

Т.В. Починок, О.В. Журавель, С.С. Воронина, О.В. Гур'єва

Патогенетичні механізми коморбідного перебігу респіраторної патології та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей, які часто хворіють

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):98-104; doi 10.15574/PP.2018.73.98

Мета — провести аналіз даних літератури щодо патогенетичних механізмів респіраторної патології при поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою в дітей, які часто хворіють.

Методи. Використано методи семантичного оцінювання, порівняння, системного, а також структурно-логічного аналізів.

Результати та висновки. Виділено два провідні механізми — мікроаспіраційний та рефлексивно-вагусний. Встановлено, що в розвитку запалення при частих гострих респіраторних захворюваннях, при поєднаному перебігу з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, в дітей та підлітків істотну роль відіграють порушення функцій місцевої системи імунітету — MALT (mucosa associated lymphoid tissue), а патологічний процес у дихальних шляхах пацієнтів із патологією, асоційованою з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, спричиняють зміни імунної системи — порушення співвідношення Т- і В-лімфоцитів, дисбаланс С3, С4 та С5 компонентів комплементу IgG, IgM, IgA.

У літературі вказується, що при коморбідному перебігу респіраторної патології з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою слід враховувати стан вегетативної та ендокринної регуляції в дітей пубертантного віку.

Виявлено, що при поєднанні респіраторної патології та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби важливе значення має ендокринна активність ендотелію та інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів.

За даними досліджень, основним патогенетичним внеском гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в розвиток патології дихальних шляхів є зниження функції антирефлюксного бар'єру та зменшення стравохідного кліренсу, з розвитком рефлюкс-асоційованої бронхообструкції. При такій коморбідності формується «замкнене коло» та спостерігається взаємообтяження захворювань.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, респіраторна патологія, діти, які часто хворіють, патогенетичні механізми.

Pathogenetic mechanisms of respiratory pathology with comorbid gastroesophageal reflux disease in frequently ill children

T.V. Pochinok, O.V. Zhuravel, S.S. Voronina, O.V. Gurieva

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Objective - to analyse the literature data on common pathogenetic mechanisms of respiratory pathology associated with gastroesophageal reflux disease in frequently ill children.

Methods. Methods of semantic evaluation, comparison, system as well as structural-logical analysis were used.

Results and conclusions. Two leading mechanisms are distinguished: microaspirating and reflexly vagal. It has been established that in the development of inflammation with frequent acute respiratory diseases associated with gastroesophageal reflux disease in children and adolescents, the dysfunction of the local immune system (MALT) (mucosa associated lymphoid tissue) plays a significant role, and the pathological process in the airways of patients with associated gastroesophageal reflux disease, is caused by the immune system changes, including a violation of the T- and B-lymphocyte ratio, imbalance of C3, C4 and C5 components of the complement IgG, IgM, IgA.

It is indicated in the literature that in case of the respiratory pathology with comorbid gastroesophageal reflux disease, the vegetative and endocrine regulation in children of pubertal age should be taken into account. It was found that in the combination of respiratory pathology and gastroesophageal reflux disease, endocrine endothelial activity and the intensity of lipid peroxidation processes are of great importance.

The researches has shown that the main pathogenetic contribution of gastroesophageal reflux disease to the development of respiratory pathology is the decreased functioning of the antireflux barrier and reduced oesophageal clearance, which cause the development of reflux-associated bronchial obstruction. In such comorbidity, a vicious circle is formed and the mutual burdening of diseases takes place.

Key words: gastroesophageal reflux disease, respiratory disease, frequently ill children, pathogenetic mechanisms.

Патогенетические механизмы коморбидного течения респираторной патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у часто болеющих детей

Т.В. Починок, Е.В. Журавель, С.С. Воронина, О.В. Гурьева

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Цель — провести анализ данных литературы о патогенетических механизмах респираторной патологии при сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у часто болеющих детей.

Методы. Используются методы семантического оценивания, сравнения, системного, а также структурно-логического анализов.

