

## Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста

В.В. ЦУКАНОВ<sup>1</sup>, Э.В. КАСПАРОВ<sup>1</sup>, Е.В. ОНУЧИНА<sup>2</sup>, А.В. ВАСЮТИН<sup>1</sup>, Н.Н. БУТОРИН<sup>3</sup>,  
О.С. АМЕЛЬЧУГОВА<sup>1</sup>, Ю.Л. ТОНКИХ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Абакан, Россия

### The frequency and clinical aspects of extraesophageal syndromes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease

V.V. TSUKANOV<sup>1</sup>, E.V. KASPAROV<sup>1</sup>, E.V. ONUCHINA<sup>2</sup>, A.V. VASYUTIN<sup>1</sup>, N.N. BUTORIN<sup>3</sup>, O.S. AMELCHUGOVA<sup>1</sup>,  
Yu.L. TONKIKH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia; <sup>3</sup>N.F. Katanov Khakas State University, Abakan, Russia

#### Резюме

**Цель исследования.** Изучить частоту внепищеводных синдромов у пожилых больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

**Материалы и методы.** Одномоментным методом сопоставлены клинические проявления ГЭРБ у 1100 больных в возрасте от 60 до 75 лет и у 453 больных в возрасте от 36 до 60 лет. Контрольную группу составили 154 лица без ГЭРБ пожилого возраста и 178 пациентов без ГЭРБ зрелого возраста. Диагностику ГЭРБ проводили при помощи анализа симптомов, эзофагогастроуденоскопии и 24-часового pH-мониторирования на основании рекомендаций Монреальского консенсуса. Внепищеводные синдромы определяли при помощи активного применения современных методов, принятых в пульмонологии, кардиологии и клинике ЛОР-заболеваний с одновременным гастроэнтерологическим обследованием.

**Результаты.** Хронический кашель, бронхиальная астма, хронический ларингит, кардиалгии и аритмии сердца у пожилых больных ГЭРБ встречались значительно чаще, чем у лиц без ГЭРБ, и преобладали у пациентов с эрозивным эзофагитом и пищеводом Барретта по сравнению с лицами с неэрозивной рефлюксной болезнью. У пациентов зрелого возраста регистрировались аналогичные, но менее выраженные тенденции. В работе предложен алгоритм ведения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, важным аспектом которого является назначение кислотосупрессивной терапии в течение 2 мес как в качестве диагностического теста, так и для эмпирического лечения.

**Заключение.** Внепищеводные проявления ГЭРБ у пожилых пациентов являются серьезной клинической проблемой, требующей значительного внимания.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные проявления, пожилые пациенты.

**Aim.** To investigate the frequency of extraesophageal syndromes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Subjects and methods.** This cross-sectional study was conducted to compare the clinical manifestations of GERD in 1100 patients aged 60 to 75 years and in 453 patients aged 36 to 60 years. A control group consisted of 154 elderly patients without GERD and 178 mature-aged patients without this condition. GERD was diagnosed via analysis of its symptoms, esophagogastroduodenoscopy, and 24-hour pH monitoring on the basis of the Montreal consensus guidelines. Extraesophageal syndromes were detected actively using the current methods accepted to treat lung, heart, and ENT diseases and a simultaneous gastroesophageal examination.

**Results.** Chronic cough, asthma, chronic laryngitis, cardialgias and cardiac arrhythmias were much more common in elderly patients with GERD than in those without this condition and prevalent in patients with erosive esophagitis and Barrett's esophagus as compared with those with non-erosive reflux disease. The mature-aged patients were recorded to have similar but less pronounced trends. The authors proposed an algorithm for the management of patients with extraesophageal manifestations of GERD, the important aspect of which was two-month acid-suppressive therapy used as both diagnostic testing and empirical treatment for this pathology.

**Conclusion.** The extraesophageal manifestations of GERD in elderly patients are a serious clinical problem calling for considerable attention.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, extraesophageal manifestations, elderly patients.

