

*Г.Г. Семенкова, Е.С. Овсянников*  
**ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАШЛЕВЫХ РЕЦЕПТОРОВ  
У БОЛЬНЫХ С КАШЛЕМ, ИНДУЦИРОВАННЫМ  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

*Каф. факультетской терапии ВГМА им. Н.Н.Бурденко*

**Резюме.** На основании данных собственного исследования выявлено, что пациенты с кашлем, вызванным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, представляют собой неоднородную группу: у 49 из 87 больных кашель проходил или существенно уменьшался вследствие антирефлюксной терапии. Ответ кашля на антирефлюксную терапию находился в обратной зависимости от порога чувствительности кашлевых рецепторов. Низкий порог кашлевой чувствительности являлся предиктором положительного ответа кашля на антирефлюксную терапию у больных с ГЭРБ. И наоборот, у пациентов с нехарактерным для больных с кашлем, вызванным ГЭРБ, повышенным порогом чувствительности кашлевых рецепторов недостаточный эффект антирефлюксной терапии мог быть обусловлен рефлюкс-индуцированным эозинофильным воспалением в бронхах. Назначение симбиоркта способствовало значительному уменьшению кашля у больных ГЭРБ с эозинофильным бронхитом. Раннее обнаружение воспалительных изменений в бронхах является важным, так как позволяет контролировать процесс воспаления и предупредить его прогрессирование.

**Актуальность.** Наиболее частыми причинами хронического кашля являются бронхиальная астма (БА), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и глоточный затек [6]. Известно, что ГЭРБ самостоятельно или в комбинации с бронхиальной астмой и/или глоточным затеком является причиной хронического кашля у 10 – 40 % пациентов [6, 7].

Одним из методов исследования кашля, наряду с субъективной оценкой с использованием визуальной аналоговой шкалы, подсчетом количества кашлевых толчков, анализом звуков кашля и др., является оценка чувствительности кашлевых рецепторов [5]. В доступной литературе встречаются публикации, посвященные оценке кашлевой чувствительности у больных с кашлем, индуцированным ГЭРБ. Однако данные сведения единичные и противоречивые.

Цель работы – исследовать чувствительность кашлевых рецепторов у больных с кашлем, вызванным ГЭРБ, в сравнении со здоровыми, а также в динамике, в процессе лечения.

**Материал и методы исследования.** Нами были обследованы 87 больных с кашлем, индуцированным ГЭРБ (31 женщина, 56 мужчин, средний возраст 45 ± 13,5 лет). Группу контроля составили 68 здоровых добровольцев, идентичных по полу и возрасту основной группе исследования. Критериями исключения из исследования были курение, патологические изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, прием ингибиторов АПФ, не соответствующие норме данные спирометрии, признаки глоточного затека. Диагноз ГЭРБ был поставлен в соответствии с рекомендациями по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [1].

Для установления связи кашля с эпизодами рефлюкса одновременно с суточной пищеводной рН-метрией осуществлялся мониторинг кашля с помощью туссографа ИКТ-1. По окончании обработки полученных данных производился анализ рН-граммы и туссограммы. Кашель считался вызванным рефлюксом, если уменьшение рН ниже 4 происходило одновременно с кашлем или в пределах 5 минут до его возникновения. Также подсчитывался симптомный индекс (SI), представляющий собой выраженное в процентах отношение количества кашлевых толчков, ассоциированных с эпизодом рефлюкса, к их общему количеству. Симптомный индекс  $SI > 50\%$  свидетельствовал о достоверной связи кашля с эпизодами рефлюкса [2].

Кроме того с помощью туссографа проводили мониторинг кашля. При этом оценивали общее количество кашлевых толчков (ОККТ), свидетельствовавших о частоте кашля, а также максимальных кашлевых толчков (МКТ), позволявших судить о силе кашля.

Субъективная оценка кашля проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в сантиметрах (0 – отсутствие кашля, 10 см – нестерпимый кашель).

