

ВЛИЯНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

До настоящего времени в отечественной оториноларингологии мало внимания уделяется диагностике гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) как причины возникновения различных хронических заболеваний и неопластических процессов в верхних дыхательных путях. К их числу относятся фарингиты, синуситы, гиперпластические процессы в гортани, бронхиальная астма. На сегодняшний день ГЭР является наиболее частым гастроэнтерологическим заболеванием (Hogan, Shaker, 2000). Несмотря на то, что впервые связь между ГЭР и его респираторными осложнениями описана в 1955 г., лишь в 70-х эта концепция получила широкое распространение. Длительное время аспирация рефлюксата считалась основной причиной дыхательных нарушений. Однако в настоящее время доказаны и другие пути, вызывающие респираторные нарушения, связанные с ГЭР. Это рефлекторный бронхоспазм или ларингоспазм, возникающий вследствие раздражения нейрорецепторов либо непосредственно при раздражении блуждающих нервов. На сегодняшний день развитие осложнений ГЭР со стороны верхних дыхательных путей осуществляется следующими механизмами: через вагальный рефлекс между пищеводом и трахеобронхиальным деревом при раздражении рефлюксным содержимым или в результате постоянных микроаспираций повреждается слизистая оболочка. Кроме того, постоянное присутствие хеликобактерной инфекции поддерживает хронический воспалительный процесс. В результате исследований, проведенных Kaufman (1991), установлено, что в 71% случаев карциномы гортани, в 78% – стенозов гортани и в 52% – хронического кашля выявлен ГЭР с повышенной кислотностью желудочного содержимого.

Заброс кислого содержимого желудка в проксимальные отделы пищевода приводит к появлению ларингеальных симптомов и ларингоскопических находок, таких как гранулемы гортани и гиперпластические ларингиты. Так, по данным Э.А. Степанова, Т.В. Красовской, Ю.А. Кучерова (2005), при исследовании 40 взрослых пациентов с ГЭР, у 25 отмечались постоянные ларингеальные симптомы, включающие кашель, дисфонию и фарингит. У этих пациентов при суточном РН-мониторировании двумя датчиками, один из которых помещался чуть дистальнее верхнего пищеводного сфинктера, показывал значительную проксимальную экспозицию кислоты. Ночное подкисление в верхнем отделе пищевода было отмечено более чем у половины этих пациентов и не у одного из 15 пациентов контрольной группы. Авторы сделали заключение, что повышение кислотной экспозиции в проксимальном отделе пищевода связано с ГЭР, который является причиной ларингеальной симптоматики.

При выполнении суточного РН-мониторирования у 182 взрослых больных с отоларингологическими заболеваниями у 55 (30%) был выявлен заброс желудочного содержимого в пищевод и глотку (Berdon et al., 1988).

Из 5 пациентов с ларингоскопически подтвержденным ларингитом у 3 (в возрасте до 11 лет) возникал перемежающийся стридор в ответ на введение 0,1% NaCl в просвет пищевода (тест Бернштейна), что подтверждает предположение о возможности провокационного воздействия ГЭР на стридор у этой группы детей. Таким образом, как у взрослых, так и у детей проксимальный кислотный рефлюкс способствует появлению ларингеальной симптоматики (Berdon et al., 1988).

ГЭР относится к числу патологических состояний, которые наиболее часто встречаются при бронхиальной астме (БА). Пристальный интерес исследователей к сочетанию этих нарушений связан не только с высокой распространенностью симптомов ГЭР среди больных БА (по разным данным, от 23 до 87%), но и с их взаимным влиянием друг на друга (В.В. Власов, 2001; Н.А. Кривова и соавт., 2002; Н.П. Барламов, 2003; А.Г. Артюнов и соавт., 2004; Р.И. Плешко и соавт., 2005). Большинство авторов сходятся во мнении о триггерной роли желудочно-пищеводных забросов в развитии приступов удушья: индуцирование бронхообструкции посредством раздражения окончаний блуждающего нерва в нижней трети пищевода желудочным соком или микроаспирации кислой среды с химической стимуляцией рефлексогенных зон слизистой оболочки (СО) бронхов (В.В. Власов, 2001; Н.А. Кривова, 2002). Сообщается о корреляционной связи между тяжестью течения БА и выраженностью рефлюкса, частотой эпизодов ГЭР и длительностью астмы. Полагают, что БА, в свою очередь, может способствовать расширению пищеводного отверстия и развитию рефлюксной болезни вследствие вторичных дистрофических изменений диафрагмы или миопатического эффекта применяемых при астме системных кортикостероидов и теофиллинов (Р.И. Плешко, 2005).

Так, исследования Р.И. Плешко, И.В. Суходоло, Л.М. Огородова и соавторов (2005) показали, что формирование гастроэзофагеального рефлюкса у больных БА происходит на фоне определенных патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Среди ГЭР-позитивных пациентов с астмой прослеживалась более высокая инфицированность СОЖ хеликобактериями, что проявлялось более интенсивной микробной колонизацией СО антрума и чаще наблюдаемым диссеминированным распространением *H. pylori* на фундальную часть желудка (у 77% лиц, в то время как среди ГЭР-негативных – у 61%). Эндоскопические признаки ГЭР присутствовали у 46,2% обследованных с БА, большая часть из которых (62%) имела тяжелое течение заболевания. Развитие га-

строэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой может быть вызвано хроническим гиперергическим *H. pylori* – ассоциированным воспалительным процессом в фундальном отделе желудка с вовлечением зоны кардиального отверстия пищевода. Воспалительные изменения в области сфинктера могут сопровождаться функциональными расстройствами, в том числе – снижением тонуса гладкомышечных клеток дистального пищеводного жома. Эпизоды ГЭР инициируют рефлекторный ответ на раздражение желудочным содержимым вагусных рецепторов СО пищевода и передаче возбуждения по эфферентным парасимпатическим путям в бронхи. Авторы считают, что это приводит к усилению продукции густой бронхиальной слизи и обтурации ею мелких бронхов, т.е. провоцирует приступ удушья.

