

*И.А.Баранова, К.З.Гаджиев, А.Г.Чучалин*

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ АСТМОЙ: КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ, АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА, КАЛЬЦИТОНИНА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, РГМУ, Москва

### PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA: COMBINATION OF CALCIUM, ALFACALCIDOL AND CALCITONIN

*I.A.Baranova, K.Z.Gadjiev, A.G.Chuchalin*

#### Summary

The effectiveness of the main antiresorptive agents was assessed for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with severe asthma. Alfacalcidol plus calcium, but not calcium alone, was effective in patients with osteopenia. Combined therapy (calcium, alfacalcidol, calcitonin, anabolic hormone) not only prevented bone loss but had a positive effect on the bone mineral density, relieved the pain, increased the physical activity in patients with severe osteoporosis.

#### Резюме

Оценена эффективность применения основных антирезорбтивных препаратов для лечения глюкокортикоидиндуцированного остеопороза у больных тяжелой астмой. Сочетание альфакальцидола с препаратами кальция, но не монотерапия кальцием, было эффективно у больных с остеопенией. Комбинированная терапия (препараты кальция, альфакальцидол, кальцитонин, анаболические гормоны) не только предотвращала дальнейшую потерю костной ткани, но и способствовала увеличению костной минеральной плотности, облегчала боль и способствовала повышению физической активности у больных с тяжелым остеопорозом.

Постоянный прием системных глюкокортикоидов (ГК) вызывает развитие тяжелых осложнений. Одним из них является ГК-индуцированный остеопороз, встречающийся у 30–50% больных, длительно получающих пероральные стероиды [3,7,9]. Наиболее быстрая потеря костной ткани наступает в первый год с момента начала терапии. За этот период более чем у 80% пациентов происходит снижение костной минеральной плотности (МПК) в отделах скелета, богатых как трабекулярной, так и кортикальной тканью [12].

Прием пероральных ГК в детском возрасте приводит к уменьшению роста. У пожилых пациентов снижение МПК происходит в 2–3 раза быстрее, чем в физиологических условиях [4]. Частота атравматичных переломов, нередко приводящих к инвалидности, среди больных, принимающих ГК, в 2–3 раза превышает обычный уровень [10]. При этом чаще всего поражаются области скелета, богатые трабекулярной костной тканью (позвонки, головка бедренной кости, ребра, проксимальная часть плечевой и дистальный отдел лучевой костей). Наиболее тяжело протекают переломы шейки бедра — более 20% больных умирают в течение первых 6 мес [8]. Переломы ребер могут осложнить течение бронхиальной астмы, умень-

шая подвижность грудной клетки и нарушая эвакуацию мокроты при кашле вследствие местной боли.

Несмотря на знание факторов риска и доступность диагностических методов, специалисты часто не могут распознать асимптомную потерю костной ткани и тем самым упускают возможность предупредить, замедлить или даже вылечить остеопороз. По данным статистики менее чем у 50% больных, постоянно принимающих системные ГК в высоких дозах, вовремя поставлен диагноз, но только от 4 до 14% из них получают адекватную терапию [15,17].

С позиции медицины, основанной на доказательствах, наиболее эффективными лекарственными препаратами для лечения и профилактики ГК-индуцированного остеопороза являются кальцитонины, бисфосфонаты, препараты витамина D в сочетании с кальцием. По сравнению с первичным остеопорозом крупных рандомизированных исследований по ГК-индуцированному остеопорозу не проводилось. Трудности проведения этих исследований связаны с гетерогенностью популяции больных, обусловленной многообразием заболеваний, при которых применяются ГК, влиянием основного заболевания на механизм развития остеопороза, разницей используемых доз и режимов ГК-терапии.

В этой статье мы приводим собственный опыт применения основных препаратов и лекарственных схем для лечения ГК-индуцированного остеопороза у больных бронхиальной астмой. Использовались препараты кальция (1000 мг элементарного кальция в сутки), их сочетание с активной формой метаболита D — альфакальциолом (альфа D<sub>3</sub>-Тева (TEVA) — 0,5 мкг/сут). Тяжелым больным была назначена комбинированная терапия, включающая 1) синтетический кальцитонин лосося (*Miacalcic* фирмы "Novartis"), дозированный назальный аэрозоль, 200 IE/сут по схеме 3 мес ежедневного приема — 1 мес перерыв — повторные курсы), 2) альфакальцидол (альфа D<sub>3</sub>-Тева (TEVA) — 0,5 мкг/сут ежедневно), 3) препараты кальция (1000 мг элементарного кальция в сутки ежедневно), 4) нандролон (ретаболил фирмы "Gedeon Richter") — 50 мг/мл, 1 раз в месяц). Длительность исследования составила 12 мес.

