

С. В. Данилюк
РОЛЬ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА В ВОЗНИКНОВЕННІ
БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Київська медична академія післядипломного освіти ім. П. Л. Шупика

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — представляет собой непроизвольный заброс содержимого желудка в пищевод, что нарушает физиологическое перемещение пищевого комка и сопровождается поступлением в пищевод несвойственного ему содержимого, способного вызвать физико-химическое повреждение слизистой оболочки пищевода. ГЭР является одним из наиболее частых моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Публикации последних лет свидетельствуют об устойчивой тенденции ГЭР к его широкому распространению [1].

По данным эпидемиологических исследований, ежедневно основной симптом — изжога — испытывает 7–11 % взрослого населения США и Канады, не менее раза в неделю — 12 %, раз в месяц — 40–50 % [1,2]. Принято различать физиологический и патологический ГЭР. Физиологический ГЭР, как правило, не имеет клинических маркеров, может встречаться у здоровых людей в любом возрасте и протекать бессимптомно [3]. Для возникновения ГЭР должны иметься значительные дефекты антирефлюксного барьера, главную роль в формировании которого играют ножки диафрагмы и диафрагмально-пищеводная связка [4]. Внутри просветное давление в желудочно-пищеводном переходе отражает силу антирефлюксного барьера, а рефлюкс возникает только при снижении этого давления. Считается, что определенное значение в формировании ГЭР имеет повышение трансдиафрагмального давления (ТДД) [4]. Однако ГЭР не является результатом только лишь повышенного ТДД, так как при его увеличении во время вдоха также повышается давление в желудочно-пищеводном переходе за счет сокращения ножек диафрагмы, что способствует предотвращению рефлюкса. Основной причиной рефлюкса считают преходящую релаксацию нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС) [5, 6].

При патологическом ГЭР происходит повреждение слизистой оболочки пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита и других (пищеводных и внепищеводных) осложнений с развитием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Частоту и распространенность ГЭРБ в Украине до настоящего времени не изучали, официальных статистических данных нет. Вместе с тем можно предположить значительную распространенность этого заболевания и в нашей стране, так как на изжогу жалуются довольно часто. К другим симптомам ГЭРБ относятся отрыжка, срыгивание, дисфагия, одинофагия, ощущение кома в горле, жжение языка, боль в надчревной области после еды, усиливающаяся при наклонах [7, 8].

Внепищеводная симптоматика ГЭРБ также многолика. В настоящее время различают следующие экстраэзофагеальные "системные проявления" этого заболевания: бронхолегочные, оториноларингологические, кардиологические и стоматологические.

ГЭР-ассоциированные бронхолегочные нарушения не случайно стоят на первом месте в этом перечне. Они наиболее широко изучены, более известны практическим врачам и приобрели за последние годы определенную доказательную базу.

История изучения взаимосвязи патологии пищевода и бронхолегочного дерева берет свое начало с конца XIX века. Так, еще в 1892 г. S. V. Osler впервые описал приступы удушья, связанные с аспирацией желудочного содержимого [9]. В 1934 году G. Вгау указал на связь между поражением пищеварительного тракта и бронхиальной астмой [10]. Дальнейшее изучение этой проблемы было продолжено работами J. Mendelson (1946) и N. Frieland (1966). Ими же был введен термин "рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма" [11]. В последующие годы

L. Mansfield и H. J. Stein выявили снижение проходимости дыхательных путей на фоне изжоги [12, 13]. Серьезные исследования по этой проблеме впервые проведены в 60–70-е годы прошлого столетия и к настоящему времени имеется достаточный фактический материал. Своеобразным отражением этого опыта явилась классификация бронхиальной астмы под редакцией И. М. Воронцова (1996 г.), в которой отдельным пунктом выделена "астма гастроэзофагеального рефлюкса".

