

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК:616.248-06:616.316-008.83:616.33-008.3(043.3)

Козуб Дар'я Дмитрівна

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ПОЄДНАННІ
З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**

14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Винниченко Людмила Боголюбівна

Канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної та соціальної медицини

СУМИ 2016

ЗМІСТ

ВСТУП.....	с. 5	
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.		
1.1. Сучасні уявлення про клініку, патогенез бронхіальної астми.....	с. 9	
1.2. Сучасні уявлення про ГЕРХ.....	с. 12	
1.3. Поєднання бронхіальної астми та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.....	с. 15	
1.4. Діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих бронхіальною астмою.....	с. 20	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.		
2.1. Характеристика хворих, включених у дослідження.....	с. 23	
2.2. Методи дослідження.....	с. 31	
2.2.1. Спірографія.....	с. 30	
2.2.2. Рентгенологічне обстеження верхніх відділів травного тракту.....	с. 32	
2.2.3. Гастроскопія.....	с. 33	
2.2.4 Методи діагностики <i>Helicobacter pylori</i> (НР).....	с. 36	
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....		с. 38
3.1. Результати рентгенологічного обстеження верхніх відділів травного тракту.....	с. 38	
3.2. Ендоскопічна картина стравоходу та шлунку	с. 40	
3.3. Клінічні ознаки та результати спірографії.....	с. 46	
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		с.49
ВИСНОВКИ.....		с. 57
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		с. 58
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		с. 59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		с. 60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА – бронхіальна астма
ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлексна хвороба
ОФВ1 - об'ємна швидкість видоуху за 1 сек
ФЖЕЛ – функціональна життєва ємність легень
Ro – рентгенологічне дослідження
СОС – слизова оболонка стравоходу
СО – слизова оболонка
РЕ – рефлюкс-єзофагіт
ГСОД – грижа стравохідного отвору діафрагми
СОШ – слизова оболонка шлунку
ДПК – дванадцятипала кишка
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ЖЕЛ – життєва ємність легень
ФЕГДС – фіброєзофагогастроуденоскопія
ЕГДС – єзофагогастроуденоскопія
ГЕР – гастроєзофагеальний рефлюкс
НСС – нижній стравохідний сфінктер
ГКС – глюкокортикостероїди
ПШВ – пікова швидкість видоуху
ЕКГ – електрокардіографія
ФЗД – функція зовнішнього дихання
ДО – дихальний об'єм
АО – альвеолярний обсяг
ФМП – функціональний мертвий простір
Ровид – резервний об'єм видоуху
Ровд – резервний об'єм вдоуху
ЄВД – ємність вдоуху
МВЛ – максимальна вентиляція легень

HP – *Helicobacter pylori*

ВСТУП

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Бронхіальна астма в кінці минулого століття стала однією з найбільш поширених патологій людства. Клінічні прояви хвороби були відомі лікарям давно, описи характерних нападів були зроблені більше 3 тисяч років назад, коли знаменитий медик ван Гельмонт вперше пов'язав це захворювання з димом і дратівливими речовинами, проте вперше увагу лікарських товариств хвороба привернула в роки першої світової війни [1,71]. Механізм смерті пов'язували з призначенням наркотичних речовин. Наступна хвиля наростаючої поширеності бронхіальної астми збіглася з періодом Другої світової війни. Хвороба стала досягати 1% серед всієї популяції, реєструвалося все більше хворих з тяжким перебігом хвороби, що спонукало до пошуку нових, більш ефективних методів лікування, так у клінічну практику увійшли симпатоміметики та системні стероїдні препарати [2,5]. Кінець 60-х років відзначений створенням нової генерації антиастматичних препаратів, але стримати поширеність хвороби не вдалось. Систематичні епідеміологічні дослідження останніх 25 років показали, що астма досягла рівня 5-10% серед дорослого населення, а серед дітей практично 10-14% [7,13].

Сьогодні астма являє економічну, соціальну та медичну проблему. Соціальна значимість БА визначається не кількістю осіб з цим діагнозом, а її місцем у загальній патології людини [8,20]. Вона порівнянна з такими захворюваннями як тиреотоксикоз, діабет, виразкова хвороба, ГЕРХ й обумовлює 1,4% всіх госпіталізацій, 1,5% всіх інвалідів, 0,2% загальної смертності населення. У загальному БА скорочує тривалість життя у чоловіків на 6,6 років а жінок - на 13,5 років. Світова медична спільнота робить інтенсивні спроби вироблення єдиних підходів до діагностики та лікування цієї патології [9,18]. Створені рекомендації Європейського респіраторного Товариства, Американської Академії алергології та клінічної

імунології. Останнім, найбільш повним і сучасним, є рекомендаційний документ ВООЗ під назвою "Global Initiative for Asthma" (Глобальна ініціатива по астмі), опублікований в 1993 р [16,19].

У наш час суттєвим у діагностиці бронхіальної астми є одночасне поєднанні класичних симптомів з різними позабронхіальними, такими як печія, відрижка повітрям, біль за грудиною, гіперсалівація під час сну, тяжкість в епігастральній ділянці, кашель на тлі диспепсії та інше [22,70]. Данні симптоми характеризують часте поєднанні БА та ГЕРХ, що має важливе значення в діагностиці даних захворювань та у підходах до лікування [29,66].

В останні роки увага до цієї проблеми істотно підвищилась, однак, до теперішнього часу особливості ураження ШКТ при БА недостатньо досліджені як пульмонологами, так і гастроентерологами та єдиний погляд на механізми розвитку та підходи до лікування відсутні [61,68,73]. Домінує думка про те, що в більшості випадків патологія гастродуоденальної системи патогенетично не пов'язана і лише 25% захворювань мають патогенетичний зв'язок з БА [45,52,60,77]. Такий підхід не враховує тісне взаємовідношення слизових дихальної системи та верхнього поверху шлунково-кишкового тракту, об'єднаних спільним ембріональним розвитком, кровопостачанням, нейрогуморальним забезпеченням, що мають єдину імунологічну основу, яка обумовлює морфологічну схожість і універсальність будови та реакцій [41,78].

Нерідко переважання клінічних симптомів, характерних для бронхіальної астми (виникнення нападів ядухи, що супроводжуються вимушеним положенням хворого, утрудненням видиху, появою блідості особи з синюшним відтінком, здуттям шийних вен і грудної клітки, обмеженням дихальних екскурсій, напругою м'язів шиї і м'язів черевного преса, появою і посиленням кашлю з відходженням мокротиння або без неї, почастищення пульсу і т. д.), «затушовує» клінічну симптоматику супутніх

уражень шлунково-кишкового тракту, зокрема клінічну картину ГЕРХ. Тому необхідно приділяти достатню увагу ретельному обстеженню хворих, що страждають бронхіальною астмою [24,38,57,71]. Отже, дана тема є досить актуальною для дослідження та винайдення оптимального лікування комбінованої патології [26,49].

Мета: дослідити особливості перебігу бронхіальної астми у хворих на супутню патологію ГЕРХ.

Задачі дослідження:

1. За даними клінічного, рентгенологічного та ендоскопічного дослідження стравоходу дослідити з якою частотою спостерігається ГЕРХ у хворих на БА.
2. Дослідити вплив віку, статі, ІМТ на перебіг БА в досліджуваних групах.
3. Оцінити рівень контролю БА в залежності від наявності супутньої ГЕРХ.
4. Дослідити взаємозв'язок між перебігом БА, ГЕРХ та ступенем обсіменіння *H. pylori* слизової шлунка.

Об'єкт дослідження: хворі на бронхіальну астму в поєднанні з ГЕРХ.

Предмет дослідження: особливості перебігу БА у пацієнтів з наявністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби..

Методи дослідження:

1. Опитувальник з контролю астми (АСQ).
2. Індекс маси тіла.
3. Спірографія (ОФВ1, ФЖЕЛ, індекс Тіфно).
4. Рентгенографія органів ШКТ.
5. ФЕГДС.
6. Швидкий уреазний тест на наявність *H. pylori*.

Наукова новизна. Вивчено особливості перебігу БА у хворих на ГЕРХ та виявлено їх залежність.

Особистий внесок здобувача. Автором проаналізовано та систематизовано сучасну наукову літературу з даної проблеми. Проведено відбір і клінічне обстеження хворих у динаміці поєданого захворювання БА та ГЕРХ. Узагальнено та проаналізовано результати клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень, проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і аналіз отриманих результатів, сформовані наукові висновки і практичні рекомендації.

Огляд літератури, підбір та обробка фактичного матеріалу, розподіл хворих на групи, теоретичне обґрунтування, статистична обробка матеріалу виконані автором самостійно. Підготовка матеріалів до друку проводилась сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження. Матеріали магістерської роботи доповідались і обговорювались на підсумкових науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів СумДУ у квітні 2015, 2016 р. Робота апробована на засіданні кафедри сімейної та соціальної медицини Медичного Інституту СумДУ.

Публікації. За матеріалом магістерської роботи опубліковано 2 наукових праці у збірниках тез конференції, які повністю відображають зміст проведених досліджень.

Обсяг і структура магістерської роботи. Матеріали викладені на 66 сторінках друкованого тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Серед них 22 праці кирилицею та 56 латиною, що складає 10 сторінок. Робота ілюстрована 11 таблицями та 11 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

1.1. Сучасні уявлення про клініку, патогенез бронхіальної астми

Досить давно увійшов в ужиток термін «астма» (з грец. Asthma - задуха) означає напади задухи (напади), основною характеристикою яких вважається різне за часом порушення функції дихання, яке зазвичай гостро проявляється і зникає протягом кількох хвилин або годин, рідше днів. Триваючий протягом декількох годин (рідше днів) випадок астми нерідко визначається як астматичний стан (status asthmaticus) [28,50]. Між нападами задухи, що супроводжуються задишкою, стан частини хворих може бути відносно задовільним, в інших хворих більш-менш вірогідний розвиток задишки (особливо після фізичного навантаження) [2,6, 42].

Бронхіальна астма (БА) як хронічне запалення дихальних шляхів виникає у результаті взаємодії антигену з численними неіммунологічними подразниками, які спрощують проникнення алергенів або перебудовують реактивність організму, і трахеобронхіального дерева зокрема. Дана тема, безумовно, завжди актуальна, так як клініко-патофізіологічна підстава нічної астми набуває живий конкретний вигляд [26].

За даними ВООЗ, питома вага БА серед дорослого населення складає 5%, а серед дітей - 10% [42, 54]. Бронхіальна астма (БА) займає значне місце серед бронхолегеневих захворювань [34, 46].

Існують два основні механізми, що провокують появу астми:

- 1) гостре порушення кровообігу в малому колі у зв'язку із захворюванням серця і судин;
- 2) гостре порушення прохідності повітря в середніх і дрібних бронхах.

Відповідно виділяються серцева астма, при якій приступи астми виникають по серцево-судинному механізму, і бронхіальна астма, при якій астма проявляється по бронхіальному механізму [3, 64].

Власне термін «бронхіальна астма» зазвичай використовується як позначення хвороби, основним клінічним проявом якої, найбільш важким

для пацієнтів, є розвиток нападів астми та асоційованих з ними вторинних порушень. Згідно з визначенням експертів ВООЗ, бронхіальна астма - хронічне захворювання, основою якого є запальний процес в дихальних шляхах за участю різноманітних клітинних елементів, включаючи гладкі клітини, еозинофіли і Т-лімфоцити [7, 31]. Відомі й інші визначення бронхіальної астми. Відповідно до одного з них [12], бронхіальна астма - хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що протікає за участю великої кількості клітин, при цьому домінуюча роль належить еозинофіли. Поряд з клінічними ознаками захворювання, одним з провідних проявів бронхіальної астми є продукція в'язкого бронхіального секрету, що обумовлює обструкцію дихальних шляхів, що виникає внаслідок спазму гладких м'язів бронхів, набряку слизової оболонки дихальних шляхів і виділення в'язкого секрету, здатного обтурувати їх прохідність; інший важливий прояв - підвищення концентрації оксиду азоту у видихуваному повітрі, що дозволяє проводити диференційну діагностику з іншими формами легеневої патології, розвиток яких супроводжується підвищенням вмістом еозинофілів у мокроті і крові [35, 48].

Відома варіабільність клінічних проявів бронхіальної астми в залежності від періоду перебігу захворювання (навіть у одних і тих же хворих). Напади бронхіальної астми можуть протікати у виражених типових формах, але в деяких випадках вони мають «стертий», нечіткий характер. Найбільш частий клінічний прояв бронхіальної астми - власне напад бронхіальної астми, для якого характерно виникнення задишки, свистячих хрипів, що супроводжуються більш-менш інтенсивним кашлем, відчуттям нестачі повітря, і/або здавленням грудної клітки [36, 56]. На початку нападу бронхіальної астми кашель у хворих може бути відсутнім, проте пізніше він все ж виникає. Зазвичай на початку кашель сухий і болісний, потім з'являється мокрота, яка відходить з великими труднощами. Пізніше мокрота розріджується, після чого самопочуття хворого дещо поліпшується. У деяких

хворих бронхіальною астмою можливий розвиток нападів і при відсутності мокроти [2, 59].

У багатьох хворих в період нападу бронхіальної астми відзначається поєднання декількох симптомів. Ступінь тяжкості нападів бронхіальної астми може бути різною - від незначних до досить виражених, що загрожують життю хворих. Частота появи, тривалість і вираженість нападів бронхіальної астми в значній мірі залежать від тривалості підвищення чутливості дихальних шляхів до впливу тих чи інших «подразників». У період відсутності нападів бронхіальної астми багато хворих відчують себе цілком задовільно [47].

Під загостренням перебігу бронхіальної астми зазвичай розуміють такий стан, при якому збільшуються частота та / або важкість появи задишки, відчуття браку повітря і здавлення грудної клітки, кашлю, при якому хворий приймає вимушене положення. У частини пацієнтів, зокрема при нетипових нападах бронхіальної астми, можливі різноманітні інші клінічні прояви, пов'язані з супутніми захворюваннями [51]. Напади бронхіальної астми можуть виникати в будь-який час доби, однак частіше вночі, що, мабуть, пов'язано не тільки з підвищенням тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи і ослабленням регулюючого впливу кори головного мозку на підкіркові вегетативні центри, але, очевидно, і з асоціацією нападів бронхіальної астми з шлунково-стравохідним рефлюксом так як патологічні рефлюкси найчастіше виникають вночі [2].

1.2. Сучасні уявлення про ГЕРХ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) - це хронічне, схильне до рецидиву захворювання, обумовлене патологічним рефлюксом шлункового або дуоденального вмісту в стравохід з наявністю або без ендоскопічно позитивних змін його дистальних відділів у вигляді рефлюкс-езофагіту [1,30]. ГЕРХ є одним з найбільш широко поширених захворювань органів травлення с тривалим перебігом і ускладненнями, які мають велику соціальную значимість та загрозу життю [1, 2,21,40,32].

В останні роки гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) набула характеру «епідемії» у зв'язку з неухильним зростанням захворюваності та значним випередженням поширеності в порівнянні з іншими хронічними кислотозалежних захворювань, зокрема, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки [37,33].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з найбільш частих патологій серед різних захворювань органів грудної клітки [10, 53]. ГЕРХ при ретельному опитуванні виявляються майже у 50% дорослого населення і більш ніж у 10% діагностуються під час езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) [6,10,11].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що поширеність ГЕРХ висока, досягаючи в країнах Західної Європи 40-50% [2]. Печія, провідний симптом ГЕРХ, виявляється у 20-40% населення розвинених країн і в США відзначається у 25 млн осіб [14, 55].

