

Ларингофарингеальный рефлюкс:

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

И.В. МАЕВ¹, Ю.В. СЕЛЬСКАЯ², Д.Н. АНДРЕЕВ¹, Д.Т. ДИЧЕВА^{1,2}, З.Н. БОГОЛЕПОВА², Е.И. КУЗНЕЦОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр»: 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ; тел.: +7 (495) 609-67-00

Сельская Юлия Викторовна – к.м.н., руководитель Клиники оториноларингологии, хирургии головы и шеи акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 933-66-55

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджет-

ного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 609-67-00

Боголепова Зинаида Николаевна – врач-оториноларинголог, фониатр акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 933-66-55

Кузнецова Елена Ивановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

РЕЗЮМЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее распространенных патологий в современной клинической практике. Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) рассматривается в качестве внепищеводной манифестации ГЭРБ и характеризуется ретроградным поступлением желудочного содержимого в гортань и глотку, приводя к рецидивирующему течению отоларингологической симптоматики. Классическими проявлениями ЛФР являются осиплость, першение, сухость и ощущение комка в горле, кашель. «Золотого стандарта» диагностики ЛФР не существует. В то же время в клинической практике для верификации диагноза применяется несколько инструментальных методов: наиболее часто – ларингоскопия и ЭГДС, а в ряде случаев – 24-часовая pH-метрия и импедансометрия. В случае установленного диагноза ЛФР рекомендована терапия ИПП с приемом в стандартной дозировке дважды в день на протяжении 3–6 мес.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, рефлюкс-ларингит, ларингоскопия, 24-часовая pH-метрия, ингибиторы протонной помпы

Для цитирования: Маев И.В., Сельская Ю.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Боголепова З.Н., Кузнецова Е.И. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2019; 3: 8-16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laryngopharyngeal reflux:

CLINICAL SIGNIFICANCE, MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Igor V. MAEV¹, Julia V. SELSKAYA², Dmitry N. ANDREEV¹, Diana T. DICHEVA^{1,2}, Zinaida N. BOGOLEPOVA², Elena I. KUZNETSOVA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

² European Medical Center Joint Stock Company: 35, Shchepkina St., Moscow, Russia, 129090

Author credentials:

Maev Igor Veniaminovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the

Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the

Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00
Selskaya Julia Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinic of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery

of the European Medical Center; tel.: +7 (495) 933-66-55

Andreev Dmitry Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Dicheva Diana Todorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, gastroenterologist of

«European Medical Center» JSC; tel.: +7 (495) 609-67-00

Bogolepova Zinaida Nikolaevna – otorhinolaryngologist, phoniatriist of the European Medical Center; tel.: +7 (495) 933-66-55

Kuznetsova Elena Ivanovna – postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common pathologies in modern clinical practice. Laryngopharyngeal reflux (LPR) is considered to be an extraesophageal manifestation of GERD and is characterized by retrograde ingestion of gastric content into the larynx and pharynx, leading to recurrent otolaryngological symptoms. Classical manifestations of LPR are hoarseness, perspiration, dryness and feeling of lump in the throat, coughing. There is no «gold standard» for the diagnosis of LPR. At the same time, several instrumental methods are used in clinical practice to verify the diagnosis: laryngoscopy and EGDS are the most common, and in some cases - 24-hour pH-metry and impedancemetry. In the case of an established diagnosis of LPR, it is recommended to use a standard dosage of PPI twice a day for 3–6 months.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, reflux-laryngitis, laryngoscopy, 24-hour pH-metry, proton pump inhibitors.

For citing: Maev I.V., Selskaya Y.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bogolepova Z.N., Kuznetsova E.I. Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 8-16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по праву считается мультидисциплинарной проблемой, т. к. ассоциированные с этим заболеванием внепищеводные синдромы встречаются в практике широкого круга интернистов – пульмонологов, отоларингологов, стоматологов и кардиологов. Под термином ГЭРБ понимают хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки дистального отдела пищевода вследствие воздействия патологических гастроэзофагеальных и/или дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [1, 2].

Согласно Монреальской классификации ГЭРБ (2005 г.), выделяются пищеводные синдромы, проявляющиеся классическим рефлюксным синдромом (изжога, отрыжка кислым и др.), синдром некардиальной боли в грудной клетке и осложнения ГЭРБ (стриктура пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода) [3]. В качестве внепищеводных синдромов, достоверно ассоциированных с ГЭРБ, рассматриваются кашель рефлюксной природы и ларингит рефлюксной природы. Помимо этого, активно изучается роль патологического рефлюкса в развитии фарингитов, синуситов и отитов, что отражено в разделе «внепищеводные синдромы с предполагаемой связью с ГЭРБ» вышеупомянутой классификации (табл. 1) [3].

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) является достаточно частым внепищеводным проявлением ГЭРБ и

характеризуется ретроградным поступлением желудочного содержимого в гортань и глотку, приводя к рецидивирующему течению отоларингологической симптоматики [4, 5].

