

Я.М.Вахрушев, Э.Ш.Шаверская

## Клинико-патогенетическая оценка сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ГБОУ ВПО "Ижевская государственная медицинская академия", кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Ya.M.Vakhrushev, E.Sh.Shaverskaya

## Clinical and pathogenic evaluation of chronic obstructive pulmonary disease and gastro-esophageal reflux disease co-morbidity

### Summary

The aim of this work was to study clinical peculiarities of gastro-esophageal reflux disease (GERD) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pathogenic relationships of this co-morbidity. We examined 64 patients with COPD. Additionally to clinical examination, we performed esophagogastroduodenoscopy (EGDS), intraesophageal and intragastric pH-metry, investigated oxidation status, blood oxygen saturation using pulse oxymetry and hormonal status of patients. Results showed that the majority of patients (84.3 %) coughed after eating, in supine position and at night. Endoscopic examination revealed GERD signs in 53 patients (82.8 %). Gastric hyperacidity was found in 56 patients (87.5 %). Changes in intraesophageal pH were dependent on severity of COPD. We revealed correlations between malone dialdehyde concentration and oxygen saturation and severity of COPD. Pathogenic relationships found confirmed a role of hormones in co-morbidity of COPD and GERD. Our study results suggest that changes in lipid peroxidation and hormone status indicate a presence of common pathogenic factors in concomitant course of GERD and COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, lipid peroxidation, hormones.

### Резюме

Целью работы было изучение особенностей клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и исследование патогенетических взаимосвязей при их сочетанном течении. Были обследованы 64 пациента с ХОБЛ. При обследовании помимо клинических данных использовались эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), полостная интраэзофагеальная и интрагастральная pH-метрия. Были исследованы показатели свободнорадикального окисления, сатурации кислорода и гормонального статуса. Результаты показали, что у большинства (84,3 %) пациентов наблюдается усиление кашля после еды, в горизонтальном положении и в ночное время. У 53 (82,8 %) больных по результатам ЭГДС обнаружены признаки ГЭРБ. Повышенное кислотообразование отмечено у 56 (87,5 %) пациентов. Степень изменений внутрипищеводного pH оказалась зависимой от тяжести течения ХОБЛ. Установлены особенности изменения концентрации малонового диальдегида и сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Выявлены патогенетические закономерности, касающиеся роли гормонов в сочетанном течении ХОБЛ и ГЭРБ. Проведенные исследования позволяют полагать, что установленные изменения перекисного окисления липидов и секреции гормонов свидетельствуют о наличии общих патогенетических факторов в сочетанном течении ГЭРБ и ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, перекисное окисление липидов, гормоны.

В последние годы отмечается, что у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) значительно чаще выявляется хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), при этом у пациентов старше 70 лет частота появления ХОБЛ повышается. С другой стороны, пациенты с ХОБЛ имеют значительно больший риск развития ГЭРБ по сравнению с пациентами, которые не страдают ХОБЛ. Между тем механизмы взаимосвязанного возникновения ГЭРБ и ХОБЛ остаются недостаточно изученными. Среди причин, способствующих сочетанному поражению пищевода и дыхательной системы, называют сопутствующий прием лекарственных средств (антагонисты кальция, холинолитики, теофиллин, нитраты, глюкокортикоиды и др.) [1]. В настоящее время большое значение в патогенезе соче-

танного поражения легких [2] и пищевода [3, 4] при- дается нарушению свободнорадикального окисления. Однако изучение перекисного окисления липидов (ПОЛ) при сочетанном течении ГЭРБ и ХОБЛ не проводилось.

Целью работы явилось изучение особенностей клинической картины ГЭРБ при ХОБЛ и исследовании патогенетических взаимосвязей при их сочетанном течении.

### Материалы и методы

Были обследованы 64 пациента с ХОБЛ в возрасте от 31 до 78 лет. Среди них мужчин было 44 (69 %), женщин – 20 (31 %). Диагностика ХОБЛ и оценка степени ее тяжести основывались на общепринятых критериях,

разработанных экспертами Всемирной организации здравоохранения [5]. Больные поступали в клинику в фазе обострения ХОБЛ с длительностью заболевания более 10 лет.

Оценка основных клинических проявлений ГЭРБ (изжога, болевой синдром, отрыжка) проводилась по сумме показателей частоты и времени возникновения, интенсивности и средней продолжительности эпизодов по шкале Ю.В.Васильева и соавт. (2002) от 0 до 10 баллов (табл. 1).

Всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с последующей оценкой площади поражения слизистой оболочки пищевода I–IV стадии по классификации Савари–Миллера (1978 г.) (табл. 2).

Кислотообразующую функцию желудка исследовали методом полостной интраэзофагеальной и интрагастральной рН-метрии с использованием зонда оригинальной конструкции с сурьмяным и хлорсеребряным электродами. Для определения сатурации кислорода использовали пульсоксиметр *Fingertip Pulse Oximeter* (Япония). Конечный продукт перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид (МДА) – определяли с помощью теста с тиобарбитуровой кислотой. Исследование гастрина, инсулина, корти-

зола сыворотки крови проводили иммунохемилюминисцентным методом с использованием реактивов производства *Siemens* (Великобритания).

Данные лабораторно-инструментальных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 30 практически здоровых лиц (не имеющие ни ХОБЛ, ни ГЭРБ) в возрасте от 18 до 62 лет.

После сбора и группировки материала была проведена его статистическая обработка, которая включала в себя традиционные методики вычисления относительных (*P*) и средних величин (*M*) с определением их ошибки ( $\pm m$ ). Оценка достоверности различий показателей и средних величин осуществлялась с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Клинические проявления ГЭРБ обнаружены у всех пациентов с ХОБЛ. Жалобы на боли в животе отметили 98,4 %, причем чаще они локализовались в эпигастральной области (61,9 %). У 66,7 % пациентов боль носила ноющий характер, у 15,9 % – жгучий. Среди диспепсических симптомов чаще выявлялась изжога, ее средний балл составил  $6,83 \pm 1,86$  по шкале Ю.В.Васильева. У 60,9 % больных появление изжоги было связано с погрешностями в диете: у 39 % – с употреблением газированных напитков, у 51,6 % – с приемом чая или кофе, у 57,8 % – с нервно-эмоциональным напряжением, у 65,6 % – со сменой положения тела. Наличие отрыжки отметили 93,6 % пациентов, 78,1 % больных предъявляли жалобы, характерные для нарушения моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (чувство тяжести и переполнения в желудке после приема пищи, вздутие в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, тошноту).

По результатам ЭГДС у 37 (67,2 %) пациентов была выявлена ГЭРБ I степени, у 14 (25,5 %) – II степени, у 4 (7,3 %) – III степени тяжести. У 9 (16 %) пациентов установлена эндоскопически негативная форма рефлюксной болезни. Среди пациентов с ГЭРБ было выявлено эрозивное поражение желудка у 12 (21 %), дуодено-гастральный рефлюкс – у 9 (16 %), скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – у 12 (21 %) человек.

Все обследуемые пациенты имели классические клинические признаки ХОБЛ – кашель и диспноэ. В случае, когда ХОБЛ сопутствует ГЭРБ, у больных усугубляется респираторная симптоматика после приема пищи. В нашем исследовании у 54 (84,3 %) пациентов было выявлено усиление кашля после еды, появление кашля и диспноэ в горизонтальном положении, чаще в ночное время. Развитие воспаления и бронхоспазма на фоне ГЭРБ связывают со следующими 2 механизмами: 1-й – механизм микроаспирации кислого желудочного содержимого в трахеобронхиальное дерево [6]; 2-й – рефлекторный – стимуляция вагусных рецепторов дистальной части пищевода кислым содержимым вызывает

Таблица 1  
Шкала оценки клинических симптомов рефлюкса

Параметр	Показатель	Баллы
Частота симптомов	Отсутствуют	0
	Эпизодически (< 2 раз в неделю)	1
	Часто, но не ежедневно	2
	Ежедневно	3
Время возникновения	Отсутствуют	0
	Только в дневное время	1
	Только в ночное время	2
	В дневное и ночное время	3
Интенсивность	Отсутствуют	0
	Легкая (не влияют на ежедневную деятельность или сон)	1
	Средняя (иногда влияют на ежедневную деятельность или сон)	2
	Тяжелая (всегда влияют на ежедневную деятельность или сон)	3
Средняя продолжительность эпизодов	Отсутствуют	0
	Несколько минут	1
	До 30 минут	2
	Длительные	3

Таблица 2  
Эндоскопическая классификация ГЭРБ по Савари–Миллеру

0 степень	ГЭРБ без эзофагита (эндоскопически негативная)
I степень	Отдельные несливающиеся эрозии и / или эритема дистального отдела пищевода
II степень	Сливающиеся, но не захватывающие всю поверхность слизистой эрозивные поражения
III степень	Язвенные поражения нижней трети пищевода, сливающиеся и охватывающие всю поверхность слизистой
IV степень	Хроническая язва пищевода, стеноз, пищевод Баррета (цилиндрическая метаплазия слизистой пищевода)

бронхоспазм, поскольку пищевод и бронхиальное дерево имеют общее эмбриональное происхождение, взаимную согласованность функций и соответственно общий источник иннервации – блуждающий нерв [7, 8].

