

Има ли причинно-следствена връзка между гастроезофагеалната рефлуксна болест и респираторната патология в детската възраст?

Проф. Огнян Бранков

Първа хирургична клиника, МБАЛ „Токуда Болница София“

Резюме

Въведение: Гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) е клинично състояние, при което връщането на стомашно съдържимо води до патологични промени в хранопровода, белите дробове и орофаринкса. Рецидивиращата или хронифицираната пулмопатия е често инициален повод за диагностицирането на ГЕРБ.

Цел: Целта на това проучване е да се потърси причинно-следствена връзка между ГЕРБ и респираторните симптоми при малки деца.

Материал и методи: За период от 12 години изследвахме 185 деца на възраст от 2 месеца до 4 години с повръщане и екстраезофагеални симптоми. Диагностичните тестове включват контрастна рентгенография на хранопровода и стомаха, гастроинтестинална ендоскопия, 24-часово езофагеално рН-мониторирание и рефлуксцинтиграфия с технеций.

Резултати: Обобщените данни от нашето проучване при 185 деца показват, че общо 69 (37.3%) са имали патологично изразени екстраезофагеални прояви на ГЕРБ. От 63 деца с първични хирургични индикации за антирефлуксна пластика 38 (60.3%) са били със съпътстваща хронична пулмопатия, която се е повлияла от оперативното лечение.

Заключение: Нашите резултати показват, че ГЕР е един от възможните фактори, оказващи влияние при деца с повтарящи се респираторни оплаквания. Ранната диагноза и антирефлуксната терапия при случаите с екстраезофагеални прояви от страна на дихателните пътища може да доведе до значително подобрене на симптомите. Индикациите за оперативно лечение на ГЕРБ са комплексни и водят до отзвучаване на белодробната симптоматика.

Ключови думи: ГЕР, ГЕРБ, мониторинг рН, рефлукс-езофагит, пептична стриктура, хиатална херния

Is There A Causal Relationship Between Gastro-Esophageal Reflux Disease And Respiratory Symptoms In Childhood Age?

Ognyan Brankov

Department of Surgery, Tokuda Hospital Sofia

Abstract

Introduction: Gastro-esophageal reflux disease (GERD) is a clinical condition in which the backflow of stomach contents induce pathological changes to the esophagus, lungs and oral cavity. Recurrent or chronic pulmpathy is often the initiating cause for the diagnosis of GERD.

Purpose: The aim of this study is to seek a causal relationship between GERD and respiratory symptoms in young children.

Material and methods: For a period of 15 years a cohort of 185 children aged 2 months - 4 years with vomiting and extraesophageal symptoms was studied. Diagnostic tests include contrast radiography of the esophagus and stomach, gastrointestinal endoscopy, 24-hour esophageal pH monitoring and radionucleide scan with technetium.

Results: The study results showed that total 69 of 185 children (37.3%) had marked extraesophageal pathological

manifestations of GERD. From 63 children operated on for GERD due to underlying surgical complications 38 (60,3%) had a concomitant chronic pulmonary manifestations, which resolved after surgery.

Conclusion: Our results point out that GERD is one of the possibly factors influencing children with recurrent respiratory complaints. Early diagnosis and therapy of the cases with extraesophageal airways manifestations can lead to significant improvement. The indications for surgical treatment of GERD are complex and resolve the pulmonary symptoms.

Key words: GER, GERD, pH monitoring, reflux esophagitis, peptic stricture, hiatus hernia

Post hoc # propter hoc
(Причината не винаги е равна на следствието)

Връщането на стомашно съдържимо в хранопровода – гастроезофагеален рефлукс (ГЕР), е физиологичен процес при кърмачетата, който се гължи на незрялост на долния езофагеален сфинктер. Проблемът отзвучава спонтанно след 6-ия месец при подходящ лечебно-хранителен режим. Патологичният рефлукс е вследствие на редица абнормни фактори, които пораждат общи клинични симптоми, дефинирани като гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)^{1, 3, 9}. Рисковата група на децата, застрашени от остри и хронични белодробни заболявания, включва тези с неправилно лекувана рефлуксна болест, с неврологични увреди, вродена хиатална херния или оперирани за езофагеална атрезия¹¹. Основната клинична симптоматика е повръщане или регургитация, особено след хранене или нощно време. Това води до инциденти на аспирация, което провокира остри и хронично-рецидивиращи пневмонии, спастичен бронхит, астма или пристъпи на апнея. Провокираната от рефлукс пулмопатия често е инициален повод за диагностицирането на ГЕРБ. Своевременната диагностика и ефективно лечение на симптомите може значително да намали заболяемостта и процента на индикации за оперативно лечение^{12, 14}.

