##### *На правах рукописи*

## **АБДУЛМАНАПОВА**

## **ДЖАРИЯТ НАБИЕВНА**

**Бронхообструктивные заболевания**

**у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их лечение**

**14.01.04 – внутренние болезни**

###### А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание учёной степени**

**кандидата медицинских наук**

### **Махачкала**

### **2013**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования

«Дагестанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор **Чамсутдинов Наби Умматович**

**Официальные оппоненты: Эседов Эсед Мутагирович,**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 3 ГБОУ ВПО «Дагестанская госмедакадемия» МЗ РФ;

**Эльдарханова Айшат Ильясовна,** кандидат медицинских

наук, врач отделения кардиологии № 1 Республиканской Клинической больницы МЗ РД.

**Ведущая организация:** ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России».

Защита диссертации состоится 19 декабря 2013 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д.208.025.01 в ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ (367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл.им. В.И. Ленина, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ (г. Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1).

Автореферат разослан 8 ноября 2013 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор **М.Р. Абдуллаев**

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации.** На начало XXI века пришелся пик роста во всем мире гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Симптомы заболевания, как показывают эпидемиологические исследования, выявляются у 21-40% взрослого населения США и жителей Западной Европы (Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. и др., 2006; Трухманов А.С., 2008; Dent J, El-Serag H.B., Wallander M.A., 2005; Abubakr A. Bajwa, Faisal Usman, Vinny Samuel et al., 2011). По данным многоцентрового исследования АРИАДНА основной симптом заболевания – изжога выявляется у 59,7% россиян, из них у 22,7% − не реже 2–3 раз в неделю и у 16% − ежедневно (Исаков В.А., Морозов С. В., Ставраки Е.С. и др., 2008). Распространенность ГЭРБ, по данным российского многоцентрового исследования МЭГРЕ, варьирует в разных городах России от 11,6 до 23,6% (Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др., 2011).

Заболевание приводит к развитию ряда внепищеводных проявлений, среди которых на первый план выходят дыхательные. При этом в воспалительный процесс вовлекаются как верхние, так и нижние дыхательные пути, что нередко приводит к бронхообструктивным заболеваниям (рефлюкс-индуцированная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2005; Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. и др., 2007; Harding S.M., 2003; Morehead R.S., 2009;  [Gaude](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=%20Gaude%20GS%5Bauth%5D) G.S., 2009; Terada K., Muro S., Ohara T. et al., 2010; Roenigk L.B., Harding S.M., 2012).

Выделяют следующие возможные механизмы развития бронхообструктивных нарушений у пациентов с ГЭРБ: раздражение рефлюксатом нервных окончаний в стенке пищевода и стимуляция вагусных его рецепторов, микроаспирация и реже макроаспирация рефлюксата в бронхиальное дерево, повреждение рефлюксатом слизистой оболочки бронхов с развитием в нем вагус-опосредованного воспаления (Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. с соавт.,2007; Field SK., 2001; Harding SM., 2003; [Gaude](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=PubMed&term=%20Gaude%20GS%5Bauth%5D) G.S., 2009).

Рядом ученых доказан положительный эффект антирефлюксной терапии как на проявления ГЭРБ, так и на бронхообструктивные нарушения, что предполагает участие ГЭРБ в их развитии (Маев И.В., Бусарова Г.А., Самсонова А.А., 2003; Бурков С.Г., Алексеева Е.Л., Юренев Г.П. и др., 2007; Kristi M. Isaac, 2009; Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. 2009; Kiljander T.O., Junghard O., Beckman O. et al., 2010).

В то же время на сегодняшний день недостаточно изучены частота и особенности клинического течения бронхообструктивных заболеваний у пациентов с ГЭРБ, а также недостаточно разработаны методы их диагностики и лечения. Это определяет целесообразность дальнейшего изучения роли ГЭРБ в развитии бронхобструктивных нарушений и разработки методов их ранней диагностики и терапевтической коррекции.

Работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО «ДГМА» МЗ РФ. Номер госрегистрации темы диссертации 01201365625.

**Цель исследования:** изучить особенности бронхообструктивных нарушений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью для совершенствования их лечения и профилактики.

**Задачи исследования**:

1. Изучить частоту и характер поражения нижних дыхательных путей у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
2. Установить наличие связи между показателями ультразвукового исследования пищевода и основными эзофагеальными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
3. Определить связь между спирометрическими показателями бронхиальной проходимости, основными эзофагеальными симптомами и показателями ультразвукового исследования пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
4. Разработать рациональные схемы лечения бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

**Научная новизна результатов исследования**. Установлено, что у пациентов с ГЭРБ укорачивается абдоминальный отдел пищевода и увеличиваются диаметр пищевода на уровне пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), толщина стенки пищевода и ширина его просвета. Впервые выявлена достоверная прямая средняя корреляционная связь между показателями УЗИ пищевода и эзофагеальными симптомами ГЭРБ.

Впервые у пациентов с ГЭРБ выявлена достоверная средняя прямая корреляционная связь между спирометрическими показателями бронхиальной проходимости, основными эзофагеальными симптомами ГЭРБ и показателями УЗИ пищевода.

Установлено, что включение антирефлюксной терапии с использованием препарата ланзопразол в лечение пациентов БА и ХОБЛ, ассоциированных с ГЭРБ, приводит к более раннему исчезновению легочных симптомов заболеваний и более значимому приросту показателей бронхиальной проходимости в сравнении с пациентами, не получавшими антирефлюксную терапию.

Впервые установлено, что обязательное включение атровента в традиционную терапию БА и ХОБЛ, ассоциированных с ГЭРБ, приводит к более раннему исчезновению легочных симптомов и значимому улучшению бронхиальной проходимости в сравнении с пациентами, не получавшими его.

