

Wysokie BMI jako czynnik ryzyka krtaniowej manifestacji choroby refluksowej przełyku – rola laryngografii

High BMI as risk factor of laryngeal manifestation of esophageal reflux disease – the role of laryngography

Remigiusz Ziarno^{1ABCDEF}, Aleksandra Grudzień-Ziarno^{1BCDF},
Jolanta Zielińska^{2BCDF}, Marcin Migaczewski^{3BCD}, Rafał Nieckarz^{4BD},
Paweł Stręk^{1AF}

Wkład autorów:
A Projekt badania
B Gromadzenie danych
C Analiza danych
D Interpretacja danych
E Przygotowanie pracy
F Przegląd literatury
G Gromadzenie funduszy

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Otolaryngologii, Kraków

² Uniwersytet Pedagogiczny im. Komisji Edukacji Narodowej w Krakowie

³ Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, II Katedra Chirurgii Ogólnej, Kraków

⁴ Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Cel: Celem badania było wykazanie roli BMI jako czynnika ryzyka krtaniowej manifestacji choroby refluksowej przełyku z uwzględnieniem nowatorskich i nieinwazyjnych form diagnostyki GERD na przykładzie laryngografii.

Materiał i metoda: W okresie od stycznia do marca 2017 roku w II Katedrze Chirurgii Ogólnej UJ CM w Krakowie wybrano 32 pacjentów ze zdiagnozowanym GERD i objawami pozakrtaniowymi. Pacjenci zostali skierowani do Katedry i Kliniki Otolaryngologii UJ CM w Krakowie celem poszerzenia diagnostyki w kierunku refluksu krtaniowo-gardłowego LPR. Na podstawie obliczonego BMI i wyników badań laryngologicznych wybrano 20 pacjentów z objawami LPR oraz BMI >24,9. Pacjenci zostali następnie skierowani do Instytutu Techniki Uniwersytetu Pedagogicznego im. KEN w Krakowie celem wykonania badania laryngograficznego i analizy statystycznej. Po badaniu pacjentów zakwalifikowano do leczenia farmakologicznego lub operacyjnego. Każdy pacjent po trzecim etapie badania był zobowiązany do przestrzegania diety antyrefluksowej oraz zwiększenia dotychczasowej aktywności ruchowej. Po 6 tygodniach od zakończenia leczenia wykonano badania kontrolne w Katedrze i Klinice Otolaryngologii UJ CM (badanie laryngologiczne i wideostroboskopowe) oraz w Instytucie Techniki Uniwersytetu Pedagogicznego w Krakowie (badanie laryngograficzne).

Wyniki: Badanie laryngograficzne wykazało podwyższone wartości SDFx oraz SDQx. Wzrost tych wartości wskazuje na dysfunkcję krtani i zaostrzenie GERD/LPR. Podczas badań kontrolnych po 6 tygodniach od zakończenia leczenia zaobserwowano poprawę funkcji krtani w postaci spadku wartości SDFx i SDQx. Badanie wideolaryngostroboskopowe wykazało zmniejszenie objawów zapalenia błony śluzowej krtani u pacjentów w porównaniu z obrazem przed leczeniem.

Wnioski: Wysokie BMI jest czynnikiem ryzyka krtaniowej manifestacji choroby refluksowej przełyku LPR. Potwierdzono rolę laryngografii jako efektywnej i nieinwazyjnej formy diagnostyki funkcji fałdów głosowych.

Słowa kluczowe: choroba refluksowa • LPR • BMI • laryngografia

Abstract

Aim: The aim of this study was to prove the role of high BMI as the risk factor of laryngeal manifestation of esophageal reflux disease with acknowledgement of innovative and non-invasive forms of diagnostics of reflux disease on example of laryngography.

Material and method: From January to March 2017 thirty two patients with diagnosed GERD and extralaryngeal symptoms were chosen in the Second Department of General Surgery UJ CM. Patients were referred to Otolaryngology Department and Clinic UJ CM to extend the diagnostics towards laryngopharyngeal reflux LPR. On basis of calculated BMI and laryngological examinations

Adres autora: Remigiusz Ziarno, Oddział Kliniczny Otolaryngologii, Szpital Uniwersytecki, ul. Śniadeckich 2, 31-531 Kraków, e-mail: remik365@gmail.com

results 20 patients with LRP symptoms and BMI >24,9 were chosen. The patients were then referred to the Pedagogical University of Cracow for laryngographic examination and statistical analysis. After the laryngographic examination patients were qualified for conventional pharmacotherapy or surgery. After the 3rd part of study each patient was ordered to abide to antireflux diet and increase previous physical activity. After 6 weeks since the end of the treatment control examinations were made at Otolaryngology Department and Clinic UJ CM (laryngological and videostroboscopic examinations) and Pedagogical University of Cracow (laryngographic examination).

Results: Laryngographic examination revealed increased SDFx and SDQx. The increase in these quantities shows the larynx dysfunction and higher exacerbation of GERD/LPR. In control examinations 6 weeks after the end of study the improvement of function of larynx was observed by the decrease of SDFx and SDQx. The videolaryngostroboscopic examination showed the decrease of laryngeal mucositis symptoms in comparison with laryngeal picture before the treatment.

Conclusions: The study showed that high BMI is a risk factor of laryngeal manifestation of esophageal reflux disease LPR. The laryngography was confirmed as effective and non-invasive form of vocal folds functions diagnostics.

