.4 Влияние персонифицированной терапии БА и ГЭРБ на качество жизни коморбидных пациентов

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 (рисунок 5.2). Достоверное ($p < 0,05$) улучшение отмечалось по всем показателям, за исключением показателя Б: 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.

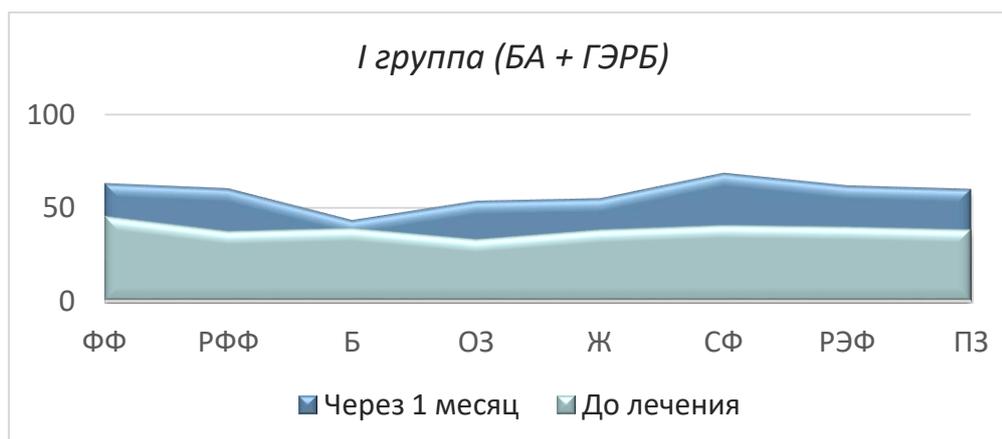


Рисунок 5.2 – Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36, $M \pm m$ (балл)

ГЛАВА 6

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С БА, СОЧЕТАННОЙ С ГЭРБ

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 (таблица 6.1), 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 [112]. Препарат был назначен в дозе 10 мг 3 раза в сутки, спустя 1 мес. проводилось контрольное исследование с помощью психометрических шкал: HADS, Спилберга-Ханина, Бека – результаты представлены в таблице 6.1.

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. 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 фабомотизолом (Афобазолом) 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.

Таблица 6.1 – 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 ± 1,35	8,92 ± 3,12	6,58 ± 2,57 *
HADS-D	7,23 ± 1,34	6,46 ± 2,38	6,08 ± 1,98
Опросник Спилберга-Ханина			
ЛТ	54,81 ± 11,76	51,24 ± 12,01	35,12 ± 8,46 *
РТ	37,23 ± 8,82	35,86 ± 9,05	28,74 ± 7,43 *
Шкала Бека	10,15 ± 3,40	9,17 ± 4,39	7,68 ± 2,57

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

Распределение больных I группы (БА, сочетанная с ГЭРБ, n=48) в зависимости от наличия / отсутствия ТДР по результатам контрольного анкетирования по шкале HADS выглядело следующим образом (рисунок 6.1). Тревожные расстройства сохранялись у 9 пациентов (18,7 %), при этом степень их выраженности укладывалась в диапазон от 8 до 10 баллов, что соответствует субклинически выраженной тревоге. Депрессивные расстройства при контрольном анкетировании были выявлены у 2 пациентов (4,2 %), каждый из которых набрал по подшкале HADS-D 8 баллов, что соответствует субклинически выраженной депрессии. Сочетания тревоги и депрессии при контрольном исследовании ни у одного пациента не отмечалось.

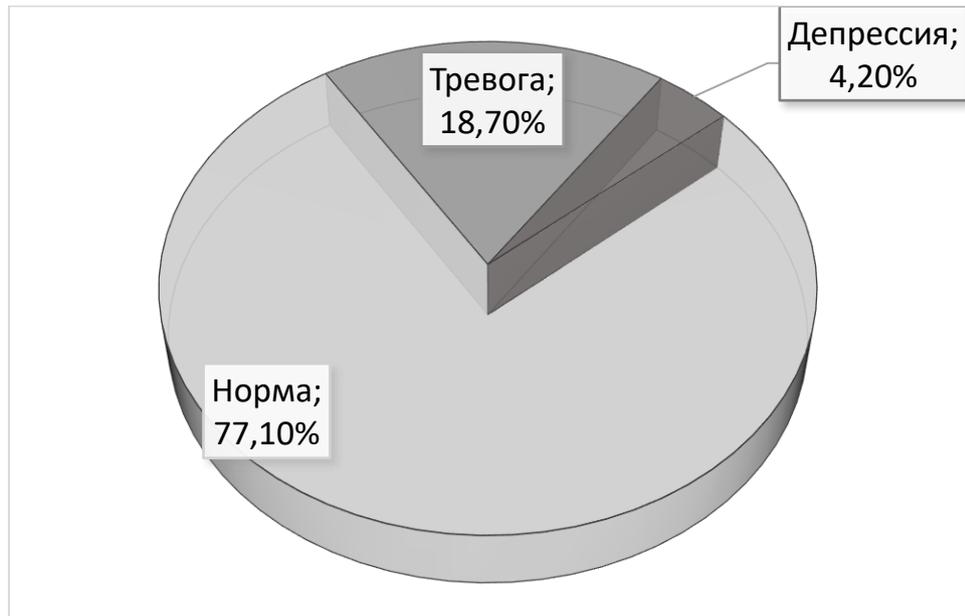


Рисунок 6.1 – Распределение больных I группы (БА, сочетанная с ГЭРБ) в зависимости от наличия / отсутствия ТДР по результатам контрольного анкетирования по шкале HADS (%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной медицины – исследованию клинико-патогенетических особенностей БА, сочетанной с ГЭРБ и оптимизации диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с данной коморбидной патологией. Принимая во внимание тот факт, что на протяжении нескольких десятилетий БА входит в число заболеваний с четко намеченным ростом распространенности [5; 31; 126], в разрезе коморбидности она представляет особый интерес. В 2016 г. X. Su et al. были представлены результаты метаанализа, целью которого стало выделение наиболее часто встречающихся коморбидных состояний у пациентов с БА. Согласно полученным данным, среди них была обозначена гастроэнтерологическая патология [202]. В свою очередь GINA, определяя перечень коморбидных заболеваний, наиболее значимых для БА, включила в него ГЭРБ [26].

Несмотря на то, что к настоящему времени негативное влияние ГЭРБ на процесс достижения контроля БА уже продемонстрировано в ряде исследований [26; 128; 165; 166], по-прежнему остается масса нерешенных вопросов, которые на фоне отсутствия национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с коморбидными заболеваниями, подчеркивают необходимость дальнейшего углубленного изучения проблемы сочетанного течения указанных заболеваний. В частности, учитывая современные тенденции и наличие некоторых данных, касающихся роли дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе в патогенезе как БА [135], так и ГЭРБ [30], перспективным представляется исследование маркеров оксидативного стресса при коморбидности БА и ГЭРБ.

О важнейшей роли оксидативного стресса в патогенезе развития и прогрессирования БА убедительно свидетельствуют экспериментальные и клинические данные последних лет, подтверждающие его связь с анатомо-физиологическими особенностями бронхолегочной системы, а также с экзо- и

эндогенными факторами запуска свободнорадикальных процессов [135]. На фоне воспаления происходит активация альвеолярных макрофагов и других фагоцитирующих клеток, вырабатывающих активные формы кислорода, которые инициируют процессы ПОЛ. При этом, помимо активных форм кислорода, в последнее время исследователи все большее внимание уделяют активным формам азота и, в том числе, NO, рассматривая его как универсальный трансмиттер в развитии самых различных патологических состояний [115]. Основное количество NO синтезируется в эпителиальных клетках нижних отделов респираторного тракта, секретирующих NO в просвет дыхательных путей, где он во время выдоха смешивается с альвеолярным NO, что обуславливает усреднение его концентрации в выдыхаемом воздухе [45]. Специалисты рассматривают детекцию NO в выдыхаемом воздухе (FeNO) как потенциальный метод объективизации диагностики уровня контроля БА [58], несомненным преимуществом которого является его высокая чувствительность и неинвазивность.