ГЭР-ассоциированные респираторные нарушения традиционно разделяют на 2 группы: "верхние" (апноэ, стридор, ларингит) и "нижние" (синдром бронхиальной обструкции, бронхиальная астма) [14, 15].

Согласно современным представлениям патогенез респираторных нарушений, в том числе и развитие БА, возникающей на фоне ГЭРБ, связан с двумя механизмами:

- прямым, с развитием механической окклюзии просвета трахеобронхиального дерева аспирационным материалом;
- непрямым (невральным или механическим) в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода с развитием дискринии, отека и бронхоспазма [16, 17].

Прямой путь развития респираторных нарушений у людей, страдающих ГЭРБ, обусловлен, в первую очередь, макроаспирацией желудочного содержимого с развитием механической бронхообструкции и (реже) пневмонии. Макроаспирация кислого материала (рН < 2,5) может вызывать рефлекторное закрытие просвета дыхательных путей, снижение целостности сурфактанта, повреждение эпителия, в тяжелых случаях — отек легких и кровотечения [13, 14]. На практике, как правило, столь драматическое развитие событий бывает редко. Обычно врач общей практики сталкивается с клиническими проявлениями часто рецидивирующего ларингита, хронического кашля или бронхиальной обструкции различной степени выраженности. В таких случаях к мысли о возможной роли ГЭР в генезе респираторных расстройств приводит торпидность течения, резистентность к терапии и развитие клинических проявлений преимущественно в ночное время или в горизонтальном положении. Ведущим механизмом чаще является микроаспирация рефлюксата во время рефлюкса, провоцирующая развитие ларинго- или бронхоспазма рефлекторным путем с формированием таких заболеваний, как хронический бронхит, повторные пневмонии, пневмофиброз, апноэ [18, 19].

Защита от бронхолегочной аспирации включает координацию глотательного рефлекса и закрытие голосовой щели во время глотания [15]. Исходя из этого можно предположить, что особое значение в ряде случаев приобретает состояние надгортанника. Последнее обстоятельство редко становится предметом раздумий ЛОР-врачей и эндоскопистов, несмотря на то, что визуально можно определить особенности анатомического строения надгортанника, а также особенности его функционирования у конкретного пациента. Кроме этого, развития микроаспирации при ГЭР способствует состояние верхнего пищеводного сфинктера и перистальтика пищевода.

Непрямым (невральным) путем развития ГЭР-зависимых респираторных проявлений реализуется по афферентным волокнам вагуса с развитием системы бронхосуживающих рефлексов и, как следствие, бронхоспазма. Существует точка зрения, согласно которой необходимым атрибутом для развития бронхоспазма у больных бронхиальной астмой является эзофагит, раздражающий афферентные вагусные рецепторы. Схематично описанный механизм выглядит так: ГЭР — эзофагит — раздражение афферентных рецепторов вагуса — повышение реактивности трахеобронхиального дерева — увеличение лабильности мускулатуры бронхов — бронхоспазм [15, 19, 20].

Ряд авторов высказывает предположение о наличии специфических рецепторов повреждения слизистой оболочки пищевода, так называемых ноцицепторов. Предполагается, что последние реагируют только на изменения слизистой пищевода, а при отсутствии повреждений они не функционируют. Эта гипотеза, возможно, объясняет, почему физиологический ГЭР не приводит к кашлю и приступам удушья [19]. Рассматривая исследуемую проблему "от обратного", необходимо отметить провоцирующее влияние респираторной патологии на развитие ГЭР. Любые респираторные расстройства и симптомы могут провоцировать ГЭР в том случае, если они изменяют какие-либо аспекты "антирефлюксного барьера".

Основные механизмы, с помощью которых реализуется это патологическое влияние, могут быть представлены следующим образом:

1) повышение отрицательного внутригрудного давления и положительного внутрибрюшного давления;

2) снижение давления в области нижнего пищевого сфинктера (НПС);

3) повышение кислотной продукции и ослабление перистальтики пищевода [19, 21].