### Материалы и методы

Обследовано 30 больных с тяжелым течением бронхиальной астмы, постоянно и длительно принимающих

системные ГК. Доза препаратов не менялась на протяжении всего исследования. Пациенты в течение 6 мес до начала лечения не получали бисфосфонатов, активных метаболитов витамина D, кальцитонина, фторидов и других фармацевтических препаратов, способных оказывать влияние на метаболизм костной ткани.

В соответствии с проводимой в исследовании терапией больные были разделены на 3 группы (по 10 человек). 1-я (монотерапия препаратами кальция) и 2-я (альфакальцидол в сочетании с препаратами кальция) группы пациентов по данным двуэнергетической абсорбциометрии имели остеопению. В 3-й группе (комбинированная терапия) был выявлен тяжелый остеопороз, осложненный переломами осевого и периферического скелета (компрессионные переломы позвонков, ребер, локтевой и лучевой костей). Общая характеристика больных приведена в табл. 1.

Исследуемые группы были идентичны по полу, возрасту, длительности заболевания, возрасту начала заболевания и приема постоянной ГК-терапии, дозе пероральных и ингаляционных ГК-препаратов ( $p > 0,05$ ). Длительность приема ГК была больше в группе больных с остеопорозом ( $p < 0,05$ ). Средние

Таблица 1

#### Общая характеристика групп больных

Параметры	1-я группа (1000 мг элементарного кальция)	2-я группа (альфа D <sub>3</sub> -Тева + 1000 мг элементарного кальция)	3-я группа (комбинированная терапия)
Возраст, годы	36,60±10,41	42,40±9,17	40,00±7,77
Мужчины/женщины	5/5	5/5	5/5
Возраст начала заболевания, годы	19,11±14,17	25,80±13,20	18,89±14,22
Длительность заболевания, годы	16,22±8,17	16,30±9,88	21,44±8,63
Возраст начала приема постоянной глюкокортикоидной терапии, годы	31,00±9,88	35,60±8,76	27,33±8,92
Длительность приема постоянной глюкокортикоидной терапии, годы	5,57±3,46	6,90±5,55	12,89±8,69
Средняя суточная доза пероральных ГК, мг преднизолона	12,50±4,79	8,93±5,37	12,50±4,33
Средняя суточная доза ингаляционных ГК, мкг беклометазон пропионата	1625,00±1108,68	1141,67±799,01	1308,33±648,40
Количество коротких курсов ГК в год	0,50±0,53	0,70±0,52	1,2±1,1
Исходное состояние МПК (по Т-масштабу, (SD)):			
поясничного отдела позвоночника (L1-L4)	-1,82±1,12	-2,05±0,78	-3,43±1,23
Исходное состояние МПК (по Т-масштабу, (SD)) проксимального отдела бедра:			
шейка бедра ( <i>Neck</i> )	-1,44±0,99	-1,86±0,71	-2,91±1,67
область Варда ( <i>Ward's triangle</i> )	-1,54±0,89	-1,87±0,87	-3,17±1,79
вертел ( <i>Trochanter</i> )	-0,80±0,49	-1,25±0,88	-2,23±1,67
общее значение ( <i>Hip Total</i> )	-0,62±0,36	-1,32±0,85	-2,47±1,68

Таблица 2

Динамика болевого синдрома в исследуемых группах пациентов

Динамика	1-я группа	2-я группа	3-я группа
До лечения	1,7±0,3	2,0±0,63	2,7±0,8
После лечения	1,5±0,6	1,3±0,40	1,2±0,4
<i>p</i>	> 0,05	< 0,05	<0,001

показатели МПК 1-й группы были сравнимы с данными 2-й группы, но статистически значимо отличались от 3-й. 2-я и 3-я группы различались по исходному состоянию МПК в поясничном отделе позвоночника и области варда ( $p < 0,05$ ).

Обследование проводилось по единому плану. При клиническом осмотре обращали внимание на боли в области грудного и поясничного отделов позвоночника или в других отделах скелета. Оценку болевого синдрома проводили по общепринятой шкале баллов (от 0 до 4). Один раз в 2 мес измерялся уровень йонизированного кальция. С помощью двуэнергетической рентгеновской денситометрии, проводимой на аппарате "Hologic QDR-4500 A" (США) исходно и через 12 мес, оценивали минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков ( $L_1-L_4$ ) и проксимального бедра с избирательной оценкой в отдельных зонах (шейка бедра (*Neck*), область варда (*Ward's*), большой вертел (*Trochanter*)). Рентгенологическим методом фиксировали возникновение новых переломов скелета.

