Гастроэзофагеально – рефлюксная болезнь у больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов

А. В. Медведев,
старший научный сотрудник,
Научный руководитель: профессор **Е.И. Шмелев.**
E mail: alexmedved_1@mail.ru
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

Резюме: Заболевания системы пищеварения встречаются у 24,1 % больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов, ГЭРБ диагностирована у 8,02 % больных. Наличие ГЭРБ интенсифицирует респираторную симптоматику, обуславливает бронхиальную обструкцию. Компенсация рефлюксной болезни нивелирует усиление респираторных симптомов, связанных с заболеваниями желудочно – кишечного тракта.

Ключевые слова: гастроэзофагельно – рефлюксная болезнь, саркоидоз лёгких и внутригрудных лимфатических узлов, болезни системы пищеварения.

Заболевания органов пищеварения при саркоидозе легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) изучены недостаточно. В настоящее время опубликованы немногочисленные работы, касающиеся течения заболевания с поражением желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) (1-4). Поражение слюнных желез встречается у 6% больных саркоидозом (5,6), пищевода у 0,5 – 1% больных (7), поджелудочной железы 0,1 – 0,5 % (8,9). Эпителиоидные неказефицирующие гранулемы в слизистой желудка встречаются у 1- 2% больных саркоидозом (10,11), саркоидное поражение легких и печени у 15 – 70 % больных (12- 16). Опубликованы единичные наблюдения усиления респираторных симптомов при наличии гастроэзофагельно – рефлюксной болезни (ГЭРБ) (17). Отмечено латентное течение саркоидного поражения слизистой тонкого и толстого кишечника, проявляющееся только при развитии желудочно – кишечного кровотечения (17,18). Исходы саркоидоза с экстраторакальными проявлениями различны: от катарального воспаления слюнных желез (5), до язвенного поражения антрального отдела желудка (10) и непроходимости толстого кишечника (2,3). Различная частота саркоидного поражения ЖКТ, различные исходы этого заболевания обуславливают необходимость изучения проблемы сочетанного поражения желудочно – кишечного тракта у больных саркоидозом легких и ВГЛУ. До сих пор остаются неизученными особенности взаимосвязи гастроэнтерологических заболеваний при саркоидозе, в том числе и ГЭРБ, возможности взаимного влияния этих состояний, что делает актуальным дальнейшее изучения этой проблемы.

Цель исследования: Изучение характера взаимосвязи одновременно протекающих саркоидоза лёгких и ВГЛУ и заболеваний ЖКТ.

Критерии включения в исследование:

1. Взрослые пациенты обоего пола от 15 до 70 лет.
2. Пациенты с характерной для саркоидоза лёгких и ВГЛУ рентгенологической картиной и морфологическим подтверждением диагноза (обнаружение эпителиоидно – клеточных гранулем).
3. Согласие больного на проведение исследования, в том числе на выполнение инвазивных

методик (эзофагогастродуоденоскопия, колоскопия, суточная РН метрия кардиопищеводной зоны).

Критерии исключения:

1. Наличие в анамнезе одного из перечисленных заболеваний (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма, фиброзирующий альвеолит, экзогенный аллергический альвеолит, кифоз и сколиоз грудной клетки, туберкулез органов дыхания, онкологические заболевания любой локализации).

2. Наличие обострения хронического заболевания (хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит и др.), способные исказить результаты исследования.

3. Грибковые заболевания легких.

4. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

5. Неуточненные на момент скрининга диссеминированные процессы.

Методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, анализ мокроты, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ФВД, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких, КТ органов грудной клетки, ФБС с анализом БАЛ, колоноскопия, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, морфологическое исследования биоптатов слизистой желудка и 12 перстной кишки с цитологическим выявлением Helicobacter pilory. Для диагностики ГЭРБ использовалось суточная РН метрия кардиопищеводной зоны с использованием ацидометрического комплекса «Гастроскан – 24». При статистической обработке материала проводили проверку на нормальность распределения групп (метод Литвина). Для сравнения средних величин и выявления статистических различий между выборками использовали критерий Стьюдента. Для трактовки клинических симптомов, аускультативных признаков использовалась трехбалльная шкала оценки.

Оценка выраженности симптомов в баллах:

1. Одышка: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – минимальное проявление признака, не ограничивающего активность, 2 балла – выраженное проявление признака, ограничивающего активность, 3 балла - симптом резко ограничивает активность.

2. Кашель: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – только утром, 2 балла – редкие эпизоды (2-3) в течение дня, 3 балла – частые эпизоды (более 3раз) в течение дня.

