

ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Косарев С.С.^{1,2}, Лопакова Н.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, Тверь, e-mail: kosarewsergy@gmail.com;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1», Тверь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся пищеводными и внепищеводными проявлениями, которые обусловлены ретроградным забросом желудочного или желудочно-кишечного содержимого выше пищеводного сфинктера. В результате рефлюкса происходит пагубное воздействие соляной кислоты и протеолитических ферментов на слизистую оболочку пищевода, верхних дыхательных путей, полостей среднего уха, полости носа, гортани и глотки и других анатомических областей. Число пациентов с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом растет с каждым годом. Большой интерес среди клиницистов имеют внепищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей по причине сложной диагностики и интерпретации полученных результатов. Влияние рефлюкса на верхние дыхательные пути, включая хронический кашель, астму, одышку, ларингоспазм и дискомфорт в глотке, оказывает сильное воздействие на качество жизни пациентов с ГЭРБ. В статье представлены современные взгляды на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте, обсуждаются различные патогенетические механизмы формирования внепищеводных симптомов. 24-часовой мониторинг pH с двойными, тройными зондами является методом выбора для диагностики отоларингологических проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и дает возможность дальнейшего изучения возможных коморбидных состояний. В статье представлен обзор научной литературы, посвященный вопросам этиологии и возможной диагностики внепищеводных проявления ГЭРБ у детей.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная болезнь, дети, фаринголарингеальный рефлюкс, острый средний отит, экссудативный отит.

EXTRAESOPHAGEAL MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN

Kosarev S.S.^{1,2}, Lopakova N.N.¹

¹Tver State Medical University, Tver, e-mail: kosarewsergy@gmail.com;

²Children's city clinical hospital №1, Tver

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic disease of the gastrointestinal tract, characterized by esophageal and extraesophageal manifestations, which are caused by retrograde casting of gastric or gastrointestinal contents above the esophageal sphincter. As a result of reflux, there is a detrimental effect of hydrochloric acid and proteolytic enzymes on the mucous membrane of the esophagus, upper respiratory tract, middle ear cavities, nasal cavity, larynx and pharynx and other anatomical areas. The number of patients with pathological gastroesophageal reflux is growing every year. Of great interest among clinicians are extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux in children due to the complex diagnosis and interpretation of the results. The effect of reflux on the upper respiratory tract, including chronic cough, asthma, shortness of breath, laryngospasm and pharyngeal discomfort, has a strong impact on the quality of life of patients with GERD. The article presents modern views on the course of gastroesophageal reflux disease in childhood, discusses various pathogenetic mechanisms of formation of extraesophageal symptoms. 24-hour pH monitoring with double, triple probes is the method of choice for the diagnosis of otolaryngological manifestations of gastroesophageal reflux and allows further study of possible comorbid conditions. The article presents a review of scientific literature on the etiology and possible diagnosis of extraesophageal manifestations of GERD in children.

Keywords: gastroesophageal disease, children, reflux laryngitis, acute otitis media, secretory otitis media.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) сегодня является одним из наиболее изучаемых патологических состояний желудочно-кишечного тракта у детей. При несвоевременном и/или неадекватном лечении ГЭРБ – заболевание быстро прогрессирует и приводит к формированию ряда нарушений, ухудшающих как качество жизни пациентов,

так и требующих иногда различных хирургических решений.

Экстрапищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса могут ухудшать или вызывать ряд патологических состояний других органов и систем, которые находятся в непосредственной анатомической близости от пищевода (заболевания полости рта, верхних дыхательных путей).

Цель исследования

Рассмотреть современные взгляды на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте, обсудить различные патогенетические механизмы формирования внепищеводных симптомов.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - одно из самых частых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в странах Европы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь широко распространена в детской популяции, что обуславливает растущий интерес к ранней диагностике и ее адекватному лечению [1].

Согласно Монреальскому консенсусу, ГЭРБ определяется как состояние, которое развивается из-за ретроградного заброса желудочного или желудочно-кишечного содержимого выше пищеводного сфинктера, характеризующееся повреждением слизистой оболочки пищевода. В результате наблюдаются характерные морфологические изменения, являющиеся причиной как пищеводных, так и внепищеводных клинических проявлений [1].