Результаты и выводы. Выделены два ведущих механизма — микроаспирационный и рефлексивно-вагусный. Установлено, что в развитии воспаления при частых острых респираторных заболеваниях, при сочетанном течении с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, у детей и подростков существенную роль играют нарушения функции местной системы иммунитета — MALT (mucosa associated lymphoid tissue), а патологический процесс в дыхательных путях пациентов с патологией, ассоциированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, развивается вследствие изменения иммунной системы — нарушений соотношения Т- и В-лимфоцитов, дисбаланса С3, С4 и С5 компонентов комплемента IgG, IgM, IgA. В литературе указывается, что при коморбидном течении респираторной патологии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью необходимо учитывать состояние вегетативной и эндокринной регуляций у детей пубертантного возраста. Установлено, что особое значение имеет эндокринная активность эндотелия и интенсивность процессов перекисного окисления липидов.

По данным исследований, основная патогенетическая роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в развитии патологии дыхательных путей заключается в снижении функции антирефлюксного барьера и уменьшении пищевода клиренса, с развитием рефлюкс-ассоциированной бронхообструкції. При такой коморбидности формируется «порочный круг» и имеет место факт взаимообтяжения заболеваний.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, респираторная патология, часто болеющие дети, патогенетические механизмы.

Актуальність

Діти, які часто хворіють, — це група диспансерного спостереження з частими респіраторними захворюваннями, що виникають унаслідок транзиторних порушень захисних систем організму [7, 23]. До 60–80% цих пацієнтів страждають на рецидивний бронхіт, бронхіальну астму, хронічний тонзиліт, синусит тощо.

Існують чисельні дослідження факторів ризику респіраторної патології в дітей і підлітків віком до 15 років [11, 17]. Останнім часом приділяється увага коморбідному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) із респіраторними захворюваннями.

Водночас, особливості клінічної картини такої коморбідності, у тому числі відсутність типової симптоматики для цієї поєднаної патології, значно ускладнюють діагностику подібних порушень.

Тому питання щодо ролі ГЕРХ в етіології гострих респіраторних захворювань, спільних патогенетичних механізмів, у тому числі імунологічних, у дітей, які часто хворіють, залишається спірним у педіатричній практиці, що потребує додаткового дослідження та подальшої розробки.

Мета літературного огляду — провести аналіз даних літератури щодо спільних патогенетичних механізмів при коморбідному перебігу респіраторної патології та ГЕРХ у дітей, які часто хворіють.

Методи дослідження

Використано методи семантичного оцінювання, порівняння, системного, а також структурно-логічного аналізів.

Результати дослідження та їх обговорення

На сьогоднішній день виділяють два провідні патогенетичні механізми формування респіраторної патології при ГЕРХ: 1) мікроаспіраційний — розвиток ураження дихальних шляхів унаслідок закидання шлункового вмісту в просвіт бронхіального дерева; 2) рефлекторний (вагусний) — індукування респіраторної патології та бронхообструктивного синдрому в результаті стимуляції вагусних рецепторів дистальної частини стравоходу [2, 4].

Підтвердження мікроаспіраційної теорії отримане Tushman D.N. (1984) у дослідях на кішках, який продемонстрував збільшення легеневого опору в 4,65 разу після інфузії 0,5 мл 0,2% розчину HCl у трахею порівняно з 1,5-кратним підвищенням останнього після

введення 10 мл HCl у стравохід. У цьому експерименті показано, що мікроаспірація соляної кислоти в трахею є сильнішим чинником бронхоспазму, що асоціюється саме з ГЕРХ, а не просто з кислотним рефлюксом у стравохід [37].

Морфологічно в підлітків відмічається кореляція між часом патологічної стравохідної кислотної експозиції та нейтрофільною інфільтрацією бронхіального дерева [9, 12].

Lai Y.G. та співавт. (2010) довели на тваринних моделях, що підвищена кислотність шлунка супроводжується збільшенням рівнів IL-5, IL-6 та IL-8, а також підвищенням числа нейтрофілів у бронхоальвеолярній лаважній рідині [27]. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що закислення стравоходу може впливати на виникнення запального процесу дихальних шляхів [14].

На тваринних моделях встановлено, що наявність кислоти в стравоході індукує вивільнення тахікінінів та субстанції P, що приводить до набряку слизової оболонки трахеобронхіального дерева [22, 26]. У повітряних шляхах знаходиться багато нейрокінових рецепторів, а в дітей з коморбідним перебігом ГЕРХ та респіраторної патології у вигляді бронхообструктивного синдрому експресія цих рецепторів є значно підвищеною. Стимуляція цих рецепторів призводить до бронхоконстрикції, а також до інших судинних і прозапальних ефектів [29].