Исследование чувствительности кашлевых рецепторов осуществлялось с использованием растворов лимонной кислоты в концентрации 0,3125 г/л, 0,625 г/л, 1,25 г/л, 2,5 г/л, 5 г/л, 10 г/л, 20 г/л, 40 г/л, 80 г/л, 160 г/л, которые ингалировали в дыхательные пути испытуемого с помощью ультразвукового небулайзера «Муссон-1М». Ингаляция осуществлялась в процессе медленного вдоха в течение 5 с после максимального выдоха. Наибольшая концентрация раствора лимонной кислоты составляла 160 г/л. Остальные растворы готовили путем последовательного двукратного разведения физиологическим раствором до получения концентрации 0,3125 г/л. Тест начинали с ингаляции 0,9% раствора NaCl, затем растворов лимонной кислоты в возрастающей концентрации каждый 3 раза с интервалами в 10 секунд. Тест прекращали при появлении кашля в ответ на введение раствора или при достижении наивысшей концентрации. Порогом кашлевой чувствительности считали минимальную концентрацию раствора лимонной кислоты, вызывающую 5 и более кашлевых толчков (C5), в случае если ингаляция раствора с последующей концентрацией также вызывала кашель [9].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием непараметрических методов статистического пакета STATISTICA v.6. Поскольку проводили анализ более двух выборок, для определения различий между ними использовали критерий Крускала-Уоллиса и критерий Данна (так как размер выборок был неодинаков). При анализе двух повторных измерений использовали критерий Уилкоксона, при анализе трех повторных измерений – критерий Фридмана. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Полученные результаты и их обсуждение.** По результатам теста с лимонной кислотой порог чувствительности кашлевых рецепторов у здоровых добровольцев из группы контроля варьировал от 2,5 до 10 г/л и составил в среднем 4,6 г/л. У больных с кашлем, вызванным ГЭРБ, наблюдался еще больший разброс показателя чувствительности кашлевых рецепторов: от 0,625 до 40 г/л, а среднее значение практически не отличалось от соответствующего показателя группы контроля – 5,1 г/л.

С целью лечения кашля, индуцированного ГЭРБ, больным основной группы была назначена терапия омепразолом 20 мг 2 р/сут и домперидоном 10 мг 3 р/сут

сроком на 4 недели. По результатам терапии пациенты были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 49 больных (27 женщин и 22 мужчин), у которых имелся положительный эффект от проводимого лечения как по результатам ВАШ, так и по данным туссографии. Во вторую подгруппу вошли 38 больных (21 женщина, 17 мужчин), у которых лечение было неэффективным (таб. 1).

**Таблица 1.**

**Результаты оценки кашля по ВАШ и с помощью туссографии у больных в подгруппах исследования до и после лечения.**

подгруппа		до лечения	через 4 нед АТ	через 4 нед АТ + симбикорт
1	ВАШ, см	8,7 (6,4; 9,1)	0,3 (0,1; 0,6)#	-
	ОККТ	223,4 (185,6; 235,2)	6,1 (0,5; 7,2)#	-
	МКТ	102,0 (85,1; 118,0)	1,2 (0,2; 1,8)#	-
2	ВАШ, см	7,8 (6,1; 9,5)	6,7 (5,9; 8,2) ?	0,5 (0,1; 0,7)*
	ОККТ	173,2 (147,3; 250,1)	154,8 (143,4; 230,5) ?	23,1 (0,1; 34,5)*
	МКТ	108,2 (81,1; 128,0)	101,3 (84,1; 120,2) ?	3,7 (0,3; 8,9)*

*Примечания: здесь и далее данные представлены в виде медианы, в скобках указаны 25% и 75% процентили; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОККТ - общее количество кашлевых толчков; МКТ – количество максимальных кашлевых толчков; АТ – антирефлюксная терапия; # - достоверное различие показателей больных 1 подгруппы до и через 4 недели антирефлюксной терапии при  $p < 0,05$ ; \* - достоверное различие показателей больных 2 подгруппы до и через 4 недели антирефлюксной терапии в сочетании с симбикортом при  $p < 0,05$ ; ? - достоверное различие показателей больных 1 и 2 подгрупп через 4 недели антирефлюксной терапии при  $p < 0,05$ .*

Оценка кашлевой чувствительности выявила достоверные различия между подгруппами (таб. 2). У больных первой подгруппы до назначения антирефлюксной терапии в среднем наблюдался более низкий порог кашлевой чувствительности в сравнении не только с больными второй подгруппы, но и соответствующими показателями здоровых лиц. Через месяц антирефлюксной терапии наблюдалось незначительное повышение порога кашлевой чувствительности.

**Таблица 2.**

**Порог кашлевой чувствительности у больных 1 и 2 групп до и после лечения в сравнении со здоровыми**

	C5, г/л		
	До лечения	Через 4 нед АТ	Через 4 нед АТ + симбикорт
1 подгруппа	2,2 (0,625; 5,0)	3,6 (1,25; 6,9)	-
2 подгруппа	10,5 (5,4; 22,1)*	9,8 (6,1; 20,3)*	6,7 (3,5; 17,4)

Группа контроля	4,6 (2,5; 10,1)	-	-
-----------------	-----------------	---	---

*Примечания: С5 – концентрация раствора лимонной кислоты, вызывающая 5 и более кашлевых толчков; \* - различия достоверны при  $p < 0,05$ .*

У пациентов второй подгруппы порог кашлевой чувствительности был достоверно выше, чем у здоровых, и больных 1 подгруппы, что в общем не свойственно больным с кашлем, вызванным ГЭРБ [4, 8, 10, 11, 12]. Это послужило поводом для дальнейшего обследования пациентов второй подгруппы. Им был проведен анализ индуцированной мокроты. У 34 больных была выявлена эозинофилия мокроты (4,2 (3,5; 6,4) %). Для сравнения мы также исследовали клеточный состав индуцированной мокроты у 20 случайно выбранных пациентов первой подгруппы. Ни у одного из них не были выявлены признаки эозинофильного воспаления в бронхах (уровень эозинофилов  $< 2,5\%$ ).

