



## ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР ОРГАНОВ И ГЭРБ

Морозов С.В.<sup>1</sup>, Гибадуллина Л.В.<sup>2</sup>, Епанчинцева А.С.<sup>3</sup>, Исаков В.А.<sup>1</sup>, Свистушкин В.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН

<sup>2</sup> Отделение гастроэнтерологии МОНИКИ им М.Ф. Владимирского

<sup>3</sup> Отделение оториноларингологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Морозов Сергей Владимирович

Адрес: 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21

Тел.: +7 (499) 613 1091

E-mail: morozov\_sv@mail15.com

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Суточное мониторирование pH в пищеводе является «золотым стандартом в диагностике ГЭРБ. До настоящего времени пороговые значения параметров мониторирования pH на уровне верхней трети пищевода, позволяющие верифицировать взаимосвязь заболеваний ЛОР-органов с ГЭРБ, не разработаны.

**Цель:** определить критерии патологического высокого гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с ЛОР-проявлениями ГЭРБ при помощи 24-часовой pH-метрии.

**Материал и методы.** В исследование включен 91 больной ГЭРБ (50 мужчин и 41 женщина, средний возраст  $42,33 \pm 16,1$  года). Всем пациентам проводилась 24-часовая pH-метрия («Гастроскан-24», НПО «Исток-система», Россия). При проведении мониторирования pH использовались зонды с особым расположением датчиков, один из которых устанавливался в верхней трети пищевода выше верхнего пищеводного сфинктера, второй — на 5 см выше пищеводно-желудочного перехода, а третий — в желудке. Для исключения заболеваний ЛОР-органов каждый больной осмотрен ЛОР-врачом с проведением ларингоскопии, фарингоскопии, при необходимости — с цитологическим и микробиологическим исследованиями. В исследование не включались больные с инфекционной, токсической и аллергической этиологией заболеваний ЛОР-органов. Для определения пороговых значений показателей суточной pH-метрии на уровне верхней трети пищевода, которые могли бы использоваться для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР-органов с ГЭРБ, использовался анализ с построением ROC-кривых. Пороговые критерии определялись на основании оптимального соотношения диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС). **Результаты.** Заболевания ЛОР-органов выявлены у 59 больных (у 79,66% — хронический фарингит). Высокий гастроэзофагеальный рефлюкс (ВР) (снижение pH менее 4 длительностью не менее 20 с на уровне верхней трети пищевода) выявлен у 64,84% обследованных. При этом у больных с заболеваниями ЛОР-органов частота выявления ВР была выше: 76,27% по сравнению с 43,75% среди тех, у кого заболеваний ЛОР-органов выявлено не было,  $p = 0,0026$ . Имелись отличия между группами больных ГЭРБ с наличием или отсутствием заболеваний ЛОР-органов по количеству зарегистрированных ВР ( $12,51 \pm 18,56$  случаев/сут в группе с наличием ЛОР-патологии по сравнению с  $2,84 \pm 7,11$  в группе без заболеваний ЛОР-органов,  $p = 0,0003$ ); медианам уровней закисления в верхней трети пищевода ( $6,32 \pm 0,52$  в сравнении с  $6,58 \pm 0,42$  соответственно,  $p = 0,011$ ), а также длительности снижения pH менее 4 на уровне верхней трети пищевода ( $3,19 \pm 6,76$  мин по сравнению с  $2,42 \pm 10,02$  мин соответственно,  $p = 0,003$ ). По данным анализа с построением ROC-кривых были выявлены следующие пороговые критерии для диагностики ЛОР-проявлений ГЭРБ: количество высоких гастроэзофагеальных рефлюксов — 2 (ДЧ = 71,19%, ДС = 68,75%) или 3 (ДЧ = 61,02%, ДС = 71,88%); средние значения pH на уровне верхней трети пищевода 6,3

(ДЧ = 75%, ДС = 51,47%) или 6,4 (ДЧ = 68,75%, ДС = 58,82%); длительность ВР 25 с (ДЧ = 72,88%, ДС = 68,75%).

**Выводы.** Частота выявления и количество регистрируемых ВР у больных ГЭРБ с наличием сопутствующей патологии ЛОР-органов достоверно выше по сравнению с пациентами, у которых сопутствующая патология отсутствует. Пороговыми критериями высокого гастроэзофагеального рефлюкса для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР-органов с ГЭРБ (по соотношению чувствительность/специфичность) являются: количество регистрируемых высоких рефлюксов — 2–3 за сутки, среднесуточные значения pH на уровне верхней трети пищевода в интервале 6,4–6,5; длительность снижения pH < 4 на уровне верхней трети пищевода за сутки — 25 с.  
**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ГЭРБ; внепищеводные проявления; хронический фарингит; хронический ларингит; 24-часовое мониторирование pH в пищеводе; гастроэзофагеальный рефлюкс; пороговые значения; высокий рефлюкс.

## SUMMARY

**Background.** GERD has a number of extraesophageal manifestations (EEM) such as ENT, pulmonary etc. 24-hours pH monitoring in distal esophagus is widely used to confirm the diagnosis but its cut-off values for the diagnosing of extraesophageal manifestations of GERD (for example ENT) are unknown.

**Aim.** To evaluate the optimal cut-off values for mean pH, time pH<4 a day in the proximal esophagus and number of high gastroesophageal refluxes (HGR) in regard to presence of extraesophageal manifestations of GERD.