3. Сухие хрипы: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – единичные, исчезающие при покашливании, 2 балла – единичные, постоянные, 3 балла – множественные, постоянные.

4. Влажные хрипы: 0 - отсутствие симптома, 1 единичные, не исчезающие при подкашливании, 2- небольшое кол – во в подлопаточных отделах, постоянные, 3 - значительное кол – во в подлопаточных отделах, постоянные.

5. Количество отделяемой мокроты: 0 баллов – отсутствие симптома, 1- балл – скудное количество, не постоянной симптом, 2- балла – скудное количество, постоянно, 3 - балла – умеренное количество (до 50 мл) в течение дня.

6. Экспираторное диспноэ: 0- баллов – отсутствие симптома, 1 балл – иногда, 1 раз в два – три дня, 2 балла – 1 раз в неделю, 3 балла – ежедневно.

7. Диспепсические симптомы: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – умеренная выраженность, 2 балла – средняя его выраженность, 3 балла - тяжелый симптом (признак).

В исследование включено 112 больных саркоидозом лёгких внутригрудных лимфатических узлов. Первую (основную группу) составили 27 пациента саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов с наличием заболеваний ЖКТ (12 мужчин, 15 женщин, средний возраст 48,4±0,6 лет, длительность заболевания 7,8±0,3 лет, индекс курения 17,1±0,8 пачко/лет. Вторую группу составили 85 пациентов саркоидозом и ВГЛУ без признаков заболеваний желудочно – кишечного тракта (43 мужчины, 42 женщины, средний возраст 53,9 ±1,1 лет, длительность заболевания 8,4±0,6 лет, индекс курения 15,9±0,4 лет.

Результаты и обсуждение:

Заболевания системы пищеварения имелись у четверти обследованных больных (у 27 из 112 больных или 24,1%). У 8 больных саркоидозом заболевания пищеварительной системы впервые диагностированы в процессе исследования. Они были представлены единственным случаем первично – диагностированной язвенной болезнью 12 – перстной кишки, двумя случаями язвенной болезни желудка, пятью наблюдениями ГЭРБ. Хронические заболевания ЖКТ регистрировались у 15 больных: у четырех из них регистрировались обострения язвенной болезни желудка и сопутствующего ей хронического гастрита, у двух - обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического холецистита, у трёх - хронического панкреатита. То есть, у 22 из 27 больных саркоидозом лёгких и ВГЛУ наблюдались болезни верхних отделов ЖКГ: ГЭРБ, хронический гастрит, впервые диагностированная язвенная болезнь желудка и ДПК, обострение хр. язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки.

ГЭРБ диагностирована у пяти больных: у 2 – х из них рефлюксная болезнь являлась отражением впервые диагностированной язвенной болезни язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки, у трёх пациентов она сочеталась с обострением хронических форм язвенной болезни. Эти больные предъявляли жалобы на изжогу (интенсивность симптома 2,2±0,3 балла), тошноту (1,6±0,2 балла), отрыжку воздухом (1,4±0,5 балла), горечь в горизонтальном положении тела (1,3±0,3 балла), гастралгию после приема лекарств (1,2±0,2 балла).

По результатам ацидометрического исследования ГЭРБ диагностирована еще у четырех больных. У них отсутствовали диспепсические симптомы, однако наличие приступообразного кашля и диспноэ, преимущественно в ночное время, потребовало проведения суточной РН метрии кардиопищеводной зоны для диагностики латентной ГЭРБ. При ЭГДС выявлены признаки катарального эзофагита, хронического гастрита 1 – 2 степени воспаления. Таким образом, встречаемость ГЭРБ у больных саркоидозом суммарно (клинически, эндоскопически, по данным ацидометрии кардиопищеводной зоны) составила 8,03 %.

Результаты суточной РН метрии кардиопищеводной зоны представлены в таблице №1.

Таблица № 1 Показатели ацидометрического исследования у больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов, n = 112.

Показатели суточной РН метрии кардиопищеводной зоны	Больные саркоидозом при наличии ГЭРБ, n = 9	Больные саркоидозом без ГЭРБ, n = 103
Время РН менее 4,0 (%)	4,8±0,1	3,7±0,2
Время РН в вертикальном положении менее 4,0 (%)	8,5±0,3	7,4±0,5

Время РН в горизонтальном положении менее 4,0 (%)	3,6±0,1	3,2±0,3
Общее число рефлюксов	49,9±1,1	47,6±0,9
Число рефлюксов более 5 мин	3,6±0,2	3,1±0,1
Самый продолжительный рефлюкс, (мин)	20,1±0,6	15,6±0,3

Критериями диагностики гастроэзофагеально – рефлюксной болезни является снижение РН пищевода ниже 4,0 ед в течение более чем часа за время исследования (или более 4,2 % от 24 часов) и более чем 46 рефлюксов в течение суток.