ЛФР является инициирующим фактором многих заболеваний гортаноглотки, таких как рефлюкс-ларингит, узелковый ларингит, подскладочный стеноз, рак гортани, гранулемы и язвы [6, 7]. Чрезвычайная важность своевременной диагностики ЛФР обусловлена необходимостью адекватной медикаментозной коррекции ГЭРБ, без которой невозможно достичь стойкой ремиссии и профилировать развитие осложнений [5, 6].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ГЭРБ возрастает ежегодно по всему миру, включая страны Западной Европы, Северной Америки, Южной Америки, где зарегистрирован наиболее высокий уровень заболеваемости (приблизительно от 20 до 40% населения) [8, 9]. Согласно исследованию El-Serag [10], с 1976 г. отмечается прирост заболеваемости ГЭРБ и ЛФР ежегодно на 4%. При этом Национальный институт онкологии США (National cancer institute of the US) зафиксировал с 1975 г. 600% рост распространенности рака пищевода как терминального осложнения ГЭРБ [11]. Интересные результаты были получены в работе Altman et al. [12], где было показано, что в течение 11-летнего периода наблюдений зафиксировано повышение обращений

● **Таблица 1.** Клинические синдромы, ассоциированные с ГЭРБ (Монреаль, 2005 г.) [3]

● **Table 1.** Clinical syndromes associated with GERD (Montreal, 2005) [3]

Пищеводные (эзофагеальные) синдромы		Внепищеводные (экстраэзофагеальные) синдромы	
Проявляющиеся исключительно симптомами	С повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Установлена связь с ГЭРБ	Предполагается связь с ГЭРБ
1. Классический рефлюксный синдром 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит 2. Стриктуры пищевода 3. Пищевод Барретта 4. Аденокарцинома пищевода	Рефлюксной природы: 1. Кашель 2. Ларингит 3. Бронхиальная астма 4. Эрозии зубной эмали	1. Фарингит 2. Синуситы 3. Идиопатический фиброз легких 4. Рецидивирующий средний отит

пациентов к отоларингологам по поводу ЛФР в 5 раз. При этом у пациентов с дисфонией в 50% случаев выявляли ЛФР [13]. Около 10% среди всех обследованных пациентов отоларингологического профиля и у 50% пациентов, обратившихся по поводу нарушений голоса, выявлялся ЛФР [14]. Все эти данные в совокупности позволяют говорить о том, что распространенность внепищеводных форм ГЭРБ значительно увеличивается, что требует от клинициста знаний симптоматики и актуальных методов диагностики такой формы, как ЛФР.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В норме физиологическими барьерами, препятствующими развитию ЛФР, являются:

- запирающая активность нижнего пищеводного сфинктера;
- пищеводный клиренс, осуществляемый за счет перистальтической активности пищевода;
- адекватное слюноотделение;
- воздействие силы тяжести;
- запирающая активность верхнего пищеводного сфинктера.

В случае нарушения работы одного или нескольких вышеперечисленных протективных механизмов желудочное содержимое поступает в пищевод и ретроградно достигает гортаноглотки, индуцируя повреждение эпителия слизистой оболочки, цилиарную дисфункцию, воспаление и нарушение чувствительности [4, 6].

Считается, что карбоангидраза 3-го типа выполняет важную протективную функцию по отношению к эпителию гортани посредством активной секреции бикарбонатов и восстановления pH, измененного при патологическом воздействии кислого рефлюкса. В поддержку данной теории свидетельствуют патоморфологические данные. Так, при изучении биопсийного материала пациентов, страдающих ЛФР, установлено, что в 64% образцов слизистой гортани карбоангидраза 3-го типа не была выявлена [5].

В настоящее время рассматриваются две основные патофизиологические теории ЛФР: рефлюксная теория и рефлекторная стимуляция (рефлекторная теория) [15, 16].

Рефлюксная теория подразумевает прямой механизм развития ЛФР вследствие непосредственного контакта рефлюктата с глоточным и гортанным эпителием. В норме pH глотки составляет 7,0 Ед, что соответствует нейтраль-

ной среде, в то время как pH желудка варьирует в норме от 1,5 до 2 Ед, а в случае повышенного кислотообразования pH снижается менее 1,5 Ед. Симптоматика ЛФР является следствием непосредственного контакта кислого желудочного содержимого и нейтральной среды глотки. В сравнении с эпителием пищевода эпителий зоны гортаноглотки является более чувствительным. Так, даже небольшое воздействие рефлюктата приводит к повреждению слизистой этой зоны, что было доказано в ряде исследований [16–18]. Изначально существовала гипотеза, что важнейшим поражающим агентом в развитии ЛФР является пепсин, однако на сегодняшний день данные многочисленных работ позволяют говорить о патогенетическом влиянии одновременно трех воздействующих факторов: соляной кислоты, пепсина и желчных кислот [15]. Стоит отметить, что 50 эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса относятся к физиологической норме, однако в гортани уже три эпизода могут вызвать серьезные повреждения [18].

Пепсин является одним из компонентов рефлюктата, обладающим значительными альтерирующими свойствами. Он воздействует на клетки гортани и внутриклеточные компартменты, такие как аппарат Гольджи и лизосомы, ввиду низкого значения их pH (5,0 и 4,0 соответственно). Под воздействием пепсина происходит дилатация клетки, что является маркером как ГЭРБ, так и ЛФР [19]. При значении pH 6,8 Ед пепсин, длительно находящийся в тканях гортани, может активироваться при последующих эпизодах рефлюкса или при поступлении ионов водорода из других источников, в т. ч. и при определенной диете [20]. Присутствие пепсина в тканях ассоциировано с истощением уровня защитных протеинов, таких как карбоангидраза, Е-кадгерин и эпителиальный стресс-протеин-70 [21].