Хотя ГЭРБ в основном проявляется такими пищеводными симптомами, как изжога и отрыжка, она может сопровождаться и внепищеводными симптомами. К часто встречающимся внепищеводным проявлениям ГЭРБ относят хронический кашель, астму, ларингит [2].

В большинстве случаев симптомы слабо или умеренно выражены, снижают качество повседневной жизни или ночной сон. Однако определить силу выраженности симптомов сложно, особенно у детей, в силу ограничения их способности описывать проявления гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Как следствие, определение ГЭРБ в основном зависит от субъективной интерпретации симптомов. Более того, возможные симптомы ГЭРБ у детей широко варьируются в зависимости от возраста и являются неспецифичными [3; 4].

В первые несколько месяцев жизни постпрандиальный рефлюкс является физиологическим, проявляясь, как правило, в возрасте от 2 до 4 месяцев, достигая максимального развития в 4–5 месяцев и спонтанно разрешаясь на 10–12-м месяце жизни. Созревание нижнепищеводного сфинктера и изменение ориентации тела ребенка в пространстве (сидение и стояние) приводит к снижению эпизодов рефлюкса [5].

Предложены два механизма объяснения внепищеводных проявлений ГЭРБ. Первый - прямой путь через раздражение и/или микроаспирацию, второй - косвенный,

опосредованный путь [6]. В первом случае раздражение происходит при попадании желудочного содержимого в ротоглотку и гортаноглотку с или без микроаспирации в дыхательные пути. При втором механизме проявления обусловлены вагус-опосредованным пищеводно-трахеально-бронхиальным рефлексом, возникающего в результате раздражения нижнего отдела пищевода желудочно-кишечным содержимым [7]. Известно, что на этапе внутриутробного развития верхние отделы пищеварительного тракта и бронхиальное дерево получают общую иннервацию посредством блуждающего нерва.

Своевременная диагностика ГЭР у детей часто бывает затруднена. У взрослых такие симптомы, как регургитация, ощущение инородного тела в глотке, дисфагия, жжение за грудиной, отрыжка, боли за грудиной, характерны для ГЭР, в то же самое время у детей эти симптомы не ярко выражены или нетипичны. В то же время рвота и регургитация являются неспецифическими симптомами многих детских заболеваний.

Исследования многих авторов помогли определить ГЭРБ как сложное патологическое состояние, при котором внепищеводные, или атипичные, симптомы поражения верхних и нижних дыхательных путей сочетаются наряду с пищеводными симптомами (тошнота, срыгивание) [8]. С 1980 года многие исследования посвящены взаимосвязи желудочно-пищеводного рефлюкса и проблемам со стороны респираторной системы.

В последние годы 24-часовой амбулаторный мониторинг pH был принят в качестве золотого стандарта для диагностики ГЭРБ [9]. Многоканальный мониторинг внутрипросветного импеданса и pH считается более чувствительным инструментом для диагностики ГЭРБ. Этот метод может обнаруживать различные типы пищеводного рефлюкса: газовые, жидкостные, слабокислые [10; 11].

С введения во врачебную практику длительного мониторинга pH пищевода с двойными, дистальными пищеводными и проксимальными фарингеальными зондами началось более детальное исследование ЛОР-проявлений ГЭР [12]. Мониторинг pH пищевода подтвердил, что содержимое желудка может войти в контакт со слизистой оболочкой верхних дыхательных путей: гортани и глотки.

Влияние рефлюкса на верхние дыхательные пути, включая хронический кашель, астму, одышку и ларингоспазм, оказывает сильное воздействие на качество жизни пациентов с ГЭРБ [13; 14].

Ларингеальные проявления

В исследованиях J. Cherry и S.I. Margulies было доказано, что ГЭР может быть причиной патологических состояний в гортани, регрессирующих при антирефлюксной терапии [8].

Многочисленные проспективные исследования показали, что ГЭРБ является одной из наиболее распространенных этиологий хронического кашля, важной причиной воспаления гортани [15].

К основным поражениям гортани при ГЭР относятся: ларинготрахеальный стеноз, развивающийся в области задней комиссуры и подгортанной области, вызывающий типичный рецидивирующий ларингоспазм, проявляющийся в основном во время сна; надгортанный стеноз, типичный для раннего неонатального периода и обусловленный чаще всего рефлюксом; ларингомаляция, характерная для неонатального периода и характеризующаяся пролабированием тканей надгортанника в гортанный просвет.

