



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента  
Департамента  
здравоохранения города  
Москвы

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>4</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Заболевания верхних дыхательных путей как внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы

Э.Р. Валитова, к.м.н.<sup>1</sup>, Г.Е. Баймаканова, д.м.н.<sup>1</sup>, М.В. Чеботарева<sup>1,2</sup>,  
О.И. Березина, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,3,4\*</sup>

Адрес для переписки: Элен Робертовна Валитова, e.valitova@mknc.ru

Для цитирования: Валитова Э.Р., Баймаканова Г.Е., Чеботарева М.В. и др. Заболевания верхних дыхательных путей как внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 30–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-30-40

*Бронхиальная астма, хронический кашель, ларингит, эрозии зубной эмали относят к внепищеводным проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Эта форма ГЭРБ характеризуется сложностью установления диагноза и высокой частотой неэффективности терапии. В статье изложены основные эндоскопические признаки повреждения пищевода и гортани, представлены нормальные показатели рН-импедансного рефлюкс-мониторинга и критерии патологического рефлюкса в пищевод и нижнюю треть глотки, а также возможности дополнительных методов диагностики – манометрии пищевода и пепсинового теста. Лечение больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ представляет собой трудную задачу, результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоречивы. В то же время эмпирическая терапия наиболее эффективна у пациентов, у которых внепищеводные симптомы сочетаются с изжогой и регургитацией.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные проявления, диагностика, лечение

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает интерес многих ученых в связи с высокой распространенностью и разнообразием клинических проявлений [1, 2]. Заболевание сопровождается значимым ухудшением качества жизни и развитием грозных осложнений – пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. С тех пор как было дано международное определение болезни, накоплен значительный опыт в диагностике и успешном ведении этих пациентов, нашедший отражение в международных и российских клинических рекомендациях [3–5]. При этом наибольшие противоречия сохраняются при диагностике и лечении внепищеводных проявлений данного заболевания. Отчасти они рассмотрены в рекомендациях по ведению пациентов с хроническим кашлем [6]. В 2022 г. опубликованы Румынские рекомендации по диагностике и лечению больных с пульмонологическими проявлениями ГЭРБ [7].

ГЭРБ может быть причиной болезней органов дыхания (БОД) и/или триггером их обострений. В то же время нарушения механики и работы органов дыхания вследствие заболеваний легких могут предрасполагать к развитию ГЭРБ и усугублять его течение. Диагностику ГЭРБ затрудняет отсутствие типичных пищеводных симптомов у половины пациентов с БОД. В одном популяционном исследовании (n = 101 366) БОД преобладали у больных с сопутствующей ГЭРБ [8]. В других эпидемиологических и ретроспективных исследованиях продемонстрирована значимая взаимосвязь ГЭРБ с БОД [9] и трахеобронхомаляцией [10].

С учетом высокой распространенности как ГЭРБ, так и БОД предполагается определенная причинно-следственная связь между ними. ГЭРБ может способствовать развитию БОД, и наоборот. В то же время эти два состояния могут сосуществовать без влияния друг на друга. Несмотря на ограниченность прямых доказа-

зательств, при выборе терапии данные связи должны учитываться как гастроэнтерологами, так и пульмонологами. ГЭРБ может приводить к неконтролируемому течению бронхиальной астмы (БА), частым обострениям хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других хронических БОД. Существуют отдельные клинические варианты непосредственного поражения легких при наличии ГЭРБ. К ним относятся узелковый бронхиальный гранулематоз легких, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), посттрансплантационный облитерирующий бронхиолит, нетуберкулезный микобактериоз легких [11, 12].

### Патогенетические взаимосвязи ГЭРБ и БОД

Легкие и пищевод имеют общее эмбриологическое происхождение и иннервацию за счет блуждающего нерва. Верхний пищеводный сфинктер (ВПС) располагается за гортанью, и в грудной клетке пищевод проходит рядом с трахеей, формируя его заднюю стенку. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) может наблюдаться у здоровых лиц в результате транзиторной релаксации нижнего пищеводного сфинктера (ТРНПС). Физиологические релаксации нижнего пищеводного сфинктера (НПС), как правило, возникают после еды, что приводит к кратковременному контакту кислоты со слизистой пищевода без ее повреждения [13]. При ГЭРБ отмечаются более частые эпизоды ТРНПС, увеличивается время экспозиции кислоты в пищеводе, что коррелирует со степенью тяжести эндоскопических признаков ГЭРБ [14]. Вместе с тем бронхоспазм способствует увеличению числа ТРНПС и ГЭР, что было выявлено при проведении бронхопровокационного теста с метахолином у пациентов с бронхиальной астмой [15, 16]. Применение теофиллина и бета-адреномиметиков у пациентов с БА снижает тонус НПС [17].

Существуют два механизма, с помощью которых ГЭР вызывает респираторные симптомы. Первый механизм – рефлекторный в ответ на дистальный рефлюкс. Наличие агрессивного рефлюктата в дистальном отделе пищевода может раздражать хеморецепторы, запускать вагусно-опосредованные пищеводно-бронхиальные рефлексы, приводящие к бронхоспазму [18]. Исследования на животных и у людей продемонстрировали, что заклинение дистального отдела пищевода сопровождается повышением сопротивления дыхательных путей, бронхоспазмом и снижением пиковой скорости выдоха [19, 20]. Показано, что у пациентов с БА дистальный ГЭР повышает сопротивление дыхательных путей и способствует развитию в них воспаления вследствие высвобождения провоспалительных медиаторов [21]. Второй механизм связан с прямым воздействием желудочного содержимого, достигающего нижней трети глотки (проксимальный ГЭР) и повреждающего верхние дыхательные пути. Проксимальный ГЭР создает потенциал для аспирации, результат которого зависит от его частоты, объема и характера. Острый пневмонит возникает в результате массивной аспирации [22] и представляет собой двухфазный процесс: химическое повреждение с последующей воспалительной реакцией [23].