**Практическая значимость результатов исследования**. Показано, что всем пациентам с ГЭРБ необходимо комплексное обследование нижних дыхательных путей с целью раннего выявления бронхообструктивных заболеваний, что позволяет своевременно начать лечебные и профилактические мероприятия.

УЗИ пищевода может использоваться как скрининговый неинвазивный метод исследования, позволяющий своевременно диагностировать ГЭРБ. При выявлении у пациентов ультразвуковых критериев ГЭРБ необходимо целенаправленное исследование бронхолегочного аппарата.

Разработанные нами критерии диагностики бронхообструктивных нарушений у пациентов с ГЭРБ могут использоваться в практической работе терапевтов и врачей смежных специальностей – пульмонологов, гастроэнтерологов и других.

В лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями (БА и ХОБЛ), ассоциированных с ГЭРБ, необходимо использовать комплексную терапию с обязательным включением к традиционной терапии бронхобструктивных заболеваний М-холиноблокаторов. С этой целью может быть использован атровент.

У пациентов с БА и ХОБЛ, ассоциированных с ГЭРБ, наряду с традиционной противовоспалительной и бронхолитической терапией, необходимо также проведение антирефлюксной терапии. С этой целью может быть использован ингибитор протонной помпы ланзопразол.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. У 13,3% больных с ГЭРБ выявлены заболевания нижних дыхательных путей, из них у 9,4% - ХОБЛ и у 3,9% - БА.
2. У пациентов с ГЭРБ по данным УЗИ пищевода укорачивается длина абдоминального отдела пищевода и увеличиваются диаметр пищевода на уровне ПОД, толщина стенки пищевода, ширина его просвета. Показатели УЗИ пищевода достоверно коррелируют с симптомами ГЭРБ.
3. Спирометрические показатели бронхиальной проходимости достоверно коррелируют с симптомами ГЭРБ и показателями УЗИ пищевода.
4. В лечении пациентов с БА и ХОБЛ, ассоциированными с ГЭРБ, целесообразно проводить терапию с обязательным включением атровента к пролонгированным ингаляционным β2 - агонистам и кортикостероидам.
5. У пациентов с БА и ХОБЛ, ассоциированных с ГЭРБ, на фоне лечения основного легочного заболевания необходимо проведение антирефлюксной терапии, которая сокращает сроки исчезновения легочных симптомов заболевания и значительно улучшает бронхиальную проходимость. Хорошо зарекомендовал себя ингибитор протонной помпы ланзопразол.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.** Автором осуществлялось планирование диссертации, разработка первичных учетных документов, набор фактического материала. Соискатель проводила обследование и лечение всех больных, анализированных в диссертации. Разработаны и внедрены в практику ультразвуковые критерии диагностики ГЭРБ. Определены критерии ранней диагностики бронхообструктивных заболеваний у пациентов с ГЭРБ и разработаны схемы их лечения. Доля участия автора в наборе материала – более 85%, а в обобщении и анализе материала – до 100%. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, проведена статистическая обработка полученных результатов.

**Апробация результатов исследования**. Основные положения диссертации доложены на Республиканской научно-практической конференции «Практические вопросы современной пульмонологии» (Махачкала, 2006), III Республиканской научно-практической конференции «Проблемы пульмонологии: современные подходы к диагностике и лечению обструктивных заболеваний легких» (Махачкала, 2008), V Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2010), Всероссийской научно-практической конференции «Практические вопросы современной пульмонологии» (Махачкала, 2010), Международной конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Таиланд, 2010), VI Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии, гастроэнтерологии и гепатологии» (Махачкала, 2013), 61-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных (Махачкала, **2013).**

Апробация работы проведена на межкафедральной научной конференции сотрудников кафедр факультетской терапии, внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ДГМА» МЗ РФ и Махачкалинской больницы ФГБУЗ «ЮОМЦ ФМБА России» 31.05.2013 г. в г. Махачкала (протокол №3).

**Внедрение результатов работы в клиническую практику и учебный процесс.** Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в практическую деятельность Махачкалинской больницы ФГБУЗ «ЮОМЦ ФМБА России» (367000, г.Махачкала, ул. Пархоменко, 60а).

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедрах факультетской терапии и патологической физиологии ГБОУ ВПО «ДГМА» МЗ РФ. (367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1), о чем имеются акты внедрения.

**Публикации**. По материалам диссертации опубликованы 21 работа, в том числе 4 статьи в журнале, рекомендованном ВАК МОН РФ: «Перспективы науки» (2013 − №3 − С.7-10), «Современные проблемы науки и образования» (2013 − №2. URL: [www.science-education.ru/108-8611](http://www.science-education.ru/108-8611)), «Фундаментальные исследования» (2013 − №5, ч.1. – С.13-16), «Глобальный научный потенциал» (2013 − №10 − С.7-9). Получены удостоверения на 3 рационализаторских предложения.

**Объем и структура диссертации**. Диссертация изложена на 132 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 208 источников, в том числе отечественных - 97 и иностранных - 111. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 20 рисунками.

Содержание работы. Материалы и методы исследования

Всего обследовано 211 больных, из них 127 пациентов (69 женщин и 58 мужчин, средний возраст – 37,6±1,2) с ГЭРБ, у которых ранее не выявлялись хронические заболевания дыхательных путей; 54 пациента БА, ассоциированной с ГЭРБ (35 женщин и 19 мужчин, средний возраст – 47,2±1,4), и 30 пациентов ХОБЛ, ассоциированной с ГЭРБ (14 женщин и 16 мужчин, средний возраст – 47,1±1,7), находившихся на лечении в Махачкалинской больнице ФГБУЗ «ЮОМЦ ФМБА России» в 2010-2013 гг. Контрольной группой послужили 15 здоровых добровольцев (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст – 21,1±0,4 лет).

