

ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В последние годы в современной зарубежной и отечественной литературе уделяется особое внимание отоларингологическим проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), что связано с наличием большого количества симптомов со стороны ЛОР-органов. Было установлено, что сочетание ГЭРБ и оториноларингологических заболеваний наблюдается часто до 88,5% случаев, что подтверждает возможное влияние патологии пищевода на развитие болезней ЛОР-органов. Когда ГЭРБ проявляется не только пищеводными, но и внепищеводными симптомами, говорят об экстраэзофагеальном рефлюксе (ЭЭР). Ларингеальные расстройства являются одной из наиболее частых проявлений ЭЭР. Этот феномен известен как ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР).

Большинство оториноларингологов недостаточно ознакомлены с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, что приводит к длительному и безуспешному лечению больных с хроническими и рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов.

Ключевые слова: ларингофарингеальный рефлюкс.

I. Yu. Yarovy, A. A. Nidelko, A. G. Bycel

LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX

In recent years in modern foreign and domestic literature great attention is spared to the otorhinolaryngologic displays of gastroesophageal reflux disease (GERD). This is due to the fact that more and more displays are observed from the side of ENT-organs. It has been established that GERD is often observed in parallel with otorhinolaryngologic diseases (to 88,5% cases) and it confirms that gullet pathology possibly has influence on development of ENT-organs diseases. When GERD appears not only through oesophageal symptoms but also out-of-oesophageal symptoms, this is extra-oesophageal reflux. Laryngeal disorders are one of the most frequent displays of extra-oesophageal reflux. This phenomenon is known as laryngopharyngeal reflux.

Most of ENT specialists (otorhinolaryngologists) are acquainted not enough with out-of-oesophageal displays of GERD, as a result it brings to the protracted and unsuccessful treatment of patients with chronic and recrudescient ENT- organs diseases.

Key words: laryngopharyngeal reflux.

В последние годы в современной и зарубежной отечественной литературе уделяется особое внимание отоларингологическим проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), что связано с наличием большого количества проявлений со стороны ЛОР-органов [8]. При изучении оториноларингологиче-

ского статуса 78 амбулаторных больных, страдавших ГЭРБ, И. В. Маев и др. [2006] установил, что лишь у 9 (11,5%) отсутствовала патология, а из диагностированных заболеваний у 55 (70,5%) преобладал хронический фарингит. Также были выявлены: хронический тонзиллит (у 11 больных), хронический ларингит (у 9), хронический ринит

Клинический обзор

(у 11 человек), хронический гайморит (у 6), евстахиит (у 5) и хронический адгезивный отит (у 6 пациентов). Таким образом, было установлено, что сочетание ГЭРБ и оториноларингологических заболеваний наблюдается часто (до 88,5% случаев), что подтверждает возможное влияние патологии пищевода на развитие болезней ЛОР-органов [7].

Кроме того, Н. В. El-Serag, A. Sounenberg (1997) в своих работах доказали, что частота ЛОР-патологии в 2 раза выше в случаях доказанной ГЭРБ [22]. Большинство оториноларингологов недостаточно ознакомлены с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, что приводит к длительному и безуспешному лечению больных с хроническими и рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов [9].

В мире наблюдается отчетливая тенденция к учащению встречаемости ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) [4]. Распространённость ЛФР отличается в различных регионах: в большинстве стран Азии она существенно ниже, чем в странах Западной Европы и США [33]. Очевидно, различия связаны как с генетическими факторами, так и с условиями жизни, особенностями питания, социальным статусом обследуемых пациентов. В Российской Федерации около 35% людей, средний возраст которых составляет 60 лет, имеют хотя бы один из симптомов ЛФР [13]. По данным ряда зарубежных авторов, из всех больных, обратившихся к отоларингологу, у 15% имеются клинические проявления ЛФР [23]. ЛФР с одинаковой частотой фиксируется как у мужчин, так и у женщин.