Цел на нашето проучване е да анализираме възможната причинно-следствена връзка между ГЕРБ и респираторната симптоматика при малки деца и да проследим най-новите научни постановки в педиатричната литература.

Клиничен материал

За период от 12 години 185 деца на възраст от 2 месеца до 4 години със съмнение за ГЕР бяха изследвани и лекувани в Клиниката по детска хирургия в болница „Пирогов“ и в Педиатрична университетска болница – София⁶. Настоящото проучване се концен-

трира върху 69 деца с екстраезофагеални белодробни прояви на ГЕРБ.

Методи

Клиничните тестове са проведени по индивидуални индикации:

А. Контрастно рентгеново изследване е извършено при 171 деца (92.4%), с цел да се идентифицират анатомични аномалии в областта на кардията, наличие на езофагеална стриктура, хиатална херния и степента на спонтанна регургитация.

Б. Фиброезофагоскопия е проведена при 148 деца (80%) като степените на рефлукс-езофагита са съгласно класификацията на Savary-Miller от I до IV.

В. Деветмесет и четири часова рН-метрия е проведена при 78 кърмачета и малки деца посредством софтуерна програма от STINNOVATORS на база следните критерии:

Рефлукс-индекс (RI) в % = процент от време рефлукс с рН под 4.0.

Брой епизоди на рефлукс в продължение на 24 часа (RE).

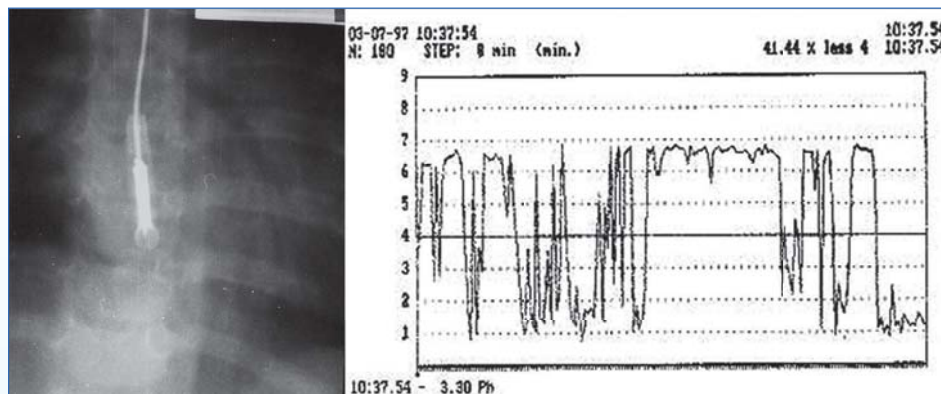
Брой епизоди на рефлукс, продължаващи повече от 5 min (RE 5).

Като основен индикатор за тежестта на рефлукса се приемаше RI над 7% в корелация с честотата и продължителността на нощните рефлуксни епизоди (фиг. 1).

Г. Сцинтиграфия с Tc 99 е приложена при 29 пациенти (15.7%) за оценка на опразването на стомаха и късна белодробна аспирация.

Резултати от собствените проучвания

В периода 1986–1990 г. ние проведохме първото в България системно изследване на киселинността на хранопровода чрез 24-часова рН-метрия². Проучването бе извършено при 65 кърмачета и по-големи деца с повръщане, като използвахме апарат на фирмата Radiometer – Копенхаген, и електронна сонда, поставена ендоназално на 1.5 над кардията. Паралелно с



Фиг. 1. Позиция на езофагеалната сонда и дигитален запис на 4-часов постпрандиален интервал при 11-месечно кърмаче

контрастната рентгенография и ендоскопското изследване на хранопровода данните от проучването бяха използвани за поставяне на индикациите за хирургично лечение.