У перебігу ГЕРХ можна виділити кілька стадій:

перша стадія - без патологічних змін слизової оболонки стравоходу (при наявності клінічних даних), так звана ендоскопічно «негативна» рефлюксна хвороба;

друга стадія - рефлюкс-езофагіт, умовно розділяється на три підстадії - незначно виражений, помірно виражений і різко виражений (ерозивний) рефлюкс-езофагіт;

третя стадія - виразка стравоходу (при відсутності ефективного лікування хворих завжди з наявністю рефлюкс-езофагіту, в тому числі з наявністю ерозій або без них) [21,22]. Гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) є одним з найбільш частих моторних порушень верхніх відділів ШКТ [27,43].

ГЕРХ є багатофакторним захворюванням зі складним патогенезом. Виділяють кілька причин патологічного шлунково-стравохідного рефлюксу: неспроможність нижнього стравохідного сфінктера (НСС); мінущі розслаблення НСС; аксіальні грижі стравохідного отвору діафрагми; уповільнене спорожнення шлунка, яке супроводжує приріст внутрішньошлункового або внутрішньочеревного тиску; прийом певних лікарських препаратів [1,44].

У клінічній картині виділяють стравохідні і позастравохідні прояви [1,40]. Найбільш вивченими являються стравохідні прояви ГЕРХ, які значно погіршують якість життя пацієнтів.

У зв'язку з тим, що клінічні прояви ГЕРХ різняться варіабельністю, на останньому Монреальському міжнародному науково обґрунтованому угоді прийнята класифікація ГЕРХ:

1. Стравохідні синдроми: синдроми, які проявляються симптоматично (класичний рефлюксний синдром, синдром болю в грудній клітці) і синдроми з пошкодженням стравоходу - ускладнення ГЕРХ (рефлюкс-езофагіт, стриктури стравоходу, стравохід Барретта, аденокарцинома) [1,14, 58].

2. Позастравохідні синдроми: синдроми, зв'язок яких з ГЕРХ встановлений (кашель рефлюксної природи, ларингіт рефлюксної природи, бронхіальна астма рефлюксної природи, ерозії зубної емалі рефлюксної природи) і синдроми, зв'язок яких з ГЕРХ передбачається (фарингіт, синусити, ідіопатичний фіброз легень, рецидивуючий середній отит) [1,14,25,34].

Відповідно до Генвальської конференції, 1998, якщо печія є головним або єдиним симптомом, то у 75% індивідуумів її причина - ГЕРХ. Про наявність

ГЕРХ можна думати, якщо печія виникає 2 або більше днів на тиждень [11, 62].

Печія є найбільш частим симптомом, вона виникає, як мінімум, у 75% хворих ГЕРХ. Її вираженість однакова у пацієнтів з езофагітом та без нього [1,39]. До езофагеальним симптомів також відносяться відрижка кислим, гірким (за наявності закидання жовчі) або їжею, регургітація, відчуття підвищеної кількості рідини в роті (зумовлено езофагеальним рефлюксом), за грудинний біль, гикавка, блювання, дискомфорт в епігастральній ділянці, дисфагія [30,27].

В останні роки велика увага приділяється позастравохідним проявам ГЕРХ. У першу чергу слід вказати бронхіальну астму, оскільки з кожним роком накопичуються нові дані, що свідчать про наявність патогенетично обґрунтованої взаємозв'язку між ГЕРХ і бронхіальну астму. Дослідження факторів, що ведуть до взаємного обтяження захворювань, доводить їх неоднозначність, а отримані різними авторами результати впливу терапії ГЕР на перебіг БА, вимагають вивчення [1, 63]. Легеневі прояви розглядаються як «маски», при цьому ГЕРХ може як поєднуватися з легеневою патологією, так і маскувати і / або посилювати її перебіг. Встановлено тісний взаємозв'язок між патологічним ГЕР і БА: патологічний ГЕР розглядається в якості тригера нападів БА, що особливо виражено в нічний час, і призводить до розвитку бронхіальної обструкції [39].

Нетипова симптоматика ГЕРХ нерідко призводить до несвоєчасної постановки діагнозу і, відповідно, стає причиною невірному вибору тактики лікування. У цьому зв'язку представляється актуальним вивчення особливостей клінічних проявів атипичних варіантів ГЕРХ [1,27].

Позастравохідні прояви захворювання становлять 25% всіх випадків ГЕРХ. У даний час триває дискусія про роль ГЕРХ у патогенезі бронхолегеневої патології (БА, хронічного кашлю, ХОЗЛ, аспіраційної пневмонії та ін.) [39, 65].

1.3. Поєднання бронхіальної астми та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

ГЕРХ нерідко виявляється розвитком атипових проявів, що протікають під «маскою» кардіологічних, бронхолегеневих, отоларингологічних захворювань. Найбільш поширеними атиповими симптомами ГЕРХ є болі за грудиною і хронічний кашель [67, 76].

Збільшується число хворих на бронхіальну астму, які страждають супутньої позалегеневою патологією, в тому числі осіб з бронхіальною астмою, що поєднується з гастроєзофагеальної рефлюксної хворобою (ГЕРХ). Поєднання цих захворювань, за різними джерелами [2, 4, 5, 10, 11], спостерігається у 34-89% пацієнтів. У даний час ГЕРХ розглядається [3] в якості хронічного, як правило, поступово прогресуючого захворювання, в основі появи якого лежать різні фактори (порушення рухової функції стравоходу і шлунка, тривалий і періодично виникає вплив шлункового і дуоденального вмісту на слизову оболонку стравоходу, нервово-трофічні і гуморальні порушення), що призводять до появи запально-дегенеративних уражень стравоходу [3, 69].

Взаємозв'язок між бронхоспазмом і гастроєзофагеальним рефлюксом відомий давно: це описано ще в 1892 р., коли у хворого був зафіксований напад задухи після їжі. У 1946 р. Мендельсон описав випадок бронхоспазму, викликаного аспірацією шлункового вмісту в бронхи. Подальші спостереження показали, що гастроєзофагеальний рефлюкс спостерігається у хворих, що страждають БА, в 87% випадків. На сьогодні існує так звана мікроаспіраційна теорія, що пояснює патогенез такого поєданого перебігу ГЕРХ і БА: гастроєзофагеальний рефлюкс обумовлює закид невеликих кількостей кислого шлункового вмісту в бронхи, які відповідають на подразнення бронхоспазмом. Відповідно до іншої теорії - рефлекторної, розвиток бронхоспазму відбувається внаслідок подразнення слизової оболонки стравоходу при рефлюксі [25, 72]. Про зв'язок БА та ГЕРХ свідчать

результати чисельних досліджень. Показано, що у хворих з БА печія зустрічається в 70% випадків, у тому числі у денний час - у 20%, у денний і нічний час - у 50%. У 60% хворих на БА виявляється грижа стравохідного отвору діафрагми, що є морфологічним субстратом для розвитку ГЕРХ. За даними багатогодинної рН-метрії стравоходу встановлено, що більшість нападів ядухи при БА збігається з гастроєзофагеальним рефлюксом. Наявність ГЕРХ відзначають у 33-90% хворих на БА, при дослідженні 25-30% випадків патологічні гастроєзофагеальні рефлюкс не мають «стравохідних» проявів [40,72].

Напади задухи ночами при бронхіальній астмі, що поєднується з ГЕРХ, виникають в 40-55% випадків [2, 74]. Ці дані свідчать про наявність певного зв'язку між появою симптомів бронхіальної астми та експозицією кислого вмісту шлунку в порожнину стравоходу. На сьогодні ГЕРХ розглядається як тригер бронхіальної астми (БА). Механізм ураження верхніх дихальних шляхів і бронхообструкції пов'язаний з мікроаспірацією вмісту стравоходу та його рефлекторного (через n. vagus) впливу на бронхи [40,33].

У хворих на бронхіальну астму, що поєднується з ГЕРХ, найчастіше виявляються такі симптоми [2]: печія (90%), відрижка повітрям (75%), біль за грудиною (20%), тяжкість в епігастральній ділянці (65%), надмірна саливація під час сну (70%), кашель на тлі диспепсії (80%), задишка внаслідок вживання продуктів, прийом яких «стимулює» появу (посилення) симптомів ГЕРХ (45%). Крім того, у хворих на бронхіальну астму в 85% випадків реєструються і нічні симптоми ГЕРХ, а рефлюкс-асоційовані симптоми бронхіальної астми відзначаються в 55% випадків.

Погіршення стану у хворих з бронхіальною астмою в 71,1% випадків збігається з виникненням патологічних уражень органів шлунково-кишкового тракту. «Антибронхіальна» терапія, що проводиться хворим, які страждають бронхіальною астмою, - один з факторів, під впливом яких

формується агресивна дія вмісту шлунка на шлунково-кишковий тракт, включаючи стравохід [4, 75].

Багато дослідників довели збільшення ризику захворюваності бронхіальною астмою та тяжкості її перебігу у хворих з ГЕРХ. Виявлено зв'язок між цими, здавалося б, абсолютно різними хворобами. Так, патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс, за різними даними, виявляють у 30-90% хворих на бронхіальну астму [10, 68]. До причин розвитку бронхообструкції при ГЕРХ відносяться мікроаспірація рефлюксата під час рефлюксу і ваго-вагальний рефлюкс [17,23].

Тому хотілося б зосередити увагу саме на екстрастравохідних проявах ГЕРХ, зокрема на легневих, і, як логічне продовження цієї теми - на проблемі поєднання ГЕРХ і бронхіальної астми [25].

Патогенез БА при ГЕРХ зумовлений:

- Прямим хімічним пошкодженням бронхолегеневої тканини рефлюксатом, що призводить до розвитку ексудативного запалення слизової оболонки бронхів. Збільшення числа патологічних рефлюксів на тлі підвищення інтрагастральної секреції НСІ переважно відбувається в період з 0 до 4 годин ранку;
- Стимуляцією рефлюксатом хеморецепторів стравоходу, яка опосередкована в основному рефлексним вагусним впливом, порушенням моторики стравоходу з розвитком бронхоконстрикції. Ефект бронхоконстрикції більш виражений у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом, що свідчить про значущість запального процесу слизової оболонки стравоходу в патогенезі нападів ядухи;
- Індукування нападу ядухи внаслідок стимуляції вагусних рецепторів дистальної частини стравоходу. Низький рН у стравоході або розширення стравоходу можуть призвести до бронхоспазму за допомогою рефлексів блукаючого нерва;
- Порушенням функції верхнього і нижнього стравохідного сфінктерів;

- Зміною перистальтики стравоходу;
- Порушенням координації ковтального рефлексу і закриттям голосової щілини під час ковтання;
- Мікроаспірацією кислого вмісту в дихальні шляхи, ротоглотку, носоглотку, ротову порожнину з розвитком уражень органів і тканин [15].

З появою рефлюкс-індукованої БА формується «порочне коло» - індукований рефлюксом бронхоспазм викликає необхідність застосування лікарських препаратів (бета-адреноблокатори, теофілін), які ще більше знижують тонус НСС і стимулюють посилену секрецію соляної кислоти в шлунку. Клінічно ГЕРХ у пацієнтів з БА проявляється переважно виникненням печії (у 80% випадків), яка може відзначатися у день (20%) і особливо у вечірній і нічний час (50-60%), що пояснюється збільшенням частоти «нічних кислотних проривів» у цих хворих [15].

Крім згаданих у сучасних медичних літературних джерелах є дані і про цілий ряд інших епідеміологічних досліджень, проведених серед хворих БА, при виконанні яких були виявлені коливання поширеності ГЕРХ в інтервалі від 33 до 90%. Важливо відзначити, що у 25-30% хворих БА патологічні ГЕР мають безсимптомний перебіг [11-13]. Серед дітей, які страждають БА, частота розвитку ГЕР досягає 50-60% [14].

У даний час накопичено достатню кількість фактичного матеріалу, що свідчить про те, що ГЕР може не тільки виступати в ролі тригера в патогенезі певного числа випадків БА, а й обтяжувати перебіг БА, що виникла під дією інших ендогенних і екзогенних факторів. Мабуть, останній варіант спостерігається значно частіше. Так чи інакше, але в медичній літературі з'явилися терміни «рефлюксіндуційована» і «рефлюксасоційована» БА, яким позначають БА, в етіопатогенезі якої ГЕРХ відіграє істотну роль [44].

Наявність ГЕР є одним з факторів, що сприяють розвитку погано контрольованою БА як у дорослих, так і дітей. Нерідко автори відзначали позитивний кореляційний зв'язок між виразністю клінічних або

морфологічних ознак ГЕРХ і тяжкістю перебігу БА [44], а також той факт, що лікування ГЕРХ призводить до поліпшення перебігу астми нарівні з посиленням базисної терапії - збільшенням дози інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС) [44].

Деякі особливості патогенезу БА в свою чергу також можуть сприяти розвитку станів, які посилюють прояви ГЕРХ. Так, багато хворих астмою мають підвищений тонус парасимпатичної нервової системи і, відповідно, гіперхолінергічну відповідь на неспецифічні стимули, що в тому числі проявляється посиленням шлункової секреції. Крім того, у стані бронхоконстрикції, яка розвивалася у відповідь на вдихання метахоліну (індукований бронхоспазм), мають місце посилення розслаблення НСС і збільшення кількості епізодів ГЕР у даної категорії пацієнтів. Кашель, підвищуючи тиск у черевній порожнині і посилюючи відносну недостатність НСС, замикає порочне коло у хворих з поєднаною патологією органів дихання і травної системи. На додаток до цього синдром гіперповітряності легень і підвищений внутрішньогрудний тиск, характерні для бронхообструктивних захворювань, викликають зсув ніжок діафрагми, які беруть участь у формуванні стравохідно-шлункового бар'єру [21, 44].

1.4. Діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих бронхіальною астмою

Поряд із з'ясуванням скарг, клінічних симптомів і анамнезу захворювання, аналізом результатів фізикального обстеження, а також традиційним клініко-лабораторним обстеженням хворих, у діагностиці бронхіальної астми використовуються й інші методи, включаючи дослідження функції зовнішнього дихання - спірометрія - General Electric, Micro Medical, MIR, Schiller, «Нео», «Спіромед»), пневмотахометрія («Діамант», «Етон-01»), провокаційні проби з метахоліном або гістаміном, дослідження крові (виявлення еозинофілії), оцінку алергологічного статусу, рентгенографію грудної клітки; у діагностиці ГЕРХ найчастіше застосовуються терапевтичний тест з одним з інгібіторів протонного насоса протягом 7-14 днів, добова рН-метрія і езофагогастроуденоскопія.

Статус хворого (дані зовнішнього огляду, включаючи результати перкусії, аускультатії, вимірювання артеріального тиску та стану пульсу, електрокардіографії; дослідження аналізів крові, включаючи з'ясування наявності еозинофілії (можливо до 10% і більше), особливо під час нападу бронхіальної астми, та інші показники стану пацієнтів, у тому числі і поза нападів бронхіальної астми) досить широко представлений у доступній медичній літературі.

