

С.В. Бельмер¹, А.И. Хавкин¹, В.Ф. Приворотский²**КАШЕЛЬ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС:
НЕПРОСТЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (ЧАСТЬ 2)**¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, ²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский Университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

На протяжении многих десятилетий врачей и исследователей интересовала проблема взаимосвязи кашля с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Вопрос имеет не только теоретическое, но и практическое значение, поскольку определяет диагностическую и лечебную тактику как при кашле, так и при ГЭР, объединяя при этом под своими «знаменами» специалистов самого разного профиля: терапевтов, педиатров, гастроэнтерологов, пульмонологов, ЛОР-врачей. В представленной статье приводятся и обсуждаются данные отечественных и зарубежных публикаций по этому вопросу, и на основании актуальных знаний предлагается концепция взаимосвязи ГЭР, ГЭРБ и кашля, включая бронхообструктивный синдром при бронхиальной астме, а также рекомендации для практической работы в данной клинической ситуации. На основании имеющихся данных можно утверждать, что связь ГЭР/ГЭРБ и кашля очевидна, однако многие детали этого взаимодействия пока остаются недостаточно изученными. Следует отметить важное значение, которое имеет скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД) (врожденная или приобретенная) как в развитии ГЭР, так и кашля, с ним ассоциированного. Детям с хроническим кашлем, не отвечающим на базисную терапию, показано обследование с целью выявления возможного влияния ГЭР на его формирование. Выявление СГПОД в этой связи важно с целью определения тактики ведения больного и решения вопроса о хирургической ее коррекции. С другой стороны, больным ГЭРБ показано хотя бы минимальное обследование для уточнения состояния органов дыхания, даже при отсутствии очевидных респираторных симптомов.

Ключевые слова: кашель, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, бронхиальная астма, бронхообструкция.

Цит.: С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, В.Ф. Приворотский. Кашель и гастроэзофагеальный рефлюкс: непростые взаимодействия (часть 2). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 236–240.

S.V. Belmer¹, A.I. Khavkin¹, V.F. Privorotsky²**COUGH AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX:
DIFFICULT INTERACTIONS (PART 2)**¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,
²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

For many decades, researchers have been interested in the problem of the relationship between cough and gastroesophageal reflux (GER) and gastroesophageal reflux disease (GERD). The question has not only theoretical, but also practical significance, since it determines the diagnostic and therapeutic, both for coughing and for GER, while uniting under their «banners» specialists of various profiles: physicians, pediatricians, gastroenterologists, pulmonologists and others. This article presents and discusses the data of domestic and international publications on this

Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (499) 936-94-74, E-mail: belmersv@mail.ru
Статья поступила 10.08.20, принята к печати 24.11.20.

Contact information:

Belmer Sergey Viktorovich – MD, prof., prof. of the Department of Hospital Pediatrics № 2, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117513, Moscow, ul. Ostrovityanova, 1
Phone: (499) 936-94-74, E-mail: belmersv@mail.ru
Received on Aug. 10, 2020, submitted for publication on Nov. 24, 2020.

issue and, based on current knowledge, the concept of the relationship between GER, GERD and cough, including bronchoobstructive syndrome in bronchial asthma, is proposed, as well as recommendations for practical work of doctors in this clinical situation. Based on the available data, it can be argued that the relationship between GER (GERD) and cough is obvious, but many details of this interaction remain poorly understood. It should be noted the important role played by a hiatal hernia (HH) both in the development of GER and the cough associated with it. Children with chronic cough that do not respond to basic therapy are shown to be examined in order to identify the possible effect of GER on its formation. In this regard, it is important to identify HH in order to determine the tactics of patient management and resolve the issue of its surgical correction. On the other hand, patients with GERD are shown at least a minimal examination to clarify the state of the respiratory system, even in the absence of obvious respiratory symptoms.

Keywords: cough, gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, hiatal hernia, bronchial asthma, bronchial obstruction.

Quote: S.V. Belmer, A.I. Khavkin, V.F. Privorotsky. Cough and gastroesophageal reflux: difficult interactions (part 2). *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 236–240.*

Гастроэзофагеальный рефлюкс и бронхиальная астма

Особое место занимает вопрос о взаимосвязи гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и бронхиальной астмы (БА), которая является одной из ведущих причин затяжного и хронического кашля, который иногда может быть единственным симптомом данного заболевания.