Повышение этих интегральных показателей суточного РН - мониторинга зарегистрировано у пациентов первой группы: продолжительность закисления терминального отдела пищевода 4,8±0,1%, общее числа рефлюксов 49,9±1,1. У пациентов второй группы продолжительность забросов соляной кислоты в терминальный отдел пищевода не превышают часа в течение суток наблюдения (3,7±0,2 %), общее число рефлюксов в пределах физиологических колебаний 47,6 ± 0,9.

В процессе исследования получены неизвестные ранее данные взаимосвязи ГЭР и саркоидоза, оцениваемые по показаниям “ Гастроскан - 24”: продолжительность снижения РН менее 4,0 в % в вертикальном и горизонтальном положении, число рефлюксов более 5 мин, длительность самого продолжительного рефлюкса.

Продолжительность снижения РН менее 4,0 % в вертикальном положении (норма менее 4,8 %) свидетельствует о степени дневного закисления нижнего отдела пищевода, так как суточный РН мониторинг проводится в вертикальном положении тела и может предположить медикаментозно - индуцирование рефлюкса после приема таблетированных медикаментов, в том числе пероральных бронхолитиков в дневное время.

Продолжительность ацидофикации дистального отдела пищевода в горизонтальном положении, также во время ночного сна (суммарно менее 3,5 %) наряду с респираторными симптомами объясняют роль ГЭР в качестве триггера приступов диспноэ в ночной период.

Увеличение числа рефлюксов продолжительностью более 5 мин и удлинение самого продолжительного рефлюкса свидетельствует о гипотонии нижнего пищеводного сфинктера, снижении пищеводного клиренса и гипомоторной дискинезии пищевода.

Таким образом, выявлены не только функциональные нарушения дистального отдела пищевода, но и с учетом данных эндоскопического исследования, также и органические изменения нижнего отдела пищевода.

Вагусный механизм развития бронхиальной обструкции подтверждается при анализе результатов функционального обследования. Они представлены в таблице № 2.

В этой сводной таблице отражены клинические симптомы, аускультативные феномены, показатели спирометрии и диффузионной способности легких больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов, сочетанных и не сочетанных с заболеваниями желудочно – кишечного тракта.

Таблица № 2. Показатели клинического функционального исследования больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов с заболеваниями и без заболеваний ЖКТ, n = 112.

Показатель (симптом)	Больные саркоидозом с болезнями ЖКТ, n=27	Больные саркоидозом без болезней ЖКТ, n=85
Изжога (балл)	2,3*±0,3	1,2±0,1
Тошнота	1,8±0,1	0,9±0,5
Отрыжка воздухом	1,4±0,6	1,1±0,4
Гастралгия	1,25±0,2	1,1±0,7
Экспираторное диспноэ	2,2±0,1	1,45±0,1
Кашель	1,85±0,6	1,7±0,4
Выделение мокроты	1,3±0,8	1,1±0,5
Одышка	2,0±0,3	1,8±0,6
Сухие хрипы	1,9±0,3*	0,8±0,2
Влажные хрипы	0,5±0,1	0,3±0,2
Жизненная ёмкость лёгких, ЖЕЛ (%)	78,2±1,4	77,9±1,6
Форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ)	82,3±2,3	81,8±1,7
Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ 1)	49,1±0,3*	62,7±1,1
Пиковая скорость выдоха (ПСВ)	79,1±2,2	78,8±2,1
Максимальная скорость выдоха на уровне 75 % (МСВ 75)	77,4±1,9	80,5±1,6
Максимальная скорость выдоха на уровне 50 % (МСВ 50)	42,8±2,9	48,4±3,4
Максимальная скорость выдоха на уровне 25 % (МСВ 25)	30,4±0,6*	46,3±0,2
Диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода (DCLO)	59,4±0,2	65,5±0,6
Коэффициент диффузии по оксиду углерода (КСО)	75,2±1,3	78,6±1,8
Общая ёмкость легких (ОЕЛ)	121,1±1,9	130,8±2,6
Остаточных объём легких (ООЛ)	149,5±3,8	134,4±2,4

* - различие показателей между аналогичными в группе с наличием заболеваний ЖКТ и без них у больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов статистически достоверно (р <0,05).