Key words: reflux disease • LPR • BMI • laryngography

Wykaz skrótów

| Skrót | Rozwinięcie skrótu w języku angielskim | Znaczenie skrótu w języku polskim |
|-------|---|--|
| BMI | body mass index | wskaźnik masy ciała |
| Cfx | vocal folds irregularity coefficient | współczynnik nieregularności drgań fałdów głosowych |
| EIU | Economist Intelligence Unit | – |
| Fx | voice pitch coefficient | współczynnik wysokości głosu |
| GERD | gastroesophageal reflux disease | choroba refluksowa |
| GFSI | Global Food Security Index | Światowy Indeks Bezpieczeństwa Żywnościowego |
| IC | irregularity coefficient | współczynnik nieregularności |
| IPP | – | inhibitory pompy protonowej |
| LARS | laparoscopic antireflux surgery | laparoskopowa chirurgia antyrefluksowa |
| LES | lower esophageal sphincter | zwieracz dolny przełyku |
| LPR | laryngopharyngeal reflux | refluks krtaniowo-gardłowy |
| RFS | reflux finding score | skala oceny zmian refluksowych |
| RSI | reflux symptom index | wskaźnik objawów refluksowych |
| SAGES | Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons | Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Endoskopowej |
| SDFx | standard deviation of quantity of voice pitch coefficient | odchylenie standardowe współczynnika wysokości głosu |
| SDQx | standard deviation of quantity of glottis contraction coefficient | odchylenie standardowe współczynnika zwarcia głośni |
| UES | upper esophageal sphincter | zwieracz górny przełyku |
| UJ CM | – | Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum |
| WHO | World Health Organisation | Światowa Organizacja Zdrowia |

Wstęp

Wiek XXI jest czasem globalnej walki z chorobami cywilizacyjnymi, do których zalicza się m.in. cukrzycę, otyłość, nadciśnienie tętnicze, astmę oraz chorobę refluksową przełyku. Szczególnym wyzwaniem dla lekarzy różnych dziedzin jest otyłość. Obecnie najpowszechniej stosowanym w medycynie i badaniach populacyjnych wskaźnikiem służącym do rozpoznawania i oceny stopnia otyłości jest wskaźnik masy ciała BMI (ang. *body mass index*), zwany także wskaźnikiem Queteleta. Obliczany jest poprzez podzielenie masy ciała [kg] przez wzrost [m]

podniesiony do kwadratu. Za normę uważa się wartość w przedziale 18,5–24,9. Wartości 25,0–29,9 świadczą o nadwadze, natomiast większe niż 30 – oznaczają otyłość. Zjawisko otyłości dotyczy ok. 20% populacji światowej. Z tego powodu Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) zaliczyła ją do grupy chorób cywilizacyjnych. W przypadku mieszkańców Europy problem ten może dotyczyć nawet 200 mln ludzi, głównie z krajów uprzemysłowionych [1]. Zjawisko to dotyczy również Polski, która w 2017 roku była na 6. miejscu w rankingu poziomu otyłości państw europejskich Światowego Indeksu Bezpieczeństwa Żywnościowego (ang. *Global*

Food Security Index, GFSI), opracowanego przez Economist Intelligence Unit (EIU). Według powyższego raportu odsetek ludzi otyłych na terenie Polski wynosi 23,2% przy średniej europejskiej 21,5%. Wyższe odsetki otyłości odnotowano jedynie w Grecji, Hiszpanii, Czechach, Irlandii i Wielkiej Brytanii. Największy procent ludzi otyłych w stosunku do całkowitej populacji mieszka w USA – 34,3% [2]. Otyłość jest jednym z głównych czynników ryzyka choroby refluksowej przełyku [3]. Ujednoliconą definicję choroby refluksowej (ang. *gastroesophageal reflux disease*, GERD) została przyjęta przez międzynarodowy zespół badaczy na konferencji w Montrealu w 2006 roku. Aby dany objaw mógł zostać zakwalifikowany jako objaw związany z GERD, musi występować przynajmniej 1 raz w tygodniu i znacząco obniżać jakość życia. Do takich symptomów zaliczamy m.in. zgagę i kwaśne odbijania [4–5]. Konsensus montrealiński wyróżnia manifestację przełykową (klasyczną) oraz pozaprzełykową – głównie pod postacią refluksu krtaniowo-gardłowego (ang. *laryngopharyngeal reflux*, LPR). Termin LPR wprowadził w 1991 roku Koufmann [6]. Zwrócił on uwagę, że jest to czynnik sprawczy zaburzeń głosu u 40–60% pacjentów. W swoich pracach Koufmann i Little wykazali eksperymentalnie, że już nawet 3 epizody LPR w tygodniu powodują częste i długotrwałe uszkodzenia krtani [7].