В качестве иллюстрации вышесказанного можно привести некоторые известные примеры: внутрибрюшное давление увеличивается, в частности, при форсированном выдохе при кашле или чиханья при бронхиальной астме, муковисцидозе, бронхопальмональной дисплазии, респираторных инфекциях. При этом увеличивается и частота ГЭР, особенно у детей с недостаточностью кардии или скользящей грыжей пищевого отверстия диафрагмы. Отрицательное внутригрудное давление повышается, например, при стридоре или икоте. Помимо этого, следует помнить и о возможных побочных эффектах теофилинов и глюкокортикостероидов (ГКС), широко применяемых в лечении БА. Эти препараты снижают тонус НПС, провоцируя прорыв антирефлюксного барьера. Известно также, что при применении ингаляционных ГКС без использования спейсера, 80 % ингалируемой дозы попадает в желудок, что неблагоприятно сказывается как на тонусе НПС, так и на моторике желудка [19].

Одним из наиболее важных респираторных осложнений ГЭР является БА. По данным разных авторов патологический ГЭР, выявляют у 30–90 % больных бронхиальной астмой. Число рефлюксов часто коррелирует с выраженностью респираторных симптомов, а отдельные эпизоды ГЭР прямо совпадают по времени с приступами удушья. Следует помнить, что в ряде случаев ГЭР может быть единственным клиническим проявлением БА и стать причиной ее неэффективного лечения. В литературе имеется достаточно результатов свидетельствующих о том, что адекватная терапия ГЭР или ГЭРБ может способствовать заметному уменьшению или исчезновению кашля и диспноэ [14, 22, 23].

Наиболее характерным признаком ГЭР-зависимой бронхообструкции является ночной кашель вследствие продолжительной ацидификации пищевода в горизонтальном положении, снижения саливации и клиренса пищевода, а также развития эзофагита [19, 20]. Имеются также сведения о развитии бронхоспазма у больных БА во время инфузии в пищевод соляной кислоты (модифицированный тест Бернштейна). Наиболее часто подобные нарушения отмечаются у детей с выраженным пептическим эзофагитом. Следует заметить, что при введении в пищевод солевых растворов или антацидов бронхоспазм не развивался [20].

ГЭР-зависимая бронхообструкция может быть заподозрена в случае:

1) возникновения приступов кашля и/или удушья преимущественно в ночное время;

2) сочетания респираторных и "верхних" диспепсических признаков (отрыжка, изжога, регургитация и т.д.);

3) положительного эффекта от антирефлюксной терапии *ex juvantibus*;

4) признаков торпидности к адекватной базисной терапии;

5) не атопических вариантов БА [20].

Система доказательств в подобных случаях выстраивается на основе достоверной диагностики ГЭР с помощью всех доступных методов как гастроэнтерологических так и пульмонологических (аллергологических). "Золотым стандартом" определения патологического ГЭР является проведение суточного рН-мониторирования, позволяющего не только зафиксировать факт рефлюкса, но и определить его характер (физиологический или патологический). Результаты оценивают: по общему времени, в течение которого рН в пищеводе не превышает 4,0; количеству рефлюксов в сутки; количеству рефлюксов продолжительностью более 5 мин; наибольшей длительности рефлюкса. Чувствительность метода составляет 88–95 %. Суточный или многочасовой мониторинг рН пищевода позволяет определить наличие и количество рефлюксов, их высоту и силу. Рентгенологическое исследование также помогает выявить грыжи пищевого отверстия диафрагмы, стриктуры пищевода, диффузный эзофагоспазм и сам рефлюкс [22].