Оно приводит к формированию гранулем с участием гигантских клеток и бронхиолита с организуемой пневмонией [8]. В патогенезе воспаления играют роль не только соляная кислота, но и желчные кислоты, пепсин. Так, у пациентов с ГЭРБ желчные кислоты, обнаруженные в мокроте *in vitro*, индуцировали продукцию эпителиальными клетками трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) [24]. TGF- $\beta 1$  играет важную роль в пролиферативных процессах при ИЛФ [25], что, возможно, обуславливает пролиферацию фибробластов при этом заболевании. Эти процессы могут наблюдаться и при других интерстициальных заболеваниях легких. Поэтому верификация причинно-следственных связей высокого гастроэзофагеального рефлюкса и патоморфологических изменений, полученных при гистологическом исследовании биоптатов легкого, крайне важна. Клинические респираторные симптомы, связанные с ГЭРБ, включают в себя хронический кашель, свистящее дыхание, одышку, рецидивирующие пневмонии, сопровождаются снижением функции дыхания и развитием дыхательной недостаточности [5]. У пациентов после трансплантации легких на фоне ГЭРБ обнаруживаются признаки повреждения и отторжения аллотрансплантата [26]. Следовательно, легочные проявления и осложнения ГЭРБ представляют собой серьезную проблему, связанную со значительной заболеваемостью и летальностью.

Типичные симптомы ГЭРБ со стороны пищевода часто отсутствуют у больных с БОД. В исследовании пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью перед трансплантацией легких объективные признаки рефлюкса были обнаружены у 60% больных без пищеводных симптомов [27].

При проведении ларингоскопии можно выявить патологические изменения: отек и гиперемия задней стенки, черпаловидных хрящей, эрозии слизистой, стеноз голосовых связок – все это последствия микроаспирации и раздражения слизистой гортани вследствие ГЭРБ. [5]. Эти проявления часто встречаются при ГЭРБ, но не являются специфичными и могут встречаться у здоровых лиц и при других заболеваниях. Данные жалобы неспецифичны и могут быть следствием других причин помимо ГЭРБ, таких как аллергия, табакокурение, прием лекарственных препаратов, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, и др. В то же время более половины пациентов с внепищеводной формой ГЭРБ не имеют типичных симптомов ГЭРБ [1]. По данным исследований, частота хронического кашля и осиплости голоса составляет от 10 до 30% [28], частота сочетания типичных симптомов ГЭРБ с внепищеводными симптомами может достигать 71%, несмотря на отсутствие эндоскопических изменений слизистой пищевода и гортаноглотки [29]. ГЭРБ и бронхиальная астма могут взаимно влиять друг на друга. Согласно результатам систематического обзора, проведенного В.Д. Havemann и соавт., у пациентов с диагнозом БА распространенность симптомов ГЭРБ составила 59,2%, при этом у пациентов с диагнозом ГЭРБ распространенность симптомов БА составила 4,6% [30]. У всех пациентов с впервые возникшей

Таблица 1. Опросник симптомов рефлюкса [по 33]

Симптом	Количество баллов					
	0	1	2	3	4	5
Изменение голоса (осиплость)	0	1	2	3	4	5
Избыточные попытки откашляться	0	1	2	3	4	5
Избыточная слизь в горле или постназальный затек	0	1	2	3	4	5
Трудности при заглатывании твердой, жидкой пищи или таблеток	0	1	2	3	4	5
Кашель сразу после еды или в положении лежа	0	1	2	3	4	5
Раздражающий кашель	0	1	2	3	4	5
Затруднение дыхания или эпизоды апноэ	0	1	2	3	4	5
Ком в горле	0	1	2	3	4	5
Изжога или регургитация	0	1	2	3	4	5

Примечание. Пациент отмечает каждый симптом в баллах от 0 до 5, где 0 – отсутствие симптома, 5 – значительный симптом.

симптоматикой бронхиальной астмы, плохо контролируемой астмой при хорошо подобранной терапии и в случае наличия в анамнезе симптомов изжоги и регургитации, предшествующих астматическому приступу, необходимо подозревать ГЭРБ [3]. Т. Shirai и соавт. показали, что среди 132 пациентов с бронхиальной астмой у 29 (22%) была установлена ГЭРБ [31].

Какие симптомы могут быть обусловлены ГЭРБ? Согласно Монреальскому консенсусу, к внепищеводным проявлениям болезни относятся хронический кашель, приступы астмы, ларингит и эрозия зубной эмали, особенно с внутренней стороны [32]. Должны быть также учтены ощущение кома в горле, першение, частые попытки откашляться. Это связано с тем, что эти симптомы также могут быть обусловлены патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом. В связи с этим P.C. Belafsky и соавт. (2002) [33] разработали и валидизировали опросник RSI (опросник симптомов рефлюкса) (табл. 1), который заполняют сами пациенты и дают количественную оценку от 0 до 5 всем симптомам: осиплость голоса, избыточные попытки откашляться, избыточная слизь в горле или постназальный затек, трудности при проглатывании жидкой, твердой пищи или таблеток, кашель во время еды или в положении лежа, затруднение дыхания или эпизоды апноэ, раздражающий кашель, ком в горле, изжога или регургитация или боль в грудной клетке (типичные симптомы ГЭРБ). Опросник широко используется как в диагностике ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР), так и в контроле симптомов на фоне терапии [34]. Максимальный балл – 45, минимальный балл для определения ЛФР – 13. Для оценки степени тяжести кашля E.Z. Fisman и соавт. [35] предлагают шкалу оценки кашля, названную по имени автора, где 0 – нет кашля совсем, 1 – случайный кашель, 2 – легкий, изолированный кашель без дополнительных симптомов, 3 – средний, пароксизмальный кашель без дополнительных симптомов, 4 – тяжелый, стенозирующий кашель, сопровождающийся дискомфортом в груди. Кроме этого, авторы предлагают визуальную аналоговую шкалу кашля, где 0 – отсутствие кашля, 10 – ежедневный кашель. Эти шкалы, скорее всего, можно использовать в качестве оценочных для определения эффективности проведенного лечения.

## Диагностика ГЭРБ

Диагностика ГЭРБ с внепищеводными проявлениями является непростой задачей, так как включает комплексное обследование у смежных специалистов. Кроме того, связь гастроэзофагеального рефлюкса с поражением дыхательных путей не всегда очевидно следует из результатов обследования и эмпирического лечения. Основные принципы диагностики и лечения представлены на схеме (рисунок), предложенной Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) [5].