Что касается рефлекторной теории, то она подразумевает наличие низкого гастроэзофагеального рефлюкса, сопровождающегося симптомами ЛФР [22]. Патогенетически этот процесс складывается из двух компонентов: гортанного хеморефлекса, возникающего при афферентной стимуляции верхнего гортанного нерва, а также стимуляции блуждающего нерва [22, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

При обсуждении клинических аспектов представляется важным дифференцировать клинические проявления

классического рефлюксного синдрома и внепищеводные синдромы, ассоциированные с ГЭРБ, в частности с ЛФР. Согласно данным исследования Koufman [14], в котором приняли участие 899 пациентов, покашливание было выявлено у 87% пациентов с ЛФР и всего у 3% пациентов с классической формой ГЭРБ. С другой стороны, лишь у 20% больных с диагнозом ЛФР при прицельном опросе выявлялись жалобы на изжогу или чувство ретростернального жжения, в то время как у пациентов с классической формой ГЭРБ данные жалобы наблюдались в 83% случаев.

Следует отметить, что симптоматика ЛФР достаточно неспецифична. В большинстве случаев пациенты с изменениями голоса и состояния ротоглотки обращаются к ЛОР-специалистам, и те, в свою очередь, должны дифференцировать ЛФР как внепищеводный синдром, ассоциированный с ГЭРБ, от собственно отоларингологической патологии, приводящей к воспалительным изменениям в гортаноглотке [5]. В связи с этим необходим тщательный сбор жалоб и анамнеза. Традиционно к клиническим признакам ЛФР принято относить:

- осиплость;
- дисфонию;
- першение, боль или жжение в горле;
- частое покашливание;
- хронический кашель;
- чувство кома в горле;
- апноэ;
- ларингоспазм;
- дисфагию;
- отечность слизистой (эдема) гортаноглотки;
- постназальный затек.

Наиболее часто встречающимися симптомами в клинической практике являются: покашливание, кашель, осиплость и чувство кома – инородного тела в горле. Осиплость можно отнести к преходящим симптомам, появляющимся по утрам и уменьшающимся в течение дня [24]. Ввиду того, что клиническая картина малоспецифич-

на, перед исследователями встал серьезный вопрос о наиболее эффективной диагностике рассматриваемой патологии. При первичном приеме пациента существенную помощь могут оказать опросники. Belafsky et al. [25] разработали опросник «Индекс симптомов рефлюкса» (RSI), состоящий из 9 пунктов, для объективизации симптоматики и установления тяжести состояния пациента. Шкала для каждого из пунктов градируется от 0 (нет данной проблемы) до 5 (очень выраженный симптом/жалоба) баллов (табл. 2). Авторы продемонстрировали высокую воспроизводимость результатов, сумма баллов свыше 13 свидетельствует о наличии патологических рефлюксов.

ДИАГНОСТИКА

Далее остановимся на инвазивных методиках диагностики ЛФР, которые включают в себя ларингоскопию, фиброоптическую ларингоскопию, рН-метрию, а также импедансометрию [4, 6].

В рутинной клинической практике ларингоскопическое исследование достаточно часто применяют для диагностики изменений гортаноглотки, ассоциированных с ГЭРБ. В целом ларингоскопические маркеры ЛФР представлены такими неспецифическими признаками поражения гортани, как отек и гиперемия задней стенки глотки, отек черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства, эдема у входа в пищевод (рис. 1, 2). Также достаточно часто выявляются гранулемы и подглоточный отек – в 90% случаев у пациентов с ЛФР [5]. Помимо этого, возможно развитие ассоциированной патологии, такой как подскладочный стеноз, ларингоспазм, обструктивное апноэ, бронхоэктазы, риниты и хронические риносинуситы [4]. Однако стоит отметить, что, по мнению ряда исследователей, подобные находки могут выявляться и у здоровых лиц. Получаемые данные при ларингоскопии в значительной мере зависят от диагностического опыта врача и оптического качества аппаратуры [26].

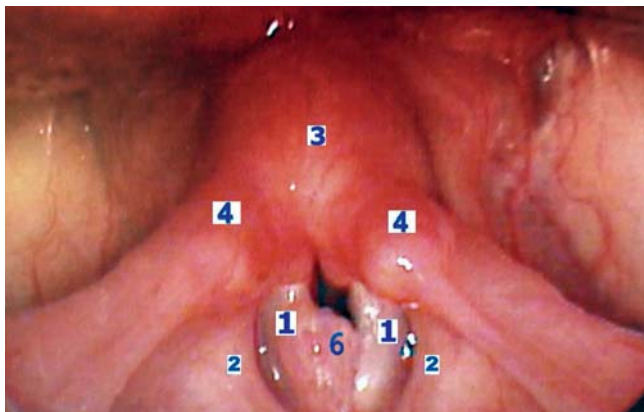
● **Таблица 2.** Индекс симптомов рефлюкса (RSI)

● **Table 2.** Reflux symptom index (RSI)

Как Вы оцените качество Вашего уровня жизни за последний месяц с учетом наличия нижепредставленных жалоб? Обведите подходящий ответ справа в зависимости от степени выраженности симптома	0 = нет жалобы 5 = очень выраженный симптом					
1. Осиплость или изменение голоса	0	1	2	3	4	5
2. Покашливание, першение	0	1	2	3	4	5
3. Образование слизи или постназальный затек	0	1	2	3	4	5
4. Трудности при глотании твердых или жидких веществ/таблеток	0	1	2	3	4	5
5. Приступы кашля после еды или при принятии горизонтального положения	0	1	2	3	4	5
6. Трудности при дыхании или эпизоды удушья/ларингоспазм	0	1	2	3	4	5
7. Длительные приступы кашля	0	1	2	3	4	5
8. Чувство кома в горле или инородного тела	0	1	2	3	4	5
9. Изжога, чувство жжения за грудиной, в области пищевода, боль за грудиной, расстройство пищеварения	0	1	2	3	4	5
	Сумма баллов					