Понятие о ларингофарингеальном рефлюксе

По Монреальскому Консенсусу (2005) клинические проявления ГЭРБ разделены на пищеводные и внепищеводные синдромы. Наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов при отсутствии повреждения слизистой пищевода расценивается как пищеводный синдром, проявляющийся исключительно симптомами, а при наличии повреждения слизистой пищевода – как пищеводные синдромы с повреждением пищевода (осложнения). Внепищеводные синдромы разделили, в свою очередь, на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена, и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается. К внепищеводным синдромам с установленной связью с ГЭРБ отнесены: рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма и рефлюкс-индуцированное разрушение зубной эмали. К синдромам с предположительной ГЭРБ-связью – фарингит, синуситы, легочный идиопатический фиброз и рецидивирующий средний отит [10].

Когда ГЭРБ проявляется не только пищеводными, но и внепищеводными симптомами говорят об экстраэзофагеальном рефлюксе (ЭЭР). Ларингеальные расстройства являются одной из наиболее частых проявлений ЭЭР. Этот феномен известен как ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) [1]. Данный термин был предложен J. Koufman в 1991 г. и с тех пор прочно вошел в обиход как гастроэнтерологов, так и оториноларингологов [37]. В литературе ЛФР имеет несколько синонимов: ларингит рефлюкса, гортанный рефлюкс, гастрофарингеальный рефлюкс, глоточнопищеводный рефлюкс, верхнепищеводный рефлюкс, внепищеводный рефлюкс, атипичный рефлюкс. Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) – патологическое состояние организма, во время которого происходит воздействие желудочного рефлюктата на внепищеводные структуры [38].

Этиология и патогенез ЛФР

Изменение образа жизни и режима питания современного человека привело к резкому увеличению частоты встречаемости ЛФР [4]. Развитию ЛФР способствуют ожирение, стресс, повышение внутрибрюшного давления вследствие беременности или длительного вынужденного положения тела, особенности питания (употребление жирной пищи, алкоголя, шоколада, напитков, содержащих кофеин и др.), применение лекарственных препаратов, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, β -адренергические средства, теofilлин) и др. [3, 12].

В норме существует 4 физиологических барьера, защищающих верхние дыхательные пути от повреждающего действия рефлюкса: нижний пищеводный сфинктер, клиренс пищевода, тканевая резистентность пищевода, верхний пищеводный сфинктер [14]. Гортань очень хорошо иннервирована, и любой пищеводный рефлюкс у нормального человека вызывает защитный кашель. У пациентов с ЛФР этот «механизм безопасности» может потерпеть неудачу. Например, проведенное J. E. Aviv и соавт. исследование показало, что сенсорный дефицит может играть определенную роль в формировании ЛФР. Авторы обнаружили снижение гортанного рефлекса в ответ на эндоскопическую инсуффляцию воздуха пациентам с документированным ЛФР [16]. Большинство исследователей предлагают два основных патофизиологических механизма для ЛФР, которые прямо или косвенно обуславливают повреждение гортани содержимым пищевода и желудка [4, 10, 48, 51]. Прямой механизм является результатом действия желудочного содержимого (кислоты, пепсина и/или желчных кислот), действуя непосредственно на слизистую оболочку гортаноглотки в результате спонтанного (самопроизвольного) расслабления нижнего и/или верхнего пищеводных сфинктеров. Возможности защитного барьера глотки и гортани от раздражения желудочным содержимым при рефлюксе намного слабее: верхний пищеводный сфинктер – интралюминальная зона высокого давления между глоткой и телом пищевода [6]. Косвенный механизм проявляется в результате воздействия рефлюктата на рефлекторные структуры гортани. Считается, что это раздражение вызывает бронхоспазм, который в свою очередь стимулирует вагусный ответ, в результате чего обычно возникает непродуктивный кашель. Деликатный мерцательный эпителий задней стенки гортани, который в норме эвакуирует слизь из трахеи, существенно повреждается от контакта с гастродуоденальными химическими агентами, что может привести к слизистому стазу в гортани и неприятным ощущениям [28]. В последнее время предполагается, что фермент карбоангидраза, стимулирующий секрецию бикарбонатов, защищает ткани гортани от рефлюкса и что этот защитный механизм может быть нарушен в гортани у пациентов с ЛФР. Активный насос перекачивает бикарбонат во внеклеточное пространство, где он нейтрализует рефлюксную соляную кислоту. В слизистой оболочке глотки также определяется невысокий уровень карбоангидразы [3, 12, 31]. В результате кислое содержимое желудка и пепсин, находясь в глотке и носоглотке, значительно дольше инактивируются. В связи с этим ГЭР, проникающий через верхний пищеводный сфинктер, никогда не будет считаться физиологическим, поэтому даже один эпизод снижения pH < 4 в глотке должен трактоваться как внепищеводное проявление ГЭРБ [14].