Суттєве значення при виборі тактики лікування хворих на бронхіальну астму, згідно з положеннями [6] «Глобальної ініціативи з профілактики та лікування бронхіальної астми» (1998, 2002), має визначення тяжкості захворювання, у тому числі з'ясування кількості денних і нічних симптомів на добу, тиждень і місяць, вираженості порушень фізичної активності і сну, об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) і пікової швидкості видиху (ПШВ), відсоткового співвідношення з належними величинами і оптимальними значеннями для конкретного хворого, а також добових коливань величин ПШВ і ОФВ1.

Серед основних критеріїв діагностики бронхіальної астми слід згадати обструкцію, яка підтверджується однією з таких ознак [4]:

1) збільшення ОФВ1 на 15% після введення спазмолітиків (наприклад, сальбутамолу); 2) добові коливання ПШВ, більш або рівні в 20% випадків; діагноз «екзогенної» бронхіальної астми часто виставляється за наявності позитивних шкірних алергічних проб.

Можлива поява таких симптомів: 1) «легеневі» (кашель, диспное, хрипи); 2) «стравохідно-шлункові» (печія, відрижка, біль за грудиною по ходу стравоходу).

Для об'єктивної оцінки результатів обстеження хворих клінічні симптоми доцільно оцінювати у балах за щоденними записами за шкалою оцінки симптомів шляхом їх підсумовування: 1) тяжкість симптомів від 0 (відсутність симптомів) до 3 балів (виражені симптоми); 2) поява щотижневих так званих «легеневих» і «шлункових» симптомів, а також щотижневих симптомів «нічної» астми.

Критерії наявності симптомів ГЕРХ у хворих на бронхіальну астму - печія, відрижка, болі, дисфагія, що виникають частіше 1 разу на тиждень. При обстеженні таких хворих доцільно використовувати добову рН-метрію (Hanna, Helicon, «Аквілон», «Анион», «Мультитест») при цьому введення зонда необхідно проводити під рентгенівським контролем (дистальний кінець зонда встановлюється на 5 см вище НСС) і оцінювати шлунково-стравохідний рефлюкс як патологічний у тих випадках, коли загальний час з рН нижче 4,0 перевищує 4,2% на добу. Не менш важливо здійснювати і спірометрію, а також пікфлуометрію (ОФВ1 і відсоток від належної; ПШВ в л/хв; ОФВ1 і ПШВ вимірювати до початку дослідження і відразу після періодів лікування).

При проведенні диференціальної діагностики слід пам'ятати, що напади астми (задухи) можливі й при інших станах. Зокрема, не виключена ймовірність виникнення астми, асоційованої з обструкцією верхніх

дихальних шляхів, обумовленої іншими факторами (пухлина, чужорідне тіло, обструктивне апное під час сну, епіглотит, параліч голосових зв'язок, трахеомаліяція), серцевою недостатністю, синуситом, герпетичним трахеобронхітом, алергічним бронхолегеневим аспергільозом і реакцією хворих на деякі лікарські речовини. Не виключається і можливість симуляції різними особами нападу бронхіальної астми.

ГЕРХ у хворих на бронхіальну астму доцільно диференціювати з виразковою хворобою і невиразковою (функціональною) диспепсією, що виявляється нерідко виразково-подібним варіантом.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика включених у дослідження хворих

Робота виконана у Сумському Державному Університеті на клінічній базі кафедри сімейної медицини (керівник – кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної та соціальної медицини Винниченко Л.Б.).

В умовах пульмонологічного відділення СМКЛ №1 обстежено 150 хворих на бронхіальну астму. Серед обстежених було 103 (68,67 %) жінок та 47 (31,33 %) чоловіків. Середній вік 47,62р. \pm 10,5 років. Стаж БА - 11,2 \pm 3,7 років.

Всіх хворих було поділено на дві групи. Перша група складається з хворих з ізольованою БА, друга – хворі з поєднаною патологією БА+ГЕРХ. В основну та контрольну групи хворі підбирались за методом "випадок-контроль" таким чином, щоб групи були співставні за віком та статтю. Для дослідження застосовувались загальноклінічні дослідження, опитування за АСQ, дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), рентгенографія органів ШКТ, ФЕГДС та уреазний тест на виявлення *Helicobacter pylori*.

I групу обстежених склали 92 хворих на БА без супутньої патології. Серед них 64 жінки (69,6%) та 28 чоловіків (30,4%). Середній вік хворих цієї групи склав 47,9 \pm 1,6 років. У II групі було 58 осіб з комбінованою патологією - БА + ГЕРХ, серед них 39 жінок (67,2%) та 19 чоловіків (32,8%) та, вік у середньому складав 47,1 \pm 1,9 років (табл. 2.1.1). Середній індекс маси тіла другої групи склав 31,39 \pm 0,57, що значно вище, ніж індекс маси тіла першої групи - 24,05 \pm 0,89 (рис. 2.1.1).

Таблиця 2.1.1

Розподілення пацієнтів за групами

	БА (n=92)	БА+ГЕРХ (n=58)	p*
Середній вік, років	47,9 \pm 1,6	47,1 \pm 1,9	ЛОЖЬ
Жінки	64 (69,6%)	39 (67,2%)	ЛОЖЬ

Чоловіки		28 (30,4%)	19 (32,8%)	ЛОЖЬ
Зріст, м		1,66 ± 0,01	1,67 ± 0,01	ЛОЖЬ
Маса тіла, кг		73,18 ± 1,70	73,72 ± 1,74	ЛОЖЬ
ІМТ		24,05 ± 0,89	31,39 ± 0,57	p<0,001
Ступені БА	I	37 (40,22%)	12 (20,69%)	p<0,001
	II	35 (38,04%)	18 (31,03%)	p<0,001
	III	15 (16,30%)	16 (27,59%)	p<0,001
	IV	5 (5,44%)	12 (20,69%)	p<0,001

* - p – вірогідність різниці

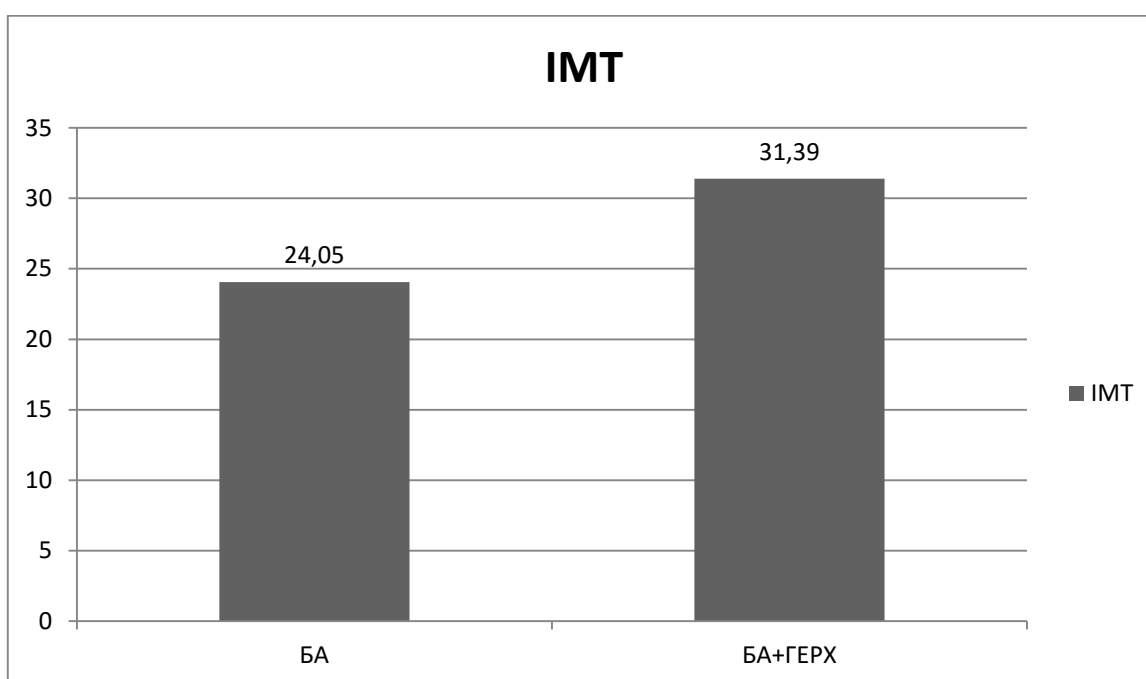


Рис. 2.1.1. Індекс маси тіла у пацієнтів кожної групи.

Серед хворих I групи переважали пацієнти із I та II ступенями перебігом БА – 37 (40,22%) та 35 (38,04%) відповідно, менше число страждало середньотяжким та тяжким перебігом БА, відповідно 15 (16,30%) і 5 (5,44%) хворих.

Серед включених в II групу також превалювали пацієнти з середньо тяжким та тяжким перебігом БА - 16 (27,59%) і 12 (20,69%) осіб, а з I та II ступенями БА - 12 (20,69%) та 18 (31,03%) відповідно (рис. 2.1.2).

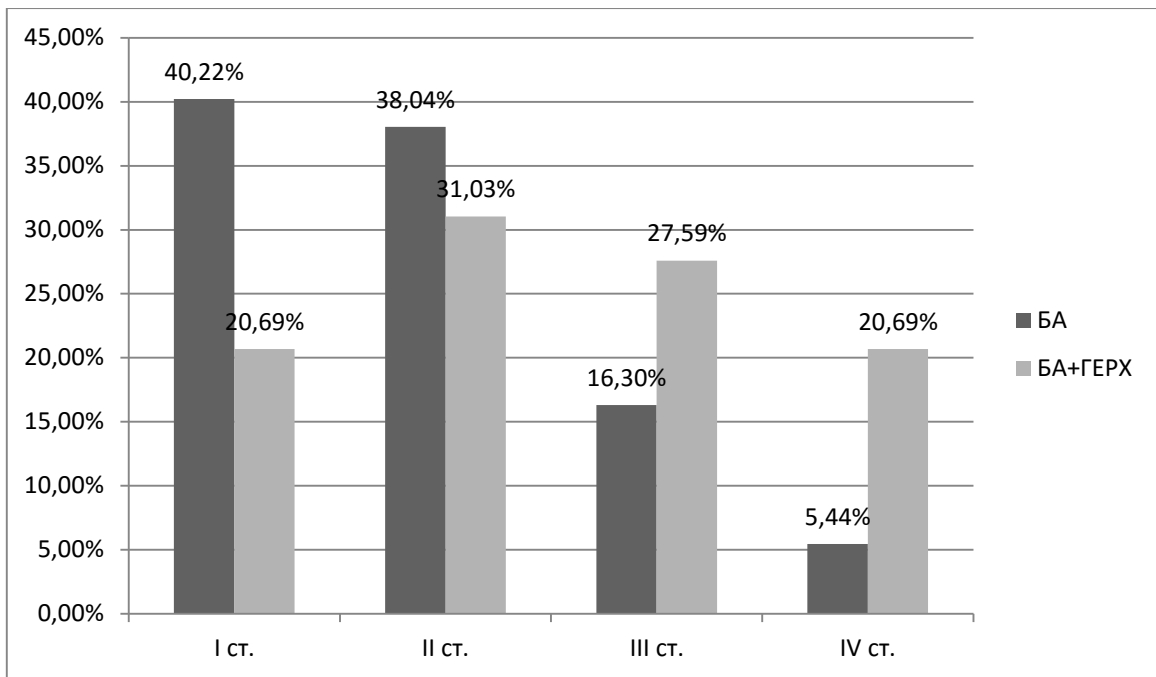


Рис. 2.1.2. Розподілення хворих I та II групи за ступенем тяжкості БА.

З наведених даних можна зробити висновок, що статистично достовірної різниці між даними групами за віком та статтю не отримано, що свідчить про відсутність зв'язку між даними величинами та перебігом ізольованої БА, а бо ж комбінованої патології БА з ГЕРХ.

Пацієнти з коморбідною патологією статистично достовірно страждають ожирінням (індекс маси тіла значно вище у пацієнтів з комбінованою патологією, ніж у хворих на ізольовану БА).

При порівнянні пацієнтів з різними ступенями БА у кожній групі отримали статистично достовірні результати, що у пацієнтів з комбінованою патологією більш тяжкий перебіг БА (відсоток пацієнтів з III - IV ст. вище).

Для оцінки контролю бронхіальної астми було проведене анкетування хворих за допомогою опитувальника АСQ (табл.2.1.2).

Таблиця 2.1.2

Опитувальник з контролю астми (АСQ)

Запитання	Бали						
	0	1	2	3	4	5	6
У середньому,	Ніколи	Майже ніколи	Декілька (1 або 2)	Інколи	Багато разів	Дуже часто	Не міг/мог-

протягом минулих 7 днів як часто Ви прокидалися внаслідок астми?			разів				ла спати через астму
У середньому, протягом минулих 7 днів наскільки тяжкими були симптоми астми, коли Ви прокидалися вранці?	Ніяких симптомів	Дуже слабкі симптоми	Слабкі симптоми	Помірні симптоми	Досить тяжкі симптоми	Тяжкі симптоми	Дуже тяжкі симптоми
У цілому, протягом минулих 7 днів наскільки Ви були обмежені у своїй повсякденній діяльності внаслідок астми?	Зовсім необмежений/-на	Дуже незначно необмежений/-на	Незначно необмежений/-на	Помірно необмежений/-на	Дуже обмежений/-на	Надзвичайно обмежений/-на	Повністю обмежений/-на
У цілому, протягом минулих 7 днів наскільки сильно Ви відчували задишку внаслідок астми?	Анітрошки	Зовсім трохи	Трохи	Не дуже сильно	Досить сильно	Сильно	Дуже сильно
У цілому, протягом минулих 7 днів скільки часу Ви відмічали	Ніколи	Майже ніколи	Невелику частину часу	Помірну кількість часу	Багато часу	Більшу частину часу	Увесь час

хрипи в грудях?							
У середньому, протягом минулих 7 днів скільки інгаляцій бронхолітика короткої дії (наприклад, Сальбутамолу) Ви використовували щодня?	Жодної	1-2 інгаляції упродовж більшості днів	3-4 інгаляції упродовж більшості днів	5-8 інгаляцій упродовж більшості днів	9-12 інгаляцій упродовж більшості днів	13-16 інгаляцій упродовж більшості днів	Більше ніж 16 інгаляцій упродовж більшості днів

Результати інтерпретувалися згідно з наступними критеріями: контрольованою астмою вважався показник $\leq 0,75$; частковий контроль – 0,75-1,50; $\geq 1,5$ - неконтрольована БА у кожній групі пацієнтів (табл. 2.1.3; рис.2.1.3).