### Результаты исследования

Болевой синдром. Большинство пациентов высказывали жалобы на боли, локализующиеся в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, костях нижних или верхних конечностей. В 3-й группе наличие болевых ощущений отметили все пациенты, в 1-й — 7 (70%) человек, во 2-й — 6 (60%). Интенсивность боли, оцениваемая в баллах от 0 до 4, варьировала в

среднем от  $2,7 \pm 0,8$  в 3-й группе до  $2,0 \pm 0,63$  во 2-й и  $1,7 \pm 0,3$  в 1-й.

В группе больных, получающих комбинированную терапию, уменьшение болевого синдрома было зафиксировано уже через 2 нед лечения. Пациенты, принимающие альфакальцидол с препаратами кальция, отметили улучшение состояния через 4 мес. Спустя год в этих группах отмечено выраженное снижение болевого синдрома (табл.2). Наибольшее значение это имело для пациентов с осложненным остеопорозом, поскольку привело к существенному расширению двигательного режима. При лечении препаратами кальция четкой положительной динамики не получено: периодически больные отмечали то уменьшение, то усиление боли.

Динамика йонизированного кальция. На протяжении лечения не зафиксировано существенных колебаний  $Ca^{2+}$  у больных исследуемых групп.

Переломы. В течение года терапии ни в одной группе не зафиксировано появления новых переломов осевого и периферического скелета.

Минеральная плотность костной ткани. Изменение МПК исследуемых отделов скелета для каждой группы представлено в табл.3. У больных, принимающих только препараты кальция, зафиксировано снижение костной плотности, в двух других группах отмечена отчетливая положительная динамика ( $p < 0,001$ ) (см.рисунок). Наиболее выраженные изменения происходили в поясничном отделе позвоночника, особенно при комбинированной терапии, где прирост от исходных значений составил +3,6%. Улучшение показателей отмечено и в проксимальном отделе бедренной кости, не достигающее, однако, критериев достоверности. По сравнению с комбинацией альфакальцидол + кальций комбинированная схема лечения привела к более значительному приросту МПК в поясничном отделе позвоночника и области варда ( $p < 0,05$ ), но не в шейке бедра и большом вертеле ( $p > 0,05$ ) (см.рисунок).

Побочные эффекты. На фоне лечения побочных реакций не наблюдалось. Это имеет принципиальное значение, поскольку объектом нашего исследования являлись больные с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Таблица 3

Динамика МПК (в % к исходному уровню по абсолютному значению)

Область исследования	1-я группа	<i>p</i>	2-я группа	<i>p</i>	3-я группа	<i>p</i>
$L_1-L_4$	-0,661±0,493	NS	+1,344±0,807	<0,05	+3,615±1,361	<0,05
<i>Neck</i>	-3,113±1,129	<0,005	+1,644±0,929	NS	+0,613±0,480	NS
<i>Ward's</i>	-0,847±0,379	NS	+2,041±0,702	NS	+4,318±2,356	NS
<i>Trochanter</i>	-1,361±0,711	<0,005	+0,953±0,707	NS	+0,521±0,441	NS

Примечание. *p* — достоверность различий с исходным состоянием МПК (до лечения), NS — отсутствие достоверных отличий.

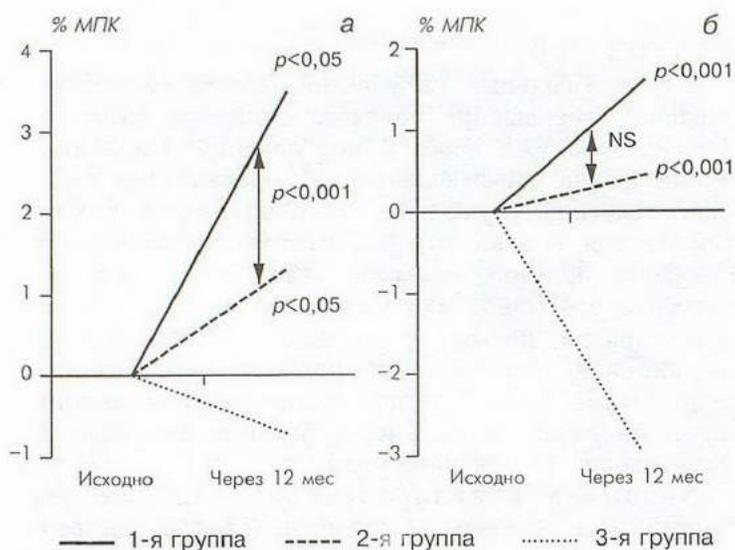


Рис. Динамика МПК (в % к исходному уровню по абсолютному значению): а — поясничный отдел позвоночника, б — шейка бедра.