Згідно з рефлекторною теорією, подразнення слизової оболонки стравоходу кислим шлунковим вмістом викликає бронхоспазм, опосередкований через блукаючий нерв. Одна з ранніх робіт, що підтверджує цю теорію, виконана Mans I. та співавт., які в 1978 р. провели перфузію стравоходу 0,1 розчином соляної кислоти (HCl) 15 пацієнтам, що страждали на бронхіальну астму та гастроєзофагеальний рефлюкс; це викликало зростання легеневого опору та швидке його падіння після стихання симптомів рефлюксу [3].

В експерименті Thomas A.D. (2010) при тривалій 8-тижневій мікроаспірації соляної кислоти у тварин зі штучно індукованою гіперреактивністю бронхіального дерева спостерігалось зниження концентрації IL-5, який призводить до активації еозинофілів і розвитку бронхообструктивного синдрому [36].

Porsbjerg S. (2005) вказав, що у хворих із поєднаним перебігом ГЕРХ та респіраторної патології існує позитивна кореляція між патологічною стравохідною кислотною дією,

рівнем нейрокину А і субстанції Р у харкотинні [30].

Локальні аксональні рефлекси при бронхообструктивному синдромі також активовані, а аксони нейронів міоентеричного стравохідного сплетення, що містять оксид азоту, прилягають безпосередньо до трахеї [21]. На тваринних моделях встановлено, що наявність кислоти в стравоході індукує вивільнення тахікінінів та субстанції Р, що сприяє набряку слизової оболонки трахеобронхіального дерева [22, 26].

ГЕРХ у дітей, які часто хворіють, може проковувати підвищення інтрагастрального та внутрішньогрудного тиску, що маніфестує у вигляді хронічного кашлю та епізодів експираторного диспное, порушення вагусної регуляції, зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера. У пацієнтів із бронхообструкцією та підвищеним тонусом парасимпатичної нервової системи можлива гіперхолінергічна відповідь на неспецифічні стимули. Бронхоспазм, який провокується вдиханням метахоліну, посилює розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та кількість епізодів гастро-езофагеального рефлюксу в даній категорії пацієнтів. Кашель, підвищуючи тиск у черевній порожнині та посилюючи розслаблення нижнього стравохідного сфінктеру, замикає «замкнене коло». Синдром гіперповітряності легенів, підвищений внутрішньогрудний тиск викликають зміщення ніжок діафрагми, що беруть участь у формуванні стравохідно-шлункового бар'єру. Тобто особливістю перебігу ГЕРХ із бронхообструктивним синдромом є переважання проявів респіраторної патології [16].

Розглядаючи імунні механізми коморбідного перебігу захворювань дихальних шляхів і ГЕРХ, слід відмітити ряд таких передумов.

По-перше, в розвитку запалення при частих гострих респіраторних захворюваннях у дітей та підлітків істотну роль відіграють порушення функцій місцевої системи імунітету, представленої лімфоїдною тканиною, що асоціюється зі слизовими оболонками (MALT – mucosa associated lymphoid tissue). Центральні органи імунної системи в онтогенезі формуються з кишкової тканини, зокрема, з глоткових кишень. Пейєрові бляшки тонкої кишки – найважливіші «постачальники» Т- і В-лімфоцитів для лімфоїдних утворень усіх слизових оболонок та інших відділів імунної системи [35].

Сучасна концепція бронхообструктивного синдрому в дітей базується на визнанні провідної ролі ІgE-опосередкованих механізмів, що призводять до формування імунного (алергічного) запалення дихальних шляхів і стає патогенетичною основою захворювання. Підвищена продукція ІgE В-лімфоцитами є наслідком проліферації та активації Th2-клону алергенспецифічних CD4 Т-лімфоцитів та обумовленої нею гіперпродукції ІL-4 [5]. При гострих респіраторних інфекціях у дітей та підлітків типовими лабораторними ознаками вважають підвищення концентрації в сироватці крові таких цитокінів, як ІL-1, фактор некрозу пухлини, ІL-4, ІL-5, ІL-6, ІL-8, ІL-13, зниження концентрації ІL-10, ІL-12 та інтерферону.