В последващия 12-годишен период бяха изследвани други 185 деца с хирургични усложнения на ГЕР или с предимно екстраезофагеална симптоматика. За разлика от редица чуждестранни и български автори, ние проведехме комплексен и индициран диагностичен план с различни инструментални и образни методи⁶.

Обобщените данни от нашето проучване при 185 деца, разпределени в шест основни групи по симптоми, показват, че общо 69 (37.3%) са имали патологично изразени екстраезофагеални прояви на ГЕРБ, както следва:

А. Децата с водеща респираторна симптоматика (пристъпи на апнея, упорита кашлица, астмоподобни прояви) са били 24 (13%) на възраст от 2 месеца до 2 години. От тях само 4 деца са подложени на хирургично лечение след 6-месечна неуспешна терапия, докато останалите се повлияват от диетичния и лекарствения режим.

Б. Антирефлуксна пластика по медицински и социални показания е извършена при 12 неврологично непълноценни деца, от които 7 (58.3%) са били с хронична белодробна симптоматика (упорита нощна кашлица, чести респираторни инфекции).

В. Първична антирефлуксна пластика е извършена при 63 деца с хирургични усложнения на рефлуксната болест – тежък рефлукс-езофагит, стриктура, брахиезофаг (скъсен хранопровод), малка аксиална хиатална херния. От тях 38 деца (60.3%) са имали предхождаща хронична пулмопатия.

Останалите деца от различните групи са имали инциденти на респираторни прояви, които не са били сигнификантни за изследването.

Обсъждане

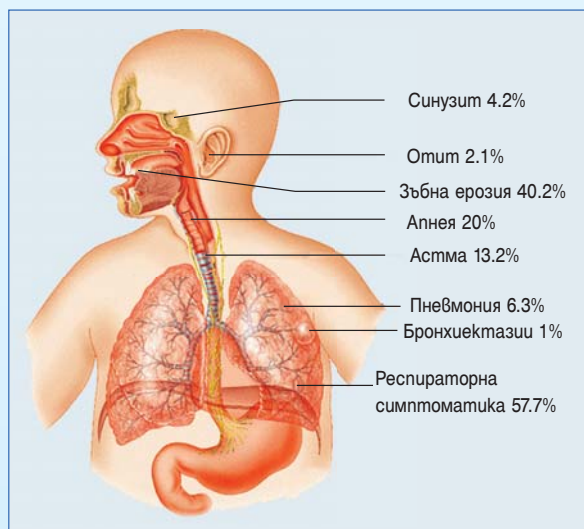
Връзката между ГЕР и аспирацията, хроничната пулмопатия и апнеята при кърмачето напоследък се дискутира широко^{5, 9, 12, 14, 15}. Исторически погледнато, Billard описва през 1833 г. случай на дете с постоянно повръщане, което почива малко след това. Аутопсионната находка го кара да заяви, че „вроденото възпаление на стомаха може да наруши ежедневната активност и да доведе до смърт“. Един от първите, които установяват връзката между нощната регургитация при ГЕРБ и рецидивиращите пневмонии, е ирландският педиатър Каре (I. J. Carré) (1960). Клинична проява на ГЕР при деца с бронхиектазии на базата на кистична фиброза е описана за първи път от Фейгелсън (J. Feigelson) през 1975 г. Първото методично изследване с рН-мониторинг на хранопровода е представено от Джоли (S. G. Jolley) през 1978 г.

Гастроезофагеален рефлукс се среща при около 2/3 от здравите кърмачета и се приема за нормален физиологичен процес. ГЕР обикновено е асоцииран с транзиторни релаксации на долния езофагеален сфинктер, независими от процеса на гълтане, които позволяват стомашно съдържимо да премине обратно в хранопровода^{13, 14}. Това състояние често протича безсимптомно и не води до усложнения. Гастроезофагеалната рефлуксна болест се демонстрира с проява на различни усложнения като езофагит и кървене,

езофагеална стриктура, малнутриция, респираторни и неврологични проблеми. Най-честите клинични прояви на ГЕРБ включват както „типични“ симптоми, свързани с горната част на гастроинтестиналния тракт, така и „атипични“ супраезофагеални симптоми, засягащи най-често дихателните пътища (фиг. 2). Цианозата и апнеята често са признаци на значителен рефлукс, което се свързва с увреда на респираторния апарат. Симптомите се проявяват предимно след нахранване или по време на сън^{1, 3, 5, 9}.

