

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ

Абдулманапова Д.Н.¹, Чамсутдинов Н.У.¹

*ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ»,
Махачкала, Россия (367027, г. Махачкала, пл. Ленина, 1), e-mail: nauchdoc@rambler.ru*

Проведен обзор литературы по бронхолегочным проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Отмечается, что в России, как и во всем мире, наблюдается значительный рост ГЭРБ. При этом ГЭРБ протекает с разнообразными внепищеводными проявлениями, среди которых лидирующие позиции занимают бронхолегочные, в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Имеются косвенные доказательства роли ГЭРБ в развитии бронхообструктивных заболеваний. Однако нет согласованности в частоте появления бронхолегочных проявлений ГЭРБ и нет единого мнения об особенностях их клинического течения. Не разработаны критерии диагностики, а также алгоритмы лечения и профилактики бронхообструктивных заболеваний у пациентов с ГЭРБ. Имеющиеся данные литературы определяют целесообразность дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

BRONCHOPULMONARY MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: PATHOGENESIS, CLINICAL AND DIAGNOSTIC

Abdulmanapova D.N., Chamsutdinov N.U.

*Dagestan State Medical Academy,
Makhachkala, Russia (367000, Makhachkala, Lenin Square, 1), e-mail: nauchdoc@rambler.ru*

A review of the literature on bronchopulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) was conducted. A significant increase in GERD has seen in Russia as elsewhere in the world. GERD occurs with a variety of esophageal manifestations including leading positions of bronchopulmonary diseases misrepresented the number of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. There is indirect evidence for the role in the development of GERD obstructive bronchopulmonary disease. However, there is no consistency in the frequency of occurrence of bronchopulmonary manifestations of GERD and there is no consensus about the features of their clinical course. Criteria for the diagnosis are not developed, as well as treatment algorithms and prophylaxis of obstructive lung diseases in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). The available literature data, determines whether further study of the problem.

Key words: gastroesophageal reflux disease, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

В России, как и во всем мире, наблюдается значительный рост гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). При этом ГЭРБ протекает с разнообразными внепищеводными проявлениями, среди которых лидирующие позиции занимают бронхолегочные, в том числе бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

ГЭРБ может как предрасполагать к развитию ХОБЛ, так и приводить к его рецидиву, которые в два раза чаще встречаются у пациентов с сопутствующей ГЭРБ [12; 16]. Изжога раз в неделю присутствует у 17-30% пациентов с ХОБЛ и у 25% из них используется антирефлюксная терапия, которая значительно снижает количество рецидивов [9; 10].

Известно также, что пациенты с ГЭРБ чаще страдают БА, чем без ГЭРБ. Многими авторами ГЭРБ рассматривается как первопричина, приводящая к развитию рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы (РБА), и как триггер, приводящий к рецидиву уже

сформировавшейся астмы. По данным литературы, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) выявляется у 24-89% больных, страдающих БА. Антирефлюксная терапия может способствовать заметному уменьшению или исчезновению кашля и бронхообструкции. Наиболее ярким проявлением РБА является ночной кашель и ночная бронхообструкция, вследствие продолжительного контакта пищевода с рефлюксатом в горизонтальном положении пациента [1; 3].

Подтверждением патогенетической роли ГЭРБ в развитии БА являются исследования ряда ученых по введению через интраназальный зонд в нижние отделы пищевода соляной кислоты, метахолина и капсаицина, что приводило к ухудшению бронхиальной проходимости (снижение $ОФВ_1$ более 20%) и увеличению реактивности дыхательных путей. Бронхоконстрикция в ответ на введение в пищевод соляной кислоты развивается вследствие выброса тахикинина и вовлечения тахикининовых NK1 и NK2-рецепторов. Раздражение пищевода, гортани и бронхов рефлюксатом у больных ГЭРБ приводит к выбросу сенсорными нейронами некоторых пептидных субстанций (субстанция Р, нейрокинин А, брадикинина), вызывающих нейроэндокринное воспаление в бронхиальной стенке и бронхоконстрикцию [8; 11; 13; 15; 17]. Рефлюксат может приводить также к истончению альвеолярных перегородок, нарушению продукции сурфактанта и значительному снижению диффузной способности легких [4]. Больные БА имеют повышенный тонус парасимпатической нервной системы и, соответственно, гиперхолинергический ответ на раздражители. Провоцируемый вдыханием метахолина бронхоспазм усиливает расслабление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и количество эпизодов ГЭР у данной категории пациентов [18].