По-друге, роль шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як найважливішого посередника взаємодії організму із зовнішнім середовищем, визначається сукупністю пов'язаних із ним захисних механізмів. До чинників неспецифічного захисту відноситься кисле середовище шлункового соку, моторна активність органів травлення, агресивність секретів тонкої кишки, нормальний склад мікробіоценозу товстої кишки, а це запобігає інфікуванню патогенною флорою [15].

У ШКТ вивчено дві системи локального імунного захисту: лімфоїдна тканина, представлена безліччю лімфоїдних утворень, що асоціюються з кишечником на усьому його протязі (GALT-система), та окремі клітинні лімфоїдні елементи, що локалізуються в слизовій оболонці (MALT-система). Ці системи здійснюють імунний контроль у слизовій оболонці ШКТ, реалізуючи функції розпізнавання харчових антигенів та індукцію толерантності до них, блокуючи патогенні мікроорганізми і забезпечуючи механізми імунної пам'яті [10].

Лімфоїдна тканина GALT-системи містить В-клітини, які можуть мігрувати в мезентеріальні лімфатичні вузли та селезінку. Парентеральна імунізація може впливати на проліферацію антигенспецифічних В-клітин у кишечнику, а це сприяє сенсibiлізації лімфоїдної тканини ШКТ і має велике значення в процесах резорбції антигенів у ШКТ та забезпеченні місцевих механізмів захисту [36].

MALT-система представлена лімфоїдними клітинами, що відносяться як до Т, так і до В систем імунітету. Істотну роль у регуляції імунної відповіді ШКТ відіграють Т-лімфоци-

ти, здатні розпізнавати антиген і взаємодіяти з клітинами-ефекторами. Антигени, впливаючи на лімфоцити травного тракту, чинять безпосередній вплив на їх диференціювання, проліферацію і міграцію, яка відбувається у MALT-системі [36].

По-третє, гістологічні зміни, виявлені в слизовій оболонці кишечника у хворих з частими респіраторними захворюваннями та бронхообструкцією без явних клінічних ознак захворювання ШКТ, схожі з такими в слизовій оболонці бронхів. Відмічається скупчення мононуклеарів, еозинофілів та інших клітин запалення, що виділяють різні прозапальні цитокіни [8].

На сьогодні основними патогенетичними чинниками, які спричиняють розвиток респіраторної патології при ГЕРХ, вважаються: 1) недостатність кардії; 2) слабкість нижнього стравохідного сфінктера; 3) слабкість верхнього стравохідного сфінктера; 4) зміна перистальтики стравоходу; 5) кила стравохідного отвору діафрагми; 6) тривале пептичне подразнення стравоходу рефлюксатом і стимуляція його рецепторів (у тому числі вагусних); 7) зниження стравохідного кліренсу; 8) зниження резистентності слизової стравоходу; 9) порушення координації ковтального рефлексу і закриття голосової щілини під час ковтання; 10) аспірація рефлюксата в бронхіальне дерево [20].

З розвитком рефлюкс-асоційованої бронхообструкції формується «замкнене коло» — при кашлі та/або подовженому ускладненому видиху, чиханні зростає градієнт тиску між грудною кліткою та черевною порожниною, а це закономірно провокує гастроєзофагеальний рефлюкс, а індукований рефлюксом бронхоспазм викликає необхідність застосування та/або збільшення дози бронходилататорів і кортикостероїдів, які ще більше знижують тонус нижнього стравохідного сфінктера, стимулюють посилену секрецію соляної кислоти в шлунку і відповідно провокують рефлюкс [33].

Тобто спостерігається взаємообтяження обох захворювань.

Як механізми залучення легень у патологічний процес в цьому випадку можуть розглядатися потрапляння сенсibiliзованих клітин із загального кровотоку в легені, а також продукція активованим епітелієм ШКТ протизапальних цитокінів, що індукують синтез активних форм кисню та інших протизапаль-

них молекул, які ушкоджують легені. Розвиток патологічного процесу в дихальних шляхах можуть спричиняти зміни імунної системи (порушення співвідношення Т- і В-лімфоцитів, дисбаланс С3а, С4а та С5а компонентів комплементу, підвищення рівнів IgG, IgM, IgA в пацієнтів із ГЕРХ-асоційованою патологією [38]).