Хронический ларингит является гетерогенным заболеванием, и ГЭРБ может быть лишь одной из его причин или усугубляющим фактором. Пациенты с симптомами рефлюкса и без них могут иметь различные патофизиологические механизмы развития ларингита и, следовательно, могут нуждаться в различных методах лечения.

В одном из исследований показано, что газовые рефлюксы со слабой кислотностью чаще встречались у пациентов с рефлюкс-обусловленным ларингитом по сравнению с пациентами с ГЭРБ и контрольной группой [16]. Механизмы, с помощью которых газовые рефлюксы могут превращаться в ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР), далеко не выяснены. Было выдвинуто предположение, что газовые рефлюксы переносят аэрозольные капли, содержащие водород и пепсин, которые способны вызывать неприятные симптомы в проксимальном отделе пищевода и слизистой оболочке глотки / гортани. Действительно, микроаспирация кислотных аэрозольных капель считается одним из наиболее важных механизмов воспаления гортани. Соляная кислота легко испаряется и может привести к концентрированному скоплению кислых паров, попадающих в дыхательные пути [17].

Все большее число исследований используют обнаружение пепсина в клинических образцах в качестве маркера гастроэзофагеального рефлюкса, поскольку он вырабатывается исключительно желудком. Действительно, рефлюкс был подтвержден обнаружением пепсина в трахее, легких, пазухах, среднем ухе, объединенной мокроте и слюне, а также в конденсате дыхания. Следует отметить, что пепсин стабилен до pH 7 и восстанавливает активность после реактификации. Иммунологический анализ пепсина является быстрым, чувствительным и специфическим инструментом для корреляции рефлюкса с заболеванием дыхательных путей и является надежным диагностическим маркером внепищеводных проявлений ГЭРБ [18; 19]. В частности, экстраэзофагеальный рефлюкс теперь можно обнаружить путем обнаружения закисления глотки с использованием pH-зонда и неинвазивной идентификации пепсина в слюне и в выдыхаемом воздухе [19].

Недавно была описана новая технология, способная обнаруживать аэрозоли с кислотой и газообразную кислоту: система измерения Dх-рН. В ряде предварительных исследований было высказано предположение, что эта методика может играть роль в выявлении пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ [18].

J.A. Koufman показал взаимосвязь между рефлюксом и стенозом гортани: у 72% детей был аномальный уровень рН, наблюдаемый в течение суток [12]. Считалось, что ГЭР провоцирует возникновение эпизодов апноэ путем стимуляции гортанных, глоточных и пищеводных хеморецепторов кислотным содержимым желудка, вызывая ларингоспазм. Однако в работе C.S. Peter явной взаимосвязи между эпизодами ГЭР и ларингоспазмами установлено не было [20]. Частота ГЭР у детей с подгортанным стенозом в три раза выше, чем у здоровых детей, но прямых доказательств, что рефлюкс вызывает стеноз или способствует его развитию, нет.

Согласно литературным данным, патологический ГЭР может быть обнаружен у 30-80% пациентов с астмой. С другой стороны, пациенты с эзофагитом чаще страдают астмой, чем пациенты без эзофагита. В одном большом исследовании было выявлено, что у пациентов с ночным рефлюксом чаще встречаются заболевания респираторной системы (астма, ХОБЛ) по сравнению с пациентами клинических проявлений рефлюкса [21]. В другом исследовании, проведенном Sontag и соавт., было обнаружено, что пациенты, страдающие бронхиальной астмой, больше подвергались частым и длительным дневным, а также ночным рефлюксам [22].

