

Аналогичное можно сказать и о клетках иммунной системы: особенно о макрофагах, эозинофилах, лимфоцитах, тучных клетках, которые проявляют способность секретировать одновременно различные нейропептиды: субстанцию Р, соматостатин, ВИП, нейропептид «У», опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины), адренкортикотропный гормон и др. Кроме того, установлено, что клеточные мембраны макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов и тучных клеток, содержат рецепторы к пептидным веществам, что обеспечивает тесное взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем.

Таким образом, необходимо отметить, что БГР развивается вследствие ряда патогенетических механизмов. Это нарушение нейрогенного контроля бронхов (дисбаланс холинергической, и/или адренергической иннервации), иммунное и/или пептидергическое, или нейроиммунноэндокринное воспаление бронхов. При участии указанных выше возможных патофизиологических механизмов развиваются следующие патоморфологические изменения бронхов: нарушение целостности бронхиального эпителия, хроническое воспаление в бронхиальной стенке, что в итоге приводит к развитию процессов ремоделирования бронхов. Указанные выше патоморфологические изменения бронхов являются факторами, способствующими развитию и прогрессированию БГР.

#### **ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С**

#### **ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У.,

Омаров О.М., Керимова А.М.,

Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н.

*ГОУ ВПО «Дагестанская государственная  
медицинская академия МЗ СР РФ»,*

*Махачкалинская больница Южно-окружного  
медицинского центра  
Махачкала, Россия*

В последние годы возрос интерес ученых к изучению ГЭРБ и его дыхательных проявлений. Однако стандарты лечения этой категории больных практически не разработаны. Характерной особенностью дыхательных проявлений ГЭРБ (кашель, рефлюкс-индуцированная астма и др.) является их рефрактерность к обычному традиционному лечению. При устранении рефлюкса многие из этих явлений проходят самостоятельно и легко поддаются медикаментозной коррекции.

Для диагностики внепищеводных, в том числе и бронхолегочных проявлений ГЭРБ разработано множество алгоритмов, основой которых является пробное лечение заболевания при помощи антисекреторных лекарственных средств (ЛС). При этом предпочтение отдается препаратам из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). К примеру, могут использоваться пробы с пероральным применением рабепразола, нексума и др. ИПП подавляя желудочную секрецию уменьшают содержание агрессивных веществ (соляной кислоты и пепсина) в желудке, соответственно снижается и их раздражающее влияние на слизистую оболочку (СО) пищевода, что закономерно приводит к уменьшению или исчезновению дыхательных проявлений (Cremonini F., Wise J., Moayyedi P., Talley N.J., 2005; Трухманов А.С., 2008). Если достигается положительный результат, то связь дыхательных проявлений с ГЭРБ считается доказанной.

Учитывая роль ГЭР в развитии хронического воспаления в бронхиальной стенке, приводящей к бронхиальной гиперреактивности (БГР), на первом месте в лечении сочетанной патологии является проведение антирефлюксной терапии. При этом лечение ГЭРБ включает три этапа: изменение образа жизни (первый этап), медикаментозную (второй этап) и поддерживающую терапию (третий этап). Само по себе изменение образа жизни может существенно снизить проявления ГЭРБ и в некоторых случаях добиться длительной ремиссии. Если изменение образа жизни не достаточно эффективно на втором этапе подключается медикаментозная терапия, проведение которой значительно снижает, а в некоторых случаях и полностью ликвидирует дыхательные проявления заболевания.

Медикаментозная терапия включает в себя традиционно: антисекреторные препараты, а при необходимости прокинетики, антациды или гастроцитопротекторы. Из антисекреторных ЛС, препаратами выбора являются ИПП, которые относятся к «золотому стандарту лечения» ГЭРБ. У больных с рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмой их назначение значительно улучшает показатели бронхиальной проходимости и качество жизни. При этом предпочтение отдается рабепразолу и эзомепразолу. ИПП позволяют купировать как проявления ГЭРБ, так и его дыхательные симптомы (кашель, удушье, дискомфорт в грудной клетке). Эзомепразол, является первым ингибитор протонного насоса, разработанного как изомер. При попадании в организм эзомепразол, пройдя процесс метаболизма в печени, разносится током крови по организму, доходя

до протонного насоса париетальных клеток желудка, где он и оказывает свое фармакологическое действие (278). По клинической эффективности эзомепразол превосходит все остальные ИПП (Кардашева С., Лапина Т., 2009). При ГЭРБ эзомепразол и рабепразол обладают более выраженным влиянием на pH и репаративные процессы в СО пищевода (Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Кучерявый Ю.А., 2007; Сереброва С.Ю., 2009; Dickman R., Emmons S., Cuit H. et al., 2005; Fennerty M., Johanson J., Hwang C. et al., 2005). Положительное влияние антирефлюксной терапии на течение дыхательных проявлений позволяет четко связать патогенетическую роль ГЭРБ в их развитии.