На обследование к гастроэнтерологу рекомендуется направлять после исключения других причин кашля, таких как табакокурение, аллергия на пыль, пыльцу, реакция на изменение температуры и влажности, на аэрозоли, спреи и т.д., инфекции верхних дыхательных путей и легких, COVID-19, ночное апноэ, муковисцидоз, интерстициальный фиброз легких, заболевания соединительной ткани, эозинофилия, эффект от приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, опиоидов и статинов, злокачественные новообразования органов грудной клетки и шеи [4]. Влияние гастроэзофагеального рефлюкса на кашель или приступ астмы должно быть подтверждено или исключено.

ACG рекомендует уже на этапе обращения за медицинской помощью разделить пациентов на две группы: 1) с изжогой (регургитацией) и внепищеводными проявлениями и 2) только с внепищеводными проявлениями. Также этот подход можно считать обоснованным у пациентов с астмой, уже получающих бронхолитики, ведь известно, что сами бронхолитики негативно влияют на работу нижнего пищеводного сфинктера и могут способствовать патологическому гастроэзофагеальному рефлюксу [5].

Значение эндоскопического обследования у больных с ГЭРБ трудно переоценить. Частота эрозивного эзофагита, по данным исследований, составляет 18–52% [3]. Эрозивный эзофагит в бессимптомной популяции выявляется в 16% случаев [36]. Однако отсутствие эндоскопических изменений не подтверждает и не опровергает диагноз ГЭРБ.

Эзофагогастроуденоскопия, выполненная на фоне двух-четырёхнедельной отмены антисекреторных препаратов, позволяет точнее выявить изменения слизистой пищевода, возникающие вследствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса [37]. В этом случае, как предполагают авторы, эндоскопическая картина усугубляется, и часть эрозий, заживших на фоне терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), возвращаются. Протяженность эрозивных изменений до 1 см и распространение не более чем на одну складку в пищеводе не всегда свидетельствуют о ГЭРБ. Согласно международным рекомендациям, диагноз ГЭРБ считается достоверным при выявлении эрозивного эзофагита с протяженными или циркулярными эрозиями (стадии С и D по Лос-Анджелесской классификации), пищевода Барретта или стриктуры пищевода [3]. Частота пищевода Барретта у больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ точно не установлена. Тайваньские ученые показали, что в группе больных с неэрозивным эзофагитом частота внепище-



Диагностический алгоритм внепищеводной формы ГЭРБ (по [5])

водных симптомов выше, чем в группе с эрозивным эзофагитом степени C и D или с пищеводом Барретта [38]. К.С. Fletcher и соавт. выявили патологический ГЭР в нижней трети пищевода у 81% пациентов с внепищеводными проявлениями, в то время как эрозивный эзофагит и пищевод Барретта определяли у 18 и 0,8% пациентов с внепищеводными симптомами [39]. Ларингоскопия не является рутинным методом на приеме у отоларинголога, но ее проведение обязательно при подозрении на ГЭРБ. При этом оцениваются наличие слизи, состояние слизистых оболочек, голосовых связок, наличие образований [5]. Совокупность этих характеристик формирует так называемый RFS (reflux finding score), что можно перевести как «оценка признаков эзофаголарингеального рефлюкса» [40] (табл. 2). По данным авторов, у пациентов с ларингеальными проявлениями ГЭРБ этот индекс составляет больше 10. Кашель может возникать вследствие воздействия нескольких факторов, в том числе на фоне других заболеваний пищевода, поэтому диагностика ГЭРБ должна быть комплексной и включать дополнительные методы обследования, такие как эзофагоманометрия и суточный рН-импеданс-мониторинг. Эзофагоманометрия позволяет выявить нарушения двигательной функции пищевода, такие как пищевод Шелкунчика, ахалазия или неэффективная моторика, гипертензию нижнего пищеводного сфинктера [41]. В исследовании С. Almansa и соавт. показано, что в случае неэффективной моторики увеличивается индекс закисления в пищеводе (АЕТ) вследствие увеличения длительности нахождения кислого рефлюкса, а не увеличения их количества, также удлиняется время экспозиции не-кислых рефлюксов [42], то есть наблюдается нарушение клиренса пищевода. Высокая корреляция между

Таблица 2. Система оценки состояния гортани вследствие ГЭР (по [40])

Показатель	Балл	Значение
Воспаление в подглоточном пространстве	0	Нет
	2	Есть
Заращение желудочков	0	Нет
	1	Частичное
	2	Полное
Гиперемия	0	Нет
	2	Только черпаловидных хрящей
	4	Полное
Отек голосовых связок	0	Нет
	1	Легкое
	2	Среднее
	3	Тяжелое
	4	Полиповидное
Диффузное воспаление гортани	0	Нет
	1	Легкое
	2	Среднее
	3	Тяжелое
	4	Закрывает просвет
Гипертрофия задних комиссур	0	Нет
	1	Легкое
	2	Среднее
	3	Тяжелое
	4	Закрывает просвет
Гранулема	0	Нет
	2	Есть
Густая слизь внутри гортани	0	Нет
	2	Есть

тяжестью симптомов, определенной по индексу симптомов рефлюкса, и неэффективной моторикой пищевода свидетельствует об участии нарушения моторики пищевода в возникновении симптомов [43].

Существуют заболевания, при которых возникают вторичные дискинезии пищевода, проявляющиеся как симптомами рефлюкса, так и легочными симптомами. До 90% пациентов с системной склеродермией имеют поражение пищевода в виде его гипокинезии или полного отсутствия перистальтики, что ведет к снижению клиренса и сопровождается тяжелым рефлюкс-эзофагитом. Нередко нарушение работы пищевода сочетается с поражением легких и проявляется кашлем и одышкой. Аналогично кашель, обусловленный нарушением клиренса пищевода у больных с ахалазией, возникает вследствие аспирации пищеводного содержимого и может приводить к аспирационной пневмонии. Поэтому у этих групп пациентов план обследования должен предусматривать проведение манометрии пищевода. Кроме этого, манометрия пищевода необходима для определения уровня нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров, что позволяет правильно позиционировать датчики при проведении рефлюкс-мониторинга [39].

Диагностика внепищеводных проявлений является сложной задачей, потому что они могут быть следствием не только ГЭРБ, но и множества других заболеваний. Даже у пациентов с выявленной ГЭРБ бывает трудно установить, что именно ГЭРБ является причиной этих внепищеводных проявлений [5].

