

*На правах рукописи*

**Кокорина Виктория Эдуардовна**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ЛОР ОРГАНОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

14.01.03 – Болезни уха, горла и носа

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Хабаровск – 2010

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Дальневосточном государственном медицинском университете Росздрава.

**Научный консультант**

доктор медицинских наук, профессор

Зенгер Владимир Георгиевич

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук

Степанова Юлия Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор

Карпищенко Сергей Анатольевич

доктор медицинских наук

Солдатский Юрий Львович

**Ведущая организация:** Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии Росздрава г. Москвы

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 года в \_\_.00 часов на заседании диссертационного совета Д. 208.091.01 при ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Росздрава» (190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Росздрава».

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Дроздова Марина Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В настоящее время наиболее частым заболеванием органов пищеварения является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Среди жителей Европы и США изжога – кардинальный симптом ГЭРБ – встречается у 20 – 40% населения (Ю.В. Васильев, 2005; В.В. Dean, 2003). Отечественные данные также подтверждают высокую распространенность ГЭРБ среди населения, данная патология наблюдается у 30-40 %. (Н.Л. Матвеев и соавт., 2000; И.И. Гончарик, 2002; В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, 2005).

Традиционно считается, что изжога и отрыжка кислым являются наиболее характерными симптомами этого заболевания. Однако у некоторых больных клиническая картина ГЭРБ может быть нетипичной и проявляться внепищеводными проявлениями: бронхолегочной, кардиальной, стоматологической и оториноларингологической симптоматикой. Отсутствие типичного для ГЭРБ симптома – изжоги, значительно затрудняет диагностику внепищеводных форм этого заболевания (Я.С. Циммерман, 2004, Ю.Л. Солдатский, 2008, Е.В. Осипенко, 2008).

Возникновение оториноларингологических проявлений ГЭРБ во многом объясняется взглядом на это заболевание как на патологию, первично вызванную нарушением моторики пищевода и желудка (В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, 2008; P.J. Kahrilas, 1996). Мышцы глотки и, особенно, ее гортанного отдела при нарушении своего тонуса способствуют высоким рефлюксным эпизодам с забросом агрессивного желудочного содержимого до уровня носоглотки и полости среднего уха (J.A. Koufman, 2007).

Наиболее часто, патологический заброс желудочного содержимого приводит к формированию заболеваний гортани: рефлюкс-ларингитов, globus Pharyngeus, хронического кашля, ларингеальных и трахеальных стенозов, ларингеальной карциномы (Ю.Е. Степанова, 2005; Ю.Л. Солдатский, 2008; Н.А. Державина, 2009; Е.В. Осипенко, 2009; P.H. Ward, D.G. Hanson, 1998; M.D. Morisson, 1999; J.A. Koufman, 2003). Также аппликация агрессивного желудочного сока на слизистые оболочки ЛОР-органов может приводить к воспалительным изменениям и со стороны полости носа, глотки, слуховой трубы (R.G. Toohil, 1997; Е.П. Карпова, 2009).

Применяемые в настоящий момент методы диагностики ГЭРБ (суточная пищеводная рН-метрия, билиметрия, импеданс-мониторинг и т. д.) имеют существенные недостатки (высокая стоимость, дефицит аппаратуры, погрешности измерения), не позволяющие применять их для широкого круга ЛОР-пациентов (M.F. Vaezi, J.E. Richter, 2000; R. Fass, 2003).

Фармакологическая терапия ГЭРБ обладает рядом недостатков: необходимостью длительного применения, исчезновение эффекта после прекращения приема и побочное действие на различные органы и системы. В связи с этим, в последние годы ведется интенсивная разработка методик немедикаментозного воздействия на тонус пищеводных сфинктеров и желудочную секрецию.

Перспективным является изучение эффекта применения курса транскраниального электровоздействия (ТЭВ) при заболеваниях ЛОР-органов, обусловленных патологией желудочно-кишечного тракта. Транскраниальное электровоздействие приводит к активации опиоидергической системы организма с достоверным повышением после сеанса ТЭВ содержания  $\beta$ -эндорфина в плазме крови в 2–3 раза (В.П.Лебедев, 2001; А.Г. Шиман, 2009). Влияние ТЭВ-терапии на центральные механизмы патогенеза ГЭРБ и присутствие в пищеводных сфинктерах опиатных рецепторов, воспринимающих воздействие эндорфинов, вырабатываемых при ТЭВ-терапии, делает ее использование при оториноларингологических ГЭРБ-ассоциированных заболеваниях патогенетически обоснованной.

Это диктует необходимость дальнейшей разработки и внедрения в практику доступных и эффективных методов диагностики и лечения рефлюкс-индуцированной патологии ЛОР-органов.

**Целью** настоящего исследования является оценка роли гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании патологии ЛОР-органов с оптимизацией диагностики и лечения пациентов с рефлюкс-индуцированной патологией ЛОР-органов.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди пациентов с заболеваниями ЛОР-органов, плохо поддающихся традиционной консервативной терапии.
2. Установить характерные оториноларингологические клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
3. Разработать алгоритм диагностики рефлюкс-индуцированной патологии ЛОР-органов и оценить его эффективность.
4. В эксперименте и клинике изучить влияние гастроэзофаголарингеального рефлюкса на формирование хронического приобретенного рубцового стеноза гортани, а также разработать схему профилактики этих осложнений и оценить ее эффективность.
5. Оценить эффективность различных методов лечения оториноларингологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
6. На основании сравнительного изучения эффективности различных методов лечения оториноларингологических проявлений ГЭРБ разработать оптимальный алгоритм лечения данной патологии.
7. В катамнезе, проследить динамику симптоматики рефлюкс-индуцированных заболеваний глотки, гортани, среднего уха, полости носа и околоносовых пазух при коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

### **Научная новизна исследования**

В работе впервые проведена комплексная оценка влияния ГЭРБ на развитие заболеваний ЛОРорганов. Доказан высокий уровень распространения этой патологии среди оториноларингологических пациентов.

Обосновано использование в клинической практике предложенного нового термина – *гастроэзофаголарингеальный рефлюкс (ГЭЛР)* – как особая, внепищеводная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, с преимущественными изменениями в ЛОРорганах обусловленными забросом агрессивного желудочного содержимого и наиболее выраженными в гортани.

Впервые разработан диагностический алгоритм для оториноларингологических проявлений ГЭРБ.

Впервые доказана эффективность методики транскраниального электровоздействия для лечения рефлюкс-индуцированных заболеваний ЛОРорганов (патент на изобретение № 2346711 от 20 февраля 2009 г.).

Впервые на основании данных экспериментальных и клинических исследований установлена роль гастроэзофагеального рефлюкса в формировании хронических рубцовых стенозов гортани у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, находящихся на продленной интубации. Разработанный комплекс методов лечения и профилактики посттравматических рубцовых стенозов гортани позволил статистически достоверно снизить частоту этого осложнения у реанимационных больных (патент на изобретение № 2252025 от 20 мая 2005).

Доказана высокая эффективность антирефлюксных оперативных вмешательств при терапии заболеваний ЛОРорганов, индуцированных ГЭРБ на фоне грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

Обоснована необходимость и доказана высокая эффективность эрадикационной терапии *H. Pylori* у больных с рефлюкс-индуцированными заболеваниями ЛОРорганов.

### **Практическая значимость исследования**

Предложенная скрининговая методика диагностики патологии ЛОРорганов, обусловленных ГЭРБ, позволяет заподозрить данную патологию уже в амбулаторных условиях у подавляющего большинства пациентов.

Определены параметры 24 часовой пищеводной рН-метрии, характерные для оториноларингологической формы ГЭРБ.

Применение методики транскраниального электровоздействия в терапии рефлюкс-индуцированной патологии ЛОРорганов позволило достоверно, в сравнении с применением препаратов ингибиторов протонной помпы, улучшить эффективность лечения данной патологии.

У пациентов с оториноларингологическими проявлениями ГЭРБ с диагностированной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы повысить эффективность лечения позволяет хирургическая коррекция грыжи в сочетании с послеоперационными сеансами транскраниального электровоздействия.

Предложенный алгоритм профилактики и лечения хронического рубцового стеноза гортани у пациентов отделений интенсивной терапии, находящихся на продленной интубации позволил уменьшить частоту возникновения данной патологии.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Существует особая, оториноларингологическая форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - гастроэзофаголарингеальный рефлюкс, с вовлечением в патологический процесс различных ЛОР-органов с преимущественным поражением гортани, как органа-мишени, где фиксируются маркерные для этого заболевания изменения. Несвоевременная коррекция ГЭРБ является причиной низкой эффективности лечения рефлюкс-индуцированной патологии ЛОР-органов.

2. Для диагностики оториноларингологической формы ГЭРБ основным скрининговым методом является регистрация характерных субъективных жалоб согласно клиническому опроснику индекса симптомов рефлюкса и фиксация эндоскопических, рефлюкс-индуцированных изменений в гортани. В сомнительных случаях показано выполнение двойной 24-часовой рН-метрии пищевода.

3. Транскраниальное электровоздействие в сочетании с препаратами группы ингибиторов протонной помпы является оптимальным методом лечения оториноларингологической формы ГЭРБ.

### **Внедрение результатов исследования**

Предложенная методика скрининговой диагностики и разработанные стандарты лечения рефлюкс-индуцированной патологии ЛОР-органов, а также методика профилактики постреанимационных рубцовых стенозов гортани апробированы и внедрены на базах ЛОР-отделений и отделений интенсивной терапии и реанимации, отделений терапии и гастроэнтерологии МУЗ Городской больницы № 2 г. Хабаровска, Дальневосточного медицинского центра, ГУЗ Краевой клинической больницы № 2 г. Хабаровска, МУЗ Первой городской больницы № 1 г. Владивостока, ЛОР-отделения городской больницы г. Комсомольска-на-Амуре. Результаты исследования используются в педагогическом процессе на факультете повышения квалификации Дальневосточного государственного медицинского университета.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на Всероссийской конференции с международным участием «Проблемы реабилитации в оториноларингологии» (Самара, 2003); Международном форуме по проблемам науки, техники и образования (Москва, 2004); На Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты и перспективы развития оториноларингологии» (Москва, 2005); на V, VI, VIII, X краевом конкурсе молодых ученых и аспирантов Хабаровского края «Наука – Хабаровскому краю» (Хабаровск, 2003, 2004, 2006, 2008); на XVI съезде оториноларингологов Российской федерации (Нижний Новгород, 2006); на VI Европейском съезде оториноларингологов (Вена, Австрия, 2007); на научно-

практической межрегиональной конференции оториноларингологов «Актуальные вопросы оториноларингологии» (Благовещенск, 2005, 2007, 2008); на Первой конференции оториноларингологов Дальневосточного федерального округа РФ «Наука и практика в оториноларингологии» (Хабаровск, 2007); на V и VI Всероссийских конференциях оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2006, 2007); на научно-практической конференции отоларингологов центрального федерального округа Российской Федерации (Тула, 2007); на Всероссийской конференции оториноларингологов, посвященной 100-летию общества оториноларингологов (Санкт-Петербург, 2008); на Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии диагностики и лечения в оториноларингологии» (Санкт-Петербург, 2009); на 1-м заседании Европейской Академии оториноларингологии (Rosengarten, Mannheim, 2009), Второй Дальневосточной конференции оториноларингологов (Хабаровск, 2009); на Всероссийской конференции оториноларингологов «Прикладная и фундаментальная наука - Российской оториноларингологии» (Санкт-Петербург, 2010).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 49 печатных работ, в том числе 9 - в рецензируемых ВАК изданиях, 1 – учебно-методическое пособие с грифом УМО, получены 2 патента на изобретение.

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа изложена на 317 страницах стандартной машинописи, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 337 библиографических источников, в том числе 103 работы отечественных и 234 зарубежных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 68 рисунками и 43 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Материалы и методы**

Экспериментальный раздел исследования для оценки влияния желудочного сока на течение послеоперационного периода в гортани выполнялся с применением лабораторных животных в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР №755 от 12.08.1977) и принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации.

Под гексеналовым наркозом экспериментальным животным (лабораторная крыса n=41), фиксированным на столике, с целью стабилизации трахеофиссуры вводился подключичный катетер в просвет трахеи на уровне 3-4 полуколец с фиксацией к коже. У животных основной группы (n=22) на поверхность трахеофиссуры на протяжении 7 суток проводилась аппликация желудочного сока рН 3 в объеме, не превышающем 0,5 мл. Животным группы контроля (n=19) трахеофиссуру в послеоперационный период оставляли интактной. Животных

выводили из эксперимента (усыпление эфиром) через 7, 14, 21 день. После выделения комплекса гортань-трахея оценивали макроскопические изменения органов, наличие и характер отделяемого в просвете. В дальнейшем материал фиксировался в растворе формалина с последующим гистологическим исследованием.

### **Результаты экспериментального раздела исследования**

На 7 сутки после операции и аппликации желудочного сока в просвете гортани у животных основной исследуемой группы присутствовало избыточное количество слизисто-гнойных масс. Отмечалась гиперплазия эпителия. В клетках многослойного плоского эпителия выстилки гортани обнаружены изменения дистрофического характера – вакуолизация цитоплазмы. Тучные клетки встречались как в грануляционной, так и в соединительной ткани, удаленной с места разреза. Коллагеновые волокна грануляционной ткани выявлялись в значительном количестве, однако были расположены хаотично. В рыхлой неоформленной соединительной ткани слизистой оболочки на некотором удалении от зоны разреза отмечено значительное увеличение содержания фибробластов. Хрящевая ткань в зоне рассечения имела характерные признаки хондроперихондрита. У животных контрольной группы (n=19) в просвете трахеи отмечалось слизистое отделяемое. В зоне рассечения формировалась грануляционная ткань с новообразованными капиллярами и большим количеством фибробластов. Грануляционная ткань, образованная на месте дефекта хряща, являлась более молодой, образованной сосудами и клетками, среди которых выявлялись единичные тонкие коллагеновые волокна.