Симптомы ЛФР

Основными симптомами ЛФР являются такие респираторные жалобы, как боль или жжение в горле, хронический кашель (51%), чрезмерное отхаркивание слизи (42%), дисфония (71%), дисфагия (35%), ком в горле (47%), вертикальный (дневной) рефлюкс, ларингоспазм [18, 37].

В статье J. A. Koufman [2002] приводятся симптомы и клинические проявления, связанные с ЛФР [38]: хроническая дисфония, периодическая дисфония, утомление голоса, ломка голоса, хроническая боль в горле, чрезмерная слизь в горле, постназальный синдром, хронический кашель, дисфагия, чувство комка в горле, периодическая обструкция дыхательных путей.

Группа ученых из США пришла к выводу, что эпизоды ночного апноэ чаще имеют место у пациентов с ЛФР [36]. Причинами хронического кашля могут быть постназальный синдром, астма, прием препаратов, снижающих артериальное давление, и проявления ЛФР. Следует заподозрить наличие ЛФР у лиц с дисфонией неясного генеза, которая длится более 3 месяца [34]. Кроме того, у таких больных могут возникать приступы пароксизмального ларингоспазма чаще всего в ночное время вследствие раздражения рефлюктатом слизистой оболочки гортани, как рефлекторная защита от аспирации желудочного содержимого [36]. Группа ученых из России пришла к выводу, что изжога, как симптом, может сопутствовать ЛФР, что необходимо учитывать при сборе анамнеза. Существует два варианта клинической картины ЛФР: с изжогой и без неё: при этом отсутствие изжоги не исключает ЛФР [1].

Полагают, что ФЛР может играть важную роль в патогенезе таких заболеваний гортани как: узелки голосовых складок, функциональные нарушения голосового аппарата, контактные язвы и гранулемы, отек Рейнке [52]. Непосредственное воздействие рефлюктата на слизистую оболочку особенно велико в задних отделах гортани, поэтому контактные гранулемы и язвы обычно локализируются в области голосовых отростков черпаловидных хрящей. Влияние ФЛР на развитие и течение таких заболеваний, как рецидивирующий респираторный папилломатоз, рубцовый стеноз, злокачественные опухоли гортани, остается дискуссионным [25, 27, 43], впрочем, как и вопрос об участии рефлюкса в патогенезе развития хронических заболеваний носа и околоносовых пазух. Среди пациентов, страдающих раком гортани, у 60% был обнаружен пепсин в слюне [45]. В то же время, у обследуемых данной группы нельзя было исключить другие канцерогенные факторы (алкоголь, курение, вирусные инфекции и др.). Считается, что возможный механизм, объясняющий ассоциацию между ФЛР и синуситом, включает хроническое раздражение слизистой оболочки полости носа и хроническую адгезию бактериальных агентов к слизистой оболочке. Однако нет достоверной разницы в частоте выявления кислого содержимого желудка в ротоглотке у пациентов, страдающих вазомоторным ринитом, и у здоровых волонтеров [46]. И хотя есть сведения о большой частоте выявления рефлюктата в носоглотке у больных, страдающих хроническим риносинуситом [20]. Другие исследователи [52] считают, что рефлюкс не играет заметной роли в патогенезе этого заболевания. Физиологические основы возможного влияния ФЛР на хроническое воспаление слуховой трубы, приводящее к отиту, также окончательно не определены и обсуждаются. Возможным механизмом может быть воспаление слизистой оболочки носоглотки, которое приводит к обструк-

ции слуховой трубы, хотя оно может быть также связано с вагусным рефлексом, передающимся от дистальной части пищевода через языкоглоточный нерв. Сочетание ГЭРБ и ФЛР может являться одним из этиологических факторов, приводящих у больного с хроническим секреторным средним отитом к дисфункции слуховой трубы [9].

