

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма

С.Г. Бурков, Е.П. Алексеева, Г.Л. Юренев

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это развитие характерных симптомов и/или воспалительное поражение дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого (гастроэзофагеального рефлюкса – ГЭР) [1]. ГЭРБ относится к числу наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Мировая статистика свидетельствует, что симптомы ГЭРБ выявляются при тщательном опросе почти у половины взрослого населения. Частота эндоскопически позитивной ГЭРБ в популяции составляет 4–5%, ее диагностируют в 12–16% всех эзофагогастроуденоскопий [2, 3]. Эпидемиологические исследования, проведенные в нашей стране, показали высокую частоту ГЭРБ в общей популяции: изжогу испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин [4]. При этом помимо типичных (“пищеводных”) симптомов ГЭРБ (изжога, отрыжка, срыгивание) выделяют и нетипичные (“внепищеводные”) проявления: кашель, осиплость голоса, приступы удушья, боль в грудной клетке некардиального генеза и т.д. [5, 6].

Эпидемиология

Взаимосвязь между бронхоспазмом и ГЭР была отмечена еще в 1892 г., когда Osler описал приступ удушья,

связанный с аспирацией желудочного содержимого. Дальнейшие наблюдения [7–13] выявили различную распространенность (23,3–87,3%) симптомов ГЭР среди пациентов с **бронхиальной астмой (БА)**.

При опросе 66 из 100 больных БА жаловались на отрыжку и/или регургитацию, 51 – на частые симптомы ГЭР (в частности, изжогу) [14]. Кроме того, была отмечена корреляция между тяжестью течения БА и выраженностью ГЭР: частые симптомы рефлюкса наблюдались у 70% пациентов с тяжелой БА, у 46% – со среднетяжелой и у 30% – с легкой. Сон, горизонтальное положение, прием пищи ассоциировались с ухудшением симптомов БА. За последние 6 мес 27% опрошенных принимали хотя бы один антирефлюксный препарат, а среди пациентов с тяжелым течением БА – 68%.

Симптомы ГЭР наблюдаются у 23–87% больных бронхиальной астмой.

В другом исследовании [15] симптомы ГЭР были выявлены у 164 (82%) из 199 больных БА, из них у 118 (72%) ГЭР подтвержден при проведении 24-часовой рН-метрии. Кроме того, ГЭР выявлен у 10 (29%) из 35 пациентов, клинически его не отмечавших (“немой” рефлюкс). И хотя эта цифра значительно меньше, чем в группе с клинически явным рефлюксом, эти данные указывают на необходимость тщательного обследования пищевода и желудка у больных БА. Изучалась также связь между ГЭР и респираторными симптомами, которые считали связанными с рефлюксом при их появлении в течение 5 мин после снижения рН в пищеводе <4. У 78,8% пациентов с ГЭР ассоциировалось диспноэ, а у 90,5% – кашель.

Таким образом, накапливается всё больше данных, указывающих на **наличие связи между ГЭР и клинической симптоматикой БА**.

Механизмы влияния ГЭР на течение БА

В настоящее время наиболее вероятными считаются две теории влияния ГЭР на течение БА: рефлекторная (вагусная) и аспирационная.

Рефлекторная теория

Согласно рефлекторной теории, **раздражение слизистой оболочки пищевода кислым желудочным содержимым стимулирует бронхоспазм, опосредованный блуждающим нервом**.

В одной из ранних работ [16] у 15 пациентов с БА и ГЭР была выполнена перфузия пищевода 0,1% раствором соляной кислоты (HCl). Проведенное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) показало возрастание бронхиального сопротивления во время кислотной провокации и быстрое его снижение после стихания симптомов рефлюкса. Эти результаты авторы рассматривали в качестве подтверждения рефлекторной теории бронхоспазма при ГЭР.

Позднее была выполнена внутрипищеводная перфузия раствором HCl (модификация теста Бернштейна) двойным слепым методом у пациентов, разделенных на 4 группы: БА в сочетании с ГЭР; БА без ГЭР; ГЭР без БА; здоровые добровольцы [17]. Изменения ФВД были выявлены только у пациентов при сочетании БА с ГЭР. Наиболее значимые отклонения были зафиксированы при измерении бронхиального сопротивления, которое значительно возрастало вместе с появлением симптомов рефлюкса (положительный тест Бернштейна) и воз-

Сергей Геннадьевич Бурков – докт. мед. наук, зав. отд. гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований Поликлиники № 3 Управления делами Президента РФ.

