

ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА: ООНОВЛЕНИЙ ОГЛЯД МЕХАНІЗМІВ, ПАТОФІЗІОЛОГІЇ, ЛІКУВАННЯ ТА ЗВ'ЯЗКУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Ларингофарингеальна рефлюксна хвороба (ЛФРХ), запальне захворювання, спричинене регургітацією в глотку гастродуоденального вмісту, яке подразнює та пошкоджує слизову оболонку глотки, залишається однією з найскладніших і соціально значущих проблем сучасної медицини [1]. Рефлюкс шлункового вмісту у верхні відділи шлунково-кишкового тракту й дихальних

шляхів зумовлює багато клінічних симптомів, включно з охриплістю голосу, кашлем, болем у горлі, відчуттям перешкоди та надмірної кількості слизу в горлі. Шлунковий уміст зазвичай включає шлункову кислоту, некіслі речовини, жовч і пепсин. Рефлюкс у верхні дихальні шляхи переважно зачіпає глотку, гортань і носову порожнину. Зміни слизової оболонки глотки та гортані охоплюють гіперемію й набряк міжхрящової частини слизової оболонки гортані, гіперплазію задньої спайки та набряк голосових зв'язок. До серйозніших, але відносно рідкісних ускладнень належать виразки, гранульоми, зникнення гортанного простору. Останніми роками ЛФРХ став значним соціальним тягарем [2]. Установлено, що 15% оториноларингологічних амбулаторних пацієнтів мають ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР). В одному дослідженні в 50% хворих з патологією гортані та змінами голосу діагностовано ЛФРХ за допомогою 24-годинного двозондового рН-моніторингу.

У цій статті розглянуто клінічні характеристики, патофізіологію, діагностику й нові терапевтичні стратегії ЛФРХ, а також досліджено зв'язок між ЛФРХ та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЛФРХ

У 2002 р. Американська академія отоларингології, хірургії голови та шиї вперше запропонувала

концепцію ЛФРХ [4]. Наразі визначення ЛФРХ все ще залишається дискусійним; зберігаються розбіжності щодо патогенезу захворювання. Багато дослідників вважають, що ЛФРХ є позастравохідною формою ГЕРХ, а її патогенез подібний до такого ГЕРХ [5]. Але отоларингологи розглядають ЛФРХ як самостійне захворювання. Поширені патогенетичні теорії ЛФРХ включають гіпотезу рефлюксу, рефлекторну теорію, поведінкові зміни та психологічні чинники.

❖ Гіпотеза рефлюксу

Під рефлюксом розуміють зворотний потік шлункового вмісту в глотку та гортань, який спричиняє безпосереднє пошкодження слизової оболонки. У фізіологічних умовах організм має антирефлюксний механізм, який охоплює верхній стравохідний сфінктер, нижній стравохідний сфінктер, ніжки діафрагми, перистальтику стравоходу, пов'язану з ковтанням, резистентність до соляної кислоти та здатність до очищення слизової оболонки стравоходу [6]. Антирефлюксний механізм запобігає регургітації шлункового вмісту в глотку та безпосередньому пошкодженню слизової оболонки глотки. Однак за патогенних умов антирефлюксні механізми можуть бути пошкоджені окремо або одночасно, що призводить до потрапляння шлункового вмісту на слизову оболонку гортані та глотки. Дослідження довели: слизова оболонка стравоходу може протистояти 50 потенційним епізодам рефлюксу протягом доби без пошкодження тканин [7]. Проте слизова оболонка гортані може бути пошкоджена лише чотирма епізодами рефлюксу протягом доби. Це свідчить про те, що слизова оболонка гортані є надзвичайно вразливою та чутливою до подразнення. Водночас шлунковий рефлюктат має непростий склад, який включає соляну кислоту, пепсин, жовч і трипсин. Ці різні речовини зумовлюють появу симптомів і запускають патогенез пошкодження гортані. Ось чому, хоча інгібітори протонної помпи (ІПП) є препаратами вибору при призначенні фармакотерапії, близько 40% пацієнтів з ЛФРХ не отримують полегшення від їх застосування [8]. Ефективність ІПП за некіислої ЛФРХ не є задовільною. Тому розроблення препаратів, спрямованих на лікування некіислої ЛФРХ, є дуже актуальним. Проведене дослідження показало, що поширеність некіислої та змішаної ЛФРХ сягає 25,4 та 35,5% відповідно [9]. Зважаючи на складність ЛФРХ, потрібно вивчити механізм дії різних антирефлюксних речовин за цієї хвороби. Основними чинниками, які впливають на тяжкість перебігу ЛФРХ, є склад, тривалість і частота регургітації.

