

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

До настоящего времени проблема ЛФР остается весьма актуальной. На сегодняшний день отсутствует четкое определение ЛФР, нет единого алгоритма диагностики и лечения этого заболевания. В данной работе дается определение ЛФР с современной точки зрения. Тщательно анализируются существующие способы диагностики ЛФР. Авторы обращают внимание на клинику ЛФР, и главным образом на изменение ЛОР-органов. Анализируются существующие способы лечения ЛФР – консервативный и хирургический. Рассматриваются два подхода консервативного лечения ЛФР. Обсуждаются причины неэффективности проводимого консервативного лечения ЛФР только препаратами ИПП. Подчеркивается эффективность комплексного подхода консервативного лечения ЛФР.

## Ключевые слова:

ларингофарингеальный рефлюкс  
ИПП (ингибиторы протонной помпы)  
поражение ЛОР-органов

ГЭРБ – нарушение перистальтики органов эзофагогастроуденальной зоны с часто повторяющимися забросами в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, с удлинением времени экспозиции рефлюктата в пищеводе, приводящим к повреждению пищевода [1–3].

ГЭРБ разделяется на два синдрома: пищеводный и внепищеводный. Пищеводный синдром проявляется функциональными нарушениями без повреждений пищевода и эрозивным эзофагитом, пищеводом Барретта, аденокарциномой пищевода, стриктурой пищевода [4]. Пищеводный синдром характеризуется следующими типичными симптомами ГЭРБ: изжогой, болью в груди, кровотечениями. При проведении эзофагогастроуденоскопии обнаруживаются эрозии, язвы слизистой оболочки, стриктуры, участки метаплазии [5–7]. К внепищеводным проявлениям ГЭРБ относятся достоверно связанные: рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма, рефлюкс-кариес и недостоверно связанные заболевания: идиопатический легочный фиброз, фарингит, синусит, рецидивирующий средний отит [8]. Именно эти пациенты вызывают трудности в диагностике и лечении заболеваний, т. к. клиника внепищеводных проявлений ГЭРБ может проявиться в разных органах и касаться врачей разных специальностей (гастроэнтерологов, ЛОР-врачей, стоматологов, терапевтов, кардиологов, педиатров и пульмонологов). Кроме того, результаты лечения внепищеводных проявлений хуже, чем у пациентов, которые имеют изменения в пищеводе [9]. Известно, что из всех внепищеводных проявлений ГЭРБ ЛФР встречается чаще всего [10–12]. Частота выявления ЛОР-патологии у больных ГЭРБ в 2 раза выше, чем в общей популяции. Сочетание ГЭРБ и ЛОР-патологии наблюдается до 88,5% случаев [13]. Сам термин ЛФР не является точным, т. к. не может быть заброса из гортани в

глотку. Правильно было бы использовать название *гастроэзофаголарингофарингеальный рефлюкс*. Но такое название (ЛФР) – признанный в международной медицинской литературе термин, принятый для сокращения и для удобства. Его предложил J. Koufman в 1991 г. [14], и с тех пор это название прочно вошло в арсенал как гастроэнтерологов, так и зарубежных оториноларингологов.

В настоящее время в литературе нет точных данных о распространенности ЛФР, в т. ч. и в России, что связано с трудностью его диагностики на раннем этапе, отсутствием «золотого стандарта диагностики» и четкого алгоритма диагностики данного заболевания. Проведенные исследования по распространенности ЛФР были проведены в разное время, большинство из них – только в одном регионе, для подтверждения диагноза были использованы различные критерии.

Популяционные исследования показывают, что ГЭРБ является распространенным состоянием с преобладанием в Западной Европе и Северной Америке и составляет 10–20% от всего населения [8]. По данным Техасского университета, ЛФР выявляется у 50 млн американцев, от 4 до 10% лиц с ГЭРБ. Но от 20 до 70% пациентов с ЛФР имеют пищеводные симптомы ГЭРБ [15]. Существуют публикации, которые базируются только на анализе одного метода исследования. Так, Merati A.L. и соавт. в метаанализе изучили данные показаний зондовой рН-метрии у 264 пациентов, в результате ГЭРБ и ЛФР были диагностированы до 60% больных [16]. Однако эти данные сложно считать достоверными, т. к. не устанавливалась корреляционная связь между клиническими симптомами и данными рН-метрии. Это свидетельствует о том, что у здоровых лиц может фиксироваться рефлюкс, но он может быть однократным или его действие не носит повреждающего характера из-за хорошо работающих компенсационных механизмов карбангидразы.

