

УДК 616.24–007.272:616.329–002]–092–08

ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Ніколайчук М. В., Дебрецені К. О.

Особливості поєднаного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень: сучасний стан проблеми. — М. В. Ніколайчук, К. О. Дебрецені. — Розвиток та прогресування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у пацієнтів з фоновою пульмонологічною патологією є актуальною проблемою сучасної гастроентерології та внутрішньої медицини в цілому, що зумовлено значною поширеністю даної патології в популяції, багатогранністю проявів та низькою ефективністю традиційного лікування. Згідно з літературними даними, у 60–80% хворих на бронхіальну астму (БА) та хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) виявляють ГЕРХ. У літературі ведеться активна дискусія щодо первинності виникнення цього тандему, однак усі патогенетичні механізми, що зумовлюють прогресування ГЕРХ на тлі ХОЗЛ досі залишаються не вивчені.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічні обструктивні захворювання легень.

Адреса: Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород, вул. Собранецька, 150, 88000.

Features of combination of gastroesophageal reflux disease and chronic obstructive pulmonary disease. — М. Nikolaychuk, K. Debreteni. — Development and progression of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with background pulmonary pathology is an urgent problem of modern gastroenterology and internal medicine in general, because of the significant prevalence of this disease in the population, multifaceted displays and low efficiency of traditional treatment. According to literature data 60–80% of patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have manifestations of GERD. There is an active debate in literature about primacy of this tandem, but all the pathogenic mechanisms that cause progression GERD against COPD still remain unknown.

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

Address: Uzhgorod National University, Faculty of postgraduate education, Chair of therapy and family medicine, Uzhgorod, Sobranetska str. 150, 88000.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – це хронічне рецидивуюче захворювання, зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроєзофагеальної зони із спонтанним, або таким, що регулярно повторюється, закидом у стравохід шлункового або дуоденального вмісту, та розвитком характерних клінічних симптомів, і призводить до пошкодження слизової оболонки стравоходу. Шлунково-стравохідний рефлюкс (ШСР) вперше був описаний Н. Quinke у 1879 році. З того часу змінилося безліч термінів, що характеризують цю нозологію. Низка авторів називають ГЕРХ пептичним езофагітом або рефлюкс-езофагітом, але відомо, що більше, ніж у 50% пацієнтів з аналогічними симптомами взагалі відсутні ендоскопічні ознаки ураження слизової оболонки стравоходу (СОС). ГЕРХ, як самостійна нозологічна форма, одержала офіційне визнання в жовтні 1997 р. на міждисциплінарному конгресі гастроентерологів та ендоскопістів в м. Генвалі (Бельгія). На Генвальській конференції вчені дійшли висновку, що термін «гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба» можна використовувати для об'єднання всіх індивідуумів, які піддаються ризику розвитку органічних

ускладнень від ГЕР або страждають від клінічно значущого порушення якості життя внаслідок симптомів, пов'язаних з рефлюксом, після адекватного підтвердження доброякісної природи їх симптомів.

Поширеність ГЕРХ у популяції визначається в межах 7–20%, в країнах Заходу – коливається в середньому між 10% та 25%. Епідеміологію ГЕРХ в Україні на великих контингентах осіб досі не вивчено.

Клінічна картина ГЕРХ є досить варіабельною. Симптоми, що виникають при ГЕРХ, можна розділити на дві групи: стравохідні (печія, відрижка, зригування, дисфагія, одинофагія, біль у надчеревній ділянці та стравохід, гикавка, блювання, відчуття стороннього тіла за грудниною) та позастравохідні атипові симптоми. Позастравохідні виникають внаслідок прямої екстраєзофагеальної дії шлункового вмісту, або ініціації езофагобронхіального, езофагокардіального рефлексів, і включають бронхолегеневі, орофарингеальні, отоларингологічні, стоматологічні, шлункові симптоми, анемічний, кардіальний та псевдокардіальний (біль у грудній клітці некардіального походження) синдроми. У більшості (70–80%) хворих симптоми