Общепризнанными основными патогенетическими механизмами РБА считаются: раздражение рефлюксатом нервных окончаний в стенке пищевода и стимуляция вагусных рецепторов пищевода, микроаспирация и реже макроаспирация рефлюксата в бронхиальное дерево, повреждение слизистой оболочки (СО) гортани и бронхов, раздражение рецепторного аппарата бронхов с развитием вагус-опосредованного воспаления бронхов.

Ряд авторов выделяют следующие факторы, способствующие развитию РБА: недостаточность кардии, слабость НПС, слабость верхнего пищеводного сфинктера, изменение перистальтики пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), длительное пептическое раздражение пищевода рефлюксатом и стимуляция его рецепторов (в том числе и вагусных), снижение пищеводного клиренса, снижение резистентности СО пищевода, нарушение координации глотательного рефлексa и закрытия голосовой щели во время глотания; аспирация рефлюксата в бронхиальное дерево [4; 6; 7; 10; 11; 14]. При этом основным механизмом развития РБА считается аспирация рефлюксата в дыхательные пути,

прямое повреждение СО гортани и бронхов рефлюксатом и развитие вагус-опосредованного воспаления бронхов. Кроме того, при контакте рефлюксата со СО бронхов и раздражении его рецепторного аппарата стимулируется кашлевой рефлекс, что приводит к увеличению градиента внутрибрюшного давления, провоцируя возникновение ГЭР, повторные эпизоды микроаспирации, повторную активацию вагус-опосредованного воспаления бронхов и бронхообструкцию [4]. То есть имеет место согласованное взаимоотношение обоих заболеваний. С появлением РБА формируется «порочный круг» — у больных БА при кашле и/или удлиненном затрудненном выдохе, чихании растет градиент давления между грудной клеткой и брюшной полостью, что закономерно провоцирует ГЭР, а индуцированный рефлюксом бронхоспазм вызывает необходимость применения и/или увеличения дозы бронходилататоров и кортикостероидов (КС), которые еще больше понижают тонус НПС, стимулируют усиленную секрецию соляной кислоты в желудке и соответственно провоцируют рефлюкс [3; 4]. Кроме того, синдром гипервоздушности легких, повышенное внутригрудное давление, характерные для бронхообструктивных заболеваний, вызывают смещение ножек диафрагмы, участвующих в формировании пищеводно-желудочного барьера [1].

На функциональное состояние пищевода могут влиять нейрорегуляторные, гормональные или экзогенные агенты (например, лекарственные препараты), которые связываются с соответствующими рецепторами пищевода. Известны рецепторы, влияющие на функцию пищевода: холинергические (мускаринового и никотинового типа), адренергические (α_1 - и β -адренергические, допаминовые), гистаминергические (типа H_1 и H_2), серотонинергические (5-НТ), рецепторы простагландинов и различных полипептидов желудка и кишечника [2; 7]. Указанные рецепторы имеются и в бронхах. Известно, что в развитии бронхиальной гиперчувствительности (БГЧ) и бронхиальной гиперреактивности (БГР) у пациентов с БА участвуют холинергический, адренергический, простагландиновый и пептидергический механизмы. Существуют также ноцицепторы, иннервирующие как пищевод, так и дыхательные пути и реагирующие на различные раздражители, в том числе и на рефлюксат. Синергические взаимодействия между ноцицепторами пищевода и дыхательных путей могут провоцировать РБА [12].

