

УДК:616.333-08.17:616.24:616.248:616.21

Экстраэзофагеальные манифестации ГЭРБ

А.П. Балабанцева, И.Л. Кляритская

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ, новый алгоритм ведения

Клинические манифестации экстраэзофагеального рефлюкса

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), определяемая как наличие симптомов или повреждений, которые могут быть связаны с рефлюксом желудочного содержимого в пищевод, - одно из наиболее частых расстройств ЖКТ. Когда эффекты гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) распространяются за пределы пищевода, говорят об экстраэзофагеальном рефлюксе (ЭЭР). Эти эффекты могут быть вызваны прямым повреждающим воздействием желудочного сока на слизистую поверхность верхних (глотка, гортань, среднее ухо, придаточные пазухи носа) и нижних (трахеобронхиальное дерево) дыхательных путей.

В отличие от дистального пищевода, дыхательные пути не защищены антирефлюксными очищающими механизмами и внутренними слизистыми свойствами. Поэтому даже единичного эпизода рефлюкса, распространяющегося за пределы пищевода, может быть достаточно для появления фарингеальных, ларингеальных и респираторных симптомов и проявлений. Второй механизм, ответственный за ЭЭР, - активация в результате заброса в пищевод желудочного содержимого рефлексом, вовлекающих дыхательные пути. Как показано в нескольких обзорах [1-5], экстраэзофагеальные манифестации ГЭРБ включают в себя существенное число различных пульмональных и ЛОР-симптомов и проявлений.

Возможные экстраэзофагеальные манифестации ГЭР

Среднее ухо/евстахиева труба

- Средний отит

- Оталгия
- Астма

Нос/синусы

- Хронические синуситы

Ротовая полость

- Эрозии зубов
- Афтозные язвы
- Халитоз

Глотка/гортань

- Фарингиты
- Задние ларингиты, хронические ларингиты
- Язвы, гранулемы, узелки голосовых связок
- Ларингеальные, подгортанный стеноз
- Ларингоспазм
- Стридорозный ларингит (псевдокруп)
- Рак
- Боли в горле, избыточное отхаркивание
- Синдром постназального затекания
- Частое откашливание
- Дисфония
- Глобус

Трахеобронхиальное дерево

- Трахеобронхиты
- Хронический кашель
- Аспирационные пневмонии
- Пульмональный фиброз
- Хронический бронхит
- Бронхоэктазы

Другие

- Синдром апноэ во сне

Доказательства того, что ЛОР-расстройства или пульмоно-логическая патология являются манифестацией ЭЭР

Эпидемиологические исследования.

Если расстройства со стороны дыхательных путей связаны с ЭЭР, то совместное существование обоих состояний должно чаще встречаться по сравнению с общей популяцией, а клинические манифестации ЭЭР должны поддаваться антирефлюксной терапии. Установление корреляции между ГЭРБ и нарушениями со стороны дыхательных путей (оториноларингологическими и пульмонологическими) затруднено тем, что оба состояния широко распространены в общей популяции и предположением того, что большинство больных с рефлюкс-зависимыми ЛОР-манифестациями не сообщают о таких классических симптомах как изжога и регургитация [1, 6, 7]. Тем не менее, в исследовании типа случай-контроль, при котором сравнивались 101 366 пациентов с эрозивным эзофагитом и стриктурами пищевода со 101 366 лиц контроля, было обнаружена значительная связь между эзофагитами или стриктурами и некоторыми ЛОР- и пульмонологическими расстройствами (таблица 2) [8]. Еще одно исследование типа случай-контроль у 1980 детей с ГЭРБ и 7920 лиц контроля показало схожую связь между ГЭРБ и педиатрическими ЛОР- или пульмонологическими симптомами [9]. Третье такое же исследование показало повышение риска рака гортани и глотки у пациентов с ГЭРБ (таблица 1) [10].

Механистические исследования. Несколько исследований показали, что пациенты с различными пульмонологическими и ЛОР-манифестациями имеют более высокую распространенность

Табл. 1

ЛОР-расстройства и пульмонологические нарушения, ассоциирующиеся с эзофагитами или стриктурами у взрослых, и с ГЭР у детей

	Отношение шансов	95% доверительный интервал
ЛОР-расстройства у взрослых [8,10]		
Стеноз гортани	2.10	1.53–2.63
Дисфония	2.02	1.12–3.65
Синусит	1.81	1.18–2.80
Фарингит	1.60	1.51–1.70
Рак гортани	1.48	1.15–1.89
Пульмонологические расстройства у взрослых [8]		
Астма	1.51	1.43–1.59
Легочный фиброз	1.36	1.25–1.48
Ателектаз	1.31	1.23–1.40
Хронический бронхит	1.28	1.22–1.34
Бронхоэктазы	1.26	1.09–1.47
ХОБЛ	1.22	1.16–1.27
Пневмония	1.15	1.12–1.18
Экстраэзофагеальные рефлюксные расстройства у детей [9]		
Ларингит	2.6	1.2–5.6
Синусит	2.3	1.7–3.2
Пневмония	2.3	1.8–2.9
Бронхоэктазы	2.3	1.1–4.6
Астма	1.9	1.6–2.3