Поэтому для подтверждения внепищеводной формы ГЭРБ рекомендуется проведение рефлюкс-мониторинга. С этой целью используют два метода – суточный рН-мониторинг или суточный рН-импеданс-мониторинг [3]. Преимущество рН-импеданс-мониторинга стали очевидны в 2005 г., когда D. Sifrim и соавт. установили, что кашель может быть обусловлен не кислыми рефлюксами [44], и роль рН-метрии в диагностике отошла на второй план. С целью приблизить результаты суточной рН-метрии к результатам импеданс-мониторинга предложено сдвинуть верхнюю границу рефлюкса с 4 до 5 или даже до 6 и высчитать число рефлюксов при каждом рН менее 4, менее 5 и менее 5,5. Эти показатели объединены в индекс RYAN и высчитываются для верхней трети пищевода. Однако результаты наших исследований показали, что часть кислых рефлюксов, достигающих нижней трети глотки, становятся слабокислыми, поэтому могут быть неуловимы для рН-метрии [45].

Комбинация рН и импедансных датчиков значительно расширила возможности диагностики гастроэзофагеального рефлюкса: удалось определить кислые и не-кислые рефлюксы, высоту распространения, клиренс пищевода, уровень базального импеданса слизистой пищевода. У пациентов с ЛФР отмечено снижение проксимальной базальной импедансной линии по сравнению с дистальной базальной импедансной линией, а также в сравнении с проксимальной частью пищевода у здоровых лиц [46]. Авторы предполагают, что снижение базальной импедансной линии об-

условлено длительным воздействием рефлюктата на слизистую оболочку и расширением межклеточного пространства, которое наблюдается у больных с ГЭРБ в нижней трети пищевода. Однако при морфологической оценке межклеточных пространств слизистой гортани у пациентов с подозрением на ларингофарингеальный рефлюкс и пациентов с типичной формой ГЭРБ не выявило достоверной разницы [47].

Стандартное расположение датчиков во время суточного рН-мониторинга рефлюкса – 5 см выше НПС. Пациентам с внепищеводными проявлениями целесообразно проводить рефлюкс-мониторинг в верхней части пищевода, а лучше – в глоточно-пищеводной области. Спорным моментом является уровень, на который необходимо установить измерительные электроды. Так, одни исследователи предлагали устанавливать их в верхней и нижней трети пищевода, другие – только в верхней трети пищевода, третьи – в нижней трети глотки. Решением проблемы стал бифуркационный зонд, состоящий из двух частей: длинной и короткой. Длинная часть имеет два импедансных канала и один рН-электрод, который располагается на 5 см выше НПС. Короткая часть располагается отдельно от длинной и имеет четыре импедансных электрода и один рН-электрод, который размещается на 0,5–1 см выше верхней границы ВПС. Исследование проведено у 46 здоровых лиц вне приема ИПП и на фоне 14-дневного приема эзомепразола [48]. В обоих случаях в нижней трети глотки не выявлено ни одного рефлюкса. В нижней трети пищевода количество рефлюксов составило в среднем 32 (95-й перцентиль 53) вне приема ИПП и 21 (95-й перцентиль 57) на фоне приема ИПП. Авторы обратили внимание, что число рефлюксов после 14-дневной терапии эзомепразолом достоверно снизилось ( $p=0,002$ ). Кроме того, в сравнительном исследовании комбинированной рН-импедансометрии и суточной рН-метрии DxRestech было установлено, что события, которые расцениваются по данным суточной рН-метрии как рефлюкс, определяются рН-импедансометрией как глоток [49, 50]. Этот факт доказывает нецелесообразность применения суточной рН-метрии у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Совместное использование комбинированной рН-импедансометрии и устройства Bilitec показало, что не-кислый рефлюкс не соответствует желчному рефлюксу, а желчный рефлюкс часто выявлялся совместно с кислым рефлюксом, то есть он не смешивается с ним и не превращается в не-кислый [51]. Эти данные необходимо учитывать у пациентов с пищеводом Барретта, так как в этой группе больных регистрируется значительно больше как кислых, так и слабокислых рефлюксов, а также больше проксимальных рефлюксов по сравнению со здоровыми лицами [52].

Пепсиновый тест (PEP-Test) – неинвазивный метод выявления последствий рефлюкса в верхние дыхательные пути. Пепсин секретруется слизистой оболочкой желудка и попадает с рефлюктатом в бронхи, а затем в альвеолы, где вызывает местное воспаление, активируя интерлейкиновую систему.

Пепсиновый тест – это полуколичественный метод определения пепсина в слюне при минимальном его количестве 16 нг/мл, основанный на иммунологической реакции антиген – антитело, где в качестве антигена используется жидкость, содержащая пепсин, а в качестве антитела – моноклональные антитела. Пациент собирает утреннюю порцию слюны или мокроты до приема пищи в количестве 30 мл, которая центрифугируется в течение пяти минут, а для реакции берется 80 мкл с поверхности центрифугата и наносится в специальную лунку на планшетке. Результат оценивается в течение нескольких минут [53].

Превышение концентрации пепсина в мокроте было выявлено у 70% больных ХОБЛ и 90% пациентов с бронхоэктатической болезнью, а повышение концентрации пепсина в конденсате выдыхаемого воздуха – у 60 и 70% пациентов соответственно, что является статистически достоверным по сравнению с контрольной группой [54]. В то же время суточный рН-мониторинг выявил патологический рефлюкс только у 50% больных с ХОБЛ и у 40% – с бронхоэктазами. Уровень пепсина в конденсате выдыхаемого воздуха у больных с сочетанием ГЭРБ и бронхоэктазов составил в среднем 3,42 нг/мл, без ГЭРБ – 1,97 нг/мл. Концентрация пепсина в конденсате у больных с ХОБЛ и ГЭРБ – 2,95 нг/мл, без ГЭРБ – 0,96 нг/мл. Несмотря на разницу концентраций пепсина в обследуемых группах, статистически значимой корреляции между исследуемыми признаками выявлено не было. Кроме того, имеются ограничения, включая потенциальную перекрестную реактивность между подтипами пепсина А и С. Известно, что пепсиноген С вырабатывается не только в желудке, но и в альвеолярных клетках [55]. Следовательно, изучение концентраций пепсина и желчных кислот в бронхоальвеолярном лаваже при оценке легочных проявлений рефлюкса остается перспективным.

## Лечение ГЭРБ

Не менее сложной задачей является лечение больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Комплексный подход смежных специалистов, сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов терапии обеспечивают высокую эффективность терапии, о чем свидетельствуют результаты исследования.