**Methods:** Ninety one GERD patients (50 men, 41 women, 42.33 ± 16.1 y.o.) were examined using dual-probe 24-hours pH monitoring. The proximal probe was placed in the upper 1/3 part of esophagus over the upper esophageal sphincter. To confirm the presence of ENT manifestations of GERD all the patients were examined by qualified ENT-specialist; special ENT tests (laryngoscopy, pharyngoscopy with cytology and bacteriology) were performed. Toxic, allergic and infectious etiology of ENT were exclusion criteria. ROC curve analysis was used to evaluate optimal cut-off values of pH-studies. The cut-off values were chosen by the optimal diagnostic sensitivity (DSp)/ specificity (DSp) ratio.

**Results.** ENT diseases were found in 59 of all the examined patients (chronic pharyngitis in 79.66% of them). HGR was found in 76.27% of patients in ENT group and in 43.75% of controls (consisted of GERD patients without signs of ENT pathology, n = 32),  $p = 0.0026$ . Mean number of HGRs was higher in ENT group compared to controls: ( $M \pm s$ ) 12.51 ± 18.56 vs 2.84 ± 7.11 respectively,  $p$  (Mann-Whitney U-test) = 0.0003. Mean pH levels in the proximal esophagus were lower in the ENT group: ( $M \pm m$ ) 6.32 ± 0.52 vs 6.58 ± 0.42,  $p = 0.011$ . Mean time pH < 4 in the proximal esophagus differed significantly between ENT and GERD patients without ENT: 3.19 ± 6.76 min in ENT group compared to 2.42 ± 10.02 min in controls,  $p = 0.003$ . The calculated cut-off values for the number of high GER were 2 (DSn 71.19%, DSp 68.75%) or 3 (DSn = 61.02%, DSp = 71.88%); for mean pH in the proximal esophagus — 6.3 (DSn = 75%, DSp = 51.47) or 6.4 (DSn = 68.75%, DSp = 58.82%); for time pH < 4 — optimal value was 25 sec (DSn = 72.88%, DSp = 68.75%).

**Conclusions.** Proximal pH monitoring may be useful in diagnosing extraesophageal manifestation of GERD. Optimal cut-off values of number of high GER are 2 to 3, mean pH 6.3–6.4 and time pH < 4 — 25 sec.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease (GERD); extraesophageal manifestations; chronic pharyngitis; chronic laryngitis; 24-hours pH-monitoring; cut-off values; high gastroesophageal reflux.

## ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний органов пищеварения гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает одно из ведущих мест. Согласно современным представлениям, ГЭРБ — это комплекс клинических симптомов и/или морфологических изменений, которые возникают в результате рефлюкса содержимого желудка в пищевод [1]. В то же время при ГЭРБ воздействие рефлюксата может не ограничиваться только пищеводом, но распространяться и на вышележащие отделы — слизистую ЛОР-органов, полости рта и дыхательного тракта. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о более высокой, чем в среднем в популяции, частоте выявления хронического ларингита, хронического

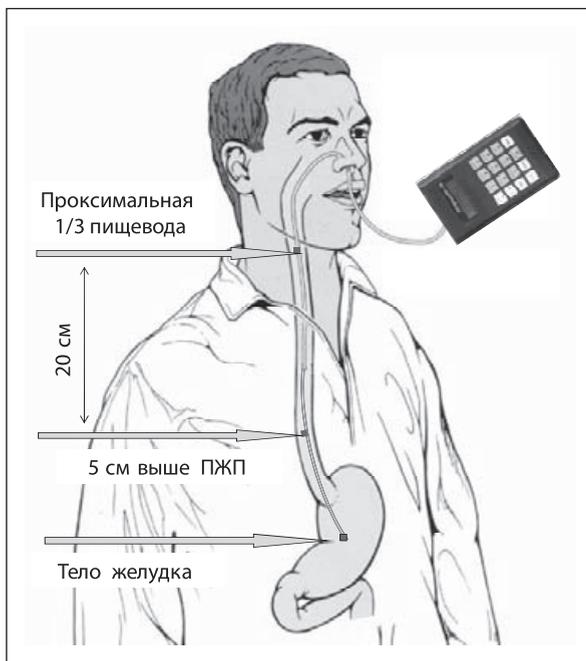
фарингита, синуситов, случаев рака гортани и глотки, а также ряда заболеваний легких (бронхиальной астмы, пневмонии) у больных ГЭРБ [2–5]. Эти данные позволили разделить все проявления ГЭРБ на пищеводные и внепищеводные, при этом последние подразделяются на те, связь которых с рефлюксом установлена, и те, у которых эта взаимосвязь предполагается [2]. Необходимость разделения внепищеводных проявлений на указанные группы обусловлена тем, что в клинической практике установить взаимосвязь между проявлениями со стороны других органов и систем с ГЭРБ бывает достаточно сложно ввиду отсутствия стандартных диагностических критериев. Логичным подходом

к установлению такой взаимосвязи представляется использование суточного мониторинга pH в верхней трети пищевода для определения высокого гастроэзофагеального рефлюкса (ВР). Однако критерии «патологического» рефлюкса (т. е. способного приводить к возникновению проявлений ГЭРБ), используемые для мониторинга pH в нижней трети пищевода, не могут быть в равной мере использованы для его верхней трети, поскольку взаимосвязь уровней закисления верхней трети пищевода и возникновения проявлений со стороны дыхательных путей и ротовой полости у больных ГЭРБ изучена недостаточно [6–8]. В связи с этим проведение исследований, которые позволили бы определить диагностические критерии патологического высокого гастроэзофагеального рефлюкса (т. е. его характеристики, при которых высока вероятность взаимосвязи проявлений со стороны других органов и систем с ГЭРБ), являются актуальными.