ГЭРБ. Наиболее убедительными доказательствами ЭЭР является обнаружение компонентов желудочного сока супраэзофагеально. Одновременное падение пищевого рН менее 4 при проксимальном или гипофарингеальном, а также при диастальном рН-мониторинге, является весомым аргументом в пользу ЭЭР. Этому также способствует выявление таких не прямых механизмов как рефлекторно-опосредованные экстраэзофагеальные изменения вследствие растяжения или патологического воздействия кислоты на дистальный пищевод. В таких случаях временная ассоциация между рефлюксными эпизодами в дистальном пищеводе и экстраэзофагеальными симптомами дают наиболее убедительные доказательства причинной связи. Кроме этих механистических исследований, ответ на антирефлюксную терапию при пульмонологических или ЛОР-расстройствах также является сильным аргументом в пользу их причинной связи с ГЭРБ.

Астма. Ассоциация между астмой и ГЭР изучалась достаточно интенсивно и хорошо показана в недавнем обзоре Harding [3]. Согласно данным литературы, патологический ГЭР может быть найден у 30-80% пациентов с астмой [11]. С другой стороны, пациенты с эзофагитом более часто имеют астму, чем пациенты без эзофагита (таблица 2) [8]. Хотя ГЭР может потенциально обострять астму, причинно-следственные взаимоотношения между ними еще далеко не установлены. Микроаспирация желудочной кислоты и усиление гиперчувствительности дыхательных путей вследствие ее заброса в пищевод и экстраэзофагеально может быть потенциальным триггером для астмы [11]. Наоборот, известно, что такие эффек-

тивные противоастматические препараты как β_2 -агонисты и пероральные кортикостероиды могут усиливать ГЭР [2]. Немало обзоров сообщали о положительных эффектах медикаментозной и хирургической антирефлюксной терапии на течение и исходы астмы [12,13]. Однако результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований высокого методологического качества, исследовавших эффекты медикаментозного лечения ГЭРБ на течение астмы, и обобщенные в Кокрановском систематическом обзоре [14], не показали постоянного и стойкого улучшения функции легких, симптомов астмы (в том числе, ночных) или уменьшения применения противоастматических средств при одновременном медикаментозном противорефлюксном лечении (с помощью H2-гистаминоблокаторов и ингибиторов протонной помпы). Тем не менее, эти же авторы заключили, что определенные избранные подгруппы астматиков могут получать преимущества от проведения антирефлюксной терапии, и что необходимы дальнейшие высококачественные клинические исследования.

Хронический кашель

Многие пациенты с хроническим кашлем не имеют изжоги или регургитации и поэтому у них ГЭРБ клинически протекает латентно. После астмы и синуситов ГЭРБ рассматривается как третья ведущая причина хронического кашля, на которую приходится около 20% всех случаев [15,16]. Другие причины хронического кашля включают в себя курение, бронхолегочная патология, определяемая при рентгенографии легких, прием ингибиторов АПФ, воздействие раздражителей окружающей среды и хронический бронхит. К тому же,

астма, эозинофильный бронхит, риносинуситы и синдром постназального затекания должны быть исключены или вылечены. Тем не менее, при кашле, связанном с астмой, не реагирующим на противоастматическую терапию, при кашле, связанном с эозинофильным бронхитом, не отвечающим на ингаляционные системные глюкокортикостероиды, при кашле, связанном с риносинуситами или синдромом постназального затекания, не отвечающими на лечение H1-антагонистами первой генерации, должен быть заподозрен ГЭРБ-зависимый кашель [11].

Большинство исследований, в которых изучалась эффективность антирефлюксной терапии антацидами, H2-гистаминоблокаторами и/или прокинетиками в сочетании с модификацией образа жизни, были неконтролируемыми и проводились на небольшом числе больных (от 9 до 28 пациентов), хотя и сообщали о разрешении кашля у 70-1000% больных через 90-179 дней [11]. Два рандомизированных контролируемых исследования, проведенные у пациентов с патологическим воздействием кислоты на пищевод (по данным рН-мониторинга), продемонстрировали достоверное превосходство омепразола по сравнению с плацебо в облегчении ГЭРБ-зависимого кашля [17,18].

ЛОР-манифестации ЭЭР. Существует достаточно доказательств того, что ГЭРБ является причиной или фактором риска нескольких ЛОР-манифестаций. Этот феномен известен как ЭЭР, супраэзофагеальный рефлюкс, ларингофарингеальный рефлюкс, гастроэзофаголарингеальный рефлюкс. Наиболее частыми ГЭРБ-зависимыми ЛОР-расстройствами являются хронический ларингит, а также, согласно полученным недавно доказательствам, хронический синусит и средний отит. ЛОР-симптомы, часто связанные с ГЭРБ, включают в себя также охриплость голоса, кашель, глобус, боли в горле, чрезмерное откашливание и отхаркивание, постназальное затекание, запах изо рта. Реже встречаются такие ларингофарингеальные расстройства как пароксизмальный ларингоспазм, поверхностная ulcerация и гранулемы, гортанный и подглоточный стеноз, карцинома глотки и гортани [1-4]. Подсчитано, что около 10% ЛОР-пациентов могут иметь расстройство или симптомы, связанные с ГЭРБ [2]. Персистирующие боли в горле и хронические ларингиты ассоциируются с ГЭРБ не менее, чем в 60% случаев [4]. Глобус, определяемый как чувство кома в горле, может быть вызван ГЭРБ более чем у 50% больных [4,7].