Степень изменений внутрипищеводного рН при сравнении с контрольной группой ( $pH = 6,25 \pm 1,1$ ) у больных с сочетанной патологией оказалась зависимой от тяжести течения ХОБЛ. Так, у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ средний показатель рН составил  $3,66 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ), с ХОБЛ средней степени тяжести –  $4,25 \pm 1,16$  ( $p > 0,05$ ), с ХОБЛ легкой степени тяжести –  $4,36 \pm 1,2$  ( $p > 0,05$ ).

По данным интрагастральной рН-метрии, кислотопродуцирующая функция желудка у больных составила  $1,2 \pm 0,03$  и достоверно ( $p < 0,001$ ) превышала показатели контрольной группы ( $2,0 \pm 0,1$ ). В целом повышенное кислотообразование отмечено у 56 (87,5 %) больных. Выраженная гиперацидность ( $pH = 0,9-1,2$ ) определена у 48 (75 %) пациентов, умеренная гиперацидность ( $pH = 1,3-1,5$ ) – у 8 (12,5 %), нормоацидность ( $pH = 1,6-2,0$ ) – у 8 (12,5 %). Полученные данные согласуются с результатами других авторов, отметивших повышение уровня секреции соляной кислоты у 80–95 % пациентов с ГЭРБ [9, 10].

Как показано в табл. 3, сатурация кислорода, по данным пульсоксиметрии в сравнении с контрольной группой, у больных с сочетанной патологией снижена и находится в зависимости от тяжести течения ХОБЛ. При определении конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида – выявлено достоверное увеличение его концентрации по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что средний показатель концентрации МДА также оказался зависимым от тяжести течения ХОБЛ.

Нарушение стационарности свободнорадикального окисления рассматривается в настоящее время как универсальный, неспецифический механизм патогенеза, лежащий в основе различных заболеваний. Легкие наиболее уязвимы в этом отношении, т. к. в них повышена вероятность протекания свободнорадикальных реакций. Это связано с тем, что ткань легких в избытке содержит ненасыщенные жирные кислоты, которые являются субстратом ПОЛ. Микроорганизмы и различные поллютанты активируют фагоцитирующие клетки, которые выделяют активные формы кислорода, запуская процессы

ПОЛ [11]. Вместе с тем доказана активность антиоксидантной защиты в поддержании функции нижнего пищеводного сфинктера у животных [3]. По данным клинических наблюдений показано повышение ПОЛ у пациентов с эзофагитом [4].

У больных с сочетанной патологией по сравнению с контрольной группой был повышен уровень гастрина (табл. 4). В настоящее время доказана роль гастрина в нарушении тонуса сфинктера нижнего пищеводного отверстия [12]. Гастрин, возможно, участвует и в ремоделировании бронхов, т. к. доказано его пролиферативное действие [13].

Как показано в табл. 2, базальный уровень кортизола у больных был достоверно выше, по сравнению с показателями контрольной группы, что согласуется с имеющимися литературными данными [14]. Избыток эндогенных кортикостероидов в организме оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру органов, вызывая снижение их моторики, амплитуды сокращений, давления в области сфинктеров, что способствует развитию ГЭРБ [14, 15]. Важно отметить, что при гиперкортицизме ГЭРБ приобретает латентное течение, отсутствует болевой синдром, редко наблюдается дисфагия [14].

У больных отмечено снижение содержания инсулина в крови (табл. 2). Недостаток в организме инсулина усугубляет течение сочетанной патологии, т. к. инсулин оказывает влияние практически на все виды обмена веществ. Благодаря широте спектра своего действия инсулин, по-видимому, может принимать участие в регуляции различных патологических процессов в организме человека, в т. ч. в развитии системных реакций у пациентов с ХОБЛ.

Результаты исследования гормонов вызывают интерес в свете обсуждаемых в последнее время вопросов, касающихся системных реакций у пациентов с ХОБЛ. К системным проявлениям относятся гипотрофия скелетных мышц и синдром утомления дыхательных мышц, механизмы развития которых связывают с изменениями в эндокринной системе [16].