❖ Рефлекторна теорія

Глотка є важливим органом людини, який з'єднує рот з дихальною та травною системами. Глотка важлива як для дихання, так і для ковтання. Оскільки стравохід і бронхи мають однакове ембріональне походження, вони отримали спільну нервову регуляцію – вагусний рефлекторний шлях. У фізіологічному стані, якщо нервові рецептори в глотці подразнюються кислими речовинами, це може призвести до виникнення бронхоспазму, накопичення липкого слизу, мимовільного ковтання, рефлексу закриття глотки та кашльового рефлексу [10]. Щойно виникає ЛФРХ, пацієнти часто кашляють

і намагаються прочистити горло, щоб позбавитися від дискомфорту в горлі. Ці дії ще більше посилюють набряк і пошкодження слизової оболонки горла, що призводить до порушення чутливості горла та наступної активації згубного кола хронічного персистивного кашлю й очищення горла.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЛФРХ ТА СУПУТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

ЛФРХ являє собою запальну реакцію, котра виникає в слизовій оболонці таких дихальних органів, як гортань і глотка. Рефлюкс шлункового вмісту поза межі стравоходу здатний спричинити захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів. Сучасні дослідження [11-13] продемонстрували, що ЛФРХ асоційована з різноманітною патологією верхніх і нижніх дихальних шляхів: хронічний фарингіт, хронічний ларингіт, контактна гранульома гортані, пароксизмальний спазм гортані, набряк гортані, лейкоплакія голосових зв'язок, рак гортані, хронічний кашель, астма, дитячий підглотковий стеноз, секреторний середній отит, синусит, синдром апное-гіпноное уві сні.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЛФРХ ТА ВМІСТОМ ШЛУНКА

Різні субстанції, які містяться в рефлюктаті, по-різному впливають на організм. У ході порівняння особливостей перебігу ЛФРХ на тлі некіислої та змішаної регургітації встановлено, що особи зі змішаною регургітацією ЛФРХ мають сильніший кашель, аніж пацієнти з некіислою регургітацією [21].

❖ Соляна кислота

Соляна кислота є основною детермінантою симптомів рефлюксу. Кислота, що міститься в шлунковому соку, регургітується та контактує з тканинами гортані, спричиняючи пошкодження й запалення епітелію її слизової оболонки. Загалом слизова оболонка горла чутливіша до кислотної стимуляції, ніж стравохідна. Навіть невелика кількість кислоти може спричинити пошкодження слизової оболонки горла.

❖ Пепсин

Аномальна секреція й активація пепсину відіграють важливу роль у патогенезі ЛФРХ. Пепсин, який утворюється шляхом перетворення пепсиногену, є основним фактором, що спричиняє пошкодження клітин і гідроліз білків. У нормі пепсин не виявляється в слизовій оболонці гортані в здорових людей. Коли шлунковий вміст надходить у глотку, пепсин

також потрапляє в глотку, і при різних значеннях рН активуються сигнальні шляхи, які порушують цілісність епітеліального бар'єра, включно з Е-кадгерином, карбоангідразою III, ядерним фактором κB (NF-κB) й інтерлейкіном-8 [24]. Це спричиняє пошкодження слизової оболонки горла та запалення.

