

## BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN VÀ CÁC BIỂU HIỆN TRÊN ĐƯỜNG HÔ HẤP

Lê Thanh Quỳnh Ngân\*, Võ Hồng Minh Công\*, Quách Trọng Đức\*\*, Nguyễn Tùng Lâm\*\*.

### TRIỆU CHỨNG ĐIỂN HÌNH

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản điển hình thường biểu hiện trên lâm sàng bằng một trong hai hoặc cả hai triệu chứng cơ bản:

Ợ nóng: cảm giác nóng rát vùng mũi ức lan dọc theo xương ức đến cổ thường xảy ra khi người bệnh nằm hoặc ngồi cúi ra trước, sau ăn (đặc biệt bữa ăn có nhiều gia vị, chất béo, rượu bia).

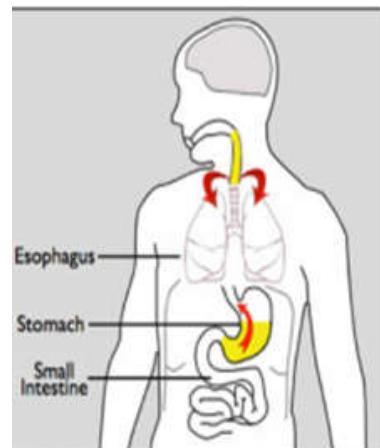
Ợ trớ hay ợ chua hoặc cảm giác có thức ăn trào ngược đến ngã ba họng.

Tuy nhiên, theo thống kê chỉ khoảng 44% có triệu chứng điển hình, một bộ phận lớn người bệnh có những triệu chứng khác ngoài đường tiêu hóa như đau ngực không do tim, loét mầm răng, viêm xoang, trào ngược họng thanh quản, ho mãn tính, hen, COPD, hội chứng ngưng thở khi ngủ, xo phổi có liên quan lớn với GERD. Bệnh trào ngược dạ dày thực quản nếu không được chẩn đoán và điều trị thích hợp về lâu dài sẽ để lại nhiều biến chứng như: loét thực quản (5%); chít hẹp thực quản (4 - 20%), thực quản Barret (8- 20%)<sup>(13,14,19)</sup>.

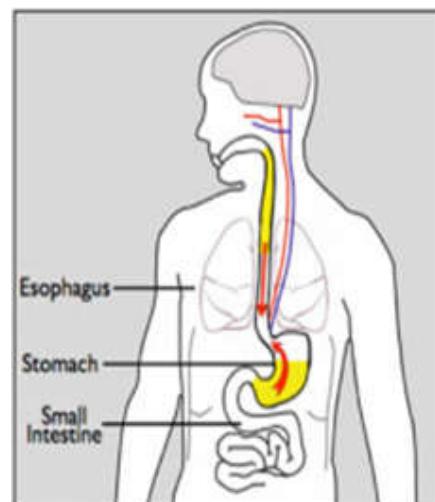
### BỆNH HỌC

Trào ngược ngoài thực quản gây tổn thương họng và thanh quản do hít các chất có nguồn gốc từ dạ dày như acid pepsin, muối mật gây co thắt phế quản và tạo ra phản xạ ho. Bình thường cơ chế bảo vệ vùng họng gồm phản xạ nuốt, ho, đóng co thắt thực quản trên và dưới bảo vệ đường thở tránh tiếp xúc với dịch từ dạ dày. Khi có tổn thương trực tiếp một hoặc nhiều cơ chế này sẽ gây nên EER và gây biểu hiện lâm sàng (lý thuyết trào ngược). Mặt khác, còn có sự liên

quan giữa trào ngược và phản xạ qua trung gian thụ thể gây co thắt khí phế quản qua cơ chẽ thần kinh (lý thuyết phản xạ). Điều này được giải thích từ chung nguồn gốc mô phôi của giữa cây khí phế quản và thực quản. Trào ngược gây ho mãn tính do sự thay đổi chênh áp mãn tính trong lồng ngực và khoang bụng dẫn đến một cơ chế phản hồi feedback dương tính tạo ra phản xạ ho<sup>(4,14,27)</sup>.