Ларингеальные расстройства

Ранние экспериментальные исследования показали, что повторяющееся воздействие желудочного сока на заднюю стенку гортани приводит к ее прогрессирующему воспалению, контакт-

ной ulcerации и, в итоге, - к развитию гранулем [19]. Наиболее частые ларингеальные расстройства, связанные с ГЭРБ, вовлекают заднюю стенку гортани и включают в себя отек и эритему слизистой, покрывающую черпаловидные хрящи, межчерпаловидные пространства и также часто – заднюю треть голосовых связок (задний ларингит). Еще до недавнего времени эти признаки рассматривались как клинические критерии «рефлюкс-ларингита». Была предложена шкала рефлюксных признаков, в соответствии с которой некоторые авторы документировали эффективность лечения ларингеальных расстройств, связанных с ГЭРБ [20]. Тем не менее, другие исследователи сомневались в специфичности этих ларингеальных признаков. Симптомами, которые наиболее часто ассоциируются с хроническим ларингитом, являются охриплость голоса, кашель, глобус, боли в горле, чрезмерное образование слизи и постназальное затекание [2,21,22]. Однако, даже у пациентов с такими симптомами, у которых при ларингоскопии никаких изменений не находили, внутрипищеводный рН-мониторинг и верхняя эндоскопия нередко фиксировали наличие ГЭРБ [1,23].

Несколько обсервационных исследований продемонстрировали высокую распространенность ГЭРБ и улучшение симптоматики возможного рефлюкс-ларингита под влиянием антирефлюксной терапии у 60-100% пациентов [1,24]. Схожие результаты были получены для контактных гранул и приобретенного подглоточного стеноза [25,26]. Рандомизированные контролируемые исследования у таких пациентов мало численны и охватывают небольшое число больных. В исследовании, проведенном El-Serag и соавт. [27] шесть из 12 пациентов (50%), получавших лансопразол в дозе 30 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, имели полное разрешение ларингеальных симптомов по сравнению с только одним из 10 пациентов (10%) в группе плацебо ($p=0.04$). В двух других РКИ у пациентов, отобранных на основании патологических результатов гипофарингеального рН-мониторинга, ларингеальные симптомы улучшались схожим образом и в экспериментальной группе (высокие дозы ИПП), и в группе плацебо. Был сделан вывод, что при лечении рефлюкс-эзофагита имеет место выраженный плацебо эффект, и что преимущества длительного применения ИПП у таких больных не доказаны [22,28].

Недавние дополнения к экстраэзофагеальным манифестациям ГЭРБ.

Хронические синуситы

Как и ГЭРБ, хронические синуситы являются частой клинической патологией. Из нескольких обсервационных исследований получены серьезные доказательства того, что хронические синуситы у взрослых и детей часто ассоцииро-

ваны с ГЭРБ, и что такие пациенты положительно реагируют на медикаментозную антирефлюксную терапию. ГЭРБ и ЭЭР могут вносить свой вклад в патогенез хронических синуситов, вызывая воспаление, синусоназальную обструкцию и нарушение дренажа синусов [29].

Средний отит

Средний отит с выпотом – широко распространенное состояние и одна из наиболее частых причин потери/ухудшения слуха у детей. В одном из исследований Tasker и соавт. сообщили о высоких концентрациях (в 1000 раз превышающих сывороточный уровень) пепсина/пепсиногена в образцах выпота из среднего уха у 59 из 65 детей со средним отитом [30]. Авторы сделали вывод, что рефлюкс желудочного сока в среднее ухо может быть первичным фактором в инициации среднего отита у детей. В других исследованиях у взрослых проспективно изучалось сочетанное течение ГЭРБ и хронического среднего отита или хронического рефрактерного чувства давления в ухе. У всех пациентов наличие ГЭРБ подтверждалось эндоскопически (наличие рефлюкс-эзофагита) и рН-метрически (патологические отклонения). Назначение пациентам ИПП привело к прекращению выделений из уха и ощущения заложенности в ушах через 11 и 4 недели соответственно [31,32]. Это исследование подтвердило, что ГЭРБ может являться непосредственной причиной патологии среднего уха как у взрослых, так и у детей. К сожалению, РКИ, оценивающих эффекты антирефлюксной терапии, пока явно недостаточно.