**Целью** настоящей работы явилось определить критерии патологического высокого гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с ЛОР-проявлениями ГЭРБ при помощи 24-часовой pH-метрии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили данные клинического и инструментального обследования 91 больного ГЭРБ, обратившихся за медицинской помощью к гастроэнтерологу. Диагноз ГЭРБ был установлен на основании характерных жалоб, анамнеза и верифицирован выявлением патологического гастроэзофагеального рефлюкса на уровне нижней трети пищевода. Обязательным условием включения в исследования являлось отсутствие данных о



**Рис. 1.** Схема расположения pH-зонда для диагностики высокого гастроэзофагеального рефлюкса. ПЖП — пищеводно-желудочный переход

злоупотреблении алкоголем и курении, а также на наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование с оценкой изменений слизистой оболочки пищевода согласно Лос-Анджелесской классификации 1999 г. [9].

Для верификации диагноза, а также для определения высоких гастроэзофагеальных рефлюксов всем пациентам проводилось суточное мониторирование pH в пищеводе с использованием прибора «Гастроскан-24» и стандартной прикладной программы производителя (НПО «Исток-Система», Россия). В ходе работы использовались зонды с особым расположением датчиков: проксимальный датчик располагался на уровне 5-6 шейных позвонков, средний датчик — в пищеводе на 5 см выше пищеводно-желудочного перехода, а дистальный — в теле желудка (рис. 1). Наличие высокого гастроэзофагеального рефлюкса (ВР) констатировалось в нашем исследовании тогда, когда по данным 24-часовой pH-метрии на уровне верхней трети пищевода имелся хотя бы один эпизод снижения pH до значений 4,0 длительностью не менее 20 секунд.

После подтверждения диагноза ГЭРБ для выявления патологии ЛОР-органов каждый пациент был консультирован ЛОР-врачом. В ходе осмотра помимо сбора жалоб, оценки анамнеза (с акцентом на наличие контакта с токсическими факторами в быту и на производстве, злоупотребления алкоголем и курения) использовались стандартные инструментальные методы: фарингоскопия, ларингоскопия, при необходимости — с цитологическим и бактериологическим исследованиями. В исследование не включались больные с инфекционной, аллергической и токсической этиологиями заболеваний ЛОР-органов. Таким образом, мы стремились увеличить шансы наличия взаимосвязи имеющихся проявлений со стороны ЛОР-органов с ГЭРБ.

Для расчета пороговых значений показателей суточной pH-метрии на уровне *верхней трети пищевода* (количество зарегистрированных ВР, средние суточные значения pH, длительность эпизодов снижения pH менее 4), которые могли бы использоваться для диагностики взаимосвязи ЛОР-проявлений с ГЭРБ, нами проведен анализ с построением ROC-кривых. Пороговые значения выбирались на основании оптимального соотношения чувствительности и специфичности.

Математическая обработка результатов производилась при помощи программ MS Excel 2007, Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Характеристика группы наблюдения.** В исследовании принимали участие 50 мужчин и 41 женщина. Средний возраст участников составил ( $M \pm m$ )  $42,33 \pm 16,1$  года. В целом мужчины, принимавшие участие

в исследовании, были достоверно моложе женщин:  $36,2 \pm 14,43$  года по сравнению с  $49,8 \pm 14,95$  года,  $p < 0,001$ .

Заболевания ЛОР-органов (СП) выявлены у 59 больных: хронический фарингит у 38 обследованных (79,66% от числа имевших патологию ЛОР-органов), хронический ларингит — у 19 человек (18,64%), хронический отит — у 2 (3,38%). У 6 обследованных выявлено сочетание двух заболеваний: как фарингита, так и ларингита.

Частота выявления заболеваний ЛОР-органов у мужчин и женщин достоверно не отличалась: наличие СП было выявлено у 33 из 50 мужчин (66% от общего количества пациентов данного пола) и у 26 из 41 женщины (63,41% от общего количества пациентов данного пола),  $p = 0,80$ .

При проведении эзофагогастродуоденоскопии признаки эрозивного эзофагита (в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией 1999 г. [9]) были выявлены у 51 человека (56% обследованных). При этом у этих пациентов наиболее часто диагностировалась стадия эзофагита А — у 42 человек (или 82,4% из всех пациентов с наличием эзофагита) и В — у 8 (15,7% от числа больных с наличием эрозивной формы ГЭРБ). У одного больного выявлена стадия эзофагита D, признаков С стадии эзофагита не было выявлено ни у одного из обследуемых (рис. 2). При этом частота выявления заболеваний ЛОР-органов не отличалась в подгруппах больных с эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ: СП выявлена у 34 больных с эрозивной формой ГЭРБ (66,67%) и у 25 больных с НЭРБ (62,5%),  $p = 0,68$  (рис. 3).

Оценка распространенности высокого гастроэзофагеального рефлюкса (ВР) среди обследуемых. В ходе анализа данных суточной рН-метрии признаки ВР выявлены у 59 из 91 обследованных пациентов. Доля больных ГЭРБ, у которых имелись признаки ВР, была достоверно больше, чем без него: 64,84% против

35,16%,  $p < 0,001$ . Анализ распространенности случаев регистрации ВР у лиц обоих полов не выявил достоверных отличий: у мужчин частота выявления ВР составила 64% (в 32 случаях из 50), в то время как у женщин — 65,85% (у 27 из 41 женщины). Таким образом, частота регистрации ВР у пациентов обоих полов достоверно не отличалась: уровень статистической значимости  $p$  для сравнения относительного числа пациентов среди лиц обоих полов, имеющих ВР, составил 0,85.

