

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова

Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease

I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, Rabotyagova Yu.S.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: атипичные симптомы ГЭРБ, проксимальный рефлюкс, рН-импедансометрия.

Резюме

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова

В статье представлены особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), позволяющие своевременно установить диагноз даже при отсутствии типичных симптомов, а также современные подходы к терапии экстраэзофагеальных проявлений рефлюксной болезни.

ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений. В настоящее время имеется много новых клинических данных, совершенствуются методы диагностики и терапии ГЭРБ, однако внепищеводные проявления рефлюксной болезни, по-прежнему, остаются крайне сложной проблемой. Характерной особенностью внепищеводных симптомов ГЭРБ является их рефрактерность к традиционному лечению. При устранении рефлюкса многие из этих явлений проходят самостоятельно и легко поддаются медикаментозной коррекции. В статье описаны легочные, кардиальные, оториноларингологические маски ГЭРБ, а также представлены возможности их диагностики. С позиций доказательной медицины, подробно рассмотрены современные немедикаментозные и медикаментозные методы лечения ГЭРБ, включающие применение антисекреторных препаратов, прокинетики, антацидов и альгинатов.

Ключевые слова: атипичные симптомы ГЭРБ, проксимальный рефлюкс, рН-импедансометрия.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krivy@mail.ru

Работягова Юлия Сергеевна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: uliyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7

Abstract.

Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease.

I.L. Kiliaritskaia, V.V. Krivy, Rabotyagova Yu.S.

The article presents the clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD), allowing early diagnosis even in the absence of typical symptoms, and current approaches to therapy of atypical manifestations of reflux disease. GERD is a chronic relapsing disease characterized by spontaneous or regularly repeated throwing of gastric and / or duodenal contents into the esophagus, which leads to damage to the distal esophagus with the development of erosive-ulcerative, catarrhal and / or functional disorders in it. Currently, there is a lot of new clinical data, diagnostic methods and therapy for GERD are being improved, however, extra-esophageal manifestations of reflux disease are still an extremely difficult problem. A characteristic feature of extra-esophageal symptoms of GERD is their refractoriness to conventional treatment. With the elimination of reflux, many of these phenomena pass on their own and are easily amenable to medical correction. The article describes pulmonary, cardiac, otorhinolaryngological masks of GERD, and also presents the possibilities of their diagnosis. The modern non-medical and medical methods of treatment of GERD, including the use of antisecretory drugs, prokinetics, antacids and alginates, are examined in detail.

Keywords: atypical symptoms of GERD, proximal reflux, pH-impedancemetry.

В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с патологией других органов и систем, в связи с чем, помимо типичных симптомов этого заболевания, выделяют целый спектр «нетипичных» или внепищеводных проявлений ГЭРБ, в числе которых обсуждаются [1]: бронхолегочные (бронхиальная астма, аспирационные пневмонии, идиопатический легочный фиброз); отоларингологические (хронический ларингит, который может в ряде случаев осложняться ларингоспазмом, стенозом гортани, развитием полипов или гранулем голосовых складок, хронический фарингит, синуситы, рецидивирующий средний отит).

Внепищеводные проявления подразделяются на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена (кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии зубной эмали), и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит). Но перечень заболеваний, в этиологии которых гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) может играть ведущую роль, безусловно более широк (табл. 1) [2].

Продолжается дискуссия о возможных механизмах развития внепищеводных симптомов, индуцированных ГЭР. В рамках наиболее аргументированной теории повреждения ротоглотки, гортани и бронхиального дерева вследствие прямого контакта желудочного рефлюктата с ближайшими к пищеводу структурами, еще требуется определить объем кислого ГЭР, способного вызывать внепищеводную патологию, и уточнить роль в её развитии слабых и слабощелочных (пепсин или желчь) компонентов. Высказано предположение, что для поражения структур, находящихся выше верхнего пищевода сфинктера, из-за отсутствия защитных механизмов, присущих слизистой оболочке

(СО) пищевода, достаточно небольшого, даже физиологического воздействия кислоты. Исследуется механизм нейрогенной стимуляции или гиперчувствительности этих структур вследствие активации нейронов, вызывающих бронхоконстрикцию и сенсibiliзацию ларингофарингеального эпителия и эпителия дыхательных путей из-за растяжения пищевода рефлюксом [2, 3].

Открытым остается вопрос разработки диагностических алгоритмов для верификации внепищеводных проявлений, особенно при их полиэтиологичности или возникновении на фоне сопутствующих заболеваний, когда до назначения терапии, лечащему врачу по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и внутрипищеводной суточной pH-метрии, необходимо определить, является ли ГЭРБ основным источником жалоб пациента.