**Критерии включения** **пациентов в исследование**: эндоскопически позитивная форма ГЭРБ, добровольное письменное информированное согласие на проведение исследований и лечение, возраст от 18 до 65 лет, готовность следовать предписаниям врача.

**Критерии исключения** **пациентов из исследования**: отказ от участия в исследовании, участие в любом другом исследовании, беременные и кормящие женщины, индивидуальная непереносимость препаратов, курение, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, органические заболевания мозга, почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания и др.

**Критерии выхода** **пациентов из исследования**: нанесение вреда при продолжении исследования, появление побочных действий лекарственных средств, решение прекратить участие в исследовании, несоблюдение режима приема лекарственных препаратов, появление в процессе исследования критериев исключения.

Всем больным проводились общеклинические лабораторные (общие анализы крови, мокроты, мочи, кала) и инструментальные исследования: ЭКГ, рентгенография легких, УЗИ пищевода, эзофагогастродуоденоскопия, исследование ФВД.

УЗИ пищевода выполнялось на ультразвуковом сканере «Aloka SSD 4000» (Япония). Изучались в миллиметрах: длина абдоминального отдела пищевода, диаметр пищевода на уровне ПОД, толщина стенки и ширина просвета пищевода.

Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась с использованием гибкого эзофагогастродуоденоскопа производства Olympus (Япония). При постановке диагноза ГЭРБ использовалась классификация Savary Miller (1978г). Выраженность наиболее часто встречавшихся клинических симптомов ГЭРБ, ХОБЛ и БА определялась по 5-балльной шкале Likert.

Исследование ФВД проводилось на компьютерном полиспирометре «Этон – 01-02» (Россия). Изучались: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких выдоха (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), отношение ОФВ1/ЖЕЛ, отношение ОФВ1/ФЖЕЛ, пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), мгновенная объемная скорость в момент достижения 25% объема ФЖЕЛ (МОС25), 50% объема ФЖЕЛ (МОС50) и 75% объема ФЖЕЛ (МОС75), средняя объемная скорость в интервалах между 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75) и 75-85% ФЖЕЛ (СОС75-85).

**Статистическая обработка результатов исследования** проведена с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Определялись: средняя арифметическая (М), стандартное отклонение (+SD), ошибка средней арифметической (+m). Для непараметрических количественных данных определялись: медиана, квартили, 25 и 75% процентили. Достоверность различий при нормальном распределении определялась с помощью критерия Стьюдента (t), при непараметрическом распределении с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при Р<0,05. Для определения силы связи между анализируемыми признаками проводился корреляционный анализ Спирмена.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**1. Клинико-функциональное состояние верхних отделов**

**желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей**

**у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

Клинико-функциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей изучалось у 127 пациентов с ГЭРБ, у которых ранее не выявлялись хронические заболевания дыхательных путей. У 89,7% исследованных пациентов выявлялась изжога, у 56,7% − отрыжка (в том числе кислая отрыжка – у 26,8%), у 38,6% − горечь во рту, у 28,3% − срыгивание и у 18,9% − дисфагия. Эпигастральная боль встречалась у 87,4% больных, чувство переполнения в верхней половине живота после еды − у 26,7%, тошнота − у 18,1%. Реже имели место рвота − у 9,4%, одинофагия − у 2,4%, сухость во рту, слюнотечение, халитоз − у 1,6% больных соответственно.

*Таблица 1.*

**Результаты ультразвукового исследования пищевода у пациентов**

**с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (М±m, мм)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Здоровые  добровольцы (n=15) | | Пациенты с ГЭРБ (n=127) | |
| M+m | 95% ДИ  (от и до) | M+m | 95% ДИ  (от и до) |
| Длина абдоминальногоотдела пищевода | 20,7±0,7 | 20,3-21,1 | 14,3±0,3\* | 13,7-14,9 |
| Диаметр на уровне ПОД | 9,6±0,5 | 8,5-10,7 | 12,6±0,2\* | 12,2-13 |
| Толщина стенки пищевода | 2,6±0,1 | 2,3-2,9 | 3,6±0,04\* | 3,5-3,7 |
| Ширина просвета пищевода | 5,7±0,5 | 4,7-6,7 | 7±0,1\* | 6,7-7,3 |

**Примечание:** ДИ-доверительный интервал; \*- Р<0,01 в сравнении с контролем.

При УЗИ пищевода у пациентов с ГЭРБ по сравнению со здоровыми добровольцами отмечалось достоверное укорочение длины абдоминального отдела пищевода и увеличение диаметра пищевода на уровне ПОД, толщины стенки пищевода и ширины его просвета (табл.1). При этом выявлена средняя прямая корреляционная связь между симптомами ГЭРБ и показателями УЗИ пищевода (табл. 2).

*Таблица 2.*

**Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между основными клиническими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и показателями трансабдоминального ультразвукового исследования пищевода**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптомы | Длина абдоминального отдела | Диаметр пищевода | Толщина стенки | Ширина просвета |
| Изжога | 0,325\*\*\* | 0,387\*\*\* | 0,327\*\*\* | 0,430\*\*\* |
| Отрыжка | 0,386\*\*\* | 0,370\*\* | 0,343\*\* | 0,500\*\*\* |
| Горечь | 0,438\*\* | 0,439\*\* | 0,452\*\* | 0,480\*\*\* |
| Срыгивание | 0,361\* | 0,479\*\* | 0,374\* | 0,400\*\* |

**Примечание:** \*- Р<0,05; \*\*- Р<0,01; \*\*\*- Р<0,001.

Таким образом, УЗИ позволяет получить достоверную информацию о состоянии пищевода. Основными УЗИ показателями наличия ГЭРБ являются: укорочение длины абдоминального отдела пищевода и увеличение диаметра пищевода на уровне ПОД, толщины стенки пищевода и ширины его просвета. Указанные показатели достоверно коррелируют с симптомами ГЭРБ, что подтверждает их диагностическую ценность.