На 14 сутки после операции в просвете гортани животных основной группы обнаруживались слизисто-гнойные массы. В слизистой оболочке обнаруживалась регенерационная гипертрофия многослойного плоского эпителия в виде гиперплазии, которая сочеталась с дистрофическими изменениями и десквамацией эпителиальных клеток. Хрящевая ткань в зоне рассечения была с выраженными признаками хондроперихондрита, с частичной заменой на рубцовую. В препаратах животных контрольной группы на 14 сутки в просвете трахеи и гортани гнойно-некротического отделяемого не обнаруживалось. Отмечалось значительное уменьшение отека и лейкоцитарной инфильтрации эпителия. Грануляционная ткань в зоне хирургического повреждения была хорошо васкуляризована. В ней преобладали фибробласты и макрофаги. Все это говорило о подавлении воспалительного процесса.

У животных основной группы на 21 сутки в гистологических препаратах наблюдались признаки гипертрофии и дистрофических изменений эпителиальных клеток. Выявлены изменения тканей гортани и трахеи и на участках, в области аппликации желудочного сока. Хрящевая ткань с выраженными признаками хондроперихондрита обнаруживалась уже не только в зоне хирургического повреждения, но и на протяжении всех полуколец шейного отдела трахеи. В области рассечения хрящевая ткань полностью заместилась на рубцовую.



В контрольной группе на 21 сутки в просвете трахеи отмечалось слизистое отделяемое. В зоне рассечения формировалась грануляционная ткань с новообразованными капиллярами. В области послеоперационного разреза рубцовая ткань отличалась хорошей васкуляризацией, признаки хондроперихондрита были минимальными.

Динамика морфологических изменений в течение 7-21 суток свидетельствует о том, что аппликация желудочного сока на слизистую оболочку трахеи приводит к выраженному воспалительному процессу. Заживление хирургических повреждений на таком фоне заканчивается вовлечением в воспалительный процесс хряща гортани и трахеи, с образованием избыточного количества плохо васкуляризированных грануляций и образованием грубого рубца. Таким образом, установлено, что рефлюкс желудочного содержимого в просвет гортани и трахеи играет важную роль в патогенезе формирования хронического рубцового стеноза гортани и должен учитываться и своевременно корректироваться при ведении пациентов в отделениях интенсивной терапии, находящихся на продленной интубации.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО РАЗДЕЛА ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Характеристика групп больных.** Клиническое исследование проводилось после получения положительного заключения локального этического комитета о соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований, с участием человека» 2000г., и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», 2003, с получением информированного согласия на участие в нем от каждого пациента.

В исследование были включены 678 больных с хронической патологией ЛОР-органов плохо поддающихся традиционной консервативной терапии в возрасте от 5 до 70 лет с вероятными признаками ГЭРБ (изжога, регургитация, дисфагия) и с возможными ее оториноларингологическими проявлениями (охриплость голоса, кашель после принятия пищи или горизонтального положения),

Из исследования были исключены пациенты с аллергическими реакциями в анамнезе, перенесенными ранее оперативными вмешательствами на пищеводе, желудке, с хроническим кашлем иной этиологии (острый и хронический бронхиты инфекционной природы; бронхоэктазии; бронхиальная астма; имеющие в анамнезе эпизоды воздействия неблагоприятных профессиональных факторов, и прием в течение месяца до начала исследования препаратов из группы ингибиторов протонной помпы, курение. Пациенты наблюдались в ЛОР-отделениях и поликлиниках г. Хабаровска за период с 2002 по 2008 гг.

Патология гортани диагностирована у 435 (64,2 %) пациентов. У остальных пациентов патологический процесс был преимущественно локализован в

полости глотки – 106 (15,6 %), в полости носа и ОНП – 73 (10,8 %), в слуховой трубе и в полости среднего уха – у 64 (9,4 %) больных.

Распределение пациентов в зависимости от вида ЛОР патологии представлено в таблице 1.

Таблица 1

## Распределение пациентов по характеру ЛОР патологии

Характер патологии ЛОР органов	Кол-во больных	%
<i>Патология гортани</i>		
Хронический ларингит	173	25,5
а) катаральный	а) 36	а) 5,3
б) гиперпластический	б) 122	б) 18
в) атрофический	в) 15	в) 2,2
Хронические рубцовые стенозы гортани	69	10,2
Нодозные образования гортани (узелки голосовых складок, полипы, кисты гортани)	81	11,9
Доброкачественные опухоли гортани	112	16,5
а) Папилломатоз гортани	а) 29	а) 4,3
б) фиброма гортани	б) 83	б) 12,2
<i>Патология глотки</i>		
Хронический фарингит	76	11,2
Хронический неспецифический тонзиллит, компенсированная форма	14	2
Хронический аденоидит	16	2,4
<i>Патология полости носа и ОНП</i>		
Рецидивирующий синусит	31	4,6
Вазомоторный ринит	42	6,2
<i>Патология среднего уха и слуховой трубы</i>		
Катаральный тубоотит (сальпингоотиты)	19	2,8
Экссудативный средний отит	22	3,2
Хронический средний отит	8	1,2
Вазомоторные тубоотопатии	15	2,2
Всего	678	100

**Основную клиническую группу** составили 398 (58,7 %) пациентов, у которых при комплексном гастроэнтерологическом обследовании был достоверно установлен диагноз ГЭРБ.

Средний возраст пациентов в этой группе составил 38,7 лет с максимальным количеством наблюдений в возрастном периоде от 35 до 45 лет среди лиц мужского пола, что, вероятно, связано с нарушениями тонуса пищеводных сфинктеров на фоне погрешностей в питании, повышением массы тела. В возрастном периоде от 30 до 40 лет относительное преобладание лиц женского пола, связано с беременностью, сопровождающейся функциональными и гормональными перестройками организма. Частота диагностики сопутствующей ГЭРБ при различных видах ЛОР патологии представлена на рисунке 1.

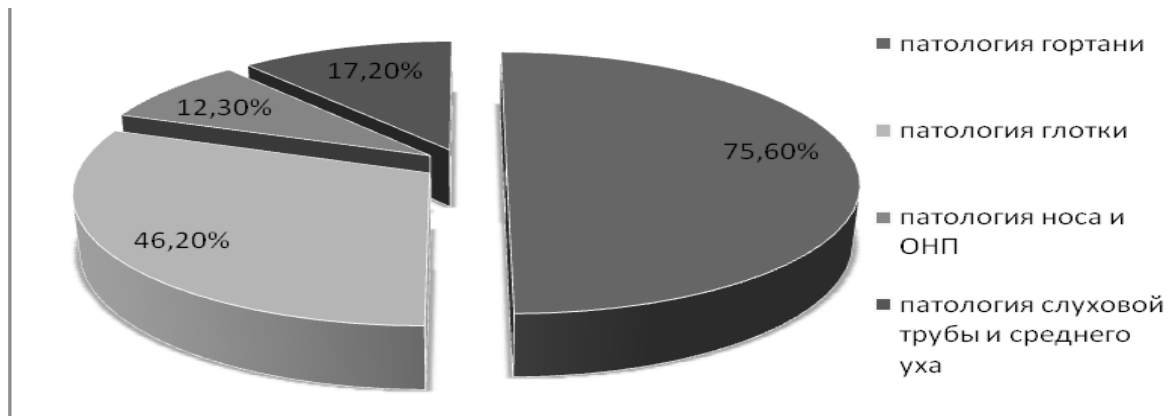


Рис.1 Частота диагностики сопутствующей ГЭРБ среди пациентов с патологией ЛОР органов

Однако в большинстве случаев у пациентов основной группы при ЛОР обследовании была обнаружена ранее не диагностированная комплексная патология ЛОР органов, как результат альтерации их слизистых оболочек агрессивным желудочным содержимым (табл. 2).

Таблица 2

Частота диагностики сочетанной рефлюкс-индуцированной патологии ЛОР органов у пациентов основной группы

Вид патологии	ЛОР	Патология гортани	Патология глотки	Патология носа	Патология уха
Основная группа (n=398)	группа	329 (82,6 %)	346 (86,9 %)	119 (29,9 %)	135 (33,9 %)

ГЭРБ была исключена у 280 пациентов с ЛОР патологией, которые и составили **первую группу сравнения**: 106 – патология гортани; 57 – патология глотки, 64- полости носа и ОНП, 53- слуховой трубы и полости среднего уха.

Дополнительное включение в исследование 98 пациентов, находящихся на лечении в хирургическом отделении с пищеводной формой ГЭРБ – рефлюкс-эзофагитом на почве ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы - **вторая группа сравнения** было обусловлено необходимостью установления отличий оториноларингологических проявлений ГЭРБ, от ее типичной пищеводной формы. Однако после ЛОР обследования у 38 пациентов был выставлен диагноз – хронический фарингит.

Таким образом, общее количество наблюдений составило 776 человек

В основной группе для изучения эффективности применения различных методик и схем лечения оториноларингологических проявлений ГЭРБ и их влияния на оториноларингологические проявления было выделено 6 подгрупп: **I подгруппа** (n=90), в которой применялось комплексное лечение (ингибиторы протонной помпы и ТЭВ-терапия); **II подгруппа** (n=90) – монотерапия ТЭВ; **III подгруппа** (n=90) – монотерапия ингибиторами протонной помпы; **IV подгруппа** – плацебо (n=59), с имитацией сеансов ТЭВ; **V подгруппа** (n=38) – антирефлюксные операции при выявлении грыжи пищеводного отверстия

диафрагмы; **VI подгруппа** (n=31) пациент, находящиеся на продленной интубации с отсутствием согласия на проведение антирефлюксной терапии. Выделение больных в клинические подгруппы, кроме подгрупп V, VI производилось путем рандомизации (рис. 2). Пациенты с патологией полости носа и околоносовых пазух, глотки, слуховой трубы и среднего уха вошли 1 и 4 подгруппы. Пациенты, находящиеся на продленной интубации, в связи с особенностями проведения у них антирефлюксной терапии - были включены в 3 и 6 подгруппы.

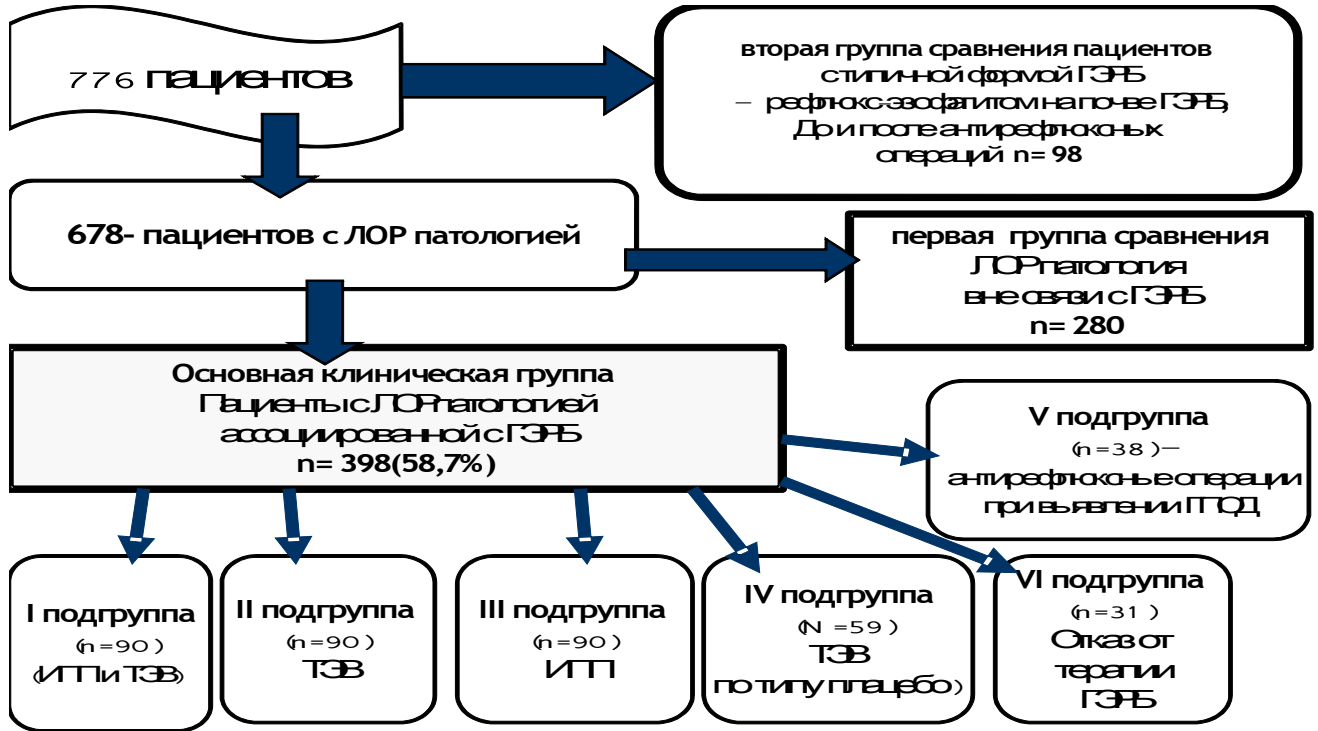


Рис. 2. Характеристика исследуемых групп пациентов

#### Клиническое обследование:

Стандартный ЛОР осмотр дополнялся применением оптической эндоскопии полости носа и носоглотки, обзорной рентгенографией и по показаниям - спиральной компьютерной томографией околоносовых пазух. Всем пациентам проводился бактериологический посев со слизистых оболочек глотки и полости носа на плотные и жидкие питательные среды и диагностическое обследование с применением скрининговых тест-систем для диагностики *H. Pyllo*ry, Субъективную оценку степени носовой обструкции, зуда, чихания осуществляли до 4-бальной шкале. Пациентам с патологией слуховых труб и полости среднего уха применялась отоскопия, пневмоотоскопия, тимпанометрия (импедансометрия).