Диагностика ЛФР

Все вышеперечисленные симптомы не являются специфическими, так как могут возникать при острых респираторных вирусных инфекциях, повышенной голосовой нагрузке, аллергии, курении и злоупотреблении алкоголем и т. д., что затрудняет диагностику. Разнообразие жалоб и ларингоскопических проявлений при ЛФР послужили причиной разработки различных тестов, опросников и оценочных таблиц для предварительной диагностики ЛФР.

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 [38]. Проведенные М. F. Vaezi и соавт. исследования показали, что наличие более 7 баллов по ШРП на 95% коррелировало с положительными данными эзофагеального суточного pH-мониторинга и позволяло предполагать наличие ЛФР [50].

Ларингоскопические данные при ЛФР неспецифичны. Наиболее часто встречается гиперемия и отек слизистой оболочки в области черпаловидных хрящей, уплотнение голосовых складок, отек слизистой оболочки задних отделов гортани («posteriorlaryngitis») [11, 15]. Однако зачастую нет четкой корреляции между жалобами пациента и изменениями слизистой оболочки гортани, из чего следует, что нормальные ларингоскопические показатели не исключают наличия патологического рефлюкса [21].

В то же время ряд авторов скептически относятся к тестированию как к единственному методу диагностики ЛФР [41].

По мнению Ю. Л. Солдатского [2009] на данный момент не существует четко установленного «золотого стандарта» диагностики ФЛР. Большинство клиницистов полагаются на совокупность жалоб пациента, изменений со стороны гортани при ларингоскопии, дополнительных методов исследования, подтверждающих рефлюкс, а также на изменение клинических проявлений в ответ на эмпирическое лечение [14]. Из инструментальных методов диагностики ФЛР наиболее информативными являются суточная pH-метрия с одновременным использованием двух зондов (глоточного и пищеводного) и внутрипищеводная импедансометрия [35]. Однако, по мнению Ю. Л. Солдатского [2009], в мире не проведено ни одного исследования, охватывающего достаточное число здоровых добровольцев, которое позволило бы определить нормативные показатели для достоверной диагностики ФЛР при pH-метрии глотки и пищевода, что крайне затрудняет как инструментальную диагностику заболевания, так и возможность проведения каких-либо контролируемых медицинских исследований [14].

Кизим В. В. и др. [2014] считают, что стандартными методами диагностики ЛФР являются рентгенконтрастное исследование пищевода с барием, фиброэзофагоскопия и суточная pH-метрия [5]. Моторно-эвакуаторная функция пищевода оценивается с помощью рентгенологического исследования пищевода с барием, что позволяет выявить наличие эзофагеального рефлюкса. В то же

Клинический обзор

время, по мнению Ф. В. Семенова [2001], данный метод обнаруживает рефлюкс только в 20–30% случаев [2]. При проведении фиброэзофагоскопии принято различать эндоскопически позитивную (с признаками поражения слизистой оболочки) и эндоскопически негативную (без признаков поражения слизистой оболочки) гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Вместе с тем отмечается, что данный метод диагностики мало информативен у пациентов с жалобами на персистирующий кашель и инспираторную одышку [29]. В то же время фиброэзофагоскопия чаще используется с целью исключения диагноза пищевода Баретта или аденокарциномы пищевода, которые могут проявляться похожими симптомами [49].

«Золотым стандартом» из инструментальных методов диагностики ЛФР является суточная рН-метрия [4, 9, 10, 19, 26]. В качестве стандартного теста для диагностики ЛФР предлагается амбулаторное 24-часовое внутрипищеводное гипофарингеальное рН-мониторирование. Современные приборы позволяют в течение 24 ч контролировать рН в пищеводе и гортанной части глотки одновременно. Хотя бы один эпизод снижения рН гортанной части глотки меньше 4 можно считать достоверным признаком ЛФР [48]. По мнению других авторов, снижение рН гортанной части глотки уже меньше 5, может свидетельствовать о наличии у пациента ЛФР [44]. Оценка полученных данных производится согласно критерию DeMeester, который позволяет установить степень кислого рефлюкса. Данный метод исследования имеет ряд преимуществ перед другими методами: удобство выполнения, неинвазивность, возможность длительного мониторинга, применение в амбулаторных условиях, динамическое наблюдение с целью контроля эффективности проводимой терапии [41].