Одной из причин возникновения ГЭРБ и ЛФР является нарушение двигательной функции желудочно-кишечного тракта. В основе патогенеза лежат: замедление опорожнения желудка и снижение перистальтики пищевода; нарушение расслабления и недостаточная сила сокращения нижнего пищевого сфинктера (НПС) на фоне

эпизодов повышения внутрибрюшного давления, а также состав рефлюктата (кислота, пепсин и желчь), который может определять тяжесть заболевания [13, 17].

Выявлено большое количество предрасполагающих факторов для возникновения ГЭРБ: наследственная предрасположенность, злоупотребление алкоголем, поваренной солью, курение, коморбидные заболевания (хиатальные грыжи, язвенная болезнь, хронический гастрит и дуоденит, холелитиаз, воспалительные заболевания кишечника), стресс, метеоризм, объемные образования брюшной полости и забрюшинного пространства, беременность, ожирение. Выявлено, что у женщин ГЭРБ встречается чаще, чем у мужчин. Возможно, что это преобладание обусловлено состоянием беременности, когда увеличенная в размерах матка оказывает давление на другие органы в брюшной полости. В большинстве случаев к образованию ЛФР приводит ГЭРБ, однако есть еще и определенные функциональные причины (к примеру, недостаточность тонуса верхнего пищеводного сфинктера (ВПС)) и некоторые поведенческие особенности, например переизбыток перед сном, нерегулярное питание, работа в согнутом положении после еды, способствующие его возникновению [18, 19]. Кроме того, в литературе есть данные, что длительный прием гипотензивных препаратов, антидепрессантов может привести к снижению тонуса НПС либо оказывать непосредственное раздражающее или повреждающее действие на слизистые оболочки верхних отделов пищеварительного тракта [20].

Пищевод представляет собой активно перистальтирующий орган, это способствует продвижению пищевого кома в желудок. Содержимое желудка не попадает обратно в пищевод и верхние дыхательные пути, т. к. вне приема пищи ВПС и НПС сомкнуты. Поэтому у здоровых людей уровень pH в дистальной части пищевода равен 6,0. Во время рефлюкса кислого желудочного содержимого в пищевод pH в нем снижается до 4,0, а при забросе щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК) превышает 7,0. Число забросов желудочного содержимого в пищевод в норме должно быть не более 50 в течение суток, а суммарное время их возникновения не дольше 1 ч. В норме у всех здоровых людей в пищеводе в небольшом количестве вырабатывается фермент – карбонгидраза, которая нейтрализует соляную кислоту, попадающую в пищевод при физиологическом рефлюксе. Физиологический рефлюкс является редким явлением, возникает после приема пищи, имеет небольшую продолжительность, никогда не появляется во время сна, не поднимается выше ВПС. Патологическим рефлюкс называют в том случае, если время, за которое pH в пищеводе достигает уровня 4,0 и ниже, превышает 5-минутный срок либо продолжается свыше 4,5% от общего времени pH-мониторирования [21]. Сниженный тонус мышц глотки способствует забросу агрессивного желудочного содержимого из пищевода в глотку, полость рта и носовую полость [22]. Однако основой для возникновения ЛФР лежит дисфункция ВПС, при этом происходит заброс желудочного содержимого (соляной кислоты и активированного пепсина) в верхние дыхательные пути, в т. ч. и в

гортань, повреждая ее. В итоге происходит истощение запасов изоэнзима III карбоангидразы и снижается секреция бикарбонат – ионов слизистой оболочкой гортани, нарушается мукоцилиарный клиренс и развивается воспалительный процесс в пораженной области [17].