Усиление процессов ПОЛ и снижение АОЗ являются факторами, способными оказывать существенное влияние на развитие ЭИ, которая рассматривается как один из наиболее важных критериев оценки тяжести самых разнообразных заболеваний [106]. ЭИ далеко не всегда представляет угрозу в плане развития острой полиорганной недостаточности, тем не менее, сопровождающие ее клиничко-лабораторные изменения способны существенно ухудшать прогноз и КЖ больных [124]. При этом нередко сочетанная патология сопровождается более выраженной степенью эндотоксикоза [63], что актуализирует проблему изучения показателей ЭИ у коморбидных пациентов. В этом плане особое внимание обращает на себя исследование фракций МСМ, которое не только дает возможность судить о выраженности ЭИ, но и позволяет сделать выводы о характере преобладающих метаболических нарушений. Это может стать основой для разработки мер профилактики проявлений эндотоксикоза у коморбидных пациентов, в том числе у больных БА в сочетании

с ГЭРБ, что позволит улучшить переносимость назначаемого лечения и повысить КЖ пациентов.

Нельзя не подчеркнуть, что одной из важнейших составляющих эффективности лечения как БА, так и ГЭРБ является приверженность пациентов проводимой терапии, входящей в понятие комплаентности. Способствовать недостаточному уровню комплаентности у пациентов с рассматриваемой коморбидной патологией может несколько факторов, в том числе и наличие у них ТДР [24]. Уже доказано, что у больных БА ТДР встречаются значительно чаще, чем у лиц, не страдающих астмой [100]. Аналогичная ситуация наблюдается и при ГЭРБ [42]. В этой связи выявление и коррекция ТДР при коморбидности БА и ГЭРБ может иметь не только научный, но и практический интерес.

Целью настоящей работы стало повышение эффективности лечения БА, сочетанной с ГЭРБ, исходя из клинко-патогенетических особенностей коморбидности этих заболеваний. Для выполнения поставленных задач были обследованы 130 пациентов с БА. В зависимости от наличия сопутствующей ГЭРБ данная выборка была разделена на две группы. В I группу вошли 64 пациента (29 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 70 лет) с сочетанием БА и ГЭРБ, во II – 66 пациентов (30 мужчин и 36 женщин в возрасте от 20 до 67 лет) с БА без сопутствующей ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ устанавливали, основываясь на клинических, эндоскопических и морфологических признаках заболевания в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ.

В I группе 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. В I группе частично контролируемое течение БА, согласно результатам анкетирования по опроснику АСТ, имело место у 15 пациентов (23,44 %), неконтролируемое – у 49 (76,56 %); во II группе – 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. Это позволяет говорить о том, что течение БА при ее сочетании с ГЭРБ способствует ухудшению контроля над астмой.

При изучении частоты встречаемости симптомов ГЭРБ у пациентов I группы было отмечено, что преобладающими в клинической картине оказались: синдром изжоги – типичное проявление ГЭРБ, и приступы кашля и удушья, связанные с горизонтальным положением тела и приемом пищи, – бронхолегочные симптомы ГЭРБ. При этом 46 из 64 пациентов (71,9 %) отметили, что усиление проявлений гастроэнтерологической патологии в их случае предшествовало настоящему обострению БА. При анкетировании пациентов с помощью опросника GerdQ средний балл в группе больных с сочетанным течением БА и ГЭРБ составил $7,62 \pm 1,55$, что трактуется как «сомнительный диагноз ГЭРБ». При этом 36 опрошенных (56,2 %) набрали ≥ 8 баллов и, соответственно, 28 (43,8 %) – < 8 . Подобные результаты могут быть объяснены тем, что данный опросник не учитывает наличие у пациентов внепищеводных проявлений ГЭРБ, которые, как было сказано выше, были одними из доминирующих у обследованных нами больных, вошедших в I группу сравнения. Именно приступы кашля и удушья служили основной причиной нарушения сна у пациентов с БА, сочетанной с ГЭРБ, а не изжога и регургитация, указанные в GerdQ. В то же время изжога, отмеченная по результатам опроса 58 пациентами, только у 18 из них (28,1 %) наблюдалась чаще одного раза за прошедшую неделю. Исходя из этого было целесообразным определение типа желудочной секреции. С этой целью использовали метод неинвазивной диагностики – аэроионную рН-метрию. По результатам данного исследования у 79,7 % из обследованных коморбидных пациентов регистрировалась гиперацидность, у 15,2 % – нормацидность и у 5,1 % – гипоацидность.

По данным ФЭГДС у 54,7 % больных с сочетанным течением БА и ГЭРБ была диагностирована неэрозивная ГЭРБ, у 31,2 % – эрозивная ГЭРБ, класс А по Лос-Анджелесской классификации и у 9,4 % – эрозивная ГЭРБ, класс В, что было учтено при планировании лечебной тактики.

Ретроспективно был проведен анализ терапии БА, которую пациенты получали до поступления в клинику, согласно которому оказалось, что подавляющему большинству пациентов I группы в комплексе с противоастматическими препаратами пролонгированного действия приходилось использовать короткодействующие бронхолитики для купирования приступа БА, что подтверждает данные о негативном влиянии ГЭРБ на уровень контроля астмы. Что касается лечения ГЭРБ, медикаментозную терапию в том или ином объеме до начала исследования получали только 59,4 % пациентов, включенных в I группу сравнения, остальные либо применяли немедикаментозные средства с целью купирования / предупреждения изжоги, либо вовсе не прибегали ни к традиционной, ни к народной медицине. Диетических рекомендаций придерживались 34,4 % больных ГЭРБ, из них 26,6 % – в комплексе с медикаментозной терапией.

Согласно результатам исследования ФВД, у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ были отмечены более выраженные обструктивные изменения по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ. Также у больных с указанной сочетанной патологией были достоверно повышены показатели сопротивления дыхательных путей по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ. Вероятнее всего, снижение проходимости дыхательных путей в данном случае связано с вовлечением в патологический механизм вагусных рецепторов при воспалительных изменениях слизистой оболочки пищевода, сопровождающих ГЭРБ. Также свою роль, вероятно, играет преобладание кашля в клинической картине заболевания у больных с сочетанием БА и ГЭРБ, что ведет к повышению внутригрудного давления. На этом фоне дополнительно усугубляется патологический рефлюкс и вновь запускается механизм активации вагусных рецепторов.

Учитывая отсутствие достоверных различий по спирометрическим показателям ФВД: ФЖЕЛ, ОФВ₁, индексу Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) и мгновенным максимальным скоростям выдоха (МОС 25, МОС 50, МОС 75) между I и II группами сравнения указывает на необходимость более

углубленного обследования данной категории пациентов. В частности, дополнительную информацию о выраженности трахеобронхиальной гиперреактивности и бронхиальной обструкции можно получить в ходе проведения пикфлоуметрии, согласно результатам которой у пациентов I группы было выявлено существенное снижение ПСВ с увеличением суточной вариабельности ПСВ с достоверным ($p < 0,05$) отличием от данных, полученных во II группе. Выявленные статистически значимые различия по показателям ПСВ и их суточной вариабельности в группах сравнения позволяют соотнести величину этих отклонений с тяжестью течения заболевания. При этом ГЭРБ выступает в роли фактора, существенно ухудшающего контроль БА, и, следовательно, актуализирует проблему комплексного ведения коморбидных пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ.

Для максимально полной оценки структуры статических объемов и эластических свойств легких, включая те параметры, которые нет возможности получить при спирометрии (остаточный объем легких, общая емкость легких, функциональная остаточная емкость, сопротивление дыхательных путей) больным с БА выполняли бодиплетизмографию, в процессе которой были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,005$) между I и II группами по показателям: R_{tot} , ITGV, RV и TLC, что позволяет рассматривать метод бодиплетизмографии как необходимый этап комплексного обследования коморбидных пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ.