Диагностические тесты и проблемы, связанные с установлением причинно-следственной связи ГЭР и внепищеводных проявлений ГЭРБ

На настоящий момент отсутствует «золотой диагностический стандарт», позволяющий однозначно определить взаимосвязь внепищеводных симптомов с ГЭРБ. Диагностические тесты, применяемые для исследований у таких пациентов (табл. 2), не всегда имеют достаточную чувствительность и/или специфичность, ограничивая практикующего врача в дальнейших терапевтических рекомендациях. Тем не менее, их применение, особенно в комбинации, необходимо для подтверждения или опровержения внепищеводного характера симптомов.

Применение в этой ситуации рентгеноскопии с пассажем бария по пищеводу и желудку не имеет практического значения из-за её низкой чувствительности в диагностике ГЭРБ и ограничено преимущественно исследованием причин дисфагии,

размеров и типов диафрагмальных грыж.

Ларингоскопия

Ларингоскопия является важным методом диагностики внепищеводных проявлений ГЭР, позволяющим верифицировать такие признаки выраженного воспаления СО гортани, как гипертрофия задней комиссуры, эритема/гиперемия, отек голосовых связок, диффузный отек гортани, грануляции/гранулемы, рассматриваемые в отоларингологической практике как основные, тесно ассоциированные с ГЭР, диагностические критерии ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР). Однако эти изменения достаточно часто могут наблюдаться у пациентов, вообще не предъявляющих жалоб, а их верификация при осмотре зависит от уровня подготовки специалистов [4].

На основании данных ларингоскопии в 2001 г. была разработана специальная шкала «рефлюксных признаков» (ШРП), которая включала 8 характерных ларингоскопических симптомов с общей оценкой их тяжести от 0 до 26 баллов, представленных в табл. 3 [5].

Наличие более 7 баллов, по данным разработчиков ШРП, положительно коррелировало с результатами суточной внутрипищеводной рН-метрии и позволяло предполагать наличие ЛФР. Однако недавнее исследование Rosen R. et. al. (2017) ставит под сомнение клиническую значимость этой методики, отмечая её неэффективность при диагностике высокого ГЭР и сильную зависимость результатов оценки от уровня подготовки ЛОР-врача [6].

Поэтому, при выявлении изменений гортаноглотки на ларингофарингоскопии, необходимо помнить, что они имеют достаточно низкую прогностическую ценность для определения ГЭР как причины внепищеводных симптомов, а их использование в качестве единственного диагностического критерия внепищеводных проявлений ГЭРБ может приводить к гипердиагностике и постановке ошибочного диагноза. К тому же, до сих пор недостаточно изучена диагностическая ценность использования в качестве критериев постановки ГЭРБ таких патологических изменений гортани, как парез голосовых связок, доброкачественные образования СО и дисфония мышечного напряжения [7].

Эзофагогастродуоденоскопия

Изменения СО пищевода, характерные для ГЭРБ, выявляемые при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), сложно соотносить с внепищеводными симптомами, поскольку наличие и класс эзофагита, являющегося проявлением ГЭРБ, не говорит о высоте ГЭР и забросе рефлюктата в область гортаноглотки. К тому же, на ЭГДС эзофагит обнаруживается не только у 40% пациентов с бронхиальной астмой (БА) и у 20% пациентов с первично внепищеводными симптомами, но и у более, чем 20% не предъявляющих жалоб пациентов. Его наличие, как правило, ассоциируется с низкой распространенностью

симптомов ЛФР и не является предиктором эффективности терапии ИПП при высоком ГЭР [8].

Суточная внутрипищеводная рН-метрия

Основным методом диагностики ГЭР служит рН-метрия. Исследование можно проводить как амбулаторно, так и в стационарных условиях. Суточная рН-метрия имеет очень высокую чувствительность (88–95%) в диагностике типичной ГЭРБ и, кроме того, помогает в индивидуальном подборе терапии [45–47] (УДД 1, УУР А) [9].

На данный момент разработано несколько методов диагностики ГЭР в дистальном и проксимальном отделах пищевода и гортаноглотке.

Стандартная рН-метрия с рН-зондом, расположенным в дистальном отделе пищевода, проводится для регистрации патологического кислого ГЭР и оценки взаимосвязи эпизодов ГЭР с симптомами ГЭРБ.

При использовании данной методики в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ приходится сталкиваться с рядом ограничений. Большинство симптомов, связанных с патологией гортани (например, охриплость, саднение горла, дисфония), не имеют внезапного начала, что крайне затрудняет анализ их ассоциации с ГЭР. Поэтому данное исследование более информативно при хроническом кашле и БА, но только при условии ведения пациентом подробного дневника событий с точным указанием времени возникновения жалоб. К сожалению, результаты ранее проведенных исследований с использованием акустических и манометрических устройств продемонстрировали несвоевременную регистрацию пациентами до 90% эпизодов кашля, что накладывает ограничение на использование 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии для исследования ассоциации ЛФР и БА [10]. А патологическое воздействие ГЭР на дистальный отдел пищевода, по данным рандомизированных контролируемых исследований, хотя и регистрируется у 30–50% больных БА с подозрением на ЛФР, не позволяет предсказать ответ на терапию ИПП [11]. Тем не менее, выявление патологических ГЭР при 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии у таких больных помогает в комплексной оценке внепищеводной патологии, позволяя определять симптомы, с высокой степенью вероятности ассоциированные с ГЭР.