Таблиця 2.1.3

Інтерпретація результатів ACQ

	БА (n=92)	БА+ГЕРХ (n=58)
Контрольована	73 (79,35%)	29 (50%)
Частковоконтрольована	11 (11,96%)	16 (27,59%)
Неконтрольована	8 (8,69%)	13 (22,41%)

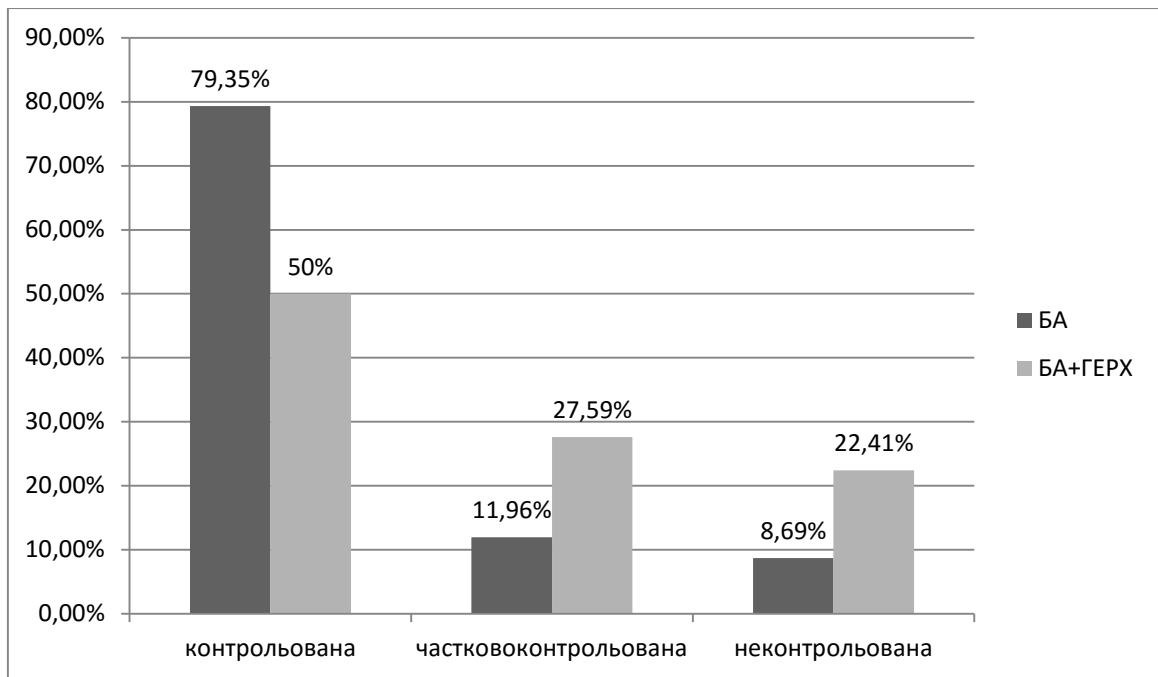


Рис. 2.1.3. Інтерпретація результатів АСQ

За допомогою опитувальника АСQ встановлено, що більше половини хворих І групи – 79,35% (73 пацієнти), мають контрольований перебіг захворювання, 11,96% (11 пацієнтів) мають частково контрольований перебіг, та 8,69% (8 хворих) – неконтрольований. У хворих на комбіновану патологію виявлено зовсім іншу картину: значно менше пацієнтів мають контрольований перебіг захворювання – 50% (29 хворих), половина хворих з супутньою патологією має частково контрольований перебіг 27,59% (16 пацієнтів) та 22,41% (13 пацієнтів) – неконтрольований. Ці дані достовірно вказують на те, що пацієнти з коморбідною патологією мають більш тяжкий перебіг БА, яка важче піддається контролю.

Характеристика респіраторних симптомів БА стратифіковані за групами представлені у таблиці 2.1.4; рис. 2.1.4.

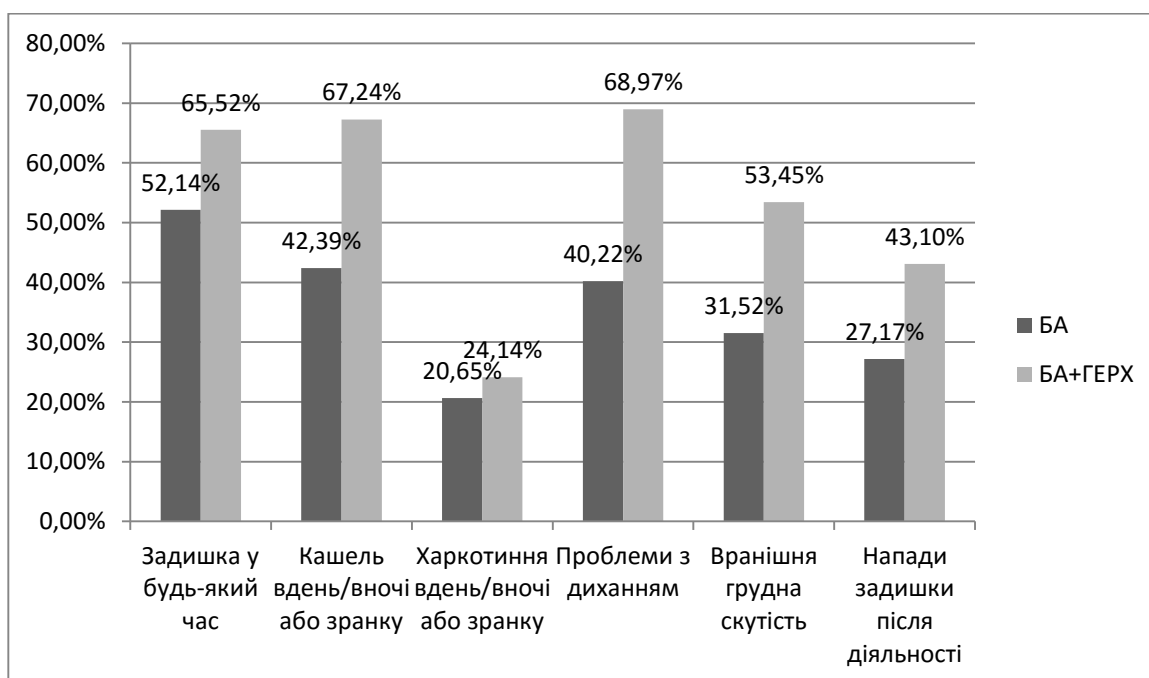
Таблиця 2.1.4

Респіраторні симптоми хворих на БА стратифіковані за групами

Респіраторні симптоми	БА (n=92)	БА+ГЕРХ (n=58)
Задишка у будь-який	48 (52,17%)	38 (65,52%)*

час		
Кашель вдень/вночі або зранку	39 (42,39%)	39 (67,24%)*
Харкотиння вдень/вночі або зранку	19 (20,65%)	14 (24,14%)
Проблеми з диханням	37 (40,22%)	40 (68,97%)*
Вранішня грудна скутість	29 (31,52%)	31 (53,45%)*
Напади задишки після діяльності	25 (27,17%)	25 (43,10%)*

* p – вирогідність різниці



Дані таблиці 2.1.4 показують, що хворі з коморбідною патологією мають статистично вищу поширеність кашлю (67,24% проти 42,39%, $p < 0,001$), задишка турбує значно частіше пацієнтів з ГЕРХ, ніж і ізольованою БА (65,52% проти 52,17%, $p < 0,01$).

Після стратифікації за групами, вищу поширеність проблем з диханням ($p < 0,001$) і вранішню скутість у грудях ($p < 0,001$) було виявлено пацієнтів з комбінованою патологією у порівнянні з ізольованою БА.

Пристипи задишки були більш поширені серед пацієнтів другої групи – 43,10 % проти 27,17% ($p < 0,001$).

Отже серед пацієнтів з коморбідною патологією респіраторні симптоми БА зустрічаються значно частіше, що очевидно пов'язано з впливом гастроєзофагодуоденального рефлюксу на перебіг БА.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Спірографія

Спірографія - метод графічної реєстрації змін легеневих об'ємів при виконанні природних дихальних рухів і вольових форсованих дихальних маневрів. Спірографія дозволяє отримати ряд показників, які описують вентиляцію легенів [38].

Техніка проведення спірографії

Дослідження проводять вранці натщесерце. Перед дослідженням пацієнту рекомендується перебувати у спокійному стані протягом 30 хв, а також припинити прийом бронхолітиків не пізніше як за 12 годин до початку дослідження. Спірографічна крива і показники легеневої вентиляції наведено на рис. 2.2.1.1.

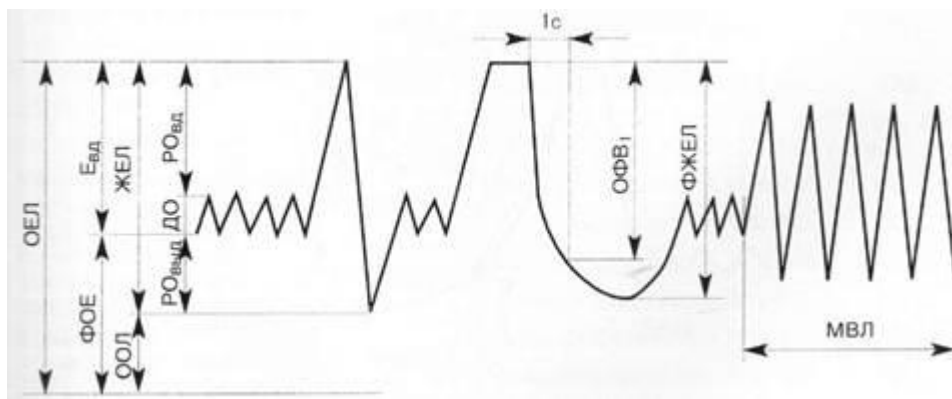


Рис. 2.2.1.1. Спірографічна крива і показники легеневої вентиляції

У даному дослідженні спірографія проводилась за допомогою апарату «Кардіо+». У даному спірографі проводяться дослідження параметрів функції зовнішнього дихання; реєстрація, автоматичний розрахунок і аналіз параметрів спокійного дихання, життєвої ємності легень, форсованого видиху і максимальної вентиляції легенів з можливістю проведення фармтеста; зручна і практична в експлуатації конструкція приймача повітряного потоку; формування висновку про порушення функції зовнішнього дихання.

Обчислення швидкісних показників має велике значення у виявленні ознак бронхіальної обструкції. Зменшення індексу Тіфно і OFB_1 є

характерною ознакою захворювань, які супроводжуються зниженням бронхіальної прохідності - бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень, бронхоектатичній хворобі та ін.

2.2.2. Рентгенологічне дослідження верхніх відділів травного тракту

На ранніх стадіях ГЕРХ цей метод малоінформативній у зв'язку з відсутністю органічних змін у стравоході. У разі вираженого РЕ можна виявити потовщення стравохідних складок і стінок, нечіткість його контурів, наявність виразок та звужень. Це дослідження ми використовували переважно для виявлення ГСОД, її типу та розміру, а також для виключення структурних аномалій, які можуть визвати регургітацію й імітувати ГЕРХ [15].

З метою виявлення ГСОД дослідження розпочинали з оглядової рентгеноскопії грудної та черевної порожнини. В прямому положенні звертали увагу на наявність обмежених просвітлень «порожнин», іноді з горизонтальним рівнем рідини, на фоні серця або ж біля нього, що може відображати частину шлунка, зміщеного у заднє середостіння. Обов'язково проводили дослідження грудної порожнини в косому положенні, оскільки в цьому положенні «порожнина» на фоні серцевої тіні обумовлена частиною шлунка краще візуалізується. Лише після оглядової рентгеноскопії виконували контрастування стравоходу та шлунка за допомогою барієвої суміші. Дослідження проводили у вертикальному, а потім у горизонтальному положенні [62].

Виділили прямі та непрямі симптоми ГСОД.

До прямих симптомів належать:

- виявлення у задньому середостінні над діафрагмою обмеженого просвітлення з горизонтальним рівне рідини чи без, яке змінюється відповідно з диханням, при нарузі та здавлюванні черевної порожнини; при цьому газовий пузир шлунка може мати звичайні чи зменшені розміри;

- наявність у задньому середостінні над діафрагмою під час напруги, нахилах чи в горизонтальному положенні хворого депо барієвої суміші, яка змінюється за формою та розмірами в залежності від положення, фази дихання, напруги, компресії і з'єднується з частиною шлунка, розташованого над діафрагмою;
- наявність в області стравохідного отвору діафрагми типових складок СОШ, які ніби з'єднують обидві заповнені контрастною сумішшю частини шлунка і розташовані над та під діафрагмою;
- наявність характерного рельєфу СОШ над діафрагмою, що краще видно при зміні положення хворого з горизонтального на вертикальне або ж з спин на живіт.

Непрямими рентгенологічними ознаками ГСОД є такі:

- відсутність чи зменшення, особливо «зникнення» газового пузиря шлунка в процесі дослідження або ж зміщення його повністю чи частково в заднє середостіння, наявність одночасно двох газових пузирів;
- подовження, дугоподібне скривлення наддіафрагмальної частини стравоходу з одночасним переміщенням абдомінальної його частини в середостіння;
- переміщення частини СОШ в дистальний відділ стравоходу, зміщення чи поворот серця навколо прокольної осі; ущільнення дна шлунка; зменшення розмірів шлунка, зміщення його вправо; обмежена його рухливість.

Дані літератури показують, що не виявлено кореляції між рівнем рефлюксованого барію до стравоходу й тяжкістю захворювання, ступенем порушення під час рН-моніторингу й відповіддю на терапію [27].

2.2.3. Гастроскопія

Гастроскопія (езофагогастроуденоскопія, ФГДС) - це візуальне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка) за допомогою гастроскопа (фіброскопа) - гнучкого, тонкого шланга. Процедура гастроскопії дозволяє не тільки провести огляд і сфотографувати або записати на відеомагнітофон процес і результати, але і, при необхідності, зробити біопсію (взяття фрагментів слизової оболонки). Так само під час гастроскопії можливе лікування уражених ділянок (наприклад, зрошення виразки шлунка лікарськими препаратами).

Проводили за загальноприйнятою методикою з використанням фіброезофагогастроуденоскопа (ФЕГДС) фірми «Олімпус» (Японія).

Під час огляду оцінювали стан слизової оболонки стравоходу, визначали наявність чи відсутність запального ексудату, фібринозних нашарувань, ерозій та виразок, їх локалізацію, розміри, наявність інфільтрації навколо їх, характер дна виразки та їх країв.

Ендоскопічний метод дослідження також дає змогу встановити факт існування ГСОД [36]. При цьому керувалися такими критеріями:

1. Зменшення відстані від передніх різців до кардії. В нормі кардія знаходиться на відстані 39-41 см у чоловіків та 38-40 см у жінок. Для грижі стравохідного отвору діафрагми характерне розташування кардії на 3-6 см вище стравохідного отвору діафрагми. Це відбувається внаслідок скорочення стравоходу або S-подібної його форми. Ампула стравоходу іноді буває розширена.
2. Зіяння кардії або не повне її замикання.
3. Пролапс слизової оболонки шлунка в стравохід. «Істинний» пролапс СОШ добре видно при вході в стравохід, на відміну від того, який іноді провокується вийманням апарата. У цьому випадку пролапс відбувається протягом 5-10 с.

4. Наявність «воріт» або «іншого входу» в шлунок – грижової порожнини. «Інший» вхід у шлунок утворює діафрагмальний отвір, який є нижньою границею грижової порожнини. Слизова оболонка в області воріт набрякла, часто з наявністю ерозій, складки її потовщені.

При наявності ознак рефлюксної хвороби, її перебіг оцінювався згідно з Лос-Анджелеською ендоскопічною класифікацією (табл. 2.2.3.1). Залежно від площі ураження СОС (протяжність по окружності і довжини ураження стравоходу), не враховуючи при цьому характер пошкодження, виділяють такі ступені тяжкості рефлюкс-езофагітів.

Таблиця 2.2.3.1

Ендоскопічні критерії тяжкості рефлюкс-езофагіта згідно з Лос-Анджелеською класифікацією.

