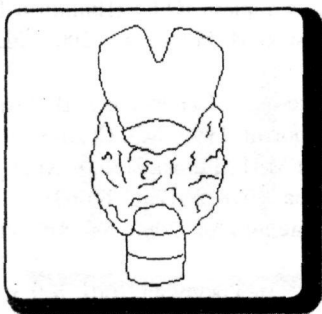




В.Э. Кокорина

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ В ЭТИОЛОГИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск

В настоящее время в отечественной литературе широко употребляется термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ), под которым понимают комплекс характерных симптомов с наличием воспалительных изменений дистальной части пищевода, возникающих вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного или дуоденального содержимого [1, 4, 5]. Частота рецидивов ГЭРБ в течение года при неадекватной поддерживающей терапии составляет 90-98% [1, 2, 4]. ГЭРБ является одной из самых распространенных патологий гастроинтестинального тракта. По данным зарубежных авторов, более половины населения Америки испытывали приступы изжоги, 10% страдают ежедневными проявлениями гастроэзофагеального рефлюкса [5, 7, 8]. Проблема коррекции этой патологии в последние годы находится под пристальным вниманием гастроэнтерологов и общих хирургов.

Внепищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса (бронхолегочные симптомы) фиксируются довольно часто, особенно при неэрозивных формах ГЭРБ [6, 9]. Большая социальная важность сохранения коммуникативной функции делает особо актуальными исследования, направленные на решение проблемы лечения и профилактики заболеваний гортани. Многие вопросы их диагностики и лечения: аспекты формирования, тенденции к рецидивированию и причины хронизации — остаются недостаточно изученными [10, 11].

Впервые на взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и патологических состояний гортани (хронические ларингиты, рубцовые стенозы и даже карциномы гортани) указал Cherry в 1968 г. [14]. В последующих исследованиях, посвященных изучению роли ГЭРБ в возникновении хронических ларингитов, узелков голосовых складок, пароксизмального ларингоспазма, приводятся данные, что от 14 до 40% патологических состояний гортани имеет в своей основе гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [12, 23, 27].

Среди клинических симптомов, являющихся следствием эзофаголарингеального рефлюкса, так называемых рефлюкс-ассоциированных заболеваний, выделяют: рефлюкс-ларингиты, дисфагию, globus Pharyngeus, хронический кашель, ларингеальные и трахеальные стенозы и ларингеальную карциному [3, 12, 13, 17]. Чаще всего подобная категория пациентов предъявляет жалобы на хронический кашель, ощущение комка в горле, дисфагию [21, 22, 26].

В подобных вариантах течения ГЭРБ, при превалировании ларингеальной патологии, в зарубежной литературе в последние годы был введен термин «гастроэзофагола-

рингеальный рефлюкс» (ГЭЛР) как особая внепищеводная форма ГЭРБ, при которой симптоматика со стороны гортани и трахеи является единственным клиническим признаком гастроэзофагеального рефлюкса. Отсутствие своевременной диагностики ГЭРБ у данной категории пациентов обуславливает недостаточную эффективность лечения патологии гортани [28, 30, 31].

Специфика клинических проявлений этой формы ГЭРБ определяется особенностями патофизиологии ларингеального рефлюкса. Подобное состояние является следствием патологии верхнего пищеводного сфинктера на фоне эпизодов преходящей релаксации нижнего пищеводного сфинктера. Терапия подобных нарушений кардинально отличается от традиционных схем терапии ГЭРБ, направленных на коррекцию нижнего пищеводного сфинктера [12, 16, 29]. Постоянная микроаспирация в гортань и трахею желудочного и дуоденального содержимого приводит к патологическим процессам даже в интактной гортани в результате уменьшения протективных свойств ее слизистой оболочки [13, 25, 28].

В отличие от гортани, для пищевода рефлюкс соляной кислоты и пепсина является во многом физиологическим состоянием. Существующие механизмы защиты от их повреждающего действия: выработка бикарбонатов, продукция слизи и перистальтические сокращения — клиренс пищевода, позволяют избежать формирования патологических очагов даже при довольно длительной экспозиции соляной кислоты и пепсина [10, 16, 18, 31]. Имеются отдельные исследования, подтверждающие особую чувствительность мукоцилиарного транспорта и волосяных клеток гортани и трахеи к повреждающему действию желудочного сока [7, 17, 25].