Суточная проксимальная и глоточная рН-метрия

Данные варианты суточной рН-метрии с оценкой времени воздействия кислого ГЭР на проксимальный отдел пищевода и/или гортаноглотку, проводятся с целью регистрации прямого рефлюкс-ассоциированного повреждения бронхиального дерева и СО гортаноглотки, как причины внепищеводных симптомов. Эти исследования проводятся с использованием одного глоточного или двух пищеводных датчиков для одновременного мониторинга рН в дистальном и проксимальном отделах пищевода.

Внепищеводные проявления ГЭРБ

Ларингеальные	Фарингеальные	Легочные	Другие
Охриплость; Рефлюкс ларингит; Контактные язвы голосовых складок; Гранулемы гортани; Подскладочный стеноз гортани; Галитоз; Ларингоспазм; Ларингомалация; Крикоаритеноидная фиксация; Интубационная гранулема; Пахидермии складок гортани; Карцинома гортани.	Дисфагия; Хронический фарингит; Ощущение кома в гортани; Ценкерровский дивертикул; Кариес; Стридор.	Хронический кашель; Бронхиальная астма; Хронический бронхит; Аспирационная пневмония; Легочный фиброз; Бронхопульмональная дисплазия.	Некардиальная боль в грудной клетке; Оталгия или средний отит; Хронический синусит; Кривошея; Рефлекторная брадикардия; Внезапная детская смерть.

Табл. 2.

Диагностические методики, используемые для диагностики «высокого» рефлюкса

Ларингоскопия Эзофагогастродуоденоскопия Амбулаторная суточная внутрипищеводная рН-метрия Комбинированная амбулаторная рН-импедансометрия Перспективные методы исследования (определение пепсина слюны, импеданса слизистой оболочки)

Табл. 3.

Шкала рефлюксных симптомов

Ларингоскопические признаки	Наличие/выраженность признака в баллах
Подгортанный отек	0 (нет); 2 (есть)
Вентрикулярная облитерация	0 (нет); 2 (частичная); 4 (полная)
Эритема/гиперемия	0 (нет); 2 (локальная); 4 (диффузная)
Отек голосовых связок	0 (нет); 1 (легкая); 2 (умеренный); 3 (тяжелый); 4 (полипоидный)
Диффузный отек гортани	0 (нет); 1 (легкая); 2 (умеренный); 3 (тяжелый); 4 (обструктивный)
Гипертрофия задней комиссуры	0 (нет); 1 (легкая); 2 (умеренный); 3 (тяжелый); 4 (обструктивная)
Гранулемы или грануляции	0 (нет); 2 (есть)
Утолщение эндоларингеальной слизистой	0 (нет); 2 (есть)
Всего, баллы	0 (нет)

Однако методика изменения внутрипищеводного рН в дистальных отделах пищевода имеет ряд таких технических ограничений, как неточное и/или невоспроизводимое позиционирование зонда, артефакты, связанные с глотанием, дрейф значений рН и отсутствие общепринятых нормальных значений [12]. При анализе рН-метрических данных пищевода и гортаноглотки у здоровых добровольцев в более 90% случаев снижение рН в ларингофарингеальной области ниже 4.0 и 5.0, которое можно было расценивать как эпизод ГЭР, ассоциировалось с эпизодами глотков, и только у небольшой группы пациентов имело связь с проявлениями ГЭР и ЛФР [13].

Первоначальные положительные результаты, полученные при использовании прибора Restech Dx-pH (Houston, TX) с глоточным рН-зондом, способным регистрировать аэрозольный и жидкий кислый ГЭР, не получили подтверждения в последующих исследованиях, продемонстрировавших возникновение ЛФР без изменений сопротивления на внутрипищеводных каналах импеданса, что указывало на нерефлюксную причину снижения глоточного рН [14, 15].

Терапевтические подходы при пищеводных и внепищеводных симптомах ГЭРБ

1. Модификации образа жизни а. Снижение веса б. Приподнятый головной конец кровати в. Уменьшите количество продуктов питания, провоцирующих ГЭР (алкоголь, сода, кофеин, курение, триггерные продукты) г. Ограничение рефлюкс-индуцирующих лекарств д. Прием пищи небольшими порциями е. Исключение поздних приемов пищи
2. Лекарственная терапия а. Антациды б. Альгинаты в. Антагонисты H ₂ -рецепторов г. Ингибиторы протонной помпы д. Прокинетики е. Баклофен
3. Эндоскопические антирефлюксные процедуры а. Трансоральная безоперационная фундопликация б. Радиочастотная абляция в. Эндолюминальная передняя фундопликация
4. Хирургические вмешательства а. Фундопликация б. Линкс магнитное кольцо