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. По показателям ночного респираторного мониторинга с пульсоксиметрией были установлено, что показатели АНН 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 СRI 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.

С целью оценки выраженности локального воспаления дыхательных путей у пациентов с БА I и II групп исследовали уровень FeNO: были выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия между I и II группами сравнения. При этом у больных I группы уровень FeNO был в 3,6 раз выше, а у пациентов II группы – в 1,5 раза выше по сравнению с группой контроля. Это указывает на более значимую интенсивность локального воспалительного процесса при наличии у пациентов коморбидной патологии – БА в сочетании с ГЭРБ. В целом, высокие цифры FeNO (>50 ppb по рекомендациям ATS/ERS и >39 ppb по данным National Health and Nutrition Examination Survey) говорят о высокой вероятности аллергического воспаления, а также являются предикторами получения хорошего ответа на терапию глюкокортикостероидами. Действительно, при определении уровня общего Ig E в обеих группах БА этот показатель превышал верхнюю границу нормы и имел статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Однако его среднее значение в I группе достоверно не отличалось ($p = 0,12$) от данных во II группе.

При исследовании состояния системы «ПОЛ – АОЗ» у пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ и у больных БА без сопутствующей ГЭРБ в сыворотке крови было изучено суммарное содержание МОА (NO_2^- и NO_3^-), ДК и каталазы. После обработки полученных данных было установлено отсутствие достоверных различий между I и II группами, но по сравнению с группой контроля в обеих группах наблюдалось достоверное изменение уровней всех трех показателей ($p < 0,05$), что подчеркивает ведущую роль имеющейся у обследованных пациентов патологии бронхолегочной системы – БА, в развитии окислительного стресса, без существенного вклада в этот процесс поражения пищевода – ГЭРБ. При исследовании фракций МСМ было установлено, что у обследованных пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ отмечено достоверное

повышение фракций МСМ, характеризующих катаболическое происхождение ЭИ, по сравнению с обследованными больными БА, не имеющими указанного сопутствующего заболевания. Прежде всего, речь идет о констатации уровня показателей МСМ-238 и МСМ-254 выше референсных значений и их статистически значимое увеличение в I группе по сравнению со II, что служит подтверждением активации процесса перекисного окисления липидов и иммуногенеза на фоне имеющейся коморбидной патологии – БА и ГЭРБ. Достоверное увеличение показателя МСМ-280 в I и II группах по сравнению с группой контроля указывает на присутствие в генезе ЭИ у обследованных пациентов с БА продуктов протеолитических реакций, в том числе соединений пептидной природы, которые содержат ароматические аминокислоты. При этом у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ значение данного показателя достоверно выше, чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ, что, опять же, подтверждает влияние изучаемой коморбидности на степень выраженности ЭИ.

Дополнительно была произведена оценка коэффициента распределения МСМ-280/254. Как в I, так и во II группе больных БА было отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение этого коэффициента по сравнению с группой контроля, при этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ этот показатель оказался достоверно ($p = 0,005$) выше, чем у пациентов с изолированным течением БА, что следует расценивать как свидетельство усугубления ЭИ организма при наличии у больных БА сопутствующей ГЭРБ.

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 были выявлены достоверные различия по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ, что позволяет сделать вывод о том, что коморбидная патология, в данном случае – ГЭРБ, дополнительно ухудшает как физическое, так и психическое самочувствие пациента. Существенное снижение показателя

жизненной активности служит фактором повышенного риска развития у обследованных пациентов депрессивных состояний, ассоциированных с их соматическим статусом, что объясняет низкую субъективную оценку больными общего состояния здоровья и собственного психического здоровья. В целом, полученные данные указывают на возможность использования данного метода оценки КЖ в качестве одного из критериев для оценки эффективности проводимой терапии и создания модели прогнозирования.

Для выявления сопутствующих ТДР использовались валидизированные версии психометрических шкал. В соответствии с результатами анкетирования по шкале HADS тревожные и / или депрессивные расстройства были выявлены у 88,5 % из числа обследованных больных БА (I группа + II группа), в том числе: сочетание тревоги и депрессии – у 25,4%, тревога – у 57,0%, депрессия – у 6,1%. При этом средний показатель тревожной симптоматики (подшкала HADS-A) в обеих группах соответствовал субклиническому течению тревожных расстройств. Средний балл по подшкале HADS-D в I группе указывал на наличие субклинических депрессивных расстройств, а во II группе находился в пределах референсных значений (0-7 баллов). 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 группах 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. Подобные результаты указывают на то, что тревожность у этих пациентов в большей

степени обусловлена свойством личности, которое определяет особенности реагирования на ситуацию, и в меньшей – собственно приспособительной реакцией на стрессовый фактор.

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, или субдепрессии, в обеих группах, которая, согласно статистике, при отсутствии специального скрининга нередко остается нераспознанной, но, в то же время, способна влиять на восприятие и качество лечения БА.

В целом, полученные данные позволяют говорить о предрасположенности больных БА к ТДР с превалированием тревожной симптоматики. При этом более высокие показатели ЛТ, полученные при анкетировании больных с коморбидностью БА и ГЭРБ с помощью опросника Спилберга-Ханина, 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.

Лечение коморбидных пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ разрабатывалась с акцентом на персонифицированный подход. Учитывая полученные нами данные клинического исследования с лабораторно-инструментальной диагностикой и результаты ретроспективного анализа медицинской документации, предоставленной пациентами, нами было решено усилить терапию БА пациентов I группы (БА, сочетанная с ГЭРБ) 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 10-14 дней), прокинетику – антагонистом DA₂-рецепторов (домперидон по 10 мг 3 раза в день), невсасываемым антацидным средством (Фосфалюгель по 1 саше (16 г) 3-4 раза в день). В качестве антисекреторного препарата для лечения ГЭРБ назначался рабепразол в соответствии с Клиническими рекомендациями

Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Дозировка и продолжительность приема рабепразола определялась выраженностью клинических проявлений ГЭРБ и наличием / отсутствием эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного канала. Минимальная продолжительность антисекреторной терапии составила 4 недели с использованием стандартной дозы рабепразола – 20 мг в сутки.

Пациенты II группы (БА без сопутствующей ГЭРБ) 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, во II группе также – регрессирование пищеводных и внепищеводных симптомов ГЭРБ.

Об уменьшении выраженности респираторного синдрома у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ судили по урежению эпизодов надсадного сухого кашля и приступообразной одышки, которое имело место у 76,6 % пациентов. У 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 56,2 % пациентов. Всего проявления ГЭРБ по истечении 1 месяца лечения отмечались у 43,8 % пациентов I группы, при этом выраженность симптомов уменьшилась у 89,3 % из них. В большей степени проводимая терапия оказала влияние на такие симптомы ГЭРБ, как изжога, боль за грудиной, тошнота и рвота. Приступы кашля и удушья, ассоциируемые с горизонтальным положением тела и / или приемом пищи, продолжали беспокоить 26,6 % пациентов.

При контрольном спирометрическом исследовании пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ, проведенном через 1 месяц после начала лечения, был отмечен статистически значимый ($p < 0,05$) прирост показателей ФВД по сравнению с исходными значениями. В отношении показателей бодиплетизмографии также наблюдалась положительная динамика. Через 1 месяц после начала терапии у пациентов I группы отмечалось некоторое увеличение V_{Cmax} , 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 $9,5 \pm 1,62$ % от должного.

На фоне проводимой комплексной терапии, основанной на персонифицированном подходе к ведению коморбидных пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ, было отмечено статистически значимое ($p=0,009$) снижение уровня FeNO в среднем по группе до $19,4 \pm 3,02$ ppb. Также 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. 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 оказала также 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 ($p = 0,15$).

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 [112]. Препарат был назначен в дозе 10 мг 3 раза в сутки, спустя 1 мес. проводилось контрольное исследование с помощью психометрических шкал: HADS, Спилберга-Ханина, Бека.