Для диагностики атипично протекающей ГЭРБ с респираторными проявлениями специально разработан алгоритм. Основой его является пробное лечение заболевания при помощи антисекреторных средств из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). В случае достижения положительного результата (уменьшение или исчезновение симптомов болезни) связь хронического респираторного заболевания с ГЭРБ считается доказанной. Дальнейшее лечение направлено на устранение патологического рефлюкса и попадания рефлюксата в респираторную систему. При получении сомнительных результатов проводят дифференциальную диагностику, построенную на комплексной клинико-инструментальной оценке. Вначале тщательно анализируют анамнез: время и причины появления клинических симптомов. В случаях ГЭРБ они возникают при наклонах, в горизонтальном положении, могут сопровождаться изжогой, отрыжкой, прекращаться при приеме антацидов, глотке воды. Наиболее точно можно верифицировать связь внепищеводных симптомов с эпизодами патологического рефлюкса при многочасовой внутрипищеводной рН-метрии. Этот метод позволяет установить корреляцию между появлением внепищеводных проявлений ГЭРБ (боли или кашля) и эпизодами рефлюкса (индекс симптома >50 %) [24].

Одним из ключевых вопросов взаимоотношений ГЭР и БА является следующий: играет ли ГЭР роль единственного пускового момента бронхообструкции или он выступает как составная часть определенного комбинированного механизма. В последнем случае может иметь место тройная составляющая запущенной бронхообструкции: атопия, инфекционная зависимость и ГЭР. Определение роли каждого из этих факторов облегчило бы составление адекватных лечебных программ и позволило бы избежать формирования форм БА, устойчивых к базисному лечению. К сожалению, к настоящему времени конкретного ответа на этот вопрос пока нет, и в практической деятельности мы имеем дело только с двумя ситуациями, позволяющими связать ГЭР с синдромом бронхообструкции и БА:

— "чистый" ГЭР — зависимый вариант;

— вариант, при котором ГЭР играет отрицательную роль в генезе БА наряду с другими факторами.

Несмотря на значительные успехи последних лет, в теме респираторных проявлений ГЭРБ остается много неразрешенных вопросов. В частности не до конца ясна роль щелочного ГЭР и других неацетилсалициловых стимулов в происхождении респираторных нарушений и методы их регистрации, раскрыты не все аспекты рефлекторного механизма рефлюксзависимой ларинго- и бронхообструкции. Предстоит ответить на вопрос, почему только у 15–20 % людей с патологическим ГЭР развиваются респираторные проявления, в то время как обратная ситуация встречается в 4 раза чаще. Ответы на эти вопросы, возможно станут темой будущих научных исследований и публикаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *French-Belgian Consensus Conference on Adult Gastro-oesophageal Reflux Disease. Diagnosis and treatment report of a meeting held in Paris, France on 21–22 January 1999. The jury of the con-*