Возраст больных ГЭРБ, имевших признаки ВР, по данным суточной рН-метрии хотя и был несколько больше, чем в группе без признаков ВР, не достигал статистически значимых различий ( $M \pm m$ ):  $44,66 \pm 15,84$  года по сравнению с  $38,03 \pm 15,91$  лет соответственно,  $p$  ( $U$ -критерий Манна-Уитни) = 0,083.

Частота выявления ВР у больных ГЭРБ не отличалась в подгруппах с наличием и отсутствием эзофагита. Так, признаки ВР были выявлены у 32 больных с наличием эрозивного эзофагита (62,75% от числа больных в подгруппе), в то время как в группе больных с неэрозивной формой ГЭРБ наличие ВР констатировано у 27 человек (67,5% от числа больных в подгруппе),  $p = 0,64$ .

Оценка взаимосвязи заболеваний ЛОР-органов с результатами мониторинга рН в верхней трети пищевода. Наличие ВР зарегистрировано у 45 из 59 (76,27%) больных ГЭРБ, с наличием патологии ЛОР-органов (рис. 4). С другой стороны, у пациентов, у которых признаков СП выявлено не было, ВР наблюдался у 14 из 32 человек (43,75%). Таким образом, число больных ГЭРБ, у которых были выявлены заболевания ЛОР-органов, было достоверно больше среди тех, у кого по данным суточного мониторинга рН в пищеводе был зарегистрирован ВР,  $p = 0,0026$ .



Рис. 2. Частота выявления различных стадий эзофагита среди обследуемых. А, В, С, D — стадии эзофагита в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией 1999 г. [9]; 0 — неэрозивная форма ГЭРБ



Рис. 3. Частота выявления патологии лор-органов у больных с наличием эрозивного эзофажита (ЭЭ+) и неэрозивной (ЭЭ-) формой ГЭРБ

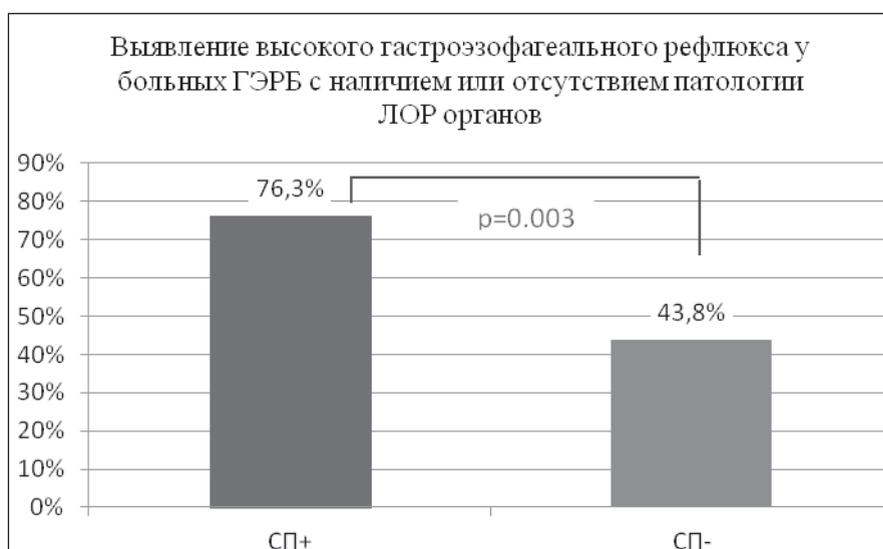


Рис. 4. Частота выявления высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных ГЭРБ с наличием (СП+) или отсутствием (СП-) патологии лор-органов

Данная тенденция была характерна для лиц обоих полов: в группе больных ГЭРБ мужского пола с наличием патологии ЛОР-органов (33 человека), ВР по данным суточной рН-метрии зарегистрирован у 25 (75,76%), в то время как в аналогичной группе женщин — у 20 из 26 человек (76,92%). Таким образом, достоверных различий по относительному числу больных с патологией ЛОР-органов и признаками ВР у лиц обоих полов нами не выявлено — уровень статистической значимости различий  $p$  составил 0,92.

Нами не было выявлено значимых отличий по возрасту пациентов с СП в группах с наличием или отсутствием признаков высокого гастроэзофагеального рефлюкса: возраст больных ГЭРБ в группе с СП и с признаками ВР составил  $44,6 \pm 15,9$  года по сравнению с  $40,0 \pm 14,87$  в группе СП без признаков ВР, критерий статистической значимости  $p$  составил 0,3445.

Количество ВР, зарегистрированных в ходе 24-часового мониторинга рН в пищеводе у больных ГЭРБ с наличием заболеваний ЛОР-органов, было в среднем выше, чем у пациентов без них ( $M \pm s$ ):  $12,51 \pm 18,56$  в группе с наличием СП по сравнению с  $2,84 \pm 7,11$  без СП,  $p$  ( $U$ -критерий Манна-Уитни) составил 0,0003. Медианы средних значений рН на уровне верхней трети пищевода в группе больных с наличием сопутствующей патологии ЛОР-органов ( $N = 59$ ) были ниже, нежели у больных без признаков указанных заболеваний ( $N = 41$ ) ( $M \pm m$ ):  $6,32 \pm 0,52$  по сравнению с  $6,58 \pm 0,42$ ,  $p$  ( $U$ -критерий Манна-Уитни) = 0,011. Средняя длительность снижения рН в верхней трети пищевода ниже 4 в группах больных с наличием СП и без нее также имела достоверные отличия:  $3,19 \pm 6,76$  мин в группе больных ГЭРБ с СП по сравнению с  $2,42 \pm 10,02$  мин в группе без СП, уровень статистической значимости различий  $p$  ( $U$ -критерий Манна-Уитни) составил 0,003.