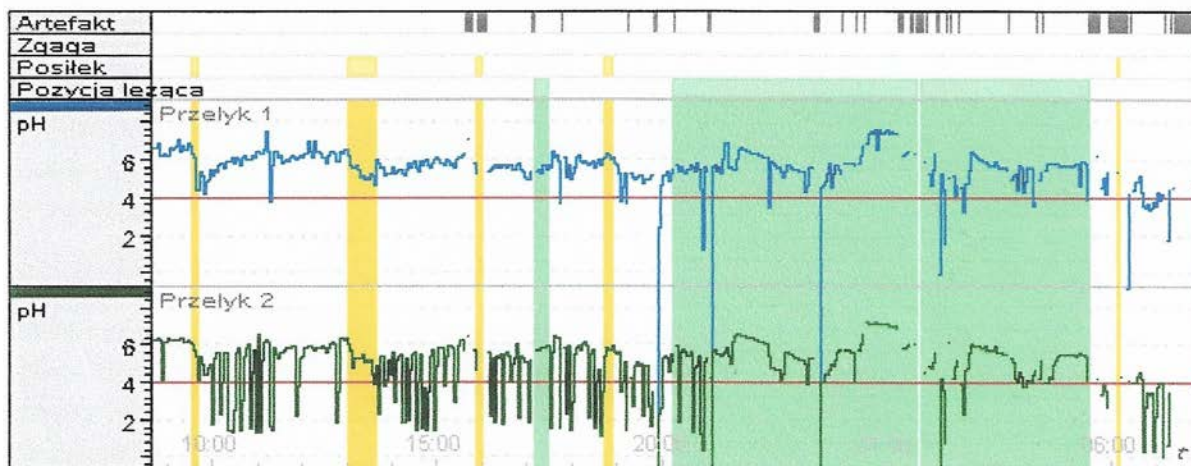
Etiopatogeneza LPR

Szczególną rolę w etiopatogenezie refluksu odgrywa odmienna rola dwóch zwieraczy przełyku: górnego – gardłowo-przełykowego (ang. *upper esophageal sphincter*, UES) i dolnego – przełykowo-żołądkowego (ang. *lower esophageal sphincter*, LES). Z wyjątkiem okresów połykowych w UES pozostaje stale w skurczu tonicznym i wytwarza strefę wysokiego ciśnienia wynoszącą 40–60 cm H₂O. Zwieracz ten zapobiega zarzucaniu treści pokarmowej z przełyku do gardła i dróg oddechowych, co zmniejsza ryzyko wystąpienia LPR. Z kolei podprzeponowy odcinek przełyku zawiera 2–4-centymetrową strefę podwyższonego ciśnienia wynoszącego 20–40 cm H₂O. Stanowi on barierę mechaniczną między przełykiem a żołądkiem. Zarówno wysokość ciśnienia w obrębie zwieracza, jak i długość podprzeponowego odcinka przełyku mają istotne znaczenie w prewencji refluksu żołądkowo-przełykowego. Najważniejsze znaczenie w regulacji LES ma wewnątrzpochodna aktywność skurczowa mięśnia zwieracza. LES kurczy się odruchowo podczas zwiększania ciśnienia śródbrzusznego, zapobiegając zarzucaniu żołądkowo-przełykowemu w takich stanach, jak np. pochylanie się, podnoszenie ciężarów, parcie. Gdy skurcz dolnego zwieracza ulega osłabieniu, pokonanie tej bariery staje się łatwiejsze nawet przy niewielkim wroście ciśnienia śródbrzusznego. Uważa się, że zarzucanie przełykowe może występować niezależnie od przepukliny rozworu przełykowego (np. osoby otyłe, kobiety w ciąży) [8]. W przebiegu GERD dochodzi do długoterminowego drażnienia błony śluzowej przełyku oraz gardła dolnego i krtani treścią powracającą z żołądka. Wyróżnia się dwie postaci choroby: przełykową i pozaprzełykową. Najczęstszym objawem przełykowej postaci GERD jest zgaga – uczucie pieczenia w klatce piersiowej na skutek uszkodzenia śluzówki przełyku przez refluksat; występuje ona zarówno w dzień, jak i w nocy, wpływając negatywnie na produktywność oraz jakość życia [9]. Zespół pozaprzełykowy podzielono na grupę chorób

o udowodnionym związku z GERD (refluksowe zapalenie krtani, astma refluksowa, zespół kaszlu refluksowego) oraz o prawdopodobnym związku z GERD – do której zalicza się: zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych, nawracające zapalenia ucha środkowego, idiopatyczne włóknienie płuc [10,4]. Refluks patologiczny rozpoznajemy wówczas, gdy: epizody refluksu utrzymują się przez dłuższy okres czasu i występują często (w dzień i w nocy), ich liczba jest większa niż 50 na dobę, a pH spada poniżej 4 na okres dłuższy niż 1 h na dzień. Szacuje się, że około 4–10% pacjentów laryngologicznych cierpi z powodu LPR. Do oceny LPR zostały opracowane przez Belafsky'ego dwie skale: RFS (ang. *reflux finding score*), która opisuje zmiany w krtani w przebiegu refluksu, oraz RSI (ang. *reflux symptom index*) dotyczącą oceny objawów (chrypka, kaszel, zaburzenia połykania i odczucie obecności ciała obcego w gardle) [7]. Na podstawie samych skal nie można jednak całkowicie potwierdzić lub wykluczyć LPR-u [7], dlatego lekarz klinicysta w diagnostyce refluksu krtaniowo-gardłowego bazuje głównie na: zgłaszanych przez pacjenta objawach, wynikach badań laryngologicznych i testach refluksowych [11]. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów objawów LPR należą m.in. poranna chrypka, dysfagia, obecność gęstej wydzieliny śluzowej w drogach oddechowych z następowym odchrząkiwaniem, odczucie sphywania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, ból gardła, suchość błon śluzowych w jamie ustnej (kserostomia). Przewlekłe zapalenie krtani w LPR najczęściej występuje pod postacią zapalenia tylnego odcinka krtani [12]. Pozostałe postaci LPR to: owrzodzenie kontaktowe, zwężenie podgłośnia, rozlany obrzęk i zacerwienie krtani, zwężenie kieszonek krtaniowych lub rak krtani [5,13–15]. U pacjentów z LPR ryzyko wystąpienia refluksu jest większe w pozycji pionowej niż w pozycji leżącej (która zwiększa ryzyko refluksu w GERD) [16]. Zasadniczym mechanizmem działania wszystkich czynników drażniących krtani jest rozszerzenie naczyń krwionośnych i następowe przekrwienie w obrębie błony śluzowej oraz w warstwie podśluzowej. Prowadzi to do powstania zmian zapalnych, które w efekcie są naciekane przez fibroblasty, co z kolei może powodować włóknienie i hialinizację z pogrubieniem i zniekształceniem struktur krtaniowych [13]. Błona śluzowa krtani jest szczególnie podatna na uszkodzenia, gdyż nie ma tak rozwiniętych mechanizmów obronnych jak przełyk – nie jest splukiwana przez ślinę i nie dochodzi w niej do neutralizacji kwaśnej treści żołądkowej [11].