Johnston N. и соавт. отмечают, что состав рефлюктата имеет важное значение. В 20% случаев рефлюктат имеет щелочную реакцию, что демонстрирует наличие дуоденогастрального рефлюкса. Авторы указывают, что панкреатические ферменты и желчные кислоты агрессивнее влияют на слизистую оболочку пищевода и верхних дыхательных путей [17].

**Заподозрить ЛФР можно по следующим симптомам: обилие слизи в ротоглотке и гортаноглотке; налет на языке; кровоточивость десен; афты; отпечатки зубов на языке**

Диагностика ЛФР часто вызывает затруднения. ЛФР может сопровождаться явными клиническими проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта или протекать бессимптомно. Изменения ЛОР-органов при ЛФР разнообразны, но все-таки полностью не до конца изучены. Доказано, что ЛФР вызывает рефлюкс-индуцированный ларингит, доброкачественные и злокачественные новообразования гортани, ларингоспазм [15, 23, 24, 25]. Некоторые исследования указывают на то, что внепищеводные проявления ГЭРБ могут быть причиной развития хронического фарингита [26, 27], хронического среднего отита [28], хронического синусита [29]. Однако единого научного мнения по этим вопросам пока нет, что подтверждает необходимость дальнейшего углубленного исследования этой взаимосвязи [30, 31]. Может ли ЛФР оказывать влияние на лимфоидную ткань глотки? Вероятно, может. Так, установлена корреляция между гипертрофией глоточной миндалины, аденоидитом и ЛФР [32]. Возможно, что ЛФР может воздействовать и на небные миндалины.

Заподозрить ЛФР можно по следующим симптомам [33, 34]: обилие слизи в ротоглотке и гортаноглотке; налет на языке; кровоточивость десен; афты; отпечатки зубов на языке; несоответствие выраженности жалоб, которые предъявляет пациент. Например, очень сильные боли в горле и фарингоскопической картины; симптомы, связанные с неприятными ощущениями в ушах, которые не фиксируются объективно (от «хлопков» в ушах до заложенности уха); несоответствие выраженности симптомов со стороны гортани (осиплость вплоть до афонии) и ларингоскопической картины; неэффективность системной антибиотикотерапии при болях в горле; избыточная саливация, постоянное покашливание, «застревание» пищи в глотке (спазм верхнего пищеводного сфинктера), ощущение кома в горле (globus sensation), глоточная парестезия, ощущение жжения в глотке, затруднение при проглатывании слюны, появляющиеся после приема пищи [34].

Важно подчеркнуть, что на сегодняшний день не существует «золотого стандарта» диагностики ЛФР, т. к. исполь-

зуемые методы диагностики, такие как анкетирование, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), суточная рН-метрия, фарингоскопия, ларингоскопия, рентгенография грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, а также сцинтиграфия легких, позволяющая зафиксировать рефлюксиндуцированную микроаспирацию, обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью [35].

Для скрининг-диагностики ЛФР используют тестирование адаптированным для использования на русском языке клиническим опросником «Индекс симптомов рефлюкса (ИРСР)» [34], показавшим высокую чувствительность и валидность. Опросник состоит из 9 вопросов и включает в себя динамическую оценку по ряду показателей. Каждый симптом ИРС оценивается в течение последнего месяца в баллах от 0 (нет проблем) до 5 (серьезные проблемы). Число баллов более 13 коррелирует с положительным результатом рН-мониторинга [34]. Это самоуправляемый инструмент, который помогает клиницистам оценить клиническую тяжесть симптомов ЛФР на момент постановки диагноза, а затем отследить динамику после лечения. Работу с этим опросником может осуществлять не только гастроэнтеролог, но и оториноларинголог, стоматолог, кардиолог, пульмонолог, все специалисты, которые могут встретить в клинической практике пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Данные фарингоскопии не отличаются специфичностью: на задней и боковой стенках глотки могут определяться увеличенные в размерах лимфоидные фолликулы или гипертрофированная слизистая оболочка, инъекция сосудов и цианотичный цвет слизистой оболочки, слизистое отделяемое между передней и задней небными дужками и на слизистой оболочке задней стенки глотки [26].