Еще в 1892 г. Sir William Osler в своем классическом руководстве «The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine» указывал, что «больные астмой не должны есть поздно вечером, чтобы избежать бронхообструкции ночью» [1]. В 1934 г. G.W. Bray предположил, что растяжение желудка приводит к бронхоспазму через рефлекторные механизмы с участием блуждающего нерва, и в 1960-е гг. были получены убедительные данные об ассоциации БА и ГЭР [2, 3].

Оба заболевания (БА и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ) характеризуются сравнимой распространенностью в структуре детских болезней, занимая «нишу» порядка 10% каждое. В связи с этим логичным выглядит предположение, что 10% больных ГЭРБ будут страдать от астмы, а 10% астматиков будут иметь в качестве сопутствующего заболевания ГЭРБ, если только одно заболевание не «защитит» пациента от другого, что кажется маловероятным. Таким образом, вопрос заключается не в том, могут ли оба заболевания быть выявлены у одних и тех же пациентов, а в том, наблюдается ли эта связь при значительно более высокой распространенности, чем 10% [4].

Имеющиеся в научной литературе данные по этому вопросу весьма противоречивы. В одних исследованиях установлено, что от 55 до 80% детей с неконтролируемой астмой страдают патологическим ГЭР [5], в то время как в других указано на отрицательную корреляцию между ГЭР и БА [6, 7]. В то время как одни исследователи отрицают связь астмы и ГЭР, другие сообщают, что временная зависимость между одышкой и ГЭР не вызывает сомнений [8–11].

В большинстве опубликованных данных показано, что около 50% детей с хроническими респираторными заболеваниями имеют «безмолвный» ГЭР. Исходя из этого, можно предположить, что как хроническое респираторное заболевание, так и ГЭР могут быть сопутствующими расстройствами, поскольку представленное сосуществование в пределах 50% значительно превышает ожидаемые 10% согласно эпидемиологическим данным. Имеются сведения о связи ГЭР с другими заболеваниями бронхолегочной системы: хронической пневмонией, рецидивирующим и хроническим бронхитом, затяжным бронхитом, муковисцидозом [4].

Частота выявления ГЭР у взрослых больных БА составляет 45–90%. У 80% из них можно обнаружить нарушения при проведении внутрипищеводного рН-мониторирования, у 60% – скользящую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД), у 40% – эрозивный эзофагит [12–14].

По данным метаанализа В.Д. Havemann и соавт., в который были включены 28 исследований, средневзвешенная распространенность симптомов ГЭР у пациентов с БА составила 59,2%, тогда как в контрольной группе – 38,1%. У пациентов с астмой нарушения внутрипищеводного рН, эзофагит и СГПОД встречались в 50,9, 37,3 и 51,2% случаев соответственно. Средняя распространенность астмы у лиц с ГЭРБ составила 4,6%, тогда как в контрольной группе – 3,9%. Отношение шансов составило 5,5 (95% ДИ 1,9–15,8) для вероятности симптомов ГЭРБ у лиц с астмой и 2,3 (95% ДИ 1,8–2,8) – для вероятности астмы при ГЭРБ. В одном исследовании, вошедшем в метаанализ, показана достоверная связь между диагнозом БА и последующим диагнозом ГЭРБ (относительный риск 1,5; 95% ДИ 1,2–1,8), тогда как в двух других исследованиях, где оценивали, предшествует ли ГЭРБ астме, получены противоречивые результаты [15].

При проведении у этих больных БА исследования функции внешнего дыхания (ФВД) с пробой на закисление среды в пищеводе было показано отсутствие какой-либо реакции по

Корреляционный анализ показателя ОФВ₁ у детей с БА [17–19]

Признаки	r	p
Отягощенная наследственность по язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (линия отца)	0,47	0,042
Частота изжоги	0,47	0,041
Частота тошноты	0,61	0,006
Рентгенологические признаки СГПОД	0,66	0,019
Частота выявления СГПОД	0,49	0,032

Таблица 2

Корреляционный анализ показателя % от должнствующего ОФВ₁ у детей с БА [17–19]

Признаки	r	p
Возраст	-0,47	0,021
Частота отрыжки	0,55	0,016
Частота регургитации	0,55	0,014
Рентгенологические признаки СГПОД	0,66	0,019
Частота выявления СГПОД	0,49	0,032
БПТ с гистамином	-0,58	0,009
БПТ с метахолином	-0,49	0,030

БПТ – бронхопровокационный тест, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, СГПОД – скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Таблица 3

Корреляционный анализ показателя БПТ с гистамином у детей с БА [17–19]

Признаки	r	p
Возраст	0,66	0,002
Пол	-0,59	0,007
Боли в животе до еды	-0,51	0,027
% от должнствующего ОФВ ₁	-0,58	0,009
БПТ с метахолином	0,61	0,005

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, БПТ – бронхопровокационный тест.