Другие авторы считают, что гипофарингеальный рН-мониторинг является более чувствительным тестом для идентификации пациентов с ГЭРБ-индуцированными ЛОР-расстройствами, его отрицательные результаты не могут исключить ЛФР из-за непостоянного характера заболевания и вариабельности [10]. В настоящее время разработан более точный и комфортный для пациента метод диагностики ЛФР путем измерения назо- и орофарингеального рН с помощью специальной системы измерения Restech's Dx-pH, позволяющей записывать колебания рН в полости рта и носоглотки каждые 1/2 с в течение 48 ч [17, 50].

Как показывает практика, правильная и быстрая диагностика ЛФР оказывается затруднительной ввиду как чисто технических, так и клинических причин, в частности, наличия сочетанной патологии, не позволяющей в ряде случаев вычлнить вклад каждой в развитие внепищеводных проявлений. Именно для этой цели был разработан и используется легкодоступный и простой фармакологический тест с ингибитором протонной помпы (ИПП) [1]. Суть теста заключается в том, что ИПП являются мощными ингибиторами кислоты желудочного сока – главного агрессивного компонента рефлюксата, обладающего раздражающим действием на рецепторы, находящиеся в слизистых оболочках пищевода, дыхательных путей, полости рта. Угнетение выработки соляной кислоты способствует повышению интрагастральной рН, происходит уменьшение раздражения рецепторов и устранение любых проявлений гастроэзофагеального рефлюкса, в том числе и внепищеводных. Данный тест основан на возможности достижения коррекции беспокоящих пациента симптомов при назначении ему ИПП в виде ко-

роткой терапии *exjuvantibus*. Вначале в качестве препарата для теста был предложен омепразол, и тест получил название «омепразоловый тест». Методика проведения теста состоит в назначении стандартной дозы омепразола (40 мг) 1 раз в сутки на протяжении 2 недель. Тест считается положительным (подтверждает наличие ГЭРБ), если в результате приема проявления рефлюкса уменьшаются или исчезают. Информативным является иммунологическое исследование с целью обнаружения пепсина в слюне. Данный метод активно используется в последние два десятилетия [42]. Это высокочувствительный неинвазивный метод, который позволяет выявить ЛФР при скудных клинических проявлениях [30]. В лабораторных условиях определено, что пепсин активен только в кислой среде. При рН 8,8 и более происходит его денатурация и инактивация. Интересно, что артезианская вода содержит природные бикарбонаты с таким же уровнем рН, чем обусловлено ее лечебное действие у пациентов с ЛФР [39]. В изучении патогенеза ЛФР большая роль отводится иммуногистохимическим исследованиям. С их помощью были выявлены механизмы повреждения эпителия слизистой оболочки гортани. В нормальном эпителии отмечается выраженная мембранная реакция с Е-кадгерином, что подтверждает наличие плотных межклеточных контактов. В эпителии гортани у пациентов с ЛФР экспрессия Е-кадгерина снижается или частично теряется [5]. Если β-катенин отсутствует в клетках эндотелия, то наблюдается нарушение связей между клетками сосудистого эндотелия. В слизистой оболочке гортани уровень β-катенина не изменяется [44].

Иммунологическое исследование слизистой оболочки гортани у пациентов с ЛФР показало высокое содержание поверхностных маркеров цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8). Накопление CD8 зарегистрировано во всех слоях эпителия гортани [45].

В слюне человека в норме находится фермент угольной ангидразы, который вырабатывает бикарбонаты для защиты слизистой оболочки глотки и гортани от желудочной кислоты. Под действием пепсина происходит снижение уровня угольной ангидразы в слюне [32].

Таким образом, несмотря на большое количество рассматриваемых теорий возникновения патологического рефлюкса, а также и предложенных диагностических алгоритмов и мероприятий, до настоящего времени эта проблема далеко не решена. Не существует специфических поражений гортани при ларингофарингеальном рефлюксе, поэтому диагностика этой патологии должна быть комплексной и включать в себя как ЛОР-методы обследования, так и гастроэнтерологические.