❖ Жовчні кислоти

Рефлюкс жовчних кислот є основною причиною пошкодження гортані. Жовчні кислоти зазвичай виділяються печінкою для підтримки перетравлення та всмоктування жирів, регуляції запалення та впливу на кишкову флору. Під впливом соляної кислоти жовчні кислоти протонуються, що посилює їхню цитотоксичну дію й дає змогу проникати крізь клітинні мембрани та розчиняти їх. Основний механізм пошкодження слизової оболонки горла, спричиненого жовчаними кислотами, полягає в такому [26]: жовчні кислоти індукують епітеліально-мезенхімальну трансформацію клітин і провають збільшення вмісту трансформувального фактора росту-β, матричної металопротеїнази-9 і фібронектину. Усе це призводить до зниження експресії Е-кадгерину, утворення ларинготрахеальних рубців і стенозу трахеї. Жовчні кислоти можуть зумовлювати активацію NF-κB, пошкодження ДНК/РНК й індукувати аномальну експресію пухлинних факторів [27].

У сукупності патогенез ЛФРХ зумовлений різними чинниками, в тому числі жовчаними кислотами, пепсином, соляною кислотою та трипсином (рис. 1). Наразі механізм взаємодії різних субстанцій, які містяться в рефлюктаті, остаточно не з'ясований.

ЛФРХ є запальним захворюванням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів, спричинене рефлюксом гастродуоденального вмісту. Шлунковий вміст зазвичай включає соляну кислоту, некіслі речовини, жовч і пепсин. Рефлюкс у верхні дихальні шляхи переважно потрапляє в глотку, гортань і носову порожнину.

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ТА ДІАГНОСТИКА ЛФРХ

❖ Клінічні ознаки ЛФРХ

ЛФР не має специфічних ознак і симптомів, він може проявлятися у вигляді болю або відчуття клубка чи пирхоти в горлі, дисфонії [30]. Початкові стадії ЛФР характеризуються хрипотою, відчуттям клубка в горлі, надмірним скупченням слизу в горлі, хронічним кашлем і тривалою пирхотою в горлі. Якщо вчасно не почати лікування ЛФРХ, вона може ускладнитися розвитком гранульоми гортані та поліпами голосових зв'язок. ЛФРХ може виникнути на тлі GERX, разом з типовими симптомами GERX. Гастроезофагеальний рефлюкс може бути відсутнім і проявлятися лише дискомфортом у горлі. На відміну від стравохідного рефлюксу ЛФРХ здебільшого виникає, коли пацієнти перебувають у вертикальному положенні або вдень, тоді як стравохідна перистальтика та кліренс шлункової кислоти залишаються в межах норми. Однак регургітація в пацієнтів з GERX зазвичай виникає в положенні лежачи на спині. Вночі вона часто супроводжується порушенням перистальтики стравоходу та тривалим впливом шлункового