● **Рисунок 1.** Гортань ребенка с папилломой правой голосовой складки

● **Figure 1.** Child's larynx with a right vocal fold papilloma



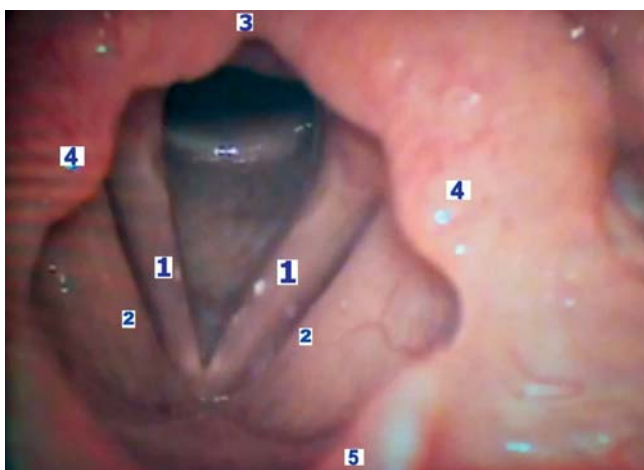
Четко видно проявление рефлюкс-ларингита – яркая локализованная гиперемия и отек в межчерпаловидном пространстве. Снимок сделан на фонации

1 – истинные голосовые складки (Vocal folds)
2 – вестибулярные складки / ложные складки (Vocal false)
3 – слизистая межчерпаловидного пространства (Mucous between the arytenoid space)
4 – черпаловидные хрящи (Arytenoid cartilages)
5 – надгортанный хрящ (Epiglottic cartilage)
6 – папиллома голосовой складки (Papilloma of vocal fold)

Использование фиброоптической ларингоскопии является наиболее информативным методом диагностики ЛФР. С целью объективизации трактовки выявляемых ларингоскопических признаков была разработана оценочная шкала RFS (табл. 3), в которой перечислены возможные изменения слизистой глотки, гортани, голосовых связок. Максимально возможный балл по этой шкале составляет 26, но уже при достижении 7 баллов у пациен-

● **Рисунок 2.** Область гортани на вдохе

● **Figure 2.** Laryngeal area on inhalation



Выраженная отечность слизистой межчерпаловидного пространства, гиперемия умеренно выражена, голосовые складки застойно гиперемизированы, края умеренно отечны. Данный пациент длительное время страдает рефлюкс-ларингитом на фоне ГЭРБ, имеющим вялотекущее течение, поэтому более выражены застойные явления и отек, а не яркая гиперемия в области гортани

1 – истинные голосовые складки (Vocal folds)
2 – вестибулярные складки / ложные складки (Vocal false)
3 – слизистая межчерпаловидного пространства (Mucous between the arytenoid space)
4 – черпаловидные хрящи (Arytenoid cartilages)
5 – надгортанный хрящ (Epiglottic cartilage)

тов можно заподозрить ЛФР [27]. Рассматриваемая шкала продемонстрировала высокую воспроизводимость в клинической практике. Более того, она может быть использована для оценки эффективности лечения в динамике [6].

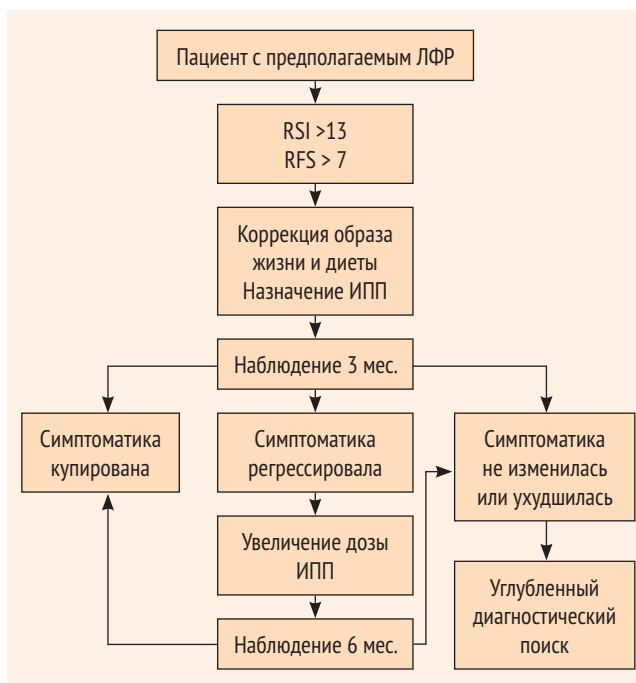
Большую диагностическую проблему представляет то, что ларингоскопические находки не являются высокоспецифичными для ЛФР и могут в ряде случаев выявляться и у пациентов с не ассоциированной с ГЭРБ патологией гортаноглотки. В то же время ряд исследователей считает, что повреждения голосовых связок более специфичны для ЛФР, что подтверждается 88% эффективностью купирования симптомов ЛФР на фоне приема ИПП [28].

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (ЭГДС) является высокоинформативным методом, позволяющим верифицировать форму ГЭРБ (неэрозивная форма или рефлюкс-эзофагит). Неэрозивная форма ГЭРБ представлена катаральными изменениями нижней трети пищевода. В свою очередь картина рефлюкс-эзофагита может в значительной мере варьировать в зависимости от выраженности повреждения слизистой [2]. В целом в рамках диагностики ЛФР ЭГДС является дополнительной методикой, подтверждающей наличие патологического рефлюкса при визуализации патологических изменений нижней трети пищевода. Однако в ряде случаев при ЭГДС не удается выявить визуальные признаки поражения слизистой пищевода, что не позволяет полностью исключить патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и может свидетельствовать об эндоскопически негативной ГЭРБ.