Чрезмерное образование слизи и синдром постназального затекания. Предполагалось, что чрезмерное образование слизи может быть манифестацией ГЭР, хотя формальных доказательств было мало [21,33,34]. В одном из исследований оценивалось распространенность ГЭР и дуодено-гастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) у 59 сопоставимых пациентов с указанными состояниями. Около половины пациентов имели постназальное затекание слизи из носоглотки, а диагноз патологического ГЭР был эндоскопически рН-метрически подтвержден у 75% больных. После 4 недель лечения ИПП у большинства больных было отмечено улучшение, а 61% из них стали асимптоматичными. Патологический ДГЭР отмечался у 56% пациентов, у которых горловая слизь была не прозрачной, а имела желтоватый оттенок и содержала желчные кислоты. Авторы сделали вывод. Что необъяснимое избыточное образование и отхождение слизи желтого цвета может быть признаком возможного ДГЭР [35]. К сожалению, ни одного РКИ, оценивающего эффективность антирефлюксной терапии при этой проблеме нет.

Пароксизмальный ларингоспазм

Пароксизмальный ларингоспазм, определяется как продолжительное и сильное смыкание голосовых связок. Которое приводит к закрытию голосовой щели и обструкции дыхательных путей и обусловлено вагусными рефлексными стимулами, потенциально включающие в себя желудочную кислоту. Клинически проявляется чувством острого удушья на уровне гортани, эпизодами апноэ и афонии. Большое количество описаний серий случаев предполагает возможную связь между пароксизмальным ларингоспазмом и ГЭРБ, в некоторых работах приводятся положительные эффекты антирефлюксной терапии [36-39], хотя расширенных проспективных наблюдений явно недостаточно.

В одном из исследований оценивалась роль ГЭР у 35 сопоставимых пациентов с пароксизмальным ларингоспазмом. ГЭРБ при помощи эндоскопии и рН-мониторинга был установлен у 94% больных. У части пациентов ларингоспазм возникал во время исследований, у других – временная связь между возникновением ларингоспазма и эпизодами ГЭР также была подтверждена. У пациентов с более частыми эпизодами ларингоспазма значительно чаще обнаруживались диафрагмальные грыжи, более длительную дистальную и проксимальную экспозицию кислоты в пищеводе, а также более высокую частоту патологического ДГЭР. При назначении ИПП и модификации образа жизни ларингоспазм в течение 6 недель исчез у всех больных. Данное исследование не только подтвердило роль ГЭР в патогенезе ларингоспазма, но также и предположило, что ларингоспазм у взрослых с ненарушенной мобильностью голосовых связок является типичным, хотя и часто нераспознанным экстраэзофагеальным проявлением ГЭРБ [40]. РКИ по изучению эффективности антирефлюксной терапии при ларингоспазме пока недостаточно.

Хронический кашель

Подобно патофизиологии ГЭРБ-ассоциированной астмы, ГЭРБ-ассоциированный кашель может быть вызван пищеводабронхиальным кашлевым рефлексом и микроаспирацией. Однако, поскольку кашель ассоциируется с повышением интраабдоминального давления, он сам по себе может провоцировать рефлюкс. В одном из исследований, при котором проводилась одновременная рН-метрия и манометрия, позволяющая точно зафиксировать момент кашля, было показано, что можно точно разделить больных, у которых ГЭР предшествовал кашлю, и тех, у которых ГЭР сопровождал приступы кашля или возникал сразу после них [41,42].



Ведение больных с экстраэзофагеальными манифестациями ГЭРБ

Традиционный (классический) алгоритм ведения.

Большинство руководств и обзоров рекомендуют эмпирическое назначение двойных доз ИПП на протяжении, по меньшей мере, 3 месяцев как первичную диагностическую и лечебную стратегию у большинства больных с подозреваемыми экстраэзофагеальными манифестациями ГЭРБ. Эта стратегия рекомендуется для применения у части больных с астмой, которые рефрактерны к традиционной бронхолитической и противовоспалительной терапии, а также больных с возможным рефлюкс-индуцированным кашлем и рефлюкс-индуцированными ларингеальными расстройствами [2,5,11,43]. Тем пациентам, которые не отвечают на эмпирическое 3-месячное лечение, на фоне продолжения терапии рекомендуется проведение 24-часового рН-мониторинга (рис.1).

Наиболее чувствительным тестом для демонстрации патологического кислотного рефлюкса является измерение внутрипищеводного рН на расстоянии 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера. Некоторые исследователи использовали двойной рН-мониторинг, при котором второй зонд устанавливался ниже верхнего пищеводного сфинктера для фиксации супраэзофагеального рефлюкса как причины пульмональных или ЛОР-расстройств [44-46]. Хотя начальные исследования показали, что гипотарингеальный рН-мониторинг кислотного рефлюкса является более чувствительным тестом для идентификации пациентов с ГЭРБ-индуцированными ЛОР-расстройствами, эта методика связана с существенными техническими затруднениями и пока не может применяться широко [47,48].