БА — бронхиальная астма  
ВПС — внепищеводные синдромы  
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДИ — доверительный интервал  
ИПН — ингибиторы протонного насоса

НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь  
ОШ — отношение шансов  
ПБ — пищевод Барретта  
СО — слизистая оболочка

Актуальность изучения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) связана с быстрым увеличением распространенности этой патологии во всем мире [1] и огромными расходами на ее лечение. Например, ежегодные затраты на лечение ГЭРБ в США составляют от 9,3 до 12,1 млрд долларов [2]. Монреальский консенсус впервые четко обозначил представление о внепищеводных проявлениях ГЭРБ, среди которых принято выделять ларингит, хронический кашель, бронхиальную астму (БА) и некардиальную боль в грудной клетке [3]. Российские работы подчеркивают реальность этого явления в нашей стране [4]. Лечение пациентов с внепищеводными синдромами (ВПС) является сложной задачей, а его стоимость в 5,6 раза выше, чем у лиц с типичными проявлениями ГЭРБ [5].

## Материалы и методы

Работа выполнялась на базах МУЗ «Клинический госпиталь ветеранов войн» и МУЗ «Клиническая больница №1» Иркутска и клиники ФГБУ НИИ МПС СО РАМН Красноярск. Осуществлено одномоментное клиническое исследование, в ходе которого обследовано 1100 пациентов с ГЭРБ (423 мужчин и 677 женщин) в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст 69 лет) и 453 больных ГЭРБ (279 мужчин и 174 женщины) в возрасте от 36 до 60 лет (средний возраст 45,6 года). Контрольную группу составили 154 лиц без ГЭРБ пожилого возраста (63 мужчин, 91 женщина, средний возраст 69,5 года) и 178 пациентов без ГЭРБ зрелого возраста (95 мужчин, 83 женщины, средний возраст 44,9 года). Всем пациентам проводили клинический осмотр на основании опросника клиники Мейо [6] и фиброэзофагогастроуденоскопию.

Диагностику ГЭРБ осуществляли на основании рекомендаций Монреальского консенсуса [3]. Степень повреждения слизистой оболочки (СО) пищевода оценивали по Лос-Анджелесской классификации [7]. Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) диагностировали на основании наличия жалоб на изжогу и в отсутствие изменений в пищеводе во время эндоскопического исследования [8]. Согласно современным международным рекомендациям под пищеводом Барретта (ПБ) понимали цилиндрическую метаплазию в слизистой оболочке пищевода, верифицированную как кишечную метаплазию при морфологическом исследовании [3, 9]. Во время эндоскопического исследования в соответствии с рекомендациями D. Armstrong [10] в случае смещения Z-линии и подозрения на наличие участков цилиндрического эпителия проводили окрашивание 2,5% раствором Люголя. Для этого подозрительный участок СО орошали красителем прямым способом (к месту исследования краситель вводили шприцем по полихлорвиниловому катетеру, проведенному через рабочий канал эндоскопа), промывали дистиллированной водой, оценивали результаты окрашивания, определяли место для взъ-

ятия биопсии [11]. Биопсийный материал брали по 4-квadrантному методу, начиная в гастроэзофагеальном соединении и проксимально каждые 1–2 см к проксимальному краю СО Барретта, а также из любого подозрительного участка [10]. Верификацию диагноза ПБ осуществляли методом световой микроскопии после окраски гематоксилином и эозином при обнаружении в биоптатах пищевода кишечной метаплазии.

Для диагностики ВПС проводили двухэтапное обследование всех пациентов. На первом этапе выполняли специализированное обследование с установлением причин хронического кашля, БА, ларингита, кардиалгий и нарушений ритма сердца. Для этого пациентам с болями в прекардиальной области, помимо стандартной электрокардиографии, проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы, везлоэргометрию на аппарате Schiller CE-0124 и AT-102 (Швейцария), чреспищеводную предсердную электрическую стимуляцию. Эхокардиографию выполняли на аппарате Virid-3 Expert («General-Electric Co»). Данные обследования интерпретировались кардиологом. Лицам с бронхолегочными симптомами проводили обзорную рентгенографию грудной клетки, измеряли функцию внешнего дыхания на спирографе и консультацию пульмонолога. Больные с патологией ЛОР-органов осматривались отоларингологом. На втором этапе, помимо анализа симптомов и эзофагогастроуденоскопии, осуществляли 24-часовое рН-мониторирование пищевода. После этого при необходимости назначали эмпирическое лечение ингибиторами протонного насоса (ИПН) на 2 мес. Резистентность к стандартной терапии, ответ на применении ИПН при условии доказанной ГЭРБ служили основанием для диагностики ВПС ГЭРБ [12].