Третий этап лечения, это поддерживающая терапия ИПП, проводящаяся в половинной суточной дозе этих препаратов ежедневно или через день. При полной отмене ЛС, приемлемая тактика терапии «по требованию». При коррекции ацидоза у больных ГЭРБ «по требованию» эффективность эзомепразола в отношении качества жизни больных выше, чем у рабепразола, что, вероятно, связано с более коротким латентным периодом (Сереброва С.Ю., 2009). При неэффективности вышеуказанных методов лечения, а также при кровотечениях, пептических стриктурах пищевода и пищеводе Баррета показано хирургическое лечение.

В лечении дыхательных проявлений ГЭРБ (кашель, дискомфорт в грудной клетке, приступы удушья и др.) используют несколько классов препаратов, которые значительно влияют на реактивность бронхов. При этом необходимо четко выделять препараты, изменяющие реактивность, и препараты, которые непосредственно расширяют бронхи, т.е. вызывают бронходилатацию.

К бронходилататорам относятся: ингаляционные бета-2-агонисты, ингаляционные М-холиноблокаторы и ксантиновые производные. Известно, что пролонгированные бета-2-агонисты и М-холиноблокаторы помимо дилатации бронхов, приводят к достоверному снижению БГР у больных БА (Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB., 1992; 1994). В особенности способностью достоверно снижать БГР, обладают пролонгированные бета-2-агонисты из группы сальметерола, что объясняется их сильно выраженным стабилизирующим действием на тучные клетки и способностью полностью подавлять раннюю и позднюю астматические реакции после аллергенной провокации (Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS., 1977).

У больных с ГЭРБ, для лечения дыхательных проявлений, желательно назначать антиастматические препараты в ингаляционной

форме и при этом резко ограничить пероральный прием ксантинов, М-холиноблокаторов и симпатомиметиков, которые, как известно, приводят к нарушению моторики эзофагогастроудоденальной зоны. Прием кортикостероидов, тоже предпочтителен в ингаляционной форме, так как известно, что оральные формы стероидов приводят к поражению СО желудка, развитию стероидно-индуцированного гастрита, стероидных язв, нарушению моторики эзофагогастроудоденальной зоны и как следствие этого – более тяжелому течению ГЭРБ.

К ЛС, непосредственно изменяющим реактивность бронхов относятся препараты обладающие противовоспалительной активностью, т.е. уменьшающие воспаление в бронхиальной стенке и соответственно – БГР. К группам препаратов обладающих противовоспалительной активностью относятся: кортикостероиды (системные и ингаляционные), кромоны (интал, тайлед) и антагонисты лейкотриеновых рецепторов (сингуляр, акколат).

Наиболее эффективными ЛС, обладающими противовоспалительной активностью и значительно снижающими БГР являются кортикостероиды, несколько меньшей противовоспалительной активностью обладают кромоны и антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Кромоны снижают БГР, оказывая непосредственную блокаду проникновения ионов кальция в клетку, подавляя высвобождения медиаторов воспаления (гистамин, лейкотриены и др.) из тучных клеток и хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов, рефлексов с нейронов легких и высвобождения сенсорных нейропептидов. Кромоны предотвращают развитие как ранней, так и поздней фазы аллергической реакции, снижают БГР, что связано с ингибированием высвобождения медиаторов аллергии из клеток – мишеней. Кроме того, они действуют на рецепторы бронхов, повышая при этом чувствительность и концентрацию бета-адренорецепторов. Кромоны блокируют рефлекторную бронхоконстрикцию через ингибирование активности С-волокон чувствительных окончаний блуждающего нерва в бронхах. Как известно, стимуляция нервных С-волокон приводит к высвобождению субстанции Р и других нейрокининов, которые как известно являются медиаторами нейрогенного воспаления и обладает выраженным бронхоконстриктивным действием. Таким образом, профилактическое использование кромонов угнетает бронхоспазм, вызванный стимуляцией нервных С-волокон (Чучалин А.Г., 2004).