Признаки поражения гортани, выявляемые при ларингоскопии: отек и эритема слизистой оболочки задней стенки гортани, переходящие на черпаловидные хрящи, межчерпаловидные пространства и часто на заднюю треть голосовых связок, некоторое время назад считались клиническими критериями «рефлюкс-ларингита». На основании полученных ларингоскопических данных в 2001 г. была предложена специальная шкала рефлюксных признаков (ШРП), предназначенная для оценки эффективности лечения ларингеальных расстройств, вызванных ЛФР [34]. Belafsky P.C. и соавт. предприняли попытку перевести качественные признаки поражения гортани при ЛФР, к примеру эритему и отечность слизистой оболочки гортани, имеющие субъективный и неспецифический характер, в количественные. Всего исследователи предлагают оценивать 8 качественных ларингоскопических признаков поражения слизистой оболочки гортани с общей оценкой их тяжести от 0 до 26 баллов [36, 37]. Некоторые авторы отмечают, что использование ШРП не является достоверной шкалой для диагностики ЛФР [38]. Главной целью проведения эндоскопической ларингоскопии остается диагностика новообразований [39].

Длительное время для диагностики ЛФР как в России, так и за рубежом применяли амбулаторное 24-часовое рН-мониторирование с двумя рН-датчиками. Первый датчик устанавливают на расстоянии 5 см выше НПС, второй

рН-датчик устанавливают на 5 см ниже ВПС для фиксации ЛФР [40]. Этот метод считался наиболее чувствительным тестом диагностики ЛФР, но т. к. данное заболевание не имеет ламинарного течения, постоянно отмечаются колебания процесса, отрицательные результаты рН-метрии не могут исключить ЛФР. Технические и финансовые трудности привели к ограниченному применению данного способа в практической деятельности не только в России, но и за рубежом. На данный момент существует более точный и удобный для пациента способ диагностики ЛФР, фиксирующий назо- и орофарингеальное рН с помощью специальной измерительной системы Restech's Dx-pH. Данная система способна не только измерять, но и записывать малейшие колебания рН в полости рта и носоглотки в течение двух суток каждые  $\frac{1}{2}$  с [41, 42]. Однако данный способ диагностики ЛФР является дорогостоящим и пока не может использоваться в рутинной практике.

### **Для определения связи между симптомами заболевания и самой рефлюксной болезнью используется эмпирическая терапия ингибиторами протонной помпы**

В настоящее время в литературе отсутствуют точные цифровые данные по специфичности и чувствительности ЭГДС как способа диагностики ГЭРБ и ЛФР. В руководствах по гастроэнтерологии указывается вместо процентов слово «высокая» специфичность и чувствительность [21]. Но ЭГДС рекомендуется для диагностики ЛФР как отечественными, так и зарубежными специалистами [43]. При проведении ЭГДС можно оценить состояние слизистой оболочки пищевода, запирающую функцию кардиального жома (выявление недостаточности смыкания кардии), наличие скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, моторные нарушения. Во время выполнения ЭГДС возможно взять биоптат слизистой оболочки для верификации метаплазии, визуально определить наличие эктопических очагов желудочного эпителия в проксимальный отдел пищевода, оценить кислотность желудка и пищевода, провести скрининг на хеликобактериоз [21]. В настоящее время стало возможным проведение ЭГДС не только с применением местных анестетиков, но и в условиях контролируемой седации пропалофом с параллельным рН-мониторированием, что не только является более комфортным для пациента, но и повышает качество результатов исследования [44, 45].