Диагнозата на ГЕРБ се основава върху контрастно изследване на хранопровода и стомаха, горна ендоскопия с биопсия на лигавицата на хранопровода, 24-часово рН-мониторирание на хранопровода и нуклеарно изследване на стомашната функция (рефлуксцинтиграфия). Всяко отделно изследване само за себе си е недостатъчно да докаже взаимовръзката между белодробните проблеми и патологичен рефлукс^{11, 12}.

Повечето изследователи приемат, че ГЕР служи като провокиращ или допълнителен фактор, който усложнява клиничното протичане и лечението на хроничните респираторни заболявания^{3, 9, 13, 15}. Патологичният рефлукс не е единствената, но е основната причина за аспирацията при децата. Като предразполагащи фактори се посочват вродени аномалии на небцето и горните дихателни пътища, гълтателни разстройства. Аспирацията е по-честа при новородени и особено при недоносени деца и се проявява



Фиг. 2. Процент на проява на екстраезофагеалната рефлуксна симптоматика (по Y. Vandenplaas)

като обструктивен бронхиолит или астмоподобен синдром^{5, 14}.

ГЕР може да предизвика хронична кашлица по два основни механизма:

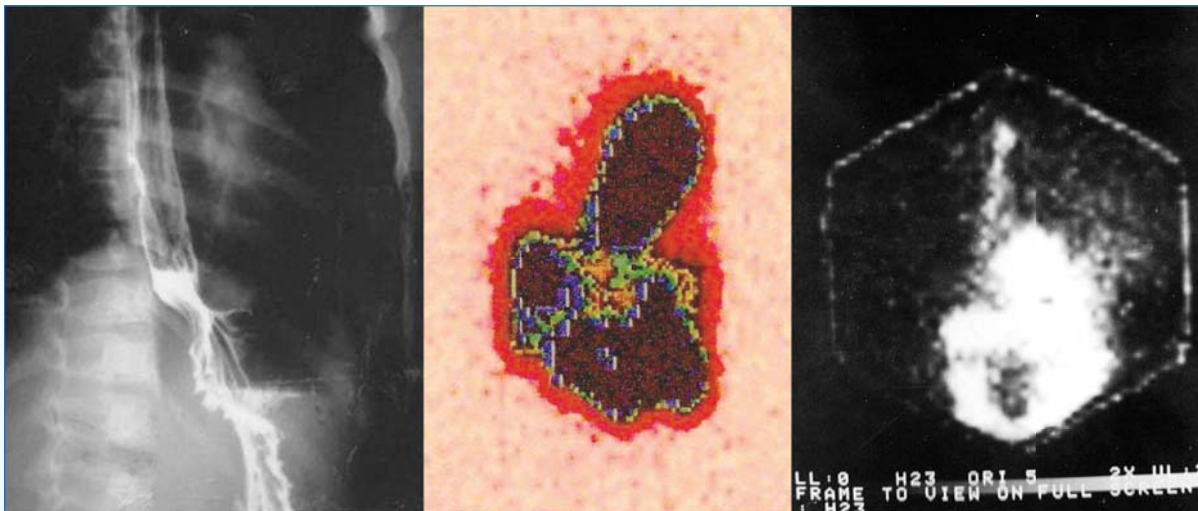
1) Постъпващият в дисталния хранопровод рефлуктат стимулира блуждаещия нерв и предизвиква кашличен рефлекс и

2) Възникналите микроаспирации гразнят ларинкса и трахеобронхиалното дърво.