*Таблица 3.*

**Показатели ФВД у пациентов с ГЭРБ по данным спирометрических исследований [% от должных величин (M+m)]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Здоровые  добровольцы (n=15) | Больные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (n=127) | Р  (по Манна-Уитни) |
| ЖЕЛвд | 90,6±2,7 | 91,5±1,3 | 0,532 |
| ФЖЕЛвыд | 101,5±2,8 | 97,6±1,2 | 0,193 |
| ОФВ1 | 103,2±2,4 | 93,7±1,1 | 0,004 |
| ОФВ1/ФЖЕЛвыд | 101,9±1,2 | 96,2 ± 0,7 | 0,001 |
| ПОС | 114±5,6 | 97,2±1,6 | 0,002 |
| МОС75 | 101,9±4 | 80,9±2,3 | 0,000 |
| МОС50 | 103,9±4,8 | 92,4±1,7 | 0,094 |
| МОС25 | 105,6±3,7 | 99±1,6 | 0,163 |
| СОС25-75 | 105,8±3,7 | 95±1,9 | 0,031 |
| СОС75-85 | 131,4±6,6 | 111,1±3,7 | 0,006 |

Среди респираторных симптомов ГЭРБ выявлялись: кашель – у 12,6% больных, мокрота - у 4,7%, экспираторная одышка – у 5,5%, дискомфорт и чувство стеснения в грудной клетке, эпизоды свистящего дыхания, дистанционные хрипы и заложенность носа - у 1,6% больных соответственно, насморк и приступы удушья – у 0,8% больных соответственно. Хрипы при аускультации выслушивались у 4,7% больных, при этом сухие жужжащие и свистящие хрипы − у 1,6% больных соответственно, влажные мелкопузырчатые хрипы − у 0,8% больных.

Спирометрические исследования показали, что в сравнении со здоровыми лицами у пациентов с ГЭРБ отмечались достоверно более низкие показатели бронхиальной проходимости (табл. 3). При анализе легочной симптоматики и спирометрических исследований у 9,4% пациентов с ГЭРБ диагностирована ХОБЛ, а у 3,9% − БА.

Изучалась возможная корреляционная связь между показателями ФВД, симптомами ГЭРБ и показателями УЗИ пищевода (табл. 4). При этом выявлена статистически значимая средняя прямая корреляционная связь между показателями бронхиальной проходимости, симптомами ГЭРБ (изжогой и отрыжкой) и показателями УЗИ пищевода (длиной абдоминального отдела, диаметром, толщиной стенки и шириной просвета пищевода).

*Таблица 4.*

**Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между показателями ФВД, симптомами ГЭРБ и показателями УЗИ пищевода**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показа-тели ФВД | Симптомы ГЭРБ | | Показатели УЗИ-пищевода | | | |
| Изжога | Горечь во рту | Длина абдоминального отдела | Диаметр пищевода | Толщина стенки | Ширина просвета |
| ЖЕЛ | 0,125 | 0,024 | 0,233 | 0,07 | 0,193\* | 0,029 |
| ФЖЕЛ | 0,310\* | 0,327\* | 0,307\* | 0,345\* | 0,096 | 0,341 |
| ОФВ1 | 0,350\* | 0,356\* | 0,455\* | 0,402\* | 0,155 | 0,526\* |
| ОФВ1/  ФЖЕЛ | 0,303\* | 0,358\* | 0,112 | 0,303\* | 0,271\* | 0,053 |
| ПОС | 0,401\* | 0,309\* | 0,324\* | 0,322\* | 0,16 | 0,374\* |
| МОС75 | 0,567\* | 0,325\* | 0,357\* | 0,472\* | 0,3\* | 0,414\* |
| МОС50 | 0,432\* | 0,301\* | 0,395\* | 0,338\* | 0,178\* | 0,398\* |
| МОС25 | 0,336\* | 0,335\* | 0,301\* | 0,333\* | 0,172 | 0,372\* |
| СОС25-75 | 0,472\* | 0,401\* | 0,322 | 0,311\* | 0,208\* | 0,335\* |
| СОС75-85 | 0,380\* | 0,333\* | 0,492 | 0,307\* | 0,311\* | 0,369\* |

**Примечание:** \*- Р<0,05.

**2. Лечение бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных**

**с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.**

Проведенные нами исследования подтверждают тесную связь между ГЭРБ и бронхообструктивными нарушениями, что определяет целесообразность разработки схем лечения бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных с ГЭРБ. С этой целью нами исследовано 54 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением экзогенной формы БА, ассоциированной с изолированной формой ГЭРБ и 30 пациентов со II стадией ХОБЛ, ассоциированной с изолированной формой ГЭРБ.

**2.1. Лечение бронхиальной астмы, ассоциированной**

**с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

Больные были распределены на три группы методом рандомизации с использованием таблиц случайных чисел. Пациенты первой группы (7 мужчин и 11 женщин, средний возраст − 47,8±2,3 лет) получали пролонгированные ингаляционные β2-агонисты (сальметерол, формотерол) и кортикостероиды (будесонид, флутиказон). Пациенты второй группы (6 мужчин и 12 женщин, средний возраст − 44,7±2,4 лет) получали пролонгированные ингаляционные β2-агонисты, ингаляционные кортикостероиды и антирефлюксную терапию (мероприятия по изменению образа жизни и ланзопразол в дозе 60 мг/сутки в два приема). Пациенты третьей группы (6 мужчин и 12 женщин, средний возраст − 49,3±2,7 лет) получали антиастматическую терапию (пролонгированные ингаляционные β2-агонисты и ингаляционные кортикостероиды), усиленный М-холиноблокатором атровент и антирефлюксную терапию (мероприятия по изменению образа жизни и ланзопразол в дозе 60 мг/сутки в два приема). Атровент назначался в виде дозированного аэрозоля (1доза/0,021 мг) по 2 дозы 4 раза в день.