Поэтому для определения связи между симптомами заболевания и самой рефлюксной болезнью используется эмпирическая терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) [35]. Именно для этой цели был разработан и используется легкодоступный и простой фармакологический тест с ИПП [46], который может заменить суточную рН-метрию и ЭГДС. Суть теста заключается в том, что ИПП являются мощными ингибиторами кислоты желудочного сока – одного из главных агрессивных компонентов рефлюксата, обладающего раздражающим действием на

рецепторы, находящиеся в слизистых оболочках пищевода, дыхательных путей, полости рта. Угнетение выработки соляной кислоты способствует повышению интрагастральной pH, снижению активности пепсина, происходит уменьшение раздражения рецепторов и устранение любых проявлений рефлюкса. Вначале в качестве препарата для теста был предложен омепразол, и тест получил название «омепразоловый тест». Методика проведения теста состоит в назначении стандартной дозы омепразола (40 мг) 1 раз в сутки на протяжении двух недель. Тест считается положительным, если в результате приема проявления рефлюкса уменьшаются или исчезают. Первую оценку омепразолового теста можно проводить на 4–5-й день приема. В последние годы чаще используется вместо омепразола другой препарат из группы ИПП – рабепразол в дозе 20 мг/сут. Применение рабепразолового теста позволяет сократить сроки тестирования с 2 нед. до 7 дней, а первую оценку – до 1–3 дней за счет более быстрого наступления максимального антисекреторного эффекта препарата. Специфичность и чувствительность рабепразолового теста составляет 86 и 78% соответственно. Доказано, что по диагностической ценности данный тест с ИПП не уступает суточному мониторингу pH и эндоскопическому исследованию пищевода и даже считается равноценным им. Особую ценность приобретает данный тест у пациентов как с ЛФР, так и пищеводными проявлениями ГЭРБ, имеющими сочетанную патологию. Положительный тест является основанием для лечения всех проявлений ГЭРБ, в т. ч. и ЛФР, используя в качестве базисных препаратов ИПП [46, 47].

Однако монотерапия ИПП в контролируемых исследованиях не показала эффективность по сравнению с плацебо. За последние десятилетия было проведено два больших метаанализа [48, 49] и 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [50–57], в которых было обследовано более 15 тыс. пациентов, причем в исследовании принимали участие как взрослые, так и дети. По результатам исследований сделан вывод, что при лечении ГЭРБ, в т. ч. и ЛФР, ИПП является неэффективным и имеет место выраженный плацебо-эффект и что эффективность длительного применения ИПП у таких больных не выявлена [48, 55, 56, 58]. Но большинство из этих исследований имели относительно разную величину выборки, размер которых колеблется от 62 до 7 188 человек. Кроме того, были неадекватными критерии включения пациентов в исследование. Так, в одном и том же исследовании могли принять участие как взрослые, так и дети с различными формами ГЭРБ, в т. ч. с ЛФР. Дозировка ИПП была вариабельна: от 20 до 80 мг однократного приема. Колебалась и кратность приема препарата: от 1 до 2–3 в течение суток. Отличалась продолжительность лечения от 1 мес. до 2–3 мес. Также отсутствовали единые критерии как диагностики ЛФР, так и мониторинга динамики лечения. Например, практически ни в одном из исследований для диагностики симптомов ЛФР не использовали анкету ИСР. В большинстве случаев исследователи оценивали симптомы при помощи собственно разработанных анкет, не имеющих доказательств по их

специфичности и чувствительности, что заставляет усомниться в их достоверности. Кроме того, неэффективность монотерапии ИПП, скорее всего, связана с наличием в желудочном содержимом не только соляной кислоты, но и пепсина. Saritas Yuksel E. и соавт. в 2012 г. провели слепое проспективное контролируемое исследование, целью которого явилось определение пепсина в слюне у пациентов с ГЭРБ. В исследовании приняли участие 58 пациентов с ГЭРБ, диагноз которым был поставлен на основании ЭГДС и pH-метрии. Для выявления пепсина использовали специальные тест-полоски. В ходе исследования у большинства пациентов с ГЭРБ в слюне был выявлен пепсин; авторы пришли к выводу, что иммунологический тест с определением пепсина в слюне у пациентов с ГЭРБ является высокочувствительным (87%) и специфичным (87%) и может заменить дорогостоящие инвазивные методики диагностики [59]. Возможно, что и для скрининга ЛФР применение данной методики является весьма перспективным. В России эта процедура пока не применяется в связи с отсутствием сертифицированных тест-систем.