Анализ клинических симптомов свидетельствует о том, что у пациентов первой группы отмечалась более выраженная респираторная симптоматика, чем у больных второй группы. При наличии гастроэнтерологических болезней по двум показателям: экспираторное диспноэ (2,2±0,1 балла), сухие хрипы (1,9±0,3) достигнуто статистически достоверное различие симптомов, в сравнении с аналогичными у пациентов саркоидозом при отсутствии заболеваний ЖКТ (р<0,05).

По другим показателям (кашель 1,85±0,6 балла в основной группе и 1,7±0,4 в группе сравнения); отделение мокроты (1,3±0,8) и соответственно 1,1±0,5 балла, одышка 2,0±0,3 и 1,8±0,4 балла, влажные хрипы 0,5±0,1 и 0,3±0,2 балла этой достоверности нет, однако общая тенденция преобладания симптомов у больных с наличием заболеваний желудочно – кишечного тракта, чем без них, прослеживается и в этих случаях.

Анализ спирометрии показывает, что у больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов, имевших заболевания ЖКТ, значения ОФВ 1 и МСВ 25 статистически значимо ниже, чем аналогичные показатели у больных саркоидозом без гастроэнтерологических заболеваний.

При анализе бодиплетизмографии у больных саркоидозом при наличии заболеваний ЖКТ отмечена лишь тенденция снижения диффузионной способности легких: отмечено снижение коэффициента диффузии, повышение значений общей ёмкости легких и соотношения ООЛ/ОЕЛ.

Данные функционального исследования свидетельствовали об умеренных обструктивных нарушениях, тенденции снижения диффузионной способности легких у больных первой группы. Большая интенсивность респираторных симптомов, обструктивные нарушения у пациентов ассоциированной патологии можно объяснить, в том числе, наличием гастроэзофагельано рефлюксной болезни.

Больные сочетанной патологией имели большую лекарственную нагрузку, чем больные саркоидозом без неё (доза системных стероидов 15,5±0,5 мг/сут в сочетанной группе и 10,2±0,2 мг/сут в группе больных без сочетания с заболеваниями системы пищеварения). Возможно, этим объясняется усиление симптомов ГЭРБ и развитие заболеваний кардиопищеводной зоны у больных саркоидозом, имевших заболевания желудочно – кишечного тракта.

Использование системных глюкокортикостероидов приводит к развитию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, обострению хронических заболеваний, таких как гастрит, холецистит, панкреатит, гастроэзофагельно – рефлюксная болезнь. Наличие болезней желудочно – кишечного тракта ограничивало возможность проведения терапии системными кортикостероидами.

Сравнительный анализ клинических симптомов, функциональных показателей до и после лечения гастро- эзофагеально рефлюксной болезни представлены в таблице № 3.

Таблица № 3. Показатели клинического функционального исследования больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов до и после лечения ГЭРБ.

Показатель (симптом)	До лечения ГЭРБ	После лечения ГЭРБ
Изжога (балл),	2,2±0,2*	1,5±0,1
Тошнота	1,6±0,2*	0,7±0,05
Отрыжка воздухом	1,4±0,5	1,2±0,4

Горечь во рту	1,3±0,3	0,9±0,2
Экспираторное диспноэ	2,2±0,1*	0,8±0,3
Кашель	1,85±0,6	1,1±0,1
Выделение мокроты	1,3±0,8	1,1±0,2
Одышка	2,0±0,3	1,7±0,4
Сухие хрипы	1,9±1,3	0,9±0,2
Влажные хрипы	0,3±0,2	0,4±0,2
ЖЕЛ (%),	78,2±1,4	79,1±1,3
ФЖЕЛ	82,3±2,3	83,4±1,8
ОФВ 1	49,1±0,3*	64,7±0,6
МСВ 25	30,4±0,6*	44,8±0,9

* - различие показателей между аналогичными до и после лечения ГЭРБ у больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов статистически достоверно (р <0,05).

В сводной таблице № 3 представлен сравнительный анализ клинических симптомов и функциональных показателей больных саркоидозом до и после лечения ГЭРБ. Из таблицы № 3 видно, что в результате терапии гастроэзофагельнорефлюксной болезни (курсовое назначение антацидов, ингибиторов протоновой помпы, прокинетиков в течение трех недель), отмечено уменьшение респираторных и диспепсических симптомов. По двум респираторным симптомом (кашель, экспираторное диспноэ) и по двум гастроэнтерологическим симптомам (изжога, тошнота) отмечено достоверное различие интенсивности признака. При анализе функциональных симптомов выявлено достоверное улучшение проходимости мелких бронхов (МСВ 25, прирос показателя + 14,4 %) и уменьшение бронхиальной обструкции (ОФВ 1, прирос показателя составил 16,6 %), что подтверждает рефлюкс – индуцированный механизм развития бронхоконстрикции у этой категории больных.