### Обсуждение

ГК-индуцированный остеопороз трудно поддается лечению. Хорошим результатом является не только положительная динамика МПК, но и отсутствие отрицательной, т.е. стабилизация показателей, свидетельствующая об остановке прогрессирующей потери костной ткани. Большое значение имеет профилактика развития остеопороза у всех больных, принимающих системные ГК.

Нас интересовала тактика ведения больных с различной степенью снижения МПК. Первые 2 группы имели остеопению, но в будущем при дальнейшей постоянной ГК-терапии эти больные имели вероятность развития остеопороза, осложненного переломами скелета. Оценивались 2 метода лечения — терапия только препаратами кальция или препаратами кальция в сочетании с активным метаболитом витамина D. Задача заключалась в сравнении эффективности этих схем в предупреждении развития костных потерь. 3-я группа наиболее тяжелых больных имела большую длительность ГК-терапии и более тяжелые изменения МПК, которые соответствовали тяжелому остеопорозу. Для них была назначена комбинированная терапия, сочетавшая в себе сильные антиостеопоретические препараты различных групп.

В настоящее время считается, что препараты кальция обладают несомненной антиостеопоретической активностью и не могут рассматриваться как плацебо в процессе проведения контролируемых испытаний других антиостеопоретических препаратов [2]. Поэтому группа больных, принимавших препараты кальция, не являлась контрольной, а рассматривалась нами как отдельная группа наравне с другими.

Назначение витамина D, в частности его активной формы альфакальцидола, логично вписывается в терапию ГК-индуцированного остеопороза. Путем повышения биодоступности кальция, а также частично

за счет не прямой модуляции паратиреоидного гормона, активные метаболиты витамина D снижают увеличенную резорбцию кости остеокластами. Одновременно происходит индуцирование протеинов матрицы и факторов роста кости, усиливается функция остеобластов. Таким образом, препараты витамина D влияют на процессы резорбции костной ткани, не снижая интенсивности ее образования [1]. Следует также дополнить, что стимуляция синтеза фактора роста нервов (*NGF*) при помощи  $\alpha_1$ -гидроксилированных дериватов витамина D приводит к улучшению нервно-мышечной регуляции [1]. Это имеет немаловажное значение у больных со стероидной миопатией.

При развернутой картине остеопороза в схемы лечения обязательно включаются антирезорбтивные препараты. Выбор синтетического кальцитонина в интраназальной форме был обусловлен не только заслуженной высокой оценкой по результатам других исследований, но и безопасностью его применения для больных бронхиальной астмой. По данным некоторых исследователей, препарат не только снижает резорбцию, но и способствует костному формированию, что важно при ГК-индуцированном остеопорозе, при котором нарушена прежде всего функция остеобластов [16]. Включение в терапию анаболических стероидов способствует укреплению мышечного корсета и стимулирует костное формирование.

Обезболивающий эффект и как следствие этого повышение двигательной активности очень важны для больных с тяжелым течением бронхиальной астмы. Это позволяет избежать прогрессирования дыхательной недостаточности, связанной с иммобилизацией больных, что часто наблюдается при компрессионных переломах позвоночника, переломах ребер и других костей скелета. При лечении препаратами кальция достоверного снижения болей не получено. Обезболивающий эффект, по всей вероятности связанный со снижением костных резорбтивных процессов, отмечен при терапии альфакальцидолом в сочетании с кальцием. Наибольшая степень снижения выраженности болевого синдрома и быстрый эффект получены при комбинированной терапии за счет включения в нее синтетического лососевого кальцитонина (миакальцик). Его обезболивающее действие связано с повышением уровня эндорфинов в плазме, ингибированием синтеза простагландинов ( $E_2$ ), взаимодействием с серотонинергической и холинергической системами, а также прямым действием миакальцика на специфические рецепторы центральной нервной системы.