*Таблица 5*

**Динамика легочных симптомов астмы на фоне лечения в исследуемых группах больных (в баллах)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | До лечения | | Дни лечения | | | |
| 3 | 7 | 10 | 14 |
| Первая группа (n=18) | | | | | | |
| Приступы удушья | 3,7±0,1 | | 2,4±0,3\* | 1,6±0,2\* | 1,1±0,2\* | 0,7±0,2\* |
| Кашель | 2,9±0,2 | | 2±0,2\*\* | 1,4±0,1\* | 1,2±0,1\* | 1±0,1\* |
| Мокрота | 3,5±0,1 | | 2,9±0,1\* | 1,4±0,1\* | 0,8±0,1\* | 0,6±0,1\* |
| Экспираторная одышка | 3,2±0,2 | | 2,5±0,1\*\* | 1,9±0,2\* | 1,1±0,1\* | 0,7±0,1\* |
| Сухие свист. хрипы | 3,4±0,1 | | 3,1±0,1\*\*\* | 2,1±0,1\* | 1±0,1\* | 0,8±0,1\* |
| Суммарное количество баллов | 16,7±0,5 | | 12,9±0,5\* | 8,5±0,5\* | 5,2±0,4\* | 3,8±0,3\* |
| Вторая группа (n=18) | | | | | | |
| Приступы удушья | 3,7±0,1 | | 2±0,2\*$ | 1,1±0,1\* | 0,7±0,1\* | 0,4±0,1\* |
| Кашель | 2,9±0,2 | | 1,5±0,1\*$ | 1±0,1\*$ | 0,8±0,1\*$ | 0,6±0,1\*$ |
| Мокрота | 3,6±0,1 | | 2,4±0,1\* | 1,1±0,1\* | 0,6±0,1\* | 0,3±0,1\* |
| Экспираторная одышка | 3,2±0,2 | | 2,1±0,1\* | 1,6±0,1\* | 0,8±0,1\* | 0,5±0,1\* |
| Сухие свист. хрипы | 3,5±0,1 | | 2,8±0,1\* | 1,8±0,1\* | 0,8±0,1\* | 0,6±0,1\* |
| Суммарное количество баллов | 16,8±0,4 | | 10,8±0,3\*$ | 6,6±0,2\*$ | 3,8±0,2\*$ | 2,5±0,2\*$ |
| Третья группа (n=18) | | | | | | |
| Приступы удушья | 3,6±0,1 | 1,6±0,2\*$ | | 0,9±0,2\*$ | 0,5±0,1\*$ | 0,2±0,1\*$ |
| Кашель | 3±0,2 | 1,3±0,1\*$ | | 0,8±0,1\*$ | 0,6±0,1\*$ | 0,4±0,1\*$ |
| Мокрота | 3,5±0,1 | 1,9±0,1\*$# | | 0,8±0,1\*$ | 0,4±0,1\*$ | 0,2±0,1\*$ |
| Экспираторная одышка | 3,3±0,2 | 1,9±0,1\*$ | | 1,4±0,1\*$ | 0,6±0,1\*$ | 0,3±0,1\*$ |
| Сухие свист. хрипы | 3,4±0,1 | 2,5±0,1\*$# | | 1,4±0,1\*$# | 0,6±0,1\*$ | 0,4±0,1\*$ |
| Суммарное количество баллов | 16,7±0,4 | 9,2±0,4\*$# | | 5,4±0,2\*$ | 2,7±0,2\*$# | 1,6±0,2\*$# |

**Примечание:** \*-P<0,001 по сравнению с исходной; \*\*-P<0,01 по сравнению с исходной; \*\*\*-P<0,05 по сравнению с исходной; $-P<0,05 по сравнению с первой группой; #-P<0,05 по сравнению со второй группой.

На фоне лечения во всех группах отмечалось достоверное уменьшение частоты приступов удушья, тяжести легочных симптомов (приступов удушья, кашля, мокроты, одышки) уменьшение и/или исчезновение сухих хрипов. При этом подключение антирефлюксной терапии пациентам второй и третьей групп статистически значимо улучшило результаты лечения астмы и привело к более значимому снижению тяжести течения легочных его проявлений. Более рациональной и эффективной в плане купирования и снижения легочных проявлений астмы оказалась подобранная для пациентов третьей группы схема лечения, в которой антиастматическая терапия была усилена атровентом (табл. 5).

Динамика спирометрических показателей на фоне лечения представлена в таблице 6. Во всех группах больных к концу лечения отмечался достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости. В то же время в сравнении с пациентами первой группы у пациентов второй и третьей групп, которым проводилась антирефлюксная терапия, отмечался более значимый прирост показателей бронхиальной проходимости. Однако более эффективной была терапия в третьей группе больных, у которых антиастматическая терапия была усилена атровентом.