В вышеупомянутом случае для диагностики ГЭРБ и ЛФР целесообразно применение 24-часовой pH-метрии. При этом исследовании в пищевод и желудок пациента

● **Рисунок 3.** Алгоритм терапевтической тактики при ЛФР

● **Figure 3.** Algorithm of therapeutic tactics in LPR



● **Таблица 3.** Шкала рефлюкс-признаков (RFS)

● **Table 3.** Reflux Characteristics Scale (RCS)

Подскладочный отек	0 = отсутствует 2 = присутствует
Облитерация желудочков гортани	0 = отсутствует 2 = присутствует
Эритема/гиперемия черпаловидных хрящей	0 = отсутствует 2 = присутствует
Отек голосовых складок	0 = отсутствует 2 = присутствует
Диффузный отек гортани	0 = отсутствует 2 = присутствует
Гипертрофия межчерпаловидной области	0 = отсутствует 2 = присутствует
Грануляционная ткань	0 = отсутствует 2 = присутствует
Вязкая мокрота в гортани	0 = отсутствует 2 = присутствует
Сумма баллов	

интраназально вводится зонд, снабженный 3 или 5 датчиками, регистрирующими pH каждые 5 сек. При обследовании пациента с ЛФР 2 датчика располагаются в пищеводе, 1 – в теле желудка. Такое положение датчиков позволяет получить график уровня pH в теле желудка, а также в нижней и средней трети пищевода. Значимыми для ЛФР являются «высокие» рефлюксы, т. е. регистрирующиеся не только в дистальной, но и в средней и верхней трети пищевода. За время исследования пациент записывает в дневнике возникающие у него жалобы, фиксируя время их возникновения и продолжительность. При 24-часовой pH-метрии наиболее четко диагностируются гастроэзофагеальные кислые рефлюксы, однако для выявления дуоденогастроэзофагеальных щелочных рефлюксов более информативна pH-импедансометрия [29]. В пользу наличия ЛФР свидетельствует регистрация снижения pH менее 4 Ед на обоих датчиках (включая проксимальный), что позволяет зафиксировать клинически значимый кислый высокий рефлюкс. Помимо этого, регистрирующее устройство позволяет определить общее количество патологических рефлюксов, количество рефлюксов продолжительностью более 5 мин, общее суммарное время «закисления» в пищеводе на протяжении 24 ч исследования. Согласно pH-метрическим данным, ЛФР вероятен в случае регистрации патологических кислых рефлюксов проксимальным датчиком на уровне pH менее 4 Ед в течение более 1% времени исследования (при расчете за 24 ч исследования) [30]. 24-часовая pH-метрия является крайне важным, но не исчерпывающим методом диагностики ЛФР в силу того, что лишь у 54% пациентов отмечаются диагностически значимые изменения [31]. Помимо этого, проведение суточного исследования достаточно нагрузочно для пациента и затруднительно при обследовании в амбулаторных условиях в РФ.

Орофарингеальный мониторинг / ротоглоточное мониторирование pH удобно в силу меньшей инвазивности, т. к. введение зонда не требует рентгенконтроля и предварительного проведения ЭГДС для исключения дивертикулов и варикозного расширения вен пищевода как противопоказаний к внутриварикозному введению зонда. Хотя ряд исследователей считают данную методику более информативной в рамках диагностики ЛФР, нежели 24-часовую pH-метрию, эти данные вызывают ряд возражений в силу ограничений по времени ротоглоточного мониторирования [32, 33]. Важную роль в генезе формирования ЛФР играют патологические рефлюксы, возникающие в ночное время, когда пациент длительно пребывает в горизонтальном положении, отсутствует компонент клиренса пищевода за счет силы тяжести, активно реализующийся в вертикальном положении тела. Таким образом, ночные рефлюксы являются более длительными по времени и могут быть зафиксированы лишь при суточном мониторировании pH.

Ввиду относительно низкой специфичности ларингоскопической методики и нагрузочности для пациента 24-часовой pH-метрии более широкое распространение в амбулаторной практике получил диагностический тест с эмпирической терапией ингибиторами протонной помпы (ИПП). В случае назначения данной терапии ИПП принимается 2 р/сут в стандартной дозе на протяжении 1–3 мес. [34, 35].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ЛФР сопряжено с терапией ГЭРБ и помимо медикаментозной коррекции включает диетотерапию и модификацию образа жизни [1, 4, 6, 36]. Подробный спрос пациента о его образе жизни, характере и режиме питания позволяет индивидуализировать предлагаемые ему рекомендации в зависимости от конкретных, выявленных у данного больного факторов, способствующих развитию патологического рефлюкса [37]. Это повышает доверие пациента к врачу, его комплаентность. В пользу эффективности модификации образа жизни свидетельствуют результаты рандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых продемонстрировано улучшение симптоматики ЛФР при изменении образа жизни пациентами в течение 2 мес. [38, 39]. Основные рекомендации для пациента состоят в следующем:

- отказаться от курения;
- воздерживаться от употребления алкоголя;
- контролировать массу тела в пределах нормы;
- спать с приподнятым головным концом кровати (на 15 см);
- исключить физические нагрузки, повышающие внутрибрюшное давление, в т. ч. ношение корсетов, тугих поясов, бандажей;
- скорректировать режим питания и диетические пристрастия:
 - избегать обильных приемов пищи; принимать пищу 3–4 раза в день, причем в последний раз – не позднее чем за 3 ч до сна;
 - не принимать горизонтального положения (не лежать) сразу после приема пищи;

■ исключить из рациона продукты и напитки, снижающие давление НПС, повышающие интрагастральное давление и обладающие раздражающим действием на слизистую оболочку пищевода:

- богатые жиром (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, торты, пирожные);
- содержащие кофеин (кофе, крепкий чай, кола, энергетические напитки);
- содержащие перечную мяту и перец;
- цитрусовые, томаты, лук, чеснок;
- газированные напитки;

■ не принимать медикаментозные препараты, индуцирующие возникновение рефлюксов (седативные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические, нитраты, блокаторы Ca^{2+} каналов, антагонисты α -адренорецепторов, агонисты β -адренорецепторов, антихолинергические, простагландины, миотропные спазмолитики, теofilлин, прогестерон).