слабковиражені, виникають спорадично. Переважна частина осіб не звертається за допомогою до лікаря, займається самолікуванням безрецептурними засобами (частіше антацидами, поташем) за порадою фармацевтів, знайомих ("телефонні рефлюкси"). 20–25% хворих на ГЕРХ мають більш виражені або постійні симптоми, але без ускладнень, які потребують регулярного амбулаторного спостереження та лікування ("амбулаторні рефлюкси"). У незначній частині хворих (2–5%) виникають органічні ускладнення (пептичні виразки, кровотечі, стриктури), які потребують стаціонарного лікування – "госпітальні рефлюкси" [1]. Розмаїття симптомів та синдромів призводить на практиці до численних помилок діагностики, коли хворим на ГЕРХ встановлюють діагноз ішемічної хвороби серця (стенокардії), пневмонії, анемії.

Серед позастравохідних симптомів провідне місце займають бронхолегеневі "маски" ГЕРХ: епізоди кашлю, або експіраторної задишки у нічний час за відсутності інших причин їх розвитку, а також фактичне сприяння розвитку органічної пульмонологічної патології з досить серйозним прогнозом [2,5]. У хворих на ГЕРХ розвиваються аспіраційні пневмонії, бронхіальна астма, ХОЗЛ, при цьому патологічний ГЕР є пусковим механізмом виникнення приступів задишки та ядухи, переважно в нічний період [9]. S.V. Osler у 1892 р. вперше пов'язав напад ядухи з аспірацією вмісту шлунка у повітряні шляхи. У 1934 р. G. Brau виявив зв'язок між кислотозалежним ураженням травного каналу та БА. J. Mendelson (1946), Frieland (1966) запровадили термін "рефлюкс-індукована БА". L. Mansfield, H.J. Stein встановили вірогідне зниження прохідності дихальних шляхів на тлі симптому печії. Згідно з літературними даними, у 60–80% хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ виявляють ГЕРХ. При цьому формується патологічне коло: ГЕРХ за рахунок прямої дії та ініціації езофагобронхіального рефлюксу індукує розвиток бронхоспазму і запального процесу в бронхах, у свою чергу препарати, що застосовуються при БА, індукують прогресування ГЕРХ. Згідно з літературними даними, приблизно у 75% пацієнтів з хронічним бронхітом тривалий сухий кашель асоційований з ГЕРХ.

Крім позастравохідних бронхолегеневих симптомів ГЕРХ, які часто присутні в клініці, але мають незначну інтенсивність та зворотний характер, ГЕР може призвести до формування органічної патології, зокрема виникнення ХОЗЛ [2,5,9]. Патогенез формування бронхообструктивного синдрому (БОС) пов'язаний, ймовірно, із безпосереднім потраплянням (аспірація) кислого вмісту шлунка через стравохід у трахею та бронхи. При цьому важливе патогенетичне значення мають НС1 та пепсин, які подразнюють вагусні рецептори трахеї та бронхів, призводячи до бронхоспазму, а при макроаспірації – і до механічної обструкції бронхів, порушення структури та захисних властивостей бронхіального слизу та сурфактанту, розвитку

явищ інтенсивного протеолізу та коагуляції структурних білків епітелію трахеї та бронхів, розвитку запального набряку стінки бронхів, сенсibiliзації та порушення функцій апарату вентиляції. Крім того, персистуючий ГЕР, шляхом залучення непрямих механізмів завдяки спільній іннервації стравохідно-трахео-бронхіальної зони *p.vagus*, також спричиняє явища дискринії та бронхоспазму. Активація аферентних сенсорних нервів у стравоході може стимулювати субпопуляцію нейронів у центральній нервовій системі, що стимулює захисні рефлекси: кашель та бронхоспазм. Проте J. D. Moffatt та ін. (1998) встановили наявність проміжних нервових зв'язків між стравоходом та респіраторним трактом. Експериментальні дослідження A. Fischer та ін. (1998) показали, що це – неадренергічні, нехолінергічні нейрони, а їх активація викликає "аксональні" рефлекси з викидом нейропептидів у дихальні шляхи і навіть розвиток запалення нейрогенної природи. Нейропептидами, пов'язаними з "аксональними" рефlekсами, є тахікіні: субстанція Р та нейрокінін А – потужні медіатори кашлю, бронхоспазму, підвищення проникності капілярів та секретії слизу. На підтвердження цієї гіпотези, експериментальні дослідження J. Hamamoto та ін. і С. Advenier та ін. (1997) довели, що перфузія кислоти у стравохід стимулює викид тахікінінів у повітроносні шляхи.