Применение классического алгоритма

обосновывается несколькими предположениями. Во-первых, предполагается, что ответ на терапию ИПП у больных с экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ требует применения более высоких доз и более продолжительного лечения по сравнению с классической ГЭРБ. В основном эти данные основываются на открытых наблюдательных исследованиях, показавших, что пищеводные проявления поддаются лечению быстро, в то время как заживление ларингитов отмечается только после первых 8 недель лечения [21,49]. Контролируемых исследований по этому вопросу недостаточно. Имеются всего 2 небольших РКИ, изучавших высокие дозы ИПП и показавших разрешение ларингита через 3 месяца [18] и уменьшение хронического кашля через 8-16 недель [27].

Во-вторых, предполагается, что рН-мониторинг на высоких дозах ИПП является оптимальным путем для демонстрации особенностей ГЭРБ у пациентов, плохо реагирующих на первичное стандартное лечение. Установлено, что примерно у 50% пациентов с персистирующим эзофагитом или рефлюксными симптомами, несмотря на применение стандартных доз ИПП, рефлюкс кислоты сохраняется [50-53]. Только в одном исследовании была описана небольшая группа больных с ларингитом, которые были рефрактерны к применению 80 мг омепразола [54].

И, наконец, приведенный алгоритм не требует проведения диагностической эндоскопии пищевода. Это связано с тем, что частота обнаружения какой-либо патологии в пищеводе при эндоскопии у больных с ЭЭР низкая, хотя эти предположения основаны на исследованиях с небольшим количеством пациентов или на не совсем точных диагностических исследованиях, таких как контрастная рентгеноскопия пищевода [1,6,45,55,56].

Новые данные о диагностике и лечении ЭЭР

Рис.1. Традиционный алгоритм ведения больных с экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ

В последние годы специфичность ларингоскопических находок и их оценка с помощью существующей рефлюксной оценочной шкалы пересмотрена. Клинические исследования показали, что многие пациенты с ларингеальными симптомами не отвечают на антирефлюксную терапию и не имеют патологического рефлюкса при пищеводном или гипотарингеальном рН-мониторинге. В одном из исследований было показано, что большинство (86%) из 105 здоровых добровольцев имели один или более ларингоскопических симптомов, включенных в оценочную рефлюксную шкалу, а некоторые из симптомов встречались с частотой порядка 70%, позволяя поставить диагноз ГЭРБ [57]. В РКИ, проведенном Vaezi и соавт., менее 30% из 145 пациентов с возможным симптомным «рефлюкс-ларингитом» имели патологические результаты первичного рН-мониторинга, а наличие ларингеальных признаков или симптомов не коррелировало патологическими значениями рН [58]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для более детальной и подробной характеристики популяции ЛОР-пациентов с ЭЭР.

Предположение о том, что экстраэзофагеальные симптомы и расстройства менее быстро и менее полно отвечают на кислотоснижающую терапию также поставлено под вопрос в результате нескольких наблюдательных исследований. Так, в одном из неконтролируемых исследований при лечении ИПП 405 сопоставимых пациентов с возможными ГЭРБ-зависимыми ЛОР-симптомами (хронический кашель, охриплость голоса, боли и комки в горле) и дальнейшем наблюдении за ними было показано, что уже после 4-недельного применения стандартных доз ИПП подавляющее число жалоб значительно уменьшилось у подавляющего большинства больных. Наиболее высокий и быстрый эффект отмечался у пациентов с непродуктивным кашлем [7]. Более длительных РКИ для оценки эффекта длительного применения двойных доз ИПП по сравнению с плацебо пока недостаточно, а данные нередко противоречивы [22,28].

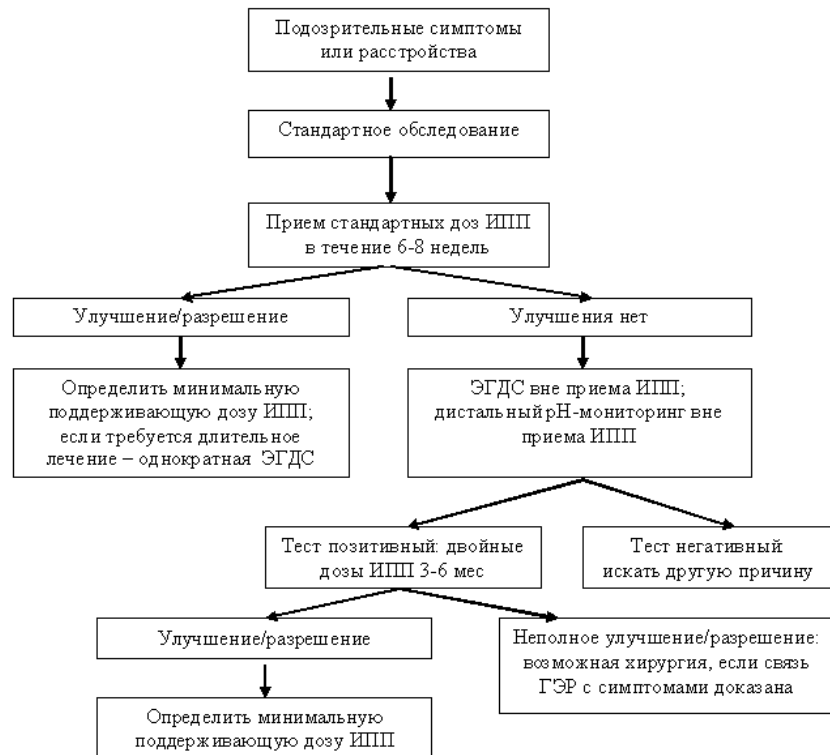
Так, в двойном слепом РКИ у 145 больных с возможным «рефлюкс-ларингитом» изучалась эффективность плацебо и эзомепразола 40 мг 2 раза в день в течение 16 недель. Каких-либо различий в ответе на лечение не было отмечено на протяжении всего исследования [58]. Наоборот, в обзоре по лечению ГЭРБ-зависимого кашля стандартными дозами ИПП значительное улучшение или полное разрешение кашля было отмечено у 38 из 44 пациентов (86%) через 4 недели, и у остальных