Ступінь важкості	Критерії діагностики
А	Одне або декілька пошкоджень до 5 мм в межах однієї складки.
В	Одне або декілька пошкоджень > 5 мм, обмежено складками СО, без поширення між двома складками.
С	Одне або декілька пошкоджень > 5 мм, обмежені складками СОС з розповсюдженням між складками і обсягом < 75% окружності стравоходу.
Д	Пошкодження СОС, які захоплюють > 75% окружності стравоходу.

2.2.4 Методи діагностики *Helicobacter pylori* (НР)

Досліджуваним матеріалом для діагностики НР були біоптати із двох відділів шлунку (тіло, антральний відділ) отриманих під час ФЕГДС з допомогою прицільної біопсії. По одному примірнику біоптати розміщували в середовище для визначення НР швидким «уреазним тестом». Наступні два примірники були потрібні для подальшої гістологічної експертизи. Підтверджували наявність НР морфологічним методом.

Відразу після отримання біоптатів по одному примірнику (тіло, антральний відділ) розміщували в «Денол-тест». Результати оцінювали візуально по зміні кольору реактиву на малиновий через 20 хв, 1, 3 та 24 години. Ступінь вираженості інфікованості оцінювали напівкількісно : «0» - інфікованості *H. pylori* не виявлено – колір середовища без змін через 24 години; «1» - слабка ступінь інфікованості – зміна кольору через 24 години; «2» - інфікованість помірна – зміна кольору через 1-3 години; «3» - інфікованість виражена – зміна кольору через 20 хв.

Наступні 2 зразки біоптатів із обох відділів шлунку після фіксації в 10% нейтральному формаліні і наступної звичної гістологічної обробки розрізалися на мікротомі товщиною 5 мікронів. Потім здійснювалося фарбування за Романовським-Гімзою. Фарбуючий розчин готується з розрахунку 2-3 краплини фарби Романовського-Гімзи на 1 мл води, після чого його перемішують і поміщають в стаканчики. Зрізи занурюють у фарбуючий розчин на 2 години при температурі 37 градусів за Цельсієм у термостаті. Після цього зрізи промивають у водопровідній воді. Диференціювання проводять візуально в розчині льодяної оцтової кислоти, приготованому із розрахунку 2-3 краплини кислоти на 200 мл води. Потім зріз проводять через абсолютний спирт, просвітлюють ксилолом і поміщають у поліерол. Мікроскопія одержаних препаратів проводиться під імерсією з окуляром –x7, об'єктивом x90. Мікробні клітини забарвлені в темно-синій колір. Підраховується кількість мікроорганізмів на умовній площі препарату

0,1×0,1 мм (розміри визначаються за допомогою окуляр-мікрометра), в над епітеліальному слизі, епітелії, шлункових ямках і під епітеліальних структурах. Підрахунок проводиться в 10 полях зору з виведенням середнього показника засівання. Наприклад : препарат №4, кількість мікробних тіл в 10 полях зору 0,1×0,1 мм становила – 12, 18, 8, 9, 14, 22, 28, 16, 24, 16, в середньому – 15,7 мікробних тіл в полі зору.

Ступінь обсіменіння визначали згідно з наступними критеріями:

0- Бактерії відсутні

1- Слабка обсіменіння (до 20 мікробних клітин у полі зору) – «+»

2- Помірна обсіменіння (20-50 мікробних клітин у полі зору) – «++»

3- Виражена обсіменіння (більше 50 мікробних клітин у полі зору) –

«+++»

За такою шкалою оцінювали основні морфологічні показники СОШ .

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Результати рентгенологічного обстеження верхніх відділів травного тракту

Всі пацієнти пройшли опитування на наявність у них диспепсичних симптомів. За результатами опитування переважали поєднання респіраторних та диспептичних симптомів таких як: печія (30,67% - 46 пацієнти), відрижка повітрям (26% – 39 осіб), біль за грудиною (6,67% - 10 осіб), тяжкість в епігастральній ділянці (22,67% - 34 особи), гіперсалівація під час сну (26% - 39 пацієнтів), кашель на тлі диспепсії (26,67% - 40 осіб), посилення задишки після прийому їжі, що стимулює симптоми ГЕРХ (18%-27 осіб), осиплість голосу, нічні напади задухи (78,67% - 118 осіб) (рис. 3.1.1).

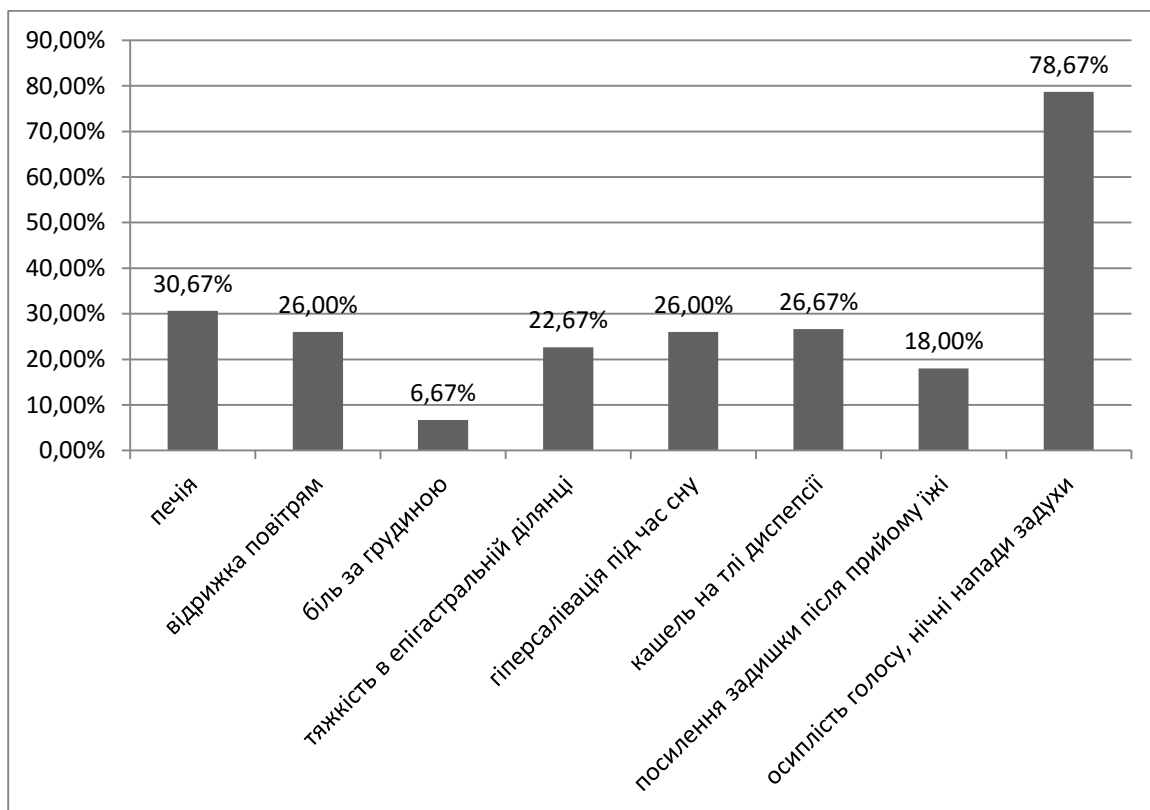


Рис. 3.1.1. Диспептичні симптоми у хворих з БА

З наведених даних очевидно, що диспепсичні симптоми часто турбують пацієнтів з бронхіальною астмою, що не виключає у них супутньої

патології шлунково-кишкового тракту. Тому всім пацієнтам було проведено рентгенологічне обстеження верхнього відділу травного тракту та гастроскопія для детального обстеження.

За допомогою контрастного рентгенологічного обстеження стравоходу на апараті РДК ВСМ з цифровою обробкою виявили у частини пацієнтів ознаки недостатності кардіального відділу шлунка (18 пацієнтів - 31,03%), які проявлялися закидом контрастного вмісту в стравохід; аксіальні грижі у 6 осіб (10,34%). Окрім того, були визначені розширення просвіту стравоходу, перебудова рельєфу його слизового шару та послаблення перистальтики (5 осіб, 8,62%). (табл. 3.1.1; рис.3.1.2). Зачасту ГЕРХ поєднують з іншими захворюваннями травного тракту, тому при даному обстеженні звертали увагу не тільки на наявність ознак рефлюксної хвороби, але й на моторно-евакуаторну функцію шлунка, ДПК та пасаж контрасту по петлям тонкої кишки.

Таблиця 3.1.1.

Результати рентгенологічного обстеження верхніх відділів травного тракту

Зміни	Кількість хворих	
	Абс.	%
Недостатність кардії (закид контрасту в дистальний відділ стравоходу)	18	31,03
Наявність аксіальної грижі	6	10,34
Розширення стравоходу, перебудова рельєфу та послаблення перистальтики	5	8,62
Дуоденогастральний рефлюкс (закид контрасту в шлунок)	24	41,38
Сповільнення евакуації із шлунка	3	5,17

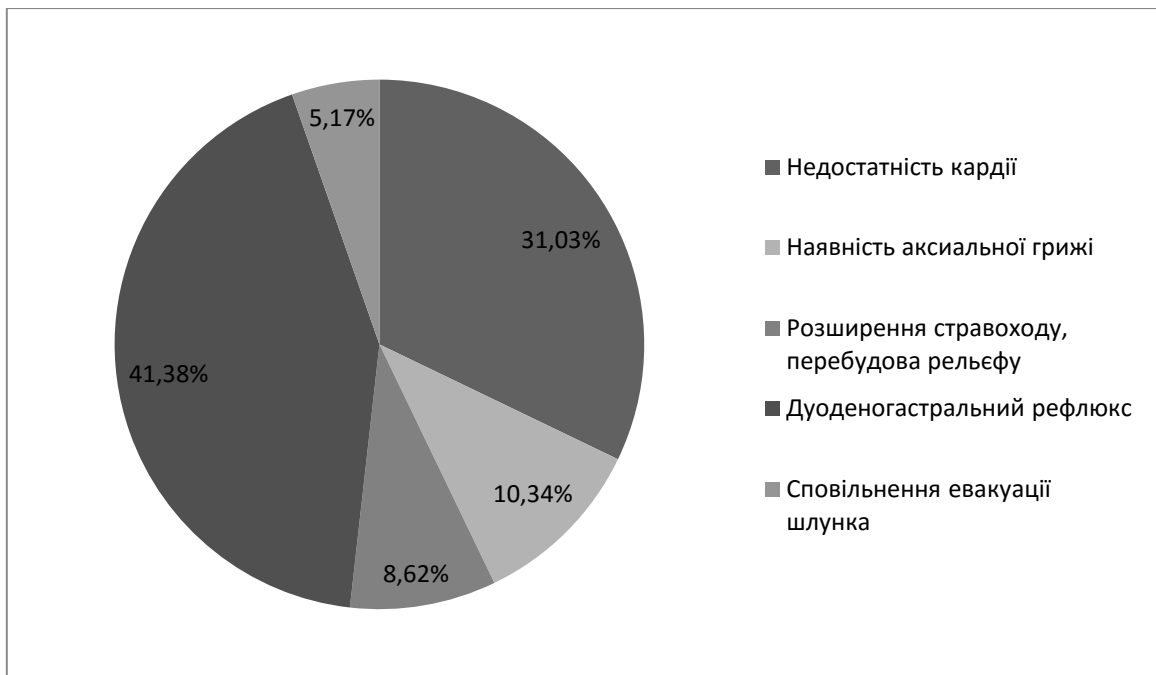


Рис.3.1.2. Результати рентгенологічного обстеження верхніх відділів травного тракту

Згідно отриманих результатів рентгенологічного обстеження, можна зробити висновок, що у частини пацієнтів наявний дуоденогастральний рефлюкс та недостатність кардіального відділу шлунка, що ймовірно свідчить про таку супутню патологію, як ГЕРХ, що спричиняє дискомфорт та знижує якість життя пацієнтів. Тому ми провели всім хворим ФЕГДС для уточнення діагнозу.

3.2. Ендоскопічна картина стравоходу та шлунку

За допомогою ендоскопічного обстеження було виявлено зміни шлунково-кишкового тракту, а саме гіперемія, ерозії та атрофії слизової оболонки антрального відділу шлунка, тіла шлунка та ДПК (табл.3.2.1).

Таблиця 3.2.1.**Результати ендоскопії шлунку та ДПК**

Місце ураження	Кількість пацієнтів
Тіло	
гіперемія	36 (24%)
ерозії	7 (4,66%)
атрофія	3 (2%)
Анtrum	
гіперемія	43 (28,66%)
ерозії	13 (8,66%)
атрофія	9 (6%)
ДПК	
гіперемія	29 (19,33%)
ерозії	6 (4%)
атрофія	3 (2%)

Ендоскопічні ознаки недостатності кардії були знайдені у частини хворих, які проявлялись зиянням кардії або неповним її змиканням - у 19 осіб (12,67%). Пролапс СОШ у стравохід підтверджено у 7 осіб (4,67%). Тому в цілому ГСОД за допомогою ендоскопічного дослідження виявлено у 26 хворих (17,33%).

Ендоскопічні симптоми рефлюкс-езофагіту – запального та деструктивного характеру – знайдені у 19 осіб, що складає 12,67% пацієнтів. Це відповідає літературним даним [5,11,28], згідно з якими до 70% хворих на ГЕРХ не мають пошкодження СОС, у частини хворих було встановлено наявність ендоскопічнонегативних форм рефлюксу (табл. 3.2.2).

Структура рефлюксної хвороби хворих залежно від тяжкості перебігу останньої, згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1998)

Ступінь	Кількість пацієнтів	
	Абс.	Питома вага, %
0	20	13,33
A	22	14,66
B	16	10,66
C	-	-

У пацієнтів з супутньою патологією рефлюкса очевидно, що подразнююча дія шлункового вмісту на СОС та слизову оболонку дихальних шляхів погіршує перебігу бронхіальної астми.

За даними рентгенологічного обстеження шлунково-кишкового тракту та ФЕГДС у 58 пацієнтів (38,66%) встановлено діагноз ГЕРХ. Тому для подальшої роботи всіх пацієнтів було поділено на 2 групи: 1 група – хворі на ізольовану БА (92 пацієнти – 61,33%), та 2 група – пацієнти з комбінованою патологією БА+ГЕРХ (58 осіб – 38,66%).