Hình 1: Giải thuyết trào ngược



Hình 2: Giải thuyết phản xạ

\* Khoa Nội Tiêu Hóa - Bệnh viện Nhân Dân Gia Định,

Tác giả liên lạc: ThS.BS. Lê Thanh Quỳnh Ngân      ĐT: 0918801536

\*\* Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh

Email: [bsquynhngan@gmail.com](mailto:bsquynhngan@gmail.com)

Giả thuyết về trào ngược và phản xạ ở bệnh nhân GERD có biểu hiện trên đường hô hấp<sup>(14)</sup>.

### Trào ngược họng thanh quản

Cơ chế bệnh sinh của trào ngược họng thanh quản (LPR: laryngopharyngo Reflux) là do tiếp xúc trực tiếp với acid, pepsin nguồn gốc từ dạ dày ruột làm tổn thương thanh quản. Nhiều nghiên cứu cho thấy pepsin có thể gây tổn thương họng thanh quản ngay cả khi không được hoạt hóa trong môi trường acid<sup>(8,17,22)</sup>. Tác giả Tina và Samuel khi lấy niêm mạc họng người nuôi cấy trong môi trường thực nghiệm với pepsin (nồng độ 0,1mg/ml) ở pH 7,4, nhiệt độ phòng (370°C). Bằng phân tích giải trình tự gen khi phân tích 88 cytokin và thụ thể cytokin trong chu trình viêm, tác giả cho thấy niêm mạc họng dưới tác dụng của pepsin trong môi trường không

**Bảng1:** Chỉ số triệu chứng trào ngược được Koufman giới thiệu năm 2001, ở người trên 10 điểm 90,5% bệnh nhân có triệu chứng họng, họng thanh quản có tổn thương trên nội soi thực quản hoặc có triệu chứng trào ngược điển hình<sup>(5,12)</sup>.

<p>Không có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán trào ngược họng thanh quản, chỉ 40% bệnh nhân có triệu chứng ở nóng điển hình, 25% có tổn thương viêm thực quản trên nội soi, đo pH và thử kháng thực quản và họng chỉ 55% có biểu hiện, điều trị thử bằng PPI có 50% đáp ứng. Vì vậy, chẩn đoán LPR là một thử thách, từ đó các nhà nghiên cứu đã tìm ra hai công cụ có giá trị là Bảng chỉ số triệu chứng trào ngược (Reflux symptom Index: RSI) và Bảng điểm trào ngược qua thăm khám (Reflux finding score: RFS)<sup>(3)</sup>.</p>	<p>0: không triệu chứng; 1: rất nhẹ, 2: nhẹ; 3: vừa; 4: nặng 5: rất nặng</p>
1.Khàn tiếng hoặc có thay đổi về giọng nói	
2.Đắng hắng	
3.Vướng đàm trong họng hoặc chảy mũi sau	
4.Nuốt nghẹn (đò lỏng, đò đặc)	
5.Ho sau khi ăn hoặc sau khi nằm	
6.Cảm giác khó thở hoặc nghẹn thở	
7.Ho dai dẳng	
8.Cảm giác vướng họng	
9.Nóng rát ngực, ợ nóng, ợ chua	
Tổng điểm	

**Bảng2:** Điểm trào ngược qua thăm khám (RFS)

Hình ảnh trên nội soi	Điểm số	Đánh giá
Phù hạ thanh môn (Rãnh giả)	0: không 1: có	
Phù nề buồng thanh thất	2: một phần 4: toàn bộ	
Sung huyết	2: chỉ sụn phễu 4: lan tỏa	
Phù nề dây thanh	1: nhẹ, 2: vừa 3: nặng, 4: dạng polyp	
Phù nề thanh quản lan tỏa	1: nhẹ; 2 : vừa 3: nặng; 4: rất nặng	

acid đã biểu lộ các cytokin tiền viêm cho thấy có liên quan mật thiết với viêm thanh quản do trào ngược pepsin mà không phải do nguồn gốc acid từ dạ dày<sup>(17)</sup>. Tác giả Nikki và cộng sự khi nuôi cấy mô hầu họng thanh quản của những bệnh nhân có chẩn đoán GERD rõ với pepsin trong môi trường không acid thì nhận thấy pepsin được nhập bào bằng một cơ chế không rõ (qua trung gian thụ thể) gây tổn thương ti thể và thay đổi biểu hiện một số gen không hồi phục qua cơ chế gây độc tế bào và stress oxy hóa<sup>(17,22)</sup>. Ở những bệnh nhân GERD có biểu hiện này, 60% không đáp ứng với điều trị ức chế toan với PPI thông thường. Vì vậy, các tác giả nhấn mạnh cần có những nghiên cứu về thuốc mới trung hòa hoạt tính của pepsin trong thời gian tới<sup>(23)</sup>.