Пациентам второй подгруппы с эозинофилией мокроты было рекомендовано наряду с антирефлюксными препаратами принимать ингаляционный глюкокортикостероид в сочетании с  $\beta$ -агонистом длительного действия симбикорт по 2 ингаляции 1 раз в день сроком на 4 недели.

Спустя 4 недели у всех пациентов, принимавших симбикорт, отмечалось значительное уменьшение кашля по результатам ВАШ и туссографии (таб. 1). Повторное исследование кашлевой чувствительности выявило тенденцию к снижению порога чувствительности кашлевых рецепторов (таб. 2).

**Выводы.** Результаты нашего исследования показали, что пациенты с кашлем, вызванным ГЭРБ, представляют собой неоднородную группу. Примерно у половины таких больных (в нашем исследовании – у 49 из 87) кашель проходил или существенно уменьшался вследствие антирефлюксной терапии. У 38 пациентов отмечался недостаточный эффект антирефлюксной терапии, из них у 34 были выявлены признаки эозинофильного воспаления в бронхах. Важно отметить, что ответ кашля на антирефлюксную терапию находился в обратной зависимости от порога чувствительности кашлевых рецепторов. Вероятно, отсутствие воспаления в бронхах свидетельствовало о том, что у лиц с низким порогом чувствительности кашлевых рецепторов кашель был следствием эзофаготрахеобронхиального рефлекса [7]. Тогда как у больных с эозинофилией мокроты с более высоким кашлевым порогом ГЭРБ являлся триггером эозинофильного воспаления в бронхах.

Полученные нами данные не противоречат результатам предыдущих исследований [4, 11]. Низкий порог кашлевой чувствительности может служить предиктором положительного ответа кашля на антирефлюксную терапию у больных с ГЭРБ. И наоборот, у пациентов с нехарактерным для больных с кашлем, вызванным ГЭРБ, повышенным порогом чувствительности кашлевых рецепторов наблюдается недостаточный эффект антирефлюксной терапии, что может быть обусловлено рефлюкс-индуцированным эозинофильным воспалением в бронхах. Раннее обнаружение воспалительных изменений в бронхах является важным, так как позволяет контролировать процесс воспаления и предупредить его прогрессирование.

#### **Литература.**

1. Ивашкин В.Т. (ред.) Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. М.: Наука; 2001

2. Пат. №2257142 Российская Федерация. Способ диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.М. Провоторов, Е.С. Овсянников, Г.Г. Семенкова; опубли. 27.07.2005 Бюл. №21
3. Семенкова Г.Г. Спектральная туссофонобарография – метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой / Г.Г. Семенкова, В.М. Провоторов, В.В. Сычев, Ю.А. Лозинская, Е.С. Овсянников // Пульмонология. – 2003. – № 6. – с. 32-36
4. Benini L. Cough threshold in reflux oesophagitis: influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage / L. Benini, M. Ferrari, C. Sembenini // Gut. – 2000. - № 46. – p. 762-767
5. Chang A.B. Relation between measurements of cough severity / A.B. Chang, P.D. Phelan, C.F. Robertson // Archives of Disease in Childhood. – 2003. – № 88. – p. 57-60
6. Irwin R.S. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians / R.S. Irwin, L.P. Boulet, M.M. Cloutier // Chest. – 1998. – № 114. – p. 133-181
7. Irwin R.S. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects / R.S. Irwin, C.L. French, F.J. Curley // Chest. – 1993. – № 104. – p. 1511-1517
8. Fujimura M. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects / M. Fujimura, M. S. Sakamoto, // Eur. Respir. J. – 1992. – № 5. – p. 291-295
9. Mason N.P. Cough frequency and cough receptor sensitivity to citric acid challenge during a simulated ascent to extreme altitude / N.P. Mason, P.W. Barry, G. Despiou // Eur. Respir. J. – 1999. – № 13. – p. 508-513
10. Schmidt D. Citric acid-induced cough thresholds in normal subjects, patients with bronchial asthma, and smokers // Eur. J. Med. Res. – 1997. – № 9. – p. 384-388
11. Wu D.N. Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma / D.N. Wu, K. Yamauchi, H. Kobayashi // Chest. – 2002. – № 122. – p. 505-509
12. Ziora D. Citric acid cough threshold in patients with gastroesophageal reflux disease rises after laparoscopic fundoplication // Chest. – 2005. – № 128. – p. 2458-2464.