Стандартным методом консервативной терапии при лечении ЛФР является применение ИПП [4, 6, 40]. Метаанализ, обобщивший результаты 8 исследований (370 пациентов), продемонстрировал, что ИПП эффективнее плацебо в купировании симптоматики ЛФР (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,93–1,58) [41]. В другом метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований (831 пациент) было показано, что применение ИПП приводит к более выраженному регрессу клинических проявлений ЛФР по данным опросника RSI в сравнении с плацебо (стандартизированная разница средних = 3,65; 95% ДИ 1,56–5,75) [42]. Стоит отметить, что наилучшие результаты достигаются при длительности терапии с применением ИПП более 8 нед. [43]. В целом полное купирование симптоматики ЛФР отмечается через 3–6 мес. непрерывного приема ИПП [44]. В клинической практике пациентам с установленным ЛФР рекомендуется прием ИПП в стандартной дозе 2 р/сут за 30–60 мин до еды [4]. В случае отсутствия клинического ответа на длительную терапию ИПП в течение 3 мес. пациент должен быть вновь обследован с целью исключения ларингита другой этиологии (рис. 3).

Выбор оптимального ИПП для лечения ЛФР является актуальной задачей для клинициста, т. к. терапия любой внепищеводной манифестации ГЭРБ требует стойкой, длительной и предсказуемой кислотосупрессии [45]. Рефрактерность или недостаточная эффективность лечения может быть обусловлена фармакокинетическими причинами, отражающимися в вариативной эффективности отдельных представителей ИПП у различных пациентов. В первую очередь эффективность ИПП детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу цитохрома P450 2C19 (CYP2C19). Для нивелирования этой зависимости в клинической практике целесообразно использовать ИПП, представленные однонаправленными энантиомерами, а не рацематами (смесью разнонаправленных энантиомеров) [46]. ИПП нового поколения – декслансопразол (Дексилант) представляет собой R-энантиомер молекулы лансопразола, обладающий меньшей аффинностью к CYP2C19, а следовательно, пре-

диктивным кислотосупрессирующим действием, что актуализирует его использование у пациентов с внепищеводными манифестациями ГЭРБ, включая ЛФР. Помимо этого, отличительной особенностью декслансопразола является его лекарственная форма выпуска: капсулы двойного отсроченного высвобождения (DDR; пер. с англ. dual delayed release) [45, 46]. Каждая капсула DDR состоит из двух типов гранул, высвобождающих активное вещество на различных уровнях pH (5,5 и 6,75) [47]. Первый тип гранул (25% от дозы препарата) был разработан для быстрого высвобождения препарата после того, как гранулы достигнут проксимальной части двенадцатиперстной кишки, в то время как гранулы второго типа (75% от дозы препарата) проводятся дальше по пищеварительному тракту – до дистального отдела тонкой кишки [48]. В результате фармакокинетический профиль декслансопразола характеризуется наличием двух пиков, в отличие от традиционных ИПП, для которых характерно наличие лишь одного пика. Формирование двух пиков T_{max} : 1–2 ч, 4–5 ч обеспечивает устойчивую концентрацию препарата в крови до 6,4 ч, в то время как для традиционной лекарственной формы лансопразола с однократным высвобождением этот показатель равен 2,8–3,2 ч [47, 49]. В результате технология DDR формы выпуска декслансопразола обеспечивает пролонгированное действие препарата.

Эффективность декслансопразола в рамках терапии ГЭРБ была доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. В трех работах декслансопразол в дозе 60 мг/сут оказался более эффективным при лечении эрозивных форм ГЭРБ по сравнению с плацебо и лансопразолом [50, 51]. Подобные результаты были также продемонстрированы в популяции пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ [52, 53].

Таким образом, пролонгированный профиль антисекреторного действия и доказанная эффективность декслансопразола позволяют рассматривать его как эффективное средство терапии ГЭРБ и ее внепищеводных проявлений, включая ЛФР, даже при однократном приеме препарата. С учетом того, что двукратный прием снижает приверженность терапии и чаще сопровождается прекращением лечения, прием препарата 1 р/сут может способствовать улучшению комплаентности [54].