Rola wysokiego BMI w powstawaniu refluksu

Nadwaga i otyłość są udowodnionymi czynnikami ryzyka powstania refluksu żołądkowo-przełykowego prowadzącego do GERD. Badania El-Seraga wykazały, że u pacjentów z wysokim BMI prawdopodobieństwo wystąpienia objawów refluksowych lub uszkodzeń przełyku jest ok. 2,5 razy większe w porównaniu do grupy pacjentów z prawidłowym BMI [17]. Według WHO otyłość jest stanem charakteryzującym się zwiększeniem masy ciała przez wzrost ilości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn – powyżej 25%, a u kobiet – powyżej 30% masy ciała) spowodowany hipertrofią lub/i hiperplazją adipocytów [18]. Wiele czynników ma wpływ na rozwój otyłości, m.in. genetycznych, środowiskowych, socjoekonomicznych i psychologicznych. Uważa się, że czynniki genetyczne są odpowiedzialne za rozwój otyłości tylko w 25–45%. Za najważniejsze



Rycina 1. Dwudziestoczerogodzinna pH-metria przełykowa
Figure 1. Twenty-four hour pH-metry

przyczyny niegenetyczne uznaje się małą aktywność fizyczną i nieprawidłowe zwyczaje żywieniowe [18]. Dodatkowo badania wykazują, że otyłość jest stanem ze wzmożoną aktywnością makrofagów i produkcją cytokin. W specyficznych warunkach czynniki genetyczne mogą powodować osłabienie zdolności rozpoznawania i odpowiedzi na sygnały ujemnego sprzężenia zwrotnego [18]. W diecie bogato-tłuszczowej występuje defekt aktywacji drogi sygnałowej STAT 3 przez leptynę w podwzgórzu, co prowadzi do nadmiernego gromadzenia się tkanki tłuszczowej i w konsekwencji do zwiększenia BMI [19]. Uważa się, że istnieje kilka mechanizmów, przez które otyłość przyczynia się do powstawania GERD. Jednym z nich jest zwiększona częstość występowania przepukliny rozworu przełykowego w populacji osób otyłych. Przepuklina powoduje obniżenie napięcia LES, a także jest miejscem, w którym gromadzi się kwas solny powyżej przepony, gdzie utrudnione jest oczyszczanie żołądkowe. Istnieje również związek między wielkością przepukliny a ciężkością objawów refluksowych – im większa przepuklina tym większe nasilenie objawów refluksu. Zwiększone ciśnienie żołądkowo-przełykowe jest kolejnym potencjalnym mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój GERD u osób otyłych. Powoduje ono zwiększony transport reflusatu do przełyku. Następny mechanizm związany jest z dietą i produkcją hormonów. Stosowanie diety bogato-tłuszczowej powoduje nadprodukcję m.in sekretyny i cholecystokininy, które prowadzą do relaksacji LES, a tym samym umożliwiają wejście fali zawierającej reflusat do przełyku. Za główne produkty sprzyjające powstaniu refluksu uważa się: czekoladę, alkohol i kofeinę. Żaden z powyższych mechanizmów nie odgrywa jednak decydującej roli w rozwoju choroby refluksowej przełyku u pacjentów z wysokim BMI. Jednak ich jednoczesne wystąpienie stwarza warunki do rozwoju procesu patofizjologicznego, w wyniku którego powstaje refluks, a w konsekwencji – GERD [20]. Zarzucanie treści pokarmowej w wyniku GERD do gardła i krtani prowadzi zaś do rozwoju refluksu krtaniowo-gardłowego [21].

Materiał i metoda

Badanie zostało przeprowadzone we współpracy II Katedry Chirurgii Ogólnej UJ CM w Krakowie, Katedry i Kliniki

Otolaryngologii UJ CM w Krakowie oraz Instytutu Techniki Uniwersytetu Pedagogicznego im. KEN w Krakowie [dalej: II Katedra Chirurgii Ogólnej; Katedra i Klinika Otolaryngologii; Instytut Techniki Uniwersytetu Pedagogicznego – przyp. red.]. Współpraca została zawiązana na bazie specjalnego porozumienia między trzema ośrodkami oraz zgody komisji bioetycznej. Pierwszy etap badania miał miejsce na terenie II Katedry Chirurgii Ogólnej w okresie styczeń–marzec 2017 roku. W tym czasie do szpitala zgłaszali się pacjenci z objawami ze strony przewodu pokarmowego: ze zgagą, uczuciem bólu i pieczenia w klatce piersiowej, pustymi odbijaniem oraz bolesnym przełykaniem. Pacjentom wykonano gastroskopię oraz 24-godzinna pH-metrię przełykową celem diagnostyki choroby refluksowej przełyku (rycina 1). Dwudziestoczerogodzinna pH-metria jest oceną ilościową nasilenia refluksu. Ze względu na wysoką swoistość i czułość uznawana jest za złoty standard w diagnozowaniu pacjentów z GERD. W trakcie badania epizody refluksu kwaśnego w przełyku i gardle są rejestrowane co 0,5 sek. przez dwa specjalne czujniki umieszczone w sondzie. Czujnik dystalny powinien być zlokalizowany ok. 5 cm powyżej LES, a proksymalny – 1 cm poniżej UES. Większość badaczy przyjęła punkt odcięcia pH poniżej 4 jako kryterium pH-metryczne potwierdzające GERD. Refluks patologiczny jest potwierdzony, gdy spadki pH poniżej 4 występują częściej niż 50 razy na dobę, a łączny czas tych spadków wynosi powyżej godziny [22].