Общие рекомендации касаются снижения веса, уменьшения или отказа от табакокурения и приема алкоголя, исключение горизонтального положения в течение трех часов после приема пищи. Последняя рекомендация особенно важна для пациентов с ночным кашлем, ночными эпизодами апноэ или бронхоспазма. Исследование HUNT, проведенное в Норвегии у пациентов с избыточным весом, показало, что снижение индекса массы тела (ИМТ) на 3,5 кг/м<sup>2</sup> позволяет снизить количество симптомов в неделю на 40% [56]. То же исследование, проведенное у курильщиков, но с нормальным ИМТ, продемонстрировало что отказ от курения в течение десяти лет уменьшает симптомы ГЭРБ в 1,78 раза по сравнению с продолжающими курить. В группе бросивших курить пациентов с высоким ИМТ таких результатов получено не было.

Высокая эффективность эмпирической терапии ИПП показана у пациентов с типичными проявлениями ГЭРБ (изжога и/или регургитация). Однако при хроническом кашле, который связывают с рефлюксом, результаты исследований сомнительны [57]. Обычно для оценки эффективности терапии используют валидированные опросники, достоверные плацебо-контролируемые исследования эффективности лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ в литературе встречаются редко. Системный обзор клинических исследований показал, что из 64 исследований только 12 проведены с оценкой рН-импеданс-мониторинга или рН-мониторинга [58]. Авторы рекомендуют для оценки эффективности терапии использовать стандартизированные опросники, например RSI (снижение баллов более чем на 20% расценивается как положительный эффект). N.J. Shaheen и соавт. [59] не выявили статистически достоверного отличия в эффективности эмпирической терапии эзомепразолом 40 мг два раза в день и плацебо в течение трех месяцев у пациентов с хроническим кашлем. Не было отмечено улучшения ни по одному из опросников. С учетом отсутствия эндоскопических признаков повреждения слизистой пищевода более чем у половины пациентов объективных методов подтверждения эффективности не проводилось.

Алгоритм ведения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, предложенный Американской коллегией гастроэнтерологов, основывается на наличии или отсутствии типичных симптомов. В группе с сочетанием типичных и внепищеводных симптомов эмпирическая терапия более эффективна. В этой группе возможно применение ИПП два раза в день в течение 8–12 недель перед дополнительным тестированием.

Эмпирическая терапия ИПП в течение 12 недель позволила улучшить показатели спирометрии у 2/3 больных бронхиальной астмой. Метаанализ показал улучшение пиковой объемной скорости выдоха (PEF1) у пациентов с бронхиальной астмой как с ГЭРБ, так и без ГЭРБ, однако клинического улучшения симптомов не отмечено. Более поздний метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не выявил достоверного улучшения PEF1 и объема форсированного выдоха за 1 секунду, а также клинического улучшения и количества обострений астмы на фоне приема различных ИПП и плацебо [60].

В связи с такими противоречивыми данными до сих пор не существует консенсуса по лечению внепищеводных проявлений ГЭРБ. ИПП остаются препаратами выбора для лечения ГЭРБ с внепищеводными проявлениями и изжогой [3]. При неэффективности стандартной дозы ИПП можно повысить дозу в два раза или заменить его на другой. Однако каждые последующие замены ИПП сопровождаются снижением эффективности, несмотря на адекватные дозы препарата [1].

Рефрактерность к ИПП – это состояние, когда не отмечается какого-либо положительного клинического или инструментального ответа на прием адекватных доз антисекреторных препаратов. Доля пациентов, не отвечающих на прием стандартных доз ИПП, с вне-

пищеводными проявлениями значительно выше, чем с типичными симптомами. Так, в нерандомизированных не плацебо-контролируемых исследованиях эффективность восьминедельной терапии ИПП у пациентов с хроническим кашлем составляла 43,5% [61]. При этом эффективность терапии оценивалась только субъективно по изменениям шкалы Фисмана. Среди пациентов, ответивших на терапию, у 46% до лечения был высокий процент времени с рН ниже 4 в пищеводе (АЕТ), а у пациентов, не ответивших на терапию, высокий АЕТ был у 17%. Также авторы отметили преобладание слабых кислотных рефлюксов у пациентов, не ответивших на лечение. Авторы вычислили предикторы эффективности приема ИПП: низкая базальная линия импеданса в верхней трети пищевода (менее 1950 кОм) и/или высокий АЕТ [61].

N. Agrawal и соавт. изучали эффективность 8- и 12-недельной терапии омепразолом у пациентов с подозрением на ларингофарингеальный рефлюкс. Критерием эффективности было снижение на 50% по шкале рефлюкс-симптома. 50% пациентов ответили на такую терапию, при этом статистически достоверной разницы в эндоскопической картине ларингита как у больных с положительным эффектом, так и у больных, не ответивших на терапию, получено не было [62]. С. Dulery и соавт. не удалось обнаружить критерии, отвечающие за рефрактерность к антисекреторным препаратам, у пациентов с симптомами ЛФР, рефрактерными к ИПП [63].

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности терапии пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом показал незначительное преимущество терапии ИПП перед плацебо в клиническом улучшении, но не выявил достоверного улучшения по данным ларингоскопии [64]. Увеличение продолжительности терапии более 12 недель не приводило к значительным положительным сдвигам показателей спирометрии, частоты обострений БА [60], несмотря на то, что в нескольких нерандомизированных не плацебо-контролируемых исследованиях 12-месячный прием лансопризола привел к уменьшению внепищеводных симптомов ГЭР и к снижению концентрации воспалительных цитокинов [65, 66].

Использование комбинации прокинетиков и ИПП улучшает качество жизни, но не влияет на заживление эрозивного эзофагита и купирование как типичных, так и внепищеводных симптомов [67]. Однако добавление прокинетиков к терапии пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, не отвечающих на двойную дозу ИПП, дает значительные преимущества. Кроме того, в качестве дополнения к ИПП рассматривается баклофен – агонист гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), способствующий снижению числа транзиторных расслаблений НПС и уменьшению количества гастроэзофагеальных рефлюксов. У 53–56% пациентов с хроническим кашлем удалось купировать симптомы с помощью терапии ИПП и баклофеном в дозе 10–20 мг три-четыре раза в день в течение одного месяца [68, 69].