Заключение: В настоящем исследовании заболевания желудочно – кишечного тракта встречалось у четверти больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов (24,1 %), ГЭРБ у 8,03 % больных.

Наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с хроническим гастритом и язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки у больных саркоидозом, приводило к усилению респираторной симптоматики (кашель, экспираторное диспноэ), увеличению степени бронхиальной обструкции.

Появление ГЭРБ, скорее всего, связано с влиянием лекарственной терапии саркоидоза. Компенсация рефлюкса (антациды, ингибиторы протоновой помпы, прокинетики в течение 3 – х недель) уменьшает диспепсические и респираторные симптомы, улучшает функциональные показатели больных саркоидозом.

Своевременная диагностика гастроэнтерологических заболеваний, протекающих порой латентно, позволяет избежать развитие побочных эффектов лекарственной терапии саркоидоза и нивелировать усиление респираторных симптомов, связанных с заболеваниями желудочно – кишечного тракта.

Литература.

1. Визель А.А. «Саркоидоз// Монография. Серия монографий Российского Респираторного общества /Под ред А.Г. Чучалина. М. Атмосфера, 2010 г, с. 98 – 121.
2. Визель А, А. Амиров Н. Б. Саркоидоз// Учебно – методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного образования//Под ред А.Г. Чучалина. Казань, 2010 г, 58 с.
3. Владимирова Е.Б, Романов В.В, Шмелев Е.И. Системные проявления саркоидоза.// Проблемы туберкулеза и болезни лёгких. 2006 г, №10, стр. 25 – 34.
4. Тюхтин Н.С, Ушакова М.Ф, Стогова Н.А, Гришаева Л.Н. Диспансерное наблюдение за больными саркоидозом// Научно – практический вестник Центрального Нечерноземья 2002 г №10, с. 25 -34.
5. Cakmak S.K. Gonul M, Gu I. U et al. Sarcoidosis involving the lacrimal, submandibular and parotid glands with panda sign. //Dermatol. Online J. 2009. Vol. 15. №3.
6. Mandel L., Wolinsky B, Chalom E. Treatment of refractory sarcoidal parotid gland swelling in preiously reported unresporisive case. // J. Am. Dent. Assoc. 2005. Vol. 136 №9, P. 1282 - 1285.
7. Lukens F. J. Machicao V. I. et al. Esophageal sarcoidosis an unusual diagnosis. //J. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 34. №1. P.54 –56.
8. Luchansky M, Bergman M, Salman H. Sarcoidosis – an uncommon cause of pancreatic mass//Harefuah, 2004. Vol. 143. №6. P 401 - 403, 461 - 463.
9. Pohlmann A. Wabla nder A. Sarcoidosis – rare cause of an acute pancreatitis. // Z. Gastroenterol. 2006. Vol. 44. № 6. P.487 –490.
10. Herna ndez C.J. Gonza lez B. S. et al. Pulmonary and gastric sarcoidosis: report of one case. // Rev. Med. Chil. 2009. Vol. 137. №7. P. 923 – 927.
11. Kaneki T, Koizumi T et al. Gastric sarcoidosis – a single polypoid appearance in the involvement. //Hepatogastroenterology, 2001. Vol. 48. № 40. P. 1209 – 1210.

12. Amarapurkar D. N., Patel N.D. Amarapurkar A. D. Hepatic sarcoidosis //Indian J. Gastroenterol. 2003. Vol 22. № 3. P.98 –100.
13. Bass N.M. Burroughs A.K. Scheuer P.J. et al. Cronic cholestasis due to sarcoidosis. //Gut. 1982. Vol 23. №5. P.417 –421.
14. Blich M. Edoute Y. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. // Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 19. №7. P. 732 – 737.
15. Ganne – Carrie N, Go – nu I.M, C, Ziol M et al. Sarcoidosis and liver. //Ann. Med. Interne. 2001. Vol. 152. №2, P. 103 – 107.
16. Meyer C.A. White C.S. Sherman K.E. Diseases of hepatopulmonary axis. //Radiographics. 2000. Vol. 20. №3, P. 687 -689.
17. Попова Е.И. «Кашель при интерстициальных заболеваниях лёгких»// Журнал «Врач», 2008 г. №2, стр.12 – 15.
18. Моносарова М.Е. Поражение органов пищеварения при саркоидозе. //Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология (434), 2012 г.