Обследование пациентов осуществляли при подписании ими добровольных информированных согласий, согласно Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Статистическую обработку данных исследования осуществляли при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Сравнение количественных показателей проводили с помощью критерия U Манна–Уитни, качественных переменных — с помощью вычисления отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В обеих обследованных возрастных группах предполагаемые ВПС у пациентов с ГЭРБ диагностировались чаще, чем у лиц без патологии пищевода. Подобная закономерность более выражена у пожилых пациентов по сравнению с лицами зрелого возраста. ВПС у пожилых пациентов с ГЭРБ встречались значительно чаще, чем в аналогичной группе больных зрелого возраста (**табл. 1**). По всей видимости это объясняется в большей степени влиянием возраста, но несомненно, что ВПС у пожилых пациентов — это серьезная и весьма актуальная проблема.

Среди пожилых пациентов хронический кашель, БА и ларингит наблюдались у лиц с эрозиями и язвами в пищеводе достоверно чаще, чем у пациентов с НЭРБ. Эти закономерности отсутствовали для кардиалгий и аритмий сердца. Результаты исследований ВПС у пациентов с ПБ в целом соответствовали итогам, полученным у лиц с эрозивно-язвенным эзофагитом (**табл. 2**). В связи с меньшей

### Сведения об авторах:

*Каспаров Эдуард Вильямович* — д.м.н., проф., ВРИО директора, гл. врач клиники; e-mail: impn@impn.ru

*Онучина Елена Владимировна* — д.м.н., проф. каф. терапии и кардиологии; e-mail: alek-a@mail.ru

*Васютин Александр Викторович* — к.м.н., с.н.с. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых; e-mail: gastro@impn.ru

*Буторин Николай Николаевич* — к.м.н., доц. каф. внутренних болезней; e-mail: hbutor@mail.ru

*Амельчугова Ольга Сергеевна* — к.м.н., с.н.с. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых; e-mail: am\_olya@hotmail.com

*Тонких Юлия Леонгардовна* — к.м.н., в.н.с. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых; e-mail: tjulia@bk.ru

### Контактная информация:

*Цуканов Владислав Владимирович* — д.м.н., проф., зав. клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых; 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г; тел.: +7(391)212-5363; +7(391)259-8120; факс: +7(391)228-0683; e-mail: gastro@impn.ru

Таблица 1. Частота сопутствующих заболеваний у больных ГЭРБ пожилого возраста

Заболевание, группа	Хронический кашель	БА	Хронический ларингит	Кардиалгия	Аритмия
Пожилые больные					
1. С ГЭРБ (n=1100)	273 (24,8)	107 (9,7)	239 (21,7)	310 (28,2)	120 (10,9)
2. Без ГЭРБ (n=154)	19 (12,3)	3 (1,9)	6 (3,9)	15 (9,7)	7 (4,5)
ОШ (95% ДИ; $p_{1-2}$ )	2,30 (от 1,40 до 3,76; <0,001)	4,68 (от 1,59 до 13,77; 0,002)	6,35 (от 2,86 до 14,11; <0,001)	3,54 (от 2,06 до 6,07; <0,001)	2,42 (от 1,13 до 5,16; 0,02)
Лица зрелого возраста					
3. С ГЭРБ (n=453)	40 (8,8)	28 (6,2)	17 (3,8)	50 (11)	12 (2,6)
4. Без ГЭРБ (n=178)	7 (3,9)	5 (2,8)	0	7 (3,9)	0
ОШ (95% ДИ; $p_{3-4}$ )	2,24 (от 1,01 до 4,98; 0,05)	2,11 (от 0,83 до 5,35; 0,1)	14,31 (от 0,86 до 239,3; 0,02)	2,86 (от 1,30 до 6,29; 0,008)	10,11 (от 0,6 до 171,63; 0,06)
ОШ (95% ДИ; $p_{1-3}$ )	3,37 (от 2,38 до 4,79; <0,001)	1,62 (от 1,05 до 2,48; 0,03)	6,93 (от 4,21 до 11,42; <0,001)	3,14 (от 2,28 до 4,32; <0,001)	4,34 (от 2,40 до 7,86; <0,001)