*Таблица 6.*

**Динамика показателей ФВД на фоне лечения у обследованных больных [% от должных величин (M+m)]**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | |
| До  лечения | После лечения | До  лечения | После лечения | До  лечения | После лечения |
| ЖЕЛ | 73,5±4,3 | 79,1±3,4 | 71,9±3,3 | 82,2±1,8\* | 76,0±4,4 | 87,8±3,1\* |
| ФЖЕЛ | 75,2±5,1 | 84,9±3,2 | 72,1±4,2 | 89,7±2,2\* | 75,1±5,3 | 95,5±4,6\* |
| ОФВ1 | 56,2±5,0 | 75,7±2,8\* | 54,5±3,4 | 81,5±1,6\* | 57,5±5,7 | 92,3±3,6\* |
| ОФВ1/ЖЕЛ | 74,9±4,5 | 96,6±2,7\* | 76,9±4,9 | 98,9±3,3\* | 74,1±5,0 | 105,6±3,7\* |
| ОФВ1/ФЖЕЛ | 72,1±3,8 | 89,2±2,5\* | 76,8±3,3 | 90,5±1,7\* | 76,1±3,9 | 96,7±2,0\* |
| ПОС | 58,5±5,8 | 71,5±3,7\* | 53,1±4,1 | 74,5±3,2\* | 59,5±6,8 | 89,2±4,5\* |
| МОС75 | 27,7±3,7 | 54,2±4,5\* | 27,1±2,9 | 62,0±2,4\* | 32,9±4,8 | 84,5±3,8\* |
| МОС50 | 35,3±5,6 | 67,8±4,4\* | 32,5±2,9 | 72,2±3,1\* | 41,8±7,3 | 89,1±4,5\* |
| МОС25 | 44,9±7,0 | 71,8±4,1\* | 43,9±4,1 | 76,5±3,1\* | 52,7±8,7 | 91,2±5,0\* |
| СОС25-75 | 35,2±5,7 | 68,9±4,8\* | 32,6±2,9 | 75,5±2,5\* | 42,2±7,3 | 96,3±4,4\* |
| СОС75-85 | 43,7±5,9 | 80,2±7,2\* | 36,7±3,9 | 88,6±5,4\* | 52,5±6,3 | 128,4±5,9\* |

**Примечание:** \*Р -<0,05 по сравнению с исходными данными (по Манна-Уитни)

**2.2. Лечение хронической обструктивной болезни легких,**

**ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

Больные были распределены на 2 группы методом рандомизации с использованием таблиц случайных чисел. В первой группе лечение было проведено 15 больным (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст − 47±1,4), во второй – также 15 больным (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст − 44,1±2,8). В обеих группах проводилось традиционное лечение ХОБЛ, с использованием атровента, пролонгированных ингаляционных β2-агонистов (формотерол, сальметерол) и ингаляционных кортикостероидов (будесонид, флутиказон). Пациентам второй группы на фоне традиционной терапии ХОБЛ, проводилась антирефлюксная терапия, которая включала в себя мероприятия по изменению образа жизни и ланзопразол в дозе 60 мг/сутки в два приема.

Динамика легочных симптомов ХОБЛ на фоне лечения в исследуемых группах больных представлена в таблице 7. На фоне лечения в обеих группах больных выявлялось статистически значимое уменьшение количества кашля, мокроты, одышки и сухих хрипов. В то же время подключение антирефлюксной терапии у пациентов второй группы привело к более значимой динамике легочных проявлений заболевания.

*Таблица 7*

**Динамика легочных симптомов хронической обструктивной болезни легких на фоне лечения в исследуемых группах больных (в баллах)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Первая группа (n=15) | | Вторая группа (n=15) | |
| До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Кашель | 3,3±0,1 | 1,9±0,1\* | 3,4±0,1 | 1,4±0,1\* |
| Мокрота | 3,5±0,1 | 1,9±0,2\* | 3,6±0,1 | 1,3±0,1\* |
| Экспираторная одышка | 3,4±0,2 | 2,4±0,1\* | 3,5±0,1 | 1,8±0,1\* |
| Сухие свистящие хрипы | 2,9±0,2 | 1,6±0,2\* | 2,9±0,2 | 1,5±0,1\* |
| Суммарное количество баллов | 13,2±0,3 | 7,9±0,3\* | 13,5±0,2 | 5,9±0,2\* |

**Примечание:** \*P<0,001 по сравнению с исходной (по Манна-Уитни).

В обеих группах больных на фоне лечения отмечался достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости. В то же время включение у пациентов второй группы к лечению антирефлюксной терапии привело к более выраженному приросту показателей бронхиальной проходимости к концу лечения (табл.8).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у пациентов с ГЭРБ, довольно часто встречаются бронхообструктивные заболевания. При этом, на фоне основного заболевания клиническая картина их на ранних этапах развития может ничем не проявляться или протекать с маловыраженной симптоматикой. Для раннего выявления дыхательных проявлений ГЭРБ необходимо целенаправленное исследование всех пациентов с ГЭРБ независимо от наличия и отсутствия у них респираторных симптомов. Всем пациентам с эзофагеальными симптомами ГЭРБ необходимо проводить ультразвуковое и эндоскопическое исследование пищевода, а также спирометрию.

*Таблица 8.*

**Динамика показателей ФВД на фоне лечения у обследованных больных ХОБЛ [% от должных величин (M+m)]**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **1-я группа** | | **2-я группа** | |
| **До**  **лечения** | **После лечения** | **До**  **лечения** | **После лечения** |
| ЖЕЛ | 82,8±2,6 | 86,1±2,4 | 84,5±4,2 | 89,6±3,7 |
| ФЖЕЛ | 89,1±2,6 | 87,2±3,4 | 81,6±4,6 | 86,3±3,0 |
| ОФВ1 | 71,9±2,0 | 78,1±2,1\* | 69,0±3,0 | 79,1±2,2\* |
| ОФВ1/ЖЕЛ | 87,6±2,9 | 91,1±2,9 | 82,0±2,7 | 88,5±3,1 |
| ОФВ1/ФЖЕЛ | 81,1±2,0 | 90,5±2,5\* | 85,0±2,2 | 91,3±2,2 |
| ПОС | 69,8±3,0 | 83,7±3,5\* | 67,2±2,4 | 87,3±3,6\* |
| МОС75 | 38,1±1,8 | 51,6±3,5\* | 38,1±3,8 | 53,8±4,1\* |
| МОС50 | 51,2±4,1 | 66,8±4,2\* | 53,9±4,3 | 71,6±3,3\* |
| МОС25 | 60,3±4,4 | 76,9±4,0\* | 62,1±3,2 | 82,6±3,6\* |
| СОС25-75 | 50,9±2,8 | 68,2±3,2\* | 52,7±3,9 | 69,0±3,7\* |
| СОС75-85 | 53,2±3,6 | 73,2±5,4\* | 56,1±6,0 | 83,2±7,6\* |