До частих респіраторних інфекцій при ГЕРХ також призводить дефіцит гуморальних факторів, які потенціюють функції фагоцитів, дефекти в системі комплементу, інгібіторів протеаз, фібронектину та ін. Причиною затяжного запалення можуть бути дефекти самих клітин, які беруть участь у запальній реакції. Так, при функціональній неповноцінності Т-лімфоцитів знижується мікробіоцидність фагоцитів, і запалення приймає торпідний перебіг [13].

Секреторний IgA (sIgA), до структури якого входить секреторний компонент, не руйнується під дією протеолітичних ферментів, унаслідок чого основна функція цього класу імуноглобулінів спрямована саме на захист слизових оболонок, де він концентрується в муциновому шарі. Відсутність у дітей, які часто хворіють, IgA синтезуючих клітин ШКТ є найбільш частим імунодефіцитним станом. На інтенсивність синтезу sIgA також значно впливає мікрофлора кишечника. Показано, що непатогенні мікроорганізми мають високі імуногенні властивості, що визначає їх значення для розвитку місцевого імунітету і дозрівання лімфоїдного апарату кишечника [25].

При цьому відомо, що пік патології верхніх відділів травного тракту доводиться на період статевого дозрівання [1]. Незбалансованість і напруженість обмінних процесів у пубертатний період, нестабільність вегетативної та ендокринної регуляції призводить до формування морфофункціональних змін травного тракту, у тому числі верхніх його відділів. Деякі автори, розглядаючи пубертат як критичний період онтогенезу, пов'язаний з віковими змінами ендокринної системи у вигляді елементів гормональної дисрегуляції, не виключають вірогідність порушення функціонального стану ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, що відіграє важливу роль у загальному спектрі тригерних чинників ризику, які впливають на формування коморбідного перебігу функціональних розладів ШКТ та бронхолегеневої патології.

Ендокринна активність ендотелію залежить від його функціонального стану. З одного боку, ендотелій бере участь практично в усіх процесах, що визначаються як гомеостаз, гемостаз і запалення; з іншого — це перший орган-мішень, який найраніше реалізовує багато ланок різної патології, у тому числі захворювань органів травлення. Оксид азоту (NO) відноситься до універсальних регуляторів фізіологічних функцій організму, відіграє важливу роль у розвитку багатьох патофізіологічних станів [24]. Експериментальні дослідження свідчать, що NO нормалізує мікроциркуляцію, спричиняє антибактеріальну дію, бере участь в інфекційних та запальних процесах, активізує функцію макрофагів і проліферацію фібробластів, а також стимулює регенерацію тканин [6].

Також хронічна патологія верхніх відділів ШКТ супроводжується метаболічними порушеннями. Їх наслідком може бути формування ендогенної інтоксикації, обумовленої появою в біологічних рідинах сполук, які є проміжними або кінцевими продуктами обміну. Одними з таких сполук є молекули середньої маси (МСМ) — гетерогенна група речовин, переважно пептидної природи, з молекулярною масою 300–5000 Да. Дослідження рівня МСМ як маркера ендогенної інтоксикації викликає інтерес у педіатрії. Аналізуються перспективи використання цього показника для контролю терапії та прогнозування захворювання [28].

Додатковим індикатором, який свідчить про ступінь ендогенної інтоксикації, є інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і активність антиоксидантних ферментів. ПОЛ відносяться до неспецифічних реакцій, вираженість яких нерідко допомагає оцінити ранні, ще зворотні, зміни в організмі, визначає прогноз і результат багатьох патологічних станів [31, 39].

Так або інакше, основним патогенетичним чинником виникнення ГЕРХ є хлористоводнева кислота шлункового соку. Тобто ГЕРХ можна віднести до кислотозалежних захворювань, обумовлених порушенням двох фізіологічних ланок. По-перше, це зниження функції антирефлюксного бар'єру, умовами для якого є: первинне зниження тиску в нижньому сфінктері стравоходу; збільшення частоти епізодів його спонтанного розслаблення; порушення його структури [32].