Распространенность кашля, связанного с ГЭРБ, колеблется от 10% до 40%, в зависимости от популяции пациентов, типа используемого диагностического теста и от того, установлено ли более одной причины кашля. Эпидемиологическая связь между ГЭРБ и хроническим кашлем была отмечена у пациентов всех возрастных групп [23]. Пациенты с ночным рефлюксом могут подвергаться большему риску респираторных симптомов в целом и кашля в частности. Harding и соавт. с использованием рН-мониторинга наблюдали сильную корреляцию между явлениями рефлюкса и респираторными симптомами у астматиков с симптомами ГЭРБ, причем почти все эпизоды кашля ассоциировались со значением рН менее 4 [24]. Было отмечено, что даже у пациентов без симптомов рефлюкса, но с аномальными значениями рН-мониторинга 72% случаев кашля были связаны с явлениями заброса кислоты выше пищеводного сфинктера. У детей распространенность ГЭРБ как причины хронического кашля составляет от 4% до 15% [25]. При использовании строгих критериев K. Blondeau и соавт. обнаружили, что кислотный рефлюкс был потенциальным механизмом кашля у 23% пациентов, и слабый кислотный рефлюкс способствовал кашлю еще у 17% пациентов [26].

Существует 2 различных механизма хронического кашля, обусловленного ГЭРБ: 1) стимуляция вагус-опосредованного рефлекса через раздражения дистального отдела пищевода кислотным содержимым желудка, и 2) микро- или макроаспирация желудочного содержимого в гортань и трахеобронхиальное дерево. Есть также данные, подтверждающие, что кашель может быть причиной ГЭРБ либо из-за увеличения градиента давления между грудной клеткой и брюшной полостью, либо из-за кратковременного расслабления нижнего пищеводного сфинктера [27].

Несмотря на всеобщее признание того, что ГЭРБ может быть причиной поражений гортани, диагностика ЛФР остается очень сложной задачей. Первоначально пациенты с симптомами ЛФР подвергаются ларингоскопии и рентгенографии грудной клетки. Диагноз ЛФР обычно выставляется ЛОР-врачами в случае обнаружения следующих ларингоскопических данных: гиперемия, отек гортанных желудочков, посткрикоидная гиперплазия. Тем не менее эти ларингоскопические данные также распространены у здоровых лиц, это в значительной степени ограничивает их диагностическую ценность [28]. В последнее время доступность многоканального внутрипросветного импеданса и мониторинга рН (МП-рН) изменила диагностический подход к атипичным проявлениям ГЭРБ. МП-рН способен выявлять не только кислотный, но и некислотный рефлюкс и проксимальную миграцию рефлюкса и может показать корреляцию симптомов с обоими типами рефлюкса; кроме того, все больше исследований подтверждают, что этот метод должен рассматриваться как золотой стандарт для диагностики ГЭРБ [29].

Взаимосвязь ГЭРБ с патологией среднего уха

Проявления со стороны среднего уха, в частности экссудативные отиты, в основном характерны для детей младшей возрастной группы. Это обусловлено тем, что нарушения работы слуховой трубы чаще встречаются у детей, чем у взрослых. Около 4% детей в России страдают тугоухостью [30].

В последнее время ГЭР включают в ряд факторов риска дисфункции евстахиевых труб из-за большого числа эпизодов рефлюкса у младенцев по отношению к подросткам из-за длительного горизонтального положения. Патогенез, по-видимому, связан с тем, что контакт слизистой оболочки носоглотки со средами меньше 4 угнетает работу реснитчатого эпителия. Угол незрелой евстахиевой трубы у детей может позволить попасть содержимому желудка из носоглотки через слуховую трубу в среднее ухо. Соляная кислота и пепсин вызывают местное раздражение тканей, отек и изъязвление слизистой оболочки, которое приводит в итоге к дисфункции евстахиевой трубы [31].

А. Tasker и соавт. при использовании ферментно-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) для анализа содержимого среднего уха, полученного при миринготомии, у

54 детей с острым средним отитом обнаружили пепсин и пепсиноген, в концентрациях выше, чем в сыворотке крови. Концентрации альбумина были одинаковыми, что указывает на то, что происхождение пепсина в выделениях среднего уха было обусловлено ретроградным забросом желудочного-кишечного содержимого, а не транссудацией [32].

Распространенность ГЭР у детей с острым средним отитом, ранее оцененная в некоторых клинических исследованиях, варьировала от 56% до 64%. [33] В одном системном обзоре обнаружена достаточно сильная связь между ГЭР и острым средним отитом [34].