результатам оценки ФВД. При этом лечение ингибиторами протонной помпы положительно влияло на течение ГЭР, снижая потребность в бронхолитиках и стероидах у больных БА. Аналогичный эффект наблюдался и после проведения антирефлюксной операции [16].

По нашим данным, при анализе частоты встречаемости рефлюкс-эзофагита в группе детей с БА было отмечено, что рефлюкс-эзофагит II–III степени (эрозивный, по классификации G. Tutgat, 1990) значимо чаще встречался у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания по сравнению с пациентами с легким течением БА ($p < 0,05$) [17–19].

Примерно те же соотношения отмечены при анализе частоты СГПОД в зависимости от степени тяжести БА (рис. 1): СГПОД значимо чаще ($p < 0,05$) встречалась у детей с тяжелой формой БА по сравнению с пациентами с легкой и среднетяжелой формами заболевания.

Как видно из табл. 1, выявлена прямая корреляция показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) с частотой выявления СГПОД у детей с БА.

Нами отмечена прямая корреляция показателя % от должнствующего ОФВ₁ и частотой СГПОД. Отмечена достоверная отрицательная корреляция между % от должнствующего ОФВ₁ и уровнем гиперреактивности бронхиального дерева по данным бронхопровокационного теста (табл. 2).

Кроме того, порог чувствительности бронхиального дерева у больных с СГПОД к различным стимуляторам оказался сниженным (табл. 3). В группе детей с БА максимальный уровень гиперреактивности трахеобронхиального дерева значимо чаще встречался у пациентов, имеющих гистологические признаки воспаления слизистой оболочки пищевода ($\chi^2 = 9,42$; $p = 0,009$).

На рис. 2 отражены интегральные характеристики показателей импульсной осциллометрии и бронхопровокационного теста у детей с БА в зависимости от наличия или отсутствия у паци-

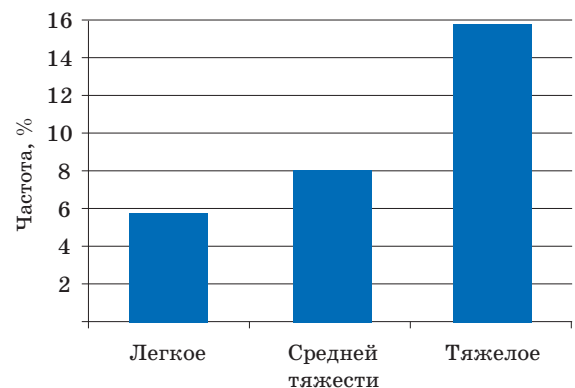


Рис. 1. Частота выявления СГПОД у детей с БА в зависимости от степени тяжести заболевания [17–19]. СГПОД – скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

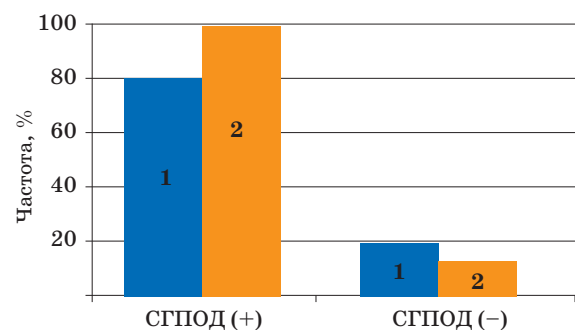


Рис. 2. Частота функциональных нарушений бронхолегочного аппарата у больных БА [17–19]. СГПОД – скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, 1 – импульсная осциллометрия, 2 – бронхопровокационный тест.

ентов аксиальной грыжи. Как видно из рис. 1, все показатели были достоверно выше у детей, имевших СГПОД.