По-друге, зменшення стравохідного кліренсу, з яким пов'язують декілька причинних

чинників: зменшення нейтралізуючої дії слини та бікарбонатів харчового слизу; пригнічення вторинної перистальтики і зниження тону стінки грудного відділу стравоходу; ушкодження слизової оболонки слабо-кислим або газоподібним рефлюксом (хлористоводневою кислотою, пепсином, жовчними кислотами); порушення випорожнення шлунка; підвищення внутрішньочеревного тиску [18].

Серед клінічних симптомів, які є наслідком езофаголарингеального рефлюксу, так званих рефлюкс-асоційованих захворювань, виділяють: карієс зубів, гінгівіти, рефлюкс-ларингіти, дисфагію, globus Pharyngeus, хронічний кашель, ларингеальні та трахеальні трахеїти [19].

До орофарингеальних симптомів відносяться ті, які виникають при ураженні органів ротової порожнини та глотки соляною кислотою шлункового соку, що міститься в рефлюктаті. Вони включають запалення носоглотки та під'язикової мигдалини, фарингіт, відчуття грудки в горлі, злаякісні ураження глотки. Отоларингологічні симптоми можуть проявлятися ларингітом, охриплістю голосу, виразками, гранульомами, поліпами голосових зв'язок, середнім отитом, оталгіями, ринітом.

На відміну від гортані, для стравоходу рефлюкс соляної кислоти і пепсину є багато в чому фізіологічним станом. Існують механізми захисту від їх ушкоджувальної дії: вироблення бікарбонатів, продукція слизу і перистальтичні скорочення — кліренс стравоходу. Вони дозволяють уникнути формування патологічних осередків навіть при досить тривалій експозиції соляної кислоти і пепсину. Є окремі дослідження, які підтверджують особливу чутливість мукоциліарного транспорту до ушкоджувальної дії шлункового соку [34].

Причини подібної уразливості слизової верхніх дихальних шляхів залишаються досі не з'ясовані. Одним із напрямів цих досліджень стала оцінка ролі карбоангідази, що каталізує гідратацію іонів діоксиду вуглецю і продукує іони бікарбонату, які активно проникають у позаклітинний простір, де і нейтралізують шлунковий сік. Завдяки збільшенню рН, карбоангідаза відіграє о

посередковану роль у зниженні активності пепсину. Фермент має специфічний розподіл по різних тканинах організму. Присутність карбоангідази в епітелії стравоходу фізіологічно обумовлена необхідністю секреції бікарбонатів для нейтралізації залишків шлункового соку при фізіологічному рефлюксі під час

проходження перистальтичної хвилі. У пацієнтів із ГЕРХ рівень карбоангідрази збільшений порівняно з нормою на 15–20%. Зміна концентрації карбоангідрази супроводжується і зміною її локалізації в епітеліальних шарах. Якщо в нормі вона розташовується переважно в базальних шарах епітелію, то в запаленому стравоході — у верхніх епітеліальних шарах. Уразливість слизової гортані і трахеї при гастроєзофагеальному рефлюксі пов'язана з низьким рівнем карбоангідрази в слизовій гортані і трахеї. У роботах Axford S.E. (2001) отримані дані про зниження рівня карбоангідрази порівняно з нормою у 64% пацієнтів [34].

З аналізу літературних джерел можна виділити такі механізми взаємообтяження ГЕРХ та респіраторної патології: 1) ушкодження слизової стравоходу продуктами дегрануляції, викид імунокomпетентних та ендокринних клітин; 2) ушкодження стравоходу еозинофільними протеїнами; 3) підвищення внутрішньочеревного тиску під час кашлю, подовженні видиху, нападах ядухи; 4) зниження моторно-евакуаторної функції шлунка, недостатність пілорусу та дуодено-гастральний рефлюкс; 5) слабкість нижнього та верхнього стравохідного сфінктерів, недостатність кардії; 6) кила стравохідного отвору діафрагми; 7) ушкодження рефлюксатом слизової стравоходу; 8) зниження стравохідного кліренсу та резистентності слизової стравоходу; 9) використання в лікуванні астми антиастматичних лікарських засобів, які призводять до слабкості стравохідних сфінктерів.