Все пак не трябва да се изключва вероятността това да става на базата на първично повишена бронхиална реактивност. От друга страна, кашлицата може да предизвика рефлукс вследствие на увеличаването на отрицателното гърдно и повишаването на интраабдоминалното налягане, което предизвиква преходна релаксация на долния езофагеален сфинктер^{9, 12}. За разлика от хранопровода, дихателните пътища не са защитени от антирефлуксен клирънсов механизъм и автономна мукозна защита⁹. В условия на продължаваща аспирация патологичната картина се представя като белодробно интерстициално възпаление. Честа находка в бронхо-алвеоларния лаваж е високото съдържание на пепсин, а в хронифицирания стадий се установява значително намаляване на белодробния сурфактант^{5, 11, 14}.

Смята се, че активирането на сензорните рецептори в проксималния хранопровод и гразненето на трахеалната гладка мускулатура чрез автономната нервна система може да доведе до ларингоспазъм, бронхоспазъм и впоследствие – до бронхообструкция. Обаче според Jiang MZ et al., които извършват 24-часово рН-мониторирание с двойнолуменна сонда, позиционирана в дисталния и проксималния участък на хранопровода, дисталните киселинни промени в рН са преобладаващата форма при патогенезата на ГЕР в детската възраст, независимо от наличието на респираторни симптоми⁸. Това е обяснимо поради факта, че времето за експозиция на киселинния рефлуктат в дисталния хранопровод е по-продължително, така че се проявява основният механизъм за задействане на свързаните с ГЕР респираторни симптоми, а именно – рефлекторно гразнене на вагуса в дисталните отдели.

Според Uzun H. et al. гастроинтестиналните и респираторните признаци и симптоми при деца с гастроезофагеален рефлукс корелират с неговата тежест¹⁴. Те са установи-



Фиг. 3. Рефлукс-сцинтиграфия при А.Ф., 1.9 год. а. Рентгенов образ на ГЕР; б. Изследване на стомашната евакуация; в. Аспирация на радиоколоида в орофаринкса и белите дробове

ли патологичен рефлукс при 60% от децата с доминираща гастроинтестинална симптоматика, при 49% от тези с респираторни нарушения и при 75% от участниците със смесена клинична симптоматика.

С метода на нуклеарната сцинтиграфия след 24-ия час от поемането на радиоколонида при 50% от децата с различни респираторни симптоми. Обаче аспирация се наблюдава по време на нощния сън и при здрави деца^{10, 14}. В нашето собствено проучване ние откриваме натрупване на технеций в горните дихателни пътища и белите дробове при малки деца с предимно респираторни симптоми и при такива с неврологичен дефицит (фиг. 3)^{4, 6}. Това става най-вероятно поради нарушения в гълтателните рефлексии и поради нарушена координация на перисталтиката в горните етажи на храносмилателния тракт⁹. Трябва да се изтъкне, че при 75% от пациентите, които имат сцинтиграфски доказателства за белодробна аспирация, резултатите от 24-часовото рН-мониторирание са били нормални. Една голяма част от тях са нямали данни за ерозивен езофагит – т.н. *рефлукс-езофагит без езофагит*¹⁰. Ендоскопски установен езофагит е имало при 15.7% от децата с астма, докато биопсичен материал от езофагеална лигавица е показал данни за мукозна увреда при 64.3% от децата^{9, 14}.

По нашия собствен материал 2/3 от децата с предимно респираторна симптоматика не са имали ендоскопски установени ерозии на хранопровода. На тогавашния етап не

сме вземали биопсични проби от езофагеалната лигавица, но тълкуваме този факт като признак на „скрит рефлукс“, поради което, в контекста на постановките на импеданс-рН-метрията, приемаме резултата като последица от т.нар. „слабокиселинен или слабоалкален рефлукс“.

Thakkar et al. извършват системен анализ на научните публикации с оглед да установят взаимовръзката между ГЕР и астма в детската възраст¹¹. Те заключават, че съществува такава възможна асоциация, но поради ограничения в методологията на съществуващите проучвания разминаванията в дефинирането на критериите за ГЕР, както и поради недостатъчния контингент болни и контролни деца редица аспекти остават неясни. Мултицентрово проучване, обхващащо 1314 деца с астма, намира прояви на ГЕРБ в 22%, докато в контролната група от 2434 деца този процент е 4.8%. В една от студиите астматични прояви са установени при 13.2% от децата с доказана ГЕРБ, докато в контролната група – при 6.8%. Децата с тежки астматични пристъпи са имали значително по-дълга експозиция на киселинен рефлукс с рН под 4.0. Наличието на солна киселина в хранопровода при пациенти с хронична кашлица и неатопична астма води до освобождаването на тахикинини като субстанция Р и неврокинин А, които предизвикват бронхиална обструкция и възпалителни промени¹³.