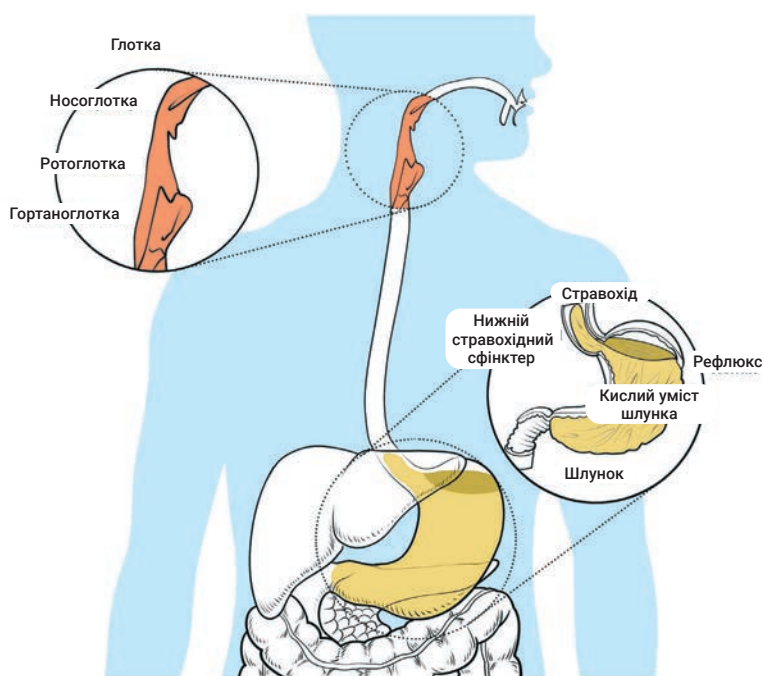


Рис. 1. Патогенез ларингофарингеального рефлюксу

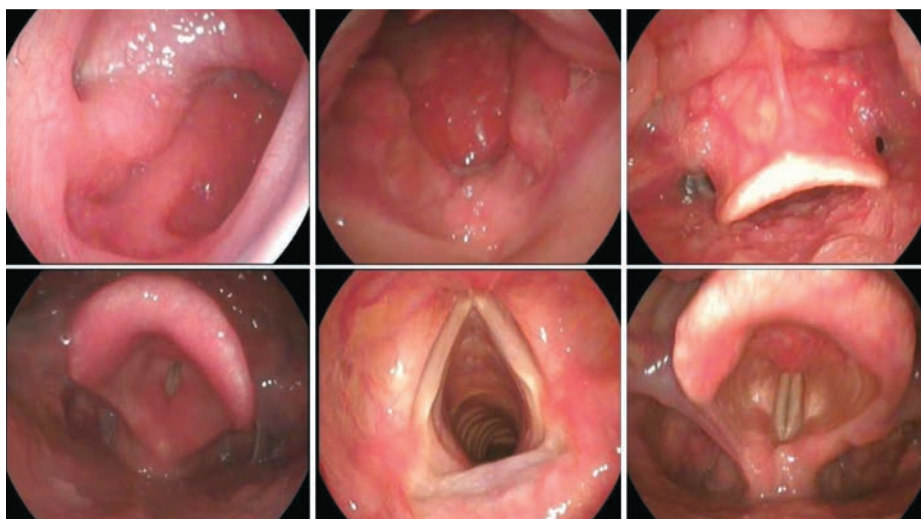


Рис. 2. Діагностична значущість фіброларингоскопії при ЛФРХ

соку. Ці два явища мають різні клінічні характеристики.

❖ **Діагностика ЛФРХ**

ЛФРХ є поширеним захворюванням з великою кількістю клінічних симптомів, які іноді корегуються емпірично та без підтвердження діагнозу. Існують деякі суперечності між думками фахівців різних галузей щодо діагностики ЛФРХ та її визначення. Специфічність діагностичних методів згідно з даними літератури не є ідеальною [31]. Нині найпоширенішими методами діагностики є збирання анамнезу, фізикальне обстеження, фіброларингоскопія (рис. 2), 24-годинний рН-моніторинг, 24-годинна багатоканальна інтралюмінальна імпедансометрія, стравохідна манометрія, визначення біомолекулярних маркерів, нуклідне сканування для виявлення пепсину, езофагографія, оцінювання за шкалою рефлюксу й експериментальне лікування.

При проведенні фіброларингоскопії виявлено грануляції задньої стінки носоглотки, набряк ретрокрикоїдної ділянки, еритему надгортанника, гіпертрофію задньої спайки й еритему гортані.

ЛІКУВАННЯ ЛФР

Рутинне втручання – біхевіоральна корекція способу життя та дієта

Спосіб життя та харчові звички пацієнтів можуть бути скореговані для максимального зменшення симптомів ЛФР [40]. Пацієнти, які дотримуються рекомендацій щодо дієти та способу життя, мають значніше покращення значень індексу симптомів рефлюксу (Reflux Symptom Index, RSI) порівняно з пацієнтами, котрі не дотримуються зазначених рекомендацій. У ретроспективному дослідженні відзначено, що хворі на ЛФРХ, які приймали

антирефлюксні препарати та вживали заходів щодо зміни поведінки, змогли значно покращити показники RSI (в середньому на 32-гу добу спостереження), тоді як значення RSI в осіб контрольної групи, котрі лише приймали антирефлюксні препарати, не зазнали вірогідних змін (у середньому на 62-гу добу спостереження). Рекомендовані зміни способу життя охоплюють: щоденне носіння вільного одягу; перебування у вертикальному положенні протягом 30 хвилин після їди; відмову від приймання їжі та пиття за 2-3 години до сну; жування жувальної гумки для збільшення секреції слини; контроль артеріального тиску; відмову від паління; повільне приймання їжі; уникання розмов під час їди; намагання не приймати такі препарати, як аспірин, прогестерон, кортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, а також відмову від смаженої їжі й жирних тваринних продуктів, як-от риба та м'ясо.