Тестирование адаптированным клиническим опросником «Индекс Симптомов Рефлюкса (ИСР)» (J.A. Koufman, 2005), для диагностики оториноларингологических проявлений внепищеводной формы ГЭРБ. Выраженность проявлений отражается в балльной системе. При набранной сумме баллов до 9 – рефлюкс желудочного содержимого в гортань и пищевод являлся сомнительным и не учитывался при терапии данного пациента; при сумме баллов от 9 до 13 – диагноз ГЭРБ являлся вероятным и требовал

подтверждения дополнительными клиническими методиками; при сумме выше 13 баллов – диагноз ЛОР формы ГЭРБ расценивался как несомненный.

Регистрацию **маркерных изменений оториноларингологических проявлений внепищеводной формы ГЭРБ** осуществляли при проведении не прямой ларингоскопии. Отмечали наличие и степень выраженности: гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области, стекловидный отек слизистой всех отделов гортани, гиперемию слизистой межчерпаловидной области, диффузный отек голосовых складок, гиперемию подскладкового отдела гортани. Выраженность каждого из предложенных признаков определяли в баллах от 0 (отсутствие) до 5 (выраженные изменения). При сумме баллов более 20 существовала большая вероятность ГЭРБ-ассоциированного поражения гортани, что являлось показанием для направления пациента на консультацию к гастроэнтерологу (рис. 3).

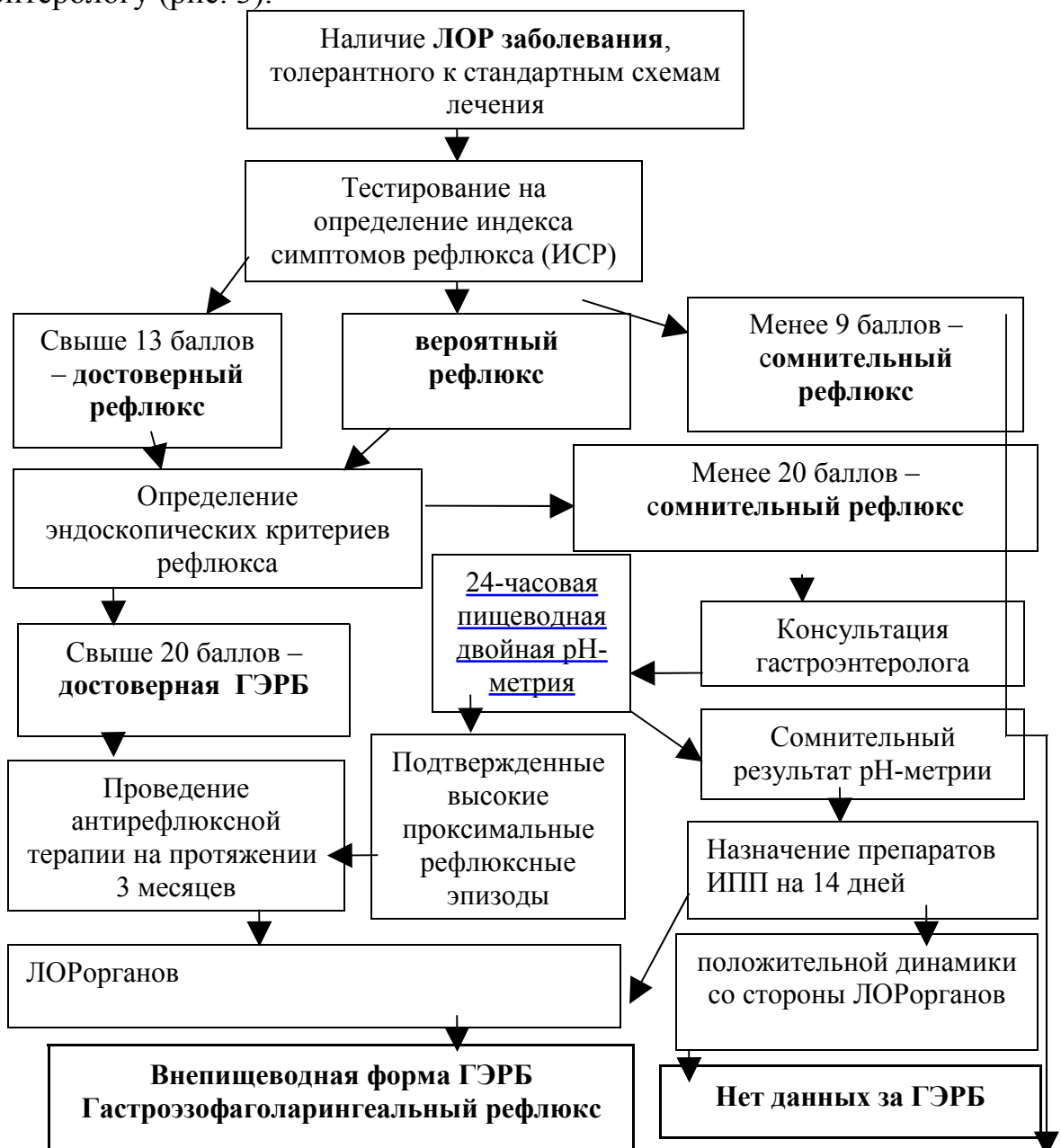


Рис. 3 Диагностический алгоритм оториноларингологических проявления внепищеводной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

**Фиброларингоскопия** с динамическим эндоскопическим осмотром гортани проводилась все пациентам с применением эндоскопов японской фирмы «Olimpus» (модели BF-20, BF-30) и видеосистемы «Karl Storz» с имеющимся видеоманитофоном и адаптером для PC позволяли полученные эндоскопические данные фиксировать на видеопленке и цифровых носителях информации.

**Степень тяжести хронического ларингита при оториноларингологических проявлениях внепищеводной формы ГЭРБ** оценивалась по шкале Williams (R.B. Williams, 2004): 0 степень – отсутствие признаков воспаления, I степень (легкая) характеризовалась гиперемией и/или отеком в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства, II степень (средней тяжести) – распространением гиперемии и/или отека за пределы области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства на голосовые складки, III степень (тяжелая) – наличием изъязвлений в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства или распространением воспалительного процесса в подскладочный отдел гортани.

**Перцептивная оценка голоса** проводилась по балльной шкале Consensus Auditory-Perceptual Evaluation of Voice (CAPE-V), предложенной американской ассоциацией по проблемам речи, языкового развития и слуха (American Speech-Language Hearing association, 2003). По данной шкале качество голоса оценивается по шести параметрам: «Overall Severity» – выраженность дисфонии; «Roughness» – грубость, резкость; «Breathiness» – придыхание; «Strain» – напряжение; «Pitch» – высота; «Loudness» – громкость. На специальном стандартном бланке рядом с каждым параметром располагалась визуальная аналоговая шкала. Выраженность каждого параметра на 100-мм линии, где 0 – норма, 100 – максимальное отклонение от нормы.

**Проба с метиленовым синим по Г.И. Лукомскому (1962)** Для подтверждения возможных причинно-следственных связей между ГЭРБ и патологией ЛОР органов пациенту перед сном (около 22 часов) давали выпить раствор метиленовой сини (30 мл), после чего тщательно полоскали полость рта 2 % раствором соды. На следующий день, через 9-10 часов после приема красителя, отмечали отсутствие или наличие красителя и участков слизистой оболочки ЛОР органов, окрашенных в голубой цвет, что являлось прямым доказательством гастроэзофаголарингеального рефлюкса.

**Гастроэнтерологическое обследование:** После консультации гастроэнтеролога, выполнялись: фиброгастроэзофагоэноскопия, степень тяжести эзофагита оценивалась согласно Лос-Анжелеской классификации, предложенной в 1996 году; двойная внутрипищеводная 24-часовая рН-метрия с помещением проксимального электрода в зоне расположения верхнего пищеводного сфинктера или непосредственно в глотке, что позволяло определять высоту эпизода рефлюкса. При оценке полученных результатов анализировались кислотные и щелочные рефлюксы, их циркадность в течение суток, частное и кумулятивное распределение рН в процентном отношении к общему времени исследования в зависимости от вида рефлюкса. Каждый показатель

фиксирувался для каждого канала индивидуально. Регистрировали: число рефлюксных эпизодов за 24 часа, число рефлюксных эпизодов с продолжительностью более 5 мин., наиболее продолжительный эпизод, общий процент времени  $pH < 4$ . Все указанные показатели рассчитывали за все время исследования, во время приема пищи и для горизонтального и вертикального положения тела больного. Анализ полученных результатов выполняли на персональном компьютере по шкале De Mester (комплексный показатель, включающий число эпизодов рефлюкса, их продолжительность и связь со временем суток, % времени при  $pH < 4$ ).

**Исследование пищеводных сфинктеров** (методика Т.К.Сухановой, 2005): протяженность и место нахождения нижнего пищеводного сфинктера оценивались с применением техники медленного пошагового выведения зонда. Для оценки его тонуса покоя использовалась методика RPT – быстрого непрерывного выведения катетера из желудка в пищевод через сфинктер с постоянной скоростью 1 см/сек на фоне задержки пациентом дыхания. При анализе функционального состояния оценивались следующие показатели: дистальный и проксимальные края нижнего пищеводного сфинктера, его проксимальный край, расстояние между дистальным и проксимальным краями, позиция дыхательной инверсионной точки. Для установления зоны локализации верхнего пищеводного сфинктера и его способности к сокращению и релаксации использовалась методика, подобная применяемой при исследовании нижнего пищеводного сфинктера с регистрацией показателей: дистальный край и проксимальный край верхнего пищеводного сфинктера, его протяженность, давление покоя и сокращения. Гастроэнтерологическое обследование пациентов дополнялось выполнением фиброгастродуоденоскопии.

**Секреторная функция желудка** исследовалась функциональным способом. Фракционную аспирацию желудочного сока проводили через каждые 15 минут в течение часа. Определяли дебит соляной кислоты по формуле:  $D = EV / 1000$ , где  $D$  – дебит соляной кислоты в моль/л,  $E$  – концентрация соляной кислоты в титрационных единицах,  $V$  – объем полученной порции желудочного сока. Показатели базальной кислотопродукции желудка в пределах 1,5–5,5 ммоль/час были приняты за норму.

**Гастроэнтерологическое обследование пациентов отделений интенсивной терапии.** Доказательством патологического заброса желудочного содержимого на слизистую ЛОР-органов у пациентов отделений интенсивной терапии служило снижение  $pH$  ниже 4 в полости рта при использовании лакмус-индикаторов. Однократное снижение  $pH < 4$  в полости рта с нахождением раствора метиленовой сини на слизистой ЛОР-органов на следующий день после его введения через зонд в просвет желудка подтверждало факт наличия ГЭРБ.

#### **Методика неинвазивного транскраниального электровоздействия**

На кожные покровы черепа пациентов накладывались фронтальные и бимастоидальные электроды аппарата «Трансаир 03» через смоченные водой фланелевые прокладки. Электровоздействие осуществляется сочетанием постоянного и импульсного тока в отношении 1:2. Сила тока подбиралась, учитывая индивидуальные субъективные ощущения в области наложения

электродов, в диапазоне 1,5-2 мА. Первый сеанс в целях ознакомления и адаптации к действию аппарата проводится в течение 30 мин., последующие – в течение 40 мин. На курс лечения назначалось 10-15 процедур в зависимости от тяжести ГЭРБ. Для лечения ЛОР формы ГЭРБ проводилось три курса ТЭВ-терапии на протяжении трех месяцев.

**Гистологические методики.** Объектом исследований служил материал, полученный от экспериментальных животных, операционный и биопсийный материал из гортани, пищевода, стенок гортани и трахеи. Взятый материал фиксировали 10 % нейтрином формалина или жидкости Карнуа с последующей заливкой в парафин. Серийные срезы толщиной 10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

**Оценка психофизиологического состояния.** Для оценки влияния антирефлюксной терапии на качество жизни пациентов с патологией ЛОР-органов применялась адаптированная визуально-аналоговая шкала по Савари-Миллеру (0 – отличное, 10 - плохое самочувствие), Личностная и реактивная тревожность определялась по методике Ч.Д. Спилберга-Ю.Л. Ханина (2002).

**Статистическая обработка.** результатов научных исследований проводилась с использованием пакетов программ «BIOSTAT». Рассчитывались коэффициент детерминации  $R^2$  средняя арифметическая (M) вариационного ряда и ее средняя ошибка, коэффициент различия средних величин по критерию Стьюдента (t), уровень его значимости (P). Различие считалось достоверным при  $P < 0,05$ .

## **СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Оториноларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

Проведенное комплексное гастроэнтерологическое обследование позволило установить частоту диагностики ГЭРБ среди ЛОР пациентов. Сопутствующий диагноз ГЭРБ был установлен у 398(58,7 %) человек (n=678), которые и составили основную исследуемую группу. Из них - 329 (75,6 %) человек патологией гортани; 49 (46,2 %) - с патологией глотки; 9 (12,3 %) - с патологией носа и ОНП; 11 (17,2 %) - с патологией среднего уха и слуховой трубы (n=398).

Наибольшая распространенность ГЭРБ была отмечена среди пациентов с патологией гортани, что, вероятно, связано с анатомическими взаимоотношениями гортани и пищевода с аспирацией желудочного сока при каждом высоком рефлюксном эпизоде.

Однако рецидивирующий заброс агрессивного желудочного содержимого на слизистые оболочки ЛОР органов в свою очередь у пациентов основной группы приводил к формированию сочетанной ЛОР патологии, однако ее диагностика на поликлиническом этапе была затруднена максимальной выраженной патологией со стороны гортани и гортаноглотки. Наиболее часто у пациентов с оториноларингологическими проявлениями ГЭРБ фиксировалась сопутствующая патология глотки - 346 (86,9%) человек (рис.4).