Hình ảnh trên nội soi	Điểm số	Đánh giá
Phì đại mép sau	1: nhẹ; 2: vừa 3: nặng; 4: rất nặng	
Mô hạt thành sau họng	0: không 2: có	
Dịch nhầy đặc thượng thanh môn	0: không; 2: có	
Tổng điểm		

Bảng điểm trào ngược qua thăm khám được đề nghị bởi Belafski và cộng sự năm 2001<sup>(2)</sup>, khi điểm số trên 7 là bất thường. Tuy nhiên, hạn chế của bảng điểm là phụ thuộc vào người nội soi và có độ chuyên biệt thấp. Oelschlager cho thấy 83% bệnh nhân có RFS > 7 điểm có thay đổi pH thực quản bất thường và đáp ứng với điều trị chống trào ngược so với 44% nhóm nội soi không thấy tổn thương<sup>(24)</sup>.

Sử dụng 2 bảng điểm RSI và RFS đánh giá trên 1044 bệnh nhân nghi ngờ có LPR trước và sau điều trị với pantoprazole liều 40 – 80 mg trong 8 tuần, sau 20 tháng, các tác giả nhận thấy có sự giảm rõ rệt điểm RSI và RFS so với trước điều trị (RSI giảm từ 12 xuống 9, và RFS từ 16 xuống 10,  $p < 0,001$ )<sup>(24)</sup>. Như vậy việc chẩn đoán và điều trị thử chống trào ngược ở những bệnh nhân nghi ngờ LPR khi sử dụng 2 công cụ trên trở nên đơn giản và hiệu quả khi mà vẫn chưa có tiêu chuẩn vàng để xác định trào ngược họng thanh quản.

Các biểu hiện trào ngược họng thanh quản trên nội soi thanh quản:



**Hình 3:** Polyp dây thanh phai ở một bệnh nhân LPR gây ảnh hưởng giọng nói.



**Hình 4:** Thanh quản phù nề và loét nồng ở trên sụn phiến và bên trong sụn phiến ở một bệnh nhân LPR.



**Hình 5:** Thanh quản phù nề và loét nồng ở trên sụn phiến và bên trong sụn phiến ở một bệnh nhân LPR

#### Hội chứng hen liên quan trào ngược (Reflux Asthma syndrome).

Khoảng 80 triệu người Mỹ bị hen phế quản và khi nghiên cứu cho thấy 80% liên quan đến trào ngược dạ dày thực quản qua triệu chứng điển hình và thay đổi acid thực quản. Đáp ứng viêm liên quan đến yếu tố nội sinh (dịch, acid, pepsin, mật) gây kích thích co thắt phế quản. Điều này được giải thích do cùng nguồn gốc mô phôi của cây khí phế quản và thực quản<sup>(2)</sup>. Acid bắc co chẽ hút trực tiếp vào phổi do trào ngược hay gián tiếp qua kích thích trung gian thần kinh, trung khu thần kinh kiểm soát bằng hoạt hóa cây khí phế quản.

Như vậy GERD gây kích phát con hen có thể qua cơ chế trực tiếp hít các chất nội sinh gây viêm hoặc qua cơ chế gián tiếp thông qua phản xạ thần kinh hoặc cả hai. Hơn thế, một số thuốc điều trị Hen làm nặng hơn tình trạng trào ngược do làm yếu trương lực cơ thắt thực quản (kích thích  $\beta_2$ , theopholine, corticoid) hoặc do gia tăng áp lực âm trong lồng ngực khi con hen khởi phát. Do vậy, cần nghi ngờ trào ngược ở bệnh nhân Hen khi trào ngược khởi phát trước hen hoặc đã có triệu chứng GERD lúc nhỏ, hen xuất hiện ở người lớn mà không có tiền sử lúc nhỏ, không có yếu tố dị ứng với dị nguyên, môi trường, đáp ứng với điều trị dãn phế quản kém, trào ngược xuất hiện sau bữa ăn thịnh soạn, uống nhiều rượu, nước có gaz, hoặc trào ngược khi nằm<sup>(14)</sup>.