Таблица 1

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ДЧ И ДС СУТОЧНОЙ рН-МЕТРИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ И ГЭРБ ПРИ РАЗЛИЧНОМ КОЛИЧЕСТВЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЗА СУТКИ ВР		
№ ВР за сутки	ДЧ	1-ДС
1	0,762712	0,4375
2	0,711864	0,3125
3	0,610169	0,28125
3	0,491525	0,15625
4	0,474576	0,15625
5	0,423729	0,125
6	0,389831	0,09375
7	0,338983	0,09375
8	0,338983	0,0625
10	0,322034	0,0625
12	0,288136	0,0625
13	0,271186	0,0625
16	0,254237	0,0625
17	0,237288	0,0625
18	0,237288	0,03125
20	0,220339	0,03125
23	0,20339	0,03125
26	0,186441	0,03125
29	0,169492	0,03125
32	0,152542	0,03125
35	0,135593	0,03125
37	0,118644	0,03125
38	0,118644	0

Примечания:

Таблица приведена с сокращением: наблюдается дальнейшее снижение ДЧ при увеличении количества ВР.  
 ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность; N ВР — количество зарегистрированных высоких гастроэзофагеальных рефлюксов за сутки

Анализ диагностических возможностей метода суточного мониторинга рН на уровне верхней трети пищевода для оценки взаимосвязи патологии ЛОР-органов с ГЭРБ. По данным анализа с построением ROC кривых, лучшее соотношение чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) 24-часовой рН-метрии для диагностики наличия ЛОР-проявлений ГЭРБ достигалось при количестве зарегистрированных за сутки высоких гастроэзофагеальных рефлюксов, равном 2 (при этом ДЧ оказалась равной 71,19%, а ДС — 68,75%) или 3 (соответственно ДЧ 61,02%, а специфичность — 71,88%) (табл. 1, рис. 5). Площадь под кривой «чувствительность — 1-специфичность» составила 0,7259, 95% ДИ [0,62–0,8318].

Аналогичный анализ был проведен в отношении средних значений рН в пищеводе за сутки, данные его приведены в табл. 2 и на рис. 6. Оптимальные соотношения чувствительности и специфичности 24-часовой рН-метрии для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов с ГЭРБ наблюдаются при пороговых показателях в пределах 6,3 (ДЧ 75%,

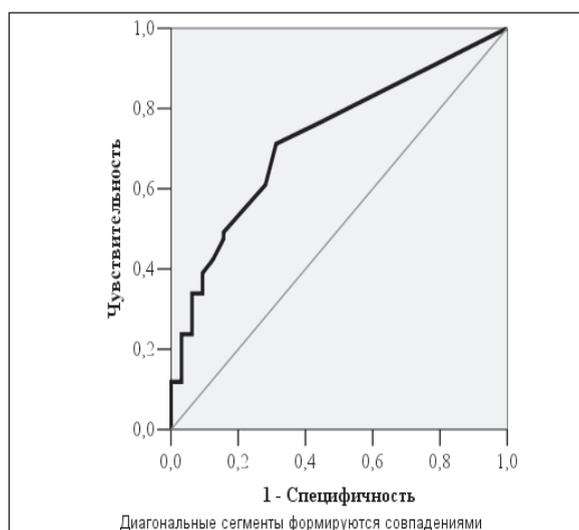
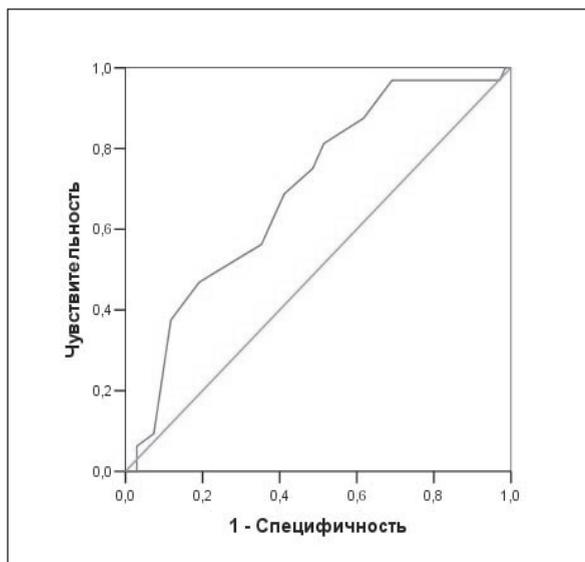


Рис. 5. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи заболеваний лор-органов с ГЭРБ в зависимости от количества зарегистрированных ВР за сутки



**Рис. 6.** Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной рН-метрии, для диагностики взаимосвязи заболеваний лор-органов с ГЭРБ при различных уровнях средних значений рН на уровне верхней трети пищевода за сутки

Таблица 2

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПОРОГОВЫХ ЗНАЧЕНИЙ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ РН НА УРОВНЕ ВЕРХНЕЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА ЗА СУТКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ С ГЭРБ		
Средние значения рН на уровне верхней трети пищевода	ДЧ	1-ДС
3,8	1	1
5,0	1	0,9853
5,1	0,9688	0,9706
5,2	0,9688	0,9559
5,3	0,9688	0,9412
5,5	0,9688	0,8971
5,6	0,9688	0,8677
5,7	0,9688	0,8235
5,8	0,9688	0,7794
5,9	0,9688	0,7206
6,0	0,9688	0,6912
6,1	0,8750	0,6176
6,2	0,8125	0,5147
6,3	0,75	0,4853
6,4	0,6875	0,4118
6,5	0,5625	0,3529
6,6	0,46875	0,1912
6,7	0,375	0,1176
6,8	0,28125	0,1029
7,0	0,1875	0,0882
7,1	0,09375	0,0735
7,2	0,0625	0,0294
7,3	0	0,0294
8,3	0	0

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность.