Лечение ЛФР

Лечение пациентов с ЛФР должно включать в себя диету, модификацию образа жизни, физические методы лечения и фармакотерапию. Модификация питания и образа жизни предполагает выполнение пациентом следующих рекомендаций [10, 14]: после принятия пищи следует избегать наклонов вперед, следует ложиться спать с приподнятой головой; не носить тесную одежду и тугие пояса; избегать обильных приемов пищи; не есть на ночь; ограничить потребление продуктов, вызывающих снижение давления нижнего пищевого сфинктера (НПС) и оказывающих раздражающее воздействие (жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые); отказаться от курения; нормализовать массу тела.

Продукты и напитки, содержащие кофеин, алкоголь, шоколад и мяту, расслабляют нижний пищеводный сфинктер и увеличивают кислотопродукцию желудка, а газированные напитки с/или без кофеина усиливают рефлюкс и отрыжку. Кроме того, должен быть ограничен прием кислых продуктов (с pH ниже 4,6), таких как цитрусовые и другие кислые фрукты, помидоры, сухие вина и некоторые другие. Модификация образа жизни, которая может уменьшить симптомы ЛФР, а также другие проявления экстрапищеводного рефлюкса, включают отказ от курения и потерю веса. Исследование D. L. Steward и соавт. [47] показали, что изменение образа жизни в течение 2 и более месяцев, с/или без терапии ИПП, значительно уменьшало симптоматику хронического ларингита.

Медикаментозная терапия обычно включает в себя ИПП, агонисты H₂-рецепторов, прокинетика и криопротекторы для слизистой оболочки гортани. Прокинетика приводят к восстановлению физиологического состояния пищевода, способствуют усилению моторики, что приводит к ускоренной эвакуации желудочного содержимого и повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера. H₂-блокаторы и ингибиторы протонной помпы тормозят выработку париетальными клетками соляной кислоты, а также пепсина; однако H₂-блокаторы в последние годы используют значительно реже в связи с их системным действием и меньшей эффективностью по сравнению с ингибиторами протонной помпы. Эмпирическая терапия с ИПП является оправданной, потому что может помочь в диагностике *exjuvantibus* (от лат. *ex* – исходя из, *juvanus* – помогающий), т. е. лечение, проводимое в целях уточнения диагностики [40].

Показаниями к оперативному лечению ФЛР являются отсутствие результатов от консервативного лечения в течение 6 месяцев и состояния, угрожающие жизни, такие как: ларингоспазм, рубцовый стеноз гортани, астма, предраковые состояния и рак гортани. Для хирургического лечения в основном используют фундопликацию по Ниссену, целью которой является восстановление нижнего пищеводного сфинктера [24]. На сегодняшний день клиническое руководство Общества американских желудочно-кишечных и эндоскопических хирургов рекомендует антирефлюксную хирургию пациентам, которые: не смогли или не переносят препараты; имеют значительные экстраэзофагеальные проявления, такие как аспирации, астма или кашель; имеют язвенные стриктуры как осложнение ГЭРБ [53].