Елена Петровна Алексеева – врач-пульмонолог Поликлиники № 3 Управления делами Президента РФ.

Георгий Леонидович Юренев – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ.

вращалось к норме после их купирования антацидами.

Похожие результаты были получены при обследовании 47 человек, разделенных на такие же 4 группы [18]. Использовалась методика последовательной перфузии пищевода физиологическим раствором (ФР), раствором НСІ и снова ФР. Перфузия раствором НСІ вызвала падение пиковой скорости выдоха (ПСВ) во всех группах. Последующая перфузия ФР повышала значения ПСВ у всех пациентов, за исключением группы больных с сочетанной патологией (БА и ГЭР), в которой отмечалось дальнейшее падение показателей ПСВ. В этой же группе наблюдалось повышение бронхиального сопротивления при кислотной перфузии, продолжавшееся и на фоне перфузии ФР.

В ходе кислотной перфузии пищевода у больных БА лишь у пациентов с симптоматическим ГЭР снижался объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – в среднем на 8,4%, а также повышалось бронхиальное сопротивление [19]. Следует отметить, что изменения показателей ФВД были хотя и статистически значимыми, но количественно минимальными.

Однако не во всех исследованиях результаты были столь однозначны. При 24-часовой рН-метрии у 42 больных БА проводилась одновременная оценка показателей ФВД (ПСВ), респираторных симптомов, потребности в бронхорасширяющих препаратах [20]. В результате не было выявлено связи между уровнем рефлюкса (как проксимального, так и дистального) и перечисленными показателями. Проведение кислотной перфузии пищевода 8 пациентам, страдавшим БА в сочетании с ГЭР, также не привело к изменениям ОФВ₁, аускультативной картины или респираторных симптомов, но при этом была обнаружена высокая степень гиперреактивности бронхов (тест с гистамином) после провокации [21].

Таким образом, приведенные данные указывают на возможную роль в генезе связи между ГЭР и проявлении БА рефлекса, опосредуемого па-

расимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Теория микроаспирации

Еще в 1946 г. Mendelsohn описал случай бронхоспазма, вызванный аспирацией желудочного содержимого в бронхи.

Впоследствии была предложена методика для регистрации количества и длительности эпизодов **микроаспирации желудочного содержимого в трахею** путем одновременной рН-метрии трахеи и пищевода с параллельным измерением ПСВ [22]. В ходе обследования у 4 пациентов с БА было выявлено 37 эпизодов ГЭР длительностью более 5 мин. Из них 5 эпизодов сопровождалось падением рН в трахее с 7,1 до 4,1 с одновременным снижением ПСВ более чем на 20% (на 84 ± 16 л/мин). Снижение

Наиболее вероятны две теории влияния ГЭР на течение БА: рефлекторная и аспирационная.

ПСВ на протяжении остальных 32 эпизодов ГЭР без видимой аспирации составило 8 ± 4 л/мин.

Предлагаются неинвазивные маркеры аспирации желудочного содержимого в дыхательные пути, в частности “липидный индекс” макрофагов индуцированной мокроты [23], но этот показатель на сегодняшний день обладает низкой специфичностью.

Таким образом, микроаспирация желудочного содержимого в трахею и бронхи является мощным стимулом бронхоконстрикции и наряду с рефлекторным механизмом лежит в основе влияния ГЭРБ на БА.

Влияние терапии ГЭР на течение БА

Выявление связей между ГЭРБ и БА стало стимулом для изучения влияния терапии, проводимой по поводу ГЭРБ, на симптомы БА и показатели ФВД. Подобных попыток на сегодняшний день предпринято множество: от консервативного до хирургического лечения. Однако из найденных в базе данных MEDLINE с 1966 по 1996 г.

242 работ по влиянию медикаментозной антирефлюксной терапии на БА пригодными для метаанализа признаны лишь 12 исследований (n = 326), в том числе 8 плацебоконтролируемых, 3 открытых и 1 – с контрольной группой без лечения [24]. Похожие результаты были отмечены и в других систематических обзорах [25, 26]. Все эти работы говорят о недостаточном количестве крупных контролируемых исследований, которые могли бы дать достоверные результаты по влиянию терапии ГЭР на течение БА.