Заключение

Таким образом, развитие бронхообструктивного синдрома при БА как следствие ГЭР может происходить следующим образом:

1) рефлекторно через систему блуждающего нерва, когда отек, бронхоспазм и дискриния в бронхиальном дереве возникают вследствие стимуляции рецепторов в нижней трети пищевода, который по афферентным волокнам блуждающего нерва достигает бронхов. Этот рефлекс в значительной мере зависит от степени выраженности эзофагита [20];

2) в результате микроаспирации, когда рефлюктат, попадая в просвет бронхов, приводит к развитию бронхообструкции [4];

3) в связи с развитием в бронхиальном дереве нейрогенного воспаления, которое описано, в первую очередь, для астмы, обусловленной летучими химическими соединениями и физическим напряжением. При этом нельзя исключить его участие и в развитии других клинических ситуаций [21].

Следует помнить также о возможных побочных эффектах бронхолитиков и глюкокортикостероидов, широко используемых в лечении БА. Ксантины, β -адреномиметики и ипратропиум снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), способствуя развитию ГЭР [22–26].

Развитие приступа БА приводит к повышению внутрибрюшного давления, а лечение бронхолитическими препаратами снижает тонус НПС, что провоцирует развитие ГЭР. По сути, формируется порочный круг, связывающий ГЭР и бронхообструкцию.

Таким образом, ГЭР-зависимая бронхиальная обструкция может быть заподозрена у детей, имеющих:

1) приступы кашля и/или удушья преимущественно в ночное время, после обильной еды;

2) доказанное сочетание респираторных и «верхних» диспептических признаков (отрыжка, изжога, регургитация и др.);

3) положительный эффект от пробной антирефлюксной терапии (диагностика *ex juvantibus*);

4) торпидное течение БА, несмотря на адекватную базисную терапию [17–19].

В заключение можно отметить, что связь ГЭР и кашля очевидна, однако многие детали этого взаимодействия пока остаются недостаточно изученными. Тем не менее на основании анализа отечественной и зарубежной литературы, посвященной данному вопросу, необходимо отметить следующее:

1. ГЭР играет важную роль в патогенезе хронического кашля по крайней мере в $1/3$ случаев. В развитии кашля имеет значение раздражение рецепторов дистального отдела пищевода

забрасываемым рефлюктатом, а у части детей – микроаспирация. Наиболее вероятным представляется формирование рефлекторной дуги с механорецепторов пищевода. В развитии ГЭР важную роль играет наличие СГПОД.

2. Можно выделить 3 примерно равные по численности группы детей с хроническим кашлем в зависимости от роли ГЭР:

а) больные с ГЭР, у которых ГЭР имеет патогенетическое значение в развитии кашля;

б) больные с ГЭР, у которых в развитии кашля он не принимает участия;

в) больные с кашлем без ГЭР.

Почему в одних случаях при ГЭР развивается кашель, а других не развивается, пока остается неясным.

3. Выраженность респираторных симптомов у детей с хроническим кашлем (включая БА) уменьшается на фоне лечения (медикаментозного или хирургического) ГЭР/ГЭРБ.

4. Детям с хроническим кашлем, не отвечающим на базисную терапию, показано обследование с целью выявления возможного влияния ГЭР на формирование имеющейся симптоматики. Если проведение такого обследования по каким-либо причинам невозможно, рекомендуется эмпирическая терапия ГЭРБ.

5. СГПОД – важный фактор развития ГЭРБ, одним из внепищеводных клинических проявлений которой является кашель. Выявление СГПОД в этой связи важно с целью определения тактики ведения больного и решения вопроса о хирургической ее коррекции.

6. Больным ГЭРБ показано хотя бы минимальное обследование для уточнения состояния органов дыхания (например, пикфлоуметрия) даже при отсутствии очевидных респираторных симптомов.

Представленные данные отражают попытку интерпретации классических и современных взглядов по рассматриваемому вопросу. Приведенные в заключительной части рекомендации носят предварительный характер и требуют дальнейшего обсуждения, поскольку в вопросе о взаимосвязи кашля и ГЭР остается еще немало белых пятен. Вместе с тем накопленный объем знаний позволяет уже сегодня обоснованно подходить к лечению больных с этой непростой патологией. В качестве практического пособия для педиатров можно предложить имеющиеся российские стандарты диагностики и лечения ГЭРБ, с одной стороны, и заболеваний, сопровождаемых кашлем, – с другой [27–29].