Литература

1. Анготоева, И. Б. Усовершенствование ранней диагностики экстраэзофарингеального рефлюкса в рутинной оториноларингологической практике (Диагностика ларингофарингеального рефлюкса) / И. Б. Анготоева, А. А. Мулдашева // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 2. – С. 16–26.
2. Горбоносков, И. В., Семенов Ф. В. Отоларингологические симптомы у больных гастроэзофагеальным рефлюксом / Метод. рекомендации для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей. – Краснодар, 2001.
3. Ивашкин, В. Т., Шептулин А. А. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. – М., 2005. – С. 30.
4. Кизим, В. В. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиника и диагностика / В. В. Кизим, Е. А. Юренко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 1. – С. 63–69.
5. Кизим, В. В., Боенко С. К., Юренко Е. А., Кошик Е. А. Роль биомаркеров в диагностике ларингофарингеального рефлюкса // Щорічна-тра-диційна весняна конференція Українського наукового медичного товариства оториноларингологів: Тез. доп. – Судак, 2012. – С. 95–96.
6. Кравченко, Ю. С., Мараховский Ю. X. Ларингофарингеальный рефлюкс: куда пойти лечиться? ARS MEDICA 2010; 16: 36: 33–42.
7. Маев, И. В., Юренев Г. Л., Бурков С. Г., Сергеева Т. А. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. – 2006. – № 2. – С. 22–27.
8. Немых, О. В. Роль фаринголарингеального рефлюкса в патологии хронического ларингита // Российская оториноларингология. – 2006. – № 1. – С. 13–15.
9. Петрова, Л. Г. Фаринголарингеальный рефлюкс как одна из причин хронического секреторного среднего отита / Л. Г. Петрова, В. В. Чайковский, П. Р. Рыбак // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 1. – С. 19–21.
10. Плотникова, Е. Ю. Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике / Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, К. А. Краснов и др. // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 61–65.
11. Логосова, И. Е., Завикторина Т. Г., Солдатский Ю. Л., Кириллов В. И. Гастроэзофагеальный и фаринголарингеальный рефлюкс // Вестн. оториноларингологии. – 2007. – № 5.
12. Приворотский, В. Ф., Луппова Н. Е. Проект рабочего протокола диагностики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. – М., 2005. – С. 15.
13. Садиков, И., Лопатин А. Фаринголарингеальный рефлюкс // Мед. газета. – 2005. – № 5. – С. 9.
14. Солдатский, Ю. Л. Оториноларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – М: Русский медицинский журнал, 2009; 2: 54.
15. Ahuja, V., Yencha M. W., Lassen L. F. Head and neck manifestation of gastroesophageal reflux disease // American Family Physician. – 2000. – Vol. 61, № 6. – P. 1643–1644.
16. Aviv J. E., Liu H., Parides M. et al. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia // Ann OtolRhinolLaryngol. – 2000. – Vol. 109. – P. 1000–1006.
17. Ayazi, S., Lipham J., Hagen G. et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold // J. Gastroenterol. Surg. – 2009. – Vol. 13 (8). – P. 1422–1429.
18. Barry, D. W., Vaezi M. F. Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers // Cleveland Clinic J. of medicine. – 2010. – Vol. 77, № 5. – P. 327–334.
19. Belafsky, P. C., Postma G. N., Koufman J. A. La-ryngo-pharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 81, № 9. – P. 10–13.
20. DelGaudio, J. M. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis // Laryngoscope. – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 946–957.
21. Delgaudio, J. M., Waring P. Empiric esomeprazole in the treatment of laryngopharyngeal reflux // Laryngoscope. – 2003. – Vol. 113. – P. 598–601.
22. El-Serag, H. B. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans/ H. B. El-Serag, A. Sounenberg // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113. – P. 755–760.
23. Farrokhi, F., Vaezi M. F. Laryngeal disorders in patients with gastroesophageal reflux disease // Minerva gastroenterologica e dietologica. – 2007. – Vol. 53, № 2. – P. 181–187.
24. Fuchs, K. H., Breithaupt W., Fein M., et al. Laparoscopic Nissen repair: indications techniques and long-term benefits. // Lanqenbecks Arch Surg. – 2005. – Vol. 390, № 3. – P. 197–202.
25. Geterud, A., Bove M., Ruth M. Hypopharyngeal acid exposure: an independent risk factor for laryngeal cancer? // Laryngoscope. – 2003. – Vol. 113, № 12. – P. 2201–2205.
26. Giacchi, R. J., Sullivan D., Rothstein S. G. Compliance with anti-reflux therapy in patients with otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease // Laryngoscope. – 2000. – Vol. 110, № 1. – P. 19–22.