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. 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 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. Средний показатель депрессии у коморбидных пациентов исходно был незначительно повышен по сравнению с нормой и, скорее всего, носил реактивный характер.

По результатам контрольного анкетирования по шкале HADS тревожные расстройства сохранялись у 18,7 % больных, при этом степень их выраженности укладывалась в диапазон от 8 до 10 баллов, что соответствует субклинически выраженной тревоге. Депрессивные расстройства при контрольном анкетировании были выявлены у 4,2 % больных. Сочетания тревоги и депрессии при контрольном исследовании ни у одного пациента не отмечалось. Все сказанное позволяет говорить о клинической эффективности препарата Афобазол у пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ.

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 повышения 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. 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 либо отсутствия сопутствующей 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 существенной регрессии 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОЗ	— антиоксидантная защита
Б	— показатель боли (SF-36)
БА	— бронхиальная астма
ГЭР	— гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	— гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДДБА	— длительно действующие β_2 -агонисты
ДК	— диетовые конъюгаты
ДПК	— двенадцатиперстная кишка
Ж	— показатель жизненной активности (SF-36)
ЖЕЛ	— жизненная емкость легких
ИГКС	— ингаляционные глюкокортикостероиды
ИПП	— ингибиторы протонной помпы
КДБА	— короткодействующие β_2 -агонисты
КЖ	— качество жизни
КТ	— компьютерная томография
ЛТ	— личностная тревожность
МОА	— метаболиты оксида азота
МОС	— мгновенная максимальная скорость выдоха
МСМ	— молекулы средней массы
НПС	— нижний пищеводный сфинктер
ОЗ	— показатель общего здоровья
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за первую секунду
оАHI	— обструктивный индекс апноэ / гипопноэ
ПЗ	— показатель психического здоровья (SF-36)
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПОС	— пиковая объемная скорость выдоха
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
Ровыд	— резервный объем выдоха
РТ	— реактивная тревожность
РФФ	— показатель ролевого физического функционирования

РЭФ	— показатель ролевого эмоционального (SF-36)
СОАС	— синдром обструктивного апноэ сна
СФ	— показатель социального функционирования
ТДР	— тревожно-депрессивные расстройства
ФВД	— функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ФФ	— показатель физического функционирования (SF-36)
ФЭГДС	— фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
цАНИ	— центральный индекс апноэ / гипопноэ
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭИ	— эндогенная интоксикация
ЭКГ	— электрокардиография
ААИ	— индекс пробуждений общий
ААИ	— индекс пробуждений, не связанный с респираторными событиями
ААИ	— индекс пробуждений, связанный с респираторными
АСТ	— Asthma Control Test (тест по контролю астмы)
АНИ	— индекс апноэ / гипопноэ
АИ	— индекс апноэ
СRI	— индекс кардиального риска
FeNo	— оксид азота в выдыхаемом воздухе
GerdQ	— Gastro Esophageal Reflux Disease Questionnaire (опросник оценки качества жизни больных ГЭРБ)
GINA	— Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по
HADS	— Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная тревоги и депрессии)
HI	— индекс гипопноэ
Ig E	— иммуноглобулин E
ITGV	— функциональная остаточная емкость легких

M	— среднее значение
m	— ошибка среднего значения
NO ₂ ⁻	— нитриты
NO ₃ ⁻	— нитраты
NO	— оксид азота
R _{tot}	— общее бронхиальное сопротивление
RV	— остаточный объем легких
SF-36	— The Short Form-36
SpO ₂	— сатурация (насыщение гемоглобина периферической артериальной крови кислородом)
TLC	— общая емкость легких
VC _{max}	— максимальная жизненная емкость легких

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулманапова, Д.Н. Лечение пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Д.Н. Абдулманапова, Н.У. Чамсутдинов // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 5–1. – С. 13-16.
2. Абросимов, В.Н. Респираторные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд пульмонолога и гастроэнтеролога [Текст] / В.Н. Абросимов, И.Б. Пономарева, А.А. Низов, М.В. Солодун // *Consilium Medicum*. – 2019. – №1. Прил. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. – С. 13-16.
3. Авдеев, В.Г. Некоторые вопросы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.Г. Авдеев // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87, № 10. – С. 120-124.
4. Авдеев, С.Н. Принципы выбора терапии для больных легкой астмой согласованные рекомендации РААКИ и РРО [Текст] / С.Н. Авдеев // *Российский аллергологический журнал*. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 55-63.
5. Авдеев, С.Н. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации [Текст] / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, К.В. Жуденков [и др.] // *Пульмонология*. – 2018. – № 28(3). – С. 341-358.
6. Айвазова, Р.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на стоматологические симптомы [Текст] / Р.А. Айвазова, Е.Н. Поликанова, А.А. Самсонов [и др.] // *Фарматека*. – 2017. – № 13. – С. 48-52.
7. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей [Текст] / Н.И. Ильина [и др.] // *Российский аллергологический журнал*. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 5-18.

8. Андриюшенко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике [Текст] / А.В. Андриюшенко, М.Ю. Дробижев, А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – №5. – С.11-18.

9. Антипова, И.И. Комплексная физиопелоидотерапия больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / И.И. Антипова, Т.Т. Зарипова, Н.Н. Симагаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С. 74.

10. Апенченко, Ю.С. Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей [Текст] / Ю.С. Апенченко, С.Ф. Гнусаев, Д.Н. Розов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 25 (3). – С. 7-14.

11. Арамэ, М.Г. Бронхоэзофагеальная гиперреактивность как общее звено в патогенезе бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей [Текст] / М.Г. Арамэ, Л.В. Василос, А.Н. Кожокару // Вопросы детской диетологии. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 9-12.

12. Афанасьева, Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем [Текст] / Е.В. Афанасьева // Качественная клиническая практика. – 2010. – №1. – С. 56-58.

13. Ахмедов, В.А. Идиопатический легочный фиброз как возможное внепищеводное проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.А. Ахмедов, О.В. Гаус, Д.В. Петров // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 389-393.

14. Бабаева, И.С. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / И.С. Бабаева, О.В. Колобкова, М.М. Ускова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (36). – С. 61-62.

15. Бадалов, Н.Г. Влияние магнитотерапии и нафталана на клиническое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сопутствующей

бронхиальной астмой [Текст] / Н.Г. Бадалов, М.Т. Эфендиева, В.В. Голубева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 25-31.

16. Балукова, Е.В. Коррекция основных клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 21. – С. 1278-1280.

17. Барабаш, Е.Ю. Особенности дисбаланса цитокинов у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / Е.Ю. Барабаш, Е.П. Калинина, Т.А. Гвозденко // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием). – Владивосток, 2015. – С. 47-48.

18. Басиева, О.З. Пищевая сенсibilизация у больных с сочетанием бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / О.З. Басиева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 3-4. – С. М2-М3.

19. Батаршев, А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике [Текст] / А.В. Батаршев, – СПб.: Речь, 2005. – 208 с.

20. Бездетко, Т.В. Клинический опыт применения комбинированного препарата на основе фенотерола и ипратропия бромида в комплексной терапии бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Т.В. Бездетко, Л.А. Овчаренко, Л.А. Бойко [и др.] // Астма и Аллергия. 2013. – №3. – С. 56-60.

21. Белевский, А. С. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы с помощью АСТ-теста [Текст] / А.С. Белевский, Н.П. Княжеская, Ю.К. Новиков // Практическая пульмонология. – 2007, №1. – С.43-47.

22. Белевский, А.С. Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы: реальная клиническая практика [Текст] / А.С. Белевский, А.А. Зайцев // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 60-68.

23. Блинкова, Л. Клиническая эффективность альгинатов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Л. Блинкова, Т. Удовиченко // Врач. – 2015. – № 11. – С. 23-26.