**Примечание:** \*Р -<0,05 по сравнению с исходными данными (по Манна-Уитни)

В лечение пациентов с БА и ХОБЛ, ассоциированных с ГЭРБ, необходимо к традиционной терапии этих болезней обязательно включать антирефлюксную терапию. Мероприятия, направленные на предотвращение ГЭР и аспирации рефлюксата в дыхательные пути, значительно снижает легочные проявления и улучшает бронхиальную проходимость. Поскольку у пациентов с рефлюкс-индуцированными бронхобструктивными заболеваниями предполагаются вагус-опосредованные механизмы развития воспаления слизистой бронхов и обструкции бронхов, целесообразность применения у этих пациентов М-холиноблокаторов, в частности атровента, значительно возрастает.

# **ВЫВОДЫ**

1. У 13,3% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявлены заболевания нижних дыхательных путей, из них у 9,4% − хроническая обструктивная болезнь легких и у 3,9% − бронхиальная астма.
2. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сравнении со здоровыми добровольцами при УЗИ исследовании пищевода отмечалось статистически значимое укорочение абдоминального отдела пищевода, увеличение его диаметра на уровне пищеводного отверстия диафрагмы, толщины стенки пищевода и ширины его просвета. Выявлена прямая средняя корреляционная связь между показателями УЗИ-исследования пищевода и основными эзофагеальными симптомами ГЭРБ.
3. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сравнении со здоровыми лицами выявляется статистически значимое снижение показателей бронхиальной проходимости. Выявлена статистически значимая средняя прямая корреляционная связь между спирометрическими показателями бронхиальной проходимости, основными эзофагеальными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и показателями ультразвукового исследования пищевода.
4. Применение антирефлюксной терапии на фоне традиционного лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, приводит к более раннему регрессу легочных симптомов заболеваний и более значимому приросту бронхиальной проходимости в сравнении с пациентами, не получавшими ее.
5. Включение М-холиноблокатора атровента в традиционную терапию бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, приводит к более раннему исчезновению легочных симптомов заболеваний и к значительному улучшению бронхиальной проходимости в сравнении с пациентами, не получавшими его.

# **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью раннего выявления бронхообструктивных заболеваний всем пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью необходимо комплексное обследование нижних дыхательных путей.
2. Пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью необходимо ультразвуковое исследование пищевода, являющееся скрининговым неинвазивным методом исследования, позволяющим диагностировать гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. При этом диагностически значимыми ультразвуковыми критериями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются укорочение длины абдоминального отдела пищевода, увеличение диаметра пищевода и ширины его просвета. При выявлении у пациентов указанных критериев необходимо целенаправленное исследование бронхолегочного аппарата с обязательным проведением спирометрии.
3. В лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, ассоциированными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, необходимо использовать комплексную терапию с обязательным включением М-холиноблокаторов в традиционную терапию бронхобструктивных заболеваний. Хорошо зарекомендовал себя атровент.
4. Пациентам с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, на фоне лечения основного легочного заболевания необходимо проведение антирефлюксной терапии. Хорошо зарекомендовал себя ингибитор протонной помпы ланзопразол в суточной дозе 60 мг, применяемый в два приема.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**1. Абдулманапова Д.Н. Клинико-функциональное состояние дыхательных путей у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.Н. Абдулманапова // Перспективы науки. – 2013.** − **№3. – С.7-10.**

**2. Абдулманапова Д.Н.Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики / Д.Н. Абдулманапова, Н.У.Чамсутдинов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. URL:** [**www.science-education.ru/108-8611**](http://www.science-education.ru/108-8611) **(дата обращения: 27.08.2013).**

**3. Абдулманапова Д.Н. Лечение пациентов бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.Н. Абдулманапова, Н.У.Чамсутдинов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5 (часть 1). – С.13-16. URL:** [**www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\_article&article\_id=10000659**](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10000659) **(дата обращения: 27.08.2013).**

**4. Абдулманапова Д.Н. Лечение хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.Н. Абдулманапова, Н.У.Чамсутдинов // Глобальный научный потенциал.** – **2013.** − **№10.** − **С. 7-9.**

5. Чамсутдинов Н.У. Актуальные вопросы этиопатогенеза, клиники и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н.У. Чамсутдинов, **Д.Н. Абдулманапова,** П.Н. Чамсутдинова // Сб. материалов Республиканской научно-практической конференции «Практические вопросы современной пульмонологии». – Махачкала, 2006. – С.37-43.

6. Чамсутдинов Н.У. Лечение и вторичная профилактика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой / Чамсутдинов Н.У., **Абдулманапова Д.Н.,** Чегемова П.М., Чамсутдинова П.Н. // Там же. – С.44-50.

7. Чамсутдинов Н.У. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма / Н.У. Чамсутдинов, **Д.Н. Абдулманапова,** П.Н. Чамсутдинова // Там же. – С. 57-64.

8. Чамсутдинов Н.У. Терапия рефлюкс-индуцированной астмы / Н.У. Чамсутдинов, **Д.Н. Абдулманапова,** П.Н. Чамсутдинова, М.О. Омаров // Сб. материалов международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию кафедры фармакологии ДГМА и 70-летию профессора Ш.М.Омарова «Фармакология и фармакотерпия: достижения и перспективы». − Махачкала, 2006. – С.333-335.