## Хирургическое лечение

Эффективность хирургического лечения ГЭРБ определяется наличием пищеводных или внепищеводных проявлений ГЭРБ. Так, согласно ретроспективному когортному исследованию J.T. Krill и соавт., у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ эффективность хирургического лечения ниже в сравнении с группой пациентов с типичными симптомами. Также отмечается более вероятный рецидив симптомов после оперативного лечения у пациентов с внепищеводными проявлениями и плохим ответом на терапию ИПП [70]. По данным J. Swoger и соавт., пациентам, у которых отмечалось неполное купирование внепищеводных симптомов на фоне приема ИПП, была предложена антирефлюксная операция. Через год после оперативного лечения отмечалось улучшение симптоматики в 10% случаев [71]. S.J. Sontag и соавт. по результатам рандомизированного клинического исследования пациентов с ГЭРБ и бронхиальной астмой показали, что после лапароскопической фундопликации по Ниссену происходит уменьшение симптомов бронхиальной астмы в сравнении с пациентами, получающими медикаментозную терапию [72]. Напротив, по результатам систематического обзора и метаанализа F. Tustumi и соавт., у пациентов после антирефлюксной хирургии отмечалось купирование кашля в 83,4%, исчезновение симптомов бронхиальной астмы – в 58,9% случаев [73]. Сравнительное исследование результатов антирефлюксной хирургии у пациентов, не ответивших на терапию ИПП, но имевших симптомы внепищеводной формы ГЭРБ, не продемонстрировало достоверной разницы между теми, кому проводили процедуру Stretta и фундопликацию по Toupet [74].

## Заболевания легких, тесно взаимосвязанные с гастроэзофагеальным рефлюксом

### Муковисцидоз

ГЭРБ – достаточно распространенная патология среди пациентов с муковисцидозом (МВ) [75]. В анализе мокроты больных МВ желчные кислоты были обнаружены в 56% случаев, что коррелировало с более тяжелым нарушением функции легких и большей потребностью в антибактериальной терапии [76]. В то же время типичные симптомы ГЭРБ, такие как изжога или регургитация, отмечались только у 36,8% пациентов с МВ [77]. Механизмы взаимосвязи ГЭРБ и МВ неизвестны. Предполагается, что гастроэзофагеальный рефлюкс может ухудшать респираторные симптомы вследствие увеличения инфицирования, микроаспирации желудочным содержимым в дыхательные пути, вызывающих развитие воспаления и бронхоспазма. Однако некоторые клинические проявления муковисцидоза могут также способствовать развитию ГЭРБ, в том числе замедленное опорожнение желудка, диета с высоким содержанием жиров, частые физиотерапевтические процедуры грудной клетки и постуральные дренажи [73, 77]. Препараты для снижения кислотности желудка (ИПП и блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов) назначаются больным с МВ в 46,6

и 17,9% случаев соответственно. Однако их эффективность остается сомнительной. С одной стороны, выявление патологического рефлюкса у пациентов перед трансплантацией по поводу МВ [78] оправдывает прием ИПП, с другой – несколько ретроспективных исследований показали увеличение легочных обострений или снижение функции легких у пациенты с МВ, получавших постоянную терапию ИПП [79, 80].

#### Интерстициальный легочный фиброз и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс

ИЛФ является прогрессирующим заболеванием со средней медианой выживаемости три – пять лет после установки диагноза [81], единственным методом лечения которого является трансплантация легких. С учетом многофакторности заболевания Монреальский консенсус относит ИЛФ к группе, где проявления болезни не так очевидно связаны с ГЭРБ. Однако в литературе все чаще появляются статьи, демонстрирующие высокую частоту встречаемости ИЛФ. Распространенность ГЭРБ выше у пациентов с ИЛФ по сравнению с БА [82], ХОБЛ [83] и здоровыми лицами. Метаанализ, проведенный A.S. Lee и соавт., показал, что у 65 больных с ИЛФ в 87% выявлялся патологический рефлюкс по данным рН-мониторинга [81]. Предположено, что ГЭРБ способствует развитию ИЛФ посредством «тихой» аспирации или «микроаспирации» рефлюктата в ДП. Это, в свою очередь, вызывает повреждение, запускает каскад воспаления, включающего воспалительную реакцию, пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и разрушение легочной ткани и в итоге приводит к фиброзным изменениям в легких. Прежде с использованием моделей животных показано, что кислота, желчь и пепсин могут вызывать воспалительную реакцию, пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и разрушение легочной ткани. Обнаружение желчи, пепсина в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ИЛФ явилось дополнительным доказательством взаимосвязи между ГЭРБ и ИЛФ [84, 85]. Несмотря на это, трудно подтвердить наличие этиологической роли ГЭРБ в патогенезе ИЛФ, так как легочный фиброз возникает вследствие множества факторов, а также вследствие взаимного влияния этих двух заболеваний друг на друга.

Отсутствие типичных симптомов ГЭРБ (изжога и регургитация) у больных ИЛФ свидетельствует о необходимости применения наиболее точных методов диагностики, подтверждающих аспирацию желудочного содержимого в органы дыхания. В метаанализе, который включал восемь исследований, антисекреторная терапия ассоциировалась со снижением летальности, связанной с ИЛФ, но не от всех причин [86]. В то же время легочные инфекции чаще наблюдались среди больных с форсированной жизненной емкостью легких < 70% и приемом кислотоподавляющих препаратов. Следовательно, назначение антисекреторной терапии в лечении ИЛФ остается дискуссионным. Тем не менее в некоторых национальных рекомендациях присутствует опция назначения ИПП больным с ИЛФ [87].