Комбинированная суточная рН-импедансометрия пищевода

Использование комбинированной суточной внутрипищеводной импеданс рН-метрии считается оптимальным методом исследования ГЭР, позволяющим идентифицировать любые типы рефлюксов (кислые, слабокислые, слабощелочные) и определить степень проксимального распространения рефлюкса в пищеводе [1]. Тем не менее, её диагностическая значимость в подтверждении ассоциации между внепищеводными симптомами и эпизодами ГЭР, как на фоне терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), так и её отмены, пока не получила всесторонней оценки. В исследованиях пациентов, не ответивших на терапию ИПП, только в 30–40% случаев симптомы ассоциируются с неким рефлюксом, в 10% случаев с кислым, а у 50–60% пациентов не имеют четкой ассоциации ни с одним из типов ГЭР [16]. У пациентов с фарингеальными симптомами, включая чувство кома в горле, использование импеданса в дополнение к рН-метрии, демонстрирует небольшое повышение эффективности диагностики. Однако по данным ранее проведенных исследований, патологические изменения на импеданс рН-метрии регистрируются у около 40% пациентов с подозрением на внепищеводные симптомы, что сопоставимо с результатами, получаемыми при проведении рН-метрии [17]. Кроме того, с благоприятным исходом операций по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ ассоциируются только наличие изжоги и патологических отклонений параметров рН, тогда как при оценке параметров импеданса такой взаимосвязи не наблюдается [18].

В то же время импеданс рН-метрии имеет большее клиническое значение у пациентов с необъяснимым кашлем, особенно в комбинации с устройством для его аудиодетекции. Herregods et al. сообщили об ассоциации эпизодов кашля с предшествующими ему за 15–30 минут высокими проксимальными ГЭР, удлинением клиренса и повышением времени экспозиции кислого болюса [17]. Эти изменения могут объяснить отсутствие ответа на терапию ИПП у части пациентов, однако механизмы, приводящие к возникновению кашля при ГЭР, представляют собой более сложную последовательность, чем просто прямая временная взаимосвязь двух событий. Используя устройство детекции кашля, Smith J.A. et al. обнаружили, что у 56% пациентов с необъяснимым кашлем наблюдается положительная связь возникновения ГЭР после эпизода кашля, а единственным различием между пациентами с и без этой ассоциации было наличие в первой группе гиперчувствительности кашлевого рефлекса [20]. В дополнение, Francis D.O. et al. представили данные о том, что ГЭР может являться не единственным и не всегда ведущим фактором возникновения кашля, продемонстрировав связь между кашлем, фонацией и рефлюксом, показав, что кашель в этой ситуации может «порождать кашель». Данное исследование предоставило дополнительное подтверждение гипотезы центральной нейрональной сенсibilизации и концепции гиперчувствительности дыхательных путей при внепищеводных проявлениях ГЭРБ, что частично объясняет непредсказуемую эффективность ИПП у данных пациентов [21].

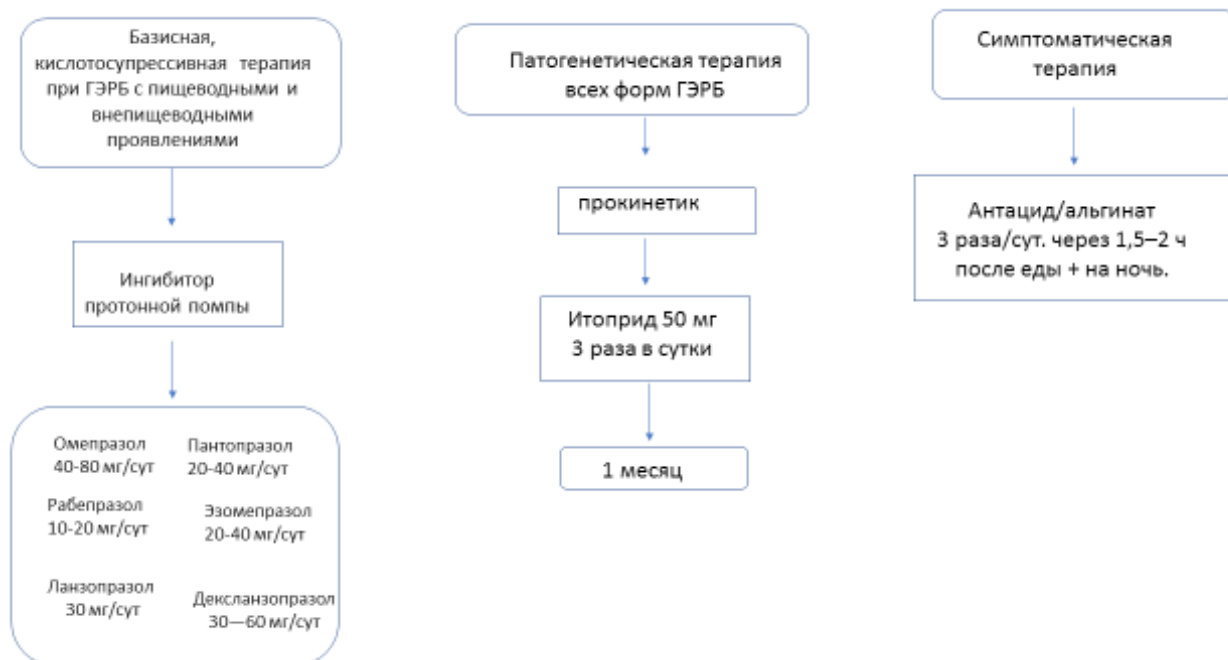


Рис. 1. Препараты, используемые в терапии внепищеводных симптомов ГЭРБ.