Примечание. Здесь и в табл. 3: достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Таблица 2. Частота сопутствующих заболеваний у больных пожилого возраста с различными формами ГЭРБ

Заболевание, группа	Хронический кашель	БА	Хронический ларингит	Кардиалгия	Аритмия
1. НЭРБ (n=633)	118 (18,6)	49 (7,7)	119 (18,8)	171 (27)	65 (10,3)
2. ЭРБ (n=392)	132 (33,7)	49 (12,5)	100 (25,5)	117 (29,8)	46 (11,7)
3. ПБ (n=75)	23 (30,7)	9 (12)	20 (26,6)	22 (29,3)	9 (12)
ОШ (95% ДИ; $p_{1-2}$ )	0,45 (от 0,34 до 0,60; <0,001)	0,59 (от 0,39 до 0,89; 0,01)	0,68 (от 0,50 до 0,91; 0,01)	0,87 (от 0,66 до 1,15; 0,4)	0,86 (от 0,58 до 1,28; 0,5)
ОШ (95% ДИ; $p_{1-3}$ )	0,51 (от 0,30 до 0,87; 0,02)	0,59 (от 0,28 до 1,24; 0,3)	0,63 (от 0,36 до 1,08; 0,1)	0,88 (от 0,52 до 1,49; 0,8)	0,81 (от 0,39 до 1,67; 0,8)
ОШ (95% ДИ; $p_{2-3}$ )	1,14 (от 0,67 до 1,93; 0,7)	1,01 (от 0,48 до 2,12; >0,9)	0,93 (от 0,53 до 1,62; >0,9)	1,01 (от 0,59 до 1,74; >0,9)	0,94 (от 0,45 до 1,98; 0,9)

Таблица 3. Частота сопутствующих заболеваний у больных зрелого возраста с различными формами ГЭРБ