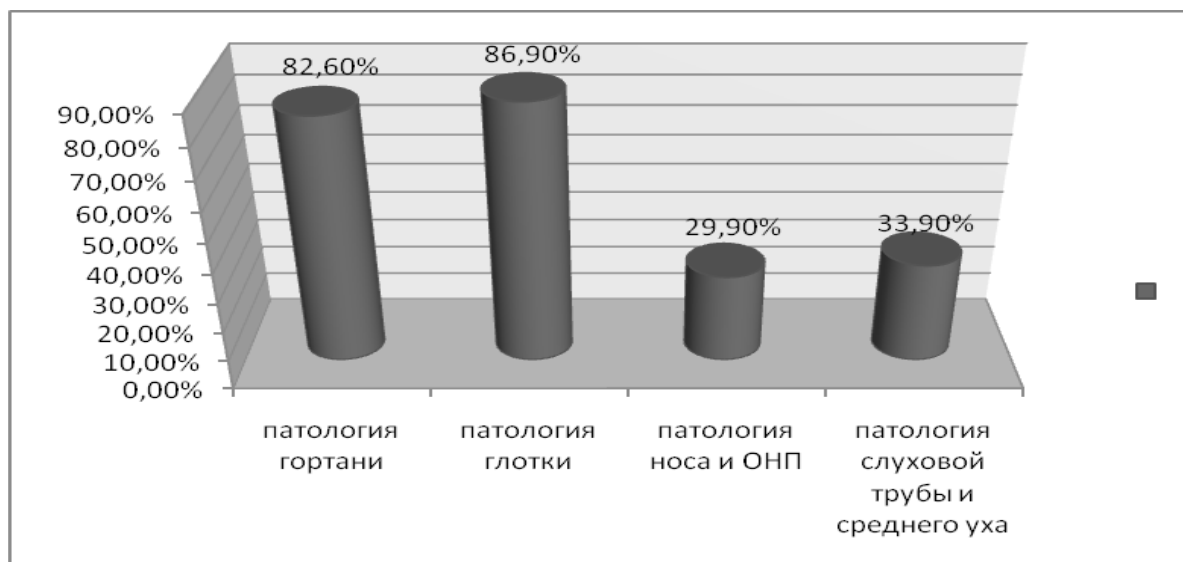


Рис. 4 Анализ диагностированной ЛОР патологии у пациентов с ГЭРБ

При анализе жалоб пациентов основной и второй группы сравнения было выявлено отличие в клинической манифестации ГЭРБ при ее оториноларингологических проявлениях (таблица 3). Одним из доминирующих симптомов в основной группе являются: жалобы на ощущение комка, инородного тела в глотке, стекания слизи по задней стенке глотки, рецидивирующий кашель. У пациентов второй группы сравнения среди основных клинических симптомов преобладали в порядке убывания: изжога, срыгивание, отрыжка воздухом, дисфагия, боли в эпигастрии и за грудиной. Перечисленные симптомы носили постоянный характер.

Таблица 3

#### Характеристика жалоб пациентов исследуемых групп

№	Жалобы	2-я контрольная группа (n=98)	Основная группа (n=398)
1	Боли в эпигастрии	83 (84,7 %)	31 (7,8 %)
2	Изжога	96 (97,9 %)	26 (6,53 %)
3	Отрыжка	83 (84,7 %)	49 (12,3 %)
4	Дисфагия	68 (69,4 %)	57 (14,3 %)
5	Тошнота	42 (42,8 %)	9 (2,26 %)
6	Рвота	25 (25,5 %)	7 (1,8 %)
7	Хроническая дисфония	3 (3 %)	329 (82,6 %)
8	Рецидивирующий кашель	7 (7,1 %)	297 (74,6 %)
9	Ощущение нехватки воздуха	12 (12,2 %)	97 (24,3%)
10	Ощущение комка в гортани	11 (11,2 %)	389 (97,7 %)
11	Стекание слизи по задней стенке глотки	15 (15,3 %)	373 (93,7 %)

Из таблицы видно, что жалобы на изжогу и регургитацию, типичные для ГЭРБ, у пациентов основной группы встречались редко – в 24 (6 %) случаях. Появление подобной симптоматики, в основном, отмечалось в дневное время суток при вертикальном положении тела, что также кардинально отличается от типичных форм ГЭРБ (рис.5).

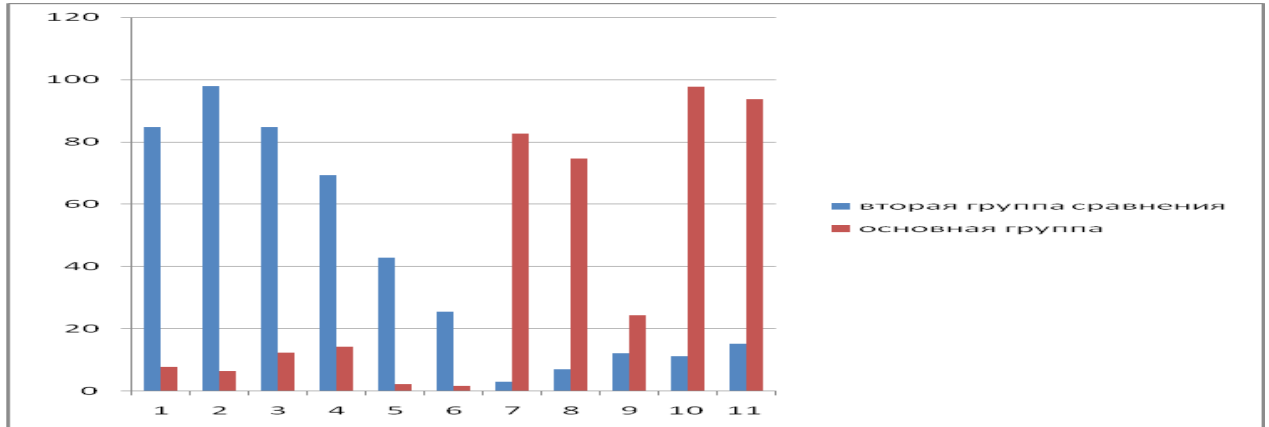


Рис. 5 Частота встречаемости жалоб пациентов в основной и второй контрольной группах

При 24 часовой двойной внутрипищеводной рН-метрии у пациентов основной группы отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение общего числа кислотных высоких (достигающих проксимальных отделов пищевода) рефлюксов и числа рефлюксных эпизодов продолжительностью более 5 минут в сравнении с первой группой сравнения. Во второй группе сравнения отмечалось незначительное увеличение количества продолжительных рефлюксных эпизодов – более 5 минут, однако это отклонение не носило достоверного характера ( $p > 0,05$ ). Увеличение показателей времени  $pH < 4$  в вертикальном положении отмечалась у 290 (73 %) пациентов в основной группе, при этом ацидификация при горизонтальном положении тела отмечалась преимущественно в проксимальном отделе пищевода у 327 (82,1 %) пациентов, что фиксировалось модифицированным положением второго датчика. Во второй группе сравнения увеличение показателей времени  $pH < 4$  в вертикальном положении отмечалось у 36 % пациентов, и при горизонтальном положении тела ацидификация отмечалась преимущественно в дистальных отделах пищевода 82(83.6 %). При анализе итогового параметра рН-метрии индекса De Meester в основной группе зарегистрировано достоверное увеличение индекса De Meester в сравнении с первой группой сравнения –  $44,2 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ). Достоверной разницы с показателями второй группы отмечено не было ( $47,8 \pm 1,1$ ).

При анализе функций пищеводных сфинктеров у пациентов основной группы было отмечено значительное снижение уровня давления покоя верхнего пищеводного сфинктера на фоне значительного повышения длительности его релаксации, и статистически значимое снижение величины фарингеального давления ( $p < 0,05$ ). У пациентов второй группы сравнения регистрировалось достоверное снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, вплоть до его несостоятельности ( $p < 0,05$ ) в сочетании с удлинением времени его релаксации и

дискоординацией релаксации нижнего пищеводного сфинктера с фарингеальными сокращениями. Статистически значимых отклонений в функции верхнего пищеводного сфинктера у пациентов второй группы сравнения обнаружено не было.

У большинства пациентов основной группы 311(78,1%) в пробе по Г.И. Лукомскому на слизистой оболочке ЛОР-органов выявлялись участки, окрашенные в голубой цвет, что являлось прямым доказательством рефлюкса. Краситель преимущественно локализовался в области черпаловидных хрящей гортани и межчерпаловидного пространства – 264 (66,3%) в 112 (28,1 %) случаях – в гортаноглотке (в области грушевидных синусов), у 63 (15,8 %) – на слизистой задней стенке ротоглотки и на поверхности небных миндалин, и только у 32 (8 %) больных следы красителя были обнаружены в носоглотке. В первой группе сравнения проба с метиленовым синим у всех пациентов была негативной. Отсутствие красителя опровергало возможную связь формирования заболеваний ЛОР-органов с патологическим забросом желудочного содержимого. Во второй группе сравнения данная проба была положительной у 6 (6,1%) пациентов с преимущественной локализацией его следов на уровне гортаноглотки.

Преимущественное накопление красителя на поверхности наиболее уязвимых для агрессивного желудочного содержимого участках во многом объясняет наличие комплекса сходных по локализации и степени выраженности изменений. Это позволило нам разработать критерии маркерных изменений для ЛОР-проявлений ГЭРБ. Межчерпаловидная область – «зона задней комиссуры» наиболее часто вовлекалась в процесс у пациентов с жалобами на ощущение кома в горле. Резкая гиперемия черпаловидных хрящей, преимущественно из глоточной поверхности сочеталась с резким стекловидным отеком, инфильтрацией слизистой оболочки черпаловидных хрящей – «симптом капюшона».

При фиброларингоскопии у пациентов основной группы I степень тяжести хронического ларингита была установлена у 75 (18,8%), II степень тяжести – у 125 (31,4%), III степень тяжести – у 198 (49,7%). В первой группе сравнения 0 степень тяжести хронического ларингита установлена у 174 (62,1%) больных, I – у 53 (18,9%) II степень тяжести – 35 (12,5%), у больных 48 (17,1%), III степень тяжести – у 18 (6,4%).

Следует отметить, что выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки гортани и гортаноглотки у пациентов основной группы сочетались с незначительным отеком и инфильтрацией слизистой пищевода. У 273 (68,5 %) пациентов основной группы был выставлен диагноз эндоскопически негативный рефлюкс эзофагит, 78 (19,6 %) – А степень рефлюкс эзофагита, 47 (11,8%) – В степень тяжести рефлюкс эзофагита. При этом во второй группе сравнения в большинстве случаев фиксировалась В степень тяжести рефлюкс эзофагитов – 69 (70,4 %), А степень – 24 (24,4 %). И только у 5 (5,1 %) пациентов эндоскопическое исследование пищевода не зафиксировало выраженных изменений в пищеводе, и был вставлен диагноз эндоскопически негативный рефлюкс эзофагит. Полученные данные еще раз подчеркивают специфику патогенеза оториноларингологической формы ГЭРБ, преимущественно

обусловленной дисфункцией верхнего пищеводного сфинктера. Рефлюксат, транзитом проходя пищевод, не приводит к выраженным повреждениям его слизистой. Однако, контактируя длительное время со слизистой оболочкой ЛОР-органов, лишенных естественной защиты, кислое содержимое желудка приводит к формированию хронического воспалительного процесса.

Установленные особенности оториноларингологической манифестации ГЭРБ были подтверждены сравнением данных комплексного гастроэнтерологического обследования с результатами адаптированного скринингового тестирования (n=776) Индекса Симптомов Рефлюкса (ИСР) (J.A. Koufman, 2005).

При анализе анкетных данных в основной группе (n=398) валидность тестирования составила 86,9%: у 296 человек (74,4 %) сумма набранных баллов превышала 13, что, согласно разработанным критериям, соответствовало достоверному диагнозу ГЭРБ. У 50 человек (12,6 %) диагноз был выставлен как вероятный при наборе баллов в промежутке от 9 до 13. И только у 47 (11,8 %) пациентов при наборе менее 9 баллов и у 5 (1,3 %) – менее 3 баллов диагноз носил сомнительный характер.

В первой группе сравнения (n=280) отсутствовали пациенты с суммой баллов, превышающей 13. Вероятный диагноз ГЭРБ был выставлен по результатам тестирования у 12 (4,3 %) больных, однако он не нашел подтверждения при проведении гастроэнтерологического обследования. В большинстве же случаев – 268 (95,7 %), диагноз ГЭРБ носил сомнительный характер.

Во второй группе сравнения с типичной пищеводной формой ГЭРБ большинство пациентов в ходе тестирования набрали от 9 до 13 баллов 65 (66,3 %) – вероятный рефлюкс. Достоверный рефлюкс тестирование выявило только у 21 (21,4 %) пациента.

При тестировании уровня реактивной тревожности у 345 (86,7 %) пациентов основной группы ее уровень был оценен, как высокий (сумма баллов превышала 46). Реактивная тревожность у пациентов с оториноларингологическими проявлениями внепищеводной формы ГЭРБ, проявляющаяся напряжением, беспокойством и нервозностью – была обусловлена тем, что патология ЛОР-органов имела длительный анамнез и была резистентна к традиционным методикам лечения.

Учитывая данные комплексного оториноларингологического и гастроэнтерологического обследования диагностический алгоритм для верификации оториноларингологических проявлений ГЭРБ должен включать (рис.2):

- Тестирование индекса симптомов рефлюкса;
- Ларингоскопия с регистрацией маркерных изменений для ЛОР-формы ГЭРБ;
- Регресс симптомов ГЭРБ на эмпирическое назначение симптоматической терапии;
- 24-часовое двойное рН-мониторирование с помещением второго датчика в проксимальных отделах пищевода;

- эзофагоскопия (при подозрении на пищевод Баретта – с биопсией).