Na podstawie zgłaszanych objawów oraz wyników badań do Katedry i Kliniki Otolaryngologii skierowano 32 pacjentów z GERD oraz objawami pozaprzełykowymi celem poszerzenia diagnostyki w kierunku refluksu krtaniowo-gardłowego. Pozostałym pacjentom przepisano leki (inhibitory pompy protonowej oraz blokery H2) lub – w ciężkich przypadkach – zalecono operację laparoskopową metodą Nissena. W Klinice i Katedrze Otolaryngologii miał miejsce drugi etap badania. Oprócz objawów przełykowych biorący udział w badaniu zgłaszali: chrypkę, uporczywy kaszel, uczucie ciała obcego w gardle oraz dysfonię. Pacjenci zostali przebadani laryngologicznie z zastosowaniem wideolaryngostroboskopii, która wykazała przekrwienie i obrzęk błony śluzowej krtani (fotografia 1).

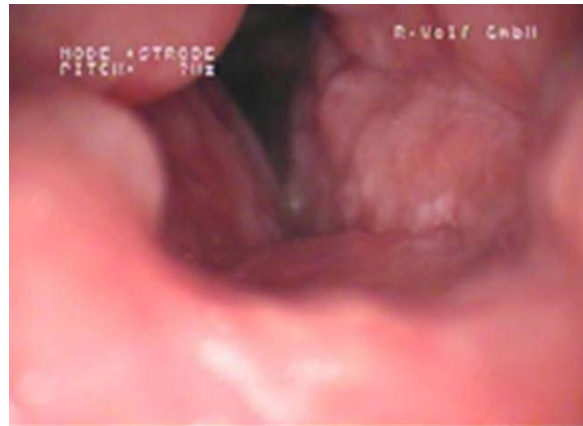
Dodatkowo wykonano ocenę objawów refluksu krtaniowo-gardłowego za pomocą skal Belafsky'ego – RFS i RSI. Wyniki RFS >7 pkt oraz RSI >13 pkt sugerują występowanie refluksu krtaniowo-gardłowego [12]. Ponadto każdy pacjent miał obliczony indywidualnie BMI celem wyselekcjonowania pacjentów należących do potencjalnej grupy ryzyka. Na podstawie BMI i wyników badań laryngologicznych wybrano 20 pacjentów z objawami LPR oraz BMI >24,9 (18 pacjentów z BMI 25–29,9 oraz 2 pacjentów z BMI >30).

Po badaniach przeprowadzonych w Katedrze i Klinice Otolaryngologii wybrana grupa pacjentów została skierowana do Instytutu Techniki Uniwersytetu Pedagogicznego, gdzie miał miejsce etap trzeci – badanie laryngograficzne. Laryngografia to nieinwazyjna metoda diagnostyczna oparta na elektrolottografii. Badanie polega na umieszczeniu na wysokości krtani symetrycznie dwóch elektrod, które rejestrują drgania fałdów głosowych. Pacjent prosi się o wypowiedzianie specjalnie przygotowanego zestawu samogłosek, wyrazów oraz zdań. Biorąc pod uwagę cel badania, analizę przeprowadzono tylko dla samogłoski „a”. Praca fałdów głosowych krtani prowadzi do zmiany impedancji elektrycznej między nimi – zwarcie fałdów głosowych powoduje spadek impedancji, rozwarcie zaś – wzrost. W efekcie uzyskuje się wizualizację pracy fałdów głosowych oraz analizę ilościową w postaci wykresu profilu głosu – histogram Cfx. Na jego podstawie komputerowo obliczany jest współczynnik nieregularności (ang. *irregularity coefficient*, IC). Jest to procentowy udział zliczonych par częstotliwości leżących w histogramie Cfx poza pasmem wyznaczonym przez trójelementową diagonalną w całkowitej liczbie zliczonych par częstotliwości w próbce fonacji. Jego wysokie wartości wskazują na zmiany patologiczne w obrębie traktu głosowego wynikające z przewlekłego procesu zapalnego krtani [23]. Im bardziej zbliżone są względem siebie punkty na wykresie oraz im niższa jest wartość współczynnika nieregularności, tym lepszy wynik. Za prawidłowe uznaje się wartości IC nie większe niż 10% (rycina 2). Współczynnik nieregularności większy niż 10% koreluje z ciężkością zmian zapalnych w obrębie górnych dróg oddechowych (rycina 3).

Uzyskane wyniki badania laryngograficznego poddano analizie statystycznej w programie Statistica StatSoft. Po badaniu w Instytucie Techniki Uniwersytetu Pedagogicznego pacjentów poddano leczeniu farmakologicznemu (inhibitory pompy protonowej – Omeprazol 20 mg 1 raz dziennie ok. 30 min przed porannym posiłkiem przez okres 6 tygodni) lub operacyjnemu (fundoplikacja Nissena lub zabieg bariatryczny). Ponadto każdy pacjent po trzecim etapie badania był zobowiązany do przestrzegania diety antyrefluksowej oraz zwiększenia dotychczasowej aktywności ruchowej. Po okresie 6 tygodni od zakończenia leczenia wykonano badania kontrolne w Katedrze i Klinice Otolaryngologii oraz Instytucie Techniki Uniwersytetu Pedagogicznego.