Небагаточисленними є роботи вітчизняних та зарубіжних вчених, які присвячені взаємовідношенню розвитку ГЕРХ та загостреннями ХОЗЛ. У ретроспективному дослідженні показано вірогідно підвищений ризик розвитку ХОЗЛ та БА у хворих на ГЕРХ (67%) та статистично вірогідну асоціацію між загостренням ГЕРХ і загостренням ХОЗЛ [8]. Пацієнти з ХОЗЛ та проявами ГЕРХ мали більшу кількість загострень, ніж хворі на ХОЗЛ без супровідної ГЕРХ. Зростання поширеності ГЕРХ серед хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ у порівнянні із загальною популяцією свідчать, що ГЕР є пусковим механізмом загострення астми та ХОЗЛ. Мікроаспірація шлункового вмісту (теорія рефлюксу) – є одним з ймовірних механізмів, однак він не був послідовно доведений. Альтернативою є опосередкований *p.vagus* стравохідно-трахеобронхіальний рефлекс (рефлекторна теорія) L. E. Mansfield, який описав зростання респіраторного опору у собак внаслідок ГЕР після двобічної ваготомії. Подальшими дослідженнями L. I. Andersen (1986) і D. N. Wu (2000) у хворих на БА, підтвердили, що закислення порожнини стравоходу підвищує респіраторний опір та гіперреактивність бронхів.

Водночас, наявність респіраторної патології, за умов якої змінюються будь-які компоненти антирефлюксного бар'єру, може призводити до розвитку ГЕРХ [4,6]. За умов супровідного ХОЗЛ шлунково-стравохідний рефлюкс може бути зумовлений зростанням кількості епізодів релаксації нижнього сфінктера стравоходу (НСС) (кашель, наявність подовженої фази видиху, гіпоксія) [3]; минушого зростання внутрішньочеревного тиску (підвищення опору на

видиху внаслідок бронхіальної обструкції, під час виконання форсованого видиху при проведенні спірографії); стабільної релаксації НСС (гіпотонія НСС), зумовлений фоновим холінергічним, адренергічним дисбалансом, а також низкою ще невідомих досі патогенетичних механізмів. Наявність респіраторної патології, за умов якої змінюються будь-які компоненти антирефлюксного бар'єру, може призводити до розвитку ГЕРХ [6]. Зокрема, при загостренні ХОЗЛ (під час кашлю, експіраторної задишки) чи приступі БА (експіраторна ядуха) виникає підвищення негативного внутрішньогрудного та позитивного внутрішньочеревного тиску, що сприяє зниженню тиску в ділянці НСС, його гіпотонія, ослаблення перистальтики та кліренсу стравоходу із розвитком гастроезофагеального рефлюксу (ГЕР), чому сприяє формування грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). Патогенетичне значення має ковтання пацієнтами харкотиння гнійного характеру, компоненти якого сприяють протеолітичному розщепленню стравохідного слизу та пошкодженню СОС [4]. Відомим патогенетичним аспектом розвитку та прогресування ГЕРХ є застосування медикаментозних засобів, які входять до стандартів бронходилататорної терапії, але, водночас, знижують тонус НСС та сприяють розвитку ГЕР: метилксантини, бета-адреноміметики, холінолітики [3]. Застосування системних та інгаляційних глюкокортикоїдів у лікуванні III, IV стадії ХОЗЛ хоча і справляє протизапальний ефект, водночас, може бути фактором ризику розвитку ерозивних уражень СОС.