Таким образом, уже на данном этапе работы полученные результаты позволяют говорить о том, что оториноларингологические заболевания, в этиологии которых патологический рефлюкс желудочного содержимого является основным фактором, либо значимым кофактором, являются особой – внепищеводной – оториноларингологической формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Это позволило предложить (2006 г.) для использования в клинической практике новый термин – *гастроэзофаголарингеальный рефлюкс (ГЭЛР)* – как особая, внепищеводная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, с преимущественными изменениями в ЛОРорганах обусловленными забросом агрессивного желудочного содержимого и наиболее выраженными в гортани.

### **Влияние коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническую картину заболеваний гортани**

Проведенное комплексное исследование позволило установить высокий уровень распространения ГЭРБ у пациентов с ларингеальной патологией (n=435) – 329 (75,6%). В связи с тем, что ведущим в клинической картине оториноларингологической формы ГЭРБ является характерный спектр жалоб (ощущение комка в глотке, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки, эпизоды внезапного кашля), то именно их динамика при проведении антирефлюксной терапии оценивалась в основных исследуемых группах. Положительный эффект антирефлюксного лечения на клиническую картину заболеваний гортани косвенно подтверждал их этиологическую связь с забросом агрессивного желудочного содержимого на слизистую ЛОР органов. Динамика оториноларингологических проявлений ГЭРБ во 2, 3 и 4 подгруппах на протяжении 12 месяцев отражена на рис. 6.

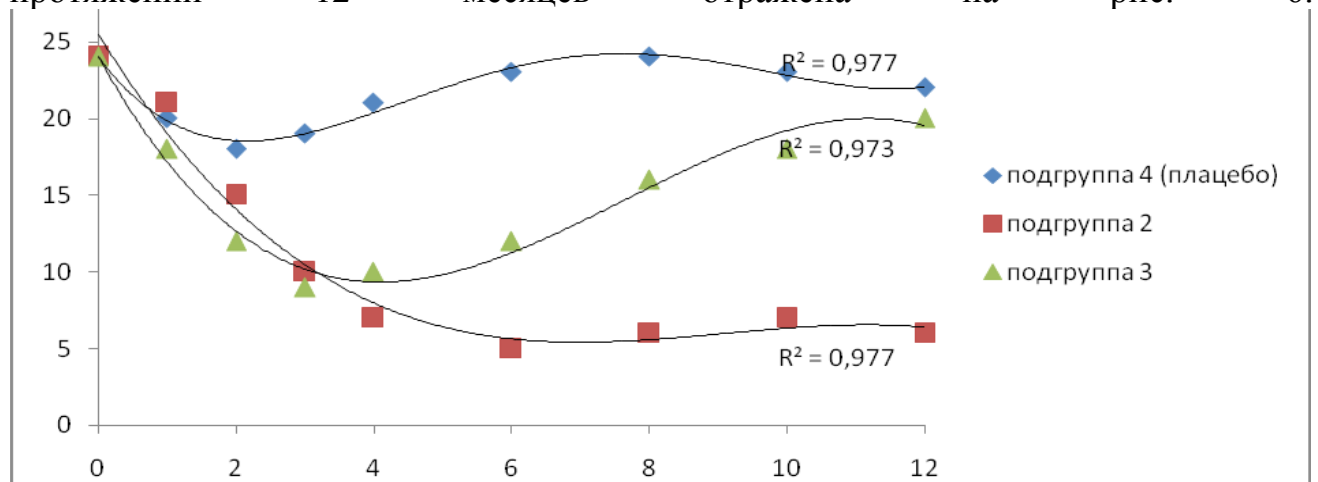


Рис. 6 Динамика выраженности оториноларингологических проявлений ГЭРБ в баллах на протяжении 12 месяцев в 2,3,4 подгруппах

Коэффициент детерминации  $R^2$  графиков в подгруппах 2, 3, 4 близок к единице ( $R^2 = 0.977$ ), что свидетельствует о совпадении клинических результатов с гипотезой об эффективности различных методик коррекции ЛОР проявлений ГЭРБ.

Уже на третий день, 37 (41,1%) пациентов 3 подгруппы отметили выраженный положительный эффект при терапии внепищеводной формы ГЭРБ с применением ингибиторов протонной помпы (омепразол 40мг в сутки), а к концу трехмесячной терапии коррекция ЛОР проявлений ГЭРБ была зарегистрирована у 71 (78,8%) пациентов. Однако при монотерапии омепразолом после прекращения приема препаратов через 3 месяца у 56 (62,2 %) пациентов отмечается возобновление симптомов ГЭРБ, что определяет длительный прием заместительной фармакотерапии при данном виде коррекции рефлюкса.

При монотерапии ТЭВ достоверное уменьшение симптомов ЛОР проявлений ГЭРБ отмечается только через месяц у 56 (62,2 %) после начала лечения. И только концу второго месяца терапии положительную динамику с регрессом характерной симптоматики отметили 64 (71,1 %) пациента с исчезновением оториноларингологических симптомов ГЭРБ у 77(85,5%) к концу трехмесячной терапии. Наблюдение в течение года отметило сохранение стойкого эффекта от проведенной терапии у 52 (57,7%) пациентов.

Динамика ЛОР симптоматики ГЭРБ в 1 и 5 подгруппа в сравнении с плацебо приведена на рисунке 7.

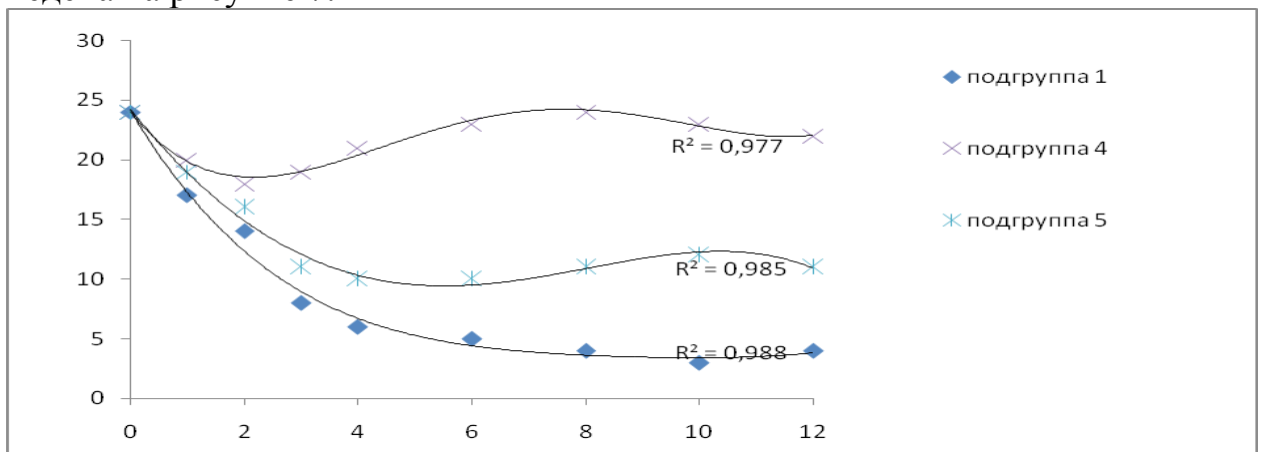


Рис. 7 Динамика выраженности оториноларингологических проявлений ГЭРБ в баллах на протяжении 12 месяцев в 1,4, 5 подгруппах

Применение антирефлюксных оперативных вмешательств при рефлюкс-индуцированной патологии ЛОР органов на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов V подгруппы позволило добиться стойкого положительного эффекта в 30 (78,9 %) случаях уже через один месяц после выполнения вмешательства. В то же время, хирургическое лечение не позволяет воздействовать на верхний пищеводный сфинктер, играющий ведущую роль в этиопатогенезе оториноларингологической формы ГЭРБ, поэтому оно должно дополняться курсом антирефлюксной терапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией для коррекции верхнего пищеводного сфинктера.

При сочетании ТЭВ-терапии с омепразолом уже после первой недели терапии отмечалось значительное уменьшение выраженности основных симптомов при динамическом скрининговом тестировании. Раньше всего у пациентов I подгруппы исчезало ощущение комка в глотке и чувство стекания слизи по задней стенке глотки. Исчезновение симптомов ЛОР проявлений ГЭРБ

после трех месяцев сочетанной терапии отмечено у 78 (86,7 %) пациентов I подгруппы. Стойкая ремиссия на протяжении года в данной подгруппе отмечена у 76 (84,4 %) даже через один год после проведения курса терапии. Эффект ТЭВ-терапии позволяет уже прекратить прием ингибиторов протонной помпы через два месяца терапии, и тем самым уменьшить фармакологическую нагрузку на организм.

Анализируя влияние различных методов антирефлюксной терапии на ЛОР проявления ГЭРБ из представленных зависимостей видно, что при краткосрочных наблюдениях (до четырех месяцев) результаты динамики оториноларингологических симптомов в подгруппе плацебо достоверно хуже в сравнении с подгруппами, получавшими антирефлюксную терапию ( $p < 0,05$ ). В свою очередь при оценке эффекта в подгруппах с различными методами коррекции ГЭРБ краткосрочных наблюдениях нет четкой и устойчивой статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ).

При наблюдении в течение периода больше двенадцати месяцев из представленных зависимостей видно, что сумма баллов при оценке индекса симптомов рефлюкса оценка не увеличивается и остается на низком уровне, что свидетельствует о выявлении пролонгации положительного эффекта в 1 и 2 подгруппе, где применялась ТЭВ. В подгруппе плацебо с достоверной положительной динамики за 12 месячный период наблюдения не фиксировалось ( $p > 0,05$ ). Положительная динамика ларингоскопической картины на фоне коррекции патологического заброса агрессивного желудочного содержимого была отмечена и при оценке степени тяжести ларингита по шкале Williams у пациентов основной группы (рис.8).

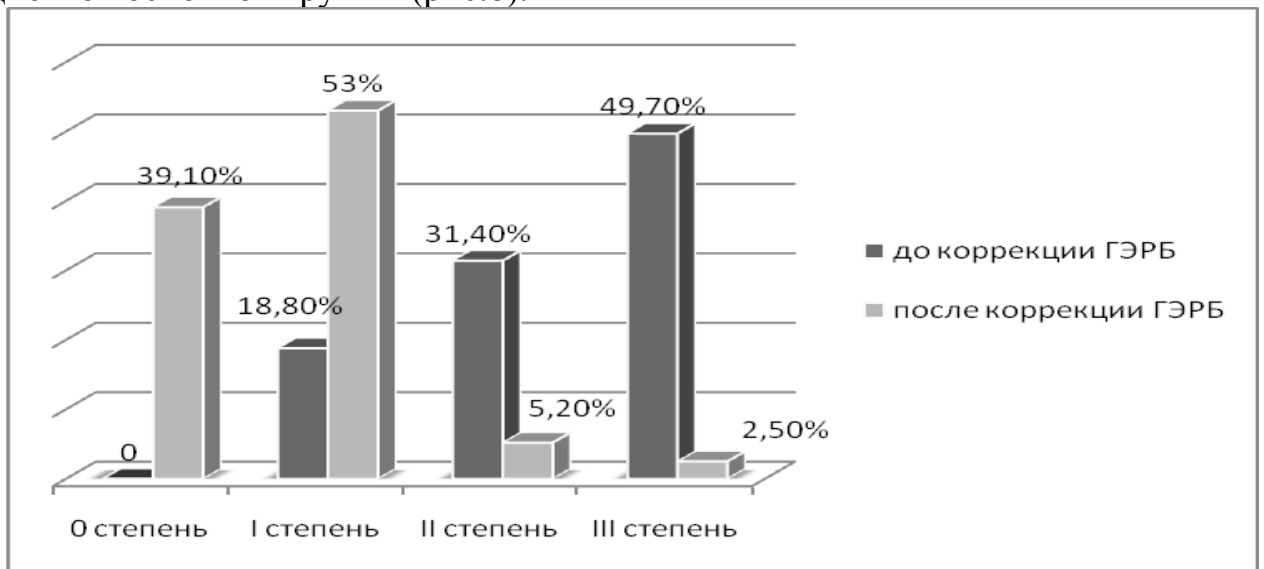


Рис. 8 Динамика степени тяжести хронического ларингита по Williams на фоне коррекции ГЭРБ у пациентов основной группы

Если до коррекции ГЭРБ у 49,7% пациентов отмечалось наличие изъязвлений в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства с распространением воспалительного процесса в подскладковый отдел гортани (III степень), то после курса терапии ГЭРБ отсутствие признаков воспаления (0 степень) фиксировалась уже у 39,1% пациентов.

Регресс ларингеальных проявлений результата заброса агрессивного желудочного содержимого в гортань фиксировался по закономерностям, сходным с динамикой регресса жалоб пациентов, однако исчезновение субъективных ощущений опережало эндоскопическую динамику. Нормализация ларингоскопической картины с уменьшением выраженности маркерных эндоскопических критериев наблюдалась у 78 (86,7 %) пациентов I и 75 (83,3 %) больных II подгрупп уже к концу трехмесячной терапии. При этом выраженность каждого признака не превышала 1-2 балла, а в сумме 5 баллов. В I подгруппе достигнутый эффект носил стойкий характер и даже через 1 год после терапии сохранялся у 76 (84,4 %) пациентов. При монотерапии после прекращения приема препарата у 56 (62,2 %) отмечался постепенный возврат характерных для ГЭРБ маркерных симптомов до степени выраженности 3-4 балла.

Несмотря на широкий спектр сформированной под влиянием патологического заброса желудочного содержимого ларингеальной патологии, у большинства больных ГЭРБ приводит к уменьшению речевого и сужению динамического диапазонов, с уменьшением интенсивности голоса в среднем на 15 дБ и значительным сокращением времени максимальной фонации. Положительная динамика ларингоскопической картины при антирефлюксной терапии сочеталась с изменением перцептивной оценки голоса пациентов по шести параметрам визуально-аналоговой шкалы. Динамика этих изменений коррелировала с выраженностью клинических симптомов ЛОР проявлений ГЭРБ.