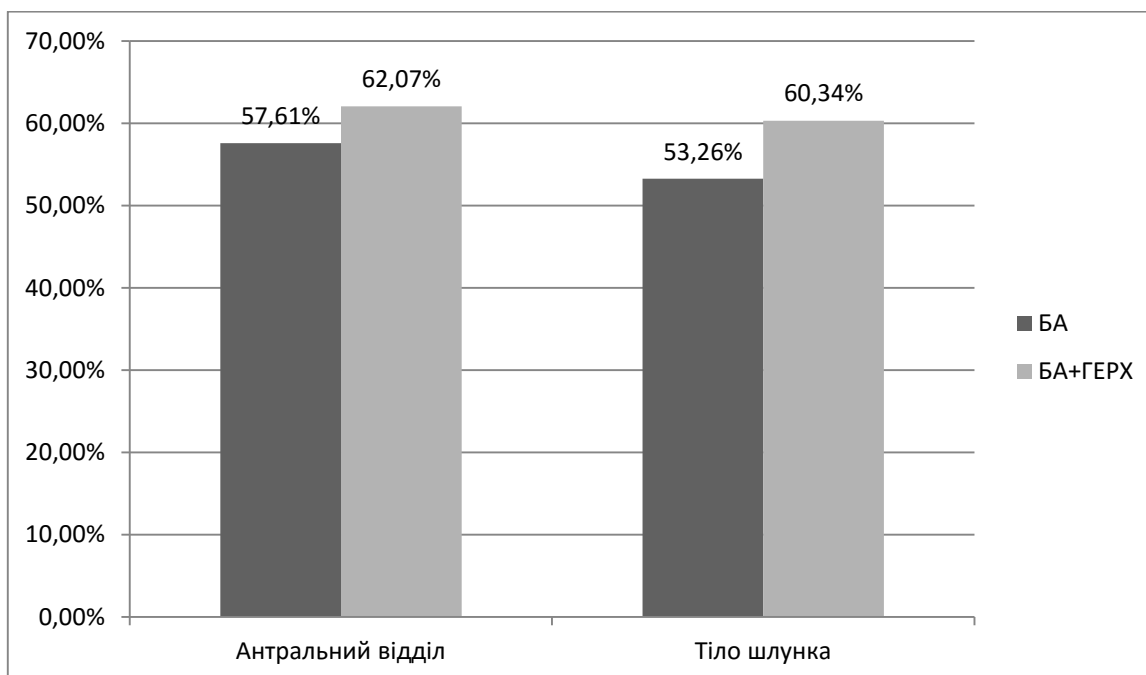
Разом з оцінкою ендоскопічних проявів ураження слизової оболонки стравоходу досліджували поширеність процесу в межах слизової оболонки шлунку.

У більшій мірі дані гістоморфологічного дослідження по частоті і вираженості місцевих уражень шлунка співпадають із даними ендоскопії. Згідно даних таблиці 3.2.3 статистичної різниці по частоті обсіменіння НР між хворими обох груп як в антральному відділі, так і в тілі шлунка не простежено, хоча цей показник дещо вищий у пацієнтів з комбінованою патологією (рис.3.2.1).

Таблиця 3.2.3

**Гістоморфологічна характеристика досліджуваних зразків СОШ,
наявність *H. pylori***

Місце ураження	БА (n=92)	БА+ГЕРХ (n=58)
Антральний відділ	53 (57,61%)	36 (62,07%)
Тіло шлунка	49 (53,26%)	35 (60,34%)



**Рис. 3.2.1. Гістоморфологічна характеристика досліджуваних
зразків СОШ, наявність *H. pylori***

Для більш об'єктивного аналізу ми провели порівняння між обома групами на обсіменіння НР СО (табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

Ступінь обсіменіння *H. pylori*

Ступінь обсіменіння	БА	БА+ГЕРХ
0	29 (31,52%)	5 (8,62%)
1	48 (52,17%)	7 (12,07%)
2	15 (16,31%)	24 (41,38%)
3	0	22 (37,93%)

З даних таблиці видно, що серед пацієнтів з ізольованою БА переважав слабкий та помірний ступінь обсіменіння, у певної частини пацієнтів Н. рупорі взагалі не був знайдений. Серед пацієнтів з комбінованою патологією переважав помірний та виражений ступінь обсіменіння Н. рупорі. Отже, питома вага пацієнтів з інфекцією Н.рупорі статистично не відрізняється в 2-х групах, але ступінь обсіменіння слизової шлунка значно вище у пацієнтів з ГЕРХ (рис. 3.2.2).

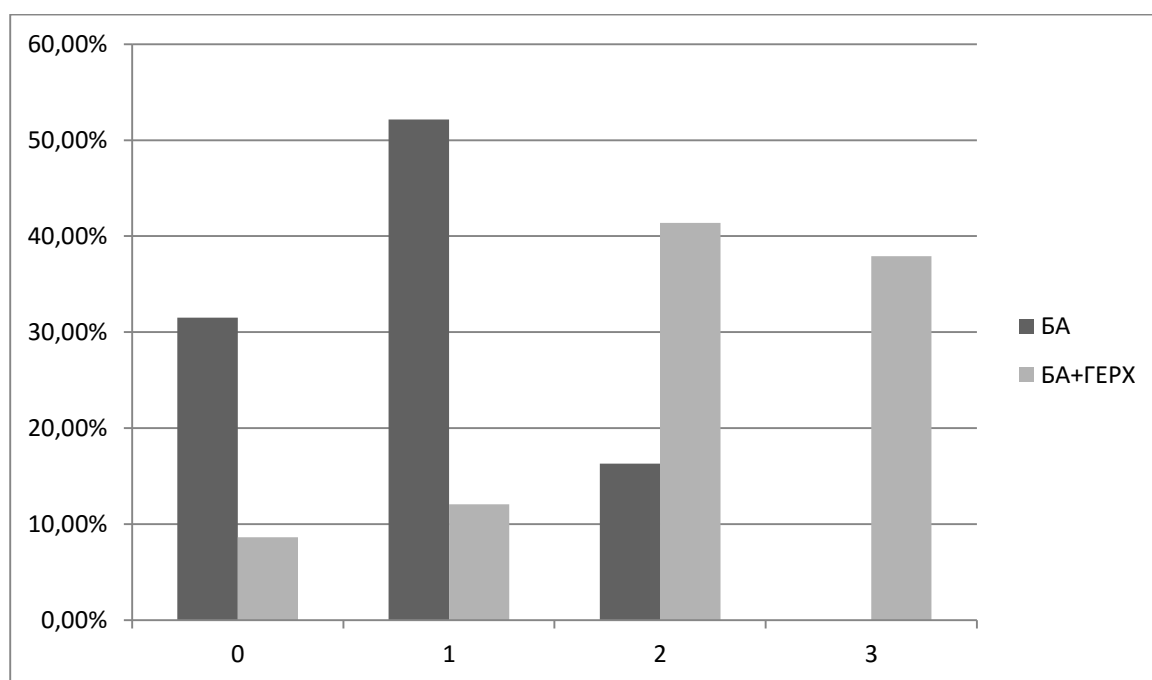


Рис. 3.2.2. Ступінь обсіменіння НР в кожній групі

Для простеження кореляційного зв'язку між ступенем БА та ступенем обсіменіння НР у кожній із груп напівкількісним методом, ми поділили пацієнтів кожного групи на підгрупи за ступенями БА та проаналізували середню ступінь засіяності в кожній із них (рис.3.2.3; рис.3.2.4).

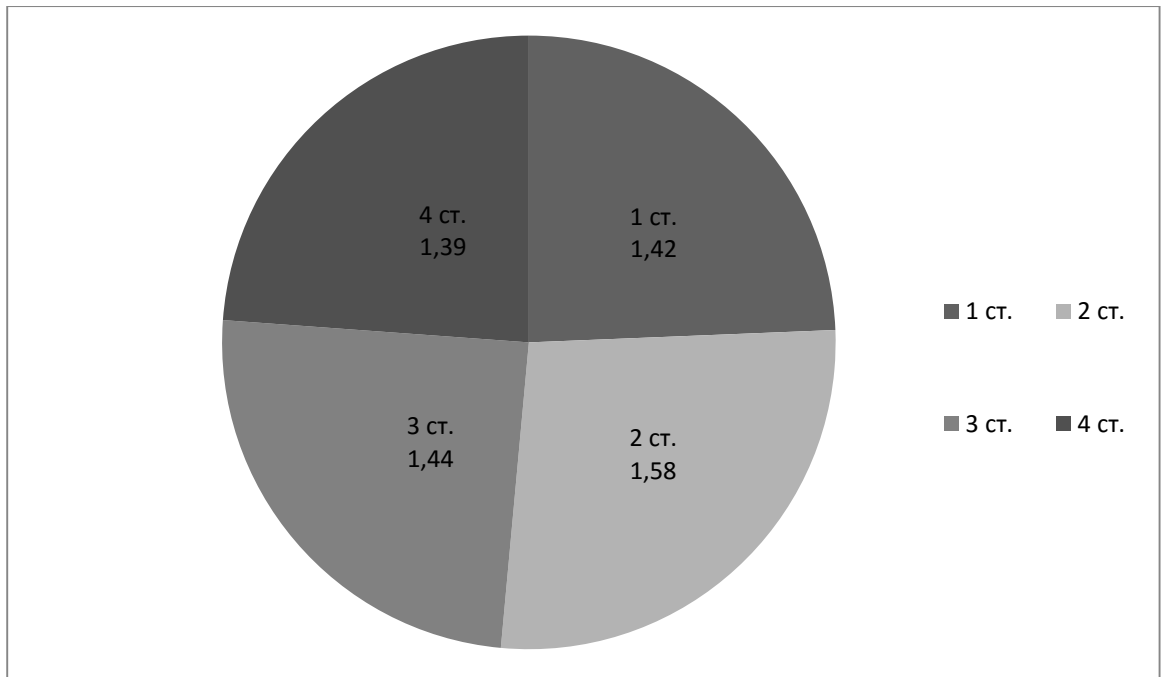


Рис.3.2.3. Ступінь обсіменіння НР за ступенями БА в I групі

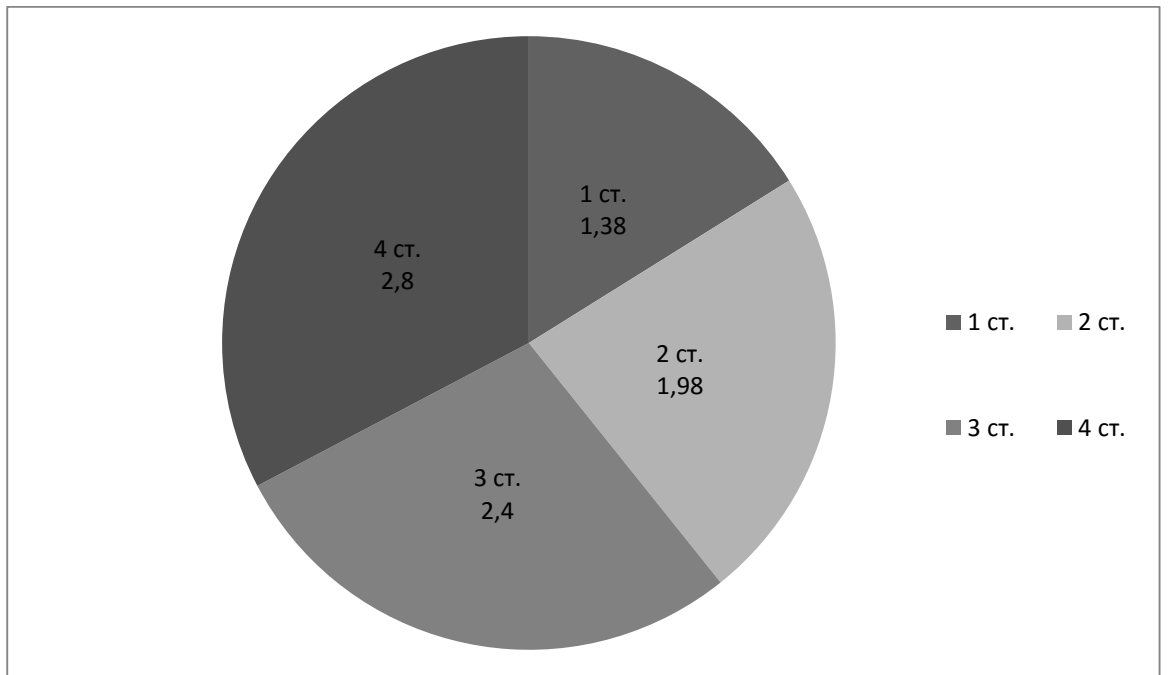


Рис.3.2.4. Ступінь обсіменіння НР за ступенями БА в II групі

З вище наведених рисунків очевидно прослідковується кореляційний зв'язок між ступенем БА та ступенем обсіменіння НР серед II групи пацієнтів, тому пацієнтам з комбінованою патологією БА+ГЕРХ при

виборі тактики лікування обов'язково необхідно проводити дослідження наявності та обсягів НР для вибору раціональної тактики лікування.

3.3. Клінічні ознаки та результати спірографії

Серед всіх пацієнтів було проведена спірографія. Дані даного дослідження розбиті згідно груп (І група – пацієнти з БА, ІІ група – пацієнти з поєднаною патологією БА+ГЕРХ). Кожну групу було поділено на 4 підгрупи за ступенем БА.

При дослідженні пацієнтів з 1 ступенем БА отримані результати ОФВ1 у І групі склав $66,33 \pm 1,69\%$, у ІІ – $60,78 \pm 3,56\%$; ЖЕЛ І групи - $71,88 \pm 2,89\%$, в ІІ групі значно нижче – $54,78 \pm 1,63\%$ ($p < 0,001$); індекс Тіфно $85,66 \pm 3,98\%$ та $63,56 \pm 2,89$ відповідно ($p < 0,001$). У пацієнтів ІІ ступеня БА отримані результати І та ІІ груп відповідно ОФВ1 $7022 \pm 1,80\%$ та $59,07 \pm 1,96\%$ ($p < 0,001$), ЖЕЛ $74,84 \pm 1,97\%$ та $61,13 \pm 3,04\%$ ($p < 0,001$), індекс Тіфно $101,78 \pm 7,55\%$ та $78,35 \pm 3,83$ ($p < 0,001$). Серед пацієнтів 3 та 4 стадії БА отримані схожі результати: ОФВ1 3 ступеню $66,60 \pm 2,89\%$ та $54,33 \pm 2,26\%$ ($p < 0,01$), ЖЕЛ $72,47 \pm 3,31\%$ і $60,55 \pm 3,86\%$ ($p < 0,05$), індекс Тіфно $96,42 \pm 5,82\%$ та $80,59 \pm 2,38\%$ ($p < 0,05$). У пацієнтів з 4 ступенем БА результати розподілились таким чином: ОФВ1 І групи $68,47 \pm 3,37\%$, ІІ групи – $52,76 \pm 2,30\%$ ($p < 0,001$), ЖЕЛ $82,81 \pm 7,75\%$ та $57,12 \pm 2,59\%$ відповідно ($p < 0,01$) та індекс Тіфно склав $102,65 \pm 11,10\%$ у І групі пацієнтів та $71,13 \pm 4,92\%$ у ІІ групі ($p < 0,05$) (табл.3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Розподіл даних спірографії у пацієнтів І та ІІ групи ($M \pm m$)*

Ступінь БА	Показники ФЗД	БА	БА+ГЕРХ	p^{**}
І ст				
	ОФВ1,%	$66,33 \pm 1,69$	$60,78 \pm 3,56$	ЛОЖЬ
	ЖЕЛ,%	$71,88 \pm 2,89$	$54,78 \pm 1,63$	$p < 0,001$

	Індекс Тіфно,%	85,66±3,98	63,56±2,89	p<0,001
II ст				
	ОФВ1,%	70,22±1,80	59,07±1,96	p<0,001
	ЖЕЛ,%	74,84±1,97	61,13±3,04	p<0,001
	Індекс Тіфно,%	101,78±7,55	78,35±3,83	p<0,001
III ст				
	ОФВ1,%	66,60±2,89	54,33±2,26	p<0,01
	ЖЕЛ,%	72,47±3,31	60,55±3,86	p<0,05
	Індекс Тіфно,%	96,42±5,82	80,59±2,38	p<0,05
IV ст				
	ОФВ1,%	68,47±3,37	52,76±2,30	p<0,001
	ЖЕЛ,%	82,81±7,75	57,12±2,59	p<0,001
	Індекс Тіфно,%	102,65±11,10	71,13±4,92	p<0,05
I-IV ст				
	ОФВ1,%	67,90±2,44	57,99±2,52	p<0,05
	ЖЕЛ,%	75,50±3,98	58,40±2,78	p<0,01
	Індекс Тіфно,%	96,63±7,11	73,41±3,51	p<0,01

* - М – середнє арифметичне

m – середня помилка середнього арифметичного

** - p – вірогідність різниці

При порівнянні даних спірографії на таблиці видно, що ОФВ1 відрізняється незначно у пацієнтів БА 1 ступеню незалежно від наявності ГЕРХ. Це може свідчити про наявність ГЕРХ у початковій стадії або недостатню кількість досліджуваних. Отримані дані достовірно вказують на те, що у пацієнтів з комбінованою патологією БА та ГЕРХ показники спірографії значно гірше в 3 та 4 ступенях захворювання БА, що ймовірніше

свідчить про більш тяжкий перебіг БА у пацієнтів з ГЕРХ. Отже, наявність ГЕРХ впливає на перебіг БА та вірогідно знижує якість життя пацієнтів.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бронхіальна астма дуже поширене захворювання серед населення в наш час. Сьогодні астма являє економічну, соціальну та медичну проблему. Соціальна значимість БА визначається не кількістю осіб з цим діагнозом, а її місцем у загальній патології людини. Але, незважаючи на чітке визначення хвороби, досить яскраві симптоми і великі можливості функціональних методів дослідження, бронхіальну астму діагностують як різні форми бронхіту і, як наслідок цього, неефективно і неадекватно лікують курсами антибіотиків і протикашльових препаратів [47].