Посередниками в розвитку ГЕРХ можуть бути: індуковане ураження слизової дванадцятипалої кишки, шлунка та стравоходу, ерозивно-виразкове ураження гастродуоденальної зони та порушення її моторно-евакуаторної функції.

Таким чином, особливості клінічної картини коморбідного перебігу ГЕРХ і респіратор-

ної патології значно ускладнюють діагностику подібних порушень, а питання щодо ролі ГЕРХ в етіології респіраторних захворювань у дітей, які часто хворіють, є не до кінця зрозумілим, у тому числі у вітчизняній практиці, тому потребує проведення відповідних досліджень.

Висновки

За результатами літературного огляду проведено аналіз спільних патогенетичних механізмів респіраторної патології та ГЕРХ у дітей, які часто хворіють; виділено два провідні — мікроаспіраційний та рефлекторно-вагусний.

У розвитку запалення при частих гострих респіраторних захворюваннях за поєданого перебігу з ГЕРХ у дітей та підлітків істотну роль відіграють порушення функцій місцевої системи імунітету — MALT (mucosa associated lymphoid tissue).

Патологічний процес у дихальних шляхах пацієнтів із ГЕРХ-асоційованою патологією спричиняють зміни імунної системи — порушення співвідношення Т- і В-лімфоцитів, дисбаланс С3, С4 та С5 компонентів комплементу IgG, IgM, IgA.

При коморбідному перебігу респіраторної патології та ГЕРХ необхідно враховувати стан вегетативної та ендокринної регуляції у дітей пубертантного віку.

При поєднанні респіраторної патології та ГЕРХ важливе значення має ендокринна активність ендотелію та інтенсивність процесів ПОЛ.

Основним патогенетичним внеском ГЕРХ у розвиток патології дихальних шляхів є зниження функції антирефлюксного бар'єру та зменшення стравохідного кліренсу, з розвитком рефлюкс-асоційованої бронхообструкції, при цій коморбідності формується «замкнене коло» та спостерігається взаємообтяження захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бельмер СВ, Коколина ВФ. (2011). Практическое руководство по детским болезням. Т.2. Гастроэнтерология детского возраста. Москва: Медпрактика: 468.
2. Брыксина ЕЮ, Почивалов АВ. (2014). Особенности течения бронхолегочной дисплазии на фоне микроаспирации желудочного содержимого. Научные ведомости. 18 (189): 119–123.
3. Бурков СГ. (2011). Клиническое течение, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с бронхиальной астмой. Фарматека. 6: 38–43.
4. Жихарева НС. (2013). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Медицинский совет. 3: 34–41.
5. Просекова ЕБ. (2013). Динамика ИЛ-1 и ИЛ-6 в оценке активности воспалительного процесса и эффективности терапии при бронхиальной астме у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1: 25–42.
6. Свистунов БД, Андреев ВГ, Макарова ГВ и др. (2011). Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 6: 50–52.
7. Шабалов НП. (2011). Детская гастроэнтерология. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ: 736.
8. Annagur A, Kendirli SG, Yilmaz M et al. (2012). Is there any relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial

- infections; Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and helicobacter pylori. *J. Trop. Pediatr.* 53 (5): 313–318.
9. Axford SE, Sharp N, Ross PE et al. (2011). Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 110 (12): 1099–1108.
 10. Benedictis FM, Bush A. (2017). Infantile wheeze: rethinking dogma. *102 (4): 371–375.*
 11. Beule A. (2015). Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702060>.
 12. Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT. (2015). Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastrooesophageal reflux — related asthma. *J. Intern. Med.* 259: 323–331.
 13. Casselbrant ML, Mandel EM, Doyle WJ. (2016). Information on co-morbidities collected by history is useful for assigning Otitis Media risk to children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 85: 136–140.
 14. Cheng CM, Hsieh CC, Lin CS et al. (2010). Macrophage activation by gastric fluid suggests MMP involvement in aspiration — induced lung disease. *Immunobiology.* 215: 173–181.
 15. Fan WC, Ou SM, Feng JY et al. (2016). Increased risk of pulmonary tuberculosis in patients with gastroesophageal reflux disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 20 (2): 265–270.
 16. Friesen CA, Rosen JM, Schurman JV. (2016). Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol.* 16 (1): 75.
 17. Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O et al. (2016). Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children. *Pediatr Pulmonol.* 51 (3): 286–294.
 18. Hoshino M, Omura N, Yano F et al. (2017). Comparison of the multichannel intraluminal impedance pH and conventional pH for measuring esophageal acid exposure: a propensity score-matched analysis. *Surg. Endosc.* 31 (12): 5241–5244.
 19. Houghton LA., Smith JA. (2017). Gastro-oesophageal reflux events: just another trigger in chronic cough? *Gut.* 66 (12): 2047–2048.
 20. Hunt EB, Ward C, Power S et al. (2017). The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 151 (6): 1272–1278.
 21. Jang AS, Yeum CH, Son MH. (2013). Epidemiologic evidence of a relationship between airway hyperresponsiveness and exposure to polluted air. *Allergy.* 58 (7): 585–588.
 22. Jang AS. (2012). Severe airway hyperresponsiveness in school-aged boys with a high body mass index. *Korean J. Intern. Med.* 21 (1): 10–14.
 23. Kang SY, Kim GW, Song WJ et al. (2016). Chronic cough: a literature review on common comorbidity. *Asia Pac Allergy.* 6 (4): 198–206.
 24. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I et al. (2011). Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish physiological society.* 58 (3): 381–405.
 25. Koufman JA. (2012). The otolaryngologic manifestation of reflux disease. A clinical investigation of 225 patients hour pH monitoring and an experimental investigation pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 101 (53): 1–78.
 26. Kurukulaaratchy RJ, Matthews SH. (2012). Arshad Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 97 (1): 84–91.
 27. Lai YG, Wang ZG, Ji F et al. (2012). Animal study for airway inflammation triggered by gastro-oesophageal reflux. *Chin. Med. J.* 122: 2775–22778.
 28. Mandal A, Sahi PK. (2017). Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough: Correspondence. *Indian J. Pediatr.* 84 (2): 172–173.
 29. Pellegrino R. (2011). Airway hyperresponsiveness with chest strapping: A matter of heterogeneity or reduced lung volume? *Respir. Physiol. Neurobiol.* 166 (1): 47–53.
 30. Porsbjerg C. (2015). Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness to histamine and exercise — induced bronchospasm in childhood. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 95 (2): 137–142.
 31. Rao CV. (2013). Vijayakumar M. Effect of quercetin, flavonoids and alpha — tocopherol, an antioxidant vitamin, on experimental reflux oesophagitis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 589 (1–3): 233–238.
 32. Ruigomez A, Johansson S, Nagy P. (2017). Utilization and safety of proton-pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in children and adolescents: an observational cohort study. *Curr. Med. Res. Opin.* 33 (12): 2201–2209.
 33. Schioler L, Ruth M, Jogi R et al. (2015). Nocturnal GERD — a risk factor for rhinitis/rhinosinusitis: the RHINE study. *Allergy.* 70 (6): 697–702.
 34. Solidoro P, Patrucco F, Fagoonee S et al. (2017). Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view. *108 (4): 350–356.*
 35. Suzuki A, Kondoh Y. (2017). The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* 55 (2): 94–103.
 36. Thomas AD. (2012, May). Gastroesophageal reflux-associated aspiration alters the immune response in asthma. *Surgical Endoscopy.* 24 (5): 1066–1074.
 37. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI et al. (2011). Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology.* 87 (4): 872–881.
 38. Yildiz F, Mungan D, Gemicioğlu B et al. (2017). Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. *Clin. Respir. J.* 11 (2): 210–223.
 39. Zhang X, Ding F, Li H et al. (2016). Low Serum Levels of Vitamins A, D, and E are Associated with Recurrent Respiratory Tract Infections in Children Living in Northern China: A Case Control Study. *PLoS One.* 11 (12): e0167689. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5147939>.

Сведения об авторах:

Починок Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

Журавель Елена Валентиновна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

Воронина Светлана Степановна — к.мед.н., зав. гастроэнтерологического отделения №4 Киевской детской клинической больницы №9.

Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Гурьева Оксана Васильевна — врач гастроэнтерологического отделения №4 Киевской детской клинической больницы №9.

Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Статья поступила в редакцию 15.09.2017 г.