Рис.2. Новый алгоритм ведения больных с экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ

больных – через 8 недель [59]. Эти исследования свидетельствуют о том, что инициальная терапия ИПП может проводиться стандартными дозами ИПП более короткое время и ставит под сомнение преимущества длительного применения ИПП в качестве первичной стратегии лечения экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ.

Несколько исследований ставят под сомнение применение рН-мониторинга на фоне приема ИПП как метода подтверждения существующей ГЭРБ. Так, в одном из исследований рН-мониторинг во время приема стандартных доз ИПП показал патологические отклонения у 37% больных с типичными симптомами ГЭРБ, и только 12% имели возможную позитивную связь симптомов с ГЭР [60]. В другом предварительном исследовании Levy и соавт. обнаружили, что только 14% пациентов имеют патологические данные рН-мониторинга при лечении стандартными дозами ИПП [61]. Также Vaezi и Charbel, изучив результаты 250 рН-мониторингов у пациентов, получавших двойные дозы ИПП, обнаружили, что только 7% с типичными и 10% с атипичными симптомами ГЭРБ имели патологические отклонения [62]. Несмотря на такой низкий процент, нормальные данные рН-мониторинга не исключают рефлюкса как причины симптомов. Мониторинг желчных кислот или импедансометрия на фоне приема ИПП способны показать существование не-кислотного рефлюкса как причины персистирования симптомов у большинства пациентов типичной ГЭРБ, рефрактерной к ИПП [60,63,64]. У пациентов с ЛОР-манифестациями ГЭРБ наличие ДГЭР является предиктором неполного терапевтического ответа на применение ИПП [65].

Эти исследования свидетельствуют о том, что оценка рефлюкса во время терапии ИПП требует комбинированного мониторинга как кислотных, так и не-кислотных рефлюксов, путем применения рН- и импеданс-мониторинга или мониторинга рефлюкса желчи в пищевод. Учитывая ограниченные возможности применения этих тестов. На практике более целесообразно проводить пищеводный рН-мониторинг не на фоне лечения ИПП. У пациентов с нормальной кислотностью наличие рефлюкса и временные взаимоотношения между ним и симптомами лучше подтверждаются, когда стандартный пищеводный рН-мониторинг проводится без подавления кислотообразования. Патологическое кислотное воздействие на дистальный пищевод хорошо демонстрируется, когда датчик установлен на 5 см выше нижнего пищевода сфинктера, а для исследования супраэзофагеального рефлюкса как причины ЛОР-расстройств,



некоторыми авторами предлагается применять второй рН-зонд, расположенный сразу ниже верхнего пищеводного сфинктера [44,45]. Однако в других исследованиях было показано, что последняя методика не позволяет разграничить пациентов с типичными и атипичными проявлениями ГЭРБ, и что проксимальное воздействие кислоты почти всегда зависит исключительно от наличия дистального рефлюкса [46].

Наконец, в последнее время пересмотрено и применение эндоскопии как диагностического метода. Так, при сравнительном изучении наличия и тяжести эзофагита у 405 пациентов с возможными ГЭРБ-зависимыми ЛОР-симптомами и 545 больных с типичной ГЭРБ оказалось, что частота эрозивных эзофагитов (52% против 38%; $p < 0.05$) и пептических язв (8% против 4%, $p < 0.05$) была достоверно выше у пациентов первой группы, а ответ на применение ИПП был достоверно выше у пациентов с эрозивным эзофагитом, особенно в течение первых 8 недель лечения [7].

Предлагаемый новый алгоритм ведения больных с экстраэзофагеальными манифестациями ГЭРБ (рис 2).

Диагностические и лечебные мероприятия у больных с ЛОР-манифестациями ГЭРБ должны учитывать приведенные выше данные. Если стандартное ЛОР- или пульмонологическое обследование не показывает каких-либо явных причин, может быть заподозрен ЭЭР. В таких случаях начальной стратегией лечения должно являться краткосрочное назначение стандартных

доз ИПП в сочетании с модификацией образа жизни, как при типичной ГЭРБ. Это позволит избежать длительного применения высоких доз ИПП в случаях, когда наличие ГЭРБ точно не доказано и диагноз основывается только на основании атипичных симптомов и сомнительных ларингеальных находок. В случае адекватного терапевтического ответа при необходимости дозы ИПП могут постепенно быть снижены до минимальных поддерживающих [73].