У наш час суттєвим у діагностиці бронхіальної астми є одночасне поєднанні класичних симптомів з різними позабронхіальними, такими як печія, відрижка повітрям, біль за грудиною, гіперсаливація під час сну, тяжкість в епігастральній ділянці, кашель на тлі диспепсії та інше. Данні симптоми характеризують часте поєднанні БА та ГЕРХ, що має важливе значення в діагностиці даних захворювань та в підходах до лікування.

Нерідко переважання клінічних симптомів, характерних для бронхіальної астми (виникнення нападів ядухи, що супроводжуються вимушеним положенням хворого, утрудненням видиху, появою блідості особи з синюшним відтінком, здуттям шийних вен і грудної клітки, обмеженням дихальних екскурсій, напругою м'язів шиї і м'язів черевного преса, появою і посиленням кашлю з відходженням мокротиння або без неї, почастищення пульсу і т. д.), «затушовує» клінічну симптоматику супутніх уражень шлунково-кишкового тракту, зокрема клінічну картину ГЕРХ.

В останні роки гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) набула характеру «епідемії» у зв'язку з неухильним зростанням захворюваності та значним випередженням поширеності в порівнянні з іншими хронічними кислотозалежних захворювань, зокрема, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки [22].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з найбільш частих патологій серед різних захворювань органів грудної клітки[10]. ГЕРХ при ретельному опитуванні виявляються майже у 50% дорослого населення і більш ніж у 10% діагностуються під час езофагогастроуденоскопії (ЕГДС). [6,10,11].

Нетипова симптоматика ГЕРХ нерідко призводить до несвоєчасної постановки діагнозу і, відповідно, стає причиною невірної вибору тактики лікування. У цьому зв'язку актуально вивчення особливостей клінічних проявів атипичних варіантів ГЕРХ [1,27].

Позастравохідні прояви захворювання становлять 25% всіх випадків ГЕРХ. У даний час триває дискусія про роль ГЕРХ у патогенезі бронхолегеневої патології (БА, хронічного кашлю, ХОЗЛ, аспіраційної пневмонії та ін.) [39].

Збільшується число хворих на бронхіальну астму, які страждають супутньої позалегеневою патологією, у тому числі осіб з бронхіальною астмою, що поєднується з гастроєзофагеальної рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Поєднання цих захворювань, за різними джерелами [2, 4, 5, 10, 11], спостерігається у 34-89% пацієнтів.

Подальші спостереження показали, що гастроєзофагеальний рефлюкс спостерігається у хворих, що страждають БА, в 87% випадків.

У хворих на бронхіальну астму, що поєднується з ГЕРХ, найчастіше виявляються такі симптоми [2]: печія (80%), відрижка повітрям (65%), біль за грудиною (20%), тяжкість в епігастральній ділянці (60%), надмірна саливація під час сну (70%), кашель на тлі диспепсії (70%), задишка внаслідок вживання продуктів, прийом яких «стимулює» поява (посилення) симптомів ГЕРХ (45%). Крім того, у хворих на бронхіальну астму в 85% випадків реєструються і нічні симптоми ГЕРХ, а рефлюкс-асоційовані симптоми бронхіальної астми відзначаються в 55% випадків.

За сучасними уявленнями вважається, що існує два основних патогенетичних механізми розвитку нападів БА на тлі ГЕРХ - рефлекторний (вагусний) і аспіраційний.

Згідно рефлекторної теорії подразнення рецепторів слизової дистальної частини стравоходу кислим шлунковим вмістом стимулює парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи бронхоспазм (ваговагальний рефлекторний вплив на бронхи) [44,11].

Відповідно до аспіраційної теорії, постійні закиди мікрочастинок шлункового вмісту з проксимальних відділів стравоходу в трахею і бронхи є потужним стимулом бронхоконстрикції. Потрапляння вмісту шлунку в бронхіальне дерево активує рефлекторну дугу, що складається з аферентних волокон, ядер блукаючого нерва і еферентних волокон, що призводить до появи хронічного кашлю та / або розвитку бронхоспазму [44,11].

З появою рефлюкс-індукованої БА формується «порочне коло» - індукований рефлюксом бронхоспазм викликає необхідність застосування лікарських препаратів (бета-адреноблокатори, теофілін), які ще більше знижують тонус НСС і стимулюють посилену секрецію соляної кислоти в шлунку. Клінічно ГЕРХ у пацієнтів з БА проявляється переважно виникненням печії (у 740% випадків), яка може відзначатися вдень (20%) і особливо у вечірній і нічний час (50-60%), що пояснюється збільшенням частоти «нічних кислотних проривів» у цих хворих [15].

У нашому дослідженні прийняло участь 150 пацієнтів на бронхіальну астму. Всі пацієнти пройшли опитування на наявність у них диспепсичних симптомів. За результатами опитування переважали поєднання респіраторних та диспептичних симптомів таких як: печія (30,67% - 46 пацієнти), відрижка повітрям (26% – 39 осіб), біль за грудиною (6,67% - 10 осіб), тяжкість в епігастральній ділянці (22,67% - 34 особи), гіперсалівація під час сну (26% - 39 пацієнтів), кашель на тлі диспепсії (26,67% - 40 осіб),

посилення задишки після прийому їжі, що стимулює симптоми ГЕРХ (18%-27 осіб), осиплість голосу, нічні напади задухи (78,67% - 118 осіб)

З наведених даних очевидно, що диспепсичні симптоми часто турбують пацієнтів з бронхіальною астмою, що не виключає у них супутньої патології шлунково-кишкового тракту. Тому всім пацієнтам було проведено рентгенологічне обстеження верхнього відділу травного тракту та гастроскопія для детального обстеження.

За допомогою контрастного рентгенологічного обстеження стравоходу на апараті РДК ВСМ з цифровою обробкою виявили у частини пацієнтів ознаки недостатності кардіального відділу шлунка (18 пацієнтів - 31,03%), які проявлялися закидом контрастного вмісту в стравохід; аксіальні грижі у 6 осіб (10,34%). Окрім того, були визначені розширення просвіту стравоходу, перебудова рельєфу його слизового шару та послаблення перистальтики (5 осіб, 8,62%). Зачасту ГЕРХ поєднують з іншими захворюваннями травного тракту, тому при даному обстеженні звертали увагу не тільки на наявність ознак рефлюксної хвороби, але й на моторно-евакуаторну функцію шлунка, ДПК та пасаж контрасту по петлям тонкої кишки.

Згідно отриманих результатів рентгенологічного обстеження, можна зробити висновок, що у частини пацієнтів наявний дуоденогастральний рефлюкс та недостатність кардіального відділу шлунка, що ймовірніше свідчить про таку супутню патологію, як ГЕРХ, що спричиняє дискомфорт та знижує якість життя пацієнтів. Тому ми провели всім хворим ФЕГДС для уточнення діагнозу.

За допомогою ендоскопічного обстеження було виявлено зміни шлунково-кишкового тракту, а саме гіперемія, ерозії та атрофії слизової оболонки антрального відділу шлунка, тіла шлунка та ДПК.

Ендоскопічні ознаки недостатності кардії були знайдені у частини хворих, які проявлялись зіянням кардії або неповним її змиканням - у 19 осіб (12,67%). Прولاпс СОШ у стравохід підтверджено у 7 осіб (4,67%). Тому в

цілому ГСОД за допомогою ендоскопічного дослідження виявлено у 26 хворих (17,33%).

Ендоскопічні симптоми рефлюкс-езофагіту – запального та деструктивного характеру – знайдені у 19 осіб, що складає 12,67% пацієнтів. Це відповідає літературним даним [5,11,28], згідно з якими до 70% хворих на ГЕРХ не мають пошкодження СОС, у частини хворих було встановлено наявність ендоскопічнонегативних форм рефлексу.

У пацієнтів з супутньою патологією рефлюкса очевидно, що подразнююча дія шлункового вмісту на СОС та слизову оболонку дихальних шляхів погіршує перебігу бронхіальної астми.

За даними рентгенологічного обстеження шлунково-кишкового тракту та ФЕГДС у 58 пацієнтів (38,66%) встановлено діагноз ГЕРХ. Тому для подальшої роботи всіх пацієнтів було поділено на 2 групи: 1 група – хворі на ізольовану БА (92 пацієнти – 61,33%), та 2 група – пацієнти з комбінованою патологією БА+ГЕРХ (58 осіб – 38,66%).

Разом з оцінкою ендоскопічних проявів ураження слизової оболонки стравоходу досліджували поширеність процесу в межах слизової оболонки шлунку.

У більшій мірі дані гістоморфологічного дослідження по частоті і вираженості місцевих уражень шлунка співпадають із даними ендоскопії. Статистичної різниці по частоті обсіменіння НР між хворими обох груп як в антральному відділі, так і в тілі шлунка не простежено, хоча цей показник дещо вищий у пацієнтів з комбінованою патологією.

Для більш об'єктивного аналізу ми провели порівняння між обома групами на обсіменіння НР СО та виявили, що серед пацієнтів з ізольованою БА переважав слабкий та помірний ступінь обсіменіння, у певної частини пацієнтів Н. pylori взагалі не був знайдений. Серед пацієнтів з комбінованою патологією переважав помірний та виражений ступінь обсіменіння Н. pylori. Отже, питома вага пацієнтів з інфекцією Н.pylori статистично не

відрізняється в 2-х групах, але ступінь обсіменіння слизової шлунка значно вище у пацієнтів з ГЕРХ.

За наявність або відсутністю ГЕРХ у пацієнті їх було поділено дві групи. І групу обстежених склали 92 хворих на БА без супутньої патології. Серед них 64 жінки (69,6%) та 28 чоловіків (30,4%). Середній вік хворих цієї групи склав $47,9 \pm 1,6$ років. У ІІ групі було 58 осіб з комбінованою патологією - БА + ГЕРХ, серед них 39 жінок (67,2%) та 19 чоловіків (32,8%) та, вік у середньому складав $47,1 \pm 1,9$ років. Середній індекс маси тіла другої групи $31,39 \pm 0,57$, що значно вище, ніж індекс маси тіла першої групи $24,05 \pm 0,89$.

Серед хворих І групи переважали пацієнти із І та ІІ ступенями перебігом БА – 37 (40,22%) та 35 (38,04%) відповідно, менше число страждало середньотяжким та тяжким перебігом БА, відповідно 15 (16,30%) і 5 (5,44%) хворих.

Серед включених в ІІ групу також превалювали пацієнти з середньо тяжким та тяжким перебігом БА - 16 (27,59%) і 12 (20,69%) осіб, а з І та ІІ ступенями БА - 12 (20,69%) та 18 (31,03%) відповідно.

З наведених даних можна зробити висновок, що статистично достовірної різниці між даними групами за віком та статтю неотримано, що свідчить про відсутність зв'язку між даними величинами та перебігом ізольованої БА, а бо ж комбінованої патології БА з ГЕРХ.

Пацієнти з коморбідною патологією статистично достовірно страждають ожирінням (індекс маси тіла значно вище у пацієнтів з комбінованою патологією, ніж у хворих на ізольовану БА).

При порівнянні пацієнтів з різними ступенями БА у кожній групі отримали статистично достовірні результати, що у пацієнтів з комбінованою патологією більш тяжкий перебіг БА (відсоток пацієнтів з ІІІ - ІV ст. вище).

Для оцінки контролю бронхіальної астми було проведене анкетування хворих за допомогою опитувальника АСQ.

Результати інтерпретувалися згідно з наступними критеріями: контрольованою астмою вважався показник $\leq 0,75$; частковий контроль – $0,75-1,50$; $\geq 1,5$ - неконтрольована БА у кожній групі пацієнтів.

За допомогою опитувальника ACQ встановлено, що більше половини хворих на бронхіальну астму – 79,35% (73 пацієнти), мають контрольований перебіг захворювання, 11,96% (11 пацієнтів) мають частково контрольований перебіг, та 8,69% (8 хворих) – неконтрольований. У хворих на комбіновану патологію виявлено зовсім іншу картину: значно менше пацієнтів мають контрольований перебіг захворювання – 50% (29 хворих), половина хворих з супутньою патологією має частково контрольований перебіг 27,59% (16 пацієнтів) та 22,41% (13 пацієнтів) – неконтрольований. Ці дані достовірно вказують на те, що у пацієнтів з коморбідною патологією бронхіальна астма протікає значно складніше та важче піддається контролю.

Характеристика респіраторних симптомів бронхіальної астми стратифіковані за групами і виявлено, що хворі з коморбідною патологією мають статистично вищу поширеність кашлю (67,24% проти 42,39%, $p < 0,001$), задишка турбує значно частіше пацієнтів з ГЕРХ, ніж і ізольованою БА (65,52% проти 52,17%, $p < 0,01$).

Після стратифікації за групами, вищу поширеність проблем з диханням ($p < 0,001$) і вранішню скутість у грудях ($p < 0,001$) було виявлено пацієнтів з комбінованою патологією у порівнянні з ізольованою БА. Приступи задишки були більш поширені серед пацієнтів другої групи – 43,10 % проти 27,17% ($p < 0,001$).

Отже серед пацієнтів з коморбідною патологією респіраторні симптоми БА зустрічаються значно частіше, що очевидно пов'язано з впливом гастроєзофагодуоденального рефлексу на перебіг БА.