ДС 51,47%) или 6,4 (ДЧ 68,75%, ДС 58,82%). Площадь под кривой «чувствительность — 1-специфичность» составила 0,6953, границы 95%-ного доверительного интервала [0,5881–0,8025].

Также нами вычислены пороговые значения по длительности снижения рН менее 4 в течение суток на уровне верхней трети пищевода для диагностики взаимосвязи патологии ЛОР-органов с ГЭРБ. Оказалось, что в соответствии с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности пороговым значением длительности ВР является 25 секунд за сутки. При такой длительности ВР значения ДЧ составляли 72,88%, а ДС — 68,75% (табл. 3, рис. 7). Площадь под кривой «чувствительность — 1-специфичность» составила 0,661, границы 95%-ного доверительного интервала для расчета площади [0,546— 0,776].

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагностика внепищеводных проявлений ГЭРБ в клинической практике сопряжена с рядом

Таблица 3

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПОРОГОВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ pH < 4 НА УРОВНЕ ВЕРХНЕЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА ЗА СУТКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ С ГЭРБ		
Длительность pH < 4 за сутки, секунд	ДЧ	1-ДС
10	0,7627	0,4375
25	0,7288	0,3125
35	0,6949	0,3125
45	0,6440	0,28125
54	0,5423	0,25
59	0,5254	0,25
65	0,5085	0,25
72	0,4915	0,25
77	0,4745	0,25
86	0,4576	0,25
95	0,4067	0,2188
100	0,3728	0,2188
105	0,3389	0,1875
115	0,3220	0,1563
125	0,3051	0,1563
134	0,2712	0,1563
139	0,2542	0,1563
145	0,2372	0,1563
155	0,2203	0,1563
165	0,2203	0,125
185	0,2203	0,0938
205	0,2033	0,0938
213	0,1864	0,0938
218	0,1864	0,0625
235	0,1694	0,0313
259	0,1525	0,0313

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность.

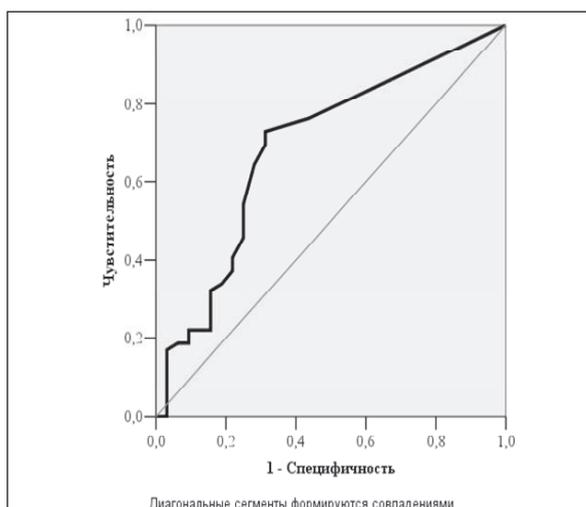


Рис. 7. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной pH-метрии, для диагностики взаимосвязи патологии лор-органов с ГЭРБ в зависимости от значений длительности pH < 4 на уровне верхней трети пищевода за сутки

трудностей, обусловленных в том числе отсутствием стандартных критериев, по которым можно было бы выявить взаимосвязь, например, заболеваний ЛОР-органов с ГЭРБ. В свою очередь, это может приводить к неправильной лечебной тактике, длительному отсутствию эффекта от проводимой терапии, ухудшению качества жизни пациента [10; 11]. Даже в случаях выявления признаков нескольких потенциально взаимосвязанных заболеваний клиницист сталкивается с проблемой выбора диагностических средств верификации этой связи. Проведение суточного мониторирования pH в нижней трети пищевода рутинно используется для верификации диагноза ГЭРБ и признано «золотым стандартом» в диагностике заболевания [12]. Расположение датчика pH-зонда на уровне верхней трети пищевода могло бы позволить определить наличие высоко-го гастроэзофагеального рефлюкса, однако среди экспертов по диагностике ГЭРБ нет согласия ни

в отношении уровня установки чувствительного элемента рН-зонда, ни в отношении критериев «патологического» высокого рефлюкса. Например, результаты метаанализа 16 исследований, в которых оценивались различия в показателях суточной рН-метрии на уровне верхней трети пищевода у больных ГЭРБ с наличием рефлюкс-ларингита и у практически здоровых лиц, свидетельствуют, что количество эпизодов высокого рефлюкса (оцениваемого как снижение рН в верхней трети пищевода ниже 4), а также значения рН в этих группах существенно отличаются [13]. Наличие высокого гастроэзофагеального рефлюкса отмечалось у 271 из 529 (51,2%) больных с наличием хронического ларингита, но в то же время и у 79 из 264 (29,9%) включенных в исследования практически здоровых лиц,  $p < 0,001$ .