Средняя распространенность ГЭР у детей с экссудативным средним отитом составляет 48%, а у детей с рецидивирующим острым средним отитом 63%, тогда как средняя распространенность ГЭР в детской популяции составляет менее 10%. Эти данные свидетельствуют о роли ГЭР в многофакторной этиологии острого среднего отита у детей, повышенное содержание пепсина и желудочного содержимого в полости среднего уха говорит о возможной роли ГЭР в этиологии острого среднего и экссудативного отитов [34].

Одним из факторов снижения слуха является экссудативный средний отит (ЭСО), который характеризуется образованием выпота в полости среднего уха [35; 36].

Клиническая картина при ЭСО зачастую стерта, что приводит к поздней диагностике, длительному течению заболевания с возможным исходом к кондуктивной тугоухости, которая приводит к задержке развития речевой функции и, как следствие, к нарушению социальной адаптации [37]. Одной из причин формирования ЭСО является наличие ГЭРБ, однако данные о связи ГЭРБ и ЭСО у детей младшей возрастной группы недостаточны.

Опубликованные исследования подтверждают большую подверженность детей с ГЭРБ развитию отита с выпотом, однако убедительных данных этой связи нет, как и не определена явно причинно-следственная связь внепищеводного рефлюкса и воспаления среднего уха [8].

Эффективна ли антирефлюксная терапия у детей с рефлюкс-ассоциированным ЭСО – до конца не изучено [38].

Взаимосвязь ГЭРБ с патологией полости носа и околоносовых пазух

Развитие хронического воспаления в полости носа может быть связано с рядом коморбидных состояний, в том числе и с ГЭРБ.

Патологический механизм воздействия кислотного рефлюкса на полость носа и околоносовые пазухи до конца не ясен. Одним из способов является его непосредственное действие на слизистую оболочку носа, как это наблюдается в гортани [39].

Рассматривается гипотеза о том, что рефлюкс может достигать придаточных пазух непосредственно через естественное соустье, при этом пищеводный рефлюкс может

привести к раздражению слизистой оболочки носа, отеку и блоку остиомеатального комплекса [40]. Косвенно это было подтверждено обнаружением пепсина в околоносовых пазухах.

Взаимосвязь между ГЭР и гипертрофией аденоидов сомнителен. Непонятно, рефлюкс ли стимулирует явления аденоидита или гипертрофия аденоидов способствует рефлюксу путем изменения давления на вдохе и выдохе [39].

В одном из метаанализов видна сильная корреляция между гипертрофией аденоидов и ГЭРБ. У детей с аденоидной гипертрофией заболеваемость ГЭРБ была выше, чем у здоровых детей, но механизм развития ГЭРБ при аденоидной гипертрофии требует дополнительных исследований [41].

Неясно, увеличивает ли гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь риск хронического риносинусита у взрослых, в некоторых исследованиях это было подтверждено, в других – нет [42; 43].

Большинство этих исследований, к сожалению, ограничены либо небольшими размерами выборки, различиями в популяции исследований, либо ненадежными методами диагностики.

Однако, несмотря на отсутствие крупных исследований у детей с хроническими воспалительными заболеваниями полости носа, ГЭР следует рассматривать как фактор риска во всех случаях рецидивирующего риносинусита и хронического синусита, когда все другие причинные факторы болезни были исключены и отсутствует ответ на стандартную антибиотикотерапию [44-47].

Заключение

Таким образом, число детей с ЛОР-симптомами ГЭРБ возрастает, но данных по их диагностике и адекватному лечению этих коморбидных состояний по-прежнему недостаточно.

Будущие исследования необходимы, чтобы решить эти диагностические проблемы и определить подгруппу людей с внепищеводными проявлениями ГЭР. Суточный мониторинг рН с двойными, тройными зондами (дистальный и проксимальный пищеводный и/или назофарингеальный зонд) является методом выбора для диагностики отоларингологических проявлений ГЭРБ и позволяет дальше изучать эти связанные состояния.

Список литературы

1. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. Global Consensus Group the Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based

consensus. American Journal of Gastroenterol. 2006. Vol. 101. no 8. P. 1900-1920.

2. Асманов А.И., Ханакаева З.К., Пивнева Н.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. № 62 (6). С. 87-91.

3. Vandenplas Y., Rudolph C., Di Lorenzo C., Hassall E., Liptak G., Mazur L., Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2009. Vol. 49. P. 498-547.