9. Тайгибова А.Г. Легочные проявления у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.Г. Тайгибова, Н.У. Чамсутдинов, К-М.О. Минкаилов, Э.К-М. Минкаилов, М.Д. Ахмедова, А.А. Гусейнов, **Д.Н. Абдулманапова,** П.Н. Чамсутдинова // Сб. материалов III Республиканской научно-практической конференции «Проблемы пульмонологии: современные подходы к диагностике и лечению обструктивных заболеваний легких». – Махачкала, 2008. – С.165-170.

10. **Абдулманапова Д.Н.** Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и его дыхательных проявлений у лиц молодого возраста по данным анкетирования / **Д.Н. Абдулманапова,** А.Г. Тайгибова, П.Н. Ахмедова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – Специальный выпуск №2. – С.12.

11. Тайгибова А.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и его легочные проявления / А.Г. Тайгибова, Н.У. Чамсутдинов, **Д.Н. Абдулманапова,** П.Н. Ахмедова, Р.М. Ханзаева, М.М. Рамазанов, О.Г. Рамазанова // Современные наукоемкие технологии. – 2010. − №2. – С.119-121.

12. Тайгибова А.Г. Фармакотерапия гиперреактивности бронхов у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.Г. Тайгибова, Н.У. Чамсутдинов, О.М. Омаров, А.М. Керимова, **Д.Н. Абдулманапова,** П.Н. Ахмедова // Там же, С.117-119.

13. **Абдулманапова Д.Н.** Рефлюкс-индуцированная астма / **Д.Н. Абдулманапова,** Н.У. Чамсутдинов, П.Н. Ахмедова // В сб.: Всероссийская научно-практическая конференця «Практические вопросы современной пульмонологии». – Махачкала, 2010. – С.37-42.

14. **Абдулманапова Д.Н.** Патогенетические механизмы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / **Д.Н. Абдулманапова,** Н.У. Чамсутдинов, П.Н. Ахмедова // Там же − С.202-204.

15. **Абдулманапова Д.Н.** Вопросы клиники и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / **Д.Н. Абдулманапова,** Н.У. Чамсутдинов, П.Н. Ахмедова // Там же − С.205-209.

16. Чамсутдинов Н.У. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Н.У. Чамсутдинов, М.Д. Ахмедова, **Д.Н.** **Абдулманапова** //Внутренние болезни. – М., 2010. − т. III. «Заболевания органов пищеварения» (руководство для практикующих врачей). – С. 53-66.

17. Чамсутдинов Н.У. Бронхиальная астма / Н.У. Чамсутдинов, М.Д. Ахмедова, **Д.Н. Абдулманапова** // Внутренние болезни. – М., 2010. − т. II. «Заболевания органов дыхания» (руководство для практикующих врачей). – С. 68-160.

18. Чамсутдинов Н.У. Хроническая обструктивная болезнь легких / Н.У. Чамсутдинов, М.Д. Ахмедова, **Д.Н.** **Абдулманапова** // Внутренние болезни. – М., 2010.-т. II. «Заболевания органов дыхания» (руководство для практикующих врачей). – С. 161-190.

19. **Абдулманапова Д.Н.** Лечение пациентов хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью **/ Д.Н.** **Абдулманапова** // Сб. материалов 61-й научной конференции молодых ученых и студентов. – Махачкала, 2013. – С.50-53.

20. **Абдулманапова Д.Н.** Практические вопросы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни **/ Д.Н. Абдулманапова** // Сб. материалов VI Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии, гастроэнтерологии и гепатологии. – Махачкала, 2013. – С.29-39.

21. **Абдулманапова Д.Н.** Клинико-функциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / **Д.Н. Абдулманапова,** П.Н. Ахмедова, Н.У. Чамсутдинов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2013 − №2 (7). – С.20-24.

**Удостоверения на рАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**:

1. **Абдулманапова Д.Н.** Трансабдоминальное ультразвуковое исследование пищевода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / **Д.Н. Абдулманапова,** Н.У. Чамсутдинов, М.О. Омаров //Удостоверение на рационализаторское предложение № 13-1451 от 30 апреля 2013 г., выданное ГБОУ ВПО «ДГМА» МЗ РФ.

2. **Абдулманапова Д.Н.** Ипратропия бромид в комплексной терапии бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / **Д.Н. Абдулманапова,** Н.У. Чамсутдинов //Удостоверение на рационализаторское предложение № 13-1452 от 30 апреля 2013 г., выданное ГБОУ ВПО «ДГМА» МЗ РФ.

3. **Абдулманапова Д.Н.** Использование ланзопразола в лечении бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / **Д.Н. Абдулманапова,** Н.У. Чамсутдинов //Удостоверение на рационализаторское предложение № 13-1453 от 30 апреля 2013 г., выданное ГБОУ ВПО «ДГМА» МЗ РФ.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

# БА - бронхиальная астма

# ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

# ЖЕЛ - жизненная емкость легких

ИМТ – индекс массы тела

# МОС75 - максимальная объемная скорость на уровне крупных бронхов

# МОС50 - максимальная объемная скорость на уровне средних бронхов

# МОС25 - максимальная объемная скорость на уровне мелких бронхов

# ОФВ1 - объем форсированного выдоха за первую секунду

# ПОД – пищеводное отверстие диафрагмы

ПОС - пиковая объемная скорость

СОС25-75 - средняя объемная скорость в интервалах между 25% и 75% ФЖЕЛ

СОС75-85 - средняя объемная скорость в интервалах между 75% и 85% ФЖЕЛ

# ФВД - функция внешнего дыхания

### ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Сдано в набор 09.10.2013 г.

Подписано в печать 10.10.2013 г.

Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная.

Тираж 100. Заказ 67. Печ. л. 1.

Отпечатано в издательско-полиграфическом центре ДГМА

г.Махачкала, пл. Ш.Алиева, 1.