На сегодняшний день не существует единого документа, который бы отражал базисный подход к терапии ЛФР. Это обусловлено тем, что не существует единого мнения о том, врачи какой специальности должны диагностировать и заниматься лечением ЛФР, этого внепищеводного проявления ГЭРБ, а также неоднозначными результатами используемых схем лечения.

За последние несколько лет сформировалось два подхода к лечению ЛФР. Первый подход подразумевает направить больного по пути модификации образа жизни и использование ИПП в виде монотерапии. Так, существует краткосрочное эмпирическое лечение стандартными дозами ИПП (20–40 мг). К модификации образа жизни относятся следующие мероприятия: частое дробное питание, снижение массы тела, нормализация режима сна, поднятое изголовье кровати, отказ от курения. Эти простые действия со стороны пациента, по данным D.L. Steward и соавт. [60], на протяжении от 2 мес. значительно уменьшают симптоматику, с последующим переходом на поддерживающую терапию в течение 6–12 мес. Данную схему лечения считают «общепризнанной» во всем мире как оториноларингологи, так и гастроэнтерологи [61, 62]. Однако эффективность ее применения, а также дозировка, кратность и длительность приема препарата до сих пор обсуждаются.

Неэффективность монотерапии ИПП, скорее всего, обусловлена наличием некислотного рефлюкса, когда основным повреждающим агентом является пепсин, желчные кислоты, ферменты поджелудочной железы, а не соляная кислота [63]. У некоторых пациентов используются двойные дозы ИПП (40–80 мг) при неэффективности стандартных доз, т. к. рефлюкс кислоты сохраняется примерно у 50% пациентов с персистирующим эзофагитом или рефлюксными симптомами [64, 65]. Подбор доз определяется в индивидуальном порядке [62, 66]. Но все-таки при сочетанной патологии ИПП включаются в комплексную терапию базисного заболевания (например, при бронхиальной астме, ишемической болезни сердца, ожи-

рени), что в значительной степени облегчает течение основной патологии.

Из-за неэффективности ИПП как монотерапии в большинстве случаев был предложен второй комплексный подход. Некоторые авторы предпочитают использование ИПП и прокинетики [25], другие – использование ИПП и антацидов или алгинатов [43]. Российские специалисты для лечения ГЭРБ, в т. ч. внепищеводных проявлений, используют тройную схему лечения: ИПП (омезепразол, эзомепразол, пантопразол), прокинетики (ганатон) и антациды или алгинаты (гевискон) [67, 68].

Использование нескольких препаратов в лечении ЛФР является более обоснованным с точки зрения этиопатогенеза заболевания.

Лечение ЛФР может быть не только медикаментозным, но и хирургическим. Операцией выбора является лапароскопическая фундопликация по Ниссену [60]. Сущность операции заключается в том, что дно желудка оборачивают вокруг нижнего отдела пищевода, тем самым формируют манжетку, которая препятствует обратному току содержимого желудка в пищевод [70]. Показаниями для хирургического вмешательства при ГЭРБ и ЛФР согласно клиническому руководству Общества американских желудочно-кишечных и эндоскопических хирургов являются:

- отсутствие физической возможности для приема лекарственных препаратов;
- непереносимость препаратов лекарственных средств, используемых для лечения ЛФР;
- выраженные проявления ЛФР и другие внепищеводные проявления, такие как аспирация, астма или кашель;

- язвенные стриктуры пищевода;
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардиального отдела желудка;
- аномальный некислотный рефлюкс у ИПП-резистентных пациентов [71]. Данная операция проводится только в стационарных условиях. После операции пациент находится в клинике от 1 до 3 дней [72].