4. Martigne L., Delaage P., Thomas-Delecourt F., Bonnelye G., Barthélémy P., Gottrand F. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. European Journal of Pediatrics. 2012. Vol. 171. P. 1767-1773.

5. Rachel Rosen, Yvan Vandenplas, Maartje Singendonk, Michael Cabana, Carlo DiLorenzo, Frederic Gottrand, Sandeep Gupta, Miranda Langendam, Annamaria Staiano, Nikhil Thapar, Neelesh Tipnis, Merit Tabbers. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018. Vol. 66 (3). P. 516-554.

6. Richter J. Review article: extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. Alimentary Pharmacology Therapeutics. 2005. Vol. 22(Suppl 1). P. 70-80.

7. Ates F., Vaezi M. Insight Into the Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma. Gastroenterology and Hepatology. 2014. Vol. 10 (11). P. 729-736.

8. Ciorba A., Bianchini C., Zuolo M., Feo C. Upper aerodigestive tract disorders and gastroesophageal reflux disease. World Journal Clinical Cases. 2015. Vol. 3 (2). P. 102-111.

9. Madan K., Ahuja V., Gupta S., Bal C., Kapoor A., Sharma M. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard. Journal Gastroenterology and Hepatology. 2005. Vol. 20. P. 30-37.

10. Bong Eun Lee, Gwang Ha Kim, Dong Yup Ryu, Dong Uk Kim, Jae Hoon Cheong, Dong Gun Lee, Geun Am Song. Combined dual channel impedance/pH-metry in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. Journal Neurogastroenterol and Motility. 2010. Vol. 16. P. 157-165.

11. Khan M., Alaraj A., Alsohaibani F., Al-Kahtani K., Jbarah S., Al-Ashgar H. Diagnostic utility of impedance-pH monitoring in refractory non-erosive reflux disease. Journal Neurogastroenterol and Motility. 2014. Vol. 20. P. 497-505.

12. Koufman J. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a

clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991. Vol. 101 (Suppl 53). P. 1-78.

13. Jeong-Hyun Lee, Seon-Young Park, Sung-Bum Cho, Wan-Sik Lee, Chang-Hwan Park, Young-Il Koh, Young-Eun Joo, Hyun-Soo Kim, Sung-Kyu Choi, and Jong-Sun Rew. Reflux episode reaching the proximal esophagus are associated with chronic cough. *Gut Liver*. 2012. Vol. 6. P. 197-202.

14. Katz P., Gerson L., Vela F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal Gastroenterology*. 2013. Vol. 108. P. 308-328.

15. Seo H., Choi M., Son S., Kim M., Han D., Lee H. Evidence-Based Practice Guideline for Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease 2018. *J Gastric Cancer*. 2018. Vol. 18 (4). P. 313-327.

16. Kawamura O., Aslam M., Rittmann T., Hofmann C., Shaker R. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *American Journal Gastroenterology*. 2004. Vol. 99. P. 1000-1010.

17. Phua S., McGarvey L., Ngu M., Ing A. The differential effect of gastroesophageal reflux disease on mechanostimulation and chemostimulation of the laryngopharynx. *Chest*. 2010. Vol. 138. P. 1180-1185.

18. Samuels T., Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, Laryngology*. 2010. Vol. 119. P. 203-208.

19. Bardhan K., Strugala V., Dettmar P. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. *International Journal Otolaryngology*. 2012. 646901. 13 p.

20. Peter C., Sprodowski N., Bohnhorst B., Silny J., Poets C. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics*. 2002. Vol. 109. P. 8-11.

21. Theodoropoulos D., Pecoraro D., Efstratiadis S. The association of gastro-esophageal reflux disease with asthma and chronic cough in adults. *American Journal of Respiratory Medicine*. 2002. Vol. 1. P. 133-146.

22. Sontag S., O'Connell S., Miller T., Bernsen M., Seidel J. Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than nonasthmatics, and they are related to bedtime eating. *American Journal of Gastroenterology*. 2004. Vol. 99. P. 789-796.

23. Chang A., Oppenheimer J., Kahrilas P., Kantar A., Rubin B., Weinberger M., Irwin R. on behalf of the CHEST Expert Cough Panel, Chronic cough and gastroesophageal reflux in children – CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST. 2019. P. 131-140.