Консервативное лечение

В одной из работ оценивалось влияние таких простых методов консервативной терапии, как **соблюдение режима** (приподнятое положение головного конца кровати, снижение веса, избегание переизбытка) и **прием антацидов**, на течение БА [27]. Контрольная группа больных лечения не получала. После 2 мес наблюдения отметили облегчение симптомов ГЭР 87% пациентов из основной группы и 11% из контрольной. В лечебной группе также уменьшились респираторные симптомы (хрипы, кашель, затруднение дыхания, выделение мокроты) и потребность в бронхолитиках (у 75% по сравнению с 42% в контрольной). Показатели ФВД и газового состава артериальной крови остались без изменения.

Результаты работ по влиянию **антисекреторной терапии** (H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы) на течение БА неоднозначны. Лишь в нескольких исследованиях получены данные о положительном влиянии терапии на показатели ФВД. На фоне лечения ранитидином (300 мг/сут) было получено значительное и статистически значимое улучшение данных спирометрии [28]. При лечении омепразолом в дозе 20 мг 2 раза в день у 4 из 15 пациентов (27%) отмечено увеличение ОФВ₁ на 20% и более [29]. Статистически недостоверное улучшение ФВД продемонстрировано еще в одном исследовании [30].

В ряде работ отмечено значительное влияние консервативной терапии

ГЭР на симптомы БА [28, 31], причем в большей степени – на ночную БА [32–34], на показатели ПСВ [29, 31, 33, 35] и на потребность в бронходилататорах [30, 32]. Была выделена подгруппа пациентов с рефлюкс-ассоциированными симптомами БА в анамнезе (кашель, затруднение дыхания, хрипы), причем наличие такого анамнеза явилось единственным предиктором улучшения симптомов БА на фоне лечения ранитидином [32]. Однако в других исследованиях [36, 37] не отмечено влияния терапии ГЭР на какие-либо показатели течения БА.

Интересное исследование было проведено по титрованию начальной дозы **омепразола** – от 20 мг/сут до тех пор, пока подавление желудочной секреции не было зарегистрировано с помощью 24-часовой рН-метрии [38]. Подбранную дозу пациенты получали в течение 3 мес. Было отмечено статистически значимое уменьшение симптомов ГЭР и БА (на 57%), а также сокращение потребности в бронходилататорах. Динамика ПСВ и показателей спирометрии была незначительной. Наличие регургитации и проксимального ГЭР в анамнезе оказалось высокочувствительным предиктором хорошего ответа течения БА на антирефлюксную терапию. Другими предикторами положительного ответа являются наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов БА, ночной БА и анамnestические указания на излечение эзофагита на фоне антисекреторной терапии [39].

Одна из самых крупных работ выполнена по лечению омепразолом 107 больных БА в течение 8 нед [11]. В результате было отмечено уменьшение симптомов ночной БА, а улучшение показателей ОФВ₁ произошло лишь в подгруппе эндогенной БА.

На сегодня существует несколько вариантов объяснения того факта, что антирефлюксная терапия приводит к улучшению симптомов БА, существенно не меняя при этом показатели ФВД.

В одном из исследований проводили последовательную перфузию пищевода ФР, раствором HCl и снова ФР у пациентов без БА с нормальной ФВД

и заболеваниями пищевода [40]. В ходе перфузии измеряли минутную вентилизацию легких (МВЛ), частоту дыхания, объемы грудной клетки и живота, давление в пищеводе и желудке, двигательную активность диафрагмы (электромиография), оценивали ощущение дискомфорта в горле, при глотании, в грудной клетке, в желудке, а также дыхательные ощущения при этом (по шкале Борга). МВЛ увеличи-

Консервативное лечение ГЭРБ облегчает симптомы БА и иногда улучшает показатели ФВД.

валась в ходе кислотной перфузии и уменьшалась при перфузии ФР, причем увеличение МВЛ наблюдалось в большей степени в группе пациентов с положительным тестом Бернштейна. Увеличение МВЛ было обусловлено увеличением частоты дыхания. При перфузии кислоты отмечен дискомфорт в горле, при глотании, в грудной клетке и желудке в большей степени в группе пациентов с положительным тестом Бернштейна, но статистически достоверные результаты достигнуты лишь по показателям дискомфорта в грудной клетке. При этом получена линейная зависимость между увеличением МВЛ и ощущением дискомфорта в грудной клетке. Кроме того, в ходе кислотной перфузии пищевода отмечались изменения в дыхательных ощущениях вплоть до одышки, которые также коррелировали с увеличением МВЛ. Эти изменения не были обусловлены ни блокированием активности диафрагмы, ни изменениями в объеме грудной клетки и живота, показатели которых существенно не менялись. Авторы пришли к выводу, что кислотная перфузия пищевода в экспериментальных условиях (в реальной ситуации – ГЭР) может привести к ухудшению дыхательных симптомов вплоть до одышки, не изменяя при этом объективные показатели ФВД. Предполагается, что ГЭР и соответствующее увеличение МВЛ могут иметь большее влияние на пациентов с БА.