У тех пациентов, кто нуждается в поддерживающей терапии, должна быть проведена однократная эндоскопия для исключения пищевода Барретта. У пациентов, которые адекватно не отвечают на применение стандартных доз ИПП, целесообразно их прием прекратить и провести эндоскопическое исследование, желательно через 4 недели [74]. Наличие эрозивного эзофагита будет подтверждать диагноз ГЭРБ, хотя такая ситуация будет присутствовать менее, чем в половине всех случаев [7, 66–72]. У эндоскопически-негативных пациентов должен проводиться пищеводный рН-мониторинг, также вне приема ИПП, который может подтвердить патологическое кислотное воздействие. Такой подход позволяет повысить диагностическую информативность эндоскопии при экстраэзофагеальных манифестациях и избежать низкой информативности рН-мониторинга, проводимого на фоне приема ИПП [7,60-64]. В будущем, по мере широкого распространения, у таких больных может быть применен альтернативный подход, заключающийся в комбинированном использовании рН-мониторинга и импедансометрии на фоне лечения ИПП.

У пациентов с нормальными данными рН-мониторинга должны быть исключены другие возможные причины. У больных с патологическими данными рН-мониторинга доза ИПП должна быть увеличена и терапия продлена на 3 и более месяцев. Антирефлюксная хирургия может проводиться у пациентов с хорошим терапевтическим ответом на ИПП, требующим их длительного постоянного применения, или у пациентов с недостаточным ответом на ИПП, у которых доказана связь между рефлюксом и имеющимися симптомами или повреждениями.

Литература

- 1 Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis* 1997;8:75–89.
- 2 Wong RK, Hanson DG, Waring PJ, et al. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8 suppl):S15–S22.
- 3 Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003;115(suppl 3A):39S–44.
- 4 Vaezi MF. Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions: experimental and clinical evidence. *Am J Med* 2003;115(suppl 3A):97S–104.
- 5 Malagelada JR. Review article: supra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(suppl1):43–8.
- 6 Ossakow SJ, Elia G, Bogdasarian R, et al. Oesophageal reflux and dysmotility as the basis of persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:387–92.
- 7 Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, et al. The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose and throat symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1419–26.
- 8 El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:755–60.
- 9 El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurological defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294–9.
- 10 El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2013–18.
- 11 Harding SM. Pulmonary complications of gastroesophageal reflux. In: Castell DO, Richter JE, eds. *The esophagus*, 4th, edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:530–45.
- 12 Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275–83.
- 13 Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999;116:766–74.
- 14 Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001;56:198–204.
- 15 Irwin RS, Madison JM. Anatomic diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000;108(suppl 4A):126S–30.
- 16 D'Urzo A, Jugonic P. Chronic cough. Three most common causes. *Can Fam Physician* 2002;48:1311–16.
- 17 Ours TM, Kavaru MS, Schilz RJ, et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131–8.
- 18 Kiljander TO, Salomaa ERM, Hietanen EK, et al. Chronic cough and gastroesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633–8.
- 19 Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968;78:1941–7.
- 20 Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001;111:1313–17.
- 21 Hanson DG, Kamel PL, Kabrila PJ. Outcomes of anti-reflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:550–5.
- 22 Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147–51.
- 23 Smit CF, van Leeuwen JA, Mathus-Vliegen LM, et al. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:827–30.
- 24 Delahunty JE. Acid laryngitis. *J Laryngol Otol* 1972;86:335–42.
- 25 Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:441–6.
- 26 Jindal JR, Milbrath MM, Shaker R, et al. Gastroesophageal reflux disease as a likely cause of "idiopathic" subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:186–91.
- 27 El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979–83.
- 28 Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF, et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:462–7.
- 29 Loebl T, Smith TL. Chronic sinusitis and gastroesophageal reflux: are they related? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:18–20.
- 30 Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, et al. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* 2002;112:1930–4.
- 31 Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol* 2001;22:447–50.
- 32 Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Prospective study on the incidence of chronic ear complaints related to gastroesophageal reflux and on the outcome of antireflux therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:933–8.
- 33 Noordzij JP, Khidr AK, Desper E, et al. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 2002;112:2192–5.
- 34 Toobill RJ, Kahn JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997;103(suppl 5A):100S–6.
- 35 Poelmans J, Tack J, Feenstra L. The role of (duodeno)esophagopharyngeal reflux in chronic unexplained excessive throat phlegm. *Dig Dis Sci* 2005;50:824–32.
- 36 Bortolotti M. Laryngospasm and reflex central apnoea caused by aspiration of refluxed gastric content in adults. *Gut* 1989;30:233–8.
- 37 Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1996;106:1502–5.
- 38 Maceri RM, Zim S. Laryngospasm: an atypical manifestation of severe gastroesophageal reflux disease (GERD). *Laryngoscope* 2001;111:1976–9.
- 39 Morrison M, Rammage L, Emmani AJ. The irritable larynx syndrome. *J Voice* 1999;13:447–55.
- 40 Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Paroxysmal laryngospasm: a typical but underrecognized supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2004;49:1868–74.
- 41 Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24-hour ambulatory pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449–54.
- 42 Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:160–7.
- 43 Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. *Am J Med* 2003;115(suppl 3A):65S–71.
- 44 Jacob P, Kabrila PJ, Herzog G. Proximal esophageal pH-metry in patients with "reflux laryngitis." *Gastroenterology*, 1991;100:305–10.
- 45 Sataloff RT, Castell DO, Katz PO, et al. *Reflux laryngitis and related disorders*. San Diego: Singular Publishing Group, 1999.
- 46 Cool M, Poelmans J, Koek G, et al. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2317–23.
- 47 Champion GL, Richter JE. Atypical presentations of gastroesophageal reflux disease: chest pain, pulmonary and ear, nose, throat manifestations. *Gastroenterologist* 1993;1:18–33.
- 48 Kabrila PJ, Ergun GA. Otolaryngologic manifestations of GERD. In: Richter JE, eds. *Ambulatory esophageal pH monitoring: a practical approach and clinical applications*, 2nd edn. New York: Igaku-Shoin, 1997:133–48.
- 49 Kamel PL, Hanson D, Kabrila PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994;96:321–6.
- 50 Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM. Combined gastric and esophageal 24-hour pH monitoring and esophageal manometry in patients with reflux disease resistant to treatment with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:485–95.
- 51 Fass R, Mackel C, Sampliner RE. 24-hour pH monitoring in symptomatic patients without erosive esophagitis who did not respond to antireflux treatment. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:97–9.
- 52 Holloway RH, Dent J, Narielvala F, et al. Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole. *Gut* 1996;38:649–54.
- 53 Katzka DA, Paoletti V, Leite L, et al. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2110–13.
- 54 Bong DI, Sataloff RT, Castell DO, et al. Gastroesophageal reflux laryngitis resistant to omeprazole therapy. *J Voice* 1995;9:205–11.
- 55 Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Laryngoscope* 1991;101(suppl):1–78.
- 56 Koufman JA, Belafsky P, Bach K, et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002;112:1606–9.
- 57 Hicks DM, Ours TM, Abelson TL, et al. The prevalence of laryngopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002;16:564–79.
- 58 Vaezi M, Richter J, Stasney CR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux. *Gastroenterology* 2004;126:A22.
- 59 Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123:679–84.
- 60 Tack J, Koek G, Demedts I, et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to proton pump inhibitors: acid reflux, bile reflux or both? *Am J Gastroenterol* 2004;99:981–8.
- 61 Levy AH, Bamvait KS, DiMarino AJ, et al. Utility of twenty-four hour esophageal pH monitoring in patients with persistent symptoms on PPI therapy. *Gastroenterology* 2004;126:A19.
- 62 Vaezi MF, Charbel S. On-therapy pH monitoring: Usually recommended but should we do it? *Gastroenterology* 2004;126:A82.
- 63 Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599–606.
- 64 Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour impedance and pH monitoring (24-hr Imp-pH) in the evaluation of GERD patients with persistent symptoms despite bid proton pump inhibitors (PPI): A multicenter study. *Gastroenterology* 2004;126:A324.