Комбинированная импеданс рН-метрия пищевода и глотки

Для регистрации эпизодов ГЭР, достигающих гортаноглотки, были разработаны специальные бифуркационные катетеры, позволяющие надежно, независимо от роста пациента, позиционировать датчики импеданса и рН над верхним и нижним пищеводными сфинктерами. Нормальные значения для ЛФР определялись у 46 добровольцев без жалоб на фоне приема эзомепразола 40 мг два раза в день и через 2 недели после отмены препарата. В исследовании отмечено формирование большого числа артефактов в глотке при глотках и задержке дыхания, затрудняющих адекватную интерпретацию глоточного импеданса и обуславливающих плохую воспроизводимость результатов в других исследованиях, что не позволяет пока рекомендовать внедрение данной методики в широкую клиническую практику [22].

Остается предметом дискуссий вопрос предпочтения проведения суточной внутрипищеводной рН-метрии на фоне приема или отмены ИПП. Проведение обследования на фоне отмены ИПП позволяет верифицировать исходный рефлюкс, а отсутствие патологии при суточной импеданс рН-метрии у пациентов, резистентных к терапии ИПП, позволяет значительно снизить вероятность того, что ГЭР является одной из причин появления внепищеводных симптомов.

Проведение исследования на фоне приема ИПП дает информацию об эффективности терапии ГЭРБ, позволяет оценить ассоциацию между сохраняющимися симптомами и эпизодами ГЭР.

Следует отметить, что пока не разработаны единые референсные интервалы для показателей импеданс рН-метрии, проводимой на фоне терапии

ИПП (числа эпизодов ГЭР, базального импеданса, положительного анализа ассоциации симптомов). Поэтому в клинической практике исследование вне приема ИПП лучше проводить у пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ, тогда как обследование на фоне терапии предпочтительнее у пациентов с подтвержденным патологическим ГЭР (например, по результатам ранее проведенной рН-метрии, наличии выраженного эзофагита, большой грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) или пищеводе Барретта на ЭГДС).

Новые диагностические методики (определение пепсина слюны, базальный импеданс слизистой оболочки пищевода)

Несмотря на то, что определение пепсина в слюне рассматривается как перспективный неинвазивный метод диагностики ГЭРБ, большинство опубликованных положительных результатов исследований получены у пациентов с типичными симптомами рефлюкса. При диагностике ГЭРБ, положительная и отрицательная прогностическая ценность данного исследования составляет 81% и 78%, соответственно, а использование его более высокой концентрации в качестве порогового значения повышает специфичность теста до 98,2% [23]. В педиатрической практике продемонстрирована положительная корреляционная связь между определением пепсина в слюне и параметрами рН-импедансометрии, хотя и сопровождавшейся значительной вариацией его концентрации в зависимости от времени забора образцов [24]. Однако, если обнаружение пепсина в слюне имеет многообещающее значение для диагностики ГЭРБ, его потенциальная полезность для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ еще предстоит определить, поскольку пока результаты опубликованных исследований противоречивы.

Влияние модификации образа жизни на течение ГЭРБ

Фактор	Число исследований	Влияние на ПР НПС	Влияние на рН	Влияние на симптомы
Табак	12	В	В	В
Алкоголь	16	В (нет эффекта)	В	В
Ожирение	24	Е	Е	Е
Кофе и кофеин	14	Е	Е	В (нет эффекта)
Шоколад	2	В	В	Е
Острая пища	2	Е	Е	С
Цитрусовые	3	В (нет эффекта)	Е	С
Газированные напитки	2	В	Е	С
Жирная пища	9	Д	В	Е
Мята	1	Д	Е	Е
Положение лежа	1	Е	В	В
Положение на правом боку	3	В	В	Е
Поздний прием пищи	3	Е	В (нет эффекта)	Е

Оценка импеданса СО является новой методикой определения целостности эпителия посредством измерения сопротивления проводимости тока СО пищевода. Нарушение её целостности хорошо описано при ГЭРБ и других состояниях (эозинофильном эзофагите), сопровождающихся диффузным воспалением пищевода. Импеданс СО предлагается измерять с помощью зонда при проведении ЭГДС, что обеспечивает визуальный контроль качества проведения исследования. Использование данного метода удлиняет время проведения ЭГДС всего на 1 минуту, а каждое измерение импеданса занимает 5 секунд, позволяя получить данные сопоставимые с результатами определения базового уровня ночного импеданса при импеданс рН-метрии [25]. Первые исследования с этим устройством показали обнадеживающие результаты при дифференцировании пациентов с и без ГЭРБ. Также получены данные о достоверном различии данного показателя у больных эозинофильным эзофагитом и ГЭРБ [26]. Но пока отсутствуют четкие показания использования новых методик диагностики для верификации ГЭРБ как причины внепищеводных симптомов.