## Заключение

1. При комплексном исследовании у всех больных ХОБЛ диагностируется ГЭРБ, по данным эзофагогастродуоденоскопии, в 67,2 % случаев – I степени, в 25,5 % – II, в 7,3 % – III степени тяжести,

**Таблица 3**  
**Показатели пульсоксиметрии и МДА в сыворотке крови у пациентов с ГЭРБ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ**

Показатели ПОЛ	ХОБЛ легкой степени (n = 21)	ХОБЛ средней степени (n = 25)	ХОБЛ тяжелой степени (n = 18)	Контрольная группа (n = 30)
SpO <sub>2</sub> , %	97,4 ± 0,21; p < 0,001	96,1 ± 0,64; p < 0,001	94,25 ± 0,4; p < 0,001	99,8 ± 0,08
МДА, мкмоль / л	2,69 ± 0,71; p > 0,05	7,36 ± 1,36; p < 0,001	11,4 ± 0,8; p < 0,001	1,39 ± 0,38

Примечание: ПОЛ – перекисное окисление липидов; p – достоверность различий по сравнению к контрольной группой.

**Таблица 4**  
**Данные исследования базального уровня гормонов**

Обследуемые группы	Гастрин, пг / мл	Кортизол, нмоль / л	Инсулин, пмоль / л
Больные ГЭРБ и ХОБЛ (n = 64)	71,6 ± 6,8; p < 0,05	751,0 ± 76,06; p < 0,001	47,8 ± 13,9; p < 0,001
Контрольная группа (n = 20)	52,7 ± 3,9	364,8 ± 22,3	118,5 ± 12,5

в 16 % случаев — эндоскопически негативная форма.

2. Установленные изменения ПОЛ и секреции гормонов (гастрина, кортизола, инсулина) свидетельствуют о наличии общих патогенетических факторов в сочетанном течении ГЭРБ и ХОБЛ.
3. Исследования с позиции выяснения причинно-следственных связей при взаимоусугубляющих заболеваниях, к каковым относятся ГЭРБ и ХОБЛ, представляются перспективными в плане поиска эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

## Литература

1. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему. Рос. мед. журн. 2009; 17 (2): 119–123.
2. Чучалин А.Г. Система оксиданты и антиоксиданты и пути коррекции. Пульмонология 2004; 4: 111–115.
3. Leichus L.S., Thomas R.M., Murray J.A. et al. Effect of oxygen radicals and radical scavenging on opossum lower esophageal sphincter. Dig. Dis. Sci. 1997; 42 (3): 592–596.
4. Лантева О.Н., Рапопорт С.И., Коган А.Х. и др. Свободнорадикальные процессы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В кн.: Свободные радикалы и болезни человека. Материалы нац. науч.-практ. конф. с международным участием. Смоленск, 1999: 136–137.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report Updated 2010. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
6. Harding S.M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2005; 25 (1): 131–148.
7. Baganato G.F., Gilli S., Giacobbe O. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. Respiration 2000; 67 (5): 507–509.
8. Laitman J.T., Reidenberg J.S. The human aerodigestive tract and gastroesophageal reflux: an evolutionary perspective. Am. J. Med. 1997; 103 (Suppl. 5A): 2–8.
9. Циммерман Я.С. Качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетающейся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В кн.: Материалы V Съезда Научного об-ва гастроэнтерологов России и XXXII сессии Центрального науч.-исслед. Ин-та гастроэнтерологии. М.; 2005. 189–190.
10. Пасечников В.Д. Эффективность комплексной терапии лансоприолом и цисапридом в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Гастроэнтерол. СПб. 2002; 1: 10–12.
11. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2002; 1: 24–25.
12. Витенас М.В. Клиническая оценка недостаточности функции сфинктера кардии. Томск; 1984.
13. Суходоло И.В. Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и патологии. Бюл. сиб. мед. 2008; 1: 71–75.
14. Положенкова Л.А. Особенности клинической симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при избытке эндогенных стероидов в организме. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004; 5: Материалы 10-й Российской гастроэнтерологической недели: 13.
15. Герман С.В. Гиперкортицизм и моторика пищевода. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1996; 4: 2.
16. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть 2. ХОБЛ и некардиальные поражения. Рус. мед. журн. 2008; 16 (5): 246–249.

## Информация об авторах

Вахрушев Яков Максимович – д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО ИГМА; тел.: (3412) 45-20-06; mail: rector@igma.udm.ru  
 Шаверская Эльмира Шариповна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО ИГМА; тел.: (3412) 72-17-58; e-mail: eshaver@mail.ru

Поступила 16.02.12  
 © Вахрушев Я.М., Шаверская Э.Ш., 2012  
 УДК 616.24-036.12-06:616.33-008.17