Таким образом, консервативное лечение ГЭРБ (в первую очередь ингибиторами протонной помпы) приводит к облегчению симптомов БА и иногда к улучшению объективных показателей (ПСВ, спирометрия).

Хирургическое лечение

Еще одним объяснением того факта, что терапия ГЭР приводит к улучшению симптомов БА, существенно не меняя при этом ФВД, могут служить малые сроки терапевтического лечения: от 1 до 8 нед (максимум – 6 мес) [30]. Хирургическое лечение ГЭР несколько отличается от медикаментозной терапии по степени влияния на БА [41, 42].

Фундопликация по Ниссену была выполнена 13 пациентам с периодом дальнейшего наблюдения от 13 мес до 5 лет [43]. У 12 пациентов отмечено улучшение клинического течения БА: у 6 были полностью купированы приступы диспноэ с хрипами в грудной клетке, у 6 – значительно уменьшена их частота и тяжесть. Из 11 пациентов, получавших бронходилататоры, у 4 они были полностью отменены, а у 6 доза снижена более чем вдвое. Из 7 стероидозависимых пациентов в двух случаях терапия глюкокортикостероидами (ГКС) была отменена, а в трех – уменьшена доза. Кроме того, значительно улучшились объективные показатели ФВД.

В результате оперативного лечения 23 пациентов [44] уменьшились симптомы БА у 74,9% (против 9,1% в группе ранитидина и 4,3% в группе плацебо), удалось отменить ГКС у 33,3% (11,1% в группе ранитидина). У оперированных больных также отмечен прирост показателей ПСВ.

При наблюдении (продолжительностью в среднем 2,7 года) 39 пациентов после фундопликации было отмечено значительное уменьшение частоты обострений БА, кашля и хрипов, увеличение толерантности к физической нагрузке [45]. У 7 из 9 пациентов были отменены системные ГКС.

Были опубликованы результаты наблюдения 44 пациентов продолжительностью не менее 5 лет (в среднем 7,9 года) после фундопликации по

Ниссену [46]. У 66% больных отмечено уменьшение частоты и выраженности проявлений БА: у 25% симптомы были купированы, у 41% – уменьшены. Предикторами хорошего ответа явились неаллергическая БА, ночная БА, наличие признаков тяжелого ГЭР еще до появления симптомов БА.

В другой работе были рандомизированы 94 пациента с БА по группам лечения циметидином (300 мг 4 раза в день в течение 6 мес), плацебо и хирургического (модификация задней гастрофиксации) [30].

В течение 6 мес произошло уменьшение симптомов БА и потребности в бронходилататорах в группах медикаментозного и хирургического лечения. Выраженность хрипов в легких уменьшилась на 74 и 77% в группах циметидина и хирургического лечения (34% в группе плацебо). Отмечено достоверное увеличение ОФВ₁ в обеих основных группах. В группе циметидина примерно через 2 мес после его отмены наблюдалось усиление симптомов БА у большинства пациентов. В противоположность этому после операции у 50% пациентов в течение 5 лет отмечено бессимптомное течение БА (в группе плацебо – лишь у 5%).

Таким образом, на сегодняшний день хирургическая коррекция ГЭР является более надежным способом устранения ассоциированных с ГЭР респираторных расстройств (в том числе бронхообструктивного синдрома) по сравнению с консервативной терапией. Однако положительная динамика симптоматики БА у ряда пациентов на фоне консервативного лечения ГЭР и пока недостаточный объем данных свидетельствуют о необходимости продолжения работы в этом направлении.

Заключение

К настоящему времени накоплено большое количество данных о наличии связи между ГЭРБ и БА у ряда пациентов и высокой распространенности ГЭР (в том числе “немого”) среди пациентов с БА. Это указывает на необ-

ходимость более тщательного обследования пациентов с БА в отношении ГЭР, особенно при тех формах заболевания, которые устойчивы к стандартным методам лечения. Предложены различные механизмы (рефлекторный, аспирационный) для объяснения того, каким образом эти нозологии могут вызывать симптомы и утяжелять течение друг друга. Результаты исследо-

Хирургическая коррекция ГЭР превосходит консервативную терапию по влиянию на течение БА.