#### Заключение

Диагностика и лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ должны проводиться совместными усилиями смежных специалистов: гастроэнтеролога, пульмонолога, отоларинголога. Распространенность внепищеводной формы заболевания недооценивается в силу отсутствия типичных симптомов и выявляемых при эндоскопии повреждений слизистой пищевода. Для установления диагноза необходимы дополнительные методы, позволяющие регистрировать ГЭР, из которых наиболее достоверными является суточный рН-импеданс-мониторинг. Неинвазивный метод диагностики – пепсиновый тест может быть использован в рутинной амбулаторной практике, однако его отрицательный результат не позволяет отвергнуть ГЭРБ. Лечение ГЭРБ необходимо начинать с изменения образа жизни, в том числе снижения веса. При назначении медикаментозной терапии препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы в адекватной дозе, предпочтительно разделенной на два приема, как минимум 12 недель. С учетом низкой эффективности антирефлюксных операций необходимо проводить строгий отбор пациентов для оперативного лечения. Муковисцидоз и интерстициальный фиброз легких тесно взаимосвязаны с патологическим ГЭР, поэтому заслуживают внимания гастроэнтерологов. ☉

#### Литература

1. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011; 83 (1): 45–50.
2. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. Терапевтический архив. 2022; 94 (1): 48–56.
3. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018; 67 (7): 1351–1362.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (4): 70–97.
5. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am. J. Gastroenterol. 2022; 117 (1): 27–56.
6. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2018; 153 (1): 196–209.



7. Drug V.L., Antoniu S., Oana B.B., et al. Romanian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of GERD-induced Respiratory Manifestations. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2022; 31 (1): 119–142.
8. El-Serag H.B., Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology.* 1997; 113: 755–760.
9. Broers C., Tack J., Pauwels A. Review article: gastroesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47: 176–191.
10. Majid A., Kheir F., Alape D., et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in patients with excessive central airway collapse. *Chest.* 2019; 155: 540–545.
11. Knoblich R. Pulmonary granulomatosis caused by vegetable particles. So-called lentil pulse pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 380–389.
12. Gill D.G., Ritchie G.J. Lentil pulmonary granulomatosis. *Med. J. Aust.* 1974; 1: 836–838.
13. Schoeman M.N., Tippet M.D., Akkermans L.M., et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology.* 1995; 108: 83–91.
14. Dent J., Holloway R.H., Toouli J., et al. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut.* 1988; 29: 1020–1028.
15. Moote D.W., Lloyd D.A., McCourtie D.R., et al. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 619–623.
16. Zerbib F., Guisset O., Lamouliatte H., et al. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1206–1211.
17. Crowell M.D., Zayat E.N., Lacy B.E., et al. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest.* 2001; 120 (4): 1184–1189.
18. Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs.* 2013; 73: 1281–1295.
19. Mansfield L.E., Hameister H.H., Spaulding H.S., et al. The role of the vague nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann. Allergy.* 1981; 47: 431–434.
20. Schan C.A., Harding S.M., Haile J.M., et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest.* 1994; 106: 731–737.
21. Stein M.R. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am. J. Med.* 2003; 115 (3A): 55S–59S.
22. Marik P.E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 665–671.
23. Knight P.R., Rutter T., Tait A.R., et al. Pathogenesis of gastric particulate lung injury: a comparison and interaction with acidic pneumonitis. *Anesth. Analg.* 1993; 77: 754–760.
24. Perng D., Chang K., Su K., et al. Exposure of airway epithelium to bile acids associated with gastroesophageal reflux symptoms. *Chest.* 2007; 132: 1548–1556.
25. Krein P.M., Winston B.W. Roles for insulin-like growth factor I and transforming growth factor- $\beta$  in fibrotic lung disease. *Chest.* 2002; 122 (6): 289S–293S.
26. Miyagawa-Hayashino A., Wain J.C., Mark E.J. Lung transplant biopsy specimens with bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to aspiration. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 223–226.
27. Posner S., Zheng J., Wood R.K., et al. Gastroesophageal reflux symptoms are not sufficient to guide esophageal function testing in lung transplant candidates. *Dis. Esophagus.* 2018; 31: 1–7.
28. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Calvo Henriquez C., et al. Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: a systematic review. *PLoS One.* 2020; 15 (8): e0237581.
29. Mosli M., Alkhatlan B., Abumohssin A., et al. Prevalence and clinical predictors of LPR among patients diagnosed with GERD according to the reflux symptom index questionnaire. *Saudi J. Gastroenterol.* 2018; 24 (4): 236–241.
30. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007; 56 (12): 1654–1664.
31. Shirai T., Mikamo M., Tsuchiya T., et al. Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD. *Allergol. Int.* 2015; 64 (1): 79–83.
32. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (8): 1900–1920.
33. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J. Voice.* 2002; 16 (2): 274–277.
34. Abraham Z.S., Kahinga A.A. Utility of reflux finding score and reflux symptom index in diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2022; 7 (3): 785–789.
35. Fisman E.Z., Shapira I., Motro M., et al. The combined cough frequency/severity scoring: a new approach to cough evaluation in clinical settings. *J. Med.* 2001; 32 (3–4): 181–187.
36. Lei W.Y., Yu H.C., Wen S.H., et al. Predictive factors of silent reflux in subjects with erosive esophagitis. *Dig. Liver Dis.* 2015; 47 (1): 24–29.
37. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D., et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA.* 2016; 315 (19): 2104–2112.
38. Kao S.S., Chen W.C., Hsu P.I., et al. The Frequencies of gastroesophageal and extragastroesophageal symptoms in patients with mild erosive esophagitis, severe erosive esophagitis, and Barrett's esophagus in Taiwan. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 480325.