Существенным моментом явилось отсутствие возникновения новых остеопоретических переломов осевого и периферического скелета на фоне терапии. Больные 1-й и 2-й групп не имели в анамнезе переломов, и, учитывая исходное состояние костной ткани, вероятность их появления была достаточно низкой. Наоборот, в 3-й группе частота переломов до лечения была достаточно высокой, так что прогноз у

этих больных был довольно пессимистичным. Однако в течение годового курса лечения новые переломы не возникли, и это было наиболее важным эффектом терапии.

Предупреждение развития переломов считается основным в оценке действия антиостеопоретических препаратов. Это качественная характеристика эффективности лечения. В отношении используемых нами препаратов в настоящее время известно, что миакальцик, препараты кальция как монотерапия, так и в комбинации с витамином D снижают риск переломов скелета. К сожалению, это данные результатов контролируемых исследований по первичному, но не ГК-индуцированному остеопорозу. Так, по данным Американского национального фонда по изучению остеопороза, на фоне лечения препаратами кальция риск переломов снижается не менее чем на 10%, а у больных с дефицитом витамина D терапия препаратами кальция и витамином D приводит к его уменьшению на 30% [11]. Результаты широкомасштабного исследования *PROOF* продемонстрировали значительное снижение переломов позвонков (36%) [6] и шейки бедра (68%) [14] через 5 лет лечения миакальциком в дозе 200 МЕ/сут интраназально по сравнению с плацебо. В настоящее время продолжается исследование *QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Therapy)*, использующее все современные технологии (двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, магнитно-резонансную и компьютерную томографии, детальное гистоморфометрическое исследование) для определения качественных изменений кости в различных точках скелета под влиянием терапии миакальциком и, возможно, остеопоретической терапии в целом.

Общепризнанно мнение, что риск развития переломов связан с состоянием костной плотности. Поэтому динамике МПК в ходе терапии придается большое значение. Этот количественный метод исследования позволяет достаточно четко оценить эффективность терапии. По результатам нашего исследования прежде всего следует подчеркнуть четко выраженную отрицательную динамику МПК во всех исследуемых точках поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра на фоне терапии препаратами кальция. Статистически достоверные отличия получены не только в областях, богатых трабекулярной тканью (область большого вертела), но и кортикальной (шейка бедра). Это означает, что в отличие от менопаузального остеопороза, при котором препараты кальция достаточно эффективны [13], ГК-индуцированный хуже поддается такому лечению. Препараты кальция не способны предотвратить негативное действие ГК на костную ткань.

Хороший эффект был достигнут при сочетании терапии альфакальцидолом и препаратами кальция. Значительный прирост получен в поясничном отделе позвоночника, выявлена тенденция к увеличению МПК в проксимальном отделе бедра. Результаты исследования показывают, что эта схема может эффек-

тивно использоваться у ГК-зависимых больных с остеопенией с целью профилактики развития следующей стадии — развернутого остеопороза.

При комбинированной терапии статистически значимые изменения, как и в предыдущей группе, получены только в поясничном отделе позвоночника. Это закономерно при столь малом сроке наблюдения (12 мес). Губчатая кость, которой наиболее богаты позвонки (соотношение трабекулярной/кортикальной тканей 65/35) [5], лучше и быстрее реагирует на антирезорбтивную терапию, нежели кортикальная. Стоит еще раз заметить, что мы наблюдали больных с тяжелой бронхиальной астмой и остеопорозом, осложненным переломами. Длительность ГК-терапии и показатели МПК достоверно отличались от предшествующих групп. Несмотря на это, через год лечения прирост МПК был значительно больше, чем во 2-й группе, по поясничным позвонкам и области большого вертела. В результате применения комбинированной терапии продемонстрировано не только замедление процесса потери костной ткани, положительный прирост МПК означал подавление усиленных резорбтивных процессов и потенцирующий эффект комбинированной терапии в отношении костного формирования.