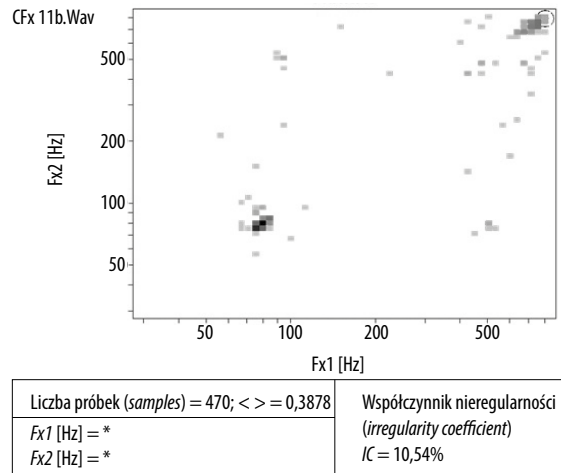
Wyniki

Analiza wyników badania laryngograficznego wykazała podwyższone wartości SDFx oraz SDQx. Wzrost tych wartości wskazuje na dysfunkcję krtani – im większe wartości SDFx i SDQx, tym bardziej zaostrozony GERD/LPR.



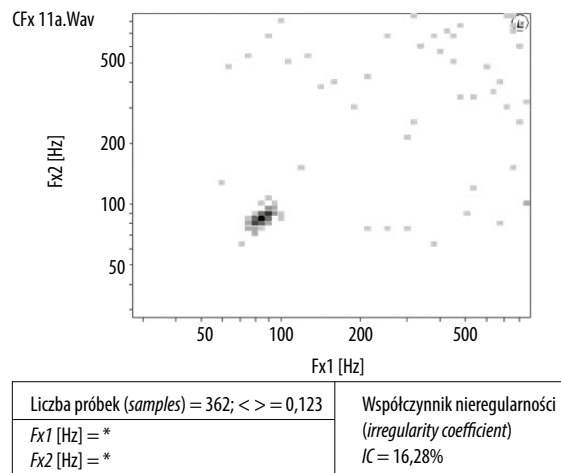
Fotografia 1. Obraz krtani w przebiegu LPR w badaniu wideolaryngostroboskopowym

Photograph 1. View of the LPR larynx in videolaryngostroboscopy



Rycina 2. Prawidłowy histogram Cfx

Figure 2. Normal Cfx histogram



Rycina 3. Histogram Cfx w przebiegu przewlekłego zapalenia krtani z powodu LPR

Figure 3. LPR laryngitis Cfx histogram

Podczas badań kontrolnych, po okresie 6 tygodni od zakończenia leczenia, zaobserwowano poprawę funkcji krtani w postaci spadku wartości SDFx, SDQx i CFx. Dodatkowo badanie wideolaryngostroboskopowe wykazało zmniejszenie obrzęku zapalnego i przekrwienia błony śluzowej u pacjentów w porównaniu z obrazem krtani przed leczeniem. Pacjenci zgłaszali również zmniejszenie ciężkości i częstości wcześniejszych objawów, zarówno przełykowych, jak i ze strony górnych dróg oddechowych, po zastosowanym leczeniu oraz zwiększeniu aktywności fizycznej i stosowaniu specjalnej diety antyrefluksowej.

Dyskusja

Terapia i prewencja rozwoju LPR – rola obniżenia BMI

Badania wykazały, że zwiększona masa ciała określana za pomocą BMI ma duży wpływ na występowanie objawów krtaniowych choroby refluksowej przełyku pod postacią LPR. Wysokie BMI jest czynnikiem ryzyka choroby refluksowej (GERD) [17], w przebiegu której występuje zarzucanie treści pokarmowej do gardła, co prowadzi do rozwoju refluksu krtaniowo-gardłowego [21]. Terapia GERD/LPR obejmuje zarówno leczenie (farmakologiczne i operacyjne), jak i modyfikację stylu życia. Obecnie w standardowej farmakoterapii stosuje się inhibitory pompy protonowej. Bloker H₂ są obecnie rzadko stosowane. Do leków wspomagających zalicza się prokinetyki oraz leki zobojętniające kwas solny, np. alginiany. Rola neuromodulatorów w zastosowaniu klinicznym jest ograniczona ze względu na niski próg tolerancji przez pacjentów pomimo potencjalnych korzystnych efektów – na przykładzie badań z będącym agonistą receptorów GABA baklofenem w redukcji epizodów refluksowych [24–25]. Podstawową metodą chirurgiczną jest laparoskopowa chirurgia antyrefluksowa (LARS) wykorzystująca fundoplikację Nissena. Przed wykonaniem LARS u pacjenta powinna zostać wykonana gastroskopia, manometria przełykowa, test opróżniania żołądkowego, MII-pH lub pH-metria i radiografia górnej części przewodu pokarmowego. Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Endoskopowej (SAGES) w swoich wytycznych zaleca wykonanie zabiegu LARS pacjentom, u których stosowana farmakoterapia nie przynosi pożądanego efektów (lub przyjmowane leki są źle tolerowane) oraz mają oni bardzo nasilone objawy pozaprzełykowe, takie jak m.in. astma, kaszel, lub występuje u nich powikłanie w postaci ograniczenia trawienno podobnego do GERD [26]. Potencjalne efekty uboczne zabiegu to: dysfagia, biegunki, wzdęcia i możliwy nawrót objawów.