❖ **Медикаментозна терапія**

Наразі не існує надійного лікування ЛФРХ, оскільки її патогенез остаточно не з'ясований. Для вивчення етіології ЛФРХ потрібно враховувати наявність чинників ризику в пацієнта та вплив чинників довкілля [3]. На сьогодні кислотопрігнічувальні ІПП є основними препаратами, які застосовуються для лікування ЛФРХ; вони підходять для хворих на ЛФРХ та ГЕРХ. ІПП у поєднанні з гастроентерокінетичними препаратами є найпоширенішим клінічним способом лікування ЛФРХ; їх рекомендують приймати щонайменше 8 тижнів.

ІПП здатні інгібувати секрецію шлункового соку, знижувати активність пепсину, який пошкоджує слизову оболонку глотки, а також полегшувати симптоми. Деякі аналітики вважають, що ІПП двічі на день є найкращим способом лікування цієї патології [41].

Антагоністи H_2 -рецепторів широко використовуються в лікуванні ЛФРХ. Через коротку тривалість дії їхня ефективність дещо нижча порівняно з ІПП [44]. В одному дослідженні доведено, що приймання 20 мг омепразолу та 20 мг фамотидину на ніч сприяло полегшенню симптомів у 51 та 54% пацієнтів відповідно. Стан 83% хворих покращувався на тлі приймання 20 мг омепразолу на ніч.

Альгінат є пероральним препаратом. Він запобігає рефлюксу шлункового соку або некіслых речовин, утворюючи в'язкий механічний бар'єр на поверхні шлункового вмісту, що зменшує контакт шлункового вмісту зі стравоходом або глоткою [45]. Він працює незалежно від рН рефлюксу (кислого або некіслого). Крім того, альгінат інгібує пепсин і жовчні солі та зменшує симптоми у хворих на ЛФРХ. У рандомізованому контрольованому дослідженні в пацієнтів, які отримували альгінат, зафіксовано значне покращення симптомів через 2, 4 та 6 місяців після лікування.

Баклофен може пригнічувати розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та запобігати виникненню кислого й некіслого рефлюксу [46].

❖ **Хірургічне втручання**

Експерти припускають, що хірургічне втручання може бути рекомендоване пацієнтам з рефрактерними позастравохідними симптомами, які отримують медикаментозну терапію згідно з останніми

рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації [49].

ВИСНОВКИ

Патологічні механізми, які призводять до виникнення ЛФРХ, залишаються остаточно не з'ясованими. Досі не існує єдиних стандартів діагностики ЛФРХ. Комплексне оцінювання результатів декількох діагностичних методів вважається найдоцільнішим. Лікування ЛФРХ також ставить перед клініцистами нові виклики. Хоча емпіричні дослідження називають ІПП першою лінією терапії, майже половина пацієнтів недостатньо відповідає на їх призначення. Глибоке розуміння ЛФРХ допоможе клініцистам розробити раціональні, персоналізовані способи лікування, починаючи від зміни способу життя / дієти до медикаментозного лікування та, можливо, навіть хірургічного втручання. ЛФРХ може бути патогенетично пов'язана з ГЕРХ. Майбутні клінічні й експериментальні дослідження потрібні для вивчення зв'язку між ЛФРХ та ГЕРХ у хворих на ЛФРХ з/без ГЕРХ за допомогою ретельного аналізу шлункового вмісту та рН-імпедансного моніторингу. Зрештою, оскільки наша здатність розуміти ЛФРХ, а також діагностувати та класифікувати пацієнтів на підставі даних діагностичних тестів неухильно зростає, ми сподіваємося розробити спрощеніший підхід для ведення цих складних пацієнтів.

Література

Cui N., Dai T., Liu Y., et al. Laryngopharyngeal reflux disease: updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30 (16): 2209-2219. DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v30.i16.2209>.