Доказано, что БГР развивается у пациентов с ГЭРБ и без сопутствующих заболеваний легких. Исследование 121 пациента с ГЭРБ, не обращавшихся ранее к врачам по поводу легочных заболеваний, выявило нарушения функционального состояния холинергических рецепторов бронхов у 92,6%, простагландиновых рецепторов – у 85,1% и адренергических – у 47,1% больных [17].

Отмечая возможные причины развития ГЭРБ у больных БА, можно выделить следующие: 1) повреждение СО пищевода продуктами дегрануляции и выброса иммуннокомпетентных и эндокринных клеток; 2) повреждение пищевода эозинофильными протеинами; 3) повышение внутрибрюшинного давления при кашле, удлинении выдоха, приступах удушья; 4) снижение моторно-эвакуаторной функции желудка, недостаточность привратника и дуодено-гастральный рефлюкс; 5) слабость нижнего и верхнего пищеводного сфинктеров и недостаточность кардии; 6) грыжи ПОД; 7) повреждение рефлюксатом СО пищевода; 8) снижение пищеводного клиренса и резистентности СО пищевода; 9) использование в лечении астмы антиастматических лекарственных средств (ЛС), приводящих к слабости пищеводных сфинктеров. Посредниками в развитии ГЭРБ могут служить: астма-индуцированное воспаление СО двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны и нарушения ее моторно-эвакуаторной функции [6].

Многие антиастматические ЛС (β_2 -агонисты, ксантины, КС и др) оказывают повреждающее действие на СО пищевода, снижают тонус НПС, замедляют перистальтику пищевода и способствуют развитию ГЭР [10]. Известно, что при применении ингаляционных КС без использования спейсера 80% ингалируемой дозы попадает в желудок, что неблагоприятно сказывается как на тонусе НПС, так и на моторике желудка [3]. Отмечено, что РБА увеличивает потребность в увеличении дозы бронходилататоров и КС в 1,5 раза по сравнению с пациентами без симптомов ГЭРБ. В то же время известно, что адекватная антирефлюксная терапия у пациентов с БА, наоборот, позволяет снизить дозы бронходилататоров и КС и улучшить контроль над астмой [4].

Особенностью течения ГЭРБ при БА является преобладание легочных симптомов над проявлениями патологии пищевода. В некоторых случаях пациенты указывают на то, что усиление проявлений ГЭРБ предшествует обострению БА. Нередко поздний ужин и переизбыток могут спровоцировать ГЭР и приступ удушья. Необходимо особое внимание уделять наличию заболеваний, являющихся фоновыми для ГЭРБ (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, панкреатит).

Бронхолегочные проявления могут выступать единственным клиническим признаком ГЭРБ и обуславливать недостаточную эффективность лечения БА. Включение же антирефлюксной терапии в комплексную терапию БА повышает эффективность лечения астмы. Своевременная диагностика внепищеводных проявлений ГЭРБ нередко затруднена. С целью ранней диагностики рефлюкс-индуцированной бронхообструкции разработан фармакологический тест, основой которого является пробное лечение заболевания с

применением в полной суточной дозе ингибиторов протонной помпы. Тест считается положительным, если на 1-5 дни приема ИПП уменьшаются или исчезают как проявления ГЭРБ, так и дыхательные его проявления, в том числе улучшаются и показатели спирометрии. При положительном эффекте связь бронхообструкции с ГЭРБ считается доказанной. Дальнейшее лечение и профилактика направлены на устранение патологического рефлюкса и попадания рефлюксата в респираторную систему.

Как видно из представленных выше данных литературы, интерес к проблеме дыхательных проявлений ГЭРБ в научном мире довольно высок. Однако остается много нерешенных проблем. На сегодняшний день нет согласованности в частоте появления бронхолегочных проявлений ГЭРБ. Имеющиеся литературные данные по этому вопросу довольно разноречивы. Нет единого мнения об особенностях их клинического течения, критериев их диагностики. Не разработаны стандарты и алгоритмы лечения и профилактики дыхательных проявлений ГЭРБ, в том числе БА и ХОБЛ. Имеющиеся данные литературы определяют целесообразность дальнейшего изучения данной проблемы.