В настоящей работе выполнена попытка определить показатели суточной рН-метрии на уровне верхней трети пищевода, при которых было бы возможно с высокой вероятностью установить взаимосвязь проявлений со стороны ЛОР-органов с ГЭРБ. Выбор ЛОР-проявлений ГЭРБ не был случаен — в их развитии большее значение приобретает непосредственное воздействие кислоты на слизистую оболочку, в то время как, например, в случаях рефлюкс-ассоциированной астмы или кашля также включаются и рефлекторные механизмы [14–19]. В ходе работы мы направленно старались исключить инфекционные, токсические, аллергические и другие факторы, которые могли быть причиной выявляемой патологии ЛОР-органов, с целью увеличить вероятность обусловленности их ГЭРБ. Поэтому тот факт, что у обследованных нами больных ГЭРБ, у которых была выявлена патология ЛОР-органов, признаки высокого рефлюкса были выявлены у 76,27%, не является неожиданным. Кроме того, между группами пациентов с наличием патологии ЛОР-органов и без нее существовали достоверные отличия по показателям суточного мониторирования рН в верхней трети пищевода. Таким образом, даже использование выбранных нами за основу критериев высокого гастроэзофагеального рефлюкса (хотя бы один эпизод снижения рН ниже 4 на уровне верхней трети пищевода длительностью более 20 секунд за сутки) позволяет выявить взаимосвязь патологии ЛОР-органов с ГЭРБ более чем у  $\frac{3}{4}$  обследуемых. Повысить точность диагностики могут иные пороговые значения показателей мониторирования рН в верхней трети пищевода, при которых высокий гастроэзофагеальный рефлюкс должен быть расценен как патологический. Так, увеличение порога по количеству зарегистрированных высоких рефлюксов до 2 за сутки позволяет повысить специфичность исследования на 12,5%. Аналогичный эффект (прирост диагностической специфичности на 12,5%) дает увеличение порога по длительности снижения рН менее 4 за сутки до 25–35 секунд.

Важным аспектом, выявленным в ходе настоящей работы, является то, что пороговые значения уровней закисления в верхней трети пищевода лежат в области слабокислых значений водородного показателя — 6,3–6,4. С одной стороны, этот факт требует более внимательного отношения при проведении анализа данных суточного мониторирования рН на уровне верхней трети пищевода, поскольку в соответствии с полученными данными слизистая оболочка ЛОР-органов и дыхательных путей может повреждаться уже при наличии слабокислого рефлюкса. С другой — указывает на то, что пациентам с наличием внепищеводных проявлений ГЭРБ для достижения эффекта от лечения требуются действенные меры по уменьшению частоты возникновения рефлюксов или более мощное подавление желудочной секреции. Действительно, можно предположить, что при сохраняющейся минимальной кислотопродукции гастроэзофагеальный рефлюкс будет сохранять свои повреждающие свойства, учитывая, что для развития повреждения нет необходимости достижения резко кислых значений рН. Возможно, это является одной из причин недостаточного эффекта лечения пациентов с наличием внепищеводных проявлений ГЭРБ стандартными дозами омепразола, полученных в ряде предыдущих исследований [19–22]. Интересно, что авторы одной из упомянутых выше работ добились клинического улучшения и заживления повреждений слизистой гортани у всех 7 пациентов, не отвечавших на лечение стандартными дозами омепразола, после увеличения дозы или проведения антирефлюксной операции [22].

Обращает на себя внимание тот факт, что даже при использовании рассчитанных нами оптимальных по соотношению «чувствительность/специфичность» пороговых критериев количества высоких гастроэзофагеальных рефлюксов, уровней закисления верхней трети пищевода и длительности снижения рН  $< 4$  в течение суток, которые бы позволили установить взаимосвязь сочетанной патологии с ГЭРБ, максимальные значения чувствительности этих показателей суточной рН-метрии не превышают 80%. Не исключено, что причиной могло быть относительно небольшое число пациентов, включенных в исследование, а также структура сопутствующей патологии у наших больных. В частности, в патогенезе различных заболеваний ЛОР-органов значимость высокого гастроэзофагеального рефлюкса может быть различной [7]. По мнению большинства авторов, гастроэзофагеальный рефлюкс редко является единственной причиной, приводящей к развитию повреждению слизистой оболочки ЛОР-органов у конкретного больного [17]. В то же время не исключено влияние и свойств самого метода диагностики рефлюкса, использованной в этих исследованиях. Довольно низкие уровни чувствительности и специфичности рН-метрии ранее отмечались и другими авторами. Считается,

что чувствительность метода в обнаружении эпизодов одиночных рефлюксов составляет от 84 до 96% [23–25]. Она зависит от используемого для записи исследования типа датчика рН-зонда (монополярный — с внешним электродом сравнения, или биполярный — не требующий внешнего электрода сравнения), а также материала, из которого изготовлен датчик (стеклянный, сурьмяный) [26]. Кроме того, на чувствительность метода может влиять и частота регистрации рефлюксов в ходе исследования — в случае, если она составляет менее 1 Гц, чувствительность мониторинга рН в определении эпизодов рефлюксов падает пропорционально используемой частоте [27]. В свою очередь, это может сказываться на воспроизводимости метода. Так, по данным M.F. Vaezi и соавт., было показано, что воспроизводимость 24-часовой рН-метрии в отношении определения дистального и проксимального кислого гастроэзофагеального рефлюкса (наличие эпизода снижения рН менее 4) при проведении повторных исследований составляет 75 и 50% соответственно [17]. В указанном исследовании принимали участие пациенты с классической формой ГЭРБ (наличие изжоги, отрыжки кислым, у которых были признаки эзофагита по данным ЭГДС). Этим пациентам проводилось суточное мониторирование рН в пищеводе, и у тех из них, у кого был выявлен патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, исследование было повторено через неделю. Оказалось, что только у 75% пациентов с наличием патологии в дистальном отделе пищевода при проведении первого исследования определялся патологический гастроэзофагеальный рефлюкс при последующей рН-метрии. Аналогично, у 50% пациентов с наличием отклонений от нормы в проксимальном отделе пищевода, по данным первой суточной рН-метрии, через неделю таких изменений выявлено не было.