- 65 Poelmans J, Tack J, Sifrim D, et al. Role of bile reflux in patients with gastroesophageal reflux-related ENT symptoms. *Neurogastroenterology* 1999;11:A281.
- 66 Wiener GJ, Copper JB, Wu WC, et al. Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux (GER)? An ambulatory 24-hour pH study. *Gastroenterology* 1986;90:A1691.
- 67 Ossakow SJ, Elta G, Bogdasarian R, et al. Esophageal reflux and dysmotility as the basis of persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:387-92.
- 68 Batch AJG. *Globus pharyngeus* (part 1). *J Laryngol Otol* 1988;102:152-8.
- 69 McNally PR, Maydonovic CL, Prosek RA, et al. Evaluation of gastroesophageal reflux as a cause of idiopathic hoarseness. *Dig Dis Sci* 1989;34:1900-4.
- 70 Ness J, Sontag S, Schnell T. Prevalence of gastroesophageal reflux (GER) in consecutive patients with hoarseness. *Gastroenterology* 1992;102:A134.
- 71 Tauber S, Gross M, Issing WJ. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2002;112:879-86.
- 72 Koufman JA, Belafsky P, Bach K, et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002;112:1606-9.
- 73 Poelmans J, Feenstra L, Tack J, et al. Determinants of long-term outcome of patients with reflux-related ENT symptoms. *Dig Dis Sci* 2005 (in press).
- 74 Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety.

Екстраезофагеальні маніфестації ГЕРБ

Г.П. Балабанцева, І.Л.Кляритська

У статті запропоновані: нові дані про діагностику і лікування екстраезофагеального рефлюксу, новий алгоритм ведення хворих.

Extraesophageal demonstration GERD

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva.

In the article: New data on the diagnosis and treatment extraesophageal reflux, a new algorithm for managing patients.