Năm 2013, Ossur Igli<sup>(7)</sup> đã chứng minh lý thuyết trào ngược ở bệnh nhân Hen bằng một thử nghiệm xuất xác: đầu tiên ông phát hiện huyết thanh bệnh nhân Hen liên quan trào ngược không tăng Protein eosinophil mà tăng neutrophil lập ra giả thuyết do quá trình viêm (không do tăng mẫn cảm, dị ứng). Khi hút dịch phế quản những bệnh nhân này khảo sát ông thấy có sự xuất hiện của pepsin, acid mật và một số hóa chất trung gian gây viêm, hút đàm của những bệnh nhân này cũng có sự hiện diện acid, mật, Interleukin 6, Isopropane, pepsin, riêng hợp chất P tăng từ 50 - 100 lần hơn ở những bệnh nhân Hen không do trào ngược. Có sự liên quan giữa nồng độ tachykinin P và pH thực quản 24 giờ. Tăng nồng độ tachykinin P làm tăng nhạy cảm đường thở. Sự phát hiện ra pepsin trong đàm bệnh nhân có trào ngược là yếu tố tiên lượng kém trong ghép phổi. Vì vậy điều trị chống trào ngược ở những bệnh nhân ghép phổi có trào ngược đưa lại kết quả tốt<sup>(8)</sup>. Giả thuyết trào ngược thông qua cơ chế thần kinh do cùng nguồn gốc mô phổi giữa thực quản và côn phế quản một lần nữa cũng được khẳng định khi vào năm 2011, tác giả Yue và cộng sự<sup>(30)</sup> sinh thiết niêm mạc thực quản của bệnh nhân GERD có sự gia tăng rõ rệt số lượng masto bào ( $7,23 \pm 2,41$  tế

bào/ quang tròn) ở nhóm có trào ngược so với ( $3,79 \pm 1,67$ ) ở nhóm chứng

Mặc dù tần suất GERD ở bệnh nhân Hen khoảng 59,2% nhưng khoảng 33% không có triệu chứng điển hình có thể phát hiện qua đo pH thực quản 24 giờ. Meier và cộng sự cho thấy 50% bệnh nhân Hen liên quan trào ngược có bắt thường pH thực quản<sup>(25)</sup>. Với thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng sử dụng Omeprazole 20mg hai lần 1 ngày trong 6 tuần, hơn 20% bệnh nhân Hen có tăng FEV1. Sau 3 tháng điều trị GERD, bệnh nhân giảm hơn 20% lưu lượng đỉnh thì thở ra và giảm triệu chứng hen hon 20% bệnh nhân<sup>(14)</sup>. Kiljander khi sử dụng esomeprazole 40 mg hai lần/ ngày trong 4 tháng cho thấy cải thiện rõ rệt PEF và triệu chứng về đêm của bệnh nhân Hen liên quan GERD<sup>(20)</sup>. Sontag và cộng sự sau 2 năm thực hiện phẫu thuật Nissel tạo nếp gáy đáy vị 75% bệnh nhân có cải thiện triệu chứng về đêm so với 9,1% ở nhóm trị liệu với kháng H2 và 4,1% ở nhóm chứng không điều trị. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu khác cho thấy điều trị PPI không cải thiện được chức năng phổi và triệu chứng hô hấp về đêm nên vai trò của PPI vẫn còn đang bàn cãi.

### Ho mẫn tính

Ho mẫn tính được xem là một chẩn đoán loại trừ. Theo thống kê ở Mỹ 2012, ho mẫn tính do nguyên nhân trào ngược dạ dày thực quản đứng thứ 3 sau Hội chứng chảy dịch lỗ mũi sau (PNDS) và hen, và cả 3 nguyên nhân chiếm 86% nguyên nhân gây ho mẫn tính<sup>(3,14)</sup>. Thời gian để xác định Ho mẫn tính là 8 tuần theo Hội nghiên cứu về lồng ngực Mỹ (American College of Chest Physicains). Theo Irwin<sup>(4)</sup>, nghĩ đến ho liên quan trào ngược sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác như hội chứng chảy dịch lỗ mũi sau (PNDS), hen, lao, viêm phế quản, viêm phế quản tăng eosinophil, ho do bệnh lý tim mạch, k phổi, bệnh phổi mờ kẽ, sarcoidosis, không dùng ức chế men chuyển, không hút thuốc lá, Xq phổi bình thường, khởi phát ho sau gắng sức, ho sau một bữa ăn thịnh soạn và ho sau khi đi tắm. Tần suất ho mẫn tính liên quan trào ngược đang có sự gia

tăng trong những năm gần đây từ 10% (1981) đến 21% (1990) và vượt 36% (1998)<sup>(4)</sup>.