Терапия ГЭРБ

Цели лечения ГЭРБ, независимо от клинической картины, заключаются в купировании симптомов, излечении эзофагита, предотвращении рецидивов заболевания и профилактике будущих осложнений. Терапевтические подходы в достижении этих целей включают изменение образа жизни, медикаментозную терапию, эндоскопические и хирургические антирефлюксные вмешательства (табл. 4) [27].

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни является важным компонентом лечения пациентов с симптомами ГЭРБ, хотя большинство таких рекомендаций имеют ограниченную доказательную клиническую базу их эффективности. Так систематический обзор, посвященный изучению влияния изменения образа жизни на течение ГЭРБ, показал отсутствие или слабое положительное влияние на выраженность симптомов и/или показатели физиологического рефлюкса прекращения курения, употребления, алкоголя, шоколада, кофеина, кофе, цитрусовых, мяты или острой пищи, и рекомендует использовать диетические ограничения только в случае, если пациенты сообщают об усилении внепищеводных симптомов после приема определенных продуктов (табл. 5) [28].

В то же время имеются данные, подтверждающие высокую эффективность контроля массы тела (ИМТ) в уменьшении выраженности ГЭР и тесную ассоциацию увеличения ИМТ с появлением симптомов и осложнений ГЭРБ, особенно у пациентов избыточной массой тела [27].

Медикаментозная коррекция является основой лечения пациентов с ГЭРБ (рис. 1.).

Патогенетически обоснованным терапевтическим способом уменьшения «кислотного кармана» и нейтрализации кислоты в области пищеводно-желудочного перехода у больных с ГЭРБ является приём альгинатов, которые формируют механический барьер-плот, препятствующий забросу содержи-

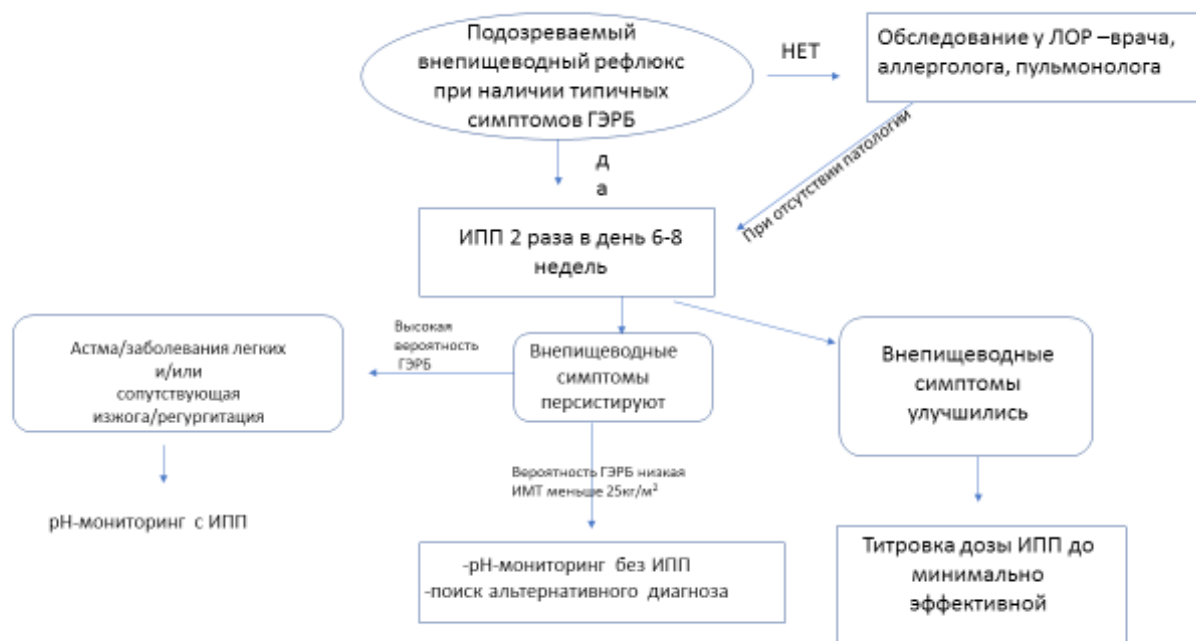


Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска и терапевтических подходов при внепищеводных проявлениях ГЭРБ

го желудка в пищевод (рис. 1.) [9].