Клинический обзор

27. *Halstead, L. A.* Gastroesophageal reflux: A critical factor in pediatric subglottic stenosis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1999. – Vol. 120, № 7. – P. 683–688.
28. *Hanson, D. G., Jiang J. J.* Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux // *Am J. Med.* – 2000. – Vol. 108. – P. 112S–119S.
29. *Hoa, M., Kingsley E. L., Cotichia J. M.* Correlating the clinical course of recurrent croup with endoscopic findings: a retrospective observational study // *The Annals of otology, rhinology and laryngology.* – 2008. – Vol. 117, № 6. – P. 464–469.
30. *Jiang, A., Liang M., Su Z., Chai L.* Immunohisto-chemical detection of pepsin in laryngeal mucosa for diagnosing laryngopharyngeal reflux // *Laryngoscope.* – 2011. – Vol. 121, № 7. – P. 1423–1430.
31. *Johnston, N., Bulmer D., Gill G. A. et al.* Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 481–491.
32. *Johnston, N., Knight J., Dettmar P. W., Lively M. O., Koufman J.* Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngo-pharyngeal reflux disease // *Laryngoscope.* – 2004. – Vol. 114. – P. 2129–2134.
33. *Jung, HK* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review // *J. of neurogastroenterology and motility.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 14–27.
34. *Karkos, P. D., Yates P. D., Carding P. N., Wilson J. A.* Is laryngopharyngeal reflux related to functional dysphonia? // *The Annals of otology, rhinology and laryngology.* – 2007. – Vol. 116, № 1. – P. 24–29.
35. *Kawamura, O., Aslam M., Rittmann T. et al.* Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH-monitoring study // *Am J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 6. – P. 1000–1010.
36. *Kim, G. H.* Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // *The Korean j. of gastroenterology.* – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 69–79.
37. *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.
38. *Koufman, J. A., Aviv J. E., Casiano R. R., Shaw G. Y.* Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* – 2002. – Vol. 127, № 1. – P. 32–35.
39. *Koufman, J. A., Johnston N.* Potential benefits of pH 8.8 alkaline drinking water as an adjunct in the treatment of reflux disease // *The Annals of otology, rhinology and laryngology.* – 2012. – Vol. 121, № 7. – P. 431–434.
40. *Martinucci, I., de Bortoli N., Savarino E. et al.* Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease // *Ther Adv Chronic Dis.* – 2013. Nov. – Vol. 4(6). – P. 287–301.
41. *Ouyang, T., Tang S. X., Zhang L. T., Yao S. G.,* Clinical research of 24-hour double-probe pH-metry in the laryngopharyngeal reflux disease // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Wai Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, № 4. – P. 320–323.
42. *Printza, A., Speletas M.* Is pepsin detected in the saliva of patients who experience pharyngeal reflux? // *Hippocratia.* – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 145–149.
43. *Qadeer, M. A., Colabianchi N., Vaesi M. F.* Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? // *Laryngoscope.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 486–491.
44. *Reichel, O., Issing W. J.* Impact of different pH threshold for 24-h dual probe pH monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux // *Journal of laryngology and otology.* – 2008. – Vol. 122. – P. 485–489.
45. *Rees, Louisa E. N., Pazmany Laszlo* The Mucosal Immune Response to Laryngopharyngeal Reflux // *American J. of respiratory and critical care medicine.* – 2008. – Vol. 177, № 11. – P. 1187–1193.
46. *Shaker, R., Bardan E., Gu C. et al.* Intrapharyngeal distribution of gastric acid refluxate // *Laryngoscope.* – 2003. – Vol. 113, № 7. – P. 1182–1191.
47. *Steward, D. L., Wilson K. M., Kelly D. H. et al.* Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: a randomized placebo-control trial // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 131. – P. 342–350.
48. *Sun, G., Muddana S., Slaughter J. C., Casey S., Hill E., Farrokhi F., Garrett C. G., Vaezi M. F.* A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values // *Laryngoscope.* – 2009. – Vol. 119, № 8. – P. 1639–1643.
49. *Vaezi, M. F.* Atypical manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease // *Medscape general medicine.* – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 25.
50. *Vaezi, M. F.* Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions: experimental and clinical evidence // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115, (Suppl. 3 A). – P. 97 S–104.
51. *Vaezi, M. F., Hicks D. M., Abelson T. I., Richter J. E.* Laryngeal signs and symptoms and GERD: a critical assessment of cause and effect association // *Clinical gastroenterology and hepatology.* – 2003. – Vol. 1. – P. 333–344
52. *Wong, I. W. Y., Omari T. I., Myers J. C. et al.* Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe // *Laryngoscope.* – 2004. – Vol. 114, № 9. – P. 1582–1586.
53. *Zerbib, F., Sifrim D., Tutuian R. et al.* Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD // *United Eur Gastroenterol J.* – 2013. – Vol. 1. – P. 21–31.