В подгруппах с применением ТЭВ-терапии максимальные изменения отмечены в данных выраженности дисфонии и громкости голоса, в среднем с  $89 \pm 7$  баллов до начала лечения, до  $12 \pm 2$  баллов после трехмесячной антирефлюксной терапии, с сохранением положительной динамики при годовом наблюдении. В третьей подгруппе 56 (62,2%) пациентов при долгосрочном наблюдении (более 12 месяцев), достигнутая к концу третьего месяца положительная динамика основных акустических показателей, после завершения терапии омепразолом возвращалась к высоким значениям с выраженностью дисфонии до  $75 \pm 5$  баллов, что подчеркивает необходимость длительной, поддерживающей терапии.

В подгруппе с применением ингибиторов протонной помпы положительная динамика акустических параметров, связанная с местной противовоспалительной терапией, была отмечена у 57 (63,3%) пациентов. Однако, в связи с рецидивами воспалительного процесса, через полгода у большинства пациентов [76 (84,4 %)] отмечалось усиление степени дисфонии и грубости голоса.

Нормализация рН-метрических показателей с сокращением числа и тяжести рефлюксов отмечается при монотерапии сеансами ТЭВ к концу третьего месяца (таблица 4).



Таблица 4

Величины показателей рН-метрии пищевода за полное время исследования до и после курса ТЭВ-терапии у пациентов II подгруппы

Показатели	Исследование до лечения	Исследование после лечения ТЭВ	Норма
Время с рН < 4, общее %	29,2±9,7	3,56±1,4*	< 4,5
Время с рН < 4, стоя %	20,1±8,4	3,75±2,1*	< 8,4
Время с рН < 4, лежа %	30,2±7,8	2,4±1,3*	< 3,5
Общее число рефлюксов	221±24,2	41±3,2*	< 46,9
Число рефлюксов длит.>5 мин	18±3,2	2±1,4*	< 3,5
Самый длительный рефлюкс	26мин. 20 сек. ± 14 мин. 5сек.	7 мин. 30 сек. ± 3 мин 20 сек. *	<19 мин. 48 сек
Показатель DeMeester	56,9±34,4	11,9±3,4*	<14,7

\* – Разница показателей до и после лечения статистически достоверна,  $p < 0,05$

После проведения трех сеансов ТЭВ-терапии показатели давления покоя верхнего пищеводного сфинктера остаточного давления и давления его сокращения значительно возросли, с одновременным сокращением длительности его и приблизились к показателям нормы в первой группы сравнения. Таким образом, транскраниальное электровоздействие обеспечивает нормализацию тонуса верхнего пищеводного сфинктера и тем самым устраняет одну из этиологических причин заболеваний гортани.

У пациентов после курса ТЭВ-терапии при анализе показателей агрессивности желудочного сока достоверных изменений со стороны рН желудочного сока не зарегистрировано.

ТЭВ-терапия несколько снижает желудочную кислотность, однако динамика показателей не имеет статистической достоверности. Вместе с тем, доказанное влияние сеансов ТЭВ на тонус верхнего пищеводного сфинктера определяет эффективность этой методики при оториноларингологической форме ГЭРБ. При этом отсутствие достоверного снижения кислотности желудочного сока требует назначения препаратов группы ингибиторов протонной помпы с первых дней начала лечения.

После курса ТЭВ психофизиологическое тестирование выявило достоверные положительные изменения самочувствия, настроения и другие эндофинергические и вегетотропные поведенческие реакции. Оценка реактивной тревожности по методике Ч.Д. Спилберга, Ю.Л. Ханина (2002) до проведения лечения во второй подгруппе выявлено у 76 (84,4 %) пациентов превышение суммы баллов до 46, что позволило ее оценить, как высокую. У 14 (15,5 %) уровень реактивной тревожности соответствовал умеренному (от 31 до 45 баллов), то к концу трехмесячной терапии низкий уровень реактивной тревожности отмечен 56 (62,2%), умеренный - 23 (25,6%), высокий 11(12,2%). В группе плацебо статистически значимых изменений показателей психофункционального статуса отмечено не было ( $p > 0,05$ ): высокий уровень

реактивной тревожности фиксировался у 81,4%(48) пациентов с динамикой до 72,9% (43) человека к концу трехмесячного периода наблюдений.

Тестирование пациентов по Савари-Миллеру в основных подгруппах подтвердило динамику клинической манифестации ЛОР проявлений ГЭРБ при воздействии различных методик коррекции ГЭРБ. Качество жизни пациентов по визуально-аналоговой шкале группе до лечения пациентами оценивалось в среднем 8,9 баллов, после проведения курса антирефлюксной терапии этот показатель составил 4,5 балла. В группе плацебо подобная положительная динамика отсутствовала и эти показатели составили соответственно 5,9-5,2 балла ( $p>0,05$ ).

Таким образом при сравнительной оценке эффекта в подгруппах с различными методами коррекции ГЭРБ при краткосрочных наблюдениях статистически достоверной разницы отмечено не было ( $p>0,05$ : применение ингибиторов протонной помпы позволяет добиться положительного эффекта в 78,8 % случаев, монотерапия ТЭВ - 71,1% случаев, сочетанная терапия ТЭВ с ингибиторами протонной помпы - 86,7 %. В подгруппе плацебо получены достоверно худшие результаты в сравнении с подгруппами, получавшими антирефлюксную терапию ( $p<0,05$ ). При долгосрочных наблюдениях (более года) достоверно лучшие результаты получены в подгруппах, получивших ТЭВ ( $p<0,05$ ).

#### **Влияние коррекции ГЭРБ на результаты реабилитации пациентов с хроническими рубцовыми стенозами гортани**

У пациентов, находящихся на продленной интубации, существует ряд факторов риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: длительное стояние пищевода зонда, аспирация желудочного содержимого, возникшая в момент травмы (синдром Мендельсона), горизонтальное положение тела с низким головным концом. При этом ГЭРБ является значимым фактором, определяющим характер воспалительного процесса при подобной манипуляции.

В отделении реанимации было обследовано 69 пациентов, находящихся на продленной интубации с затрудненной декануляцией: избыточный повторный роста грануляционной ткани у 27 (39,1 %) больных, маляция хрящевого каркаса трахеи – у 9 (13 %) пациентов, и у 19 (27,5 %) больных имелось сочетание хондромалиции с закрытием просвета трахеи рубцовой тканью. Обилие гнойной мокроты в сочетании с грануляционной тканью затрудняло декануляцию у 14 (20,4 %) пациентов.

Изменения в гортани по типу концентрического сужения просвета, хондроперихондрита хрящей, избыточного роста грануляционной ткани преимущественно локализовались на уровне стояния манжеты интубационной трубки, в подскладковом отделе и в области трахеостомического отверстия. Снижение рН в полости рта  $<4$  было зафиксировано у 62 (89,8 %) пациентов. В пробе по Г.И.Лукомскому краситель локализовался преимущественно в области голосовых отростков черпаловидных хрящей – 23 (33,3 %) случаев, и в подскладковом отделе гортани на ее задней поверхности – 15 (21,7 %) случаев.

Диагноз сопутствующей ГЭРБ был установлен у 62 (89,8 %) пациентов, они вошли в основную исследуемую группу. Комплексные лечебные мероприятия,

построенные на принципах ведения таких пациентов, включали в себя элиминацию агрессивного желудочного содержимого при санационной бронхоскопии с лаважом физиологическим раствором и раствором 2 % раствором соды, антибактериальную и противовоспалительную терапию, стимуляцию секретолита, борьбу с бронхоспазмом и отеком слизистой оболочки бронхов, стимуляцию иммунных сил организма, коррекцию обменных нарушений.

Учитывая соматическое состояние пациентов и противопоказание для ТЭВ-терапии (ранний период ЧМТ с угрозой внутричерепных гематом), с целью оценки коррекции ГЭРБ у данной категории пациентов они были включены в две подгруппы: третью [монотерапия ингибиторами протонной помпы (инфузионная форма омепрозола 40 мг в сутки) - с получением информированного согласия родственников (n=31), шестая - подгруппа – отсутствие информированного согласия на проведение антирефлюксной терапии, местная санационная эндоскопия гортани и трахеи (n=31).

Пациентам с избыточным ростом грануляционной ткани в гортани на фоне ГЭРБ (n=48) для профилактики хронического рубцового стеноза в грануляционную ткань однократно вводился при эндоскопическом осмотре дипроспан (бетаметазона натрия фосфат и бетаметазона дипропионат) 0,1 мл на 1 кв. см, максимальная доза препарата не должна превышать 0,3 мл. При небольшой площади избыточно грануляционной ткани до 0,5 см<sup>2</sup>-1 см<sup>2</sup> у 32 пациентов процент реабилитации составил 27(84,3%) с регрессом роста грануляционной ткани, расширением просвета трахеи, что позволило избежать ее хирургического иссечения. Однако при большей площади, вовлеченной в патологический процесс у 16 пациентов, также фиксировался достоверно худший результат с реабилитацией 6 (37,5%) пациентов (p<0,05). Преимущество разработанного способа в сравнении с аналогами (G. Rosen, 2005) состоит в снижении травматичности терапии, за счет сокращения количества вмешательств в результате пролонгированной составляющей препарата, ускорении формирования просвета гортани и трахеи за счет регресса избыточной грануляционной ткани, с уменьшением числа рецидивов, рестенозирования просвета гортани (патент на изобретение № 2252025).

На фоне проводимой антирефлюксной терапии на 7-8 сутки инфильтрация и гиперемия тканей слизистой оболочки гортани была минимальна. Гистологическое исследование материала взятого при наложении трахеостомы выявило мало выраженные морфологические изменения хрящевой ткани. Применение в схемах ведения пациентов, находящихся на продленной интубации препаратов ингибиторов протонной помпы позволило сократить количество осложнений с формированием хронического рубцового стеноза гортани у пациентов до 6,4 % (2 человека).

У пациентов шестой подгруппы, несмотря на местную санационную терапию, на фоне выраженной гиперемии и инфильтрация слизистой оболочки при обилии слизисто-гноной мокроты в хрящевой ткани были выражены фиброзирующие изменения с очагами хондронекроза и секвестрации.

Выраженные воспалительные изменения хрящей гортани, способствовали формированию грубого, втянутого рубца и деформации просвета трахеи с формированием хронической рубцовой деформации гортани у 6(19,3%) пациентов этой подгруппы.

### **Влияние коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническую картину заболеваний глотки**

Из 106 пациентов с патологией глотки сопутствующий диагноз ГЭРБ был установлен у 49 (46,2 %) человек. Однако комплексное ЛОР обследование пациентов основной группы установило признаки вовлечения в патологических процесс слизистой глотки, как сопутствующей патологии, при аппликации агрессивного желудочного содержимого еще у 297 пациентов. Таким образом, патология глотки встречается у 346 (86,9 %) пациентов с ЛОР проявлениями ГЭРБ (n=398). Наиболее частой оториноларингологической манифестацией ГЭРБ со стороны глотки явился хронический фарингит – 176 (50,8 %) случаев, хронический тонзиллит -123 (35,5%), хронический аденоидит - 47 (13,7%).

Первая группа сравнения – 57 пациентов с хроническим бактериальным фарингитом. Вторая группа сравнения – 38 пациентов с хроническим фарингитом на фоне рефлюкс-эзофагита.

У пациентов с патологией глотки при диагностированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в отличие от пациентов с бактериальными фарингитами первой группы сравнения, преобладали гипертрофические формы хронического фарингита – 86 (48,9 %) [n=176] наблюдений. Подобная закономерность отмечена и среди пациентов второй группы сравнения с типичной пищеводной формой ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит), где гипертрофическая форма хронического фарингита была диагностирована у 19 (50 %) пациентов. При бактериальных фарингитах вне связи с ГЭРБ [n=57] отмечалось преобладание катаральной формы воспалительного процесса слизистой оболочки глотки – 32 (56,1 %).

Выраженные воспалительные изменения видимых слизистых оболочек глотки в основной группе сочетались с незначительным отеком и инфильтрацией слизистой пищевода. У 79 (44,9 %) пациентов с хроническим фарингитом был выставлен диагноз эндоскопически негативный рефлюкс-эзофагит, у 52 (29,5 %) – А степень рефлюкс-эзофагита, у 45(25,5 %) – В степень рефлюкс-эзофагита. При этом во второй группе сравнения – при типичной пищеводной форме ГЭРБ – в большинстве случаев фиксировалась В степень рефлюкс-эзофагита – у 29 (78,4 %) пациентов и А степень рефлюкс-эзофагита – у 6 (16,2 %) пациентов. Эндоскопически негативный рефлюкс-эзофагит у пациентов второй группы фиксировался достоверно реже 2 (5,4 %) пациентов (p<0,05).

Особый интерес представляло обнаружение у 146 (42,1 %) пациентов основной группы положительных диагностических тестов на *H. Pylori* со слизистой оболочки глотки (n=346). Возбудитель локализовался преимущественно в области корня языка и небных миндалин с поверхности небных миндалин и задней стенки глотки. Следует отметить, что диагностические тесты *H. pylori* у всех пациентов группы сравнения был отрицательны. Установленная связь между воспалительным процессом в небных

миндалинах и наличием возбудителя *H. pylori* явилась основанием для применения в схемах лечения терапии, направленной на элиминацию *H. pylori*.

Традиционные схемы терапии, включающие кларитромицин и амоксициллин, назначались совместно с гастроэнтерологом после получения положительных результатов скринингового тестирования на выявление *H. pylori*. Большинство носителей *H. Pylori*- 93(63,7%), уже на третьи сутки терапии отмечали субъективное улучшение со значительным снижением неприятных ощущений в глотке с уменьшением отека и гиперемии небных миндалин и слизистой оболочки глотки.