В плацебо контролируемом исследовании у пациентов с ЛФР, продемонстрирована их эффективность в купировании симптомов поражения гортани через 2, 4 и 6 месяцев после начала терапии, со значительным уменьшением собственно поражений гортани спустя 6 месяцев. Однако роль этих соединений при БА не оценивалась [29].

Краеугольным камнем терапии при внепищеводном рефлюксе являются препараты, снижающие секрецию соляной кислоты СО желудка, тем самым уменьшая её воздействие на пищевод.

При приеме блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (БН₂ГР) в стандартных дозах заживление эзофагита происходит не более чем у 50% пациентов. При внепищеводных симптомах эффективность данной терапии ожидаемо менее эффективна из-за неспособности БН₂ГР длительно стабильно поддерживать интрагастральный pH > 4 [27].

Кислотосупрессия на фоне терапии ИПП, превосходящая по эффективности Н₂ГБ, сукральфат или плацебо в лечении эзофагита и купировании изжоги, является современным стандартом при лечении пациентов с ГЭРБ. Общий подход медикаментозной коррекции внепищеводных проявлений ГЭРБ заключается в назначении короткого курса терапии ИПП (два раза в день в течение 1-2 месяцев), достаточного для решения вопроса о связи рефлюкса с внепищеводными симптомами (рис. 1.). Потенциальными ответчиками на терапию будут пациенты с характерными сопутствующими типичными симптомами ГЭРБ или патологическим рефлюксом. Назначения ИПП дважды в день, по сравнению с однократным приемом, обеспечивают почти полный контроль над ГЭР у 95–99% пациентов.

Отсутствие эффекта от терапии ИПП в стандартной дозе дважды в день, при отсутствии рефлюксации, требует исключения некишечного рефлюкса, а при его отсутствии, поиска других причин имеющихся симптомов. У пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, ответивших на терапию ИПП, в последующем целесообразно уменьшать частоту приема препарата до одного раза в день, а затем снижать дозировку до минимально необходимой.

Клинические данные относительно преимуществ дополнительного назначения прокинетиков при внепищеводных проявлениях ГЭРБ крайне ограничены. Несколько рандомизированных исследований показали противоречивые результаты. Неконтролируемые ретроспективные исследования, опубликованные только в форме абстрактов, продемонстрировали некоторое улучшение симптомов. В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях оценивалось влияние дополнительного назначения итоприда, домперидона или тегасерода на терапию ИПП по сравнению с монотерапией ИПП. Три из четырех исследований показали более выраженное уменьшение симптомов при комбинированной терапии по сравнению с лечением ИПП, но в большинстве исследований не отмечено значимой положительной динамики ларингофаренгеальной патологии. Результаты мета-анализа рандомизированных исследований эффективности прокинетиков при экстраэзофагеальных симптомах не позволяют пока рекомендовать их применение при внепищеводных проявлениях ГЭРБ [30].

Баклофен, агонист рецепторов γ-аминомасляной кислоты типа В, ингибирует переходящие релаксации нижнего пищевого сфинктера, что проявля-

ется снижением числа эпизодов ГЭР как у больных ГЭРБ, так и у здоровых добровольцев. Однако его роль у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ пока не уточнена. Его применение у пациентов с хроническим кашлем изучалось только в двух исследованиях. В одной серии случаев из 3 пациентов терапия кашля баклофеном приводила к улучшению или разрешению хронического кашля у всех 3 пациентов. В другом исследовании 8-недельный курс баклофена (20 мг 3 раза в день) в качестве дополнительной терапии к омепразолу привел к уменьшению выраженности кашля у 56% пациентов и снижению числа эпизодов кислотного ГЭР. Необходимо отметить, что на данный момент препарат не зарегистрирован для применения у больных ГЭРБ в Российской Федерации.

Учитывая преобладание эндоскопически-негативных форм болезни у пациентов с хроническим фарингитом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, БА, ассоциированных с ГЭРБ и классическим рефлюкс-синдромом, необходимо использование комплексного обследования с обязательным проведением суточного импеданс рН-мониторинга, позволяющего выявить ассоциацию ГЭР с симптомами болезни и диагностировать любой тип рефлюкса (кислый, слабокислый, слабощелочной, жидкостный или газовый) (рис. 2).

Выводы

Высокая распространенность ГЭРБ, её частая манифестация внепищеводными симптомами, порой являющимися ведущими в клинической картине, может приводить к трудностям в диагностике и лечении, что, в свою очередь, сказывается на прогнозе заболевания и качестве жизни пациентов.

Необходимо помнить, что клиническая картина внепищеводной патологии у больных ГЭРБ может быть полиэтиологичной, обусловленной не только ГЭР, что требует междисциплинарного подхода – консультаций, наблюдения и ведения таких пациентов совместно с пульмонологами и оториноларингологами.