Dużą rolę w terapii GERD/LPR odgrywa modyfikacja stylu życia polegająca na zwiększeniu aktywności fizycznej i zmianie sposobu odżywiania, która prowadzi do spadku BMI. Zarówno nadwaga, jak i otyłość są czynnikami ryzyka GERD. Otyłość powoduje osłabienie połączenia żołądkowo-przełykowego na skutek osiowego rozdzielenia LES i odnog przepony. Prowadzi to do spadku napięcia dolnego zwieracza przełyku, co w efekcie powoduje zarzucanie treści żołądkowej do przełyku i uszkodzeń tej części przewodu pokarmowego. Badanie HUNT (Nord-Trøndelag Health Study) z 2013 roku wykazało, że dzięki spadkowi BMI o przynajmniej 3,5 jednostek możliwe jest zmniejszenie lub nawet

w niektórych przypadkach zaprzestanie używania cotygodniowych dawek leków antyrefluksowych [27]. Codzienna aktywność fizyczna – minimum 30-minutowa – prowadzi do zmniejszenia objawów GERD. Zmiana sposobu odżywiania powinna polegać na zastąpieniu diety wysokotłuszczowej dietą zawierającą niewielką ilość tłuszczów oraz unikaniu produktów zwiększających ryzyko wystąpienia objawów GERD. Szczególnie napoje gazowane mają udowodniony związek z GERD ze względu na fakt, że powodują obniżenie napięcia LES. Co więcej, ich spożywanie skutkuje wystąpieniem objawów refluksu żołądkowo-przełykowego. Unikanie produktów z grupy ryzyka, odpowiedni wysiłek fizyczny oraz właściwa dieta prowadzą do unormowania bilansu energetycznego, który reguluje procesy prowadzące do otyłości. Inną alternatywną formą leczenia wspomagającego jest terapia głosowa. Jej celem jest zmniejszenie objawów GERD/LPR za pomocą specjalnych ćwiczeń poprawiających pracę przepony, która – oprócz roli oddechowej – pełni także funkcję regulującą zamykanie LES dzięki odnogom otaczającym zwieracz dolny przełyku. Niestety w literaturze medycznej istnieje niewiele artykułów dotyczących wpływu terapii głosu na proces leczenia GERD oraz LPR. Obecnie ćwiczenia oddechowe są stosowane w leczeniu kaszlu mającego związek z GERD, co przynosi dobre rezultaty. Manometria przełyku, przeprowadzona u pacjentów objętych 8-tygodniowym programem ćwiczeń pracy mięśni oddechowych, wykazała, że u pacjentów z refluksiem w wyniku treningu przepony zwiększyło się napięcie LES [28]. Podobnie badania Eherera i wsp. dowiodły, że regularny aktywny trening pracy przepony za pomocą ćwiczeń oddechowych przynosi zmniejszenie objawów refluksowych [26,28].

Leczenie uzdrowiskowe także odgrywa ważną rolę w procesie terapii pacjentów o wysokim BMI cierpiących z powodu GERD/LPR. Przykładem polskiego ośrodka o długoletnim doświadczeniu leczenia nadwagi i otyłości jest Uzdrowiskowy Szpital Kliniczny w Ciechocinku, w którym opracowano autorskie programy leczenia otyłości, m.in. prostej i niskiego stopnia (I i II stopień), średniej i olbrzymiej oraz skojarzonej z innymi chorobami towarzyszącymi (hiperlipidemia, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie i dna moczanowa) [29]. Każdy turnus rehabilitacyjny obejmuje 21-dniowy cykl leczniczy w Klinice. Ważną rolę w procesie leczenia odgrywa edukacja dotycząca właściwego bilansu energetycznego. W każdym cyklu terapeutycznym prowadzone są specjalne zajęcia edukacyjne dla pacjentów – wykłady zarówno dla grup, jak i osób indywidualnych. Dodatkowo odbywa się także sesja psychodietetyczna. Pacjenci są informowani o zaletach zdrowego stylu życia i właściwej diety oraz o znaczeniu dla organizmu odpowiedniego bilansu energetycznego. Po zakończeniu turnusu rehabilitacyjnego każdy pacjent może zostać objęty długoterminowym programem leczniczym. Przykład uzdrowiska Ciechocinek pokazuje też rolę, jaką mogą odegrać balneoterapie w redukcji BMI pacjentów z GERD/LPR, oraz jak ważna jest współpraca interdyscyplinarna lekarzy i pacjentów.

Wnioski

- Powyższe badanie wykazało, że wysokie BMI jest czynnikiem ryzyka krtaniowej manifestacji choroby refluksowej przełyku – LPR.

- W przyszłości niniejsze badanie będzie wymagało poszerzenia o grupę kontrolną celem porównania objawów u pacjentów z wysokim BMI i bez wysokiego BMI cierpiących na LPR. W związku ze wzrastającym problemem nadwagi i otyłości w Polsce [2] powyższy czynnik ryzyka GERD może przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania refluku krtaniowo-gardłowego.
- Odpowiednia diagnostyka i edukacja pacjentów może zwiększyć skuteczność prewencji wystąpienia objawów LPR. Dużą rolę odgrywa laryngografia – nieinwazyjna metoda diagnostyczna umożliwiająca wizualizację pracy fałdów głosowych i tym samym ocenę zmian funkcji fonacyjnej krtani na skutek refluku. Jej zastosowanie przed farmakoterapią i po niej lub po leczeniu operacyjnym pozwala ocenić stopień poprawy funkcji fonacyjnej krtani w wyniku zastosowanego leczenia.
- Odpowiednia edukacja pacjentów, dotycząca zwiększenia aktywności fizycznej, stosowanej diety i właściwego bilansu energetycznego, również może przynieść wymierne korzyści w postaci redukcji objawów LPR. Warto podkreślić także rolę komplementarnych form terapii w redukcji masy ciała – metod balneologicznych czy specjalnych ćwiczeń oddechowych przepony.
- Tylko całościowe, interdyscyplinarne, wieloaspektowe postępowanie może przełożyć się w skali mikro na zmniejszenie indywidualnych dolegliwości pacjentów, a w skali makro – na poprawę stanu zdrowia populacji.