Причины подобной уязвимости слизистой гортани и трахеи остаются до сих пор невыясненными [12, 21, 24]. Одним из направлений этих исследований явилась оценка роли карбоангидразы (СА), катализирующей гидратацию ионов диоксида углерода и продуцирующей ионы бикарбоната, которые активно проникают во внеклеточное пространство, где и способны нейтрализовать желудочный сок. Благодаря увеличению pH, карбоангидраза играет опосредованную роль в снижении активности пепсина [16, 23, 24].

Фермент имеет специфическое распределение по различным тканям организма [7, 9]. Присутствие СА в эпителии пищевода физиологически обусловлено необходимостью секреции бикарбонатов для нейтрализации остатков желудочного сока при физиологическом рефлюксе во время прохождения перистальтической волны [19, 20, 25]. Концентрация СА в эпителии пищевода у

пациентов с ГЭРБ увеличена, по сравнению с нормой, на 15-20% [20]. Изменение концентрации СА сопровождается и изменением ее локализации в эпителиальных слоях. Если в норме она располагается преимущественно в базальных слоях эпителия, то в воспаленном пищеводе — в верхних эпителиальных слоях [9].

Уязвимость слизистой гортани и трахеи при гастроэзофаголарингеальном рефлюксе связывается с низким уровнем СА в слизистой гортани и трахеи. В работах S.E. Axford (2001) получены данные о снижении уровня СА, по сравнению с нормой, у 64% пациентов. При заборе материала из различных отделов гортани СА отсутствовала в 63% образцов и в 21% была на крайне низком уровне.

В ряде зарубежных исследований эпителия гортани и трахеи при ГЭЛР появилась информация о том, что Stress Protein служат ключом эпителиального защитного механизма гортани и трахеи [8, 9, 14]. Определение динамики Stress Protein стресс Sep 70, Sep 53, Hsp 70 позволяет оценить степень изменения эпителия под воздействием желудочного сока.

В практической деятельности из состояний, ассоциированных с гастроэзофаголарингеальным рефлюксом, чаще всего встречается рефлюкс-ларингит. Наиболее типичным его симптомом является охриплость голоса. При ларингоскопии у таких пациентов с «неспецифическим ларингитом» часто отмечается рост грануляционной ткани в области задней комиссуры, «задние ларингиты» [15, 16, 18].

В детском возрасте картина ГЭРБ и ее внепищеводные проявления качественно отличаются. У большинства детей гастроэзофагеальный рефлюкс является вариантом нормы, проявления которого уменьшаются по мере роста ребенка. Так, среди детей в возрасте до 10 мес. эпизоды рефлюкса регулярно фиксируются в 45% случаев, к 18 мес. — лишь в 19% [17].

Национальный комитет США по проблеме рефлюкса и Национальный институт питания США, основываясь на большом количестве исследований, установили верхнюю границу нормы индекса рефлюкса: 12% в течение первого года жизни и 6% далее [17, 24]. Патологический рефлюкс, сопровождающийся нарушениями со стороны пищевода и верхних дыхательных путей, встречается значительно реже, чем во взрослой популяции, — 2-3% [6, 26, 32].

Не исключена также роль пищевой аллергии в формировании эзофаголарингеальных проявлений ГЭРБ. Iacona (1998) среди 204 детей с документированной ГЭРБ выявил позитивные тесты на аллергию к коровьему молоку в 42% (среднее значение в популяции 19%). Проявлениями эзофаголарингеального рефлюкса в раннем возрасте могут быть нарушение сна, плаксивость, снижение аппетита. Некоторые авторы предлагают считать появление брадикардии и симптомов астмы в детском возрасте симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [15, 32].