24. Harding S. Gastroesophageal reflux and asthma: Insight into the association. *J Allergy Clin Immunol*. 1999. Vol. 104. P. 251-259.

25. Kahrilas P., Smith J., Dicipinigaitis P. A causal relationship between cough and gastroesophageal reflux disease (GERD) has been established: a pro/con debate. *Lung*. 2014. Vol. 192 (1). P. 39-46.
26. Blondeau K., Dupont L., Mertens V., Tack J., Sifrim D. Improved diagnosis of gastroesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 2007. Vol. 25. P. 723-732.
27. Coca-Pelaz A., Rodrigo J., Paccagnella D., Takes R., Rinaldo A., Silver C., Ferlito A. Reflux and aerodigestive tract diseases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012. Vol. 270 (2). P. 417-423.
28. Naiboglu B., Durmus R., Tek A., Toros S., Egeli E. Do the laryngopharyngeal symptoms and signs ameliorate by empiric treatment in patients with suspected laryngopharyngeal reflux? *Auris Nasus Larynx*. 2011. Vol. 38 (5). P. 622-627.
29. Pandolfino J., Vela M. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009. Vol. 69. P. 917-930.
30. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Слуховая функция у детей, родившихся недоношенными // *Вестник оториноларингологии*. 2015. № 80 (6). С. 71-76.
31. Stevens M., Chang A., Simpson C. Supraglottic stenosis: etiology and treatment of a rare condition. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, Laryngology*. 2013. Vol. 122 (3). P. 205-209.
32. Tasker A., Dettmar P., Panetti M., Koufman J., Birchall J., Pearson J. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope*. 2002. Vol. 112. P. 1930-1934.
33. Klokkenburg J., Hoeve H., Francke J., Wieringa M., Borgstein J., Feenstra L. Bile acids identified in middle ear effusions of children with otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 2009. Vol. 119 (2). P. 396-400.
34. Miura M., Mascaro M., Rosenfeld R. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2012. Vol. 146 (3). P. 345-352.
35. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р., Яновский В.В. Экссудативный средний отит в детском возрасте // *Вестник оториноларингологии*. 2015. № 1(80). С. 75-79.
36. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит. СПб.: Диалог, 2017. С. 15-34.
37. Robb P., Williamson I. Otitis media with effusion: current management. *Pediatrics and Child Health*. 2016. Vol. 26 (1). P. 9-14.
38. Miura M., Mascaro M., Rosenfeld R. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2012. Vol. 146 (3). P. 345-352.
39. Slater B., Rothenberg S. Gastroesophageal reflux. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2017. Vol. 26 (2). P. 56-60.

40. Lam K., Hirsch A., Tan B. The association of premorbid diseases with chronic rhinosinusitis with and without polyps. *Current Opinion Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2014. Vol. 22 (3). P. 231-241.
41. Niu X., Wu Z., Xiao X., Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97 (41). e12540.
42. Min J., Tan B. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 15 (1). P. 1-13.
43. Chandra R., Lin D., Tan B. Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases. *American Journal Otolaryngology*. 2011. Vol. 32 (5). P. 388-391.
44. Loehrl T., Samuels T., Poetker D., Toohill R., Blumin J., Johnston N. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2012. Vol. 122 (7). P. 1425-1430.
45. Kanemitsu Y., Kurokawa R., Takeda N., Takemura M., Fukumitsu K., Asano T., Niimi A. Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough. *Allergology International*. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.allergologyinternational.com/article/S1323-8930\(19\)30063-2/pdf](https://www.allergologyinternational.com/article/S1323-8930(19)30063-2/pdf)[https://www.allergologyinternational.com/article/S1323-8930\(19\)30063-2/fulltext](https://www.allergologyinternational.com/article/S1323-8930(19)30063-2/fulltext) (дата обращения: 25.07.2019).
46. Kumar S., Choi S., Gupta S. K. Eosinophilic Esophagitis—A Primer for Otolaryngologists. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2019. Vol. 145 (4). P. 373-380.
47. Alagha K., Bourdin A., Vernisse C., Garulli C., Tummino C., Charriot J., Gras D. Goblet Cell Hyperplasia as a feature of neutrophilic asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2019. Vol. 49 (6). P. 781-788.