24. Боговин, Л.В. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на течение бронхиальной астмы [Текст] / Л.В. Боговин, А.А. Отрадна, В.В. Монахова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – №52. – С. 29-33.

25. Бордин, Д.С. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России [Текст] / Д.С. Бордин, Р.А. Абдулхаков, М.Ф. Осипенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – № 94 (1). – С.48-56.

26. Бродская, О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме [Текст] / О.Н. Бродская // Практическая пульмонология. – 2017. – №2. С. 3-13.

27. Бродская, О.Н. Легкая бронхиальная астма клинические рекомендации и реальная клиническая практика [Текст] / О.Н. Бродская // Медицинский Совет. – 2017. – № 18. – С. 95-101.

28. Бронхиальная астма ассоциированная с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Д.В. Жмуров [и др.] // Сборник статей XXVI Международной научно-практической конференции. – М., 2020. – С. 182-184.

29. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / И.В. Маев [и др.] // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2006. – № 2. – С. 22-27.

30. Буторин, Н.Н. Роль оксидативного стресса в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Н.Н. Буторин, Т.Б. Бичурина, А.В. Васютин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Вып.115, № 3. – С.17-20.

31. Быстрицкая, Е.В. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой [Текст] / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Биличенко // Пульмонология. – 2022. – № 32 (5). – С. 651-660.

32. Вахрушев, Я.М. Клинико-патогенетическая оценка сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни [Текст] / Я.М. Вахрушев, Э.Ш. Шаверская // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 85-88.

33. Велигоцкий, А. Н. Алгоритм диагностики и хирургического лечения больных ЖКБ, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы [Текст] / А.Н. Велигоцкий, И.М. Рыбак, В.С. Страховецкий [и др.] // World Science. – 2020. – Vol 2, № 3(55). – P. 21-30.

34. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и интерстициального поражения легких при системной склеродермии [Текст] / А.В. Сосновская [и др.] // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 12. – С. 73-76.

35. Вивтаненко, Т.В. Бронхолегочная дисплазия как фактор риска бронхиальной астмы: анализ клинического случая [Текст] / Т.В. Вивтаненко [и др.] // Достижения вузовской науки: от теории к практике сборник материалов II Международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 56-61.

36. Влияние фундопликации при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на частоту обострений сопутствующей бронхиальной астмы [Текст] / Д.И. Василевский [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 3-4. – С. МЗб.

37. Возможности диагностики сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы [Текст] / О.Е. Березутская [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2015. – № 11-12. – С. 20-22.

38. Возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при применении диоктаэдрического смектита [Текст] / О.А. Сторонова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 16-24.

39. Воротникова, Н.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхообструктивный синдром у детей – «порочный круг» или коморбидность?

[Текст] / Н.А. Воротникова, Ю.В. Черненко, А.С. Эйберман // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 3. – С. 26-36.

40. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Астма. Ссылка активна на 09.01.23. World Health Organization (WHO). Asthma. Accessed January 09, 2023. (In Russ.). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.

41. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. С. 33–35.

42. Гареев, Д.А. Психосоматические расстройства у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их фармакологическая коррекция [Текст] / Д.А. Гареев, Д.Н. Овсяк, В.Ф. Мазитов [и др.] // Молодой ученый. – 2021. – № 23(365). – С. 125-127.

43. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма: курица или яйцо? [Текст] / Н.Б. Губергриц [и др.] // Современная гастроэнтерология. – 2014. – № 4 (78). – С. 47-54.

44. Гастроэзофагеально - рефлюксная болезнь у больных экзогенными аллергическими альвеолитами [Текст] / А.В. Медведев [и др.] // Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – М., 2016. – С. 75-88.

45. Геппе, Н.А. Оксид азота выдыхаемого воздуха у детей с легкой бронхиальной астмой в мониторинге противовоспалительной терапии [Текст] / Н.А. Геппе, М.В. Глухова, Н.Г. Колосова [и др.] / Доктор.Ру. – 2020. – № 19 (10). – С. 37–41

46. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г) [Текст] / Под ред. А.С. Белевского. – М : Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.

47. Голиков, П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях [Текст] / П.П.

Голиков, Н.Ю. Николаева, В.В. Марченко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 6-9.

48. Голованова, Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности диагностики, клиники, лечения [Текст] / Е.В. Голованова, Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 1-2. – С. 31-36.

49. Гришечкина, И.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – психосоматические аспекты [Текст] / И.А. Гришечкина // Фармация и фармакология. – 2015. – № S1. – С. 41-42.

50. Денисова, О.А. Клинические особенности различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в возрастном аспекте [Текст] / О.А. Денисова, М.А. Ливзан, А.П. Денисов // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 69.

51. Денисова, О.А. Сравнительная оценка антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте [Текст] / О.А. Денисова, М.А. Ливзан, А.П. Денисов // Омский научный вестник. – 2015. – № 2 (144). – С. 131-134.

52. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: роль и значение манометрии пищевода высокого разрешения [Текст] / В.О. Кайбышева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 10 (158). – С. 10–21.

53. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / О. Денисова [и др.] // Врач. – 2019. – Т. 30, № 6. – С. 40-42.

54. Дмитриенко М. А., Корниенко Е. А., Милейко В. Е. Патент РФ No2184781, С 12 Q 1/04, 1/00 «Способ диагностики хеликобактериоза по оценке уреазной активности биологического материала и устройство для его осуществления», опубл. 10.07.2002. Бюл. No19, приоритет от 30.09.1997.

55. Дудка И.В. Коррекция проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / И.В. Дудка [и др.] // Академическая наука - проблемы и достижения: Материалы VIII международной научно-практической конференции. – М., 2016. – С. 46-48.

56. Евсютина, Ю.В. Трудности ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: в фокусе – приверженность лечению и риски, ассоциированные с длительной антисекреторной терапией. РМЖ. – 2017. – № 17. – С.1238-1242.

57. Евсютина, Ю.В. Ведение пациентов с рефрактерной ГЭРБ [Текст] / Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов // РМЖ. – 2015. – № 28. – С. 1684-1688.

58. Елисеева, Т.И. Комплексная оценка уровня контроля над бронхиальной астмой у детей на основе определения содержания метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и спирографических параметров [Текст] / Т.И. Елисеева, Н.А. Геппе, С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С.51-56.

59. Еремина, Е.Ю. Тактика ведения пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Е.Ю. Еремина // Терапия. – 2016. – № 2 (6). – С. 19-26.

60. Ермоленко, А.В. Клинико-биохимические показатели у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.В. Ермоленко, Я.А. Соцкая // Актуальные вопросы современной медицины: материалы Международной конференции Прикаспийских государств. – 2016. – С. 93-94.

61. Зайцев, А.А. Бронхиальная астма у взрослых: ключевые вопросы диагностики и фармакотерапии [Текст] / А.А. Зайцев // РМЖ. – 2015. – № 18. – С. 1096-1100.

62. Заложных, П.Б. Клиническое течение тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с «классическими» психосоматическими заболеваниями [Текст] / П.Б. Заложных // Молодой ученый. – 2015. – № 3 (83). – С. 285-288.

63. Зарипова, Т.Н. Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования [Текст] / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, Е.В. Тицкая // Терапевтический архив. – 2021. – №93 (3). – С. 273-278.

64. Звягинцева, Т.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой: общность патогенеза и тактика лечения [Текст] / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология (323), 2010 (тематический номер). <http://www.mif-ua.com/archive/article/12452>

65. Игнатова, Г.Л. Тяжелая бронхиальная астма и сочетанные заболевания [Текст] / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов // Астма и аллергия. – 2019. – № 3. – С. 13-16.

66. Исакова, Г.Б. Тяжелая бронхиальная астма: аспекты патогенеза и современные подходы к терапии [Текст] / Исакова Г.Б. [и др.] // Известия ВУЗов (Кыргызстан). – 2009. – № 2. – С. 36-40.

67. Кайбышева В.О. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата / В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – Vol. 5. – P. 28-36.