Таким образом, особенности клинической картины внепищеводной формы ГЭРБ — гастроэзофаголарингеального рефлюкса, с отсутствием типичной для данной патологии симптоматики — изжоги, регургитации, значительно затрудняют диагностику подобных нарушений. Вопрос о роли ГЭРБ в этиологии ряда органических и функциональных нарушений гортани остается спорным в отечественной и зарубежной литературе и требует дальнейшей разработки [3, 22, 32]. Заболевания гортани,

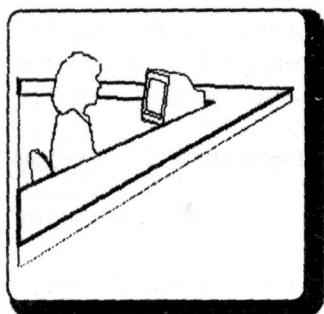
обусловленные ГЭЛР, приводят к значительным социальным и финансовым потерям, что вызвано отсутствием диагностических критериев данного состояния и методик его коррекции. Это определяет актуальность исследования, направленного на изучение патогенеза гастроэзофаголарингеального рефлюкса, его клинической картины, распространенности в популяции, роли в патогенезе функциональной и органической патологии гортани.

Л и т е р а т у р а

1. Калинин А.В. // Рус. мед. журнал. 1996. Т.4, №3. С. 144-148.
2. Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. // Терапевт. архив. 1994. Т. 66, №2. С. 80-83.
3. Рошина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 165 с.
4. Тимошенко В.О. // Альманах эндоскопии. 2002. № 1. С. 126-133.
5. Allison P. // Surg. Gyn. Obstet. 1951. Vol. 92, P. 419-431.
6. Andrieu-Guitrancourt J., Dehesdin D., Le Luyer B. et al. // Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1984. Vol. 101, P.141-149.
7. Andze G.O., Brandt M.L., Liptak G.S. et al. // J Pediatr Surg. 1991. Vol. 26, P. 295-299.
8. M.Anvari M., Allen C. // Surg. Endosc. 1996. Vol. 10, P. 199-201.
9. Axford S.E., Sharp N. et al. // Ann Otol Rhinol Laryngol 2001. Vol. 110, P. 1099-1108.
10. Boggs D.F., Bartlett D., Boggs D.F. // Jr J Appl Physiol: Respirat. Environ.E. 1982. P. 455-462.
11. Bonavina L., Evander A., Mester T.De. et al. // Amer. J. Surg. 1986. Vol. 151, №1. P. 25-34.
12. Burton D.M., Pransky S.M., Katz R.M., et al. // Ann Otol Rhinol Laryng. 1992. Vol. 101, P.742-749.
13. Contencin P., Narcy P. // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1991. Vol. 22, P. 249-256.
14. Curtis D.J., Crain M. // Dysphagia. 1998. Vol. 2, P. 229.
15. Cherry J., Margulies S.I. // Laryngoscope. 1968. P. 1937-1940.
16. Dahms B.B., Gualman S.J., et al. // Perspective in pefistric Pathology. 1997. Vol. 20, P. 14-34.
17. Delahunty, J.E., J Johnson L.F., DeMeester T.R. // New England Journal of Medicine 1984. P. 284.
18. Dowling S.E., Lee J.S. // Pediatrics. 2003. Vol. 55, P. 645.
19. Gaynor E.B. // Laryngoscope. 1988. 98, P. 972-979.
20. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. // Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995. Vol. 104, P. 550-555.
21. Holinger L.D., Sanders A.D. // Laryngoscope. 1991. Vol. 101, P. 596-605.
22. Jindal J.R., Mibrath M.M., Shaker R. et al. // Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994. Vol. 103, P. 186-191.
23. Koufman J.A. // Laryngoscope (supplement 53). 1991. Vol. 1, P. 1-78.
24. Kuhn J., Uvualp S.O. et al. // Laryngosopre. 1998. Vol. 108, P. 1146-1149.
25. Ogorek C.P. Gastroesophageal Reflux Disease. In Esophagus. Castelli DO 1995. P. 516.
26. Ott D.J., Cowan R.J., Gelfand C.W. et al. // Postgraduat 1986. Vol. 4, P. 331-335.