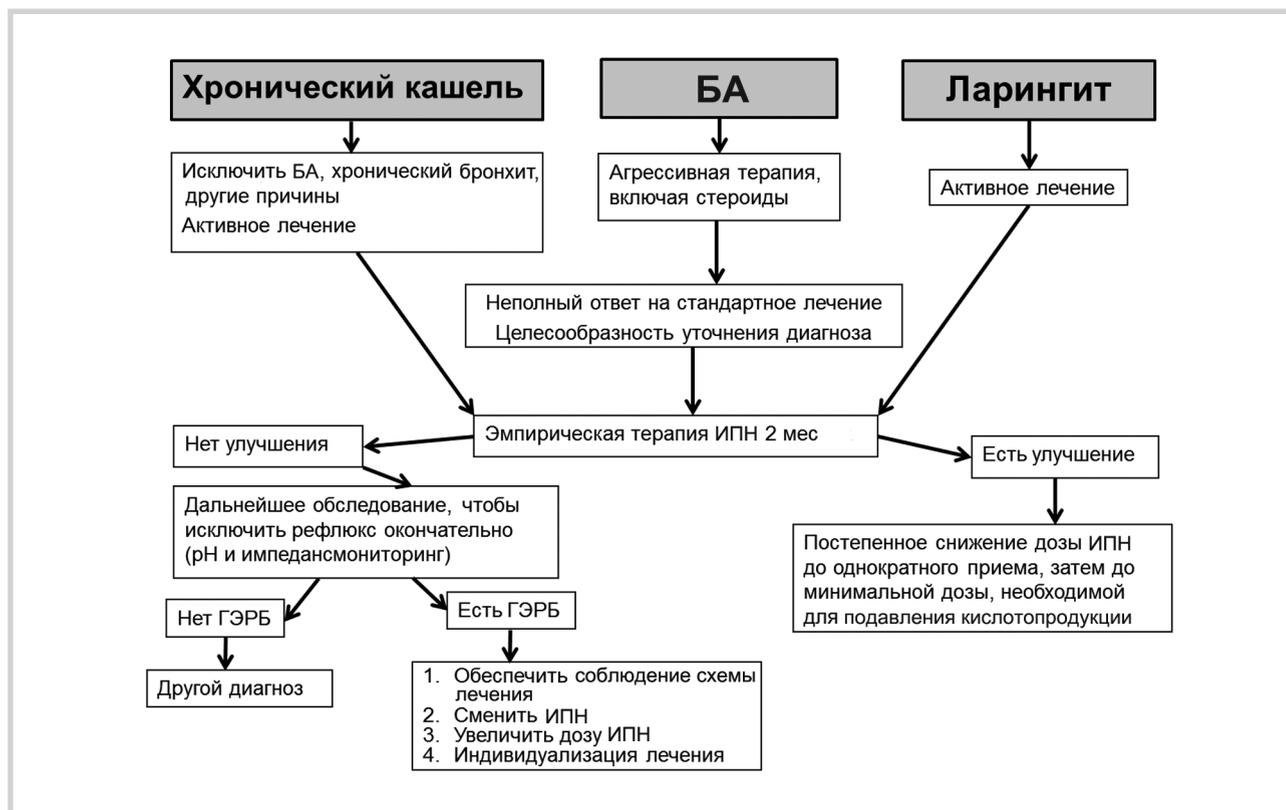
Заболевание, группа	Хронический кашель	БА	Хронический ларингит	Кардиалгия	Аритмия
1. НЭРБ (n=253)	15 (5,9)	11 (4,3)	6 (2,4)	20 (7,9)	4 (1,6)
2. ЭРБ (n=191)	22 (11,5)	16 (8,4)	10 (5,2)	28 (14,7)	7 (3,7)
3. ПБ (n=9)	3 (33,3)	1 (11,1)	1 (11,1)	2 (22,2)	1 (11,1)
ОШ (95% ДИ; $p_{1-2}$ )	0,49 (от 0,25 до 0,96; 0,05)	0,5 (от 0,23 до 1,10; 0,1)	0,45 (от 0,17 до 1,23; 0,2)	0,5 (от 0,28 до 0,92; 0,03)	0,44 (от 0,14 до 1,45; 0,3)
ОШ (95% ДИ; $p_{1-3}$ )	0,12 (от 0,03 до 0,49; 0,01)	0,27 (от 0,04 до 1,68; 0,9)	0,19 (от 0,02 до 1,81; 0,6)	0,26 (от 0,06 до 1,18; 0,4)	0,13 (от 0,01 до 1,28; 0,4)
ОШ (95% ДИ; $p_{2-3}$ )	0,26 (от 0,06 до 1,12; 0,2)	0,53 (от 0,09 до 3,25; 0,7)	0,33 (от 0,05 до 2,07; >0,9)	0,52 (от 0,12 до 2,31; 0,9)	0,23 (от 0,04 до 1,51; 0,8)

частотой ВПС аналогичные закономерности достигали статистической значимости у лиц зрелого возраста только для хронического кашля и кардиалгий (табл. 3). Вместе с тем общее направление изменений оказалось одинаковым у пациентов пожилого и зрелого возраста. ВПС встречались у больных эрозивно-язвенным эзофагитом и ПБ чаще, чем у лиц с НЭРБ.

В ходе исследования установлены следующие факторы риска развития ВПС у пожилых больных: табакокурение с индексом пачко-лет более 10 (ОШ 1,82 при 95% ДИ от 1,09 до 3,29;  $p<0,02$ ), прием алкоголя (ОШ 4,76 при 95% ДИ от 1,56 до 8,12;  $p<0,001$ ) и ожирение (ОШ 3,62 при 95% ДИ от 2,27 до 4,71;  $p<0,01$ ), причем в большей мере его абдоминальный тип (ОШ 5,02 при 95% ДИ от 2,94 до 5,83;  $p<0,001$ ). У пациентов зрелого возраста единственным

фактором риска развития ВПС явилось табакокурение, но только у мужчин (ОШ 3,43 при 95% ДИ от 1,23 до 5,77;  $p<0,001$ ).