Серед факторів ризику, пов'язаних зі способом життя та впливом навколишнього середовища, які можуть водночас сприяти розвитку як ГЕРХ, так і ХОЗЛ важлива роль належить тютюнопалінню, зловживанню алкогольними напоями, кавою, шоколадом. Зазначені чинники реалізують низку "фармакологічних ефектів", що знижують тонус НСС і, навпаки, можуть сприяти розвитку бронхоспазму. G. R. Locke та P. Terry не спостерігали істотної асоціації споживання кави з розвитком ГЕРХ, M.

Diaz-Rubio – встановив вірогідну зворотну взаємозалежність, а I. V. Maev спостерігав пряму залежність між зазначеними явищами. J. Kotzan вказує на істотну асоціацію між діагнозом ГЕРХ та тривалим споживанням значних доз алкоголю, у дослідженнях I. Mohammed дана асоціація не досягала вірогідного значення, а за даними A. Ruigomez має місце незначний вплив вживання алкоголю на ризик розвитку ГЕРХ.

Розглядаючи спільні механізми патогенезу ХОЗЛ та ГЕРХ слід вказати на генетичні порушення. Зокрема, заслуговує на увагу гіпотеза D. A. Lomas відносно дефіциту альфа-1-інгібітора протеїназ (α1-PI), який є природним антидотом агресивних протеїназ, що гідролізують не лише модифіковані нежиттєздатні білки, а і структурні протеїни без або із незначними пошкодженнями. Крім того, у 2006 р. були повідомлення про нові гени-кандидати, відповідальні за розвиток ХОЗЛ, а саме, поліморфізм генів: оксидативного стресу, муцинів та медіаторів запалення [7]. На думку низки вчених, ці ж аспекти є актуальними і для розвитку ГЕРХ.

У літературі висунута гіпотеза про те, що контамінація *H. pylori* може захищати СОС від пошкодження. У низці обсерваційних досліджень був підтверджений вірогідний негативний кореляційний зв'язок між контамінацією *H. pylori* та розвитком ГЕРХ. Водночас, у систематичному огляді рандомізованих досліджень (обстежено 3000 хворих) не було виявлено будь-якого впливу ерадикації *H. pylori* на розвиток ГЕРХ.

Таким чином, відсутність єдиної думки науковців відносно можливості та характеру взаємного впливу за умов клінічного поєднання ГЕРХ та ХОЗЛ, і, водночас, висока ймовірність взаємообтяження перебігу та взаємообумовленості патогенетичних взаємозв'язків, багато із яких залишаються недостатньо вивченими, вимагають продовження дослідження у цьому напрямку.

1. Adhami T., Richter J. E. Twenty-four hour pH monitoring in the assessment of esophageal function. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:241 – 254.
2. Alexander J. A., Hunt L. W., Patel A. M. Prevalence, pathophysiology, and treatment of patients with asthma and gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1055 – 1063.
3. Crowell M. D., Zayat E. N., Lacy B. E., Schettler-Duncan A., Liu M. C. The effects of an inhaled β₂-adrenergic agonist on lower esophageal function. *Chest* 2001;120:1184 – 1189.
4. Cuttitta G., Cibella F., Visconti A., Scichilone N., Bellia V., Bon-signore G. Spontaneous gastroesophageal reflux and airway patency during the night in adult asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:177 – 181.
5. Gislason T., Janson C., Vermeire P. et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158 – 163.

6. Mokhlesi B., Morris A.L., Huang C. H. F., Curcio A. J., Barrett T. A., Kamp D. W. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001;119:1043 – 1048.
7. Pauwels R. A., Buist A. S., Calverley P. M., Jenkins C. R., Hurd S. S. The GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256 – 1276.
8. Theodoropoulos D. S., Ledford D. K., Lockey R. F. et al. Prevalence of upper respiratory symptoms in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:72 – 76.
9. Tomonaga T., Awad Z. T., Filipi C. H. J. et al. Symptoms predictability of reflux-induced respiratory disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:9 – 14.

Отримано: 20 січня 2010 р.

Прийнято до друку: 4 лютого 2010 р.