Результат проведения антирефлюксной терапии при рефлюкс-индуцированной патологии глотки объясняет достоверную положительную динамику при тестировании по визуальной аналоговой шкале Савари-Миллера в среднем с 8,7 баллов - до начала лечения, до 2,4 баллов - после адекватной трехмесячной коррекции рефлюксных эпизодов ( $p < 0,05$ ).

Проведенная коррекция ГЭРБ у пациентов основной группы осуществлялась путем применения препаратов из группы ингибиторов протонной помпы+ТЭВ в сочетании с местным приемом препаратов лизоцима позволила достичь стойкого положительного эффекта у 285 (82,3 %) пациентов с нормализацией фарингоскопической картины и исчезновением жалоб к окончанию трехмесячного курса терапии. Динамическое наблюдение на протяжении года выявило единичные рецидивы заболевания у 5 (1,4 %) пациентов, которые были связаны с эпизодами переохлаждения и вирусной инфекцией.

#### **Влияние коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническую картину заболеваний полости носа и околоносовых пазух**

Агрессивные компоненты желудочного сока попадают в полость носа чаще в ночной период при горизонтальном положении тела по принципу сообщающихся сосудов (что подтверждается данными пищевой рН-метрии). ГЭРБ была диагностирована у 9 (12,3 %) у пациентов, поступивших в клинику на лечение по поводу заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Более низкий процент рефлюкс-индуцированной патологии этой области скорее всего обусловлен анатомическими взаимоотношениями. Однако при комплексном оториноларингологическом обследовании пациентов основной группы ( $n=398$ ) сочетанная патология носа и околоносовых пазух была отмечена еще у 110 пациентов. При первичной госпитализации симптоматика со стороны полости носа маскировалась выраженными нарушениями со стороны других ЛОР-органов – гортани и гортаноглотки.

Таким образом, при внепищеводной форме ГЭРБ у пациентов основной группы патология носа и околоносовых пазух диагностировалась в 29,9% (119) случаев. Влияние коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазух оценивалось у пациентов основной исследуемой группы. В первую подгруппу (ингибиторы протонной помпы + ТЭВ-терапия) вошел 61 пациент. В 4 подгруппу плацебо (имитация сеансов ТЭВ) - 58 пациентов.

У всех пациентов с рефлюкс-индуцированной патологией носа и околоносовых пазух в качестве местной терапии применялась ирригация

изотонического раствора. Микробиологическое исследование значимой микрофлоры у большинства пациентов не обнаружило. Однако у 28 (23,5 %) тесты на *H. pylori* были положительными, что потребовало назначения в схемах лечения ирригационной терапии.

Характерными особенностями риноскопической картины при ГЭРБ явилось значительное количество белого, иногда пенистого секрета в носовых ходах; резкий отек носовых раковин с инъекциями сосудов; серый или цианотичный цвет слизистой оболочки.

Проведение пробы по Г.И. Лукомскому дало положительный результат у 84 (70,6 %) пациентов. Следы красителя на утро после его вечернего приема обнаруживались преимущественно в задних 2/3 нижней части носовой раковины и в области носовой перегородки. В большинстве случаев у больных отмечалось резкое ухудшение носового дыхания за счет кавернозной гипертрофии нижних носовых раковин. Обилие густой, вязкой, прозрачной слизи значительно затрудняло осмотр полости носа. Слизистая задних концов нижних носовых раковин была резко гиперемированной и отеочной, а слизистая оболочка области остеомиатального комплекса - преимущественно интактной, что кардинально отличает сформировавшиеся риниты при ГЭРБ от типичных бактериальных риносинуситов, для которых ключевой зоной воспалительных изменений является непосредственно остеомиатальный комплекс. На фоне обилия густой вязкой слизи отмечались зоны атрофии с участками кровоизлияния. Подобные очаги локализовались в основном в области носовой перегородки - ее средних и задних отделах.

У 46 (38,6 %) пациентов с подтвержденными высокими рефлюксными эпизодами, несмотря на отсутствие жалоб на проблемы с носовым дыханием, при риноскопии выявлялась сухая, атрофичная слизистая полости носа с обилием гемморагических корок. Во всех случаях нахождения подобного отделяемого пациенты не отмечали эпизодов носового кровотечения, однако в анамнезе отмечены жалобы на ощущение ожога слизистой полости носа после сна или приема горизонтального положения тела.

Значительное субъективное улучшение дыхания у 41 (67,2 %) пациентов первой подгруппы было отмечено уже на 4-е сутки от начала антирефлюксной терапии. К концу третьего месяца наблюдения заложенность носа сохранялась лишь у 7 (11,4 %) пациентов. Аналогичная динамика наблюдалась и при оценке субъективного ощущения зуда и чихания.

К концу первого месяца у большинства пациентов 54 (88,5 %) первой группы исчезли жалобы на обильную ринорею. К этому сроку пациенты отмечают отсутствие необходимости в употреблении сосудосуживающих капель. При риноскопии на фоне проведения антирефлюксного лечения и местной ирригационной терапии у пациентов отмечались значительное уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа.

Небольшое количество слизистого, прозрачного отделяемого к началу второй недели терапии отмечалось преимущественно в своде полости носа. Контрольное рентгенологическое исследование околоносовых пазух,

проведенное через месяц терапии, выявило значительное уменьшение отека слизистой околоносовых пазух с полным восстановлением их пневматизации.

Тестирование по визуальной аналоговой шкале по Савари-Миллеру также выявило положительную динамику состояния пациентов. Так, если до начала лечения средний балл в основной подгруппе составил 8,9-9,2, то в конце месяца терапии данный показатель на фоне проведения антирефлюксной терапии был в пределах 4,5.

У 27 (46,5 %) пациентов группы плацебо через месяц терапии отмечалось уменьшение ринореи и ощущения зуда и чихания в среднем до уровня 1,5-1,8 баллов, что, возможно, было связано с проведением местной ирригационной терапии и эффекта самовнушения при имитации сеансов ТЭВ. Изотонический раствор, удаляя с поверхности слизистой полости носа частицы желудочного сока, обладает протективными свойствами. Тем не менее, рефлюксные эпизоды способствовали сохранению выраженности ринореи и чихания на уровне 1,3 балла к концу месяца терапии у 21 (36,2 %) пациента. К третьему месяцу наблюдения сохранилось выраженное затруднение носового дыхания на уровне 2,3 баллов у 39 (67,2 %) пациентов, что нашло свое подтверждение и в регистрации показателей функции дыхания. Носовая обструкция была вероятно связана с воспалительными изменениями слизистой оболочки носовой полости, возникшими в результате рецидивирующего заброса агрессивного желудочного содержимого и появившимися в результате этого повышения секреции различных противовоспалительных медиаторов.

Анализируя результаты лечения в подгруппе плацебо можно сделать вывод, что при краткосрочных наблюдениях (до трех месяцев) в этой группе была отмечена замедленная положительная динамика клинической картины в сравнении с первой подгруппой, однако результат не имел статистической достоверности ( $p > 0,05$ ). При долгосрочных наблюдениях (более трех месяцев) результаты в подгруппе плацебо были достоверно хуже в сравнении группой получавшей антирефлюксную терапию ( $p < 0,05$ ).

Тестирование по визуальной аналоговой шкале Савари-Миллеру в подгруппе плацебо показало незначительную динамику у большинства пациентов – 37 (63,8 %): 6,7– до начала лечения – 3,5 через месяц после его проведения. Последнее, как мы считаем, связано с сохранением негативной симптоматики со стороны гортани и гортаноглотки: чувство комка и стекания слизи по задней стенке глотки.

Подтвержденные эпизоды высокого заброса желудочного содержимого на слизистую полости носа, с нахождением на ней атипичных для полости носа и ОНП возбудителей (*H. pylori*) и положительная динамика риноскопической картины и субъективного состояния носового дыхания на фоне проводимого антирефлюксного лечения косвенно подтверждает вероятную этиологическую связь заболеваний полости носа и ОНП с ГЭРБ. Выявленные изменения слизистой оболочки полости носа можно расценить как результат ее асептического воспаления в результате аппликации желудочного сока.

**Влияние коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническую картину заболеваний слуховой трубы и среднего уха**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь была достоверно подтверждена у 11 (17,2 %) из 64 больных наблюдавшихся с патологией слуховой трубы и среднего уха. При этом было отмечено, что наиболее высокое распространение ГЭРБ имеет среди пациентов с вазомоторной тубоотопатией (6 человек). Сурдологическое обследование пациентов основной исследуемой группы выявило сопутствующую патологию слуховой трубы и полости среднего уха еще у 124 ЛОР пациентов. Таким образом, патология слуховых труб и полости среднего уха в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью была диагностирована у 135 пациентов, они вошли в основную исследуемую группу. Сурдологическое обследование с проведением импедансометрии у пациентов основной группы в 127 (94 %) случаях диагностировало нарушения проходимости слуховых труб – евстахиит, а тимпанограмма типа В у 59 (43,7 %) пациентов выявила наличие экссудата в полости среднего уха. У 78 (57,8 %) больных была обнаружена кондуктивная тугоухость I степени, а у 15 (11,1 %) – II степени. В 9 (6,7 %) случаях была выявлена смешанная тугоухость с преобладанием кондуктивного компонента. Следует отметить, что 23 (17 %) пациента основной группы в анамнезе имели обращения к оториноларингологу по поводу субъективного ощущения заложенности в ушах и проходили полный курс лечения, даже с применением шунтирования барабанной полости у 4 (2,9 %) пациентов, однако эффекта от проводимых манипуляций они не отмечали. Причем в большинстве случаев рефлюкс-индуцированная симптоматика со стороны других ЛОР-органов зачастую маскирует нарушения со стороны среднего уха. Анализируя результаты отоскопии пациентов с патологией среднего уха и слуховой трубы в сочетании с ГЭРБ, можно заключить, что особые, маркерные для рефлюкс-индуцированной ЛОР патологии изменения у таких пациентов отсутствуют. Заподозрить указанную причину рецидивирования процесса в среднем ухе можно по маркерным эндоскопическим изменениям в гортани и гортаноглотке, описанным выше.

Достоверно подтвержденный диагноз ГЭРБ с зафиксированными высокими рефлюксными эпизодами послужил основанием к дополнению традиционных схем общей и местной противовоспалительной терапии назначением антирефлюксной терапии. Комплексная схема: ингибиторы протонной помпы + ТЭВ – терапия в 1 подгруппе в сочетании с традиционным лечением заболевания применялась у 68 пациентов. В четвертую подгруппу (плацебо – имитация сеансов ТЭВ) вошли 59 человек, в шестую 8 пациентов – у которых не проводилась антирефлюксная терапия.

Отличие в сроках нормализации отоскопической картины с восстановлением слуха у пациентов первой подгруппы и группы плацебо не имело статистической достоверности ( $p > 0,05$ ). По данным тональной пороговой аудиометрии нормализация показателей воздушной проводимости на всех частотах у 56 (82,3 %) больных первой подгруппы происходило к концу второй недели лечения. В подгруппе плацебо аналогичные результаты были достигнуты в среднем на 18-19 день терапии. Различия в результатах вероятно связаны с восстановлением проходимости слуховых труб в первой подгруппе в более



ранние сроки, что нашло свое подтверждение в данных импедансометрии. Достоверных отличий в динамике отоскопической картины и данных импедансометрии между пациентами подгруппы плацебо и подгруппы с отсутствием коррекции ГЭРБ получено не было.

Возможно, ГЭРБ является одним из факторов, способствующих формированию и рецидивам заболеваний слуховой трубы и полости среднего уха. Агрессивное желудочное содержимое может попадать в полость среднего уха через просвет слуховой трубы при горизонтальном положении тела, нарушая ее проходимость вследствие отека. Улучшение функций слуховой трубы в результате адекватной коррекции ГЭРБ, наряду с другими факторами, способствует прекращению асептического воспалительного процесса и в полости среднего уха.

### ВЫВОДЫ

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является одним из значимых этиологических факторов в формировании ряда заболеваний ЛОР-органов. Сопутствующий диагноз ГЭРБ установлен у 58,7 % пациентов с патологией ЛОР-органов, плохо поддающейся традиционной консервативной терапии, из них - 75,6 % с патологией гортани, - 46,2 % с патологией глотки, - 12,3 % с патологией носа и околоносовых пазух, - 17,2 % с патологией среднего уха и слуховой трубы.

2. Ведущими в клинической картине оториноларингологической формы ГЭРБ являются характерные жалобы на чувство «комка» в глотке (97,7 %), ощущение стекания слизи по задней стенке глотки (93,5 %), чувство инородного тела в глотке (63,8 %) и приступы надсадного кашля (56,7 %). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с оториноларингологическими проявлениями – *гастроэзофаголарингеальный рефлюкс* - является особой формой ГЭРБ, характеризующегося отсутствием типичных жалоб на изжогу и регургитацию (в 6 % случаев) и с минимальными воспалительными изменениями в пищеводе (в 18 % наблюдений).

3. Предложенный алгоритм диагностики оториноларингологических проявлений внепищеводной формы ГЭРБ позволяет при скрининговом обследовании установить диагноз у 86,9 % пациентов.

4. В эксперименте на животных и в клинике установлено прямое влияние гастроэзофаголарингеального рефлюкса на формирование хронической посттравматической рубцовой деформации гортани. Изменение схемы лечения пациентов, находящихся на продленной интубации с включением ингибиторов протонной помпы для коррекции ГЭРБ позволяет уменьшить частоту развития пострелаксационных рубцовых стенозов гортани с 19,3 % до 6,4 % ( $p < 0,05$ ).

5. При сравнительной оценке эффекта в подгруппах с различными методами коррекции ГЭРБ при краткосрочных наблюдениях статистически достоверной разницы отмечено не было ( $p > 0,05$ ): применение ингибиторов протонной помпы позволяет добиться положительного эффекта в 78,8 % случаев, монотерапия ТЭВ - 71,1% случаев, сочетанная терапия ТЭВ с ингибиторами протонной помпы - 86,7 %. В подгруппе плацебо получены достоверно худшие результаты в сравнении с подгруппами, получавшими

антирефлюксную терапию ( $p < 0,05$ ). При долгосрочных наблюдениях (более года) достоверно лучшие результаты получены в подгруппах, получивших ТЭВ ( $p < 0,05$ ).