Наиболее эффективным препаратом из этой группы является тайлед (недокромил натрия), который способен подавлять активацию

и высвобождение медиаторов аллергии из иммунокомпетентных клеток (эозинофилов, тучных клеток, базофилов, макрофагов, тромбоцитов). Тайлед тормозит IgE-зависимую секрецию гистамина и простагландина D<sub>2</sub> из тучных клеток, предотвращает миграцию эозинофилов из сосудистого русла и ингибирует их активность, восстанавливает функциональную активность реснитчатых клеток, блокирует высвобождение эозинофильного катионного белка (Чучалин А.Г., 2004). Указанные фармакологические эффекты тайледа предполагают его непосредственное влияние на снижение БГР, в том числе и у больных с ГЭРБ.

### **ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ЕГО ЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Тайгибова А.Г., Чамсутдинов Н.У.,  
Абдулманапова Д.Н., Ахмедова П.Н.,  
Ханзаева Р.М., Рамазанов М.М.,  
Рамазанова О.Г.

*ГОУ ВПО «Дагестанская государственная  
медицинская академия МЗ СР РФ»,  
ООО «Целитель»  
Махачкала, Россия*

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Европейское сообщество гастроэнтерологов (Бирмингем, 1997) назвало его «болезнью XXI века». ГЭРБ протекает с многообразием симптомов. Симптомы, возникающие при ГЭРБ, можно разделить на две группы: эзофагеальные и внеэзофагеальные.

Внеэзофагеальные симптомы ГЭРБ, встречаются чаще эзофагеальных. Это нередко приводит к диагностическим ошибкам. Характерной особенностью внепищеводных проявлений ГЭРБ является их рефрактерность к обычному традиционному лечению, без использования антирефлюксной терапии. При устранении рефлюкса многие из этих явлений проходят самостоятельно.

Среди внепищеводных проявлений ГЭРБ на первое место выходят дыхательные симптомы: кашель и приступы удушья. Кашель является одной из самых распространенных жалоб, по поводу которого пациенты обращаются за медицинской помощью. Часто хронический кашель и клинические проявления бронхиальной обструкции (приступ затрудненного дыхания, дискомфорт в грудной клетке, кашель, рассеянные сухие свистящие хрипы в легких) вызываются ГЭРБ. Очень

важно своевременно диагностировать дыхательные проявления, вызванные ГЭРБ, для предотвращения развития и прогрессирования воспалительного процесса в бронхах, что, как известно, является причиной развития бронхиальной гиперреактивности (БГР).

При обследовании иммунокомпетентных пациентов, наблюдавшихся по поводу хронического непродуктивного кашля неясной этиологии, продолжительностью более 3 недель выявлено, что синдром постназального затека, астма и ГЭРБ были причиной кашля в 86% случаев (Irwin RS, Pratter MR, Holland PS, Corwin RW, Hughes JP., 1984; Irwin RS, Curley FJ, French CL., 1990). В случаях если пациентами были взрослые некурящие, которые не получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и имели нормальную рентгенограмму органов грудной клетки, этот процент увеличился до 99,4%. Из них ГЭРБ была причиной хронического кашля у 40% больных (Mello C.J., Irwin R.S, Curley F.J., 1996).

Значительный вклад в выявлении возможных механизмов развития кашля, вызванного ГЭРБ, внесли измерение pH в проксимальном и дистальном отделах пищевода, изучение влияния инфузии кислоты в пищевод и оценка факторов, подавляющих кашель (RosztGiczy A, Makk L, IzbГki F, RГika R, Somfay A, Wittmann T., 2008). При проведении 24-часовой пищеводной pH-метрии устанавливали дистальный электрод на 6 см выше НПС, а проксимальный – сразу под верхним сфинктером. При этом кашель развивался одновременно с забросом кислоты в проксимальный отдел пищевода в 6% времени исследования, а в дистальный отдел – в 28% времени. При эндоскопическом исследовании этих пациентов выявлялся дистальный эзофагит. Проведенные исследования позволяли сделать вывод, что кислое желудочное содержимое стимулирует рецепторы слизистой оболочки (СО) дистального отдела пищевода, приводя к рефлекторному кашлю (Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ., 1989)

Суточная pH-метрия определила, что рефлюкс возникает одновременно с 78% эпизодов кашля (Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB., 1991). На основании отсутствия изменений на рентгенограммах органов грудной клетки и нормальных результатах обследования гортани авторы исключили аспирацию и подтвердили, что ГЭРБ вызывает кашель посредством эзофаготрахеобронхиального рефлекса. Были проведены исследования с использованием pH-метрии и оценкой времени кислотного клиренса пищевода у 12 здоровых и 30 пациентов с кашлем не уточненной этиологии (Ing AJ, Ngu MC,