- sensus conference // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 129–137.
2. *Williams C.N.* Gastroesophageal reflux disease // *Canad. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 40. — P. 132–138.
 3. *Irwin R. S., Zawacki J. K., Curley F. J.* *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 294–300.
 4. *Mittal R. K.* *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 501–17.
 5. *Dent J, Dodds W. J, Friedman R. H.* *J Clin Invest* 1980; 65: 256–67.
 6. *Mittal R. K, McCallum R. W.* *Am J Physiol* 1987; 252: G 636.
 7. *Гребенев А. Л., Нечаев В. М.* Общая симптоматика болезней пищевода // Руководство по гастроэнтерологии: в 3 т. / Под ред. Ф. И. Комарова, Л. И. Гребенева. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1. — С. 15–29.
 8. *Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений /* Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Трухманов А. С. и др. — М., 2003. — 30 с.
 9. *Sontag S. J.* Gastroesophageal reflux disease and asthma // *Clin. Gastroenterol.* — 2000. — №5. — P. 9–30.
 10. *Chasan R.* Asthma and gastroesophageal reflux (in Polish). *Alergia.Asthma.immunologia.* — 2000. — №5. — P. 93–96.
 11. *Wasovska-Krolikowska K., Toporowska-Kovalska E., Krogulska A.* Asthma and gastroesophageal reflux in children // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — №8. — P. 64–71.
 12. *Федосеев Г. В.* Механизмы обструкции бронхов. — СПб.: МИА. — 1995. — 333 с.
 13. *Pediatric gastrointestinal motility disorders/* ed. P. E. Hyman. — NJ, 1999. — 437p.
 14. *Зернов Н. Г. Сашенкова Т. П., Остроухова И. П.* Заболевания пищевода у детей. — М.: Медицина, 1988. — 80 с.
 15. *Зайцева С. В., Лухарева Л. Д., Бушуев С. Л.* Влияние гастроэзофагеального рефлюкса на течение бронхиальной астмы у детей. / в Сб. материалов 6-й конф. "Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей" Москва, 24–26.03.1999. — С. 61–62.
 16. *Чучалин А. Г.* Бронхиальная астма., — Т. 2. — М., — 1997. — С. 40–63.
 17. *Allen C. J, et al.* Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease. In Baum G. L., Wolinski E., eds, *Textbook of Pulmonary Disease*, vol 2. Boston: Little, Brown 1989:1471.
 18. *Бабак С. Л., Чучалин А. Г.* Ночная астма // *Русский медицинский журнал.* — 1998. — Т. 6. — №17. — С. 1108–1114.
 19. *Хавкин А. И., Приворотский В. Ф.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / *Кислотозависимые состояния у детей.* — М., 1999. — С. 45–47.
 20. *Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г.* Рефлюксиндуцированная бронхиальная астма // *Русский медицинский журнал.* — 1998. — Т. 6. — №17. — С. 1102–1107.
 21. *Детская гастроэнтерология (избранные главы) /* под редакцией А. А. Баранова., Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук. — Москва. — 2002. — С. 180–209.
 22. *Григорьев П. Я., Яковенко Э. П.* Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М., 1996. — С. 7–31.
 23. *Калинин А. В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Тер. архив. — 1996. — № 8. — С. 16–20.
 24. *Шептулин А. А.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении рефлюкс-эзофагита // *Новости медицины и фармации.* — 1994. — № 4. — С. 14–19.

THE ROLE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN THE BEGINING OF BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME

S. V. Danylyuk

Summary

The article is devoted to the diagnosis of extra-oesophageal manifestation of gastro-oesophageal reflux disease including respiratory, oropharyngeal, pseudocardiac and cardiac symptoms and syndromes. The article highlights on the epidemiological examination combined the disseminated gastro-oesophageal reflux (GER) and gastro-oesophageal reflux disease (GERD). It confirms the diagnosis and differentiate between the GER and GERD. The article provided a detailed explanation on the pathological mechanisms of extra-oesophageal manifestation of GERD especially the bronchopulmonary pathology. GER — associate bronchopulmonary disease are most broadly studied and are more often seen by the physician in clinic. On a movies study they are was a correlation between the GER and broncho-pulmonary symptoms and syndromes. It is presented and in detail explicated the mechanisms of the development of bronchial asthma appearing on the background of GERD. There was a significantly correlated index between the reflux and the respiratory symptoms, and the separated episodes of GER coincide in time with the attack of asthma. In row of the events GER can be the only clinical manifestation of bronchial asthma and become the reason of its. The most characteristic sign of GER- associated bronchial obstruction is night cough in consequence of long-lasting horizontal position of the esophagi's. As an example, side effect of basic therapy of bronchial asthma (glucocorticosteroids, theophylline) are widely used in the treatment of negatively influencing upon antirefluxic barrier. In this study the clinical dissemination occur mostly in the presence of GER- associated bronchospasm. The standard pathological diagnosis of GER is based on the estimation of 24-hours pH-monitoring. For the diagnosis of GERD with respiratory manifestation it need a specific workout algorithm. Accordingly, experimental treatment with antisecretory preparation, group inhibitor of proton pump. In the event of achievements a positive results (reduction or disappearance of symptoms) has been found in chronic respiratory disease with, that must be taken in consideration. This finding will open the questions to the differential diagnosis and formation of a complex clinic-experimental evaluation.