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на

опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Belmer S.V.  0000-0002-1228-443X

Khavkin A.I.  0000-0001-7308-7280

Privorotsky V.F.  0000-0003-3758-7370

Литература

1. Osler WB. The principles of medicine. Philadelphia: Lea and Febiger, 1892: 498.
2. Bray GW. Recent advances in the treatment of asthma and hay fever. Practitioner. 1934; 34: 368–379.
3. Overholt RH, Voorhees RJ. Esophageal reflux as a trigger in asthma. Dis. Chest. 1966; 49: 464–466. doi: 10.1378/chest.49.5.464.
4. Vandenas Y. Asthma and gastroesophageal reflux disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997; 24: 89–99. doi: 10.1097/00005176-199701000-00019.
5. Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. J. Pediatr. 1988; 112: 847–858. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80204-x.
6. Ekström T, Tibbling L. Gastro-oesophageal reflux and triggering of bronchial asthma: a negative report. Eur. J. Respir. Dis. 1987; 71: 177–180.
7. Nelson SH. Gastroesophageal reflux and pulmonary disease. J. Allergy Clin. Immunol. 1984; 73: 547–556. doi: 10.1016/0091-6749(84)90509-8.
8. Butts JP. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. Eur. J. Pediatr. 1986; 145: 396–400. doi: 10.1007/BF00439246
9. Euler AR, Byrne WJ, Ament ME. Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. Pediatrics. 1979; 63: 47–51.
10. Jolley SG, Herbst JJ, Johnson DG, Matlak ME, Book LS. Esophageal pH monitoring during sleep identifies children with respiratory symptoms from gastroesophageal reflux. Gastroenterology. 1981; 80: 1501–1506.
11. Martin ME, Grunstein MM, Larsen GL. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. Ann. Allergy. 1982; 49: 318–322.
12. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. Chest. 1997; 111: 1389–1402. doi: 10.1378/chest.111.5.1389.
13. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S. Most asthmatics have reflux with or without bronchodilator therapy. Gastroenterology. 1990; 99: 613–620. doi: 10.1016/0016-5085(90)90945-w.
14. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Khandelwal S, O'Connell S, Cheffec G, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. Gut. 1992; 33: 872–876. doi: 10.1136/gut.33.7.872.
15. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. Gut. 2007; 56 (12): 1654–1664. doi: 10.1136/gut.2007.122465
16. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? Chest. 1998; 114: 275–283. doi: 10.1378/chest.114.1.275.
17. Приворотский В.Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2006: 40.
18. Приворотский В.Ф. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей с бронхиальной астмой. Российский семейный врач. 2003; 7 (1): 31–37.
19. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Орлов А.В. Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом. Русский медицинский журнал. 2004; 12 (3): 123–135.
20. Orenstein SR. Infantile reflux: different from adult reflux. Am. J. Med. 1997; 24; 103 (5A): 114S–119S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00335-5.
21. Meggs WJ. Neurogenic Inflammation and Sensitivity to Environmental Chemicals. Environ Health Perspect. 1993; 101: 234–238. doi: 10.1289/ehp.93101234.
22. Foster LJ, Trudeau WL, Goldman AL. Bronchodilator effects on gastric acid secretion. JAMA. 1979; 241: 2613–2615.
23. Sacré L, Vandenas Y. Les xanthines dans les apnées du prématuré: influence sur le reflux gastro-oesophagien. Arch. Fr. Pediatr. 1987; 44: 383–385.
24. Stein MR. The effect of theophylline on lower esophageal sphincter pressure (LES). J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 61: 137–138.
25. Vandenas Y, DeWolf D, Sacré L. Influence of xanthines on gastroesophageal reflux in infants at risk for SIDS. Pediatrics. 1986; 77: 807–810.
26. Herve P, Escourrou P, Salmeron S, Gandolfo JY, Charley S, Denjean A, et al. Facteurs de risque de reflux gastro-oesophagien dans l'asthma chronique. Rev. Mal. Respir. 1993; 10: 527–530.
27. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В., Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Гурова М.М., и др. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей (1-я часть). Вопросы детской диетологии. 2015; 13 (1): 70–74.
28. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В., Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Гурова М.М., и др. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей (2-я часть). Вопросы детской диетологии. 2015; 13 (2): 52–56.
29. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (2): 8–18. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18