39. Fletcher K.C., Goutte M., Slaughter J.C., et al. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms. *Laryngoscope*. 2011; 121 (12): 2561–2565.
40. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001; 111 (8): 1313–1317.
41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (3): 61–88.
42. Almansa C., Smith J.A., Morris J., et al. Weak peristalsis with large breaks in chronic cough: association with poor esophageal clearance. *Neurogastroenterol. Motil*. 2015; 27 (3): 431–442.
43. Borges L.F., Salgado S., Hathorn K.E., et al. Failed swallows on high-resolution manometry independently correlates with severity of LPR symptoms. *J. Voice*. 2022; 36 (6): 832–837.
44. Sifrim D., Dupont L., Blondeau K., et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005; 54 (4): 449–454.
45. Валитова Э.Р., Березина О.И., Чебогарева М.В., Бордин Д.С. Значение суточной pH-импедансометрии в диагностике ларингофарингеальных рефлюксов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 5 (32): 4.
46. Sakin Y.S., Vardar R., Sezgin B., et al. The diagnostic value of 24-hour ambulatory intraesophageal pH-impedance in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms comparable with typical symptoms. *United European Gastroenterol. J*. 2017; 5 (5): 632–640.
47. Vaezi M.F., Slaughter J.C., Smith B.S., et al. Dilated intercellular space in chronic laryngitis and gastro-oesophageal reflux disease: at baseline and post-lansoprazole therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2010; 32 (7): 916–924.
48. Zerbib F., Roman S., Bruley Des Varannes S., et al. Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 11 (4): 366–372.
49. Becker V., Graf S., Schlag C., et al. First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J. Gastrointest. Surg*. 2012; 16 (6): 1096–1101.
50. 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 (6): 438–444.
51. Pace F., Sangaletti O., Pallotta S., et al. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand. J. Gastroenterol*. 2007; 42 (9): 1031–1039.
52. Savarino E., Zentilin P., Frazzoni M., et al. Characteristics of gastro-oesophageal reflux episodes in Barrett's esophagus, erosive esophagitis and healthy volunteers. *Neurogastroenterol. Motil*. 2010; 22 (10): 1061–e280.
53. De Bortoli N., Martinucci I., Bertani L., et al. Esophageal testing: what we have so far. *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2016; 7 (1): 72–85.
54. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., et al. Exhaled breath condensate pepsin: potential noninvasive test for gastroesophageal reflux in COPD and bronchiectasis. *Respir. Care*. 2015; 60 (2): 244–250.
55. Bohman J.K., Kor D.J., Kashyap R., et al. Airway pepsin levels in otherwise healthy surgical patients receiving general anesthesia with endotracheal intubation. *Chest*. 2013; 143: 1407–1413.
56. Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergren J., Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am. J. Gastroenterol*. 2013; 108 (3): 376–382.
57. Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B., et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 150 (6): 1341–1360.
58. Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R., et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *World J. Clin. Cases*. 2019; 7 (19): 2995–3011.
59. Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D., et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011; 33 (2): 225–234.
60. Zheng Z., Luo Y., Li J., Gao J. Randomised trials of proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease in patients with asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11 (8): e043860.
61. Ribolsi M., Savarino E., De Bortoli N., et al. Reflux pattern and role of impedance-pH variables in predicting PPI response in patients with suspected GERD-related chronic cough. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014; 40 (8): 966–973.
62. Agrawal N., Yadlapati R., Shabeeb N., et al. Relationship between extralaryngeal endoscopic findings, proton pump inhibitor (PPI) response, and pH measures in suspected laryngopharyngeal reflux. *Dis. Esophagus*. 2019; 32 (4): doy072.
63. Dulery C., Lehot 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).
64. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2016; 273 (11): 3795–3801.
65. Sasaki T., Nakayama K., Yasuda H., Yamaya M. A new strategy with proton pump inhibitors for the prevention of acute exacerbations in COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2011; 5 (2): 91–103.
66. Xiong W., Zhang Q.S., Zhao W., et al. A 12-month follow-up study on the preventive effect of oral lansoprazole on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Exp. Pathol*. 2016; 97 (2): 107–113.
67. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J., et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (9): 2412–2419.
68. Zhu Y., Xu X., Zhang M., et al. Pressure and length of the lower esophageal sphincter as predictive indicators of therapeutic efficacy of baclofen for refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *Respir. Med*. 2021; 183: 106439.

69. Xu X.H., Yang Z.M., Chen Q., et al. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (27): 4386–4392.
70. Krill J.T., Naik R.D., Higginbotham T., et al. Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15 (5): 675–681.
71. Swoger J., Ponsky J., Hicks D.M., et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 (4): 433–441.
72. Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S., et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98 (5): 987–999.
73. Tustumi F., Bernardo W.M., Mariano da Rocha J.B., et al. Anti-reflux surgery for controlling respiratory symptoms of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Asian J. Surg.* 2021; 44: 2–10.
74. Yan C., Liang W.T., Wang Z.G., et al. Comparison of Stretta procedure and Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease-related extra-esophageal symptoms. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (45): 12882–2887.
75. Button B.M., Roberts S., Kotsimbos T.C., et al. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1522–1529.
76. Pauwels A., Decraene A., Blondeau K., et al. Bile acids in sputum and increased airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2012; 141: 1568–1574.
77. Pauwels A., Blondeau K., Mertens V., et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 799–807.
78. Mendez B.M., Davis C.S., Weber C., et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Am. J. Surg.* 2012; 204: e21–26.
79. McCrory B.E., Harper H.N., McPhail G.L. Use and incidence of adverse effects of proton pump inhibitors in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2018; 38 (7): 725–729.
80. Ayoub F., Lascano J., Morelli G. Proton pump inhibitor use is associated with an increased frequency of hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterol. Res.* 2017; 10: 288–293.
81. Lee A.S., Mira-Avendano L., Ryu J.H., Daniels C.E. The burden of idiopathic pulmonary fibrosis: an unmet public health need. *Respir. Med.* 2014; 108: 955–967.
82. Raghu G., Freudenberger T.D., Yang S., et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 136–142.
83. Gavini S., Finn R.T., Lo W.K., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis is associated with increased impedance measures of reflux compared to non-fibrotic disease among pre-lung transplant patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 27: 1326–1332.
84. Fisichella P.M., Davis C.S., Lundberg P.W., et al. The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. *Surgery.* 2011; 150: 598–606.
85. Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J., et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 352–358.
86. Fidler L., Sitzler N., Shapera S., Shah P.S. Treatment of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2018; 153 (6): 1405–1415.
87. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.

### Upper Respiratory Tract Diseases as Extra Esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Current State of the Problem

E.R. Valitova, PhD<sup>1</sup>, G.E. Baimakanova, PhD<sup>1</sup>, M.V. Chebotareva<sup>1,2</sup>, O.I. Berezina, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

<sup>3</sup> Tver State Medical University

<sup>4</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Elen R. Valitova, e.valitova@mknc.ru

*Bronchial asthma, chronic cough, laryngitis, erosion of tooth enamel are attributed to extra esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD). This form of GERD is characterized by the difficulty of establishing the diagnosis and high frequency of ineffective therapy. The article describes the main endoscopic signs of damage to the esophagus and larynx, presents normal pH-impedance reflux monitoring and criteria for pathological reflux into the esophagus and the lower third of the pharynx, as well as the possibilities of additional diagnostic methods – esophageal manometry and pepsin test. Treatment of patients with extra esophageal manifestations of GERD is a difficult task; the results of randomized placebo-controlled studies are contradictory. At the same time, empirical therapy is most effective in patients whose extra esophageal symptoms are combined with typical ones.*

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, extra esophageal manifestations, diagnosis, treatment