Список литературы

1. Бурков С.Г., Алексеева Е.Л., Юренев Г.П., Арутюнов А.Т. Клиническое течение, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с бронхиальной астмой // Фарматека. - 2007. - № 6. - С. 38-43.
2. Васильев Ю.В. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение // Consilium medicum (приложение). - 2002. - № 3. - С. 3-11.
3. Волкова Н.Н. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему // Русск. мед. журн. (Антибиотики, болезни дыхательных путей, избранные лекции для семейных врачей). - 2009. - Т. 17. - № 2. - С. 119-122.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой: общность патогенеза и тактика лечения // Новости медицины и фармации. 2010. - URL: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-12445/article-12452/> (дата обращения: 4.01.2013).
5. Тайгибова А.Г. Бронхорецепторные нарушения у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция : дис. ... канд. мед. наук. - Махачкала, 2010. – 127 с.
6. Чамсутдинов Н.У. Бронхиальная астма и желудочно-кишечный тракт. – М. : Медицина, 2005. – 249 с.
7. Agarwel S.K. Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma // BMJ. - 2001. - Vol. 322. - P. 344-347.

8. Araujo A.C., Aprile L.R., Dantas R.O., Terra-Filho J., Vianna E.O. Bronchial responsiveness during esophageal acid infusion // *Lung*. – 2008. - Vol. 186. - № 2. – P. 123-128.
9. Bor S., Kitapcioglu G., Solak Z.A., Ertilav M., Erdinc M. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25. - № 2. – P. 309-313.
10. By Lindsey B. Roenigk, S.M. Harding. Respiratory Manifestations of Gastroesophageal Reflux // *Chest*. - 2012. - Vol. 25. - 01.15.11. - URL: <http://www.chestnet.org/accp/pccsu/respiratory-manifestations-gastroesophageal-reflux?page=0,3> (дата обращения: 04.01.2013).
11. Daoui S., D'Agostino B., Gallelli L., Alt X.E., Rossi F., Advenier C. Tachykinins and airway microvascular leakage induced by HCl intra-oesophageal instillation // *Eur. Respir. J.* - 2002. - Vol. 20. - № 2. - P. 268-273.
12. Gajanan S. Gaude. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease // *Ann. Thorac. Med.* – 2009. – Vol. 4. - № 3. - P. 115–123.
13. Gallelli L., D'Agostino B., Marrocco G., De Rosa G., Filippelli W., Rossi F., Advenier C. Role of tachykinins in the bronchoconstriction induced by HCl intraesophageal instillation in the rabbit // *Life Sci.* - 2003. - Vol. 72. - № 10. - P. 1135-1142.
14. Harding S.M. Acid reflux and asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2003. - Vol. 9. - № 1. - P. 42-55.
15. Patterson R.N., Johnston B.T., Ardill J.E., Heaney L.G, McGarvey L.P. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux // *Thorax*. – 2007. - Vol. 62. - № 6. – P. 491–495.
16. Rogha M., Behraves B., Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *J. Gastrointest. Liver. Dis.* – 2010. - Vol. 19. - № 3. - P. 253-256.
17. Singh V., Aggarwal V., Bansal S., Nijhawan S., Chaudhary N. Effect of intraesophageal acid instillation on airway reactivity in patients with asthma // *J. Assoc. Physicians. India.* - 2000. - Vol. 48. - № 6. - P. 601-602.
18. Zerbib F., Guisset O. Bronchial obstruction in asthma increases esophageal sphincter relax // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. - Vol. 166. – P. 1206-1211.

Рецензенты:

Минкайлов Эльдар Курамагомедович, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ», г. Махачкала.

Гусейнов Али Ажубович, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии
ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ», г.
Махачкала.