Кистичната фиброза и бронхиектатичната болест също влизат в обсега на разглеж-

гания проблем. Редица вродени аномалии на дихателната система, преждевременното раждане, имунодефицитният статус и ГЕР са някои от факторите, които, наред с вирусни и бактериални инфекции, са съставна част от патогенезата на бронхиектазиите. Допуска се, че периодичната аспирация допринася за тяхното развитие или обостря вече възникналия паренхимен процес^{12, 14}.

Съвременни схващания по проблема

Причинно-следствените взаимоотношения между ГЕРБ и естраезофагеалните симптоми са нееднозначни и трудни за дефиниране. При много пациенти с белодробна симптоматика киселинният рефлукс може да бъде каузален фактор, а в други случаи – да играе минимална роля. *Tolia V.* изтъква, че езофагеалната рН-метрия не измерва реално гастроезофагеалния рефлукс, а само промените на киселинността в лумена на хранопровода¹². Поставянето на рН-ниво 4.0 като раздел между нормалното и киселинното въздействие върху хранопровода ограничава значително заключенията относно патогенетичната взаимовръзка между ГЕР и естраезофагеалните симптоми¹⁴.

В последното десетилетие с въвеждането на многоканалната импеданс-рН-метрия стана възможно да се дефинира не само киселинен рефлукс (рН <4.0), но също и т.нар. слабокиселинен рефлукс (*weakly reflux* – рН 4.0–7.0) и слабоалкален рефлукс (рН >7.0). Беше установено, че слабокиселинният рефлукс също може да предизвика патологични респираторни симптоми и това обяснява несигурния ефект върху тях от прилагане на инхибитори на протонната помпа (PPI). Известно е, че при повечето кърмачета постпрандиалните епизоди на рефлукс не са придружени от спад в езофагеалното рН, което се дължи на честото хранене и сравнително повисоките алкални стойности на стомашния сок, затова хигиено-диетичният режим и ортостатичната корекция са по-ефективни⁷.

Очевидно в много случаи има директно патологично взаимодействие между ГЕРБ и респираторните симптоми, при което рефлуктатът оказва потенциращ ефект върху тяхната тежест. Съвременните диагностични методи обаче не са достатъчно

специфични, а освен това се изисква скъпа апаратура, така че емпиричното лечение е достъпен клиничен тест, позволяващ да се определят гали рефлуксът провокира естраезофагеалната симптоматика¹³. При липса на отговор спрямо антирефлуксната терапия следващата стъпка се състои в търсене на хирургични причини за оплакванията. Антирефлуксната пластика може също така да изгради ефективна бариера при случаите с тежка астма или хронична пневмопатия, когато консервативната терапия не е дала значително подобрение на респираторната симптоматика. Особено щадяща е съвременната лапароскопска техника, която позволява процедурите да се извършва безопасно дори при високорискови групи¹⁴.

Заключение и изводи

На сегашния етап все още няма категорични научни доказателства за наличие на причинно-следствена връзка между ГЕРБ и респираторната патология в детската възраст, което изисква бъдещи проспективни и многопрофилни проучвания^{9, 12}. В анализа на метода на импеданс-рН-метрията *Wenzl TG et al.* подчертават, че обективността на методологията и преценката на резултатите не винаги са прецизни и страдат от липса на паралелни контролни групи¹⁵. Те смятат, че до този момент няма сигурен стандартизиран метод, който да установи с голяма прецизност причинно-следствената взаимовръзка между ГЕР и респираторните симптоми. Наред с импеданса биха могли да се използват и други методи за обективно регистриране на провокираната кашлица, каквито са езофагеалната манометрия и мониторирането с електромиографски електроди и звукозапис, с оглед на корелацията между повишеното интраезофагеално налягане и кашлицата⁷. Според *Vandenplas Y et al.* бъдещите изследвания трябва да дефинират „индекс на симптомите“ (процент на рефлуксните епизоди спрямо белодробните симптоми), „индекс на чувствителността“ (процент на белодробните симптоми, свързани с рефлукса), както и „релативен индекс“, а именно – статистическото съотношение между двата индекса¹⁴.