Таким образом, проблема ЛФР весьма актуальна. Поражение ЛОР-органов при ЛФР требует более детального изучения. Часто пациенты при ЛФР жалуются на боль в горле, неприятный привкус во рту после чистки зубов, образование казеозных пробок в небных миндалинах. При ЛОР-осмотре у данной группы пациентов определяются казеозные пробки в лакунах небных миндалин. Пациенты работоспособны, активны, однако качество жизни снижено. Прием антибиотиков и проведение аппаратного промывания лакун небных миндалин растворами антисептиков оказываются неэффективными, а в некоторых случаях приводят к ухудшению течения заболевания (казеозные пробки образуются быстрее и в большем количестве). Почему это происходит? Можно ли отнести данное поражение небных миндалин (только казеозные пробки в лакунах небных миндалин) на фоне ЛФР к простой форме хронического тонзиллита? Может ли ЛФР быть одной из причин поражения небных миндалин? Если это так, тогда данная группа пациентов нуждается в лечении, но совершенно иного характера, т. к. казеозные пробки в лакунах небных миндалин – это одно из проявлений ЛФР. Планируемое исследование направлено на изучение поставленных вопросов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Минушкин О.Н., Лощина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*, 2008. 3: 20-24.
2. Ивашкин В.Т., Труханов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. М., 2000: 56-68.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Труханов А.С., Склянская О.А., Гурвич Р.Н., Коньков М.Ю. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. М., 2001.
4. Eamonn MM, Quidley. The Gastroesophageal Junction Revisited: Perspectives in GERD. *World Gastroenterol. News*, 2000. 5. 2: 25-28.
5. Богданов И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Некоторые этиопатогенетические, клинические и функциональные-морфологические особенности: Автореф. дис. канд. мед. наук: 20.05.1999. СПбГМА им. И.И. Мечникова. СПб., 1999. 21 с.
6. Галлингер Ю.И., Горджелло Э.А. Эндоскопическое исследование пищевода. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. М., 2000. С. 39-45.
7. Гриневич В.Б., Саблин О.А., Богданов И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта: Учеб. пособие. СПб.: ВМедА, 2001. 29 с.
8. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101: 1900-1920.
9. Кендзерская Т.Б., Христин Т.Н., Хухлина О.С., Каневская Л.В., Гайдичук В.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старая проблема – новые акценты. Острый и неотложные состояния в практике врача. <http://urgent.com.ua/article/140.html>.
10. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology*, 1997. 113: 755-60.
11. Toohill RJ, Kuhn JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med*, 1997. 103: S100-6.
12. Hogan WJ. Spectrum of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*, 1997. 103: 77-83.
13. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н., Беляева Е.В., Задорова М.Г. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*, 2009. 2: 1-5.
14. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experiment tal investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*, 1991. 101 (Suppl. 53): 1-78.
15. Viet Pham. Laryngopharyngeal reflux .Emphasis on diagnostic and therapeutic considerations. Department of otolaryngology grand Rounds Presentation. 2009 <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Laryng-reflux-090825/laryng-reflux-slides-090825.pdf>.
16. Merati AL, Lim HJ, Uluualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005. 114: 177-182.
17. Johnston N et al. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*, 2004. 114: 2129-2134.
18. Рябова М.А. Кашель: взгляд оториноларинголога. *Лечащий врач*, 2012. <http://www.lvrach.ru/2012/09>.
19. Терещенко С.Ю. Длительный кашель у детей: вопросы диагностики и терапии. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2010. 4: 18-27.
20. Рысс Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Лечащий врач*, 2012. 6. <http://medi.ru/doc/8580617.htm>.
21. Джудулай Г.С., Секарева Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей. Под ред. проф. В.В. Чернина. Тверь: М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010-14с.
22. Koufman JA. Reconstruction of the larynx and trachea in case of chronic stenosis associated with laryngopharyngeal reflux disease. *European archives of Oto Rhino Laryngology and Head & Neck*. Volume 264. supplement 1 June 2007. p. 88.
23. Galli J et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 2002. 112: 1861.
24. Copper MP et al. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 2000. 110: 1007
25. Ожаровской О.Б. Гастроэзофаголарингеальный рефлюкс в этиологии предраковых изменений и раннего рака гортани. *Вестник оторинолар. (приложение)*, 2006. 5: 338-339.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.