Вероятность ассоциации хронического кашля, БА, ларингита и кардиалгий с ГЭРБ является проблемой, которая активно изучается в последние годы [13, 14]. Полученные нами результаты важны в свете дискуссии о подходах к лечению ВПС ГЭРБ. Метаанализ, опубликованный в 2013 г., рассматривал эффективность применения кислотосупрессивной терапии у пациентов с рефлюкс-кашлем. В работу были включены 9 рандомизированных контролируемых испытаний (суммарно 662 пациента). В результате установлено, что по сравнению с плацебо ИПН достоверно уменьшают интенсивность кашля в случаях доказанного заброса кислого содержимого желудка в



Алгоритм ведения пациентов с ВПС ГЭРБ.

пищевод. Лечение оказалось неэффективным в отсутствие такого заброса [5]. Вместе с тем метаанализ контролируемых исследований показал эффективность терапии ИПН только некоторых подгрупп рефлюкс-ларингита [15]. Учитывая гетерогенность результатов применения кислотосупрессивной терапии [16], мы сочли возможным предложить алгоритм ведения пациентов с ВПС ГЭРБ (см. рисунок) [12].

## Заключение

ВПС ГЭРБ являются серьезной клинической проблемой, привлекающей повышенное внимание врачей. В на-

шем исследовании установлено, что хронический кашель, БА, хронический ларингит, кардиалгии и аритмии сердца значительно чаще встречаются у пожилых больных ГЭРБ, чем у лиц без ГЭРБ, и преобладают у пациентов с эрозивным эзофагитом и ПБ по сравнению с лицами с НЭРБ. У пациентов зрелого возраста регистрируются аналогичные, но менее выраженные тенденции. В работе предложен алгоритм ведения пациентов с ВПС ГЭРБ, важным аспектом которого является назначение кислотосупрессивной терапии в течение 2 мес как в качестве диагностического теста, так и для эмпирического лечения этой патологии.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-717. doi:10.1136/gut.2004.051821.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(2):376-386. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.015.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-1920. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Цуканов В.В., Хоменко О.В., Солодолова М.Е., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Онучина Е.В., Штыгашева О.В. Ассоциация внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной

- рефлюксной болезни с частотой изжоги и выраженностью эзофагита. *Клиническая медицина*. 2011;89(6):52-55.
5. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 2013;143(3):605-612. doi:10.1378/chest.12-1788.
  6. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(6):539-547. doi:10.1016/S0025-6196(12)62245-9.
  7. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-180. doi:10.1136/gut.45.2.172.
  8. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN, Tack J, Heading RC, Holtman G, Moss SF; Vevey NERD Consensus Group. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease — the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74-88. doi:10.1159/000219365.
  9. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):e18-e52. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.031.
  10. Armstrong D. Review article: towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's oesophagus and columnar metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(Suppl.5):40-47. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02132.x.
  11. Ушаева Л.А., Балалыкин Д.А. Хромоскопия в диагностике злокачественных новообразований. *Эндоскопическая хирургия*. 2008;5:32-33.
  12. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Тонких Ю.Л., Бичурина Т.Б. Тактика ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с внепищеводными синдромами. *Фарматека*. 2015;6:11-14.
  13. Min YW, Lim SW, Lee JH, Lee HL, Lee OY, Park JM, Choi MG, Rhee PL. Prevalence of Extraesophageal Symptoms in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Multicenter Questionnaire-based Study in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(1):87-93. doi:10.5056/jnm.2014.20.1.87.
  14. Yi CH, Liu TT, Chen CL. Atypical symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(3):278-283. doi:10.5056/jnm.2012.18.3.278.
  15. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, Suurna M, Havas T, Howden CW, Vaezi MF. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2646-2654. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00844.x.
  16. Hom C, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs*. 2013;73(12):1281-1295. doi:10.1007/s40265-013-0101-8.

Поступила 12.08.2015