ваний по влиянию терапии ГЭРБ (хирургическими и, особенно, терапевтическими методами) на течение БА остаются противоречивыми. Необходимо определить ту группу пациентов с БА, у которых лечение ГЭР приводило бы не только к облегчению симптомов и уменьшению потребности в симптоматической и базисной терапии, но также и к улучшению объективных показателей ФВД.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода: патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. М., 2000.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка. Краткое практическое руководство. М., 2002.
- Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. Ивашкина В.Т. М., 2002.
- Курилович С.А., Решетников В.О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск, 2000.
- Рощина Т.В. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 1. С. 27.
- El-Serag H.B., Sonnenberg A. // Gastroenterol. 1997. V. 113. № 3. P. 755.
- Бейтуганова И.М. и др. // Пульмонология. 1998. № 2. С. 53.
- Рощина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
- Dal Negro R. et al. // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999. V. 31. № 5. P. 371.
- Field S.K. // Chest. 1996. V. 109. № 2. P. 316.
- Kiljander T.O. et al. // Chest. 1999. V. 116. № 5. P. 1257.
- Rodriguez S.O. et al. // Rev. Allerg. Mex. 1999. V. 46. № 2. P. 38.

- Vincent D. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. № 10. P. 2255.
- Gatto G. et al. // 7th United European Gastroenterology Week. Roma, 1999. Abstr. P0028.
- Harding S.M. et al. // Chest. 1999. V. 115. № 3. P. 654.
- Mansfield L.E., Stein M.R. // Ann. Allergy. 1978. V. 41. № 4. P. 224.
- Spaulding H.S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1982. V. 69. № 6. P. 516.
- Schan C.A. et al. // Chest. 1994. V. 106. № 3. P. 731.
- Perpina M. et al. // Eur. J. Resp. Dis. 1985. V. 66. № 2. P. 91.
- Ekstrom T., Tibbling L. // Eur. J. Resp. Dis. 1987. V. 71. № 3. P. 177.
- Ekstrom T., Tibbling L. // Chest. 1989. V. 96. № 5. P. 995.
- Jack C.I. et al. // Thorax. 1995. V. 50. № 2. P. 201.
- Parameswaran K. et al. // Eur. Resp. J. 2000. V. 16. № 6. P. 1119.
- Field S.K., Sutherland L.R. // Chest. 1998. V. 114. № 1. P. 275.
- Bowrey D.J. et al. // Ann. Surg. 2000. V. 231. № 2. P. 161.
- Coughlan J.L. et al. // Thorax. 2001. V. 53. № 3. P. 198.
- Kjellen G. et al. // Eur. J. Resp. Dis. 1981. V. 62. № 3. P. 190.
- Harper P.C. et al. // Arch. Inter. Med. 1987. V. 147. № 1. P. 56.
- Meier J.H. et al. // Dig. Dis. Sci. 1994. V. 39. № 10. P. 2127.
- Larain A. et al. // Chest. 1991. V. 99. № 6. P. 1330.
- Levin T.R. et al. // Amer. J. Gastroenterol. 1998. V. 93. № 7. P. 1060.
- Ekstrom T. et al. // Thorax. 1989. V. 44. № 1. P. 19.
- Goodall R.J. et al. // Thorax. 1981. V. 36. № 2. P. 116.
- Gustafsson P.M. et al. // Eur. Resp. J. 1992. V. 5. № 2. P. 201.
- Teichtahl H. et al. // Aust. N.Z. J. Med. 1996. V. 26. № 5. P. 671.
- Ford G.A. et al. // Postgrad. Med. J. 1994. V. 70. № 823. P. 350.
- Nagel R.A. et al. // Br. Med. J. 1998. V. 26. № 297. P. 1371.
- Harding S.M. et al. // Amer. J. Med. 1996. V. 100. № 4. P. 395.
- Harding S.M. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 2. Pt. 1. P. 251.
- Field S.K. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. № 4. Pt. 1. P. 1058.
- Ekstrom T. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. № 12. P. 1166.
- Mandujano J.F. et al. // ALA/ATS International Conference. San Diego, 1999. Abstr. D62.
- Sontag S.L. et al. // Amer. J. Gastroenterol. 1987. V. 82. № 2. P. 119.
- Sontag S.L. et al. // Gastroenterol. 1990. V. 98. P. 128A.
- Spivak H. et al. // J. Gastrointest. Surg. 1999. V. 3. № 5. P. 477.
- Perrin-Fayolle M. et al. // Chest. 1989. V. 96. № 1. P. 40.