6. Оптимальным лечебным алгоритмом для коррекции оториноларингологических проявлений ГЭРБ является использование транскраниального электровоздействия в сочетании с препаратами ингибиторами протонной помпы на фоне проводимой местной противовоспалительной терапии – дает продолжительный (до одного года) положительный эффект у 71,1 % больных. При гастроэзофаголарингеальном рефлюксе в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы оптимальным является хирургическая коррекция грыжи – положительный эффект достигнут у 78,9 % пациентов.

7. Коррекция ГЭРБ путем применения ингибиторов протонной помпы в сочетании с транскраниальным электровоздействием позволяет достичь стойкого (до одного года) положительного эффекта с нормализацией фарингоскопической картины у 83,3 % пациентов с хроническим фарингитом и тонзиллитом. Достоверно лучшие результаты улучшения носового дыхания при рефлюкс-индуцированных ринитах на фоне антирефлюксной терапии в отличие от подгруппы плацебо были получены у 88,5 % пациентов при долгосрочных наблюдениях ( $p < 0,05$ ). Коррекция ГЭРБ по разработанной схеме приводила к ускорению нормализации показателей тональной пороговой аудиометрии и импедансометрии в отличие от подгруппы плацебо, однако оно не имело статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Все пациенты с патологией ЛОР-органов, плохо поддающейся традиционной консервативной терапии, должны проходить скрининговое обследование для диагностики сопутствующей ГЭРБ.

2. При сомнительных результатах скринингового тестирования ГЭРБ необходимо проведение дальнейшего обследования с проведением 24-часовой пищеводной рН-метрии с помещением второго датчика в проксимальные отделы пищевода и зону верхнего пищеводного сфинктера для фиксации «высоких рефлюксов».

3. При выявлении анатомической несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера перед коррекцией ларингеальной патологии показано проведение лапароскопических или хирургических антирефлюксных вмешательств на нижний пищеводный сфинктер.

4. У пациентов отделений интенсивной терапии, находящихся на продленной интубации для профилактики хронического рубцового стеноза гортани в схему ведения рекомендуется включать прием ингибиторов протонной помпы – внутривенной формы омепразола.

5. Курс ТЭВ-терапии при рефлюкс-индуцированных заболеваниях ЛОР-органов следует начинать на фоне местного противовоспалительного лечения в сочетании с назначением ингибиторов протонной помпы в стандартных дозировках. В течение первых трех дней целесообразно проводить

процедуры дважды: в день в первую и вторую половину дня. Последующие дни - ТЭВ рекомендуется проводить во второй половине дня. Для профилактики рецидива заболевания курс ТЭВ-терапии должен состоять из 10-15 процедур по 30 минут каждая (сила тока 1,5-2,0 мА).

7. Все пациенты с хроническим воспалительным процессом в слизистой оболочке глотки и в лимфоидной ткани должны быть обследованы на наличие *H.pylori*. При положительных результатах требуется проведение курса эрадикационной терапии.

#### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Консервативная терапия хронического аденоидита // Российская оторинолар. – 2002. – № 2. – С. 77-78 (Соавт.: В.Б. Иченко, С.В. Таранова)

2. Лечение и профилактика пострелизационных хронических рубцовых стенозов гортани и трахеи./ Наука – Хабаровскому краю: Материалы V краевого конкурса молодых ученых и аспирантов. Хабаровск: изд-во ХГТУ, 2003. – С. 92-102.

3. Эндопротезирование гортани и трахеи при хронической рубцовой деформации их просвета / X Российско-Японский медицинский симпозиум: Тез. докладов. Якутск, 22-25 августа 2003 г. – Якутск, 2003. – С. 69-70.

4. Применение дипроспана для профилактики рубцового стеноза трахеи у пациентов отделений интенсивной терапии // Российская оторинолар. -2004.- №5(12).-С. 91-92. (Соавт.: Н.И.Дерягин, А.Н. Евсеев)

5. Пути совершенствования хирургической реабилитации голосовой и дыхательной функции гортани // Дальневосточный медицинский журнал.-2005. – № 3. – С. 28-29. (Соавт.: Н.И. Дерягин)

6. Reconstruction of the larynx and trachea in case of chronic stenosis /10<sup>th</sup> Congress of the European Society of the Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, August 30- September 3, 2005.– Vienna, Austria, OP 313.

7. Местная терапия хронического тонзиллита / Материалы областной научно-практической конференции оториноларингологов «Актуальные вопросы оториноларингологии» 28 марта 2006 г. Благовещенск. – С. 136-139

8. Оптимизация путей профилактики послеоперационных осложнений при хирургическом лечении регионарных метастазов злокачественных опухолей головы и шеи // Вестник оторинолар. (приложение). – 2006. – № 5.–С. 41-42. (Соавт.: Н.И. Дерягин)

9. Гастроэзофаголарингеальный рефлюкс в этиологии предраковых изменений и раннего рака гортани (предварительное сообщение) // Вестник оторинолар. (приложение). – 2006. – № 5. – С. 338-339. (Соавт.: О.Б. Ожаровской)

10. Гастроэзофаголарингеальный рефлюкс в этиологии заболеваний гортани // Вестник оториноларингологии (приложение). – 2006. – № 5. – С. 327-328. (Соавт.: О.Б. Ожаровской)

11. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение послеоперационного периода при расширенных операциях на гортани // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Эндоскопическая и лазерная хирургия в

оториноларингологии». – Благовещенск, 2007. – С. 43-46. (Соавт.: О.Б. Ожаровской)

12. Влияние гастроэзофаголарингеального рефлюкса на формирование постреанимационных стенозов гортани и трахеи / Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Эндоскопическая и лазерная хирургия в оториноларингологии» –Благовещенск, 2007. – С. 47-50.

13. Скрининговая диагностика гастроэзофаголарингеального рефлюкса / Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Эндоскопическая и лазерная хирургия в оториноларингологии». – Благовещенск, 2007. – С. 89-92. (Соавт.: О.Б. Ожаровской, Л.М. Блохина)

14. К вопросу о лечении хронических ларингитов / Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Эндоскопическая и лазерная хирургия в оториноларингологии». – Благовещенск, 2007. – С. 144-147.

15. Методика послеоперационной анальгезии при расширенных операциях на гортани / Российская научно-практическая конференция «Хронические болевые синдромы»: тезисы докладов. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2007. – С. 242-243.

16. Формирование посттравматической рубцовой деформации гортани и трахеи / Бюллетень Восточно-сибирского научного центра сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. – № 4 (56). – С. 49-52.

17. Влияние гастроэзофаголарингеального рефлюкса на течение послеоперационного периода при коррекции хронической рубцовой деформации гортани и трахеи с применением лазерного скальпеля / Материалы научно-практической конференции отоларингологов центрального федерального округа Российской Федерации «Лазерные технологии в отоларингологии». Тула 26-28 сентября 2007. – С. 33- 36.

18. Критерии диагностики ларингеальной патологии, ассоциированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью //Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 89-91.

19. Посттравматические рубцовые стенозы гортани и трахеи: лечение и профилактика / Хабаровск: Издательство ГОУ ВПО ДВГМУ, 2007 – 86 с. (Соавт.: Н.И. Дерягин, А.Н. Евсеев).

20. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в этиологии функциональных и органических заболеваний гортани (обзор литературы) // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 108-110.

21. Экспериментальное обоснование роли гастроэзофаголарингеального рефлюкса в этиопатогенезе рубцовых стенозов гортани и трахеи // Вестник оториноларингологии (приложение) – 2007. – № 5. – С. 233-234.

22. К вопросу о факторах, влияющих на формирование рубцовой деформации гортани и трахеи // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 40-41.

23. Влияние желудочного сока на процесс посттравматической репарации трахеи (экспериментальное исследование) / Наука и практика в оториноларингологии: Материалы первой научно-практической конференции

оториноларингологов Дальневосточного Федерального округа, Хабаровск, 2007. – С. 137-145.

24. Ларингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Наука и практика в оториноларингологии: Материалы первой научно-практической конференции оториноларингологов Дальневосточного Федерального округа, Хабаровск, 2007. – С. 23-30.

25. Обоснование применения транскраниальной электростимуляции при расширенных операциях на гортани в послеоперационный период / Наука и практика в оториноларингологии: Материалы первой научно-практической конференции оториноларингологов Дальневосточного Федерального округа, Хабаровск, 2007. – С. 104-107.

26. 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.

27. Заболевания гортани, обусловленные гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение // Наука – Хабаровскому краю. Материалы X краевого конкурса молодых ученых. Хабаровск: Изд-во Тихоокеанского гос. ун-та, 2008. – С. 188-198.

28. Анатомические и функциональные особенности пищеводных сфинктеров при ларингеальной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока «Современные методы диагностики и лечения в оториноларингологии». Благовещенск, 2008. – С. 81-86.

29. Комплексный подход к диагностике и лечению заболеваний гортани, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российская оторинолар.- № 3. – 2008. – С. 410-414.

30. Гастроэзофаголарингеальный рефлюкс в этиологии послеоперационных осложнений при коррекции хронической рубцовой деформации гортани и трахеи с применением радиоволнового скальпеля // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока «современные методы диагностики и лечения в оториноларингологии». Благовещенск, 2008. – С. 128-132.

31. Оториноларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российская оториноларингология. Приложение № 1. – 2009. – С. 28-33. (Соавт.: С.А. Алексеенко).

32. Методика ведения пациентов после выполнения функциональных эндоскопических операций на гортани / Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Актуальные вопросы оториноларингологии». – Благовещенск, 2009. – С. 97-83.

33. Особенности микробного биоценоза полости рта у пациентов с патологией глотки, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Актуальные вопросы оториноларингологии» – Благовещенск, 2009. – С. 176-177. (Соавт.: А.Ю. Карамурзина).

34. Механизмы развития патологии полости носа, околоносовых пазух, слуховой трубы и среднего уха при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (обзор литературы) // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Актуальные вопросы оториноларингологии» – Благовещенск, 2009. – С. 122 -127.

35. Методика трахеопищеводного шунтирования для голосовой реабилитации после экстирпации гортани // Наука и практика в отоларингологии: Материалы второй дальневосточной конференции оториноларингологов, посвященной 75-летию кафедры оториноларингологии ДВГМУ // – Хабаровск, 2009. – С. 91-94. (Соавт.: Н.И. Дерягин).

36. Возможности терапии рефлюкс-индуцированных ларингитов с применением препарата эреспал/ Наука и практика в отоларингологии: Материалы второй дальневосточной конференции оториноларингологов, посвященной 75-летию кафедры оториноларингологии ДВГМУ // – Хабаровск, 2009. – С. 89-91. (Соавт.: Л.С. Куклина, О.В. Герасина).

37. Влияние рефлюкс-индуцированной носовой обструкции на частоту травматической деформации дистальных фаланг пальцев // Вестник оториноларингологии (приложение). – 2009. – № 5. – С. 149-150. (Соавт.: С.Н. Березуцкий).

38. Реконструктивные операции на гортани у пациентов с сопутствующим гастроэзофаголарингеальным рефлюксом // Российская оториноларингология. Приложение № 2. – 2009. – С. 341-345. (Соавт.: Н.В. Ташкинов).

39. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на патологию глотки // Вестник оторинолар. (приложение) – 2009. – № 5. – С. 235-237. (Соавт.: С.Н. Березуцкий).

40. Применение методики транскраниальной электростимуляции для лечения заболеваний гортани, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Том-3. СПб. 2009 – С. 72-83

41. New way of management of ENT manifestation of Gastroesophageal reflux disease (GERD) / 1 st Meeting of the European Academy of ORL-HNS in collaboration with EUFOS Volume 136.-supplement 1 June 27-30, 2009. P. 128

42. Транскраниальная электростимуляция в схемах лечения оториноларингологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Дальневосточный медицинский журнал.-2010.-№1.-С.64-67

43. Значение коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в схемах послеоперационного ведения пациентов после выполнения функциональных эндоскопических операций на гортани // Российская оториноларингология, приложение №1.- 2010.- С.384-388. (Соавт.: В.Г.Зенгер).

44. Корреляция рефлюкс-индуцированной носовой обструкции и травматических дефектов дистальных отделов пальцев кисти // Российская оториноларингология, приложение №2.- 2010.-С. 236-140. (Соавт.: С.Н. Березуцкий).

45. Влияние коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническую картину заболеваний полости носа и околоносовых пазух //

Российская оториноларингология, приложение №2.- 2010.-С. 319-323. (Соавт.: Н.А. Ковалева).

46. Влияние сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение заболеваний полости уха и слуховой трубы// Дальневосточный медицинский журнал.-2010. - №2 .- С.63-67.

47. Особенности клинической манифестации оториноларингологических заболеваний, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.// Рос. оторинолар.- 2010.- № 3 (46) .- С. 84 - 88.

48. Патент № 225025 Российская Федерация. Способ лечения избыточной грануляционной ткани гортани и трахеи. / Кокорина В.Э., Евсеев А.Н.; Заявитель и патентообладатель Хабаровск, Дальневосточ. Гос. Мед. Университет - приоритет 28.11.2003, опубл. 20.05.2005, Официальный Бюллетень Российского агентства по патентным и товарным знакам Бюл. № 14 . – 546 с.

49. Патент РФ № 2346711, Российская Федерация. МПК7 А61В 10/00. Способ лечения заболеваний гортани, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Кокорина В.Э., Евсеев А.Н.; Заявитель и патентообладатель Хабаровск, Дальневосточ. Гос. Мед. Университет - приоритет 14.11.2007, опубл. 20.02.2009, Официальный Бюллетень Российского агентства по патентным и товарным знакам Бюл. № 5 (111 часть). – 664 с.

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**  
[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)