Серед всіх пацієнтів було проведено спірографію та проаналізовано дані ОФВ1, ЖЕЛ та індекс Тіфно. При порівнянні даних спірографії видно, що ОФВ1 відрізняється незначно у пацієнтів БА 1 ступеню незалежно від

наявності ГЕРХ. Це може свідчити про наявність ГЕРХ у початковій стадії або недостатню кількість досліджуваних. Отримані дані достовірно вказують на те, що у пацієнтів з комбінованою патологією БА та ГЕРХ показники спірографія значно гірше в 3 та 4 ступенях захворювання БА, що ймовірніше свідчить про комбіновану патологію з більш тяжким перебігом ГЕРХ. Отже, наявність ГЕРХ впливає на перебіг БА та вірогідно знижує якість життя пацієнтів.

З вищесказано можна підсумувати, що дана тема досить актуальна для вивчення. Згідно проведених досліджень підтверджена залежність клінічних проявів БА при супутній ГЕРХ та зниження якості життя при коморбідній патології. Тому важливо в лікуванні таких пацієнтів враховувати залежність даних хвороб одна від одної та їх вплив одна на одну і вибрати правильну тактику ведення таких пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. За даними наших досліджень близько 39% хворих на БА страждають на GERX.
2. Не спостерігається статистично вірогідної різниці між досліджуваними групами за віком та статтю, проте захворювання БА в поєднанні з GERX в порівнянні з ізольованою БА статистично вірогідно асоціює їх підвищеним ІМТ (31,39 проти 24,05).
3. Хворі на БА в комбінації з GERX порівняно з тими, що не мають GERX мають більш тяжкий перебіг захворювання – питома вага хворих з середньо тяжким і тяжким перебігом складає 48,28% та 21,74% відповідно.
4. Частка хворих з неконтрольованим перебігом БА є статистично вищою у групі з коморбідною патологією в порівнянні з тими, що мають ізольовану БА (22,41% проти 8,69%).
5. Спостерігаються прямий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості БА та GERX, а також між ступенем тяжкості БА і ступенем обсіменіння Н. рулогі слизової шлунка, тоді як у хворих з ізольованою БА кореляційного зв'язку не знайдено.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Хворих на бронхіальну астму обов'язково активно потрібно опитувати на предмет ГЕРХ (наявність печії, відрижки, відчуття кома за грудиною, тяжкість в епігастральній ділянці, гіперсаливація під час сну, кашель на тлі диспепсії, посилення задишки після прийому їжі, охриплості голосу та нічних приступів задухи, погіршення симптомів БА після їжі, в горизонтальному положенні, в нічний час, і т.д.). Обов'язкове проведення у відповідних пацієнтів ФЕГДС. У разі відсутності ендоскопічних симптомів ГЕ при наявності відповідних скарг показана рН-метрія стравоходу. При неможливості виконати останню рекомендовано проведення тест з ІПП впродовж тижня. Своєчасне виявлення у хворих на бронхіальну астму супутньої патології ГЕРХ дасть змогу більш ефективно підібрати лікування для даних хворих.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали магістерської роботи представлено на науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми 2015, 2016).

Опубліковано тези:

- Вплив гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на перебіг бронхіальної астми // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Суми, 23-24 квітня 2015. – С. 38.
- Особливості перебігу бронхіальної астми у пацієнтів з ГЕРХ // Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Суми, 21-22 квітня 2016. – С. 44.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 4-12.
2. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых больных // Фарматека. – 2012. № 10. – С. 23-25.
3. Зорина Е.В., Давыдкин И.Л. Скрининг гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Уральский медицин. журнал. – 2009. № 2. – С. 99-102.
4. Пикулев Д.В., Алексеева О.П., Долбин И.В. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения // Медицинский альманах. – 2012. – №1. - С. 43-47.
5. Saritas Yuksel E, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain // Swiss Med Wkly. 2012 Mar 22;142:w13544.
6. Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? // Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(4):389-94.
7. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему// Русск. мед. журн. (Антибиотики, болезни дыхательных путей, избранные лекции для семейных врачей). - 2009. - Т. 17. - № 2. - С. 119-122.
8. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой: общность патогенеза и тактика лечения // Новости медицины и фармации. 2010.

9. Тайгибова А.Г. Бронхорецепторные нарушения у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция : дис. канд. мед. наук. - Махачкала, 2010. – 127 с.
10. Bor S., Kitapcioglu G., Solak Z.A., Ertlav M., Erdinc M. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 25. - № 2. – P. 309-313.
11. By Lindsey B. Roenigk, S.M. Harding. Respiratory Manifestations of Gastroesophageal Reflux// Chest. - 2012. - Vol. 25.
12. Gajanan S. Gaude. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease // Ann. Thorac. Med. – 2009. – Vol. 4. - № 3. - P. 115–123.
13. Rogha M., Behraves B., Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // J. Gastrointestin. Liver. Dis. – 2010. - Vol. 19. - № 3. - P. 253-256.
14. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-изд, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 208 с.
15. Бордин Д.С. (2010) Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ. Мед. альманах, 1(10): 127–130.
16. Сереброва С.Ю. (2013) Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии. Леч. врач, 2(13): 104–108.
17. Ali T., Roberts D.N., Tiemeijer W.M. (2009) Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am. J. Med., 122(10): 896–903.
18. Douglas I.J., Evans S.J.W., Hingorani A.D. et al. (2012) Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. BMJ, 345: e4388.
19. Eggleston A., Katelaris P.H., Nandurkar S. et al.; Treat Study Group (2009) Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary

- care — prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 29(9): 967–978.
20. Heidelberg J.J., van Harrison R., McQuillan M.A., Nostrant T.T. (2012) Gastroesophageal Reflux Disease Guideline. University of Michigan Health System (<http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/gerd/gerd.12.pdf>).
21. Hokimoto S., Ogawa H., Yamamoto K. et al. (2009) Is impact of proton pump inhibitor on platelet reactivity to clopidogrel a class effect? *Circulation*, 120: S1033. Kahrilas P.J., Gupta R.R. (1989) The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J. Lab. Clin. Med.*, 114(4): 431–438.
22. Kusano M., Kuribayashi S., Kawamura O. et al. (2011) A review of the management of gastric acid-related diseases: focus on rabeprazole. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 4: 31–43.
23. van Pinxteren B., Sigterman K.E., Bonis P. et al. (2010) Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: CD002095.
24. Епанчинцева А.С., Свистушкин В.М., Исаков В.А., Шабаров В.Л., Гибадуллина Л.В.. Возможности суточной рН-метрии в диагностике высокого рефлюкса у больных хроническими фарингитами. *Российская оториноларингология* № 3 (39) 2009, с .71-74.
25. Апенченко Ю.С, Гнусаев С.Ф., Розов Д.Н., Иванова И.И. Клинико-инструментальные характеристики гастроэзофагеального рефлюкса у детей с бронхиальной астмой, возможности терапии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 9. С. 58–62.

- 26.Илюхина Л.Н. Клинико-морфологические особенности эзофагогастродуоденального отдела у больных бронхиальной астмой при лечении глюкокортикостероидами. Автореферат дисс. к.м.н., 14.01.25 - пульмонология, 14.01.04 - вн. болезни. АГМА, Благовещенск, 2010.
- 27.Илюхина Л.Н., Красавина Н.П., Башкатов А.В. Морфофункциональные особенности гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой до и после применения ингаляционных глюкокортикоидов и препаратов эрадикационной терапии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 5 – 8.
- 28.Илюхина Л.Н. Оценка морфофункционального состояния гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой тяжелой степени // «Молодежь XXI века: шаг в будущее»: Материалы X региональной научно-практической конференции. – Благовещенск, 2009. – С. 54 – 56.
- 29.Илюхина Л.Н., Красавина Н.П., Башкатов В.А. Эрозивные поражения гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // «Актуальные проблемы биомедицинской антропологии и морфологии»: Сборник научных трудов. – Красноярск, 2009. – С. 196 – 198.
- 30.Ilyukhina L.N., Krasavina N.P., Bashkatov V.A. Morphological changes in members of gastroduodenal system at sick of the bronchial asthma // 6-й Российско-Китайский фармацевтический форум «Современные лекарственные субстанции и биологически-активные добавки, выделенные из флоры и фауны Азиатского региона в профилактике и лечении заболеваний человека»: Сборник тезисов. – Благовещенск, 2009. – Р. 97 – 100.
- 31.Илюхина Л.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме // «Молодежь XXI века: шаг в будущее»: Материалы XI региональной

- научно-практической конференции. – Благовещенск, 2010. – С. 125 – 126.
- 32.Илюхина Л.Н. Патология гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Том 17. – №2. – С. 148 – 150.
- 33.Коломацкая П.Б. Пищевод Барретта. Эпидемиология, экология, патогенез, морфологическая характеристика, возможности эндоскопической диагностики // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. – №11.
- 34.Тер-Ованесов М.Д. Пищевод Барретта: этиология, патогенез, современные подходы к лечению (обзор) // Мед. альманах. – 2011. – №5 (18).
- 35.Ходош Э.М., Крутько В.С., Потейко П.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхолегочная патология: паритет отношений // Новости медицины и фармации. — 2010. — 318.
- 36.Маев И.В., Юренев Г.Л., Дичева Д.Т., Данилин А.Г., Биткова Е.Н. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Приложение Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 1. С. 15–18.
- 37.Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers; Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;307:373-381.
- 38.Riscili BP, Parsons JP, Mastronarde JG. Treating silent reflux disease does not improve poorly controlled asthma. Cleve Clin J Med. 2010;77:155-160.
- 39.DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, et al; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:809-816.

40. Parsons JP, Mastrorade JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:60-63.
41. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers; Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:1487-1499.
42. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1042-1048.
43. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011;171:620-629.
44. Benninger C, Parsons JP, Mastrorade JG. Vocal cord dysfunction and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:45-49.
45. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy* 2009; 64: 81–84.
46. Cheung TK, Lam B, Lam KF, Ip M, Ng C, Kung R, et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in Chinese asthma patients. *Chest* 2009;135(5):1181-5.
47. Pinto Pereira LM, Seemungal TA. Comorbid disease in asthma: the importance of diagnosis. *Expert Rev Respir Med* 2010;4(3):271-4.
48. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(10):1042-8.
49. Horvath I, Sorkness RL, Sterk PJ. Airway physiology and pathophysiology in severe asthma. In: *Difficult-to-Treat Severe Asthma*, Chung KF, BelEH, Wenzel SE, editors. European Respiratory Society Monograph, Vol. 51. 2011. P.182-188.

50. Alvarez-Gutiérrez FJ, Medina-Gallardo JF, Pérez- Navarro P, Martín-Villasclaras JJ, Martín Etchegoren B, Romero-Romero B, et al. Comparison of the Asthma Control Test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the Global Initiative for Asthma (GINA). *Arch Bronconeumol* 2010;46(7):370-7.
51. Boulet LP, Fitz Gerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012;39(5):1220-9.
52. Sigari N, Sigari N, Ghasri H, Rahimi E, Mohammadi S. Validation of Persian version of Asthma Control Test based on new Global Initiative for Asthma Guidelines. *Tanaffos* 2011;10:49-53.
53. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18(1):41-9.
54. Watari J, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Miwa H. Relationship between *Helicobacter pylori* status and the development of reflux esophagitis or Barrett's esophagus. *Nihon Rinsho* 2013;71(8):1453-61.
55. Thompson BR, Douglass JA, Ellis MJ, Kelly VJ, O'Hehir RE, King GG, et al. Peripheral lung function in patients with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(5):1322-8.
56. Short PM, Williamson PA, Lipworth BJ. Sensitivity of impulse oscillometry and spirometry in beta-blocker induced bronchoconstriction and beta-agonist bronchodilatation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109(6):412-5.
57. Naji N, Keung E, Kane J, Watson RM, Killian KJ, Gauvreau GM. Comparison of changes in lung function measured by plethymography and IOS after bronchoprovocation. *Respir Med* 2013;107(4):503- 10.

- 58.Segal LN, Goldring RM, Oppenheimer BW, Stabile A, Reibman J, Rom WN, et al. Disparity between proximal and distal airway reactivity during methacholine challenge. *COPD* 2011;8(3):145-52.
- 59.Meraz EG, Nazeran H, Ramos CD, Nava P, Diong B, Goldman MD, et al. Analysis of impulse oscillometric measures of lung function and respiratory system model parameters in small airway-impaired and healthy children over a 2-year period. *Biomed Eng Online* 2011;10:21.
- 60.Oppenheimer BW, Goldring RM, Berger KI. Distal airway function assessed by oscillometry at varying respiratory rate: comparison with dynamic compliance. *COPD* 2009;6(3):162-70.
- 61.Bor S, Kitapcioglu G, Solak ZA, Ertlav M, Erdinc M: Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010, 25(2):309–313.
- 62.Gross RD, Atwood CW Jr, Ross SB, Olszewski JW, Eichhorn KA: The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:559–565.
- 63.Saunders R, Siddiqui S, Kaur D, Doe C, Sutcliffe A, Hollins F, Bradding P, Wardlaw A, Brightling CE: Fibrocyte localization to the airway smooth muscle is a feature of asthma. *J Allergy ClinImmunol* 2009, 123:376–384.
- 64.Aras G, Yelken K, Kanmaz D, Develioglu O, Mavis O, Gultekin E, Igdem AA, Purisa S: Erosive esophagitis worsens reflux signs and symptoms in asthma patients without affecting pulmonary function tests. *J Asthma* 2010, 47:1101–1105.
- 65.DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, Reibman J, Richter J, Narula S: Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:809–816.

66. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report*. 2011; (32):1–14. [PubMed: 21355352]
67. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. Trends in asthma morbidity and mortality. [On-line report] 2010 [December 21, 2011]. Available from: <http://www.lungusa.org/finding-cures/our-research/trend-reports/asthma-trend-report.pdf>
68. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, et al. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(4):304–310. [PubMed: 19520904]
69. Clark NM, Gong ZM, Wang SJ, Valerio MA, Bria WF, Johnson TR. From the female perspective: Long-term effects on quality of life of a program for women with asthma. *Gend Med*. 2010; 7(2): 125–136. [PubMed: 20435275]
70. McCallister JW, Holbrook JT, Wei C, Mastronarde JG. Sex differences in asthma symptom profiles and control assessment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; (183):A4309.
71. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360(15):1487–1499. [PubMed: 19357404]
72. Wise RA, Bartlett SJ, Brown ED, et al. Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(3):436–444. 444e431-438. [PubMed: 19632710]
73. Bime C, Wei CY, Holbrook JT, Sockrider MM, Revicki DA, Wise RA. Asthma symptom utility index: reliability, validity, responsiveness, and the minimal important difference in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(5):1078–1084. [PubMed: 23026499]

74. Temprano J, Mannino DM. The effect of sex on asthma control from the National Asthma Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(4):854–860. [PubMed: 19181370]
75. Chhabra SK, Chhabra P. Gender differences in perception of dyspnea, assessment of control, and quality of life in asthma. *J Asthma*. 2011; 48(6):609–615. [PubMed: 21679098]
76. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(4):315–323. [PubMed: 19892860]
77. Gui P, Ebihara S, Kanezaki M, et al. Gender differences in perceptions of urge to cough and dyspnea induced by citric acid in healthy never smokers. *Chest*. 2010; 138(5):1166–1172. [PubMed: 20847041]
78. Sundberg R, Toren K, Franklin KA, et al. Asthma in men and women: treatment adherence, anxiety, and quality of sleep. *Respir Med*. 2010; 104(3):337–344. [PubMed: 19910178]