27. Orenstein S.R., Orenstein D.M., Whinington P.F. // Chest. 1983. Vol. 84, P. 301-302.
 28. Orenstein S.R., Orenstein D.M. // J. Pediatr. 1988. Vol. 112, P. 847-858.
 29. Minner P., Sloan S., Filippone J. et al. // Gastroenterology. 2000. Vol. 118, P. A19.

30. Nielson D.W., Heldt G.P., Tooley W.H. // Pediatrics. 1990. Vol. 85, P. 1034-1039.
 31. Rudolph C., Mazur L.G., Liptak G.S. et al. // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001. Vol. 32, P. S1-S32.
 32. Suzuki M., Sasaki C.T. // Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995. Vol. 86, P. 150-157.



УДК 547.466 : 616 - 092 (047)

Н.М. Цыбикова, М.Н. Цыбиков

РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Гомоцистеин (ГЦ) — это серосодержащая аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом метаболического превращения метионина в цистеин. Не являясь структурным элементом белков, ГЦ не поступает в организм с пищей [6, 9]. В организме ГЦ метаболизируется двумя путями: транссульфирования и метилирования [3].

Ключевое значение в метаболизме ГЦ имеют три фермента: метионинсинтетаза, бетаингомоцистеинметилтрансфераза и цистатион-β-синтетаза. Изменение активности этих ферментов прямо связано с нарушением обмена ГЦ. Кофакторами ферментов, участвующих в этих процессах, выступают витамины, прежде всего пиридоксин (витамин B₆), цианокобаламин (витамин B₁₂) и фолиевая кислота [4, 38]. Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза [3]. У взрослых уровень ГЦ составляет 10-12 мкмоль/л. Нарушения превращения ГЦ как в метионин, так и в цистеин приводят к гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [3, 4, 7].

Выделяют несколько групп ГГЦ по степени тяжести: умеренную (содержание ГЦ в плазме крови 15-30 мкмоль/л), среднюю (30-100 мкмоль/л) и тяжелую (свыше 100 мкмоль/л) [6, 7]. У 10% лиц в общей популяции имеется умеренная ГГЦ, у 1% — средняя, а у 0,02% — тяжелая. Умеренная ГГЦ является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза, связана с нездоровым образом жизни, включая плохое, несбалансированное питание. Кроме того, к ГГЦ может привести недостаток фолиевой кислоты, умеренный дефицит витамина B₁₂, почечная недостаточность, гиперпролиферативные нарушения, прием некоторых лекарств. Средняя

ГГЦ характерна для умеренного дефицита витамина B₁₂, выраженного дефицита фолиевой кислоты, тяжелой почечной недостаточности. Тяжелая ГГЦ сочетается с нарушением функции почек и тяжелым дефицитом витамина B₁₂.

Наличие ГГЦ в молодом возрасте нередко связано с генетически обусловленной недостаточностью ферментов, участвующих в обмене ГЦ [12].

В последние годы появились многочисленные исследования, посвященные гомоцистеиновому механизму повреждения сосудов и тромбоза [11, 23]. ГЦ в плазме подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы, токсичные для клеток эндотелия. При повреждении клеток эндотелия нарушаются их многочисленные функции. Наблюдается пролиферация гладкомышечных клеток, стимуляция тромбоцитов и лейкоцитов. В присутствии ГЦ в стенке сосудов увеличивается образование коллагена, сосуды теряют свою эластичность, снижается их способность к дилатации, понижается концентрации аденозина [11, 14, 23, 24, 33]. Процесс окисления ГЦ способствует и окислению липопротеидов низкой плотности, что активизирует процессы атерогенеза [25].

У больных с периферической окклюзивной болезнью артерий изучали плазменные маркеры эндотелиальной функции. Уровни vWf, его пропептида (vWf: AgP), (tPa), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1), клеточного фибринонектина (cFN), тромбомодулина (ТМ) и С-реактивного белка (CRP) были значительно выше, чем у лиц контрольной группы, и сочетались с высоким уровнем ГГЦ [13]. При ГГЦ зафиксирована экспрессия молекул мРНК в эндотелиальных клетках [37].