Резултатите от нашите собствени проучвания нямат претенции за статистическа

значимост, но позволяват да направим следните изводи:

■ GER е един от възможните фактори, оказващи влияние върху острите и рецидивиращите респираторни прояви при децата, особено в кърмаческата възраст, при които трябва да се търси „скрит“ рефлукс и да се провежда съобразен диетичен и позиционен режим. Смятаме, че потискането на киселинността с PPI при тях е неуместно, като даваме предимство на прокинетичната терапия.

■ Хроничните заболявания на белия гроб могат да бъдат провокирани или усложнени от киселинния рефлукс, при което антирефлуксната терапия с PPI и прокинетичи има съществена, но не самостоятелна роля. От друга страна, самите хронични белодробни заболявания, особено при децата в по-късна възраст, могат да отключат или ускорят проявите на GER.

■ Респираторна симптоматика е част от синдромакомплекса на GERБ и се повлиява успешно от антирефлуксната хирургия.

Литература

- Бошева М., П. Стефанова. Гастроэзофагеален рефлукс в педиатрията. Колпринт ООД, 1999.
- Бранков, О. Изследвания кислотности желудка и пищевода у детей. – *Пробл. педиатрии*, София, 1991, № 34, с. 70–75.
- Желев Хр., Е. Пантелеева, П. Янева и кол. Клиничен опит с продължителната рН-метрия на хранопровод при гастроэзофагеалния рефлукс в детска възраст. – *Педиатрия*, 2000, 40, № 4, с. 27–30.
- Минчев, Д., Ю. Ковачева, О. Бранков. Нуклеарномедицинско проследяване на транспортната и антирефлуксната функции на хранопровода, стомашното изпразване и бронхиалната аспирация. – В: Проблеми на нуклеарномедицинското изобразяване. Атлас прес, 2002, с. 15–21.
- В. Улевинов, Н. Улевинов, П. Переновска. Гастроэзофагеален рефлукс, гастроэзофагеална рефлуксна болест и аспирационни синдроми. *Наука пулмология*, 2012,7,1,с. 34–38.
- Brankov O., M. Stoimenova, G. Racheva, I. Jotov. Esophageal pH monitoring: evaluation and treatment of GERD in infants and children. *Praemedicus*. 2006;27:1-2,52-57.
- Ghezzi M, Guida E, Ullmann N, et al. Weakly acidic gastroesophageal refluxes are frequently triggers in young children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(3):295-302.
- Jiang MZ, Wang TL, Yu JD, Zhou XL, Ou BY Role of proximal gastric acid reflux in causation respiratory symptoms in children with GER. *Indian Ped*. 2007;44(8):575-579.
- McGuirt,W.F. Gastroesophageal reflux and the upper airway. *Ped Clin N Am*. 2003;50:487-502.
- Ravelli A,M. B.Panarotto, L. Verdoni,V. Consolati, S. Bolognini. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *CHEST*. 2006;130(5):1520-1526.
- Thakkar K, R.O.Boatright, M.A.Gilger, H. B. El-Serag Gastroesophageal reflux and asthma in children: A systematic review. *Pediatrics*. 2010;125,(4):925-930.
- Tolia,V., Y.Vandenplas Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(1):258-72.
- Uzun H., Alagoz D., Okur M., et al. Do gastrointestinal and respiratory signs and symptoms correlate with the severity of gastroesophageal reflux? *BMC Gastroenterol*. 2012;12(22).
- Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, Mahler T, Degreef E, Wauters GV. Gastro-esophageal reflux in children: Symptoms, diagnosis and treatment. *J Ped Sci*. 2011;3(4):2-20.
- Wenzl TG a.col. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG protocol. *J Ped Gastroent Nutr*. 2012;55:230-4.