Литература

1. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренин Г.А., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева А.Т., Бусарова Г.А. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений // *Фарматека*. – 2018. – № 13. – С. 30–43.
2. Ren J.J., Zhao Y., Wang J. et al. Pepsin A as a marker of laryngopharyngeal reflux detected in chronic rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 156: 893–900
3. Wang L., Tan J.J., Wu T. et al. Association between laryngeal pepsin levels and the presence of vocal fold polyps // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2017. – 156. – P. 144–151;
4. Hicks D. M., Ours T. M., Abelson et al. The Prevalence of Hypopharynx Findings Associated with Gastroesophageal Reflux in Normal Volunteers // *Journal of Voice*. – 2002. – № 16(4). – P. 564–579;
5. Плотникова Е.Ю. «Маски» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ларингофарингеальный рефлюкс // *IDoctor*. – 2014. – № 6(25). – С. 28–31;
6. The Edematous and Erythematous Airway Does Not Denote Pathologic Gastroesophageal Reflux // *The Journal of Pediatrics*. – № 183. – P. 127–131;

7. Rafii B., Taliercio S., Achlatis S. et al. Incidence of underlying laryngeal pathology in patients initially diagnosed with laryngopharyngeal reflux // *The Laryngoscope*. – 2013. – № 124(6). – P. 1420–1424;
8. Kenneth C. Fletcher et al. Significance and degree of reflux in patients with primary extralaryngeal symptoms // <https://doi.org/10.1002/lary.22384>, 2011.
9. Пивакин В.Т.1, Маев И.В., Трухманов А.С. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – Т. 27 № 4. – 2017. – С. 75–95.
10. Kavitt R.T., Higginbotham T., Slaughter J.C. et al. Symptom reports are not reliable during ambulatory reflux monitoring // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – 107. – P 826–1832;
11. Fassu R., Noelck N., Willis M.R. et al. The effect of esomeprazole 20 mg twice daily on acoustic and perception parameters of the voice in laryngopharyngeal reflux // *Neurogastroenterol Motil*. – 2010. – 22. – P. 134–141;
12. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R. et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2002. – vol. 127. – P. 32–35;
13. Desjardin M., Roman S., des Varannes S.B. et al. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: a study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring // *United European Gastroenterol J*. – 2013. – 1. – P. 438–444;
14. Worrell S.G., DeMeester S.R., Greene C.L. et al. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery // *Surg Endosc*. – 2013. – 27. – P. 4113–4118;
15. Roman S., Gyavali C.P., Savarino E. et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group // *Neurogastroenterol Motil*. – 2017. – 29. – P. 1–15;
16. Zerbib F., Roman S., Ropert A. et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – 101. – P. 1956–1963;
17. de Bortoli N., Nacci A., Savarino E. et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? // *World J Gastroenterol*. 2012. – 18. – P. 4363–4370;
18. Francis D.G., Slaughter J.C., Garrett C.G. et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome post fundoplication in extraesophageal reflux // *Laryngoscope*. – 2011. – 121. – P. 1902–1909;
19. Herregods T.V., Pauwels A., Jafari J. et al. Determinants of reflux-induced chronic cough // *Gut*. – 2017. – 66. – P. 2057–2062;
20. Smith J.A., Decalmer S., Kelsall A. et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms // *Gastroenterology*. – 2010. – 139. – P. 754–762;
21. Francis D.O., Slaughter J.C., Ates F. et al. Airway hypersensitivity, reflux, and phonation contribute to chronic cough // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – 14. – P. 378–384;
22. Dulery C., Lechot A., Roman S. et al. A study with pharyngeal and esophageal 24-hour pH-impedance monitoring in patients with laryngopharyngeal symptoms refractory to proton pump inhibitors // *Neurogastroenterol Motil*. – 2017. – 29 (1). – P. 1–8;
23. Hayat, J.O., Gabieta-Somnez, S., Yazaki, E. et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut*. – 2015. – 64. – P. 373–380;
24. Dy F., Amirault J., Mitchell P.D. et al. Salivary pepsin lacks sensitivity as a diagnostic tool to evaluate extraesophageal reflux disease // *J Pediatr*. – 2016. – 177. – P. 53–58;
25. Vaezi M.F., Choksi, Y. Mucosal impedance: a new way to diagnose reflux disease and how it could change your practice // *Am J Gastroenterol*. – 2016. – 112. – P. 4–7;
26. Choksi Y., Lal P., Slaughter J.C. et al. Esophageal mucosal impedance patterns discriminate patients with eosinophilic esophagitis from patients with GERD // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – 16. – P. 664–671;
27. Michael F. Vaezi, David Katzka, and Frank Zerbib. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – 16. – P. 1018–1029;
28. Kaltenbach, T., Crockett, S., and Gerson, L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach // *Arch Intern Med*. – 2006. – 166. – P. 965–971;
29. McGlasban J.A., Johnstone L.M., Sykes J. et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2009. – 266. – P. 243–251;
30. Glücksman, J.T., Mick, P.T., Fung, K. et al. Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review // *Laryngoscope*. – 2014. – 124. – 2375–2379