В настоящее время «золотым стандартом» для диагностики ГЭР является суточное РН-мониторирование в сочетании с эзофагеальной манометрией. Эффективность при этом достигает 98%. Суточное РН-мониторирование – незаменимый метод обследования тех пациентов, у которых рефлюкс протекает «скрыто», с минимальными клиническими проявлениями. С помощью этого метода можно проследить взаимосвязь рефлюкса с респираторными нарушениями. У пациентов с респираторными нарушениями преобладает кислый характер желудочного рефлюксата. При исследовании кислотности желудочного сока РН находилась в пределах от 1,0-2,5. Наибольшая активность пепсина наблюдается именно при этих показателях. Повреждающее воздействие соляной кислоты происходит вследствие активации пепсином. Под воздействием пепсина происходит активация соляной кислоты, которая, осуществляя белковую денатурацию и некроз эпителиальных клеток, вызывает эзофагит, стеноз пищевода. За счет воспалительного процесса в пищеводе происходит раздражение блуждающих нервов, что приводит к рефлекторному бронхоспазму или ларингоспазму и возникновению респираторных нарушений, а также формированию метаплазии слизистой оболочки и переходу воспалительного процесса в хронический.

В связи с вышеприведенным особый интерес представляет не только исследование рН желудочного содержимого, но и методы коррекции данной патологии. На сегодняшний день существует огромный выбор антацидных средств. Однако длительное применение целого ряда препаратов данной группы может привести к неконтролируемому снижению кислотности впоследствии. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) выгодно отличаются в данном аспекте от других препаратов, снижающих кислотность. Исходно не обладая биологической активностью, но являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, где под влиянием соляной кислоты превращаются в сульфонамидные производные, которые образуют ковалентные дисульфидные связи с цистеином H⁺K⁺АТФазы, ингибируя данный фермент. Для восстановления секреции париетальная клетка вынуждена синтезировать новый белок фермента, на что требуется минимум 18 ч. При приеме средней терапевтической дозы 1 раз в день (независимо от времени суток) желудочное кислотовыделение в течение суток подавляется до 95%. Показатели интрагастрального рН поддерживаются на уровне выше 4 более 20

ч для пантопразола, для лансопразола – 18 ч, для омепразола – 14 ч. Так, при монотерапии пантопразолом язвозаживляющий эффект не зависит от локализации поврежденной слизистой оболочки и приближается к 100%. Препарат обладает и самым сильным кислотоснижающим эффектом (ингибирует и базальную, и стимулированную секрецию; точная продукция соляной кислоты снижается на 95%). Не требуется повышение доз в процессе лечения. Выражен антихеликобактерный эффект. Подавление активности *Helicobacter pylori* возникает вследствие взаимодействия препарата с цистеином 822, находящимся в толще клеточной стенки. Это свойство наиболее выражено у пантопразола. Важным является и тот факт, что уровень секреции соляной кислоты после приема пантопразола возвращается к исходным значениям через неделю после отмены препарата.

Учитывая важную роль ГЭР в этиологии и патогенезе хронических заболеваний ВДП, целесообразно в диагностический алгоритм данной патологии включать рН-метрию и эзофагоскопию, а в курс лечения – ИПП, наилучшим представителем которых на сегодняшний день является пантопризол.

1. Арутюнов А. Г., Бурков С. Г., Щерба Е. П. Механизмы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 2. – С. 5-9.
2. Барламов П. Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 90–93.
3. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
4. Голофеевский В. Ю., Щербак С. Г. Сочетанная окраска цитологических срезов основным коричневым и прочным зеленым // Арх. анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1987. – Т. 92, №4. – С. 101-102.
5. Кривова Н. А., Дамбаев Г. Ц., Хитрикеев В. Е. Надэпителиальный слизистый слой желудочно-кишечного тракта и его функциональное значение. – Томск: МГП РАСКО, 2002. – 315 с.
6. Плешко Р.И., Суходоло И.В., Огородова Л.М., Геренг Е.А., Волкова Л.И., Кривова Н.А., Чернявская Г.М., Носенко К.А. Морфофункциональные аспекты соп-

- ряженности бронхиальной астмы и гастроэзофагеального рефлюкса // Бюлл. сибир. мед. – 2005. – №4. – С. 14-23.
7. Степанов Э. А., Красовская Т. В., Кучеров Ю. А., Алхасов А. Б. Респираторные нарушения при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей // Бюлл. сибир. мед. – 2005. – №4. – С. 59-69.
8. Berdon W.E., Melins R.B., Levy J. Commentary on how useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration// *Pediatr Radiol.* – 1988. – № 18. – P. 309-310.
9. Hogan W.J., Shaker R. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux // *Dis. Mon.* – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 193-232.
10. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury// *Laryngoscope.* – 1991. – Vol. 101. – 4 Pt 2 Suppl. 53. – P. 1-78.

Поступила в редакцию 31.05.07.

© С.Э. Яремчук, 2007