68. Кайбышева, В.О. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.О. Кайбышева, Ю.А. Кучерявый, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 5. – С. 1-9.

69. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы [Текст] / П.Н. Ахмедова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 2 (31). – С. 61-68.

70. Княжеская, Н.П. Новый препарат Сальмекорт в базисной терапии бронхиальной астмы [Текст] / Н.П. Княжеская, Г.Л. Осипова // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 3-6.

71. Ковалевский, А.Н. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы [Текст] / А.Н. Ковалевский, О.Е. Нифантьев // Лаб. дело. – 1989. – № 10. – С. 35-39.

72. Конькова, Л.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: внепищеводные проявления [Текст] / Л.А. Конькова, А.В. Коньков // Медицинский вестник МВД. – 2016. – № 2 (81). – С. 47-50.

73. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы [Текст] / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, Т.Г. Майорова И.Г. [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С.16-19.

74. Костюкевич, О.И. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / О.И. Костюкевич, А.К. Рылова, Н.В. Рылова [и др.] РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 2(7(II)). – С. 76-81.

75. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее [Текст] / С.Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2018. –Т. 28, № 1. – С. 84-95.

76. Лечение бронхорецепторных нарушений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / А.Г. Тайгибова [и др.] // Актуальные вопросы современной пульмонологии: материалы V Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – М., 2018. – С. 173-178.

77. Лечение пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Д.Н. Абдулманапова [и др.] // В сборнике: Инновации в образовании и медицине: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2015. – С. 161-164.

78. Маев, И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века [Текст] / И.В. Маев [и др.] // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 10-14.

79. Мальцева, В.К. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее эпидемиология [Текст] / В.К. Мальцева [и др.] // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – М., 2016. – С. 187-190.

80. Маякова, Е.И. Применение международного опросника GERDq для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Е.И. Маякова // Медицина завтрашнего дня: материалы XIV научно-практической конференции студентов и молодых ученых . – М.,2015. – С. 33-34.

81. Метельская, В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови [Текст] / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15-18.

82. Методические особенности проведения рН-метрии у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы [Текст] / А.Н. Казюлин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 6 (130). – С. 100-104.

83. Милейко, В.Е. Методика «ХЕЛПИЛ-тест» и устройства для ее осуществления [Текст] / В.Е. Милейко // Главный врач Юга России. – 2002. – №5(36). – С. 46-47.

84. Минушкин, О.Н. Место альгинатов в лечении кислотозависимой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / О.Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2015. – № 11. – С. 73.

85. Многоликая ГЭРБ: проблемы и решения [Текст] / И. В. Маев [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 г. – 386 с.

86. Мухамеджанова, М.Х., Джумаев А.А. Факторы риска, клинико-диагностические критерии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при её легочных проявлениях [Текст] / М.Х. Мухамеджанова, А.А. Джумаев // Доктор. – 2022. – №3.1 (107) – С.90-95.

87. Никитина, И.Н. Клинические особенности бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / И.Н. Никитина, О.М. Урясьев // Факультетская клиника: сборник научных трудов. – Рязань, 2016. – С. 137-141.

88. Никольская, В.А. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме [Текст] / В.А. Никольская, Ю.Д. Данильченко, З.Н. Меметова // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т.26 (65), №1. – С. 139-145.

89. Нурмагомаева З.С. Бронхиальная астма и желудочнопищеводный рефлюкс [Текст] / З.С. Нурмагомаева // Дневник казанской медицинской школы. – 2020. – № 2 (28). – С. 17–20.

90. О респираторных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.Н. Абросимов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 8. – С. 131–136.

91. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли новый опросник терапевту, врачу общей практики / Л.Б. Лазебник, Е.А. Лялюкова, С.А. Алексеенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №150 (2). – С. 167-173.

92. Опарин А. А. Влияние актовегина на эффективность лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей бронхиальной астмой [Текст] / А. А. Опарин, А. Г. Опарин, Г. Г. Ахвледиани, О. А. Лобунец // Український терапевтичний журнал. – 2018. – № 3-4. – С. 14-19.

93. Опарин А.А. Эффективность использования прокинетики в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сопутствующей бронхиальной астмой [Текст] / А.А. Опарин [и др.] // Украинский терапевтический журнал. – 2017. – № 4 (55). – С. 35–39.

94. Опарин А.Г. Роль галектина-3 и дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов в механизме формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, бронхиальной астмы и их коморбидности [Текст] / А.Г. Опарин [и др.] / Украинский терапевтический журнал. – 2019. – № 4 (63). – С. 35–40.

95. Опарин А.Г. Роль сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в механизмах формирования иммуновоспалительного гомеостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.Г. Опарин, А.А. Опарин, А.В. Титкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154). – С. 64–66.

96. Оптимизация лечения бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Н.И. Корильчук [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2-3. – С. М42–М43.

97. Оптимизация терапии пациентов, страдающих бронхиальной астмой, сочетающейся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / А.Н. Казюлин [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2016. – № 2 (81). – С. 57–61.

98. Панкратова Ю.Ю. Клинико-патогенетические механизмы и диагностика ассоциации бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Ю.Ю. Панкратова, М.С. Хруцкая // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2016. – № 2 (48). – С. 71–73.

99. Панченко Н.И. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (обзор литературы) [Текст] / Н.И. Панченко // Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки. – 2013. – № 2 (44). – С. 72–77.

100. Перельман, Н.Л. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой [Текст] / Н.Л. Перельман, В.П. Колосов // Пульмонология. – 2018. – №28(6). – С. 708–714.

101. Пилотное исследование распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / Р.И. Акименко [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 651-657.

102. Пиманов С.И. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: краткий обзор рекомендаций американской гастроэнтерологической ассоциации. Часть II. [Текст] / С.И. Пиманов // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 31–37.

103. Похазникова М.А. Тактика врача первичного звена при ведении больных бронхиальной астмой в соответствии с последними изменениями в международных и национальных рекомендациях [Текст] / М.А. Похазникова [и др.] // Российский семейный врач. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 5–11.

104. Прибылов, С.А. проблема коморбидности и инвалидности при бронхиальной астме по данным регистра Курской области [Текст] / С.А.

Прибылов, Н.Н. Прибылова, О.Ю. Махова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5.

105. Применение тримебутина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у курящих пациентов [Текст] / Н.Л. Шапорова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 1 (53). – С. 67–71.

106. Расулов У.Р. К Диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хронической обструктивной болезни лёгких [Текст] / У.Р. Расулов, М.К. Назарова, Ф.И. Ниязов // Вестник Педагогического университета. – 2015. – № 2-1 (63). – С. 96–100.

107. Рациональная антисекреторная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Д.Н. Андреев [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 12. – С. 21-24.

108. Ревякина В.А. Клинические проявления и современные направления в терапии гастроинтестинальных проявлений аллергии [Текст] / В.А. Ревякина // Медицинский оппонент. – 2018. – № 3. – С. 54–58.

109. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.]. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30 (4). – Р. 70-97

110. Рукуйджа М.С. Изучение роли микоплазменной и хламидийной инфекции в течении бронхиальной астмы и формировании респираторной аллергии: автореф. дисс... к. м. н. [Текст] / М.С. Рукуйджа. – Санкт-Петербург, 2015. – 21 с.

111. Рябова М.А. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на состояние верхних дыхательных путей [Текст] / М.А. Рябова, Д.И. Василевский, Л.В. Пестакова // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 91-99.

112. Семионенкова, Н.В. Возможности терапии тревожных расстройств в общей врачебной практике (обзор) [Текст] / Н.В. Семионенкова, И.А. Аргунова

// Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2012. – Т.11, № 4. – С. 64-71.

113. Синдром эндогенной интоксикации / Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, Д.В. Мозгунов, И.В. Ушакова – Иркутск, ИГМАПО, 2020. – 56 с.

114. Современные представления о бронхиальной астме [Текст] / В.В. Салухов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 2 (70). – С. 227-234.