Важно отметить, что одной из проблем терапии пациентов с ГЭРБ является резистентность к терапии ИПП, которая зависит от клинической формы и составляет от 40 до 50% у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью и от 6 до 15% у пациентов с эрозивным эзофагитом [29, 55, 56]. Главными причинами резистентности к терапии ИПП являются: неправильный прием ИПП (у большинства ИПП, препарат необходимо принимать за 30 минут до еды), недостаточная длительность действия ИПП, развитие ночных кислотных прорывов, высокий индекс массы тела и необходимость приема ИПП два раза в сутки, что является применением препарата вне инструкции и снижает комплаенс пациента [56, 57]. В свою очередь препарат Дексилант нивелирует большинство факторов резистентности к терапии ИПП. Так,

отмечено, что декслансопразол можно принимать вне зависимости от приема пищи, препарат действует длительно и поддерживает $\text{pH} > 4$ в среднем в течение суток и, в отличие от эзомепразола, препятствует наступлению ночных кислотных прорывов, а также эффективно купирует изжогу у пациентов с высоким индексом массы тела [48, 52, 58–60]. Стоит отметить, что декслансопразол показал свою эффективность у пациентов, которые вынуждены были принимать традиционные ИПП 2 раза в сутки по причине недостаточной эффективности однократного приема. Эти пациенты были включены в исследование, в котором их переключали с приема традиционных ИПП 2 раза в сутки, на прием препарата Дексилант 1 раз в сутки в дозе 30 мг, в результате было отмечено, что у 88% пациентов сохраняется эффективный контроль над изжогой при переходе на прием препарата Дексилант 1 раз в сутки в дозе 30 мг, что указывает на высокую эффективность данного инновационного ИПП [61, 62].

Хирургический способ лечения ЛФР применяется лишь у тех пациентов, у которых консервативные методы не оказались эффективными. К антирефлюксной терапии относится метод фундопликации, позволяющий смоделировать новый клапанный заслон в области нижнего пищеводного сфинктера, что предотвращает патологическое

влияние гастроэзофагеального рефлюкса [1, 6, 36]. На сегодняшний день фундопликация по Ниссену является наиболее распространенной и эффективной методикой хирургического лечения ГЭРБ [63]. Согласно данным, полученным в исследовании Deveny [64], у 73% пациентов с нарушением голоса и воспалительными изменениями слизистой гортани наступало значительное клинко-эндоскопическое улучшение после проведенного хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время ЛФР рассматривается в качестве внепищеводной манифестации ГЭРБ. Классическими проявлениями ЛФР являются осиплость, першение, сухость и ощущение комка в горле, кашель. «Золотого стандарта» диагностики ЛФР не существует. В то же время в клинической практике для верификации диагноза применяется несколько инструментальных методов: наиболее часто – ларингоскопия и ЭГДС, а в ряде случаев – 24-часовая pH-метрия и импедансометрия. В случае установленного диагноза ЛФР рекомендована терапия ИПП с приемом в стандартной дозировке дважды в день на протяжении 3–6 мес.



Поступила/Received 18.12.2018

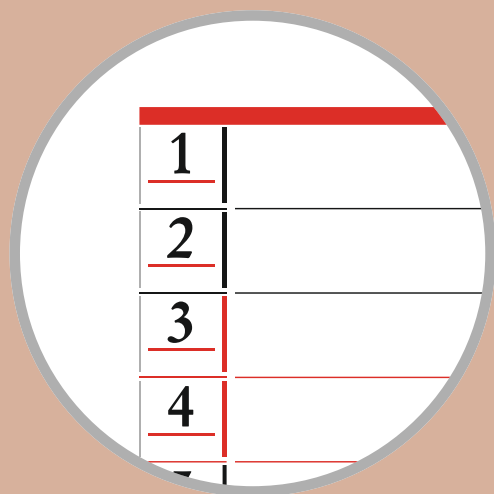
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Dronova O.B., Zairatyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavy Yu.A., Storonova O.A., Andreev D.N. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rus jour of gastroenterol gastroenterol hepatol coloproctol [Ros zhurn gastrojenterol gepatol koloproktol.]* 2017;27(4):75–95.] (In Russ.)
- Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М., 2014. [Maev I.V., Burkov S.G., Yureniev G.L. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology. М., 2014.] (In Russ.)
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1900–1920.
- Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Apr;18(2):184–191.
- Ford C.N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA.* 2005;294:1534–1540.
- Asaoka D., Nagahara A., Matsumoto K., Hojo M., Watanabe S. Current perspectives on reflux laryngitis. *Clin J Gastroenterol.* 2014;7(6):471–475.
- Zhang D., Zhou J., Chen B., Zhou L., Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2014 Oct;134(10):982–989.
- El-Serag H., Sweet S., Winchester C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63:871–880.
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54:710–717.
- El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:17–26.
- Pohl H., Welch H.G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:142–146.
- Altman K.W., StepHens R.M., Lyttle C.S., Weiss K.B. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope.* 2005;115:1145–1153.
- Fraser A.G. Review article: gastro-oesophageal reflux and laryngeal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:265–272.
- 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;101:1–78.
- Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:160–167.
- Adhami T., Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M.F. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2098–2106.
- Galli J., Calo L., Agostino S. et al. Cammarota G. Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23:377–382.
- Johnston N., Knight J., Dettmar P.W., Lively M.O., Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004;114:2129–2134.
- Johnston N., Wells C.W., Blumin J.H., Toohill R.J., Merati A.L. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116:934–938.
- Koufman J.A. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120:281–287.
- Johnston N., Dettmar P.W., Lively M.O. et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:47–58.
- Loughlin C.J., Koufman J.A. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope.* 1996;106:1502–1505.
- Sasaki C.T., Suzuki M. Laryngeal spasm: a neuropathologic redefinition. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86:150–157.
- Bove M.J., Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14:116–123.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16:274–277.
- Branski R.C., Bhattacharyya N., Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2002;112:1019–1024.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313–1317.