В уже упоминавшемся ранее метаанализе работ, посвященном выявлению высокого гастроэзофагеального рефлюкса [21], отмечалось, что могут наблюдаться различия по количеству регистрируемых высоких рефлюксов при различном уровне расположения рН-датчика. Так, в тех работах, в которых чувствительный элемент зонда располагался

на уровне верхнего пищеводного сфинктера, регистрировалось большее количество рефлюксов (у 50–60% больных) [28; 29], чем в тех случаях, когда датчик устанавливался на 1,5–2 см выше его верхней границы (10–30%) [30; 31]. Данные находки могут свидетельствовать о том, что в развитии внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни помимо наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса в нижней трети пищевода существенную роль могут играть нарушения моторики верхнего пищеводного сфинктера. При выполнении настоящей работы мы не имели возможности точно позиционировать верхний пищеводный сфинктер, что, в свою очередь, также могло сказаться на чувствительности метода. Вероятно, повысить точность диагностики взаимосвязи сочетанной патологии с ГЭРБ может использование новых методов исследования пищевода, таких как, например, комбинированное суточное мониторирование рН и импеданса, рН-манометрия, однако данных по их использованию в настоящее время недостаточно.

## ВЫВОДЫ

Частота выявления и количество регистрируемых ВР у больных ГЭРБ с наличием сопутствующей патологии ЛОР-органов достоверно выше по сравнению с пациентами, у которых сопутствующая патология отсутствует. Метод 24-часовой рН-метрии с регистрацией рН в верхней трети пищевода может быть использован для выявления взаимосвязи между ГЭРБ и сопутствующей патологией ЛОР-органов. Пороговыми критериями высокого гастроэзофагеального рефлюкса для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР-органов с ГЭРБ (по соотношению чувствительность/специфичность) являются: количество регистрируемых высоких рефлюксов — 2–3 за сутки, среднесуточные значения рН на уровне верхней трети пищевода в интервале 6,4–6,5; длительность снижения рН < 4 на уровне верхней трети пищевода за сутки 25 секунд.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report // *Gut*. — 1999. — 44. — Suppl 2. — S1–16.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
3. El-Serag H.B., Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 113. — P. 755–760.
4. El-Serag H.B., Hepworth E.J., Lee P. et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2013–2018.
5. Poelmans J., Tack J. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1492–1499.
6. Qua C.S., Wong C. H., Gopala K. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in chronic laryngitis: prevalence and response to acid-suppressive therapy // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 287–295.
7. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury // *Laryngoscope*. — 1991. — Vol. 101. — P. 1–78.
8. Jacob P., Kahrilas P.J., Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with “reflux laryngitis” // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 100. — P. 305–310.
9. Lundell L.R., Dent J., Blum A.L. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut*. — 1999. — Vol. 45. — P. 172–180.

10. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие / под ред. Маева И.В. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — 52 с.
11. Исаков В.А., Морозов С.В., Цодикова О.М. и др. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Качество жизни. Медицина. — 2004. — Т. 2, № 5. — С. 12–17.
12. DeMeester T.R., Jonson L.F., Josef G.J. et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease // *Ann. Surg.* — 1976. — Vol. 184. — P. 459–469.
13. Kamel P.L., Hanson D., Kahrilas P.J. Prospective trial of omeprazole in the treatment of posterior laryngitis // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 96. — P. 321–326.
14. Koufman J.A., Wiener G.J., Wallace C.W. et al. Reflux laryngitis and its sequela // *J. Voice.* — 1988. — Vol. 2. — P. 78–79.
15. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1995. — Vol. 104. — P. 550–555.
16. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol // *Chest.* — 1993. — Vol. 103. — P. 1662–1669.
17. Vaezi M.F., Schroeder P.L., Richter J.E. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 825–829.
18. Field S.K., Evans J.A., Price L.M. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157. — P. 1058–1062.
19. Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastro-esophageal reflux // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — Vol. 149. — P. 160–167.
20. So J.B., Zeitels S.M., Rattner D.W. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastro-esophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124. — P. 28–32.
21. Merati A.L., Lim H.J., Ulualp S.O., Toohill R.J. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2005. — Vol. 114, № 3. — P. 177–182.
22. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1995. — Vol. 104, № 7. — P. 550–555.
23. Fuchs K.H., De Meester T.R., Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102. — P. 575–580.
24. Mattioli S., Pilotti V., Spangaro M. et al. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 71–78.
25. Pujol A., Grande L., Ros F. et al. Utility of inpatient 24-hour intra-esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.* — 1988. — Vol. 33. — P. 1134–1140.
26. McLauchlan G., Rawlings J.M., Lucas M.L. et al. Electrodes for 24-hour pH monitoring: a comparative study // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 935–939.
27. Emde C., Garner A., Blum A.L. Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: current status and recommendations // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 1177–1188.
28. Smit C.F., Tan J., Devriese P.P. et al. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter // *Laryngoscope.* — 1998. — Vol. 108. — P. 299–302.
29. Vincent D.A. Jr, Garrett J.D., Radionoff S.L. et al. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database // *J. Voice.* — 2000. — Vol. 14. — P. 247–254.
30. Shaker R., Milbrath M., Ren J. et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109. — P. 1575–1582.
31. Ylitalo R., Lindestad P.A., Ramel S. Symptoms, laryngeal findings and 24-hours pH monitoring in patients with suspected gastroesophagopharyngeal reflux // *Laryngoscope.* — 2001. — Vol. 111. — P. 1735–1741.