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych. Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i za zgodą komisji bioetycznej, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

Piśmiennictwo

1. Szymocha M, Bryła M, Maniecka-Bryła I. Epidemia otyłości w XXI wieku. *Zdr Publ*, 2009; 119(2): 207–12.
2. Economist Intelligence Unit. Global Food Security Index 2017; https://www.eiu.com/public/topical_report.aspx?campaignid=GFSI2017 [dostęp: 10.06.2019].
3. Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis*, 2011; 29(2): 229–34.
4. Milaniuk S, Sawa M, Prystupa A, Nowicki G, Dzida G. Poza-przełykowe objawy choroby refluksowej przełyku. *Pielęg Chir Angiol*, 2015; 1: 7–11.
5. Skrzypczak W, Kowalska B. Zmiany w krtani w przebiegu choroby refluksowej. *Ann Acad Gedan*, 2011; 41: 115–23.
6. Watson MG. Review article: laryngopharyngeal reflux – ear nose. W: Review article: reflux and its consequences – the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33 (Suppl. 1): 53–57.
7. Domeracka-Kołodziej A. Refluks krtaniowo-gardłowy w praktyce foniatrycznej. *Pol Przegl Otolaryngol*, 2013; 2: 159–64.
8. Orłowski O. Nauka o chorobach wewnętrznych, tom VI. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; 1989.
9. Orlando RC. Review article: oesophageal tissue damage and protection. W: Review article: reflux and its consequences – the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33 (Suppl. 1): 8–12.
10. Chmiel K, Niškiewicz I, Krela-Kaźmierczak I, Łykowska-Szuber L, Linke K. Pozaprzełykowe objawy refluku żołądkowo-przełykowego. *Nowiny Lek*, 2009; 78, 3–4: 216–21.
11. Johnston N. Review article: uptake of pepsin at pH 7 – in non-acid reflux – causes inflammatory, and perhaps even neoplastic, changes in the laryngopharynx. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33 (Suppl. 1): 1–71 (12–20).
12. Domeracka-Kołodziej A, Grabczak EM, Dąbrowska M, Lachowska M, Osuch-Wójcikiewicz E, Niemczyk K. Skala Warszawska A–E oceny endoskopowych zmian w krtani związanych z reflukssem gardłowo- krtaniowym. Korelacja ze skalą patologii refluksowej (RFS). *Otolaryngol Pol*, 2014; 68: 189–95.
13. Janczewski G. Otolaryngologia praktyczna. Podręcznik dla studentów i lekarzy, tom II. Gdańsk: Via Medica; 2007.
14. Maniecka-Aleksandrowicz B, Domeracka-Kołodziej A. Zmiany w krtani i krtaniowej części gardła w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Otolaryngologia*, 2004; 3(3): 109–16.
15. Stachura J, Domagała W. Patologia znaczy słowo o chorobie, tom I. Kraków: Polska Akademia Umiejętności; 2008.
16. Krogulska A, Wąsowska-Królikowska K. Refluks żołądkowo-przełykowy a refluku krtaniowo-gardłowy – znaczenie w laryngologii. *Otolaryngologia*, 2009; 8(2): 45–52.
17. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100(6): 1243–50.
18. Wąsowski M, Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E. Otyłość – definicja, epidemiologia, patogeneza. *Post Nauk Med*, 2013; 26(4): 301–06.
19. Skoczzeń Sz. Podłoże genetyczne i biochemiczne zespołu metabolicznego u dzieci leczonych przeszczepem komórek krwiotwórczych oraz u dzieci z otyłością prostą: rozprawa habilitacyjna. Kraków: Księgarnia Akademicka; 2014.
20. Fass O. Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Bariatric Times*, 2016; 13(5): 10–15.
21. Postma G, Halum S. Laryngeal and pharyngeal complications of gastroesophageal reflux disease. *GI Motility Online*, 2006; <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo46.html> [dostęp: 10.06.2019].
22. Nieckarz R. Porównanie skuteczności leczenia inhibitorami pompy protonowej i laparoskopowej fundoplikacji Nissena chorych z zapalnymi schorzeniami krtani o etiologii refluksowej (rozprawa doktorska); 2018.
23. Zielińska J, Brzęk E. The application of laryngograph in research of quality of speech signal: the electroglottography method. W: Recent researches in electrical and computer engineering: proceedings of the 14th International Conference on Instrumentation, Measurement, Circuits and Systems (IMCAS'15): proceedings of the 3rd International Conference on Acoustics, Speech and Audio Processing (ASAP'15), Salerno, Italy, June 27–29, 2015. Mladenov V (red.). Salerno: WSEASPress; 2015.
24. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, 2003; 52(4): 464–70.
25. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RK. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux—a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012; 35(9):1036–44.

26. Martinuzzi I. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013; 4(6): 287–301.
27. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108(3): 376–82.
28. Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, Puschnig G, Hinterleitner TA, Scheidl S i wsp. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol*, 2012; 107(3): 372–78.
29. Balneoklinika – Uzdrawiskowy Szpital Kliniczny w Ciechocinku. Autorskie programy lecznicze; www.balneoklinika.pl/119/autorskie-programy-lecznicze [dostęp: 30.05.2019].