Результаты проведенного исследования имеют значение в тактике лечения больных, длительно принимающих ГК-терапию. Сочетание альфакальцидола с препаратами кальция способно предотвратить костные потери у больных до развития тяжелого остеопороза. Присоединение к этой схеме миакальцика значительно усиливает эффект терапии и позволяет применять ее у больных с осложненным остеопорозом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. Basle: EULAR Publishers; 1996.
2. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: Новые факты и гипотезы (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии 1998; 3: 42-47.
3. Adinoff A.D., Hollister J.R. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N. Engl. J. Med. 1983; 309: 265-268.
4. Als O.S., Gotfredsen A., Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. Arthr. and Rheum. 1985; 28: 369-375.
5. Avioli L.V. Clinician's manual on osteoporosis. London: Science Press; 1997.
6. Chestnut C.H., Silverman S.L. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture Study. Am. J. Med. 2000; 109: 267-276.
7. Gulko P.S., Mulloy A.L. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. Clin. Exp. Rheumatol. 1996; 14 (2): 199-206.
8. Kanis J.A., Pitt F.A. Epidemiology of osteoporosis. Bone 1992; 13: S7-S15.
9. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann. Intern. Med. 1990; 112 (5): 352-364.
10. McLeod J.F. Osteoporosis, cytokines, and glucocorticoids. Allergy Proc. 1993; 14 (5): 363-364.

11. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.* 1998; 8 (suppl.4): 31–35.
12. Reddy B.M., Villar M.E., Silverman B.A. et al. Osteoporosis among adult asthma patients receiving chronic glucocorticoid therapy [abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 290.
13. Scopasaca F., Horowitz M., Wishart J.M. et al. Calcium supplementation suppress bone resorption in early postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1998; 62: 8–12.
14. Silverman S.L., Chesnut C., Baylink D. et al. In: 4-th Miacalcic expert meeting. Athens, 2001. 45–47.
15. Van Sta T.P., Leafkrens H.G.M., Abenheim L. et al. Use of corticosteroids and risk of vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 993–1000.
16. Wallach S., Rousseau G., Martin L., Azria M. Effects of calcitonin on animal and in vitro models of skeletal metabolism. *Bone* 1999; 25 (3): 509–516.
17. Walsh L.J., Wong C.A., Pringle M. et al. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 344–346.

Поступила 07.06.02

© БАРЛАМОВ П.Н., 2003

УДК 616.248-06:[616.33-008.17-031:611.329]

*П.Н.Барламов*

## ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Пермская государственная медицинская академия

GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX

*P.N.Barlamov*

Summary

Fifteen patients with endogenous moderate bronchial asthma (BA) were examined. Clinical, esophagoscopic, and radiological features of gastro-esophageal reflux (GER) were evaluated. We applied the modified test of B.Kh.Vasilenko (1971) to reveal esophageal-bronchial reflux. A rubber probe was brought into the medium one third of the esophagus through the nose, then 0.9% saline solution 0.1 N hydrochloric acid solution were infused drop by drop gradually during 30 min each via the probe. The solution portions were previously warmed up to 37°C. The infusion rate was 20 to 30 drops for a minute. The forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>) was measured each 10 min of the infusion procedure. The GER signs were revealed in 40% of all the cases. The GER rate in BA depended on the disease length. The intraesophageal infusion of the hydrochloric acid solution increased the bronchial obstruction in patients with GER signs and the infusion of the saline solution reduced it in all the BA patients.

Резюме

Обследовано 15 добровольцев больных бронхиальной астмой (БА) эндогенной формы средней тяжести. Оценивалась клиническая, эзофагоскопическая и рентгенологическая картина гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Для определения пищеводно-бронхиального рефлюкса мы использовали модифицированную пробу В.Х.Василенко (1971). Трансназально до уровня средней трети пищевода вводили резиновый зонд, затем через него в течение 30 мин капельно инсталлировали 0,9% раствор NaCl, после чего еще в течение 30 мин — 0,1 N раствор соляной кислоты. Растворы предварительно подогревали до 37°C. Скорость инфузии составляла 20–30 капель в минуту. Объем форсированного выдоха (FEV<sub>1</sub>) измерялся каждые 10 мин инсталляции. В 40% случаев выявлены симптомы ГЭР. Частота ГЭР при БА зависела от длительности болезни. У больных с признаками ГЭР инсталляция HCl в пищевод усиливала бронхиальную обструкцию, а инсталляция физиологического раствора NaCl уменьшала ее у всех больных БА.

В последние годы большой интерес привлекает к себе проблема гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) при бронхиальной астме (БА). С одной стороны, эта патология часто встречается при данном заболевании, с другой — существуют исследования, которые свидетельствуют об отягчающем влиянии ГЭР на течение БА [1–4].

Одним из механизмов отягощения БА считается триггерное воздействие ГЭР со слизистой оболочки пищевода на развитие приступов БА. Считается, что эзофагеальные рецепторы, реагируя на заброс желудочного содержимого, активируют рефлекторную дугу: вагусные афферентные волокна—ядро вагуса—эффektorные волокна [1]. Клиническими проявлениями