115. Соловьева А.Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления [Текст] / Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П. [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – №1(53). – С. 228-233.

116. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы [Текст] / О.Ю. Позднякова [и др.] // II Международный форум врачей общей практики/семейных врачей: сборник статей. – М., 2019. – С. 93-96.

117. Степанов Ю.М. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений/ Ю.М. Степанов, И.Я Будзак // Гастроэнтерология. – 2017. –№ 51. – С. 36-45.

118. Тактика лечения пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Д.Н. Абдулманапова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2015. – № 2 (15). – С. 19-22.

119. Терещенко С.Ю., Малинчик М.А., Смольникова М.В. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме [Текст] / Терещенко С.Ю., Малинчик М.А., Смольникова М.В. // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 212-223.

120. Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей [Текст] / Ю.С. Апенченко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 7-14.

121. Ткач С.М. Современные подходы к инициальному и противорецидивному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / С.М. Ткач // Гастроэнтерология. – 2015. – № 3 (57). – С. 142-146.

122. Ткач С.М. Клинические и метаболические преимущества эзомепразола в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / С.М. Ткач // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 4 (553). – С. 7-10.

123. Трофимов В.И. Психосоматические аспекты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.И. Трофимов, Ю.Н. Безруков // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 5 (25). – С. 55-61.

124. Уракова Т.Ю., Лысенкова Н.С. Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением [Текст] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 5. – С. 39-45.

125. Ушакова Д.В. Эпидемиология бронхиальной астмы [Текст] / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов // Терапия. – 2018. – № 2 (20). – С. 90-95.

126. Файзуллина, Р.М. Персонализированная медицина бронхиальной астмы: концепция и перспективы. / Р.М. Файзуллина, В.В. Викторов, Р.Р. Гафурова // Вестник Авиценны – 2021. – № 23(3). – С. 418-431.

127. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [Текст] / А.Г Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 11-32.

128. Федорова, С.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с заболеваниями респираторного тракта [Текст] // С.О. Федорова, Н.М. Козлова // Acta biomedica scientifica. – 2018. – №3 (3). – С. 103-107.

129. Филиппова Л.В. Сенсорные структуры легких и воздухоносных путей [Текст] / Л.В. Филиппова, А.Д. Ноздрачев / Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44, № 3. – С. 93–112.

130. Функциональное состояние адренергических рецепторов бронхов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Н.У. Чамсутдинов [и др.]

// XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса. – М., 2010. – С. 24.

131. Функциональное состояние простагландиновых рецепторов бронхов у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / А.Г. Тайгибова [и др.] // Инновации в образовании и медицине: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2015. – С. 194-199.

132. Функциональное состояние холинергических рецепторов бронхов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / А.Г. Тайгибова [и др.] // Инновации в образовании и медицине: материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – М., 2018. – С. 243-250.

133. Халиль А.М. Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании и прогрессировании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: автореф. дисс... к.м.н. [Текст] / А.М. Халиль. – Санкт-Петербург, 2012. – 22 с.

134. Халиль, А.М. Особенности течения бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / А.М. Халиль // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 97-99.

135. Цветикова, Л.Н. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса [Текст] / Л.Н. Цветикова, А.В. Будневский, В.М. Провоторов [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – №2. – С.79-82.

136. Циммерман, Я.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы [Текст] // Я.С. Циммерман, Л.Г. Вологжанина // Клиническая медицина. – 2016. – № 94(7). – С. 485-496.

137. Цуканов В.В. Синдром перекреста ГЭРБ и диспепсии [Текст] / В.В. Цуканов, А.В. Васютин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 154, № 6. – С. 36-39.

138. Что нового в GINA 2020? / Пер. проф. А.А. Визель, А.С. Белевский. – режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/ginaru>.

139. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению [Текст] / Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. // Пульмонология. – 2022. – Т.32, № 3. – С. 393-447.

140. Шаверская, Э.Ш. Клинико-патогенетическая характеристика течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дисс. ... к.м.н. [Текст] / Э.Ш. Шаверская. – Ижевск, 2013. – 21 с.

141. Шальнова, С.А. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / С.А. Шальнова, С.Е. Евстифеева, А.Д. Деев А.Д. [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – №86 (12). – С. 53-60.

142. Шелкович, Ю.Я., Шишко В.И. Особенности клинического течения эндоскопически позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна [Текст] / Ю.Я. Шелкович, В.И. Шишко. – 2018. – №61(3). – С. 22-27.

143. Шипулин В.П. Практические аспекты патогенетической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.П. Шипулин // Гастроэнтерология. – 2015. – № 1 (55). – С. 91-95.

144. Шишко В.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-физиологические особенности пищевода, факторы риска и механизмы развития (обзор литературы) [Текст] / В.И. Шишко, Ю.Я. Петрулевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (49). – С. 19–25.

145. Шишко В.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: классификация, клиника, диагностика, принципы лечения (обзор литературы)

[Текст] / В.И. Шишко, Ю.Я. Петрулевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2 (50). – С. 15-23.

146. Шкаровский Ю.Л. Критерии миопатии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Ю.Л. Шкаровский, Н.А. Станиславчук // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2014. – № 2 (17). – С. 81-87

147. Эндоскопическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных неспецифическими заболеваниями органов дыхания [Текст] / Е.В. Стрижанова [и др.] // Современные диагностические и лечебные технологии: сборник научно-практических работ. – Барнаул, 2013. – С. 130-131.

148. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы [Текст] / А.А. Жилина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 3 (117). – С. 5-9.

149. Эшниязова У.Н. Частота встречаемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с заболеваниями органов дыхания [Текст] / У.Н. Эшниязова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2 (126). – С. 102–103.

150. Юренив, Г.Л. Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма? [Текст] // Г.Л. Юренив, А.А. Самсонов, Т.В. Юренива-Тхоржевская, И.В. Маев // Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.) – 2016. – № 2. – С. 11–16.

151. Abdallah, A. Evaluation of gastroesophageal reflux disease in wheezy infants using 24-h esophageal combined impedance and pH monitoring [Text] / A. Abdallah, T. El- Desoky, K. Fathi [et al.] // Arab J. Gastroenterol. Pan-Arab. Association of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 186 № 2. – P. 68-73.

152. Alagha, K. Goblet Cell Hyperplasia as a feature of neutrophilic asthma [Text] / K. Alagha, A. Bourdin, C. Vernisse C. [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. – 2019. – Vol. 49 (6). – P. 781-788.

153. An innovative mindfulness and educational care approach in an adult patient affected by gastroesophageal reflux: the IARA model [Text] / A. De Giorgio, R.M. Loscalzo, M. Ponte // *J. Complement. Integr. Med.* – 2017. – Vol. 14, № 4. – P.

154. Armstrong D. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement [Text] / D. Armstrong, J.R. Bennett, A.L. Blum [et al.] // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P.85-92.

155. Assessment and management of chronic cough in adults [Text] / V. Espinosa [et al.] // *Rev. Med. Suisse.* – 2014. – Vol. 10, № 451. – P. 2196-2198, 2200-2201.

156. Association between proton pump inhibitors and asthma: a population-based cohort study [Text] / Y.T. Wang[et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 607.

157. Beck, A.T. An inventory for measuring depression [Text] / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1961. – Vol.4 – P.561–571.

158. Belching, regurgitation, chest tightness and dyspnea: not gastroesophageal reflux disease but asthma [Text] / J.X. Zhang [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 1680-1683.

159. Bronchial reactivation and gastroesophageal reflux: is there a potential clinical correlation? [Text] / C. Pomari [et al.] // *Ann. Trans. Med.* – 2016. –Vol. 4, № 16. – P. 304.

160. Causes of chronic cough in non-smoking patients [Text] / M. Dąbrowska [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 873. – P. 25-33.

161. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report [Text] / P.J. Kahrilas [et al.] // *Chest.* – 2016. – Vol. 150, № 6. – P.1341-1360.

162. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort [Text] / D.E. Shaw [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № 5. – P. 1308-1321.

163. Coexisting chronic conditions associated with mortality and morbidity in adult patients with asthma [Text] / K. Sumino [et al.] // *J. Asthma*. – 2014. – Vol. 51, № 3. – P.306-314.

164. Contribution of hiatal hernia to asthma in patients with gastroesophageal reflux Disease [Text] / Z.T. Li [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 1858-1864.

165. Definition of nocturnal gastroesophageal reflux for studies on respiratory Diseases [Text] / O.I. Emilsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51, № 5. – P. 524-530.

166. Derbak, M. Combined course of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: its clinical, functional peculiarities, and mechanisms of its correction [Text] // M. Derbak, O. Boldizhar, Y. Sirchak, Y. Lazur, M. Aleksandrova // *Georgian Med. News*. – 2017. – Vol. 272. – P. 69-74.

167. Desensitization to ceftaroline in a patient with multiple medication hypersensitivity reactions [Text] / J.M. Jones [et al.] // *Amer. J. Health. Syst. Pharm.* – 2015. – Vol. 72, № 3. – P. 198-202.

168. Dogan M.D. Approach to chronic cough [Text] / M.D. Dogan, O. Kayacan // *Tuberk. Toraks*. – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 227-236.

169. Doulberis M. Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic esophagitis [Text] / M. Doulberis [et al.] // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2020. – Vol. 1481, № 1. – P. 59-71.

170. Dua S. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometry parameters: a case-control study [Text] / S. Dua, L. Mohan // *J. Asthma*. – 2016. – Vol. 53, № 3. – P. 289-294.

171. Durrani S.R. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? [Text] / S.R Durrani [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 55, № 1. – P. 56-64.

172. Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation [Text] / N. Takeda [et al.] // *Asthma*. – 2020. – Vol. 57, № 11. – P.1202-1210.

173. Emilsson O.I. Respiratory symptoms, sleep-disordered breathing and biomarkers in nocturnal gastroesophageal reflux [Text] / Emilsson O.I., Benediktsdottir B., Olafsson I. [et al.] // *Respir. Res.* – 2016. – Vol. 17, № 1.

174. Eosinophilic airway inflammation is common in subacute cough following acute upper respiratory tract infection [Text] / K. Lai [et al.] // *Respirology.* – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 683-688.

175. Ercelep O.B. The prevalence of gastroesophageal reflux disease among hospital employees [Text] / O.B. Ercelep [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 403-408.

176. Extradigestive manifestations of gastroesophageal reflux disease: demographic, clinical, biological and endoscopic features [Text] / O.B. Bărboi [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2016. – Vol. 120, № 2. – P. 282-287.

177. Gamaletsou M.N. Gastroesophageal reflux disease and pulmonary diseases associated with aspergillosis: is there a connection? [Text] / M.N. Gamaletsou, D.W. Denning // *Mycopathologia.* – 2017. – Vol. 182, № 11-12. – P. 1125-1129.

178. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring [Text] / Y.L. Xiao [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* – 2012. – Vol. 24, № 6. – P. 258-265.

179. Gastroesophageal dysmotility is associated with the impairment of cough-specific quality of life in patients with cough variant asthma [Text] / Y. Kanemitsu, A. Niimi, H. Matsumoto [et al.] // *Allergol. Int.* – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 320-326.

180. Gastroesophageal reflux disease and asthma in pregnant women with dyspnea [Text] / K. Bidad [et al.] // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 104-109.

181. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. <https://ginasthma.org/gina-reports/>

182. IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity [Text] / J.H. Chen [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – № 121. – P. 48-58.

183. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations [Text] / L.C. Denlinger [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 3. – P. 302–313.

184. LINX®, a novel treatment for patients with refractory asthma complicated by gastroesophageal reflux disease: a case report [Text] / N. Sriratanaviriyakul // *J. Med. Case Rep.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 124.

185. Model to select on-therapy vs off-therapy tests for patients with refractory esophageal or extraesophageal symptoms [Text] / D.A. Patel [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 155, № 6. – P. 1729-1740.

186. Neutrophilic asthma is characterized by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD [Text] / J.L. Simpson [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 66-74.

187. Patients with chronic rhinosinusitis and simultaneous bronchial asthma suffer from significant extraesophageal reflux [Text] / K. Zeleník. [et al.] // *Int. Forum. Allergy Rhinol.* – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 944-949.

188. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease in patients with difficult to control asthma and effect of proton pump inhibitor therapy on asthma symptoms, reflux symptoms, pulmonary function and requirement for asthma medications [Text] / V. Sandur [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 2014. – Vol. 60, № 3. – P. 282-286.

189. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease and its risk factors in a community-based population in southern India / H.Y. Wang [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 36.

190. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux in a cohort of Saudi Arabians: a study of 1265 subjects [Text] / M.A. Almadi [et al.] // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 248-254.

191. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities [Text] / von Arnim U. [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43, № 7. – P. 825-830.

192. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities [Text] / C. Crimi [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2020. – Vol. 13, № 9. – P. 100462.

193. Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD [Text] / T. Shirai [et al.] // *Allergol. Int.* – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 79-83.

194. Reconsidering the «protective» hypothesis of *Helicobacter pylori* infection in eosinophilic esophagitis [Text] / S.F. Ansari [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. e11090.

195. Risk factors associated with 30-day asthma readmissions [Text] / L.V. Buyantseva, J. Brooks, M. Rossi [et al.] // *J. Asthma.* – 2016. – Vol. 53, № 7. – P. 684-690.

196. Risk factors associated with frequent acute exacerbations of asthma [Text] / N. Takeda [et al.] // *Asthma.* – 2020. – Vol. 57, № 11. – P. 1202-1210.

197. Rogha, M. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Rogha [et al.] // *J. Gastrointestin. Liver. Dis.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 253-256.

198. Savarino, E. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD [Text] / E. Savarino, A.J. Bredenoord, M. Fox [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol.14, № 11. – P.665-676.

199. Savary, M. The esophagus: handbook and atlas of endoscopy [Text] / M. Savary, G. Miller // Solothurn (Switzerland): Verlag Gassmann; 1978. – P. 119-159.

200. Shaw, D.E. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort [Text] / D.E. Shaw, A.R. Sousa, S.J. Fowler [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, №5. – P. 1308-1321.

201. Shirai T. Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD [Text] / T. Shirai, M. Mikamo, T. Tsuchiya // *Allergol. Int.* – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 79-83.

202. Su X. Prevalence of comorbidities in asthma and non-asthma patients: a meta-analysis [Text] / X. Su, Y. Ren, M. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 22. – P. e3459.

203. The diagnostic value of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and detection of pepsin and bile acids in bronchoalveolar lavage fluid and exhaled breath condensate for identifying lung transplantation patients with GERD-induced aspiration [Text] / N. Reder [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P.1794-1800.

204. The effects of azithromycin in treatment-resistant cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / D. Hodgson [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, № 4. – P. 1052-1060.

205. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland-Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz [Text] / M. Panek [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – № 112. – P. 31-38.

206. The SYGMA programmer of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given ‘as needed’ in mild asthma: study protocols for two randomized controlled trials [Text] / P.M. O’Byrne [et al.] // *Trials*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P.12-25.

207. Turner, R.D. Chronic cough and a normal chest X-ray – a simple systematic approach to exclude common causes before referral to secondary care: a retrospective cohort study [Text] / R.D. Turner, G.H. Bothamley // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2016. – № 26. – P. 15081

208. Validated questionnaires heighten detection of difficult asthma comorbidities [Text] / N. Radhakrishna [et al.] // *J. Asthma*. – 2017. – Vol. 54, № 3. – P. 294-299.

209. Ware, J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller. Boston (Mass): The Health Institute; New England Medical Center, 1994.

210. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale // A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta psychiatr. scand. – 1983. – Vol.67. – P.361-370.