28. Park W., Hicks D.M., Khandwala F. et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope*. 2005;115:1230–1238.
29. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Possibilities of high resolution pH-impedancemetry and manometry in the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic archive [Terapevticheskiy arhiv]*. 2017;89(2):76–83.] (In Russ.)
30. Noordzij J.P., Khidr A., Desper E., Meek R.B., Reibel J.F., Levine P.A. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope*. 2002;112:2192–2195.
31. Vaezi M.F., Hicks D.M., Abelson T.I., Richter J.E. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:333–344.
32. Yuksel E.S., Slaughter J.C., Mukhtar N., Ochieng M., Sun G., Goutte M., Muddana S., Gaelyn Garrett C., Vaezi M.F. An oropharyngeal pH monitoring device to evaluate patients with chronic laryngitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:e315–323.
33. Ayazi S., Lipham J.C., Hagen J.A., Tang A.L., Zehetner J., Leers J.M., Oezcelik A., Abate E., Banki F., DeMeester S.R., DeMeester T.R. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1422–1429.
34. Reimer C., Bytzer P. Management of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:225–233.
35. Altman K.W., Pruffer N., Vaezi M.F. The challenge of protocols for reflux disease: a review and development of a critical pathway. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:7–14.
36. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consillium medicum*. 2013;15(8):30–34. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. *Consillium medicum*. 2013;15(8):30–34.] (In Russ.)
37. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г., Бурagina Т.А. Актуальные подходы к диетотерапии при заболеваниях верхних отделов ЖКТ. *Медицинский вестник МВД*. 2012;4:57–61. [Maev I.V., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Andreev D.N., Andreev N.G., Bouragina T.A. Actual approaches to diet therapy for diseases of the upper gastrointestinal tract. *Medical bulletin of the Ministry of Internal Affairs [Medicinskij vestnik MVD]*. 2012;4:57–61.] (In Russ.)
38. Steward D.L., Wilson K.M., Kelly D.H., Patil M.S., Schwartzbauer H.R., Long J.D., Welge J.A. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 131: 342–350.
39. Koufman J.A. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:281–287.
40. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017. [Federal Guidelines on the Use of Medicines (formular system). Volume XVIII. M.: Vidox, 2017.] (In Russ.)
41. Liu C., Wang H., Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res*. 2016 Jul 4;49(7). pii: S0100-879X2016000700704.
42. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;273(11):3795–3801.
43. Yang Y., Wu H., Zhou J. Efficacy of acid suppression therapy in gastroesophageal reflux disease-related chronic laryngitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(40):e4868.
44. Bove M.J., Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14:116–123.
45. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2013; 2:9–14. [Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A. Prospects of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Cons. Med. Gastroenterology. [Cons. Med. Gastroenterologiya]*. 2013;2:9–14.] (In Russ.)
46. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения – декслансopazole в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*. 2015;2:6–11. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Prospects of application of proton pump inhibitor of new generation - dexlansoprazole in therapy of gastroesophageal reflux disease. *Pharmacy [Farmateka]*. 2015;2:6–11.] (In Russ.)
47. Mayer M.D., Vakily M., Witt G., Mulford D.J. The Pharmacokinetics of TAK-390MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and Lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(Suppl. 1):A-176.
48. Metz D.C., Vakily M., Dixit T., Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(9):928–937.
49. Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S., Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:627–638.
50. Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C. et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation—results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:731–741.
51. Liang C.M., Kuo M.T., Hsu P.I., Kuo C.H., Tai W.C., Yang S.C., Wu K.L., Wang H.M., Yao C.C., Tsai C.E., Wang Y.K., Wang J.W., Huang C.F., Wu D.C., Chuah S.K.; Taiwan Acid-Related Disease Study Group. First-week clinical responses to dexlansoprazole 60 mg and esomeprazole 40 mg for the treatment of grades A and B gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 21;23(47):8395–8404.
52. Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):810–818.
53. Fass R., Chey W.D., Zakko S.F. et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(12):1261–1272.
54. Boulanger L., Mody R., Bao Y. et al. Does the Dosing Frequency of Proton Pump Inhibitors (PPIs) Affect Medication Adherence Among Patients Diagnosed with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)? *Gastroenterology*. 2008;134(4 Suppl. 1):A321–322.
55. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол*. 2014; 2: 15–24. [Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. Prospects for the treatment of patients with acid-dependent diseases. *Klin. Perspektivy Gastroenterol., Hepatol*. 2014;2:15–24.] (In Russ.)
56. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Sep;32(6):720–737. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
57. Roman S., Mion F. Refractory GERD, beyond proton pump inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Dec;43:99–103. doi: 10.1016/j.coph.2018.09.001. Epub 2018 Sep 18.
58. David C. Metz, Betsy L. Pilmer, Cong Han and M. Claudia Perez. Withdrawing PPI Therapy After Healing Esophagitis Does Not Worsen Symptoms or Cause Persistent Hypergastrinemia: Analysis of Dexlansoprazole MR Clinical Trial Data *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1953–1960; doi: 10.1038/ajg.2011.220; published online 16 August 2011.
59. Fass R., Inadomi J., Han C., Mody R., O'Neil J., Perez M.C. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;10(3):247–53. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.021.
60. Lee R.D., et al. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Response proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1001–11.
61. Zhang W., Wu J., Atkinson S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 132(suppl 52): A487 (abstract).
62. Kukulka M., et al. Comparator pH study to evaluate the single dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:213–20
63. Ratnasingham D., Irvine T., Thompson SK, Watson DI. Laparoscopic antireflux surgery in patients with throat symptoms: a word of caution. *World J Surg* 2011;35:342–348
64. Deveney CW, Benner K, Cohen J. Gastroesophageal reflux and laryngeal disease. *Arch Surg*. 1993;128:1021–5.

✓ ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ
ЮБИЛЕЙНАЯ
ОБЪЕДИНЕННАЯ

РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Октябрь
2019



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.