Trào ngược gây ho do hít chất tiết từ dạ dày, kích thích phản xạ từ dây phế quản- thực quản, hoặc tăng nhạy đường thở với kích thích nội sinh. Tất cả các kích thích chất tiết, dị vật, nhiễm virus, độc tố trực tiếp hay gián tiếp đều kích thích đường dẫn truyền dẫn về trung tâm điều hành ở hành não.

Chẩn đoán ho mãn tính là một chẩn đoán loại trừ, sau khi đã tìm các nguyên nhân gây ho khác, đặc biệt là ở vùng dịch tễ nhiễm lao cao như ở nước ta. Cận lâm sàng hướng tới khi soi dạ dày thực quản có tổn thương trào ngược, 31% có bất thường pH thực quản và chẩn đoán (+) lên tới 79% khi phối hợp pH thực quản 24 giờ với thử nghiệm uống baryt cản quang. Ngoài ra bảng chỉ số triệu chứng trào ngược (RSI) và bảng điểm số trào ngược (RFS) cũng giúp nhiều cho chẩn đoán.

Để điều trị Ho mãn tính, các nhà khoa học sử dụng PPI 2 lần trong ngày hơn 4 tuần nhưng chỉ 79% có đáp ứng. Một số nghiên cứu khác cho thấy vai trò của phẫu thuật tạo nếp gấp đáy vị ở những bệnh nhân Ho mãn tính có triệu chứng trào ngược điển hình (ø tró, ø nóng)<sup>(1,10)</sup>. Gần đây, “sensory neuropathic cough”, hay Ho liên quan thần kinh được nhắc đến khá nhiều, chiếm 31% các trường hợp ho mãn tính<sup>(14,19)</sup>. Ho xuất hiện đột ngột, kích phát bởi stress, gắng sức, hay bởi bữa ăn. Ho thường đi kèm với các triệu chứng khác như cháy mũi, co thắt thanh quản, ói, có thể gây ngất đột ngột. Lee và cộng sự chứng minh Ho liên quan thần kinh là do tăng nhạy cảm thần kinh vùng họng nên đáp ứng tốt với điều trị chống động kinh hoặc chống trầm cảm ba vòng<sup>(15)</sup>. Nghiên cứu cho thấy ho mãn tính và ho liên quan thần kinh có thể đáp ứng với các thuốc làm giảm phóng thích chất trung gian thần kinh như Glutamate, noradrenaline, hợp chất P với liều lượng như sau: Amitriptyline (10 mg/ngày); Gabapentin (100 - 900 mg/ngày), Pregabalin (150 mg hai lần một ngày).

### Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính

Có rất ít nghiên cứu về trào ngược dạ dày thực quản ở bệnh nhân COPD. Tuy nhiên khi điều trị GERD, thuyên giảm các đợt kịch phát của COPD mới gây sự chú ý cho các nhà lâm sàng học. Một nghiên cứu trên 2.138 bệnh nhân COPD giai đoạn từ 2 đến 4 về số đợt kịch phát và độ nặng, các tác giả nhận thấy GER là yếu tố tiên lượng độc lập về số đợt kịch phát của COPD, các yếu tố khác gồm có: mức độ nặng của bệnh (biểu hiện qua FEV1), số cơn kịch phát trước đây, mức sống thấp, và gia tăng bạch cầu đa nhân trung tính<sup>(11)</sup>. Theo Annemarie và cộng sự, tần suất GERD ở bệnh nhân COPD thay đổi từ 17- 78%, tuổi > 65, BMI>25, giới nữ là một số yếu tố nguy cơ<sup>(2)</sup>. Điều trị COPD với theophylline và thuốc dẫn phế quản có thể làm nặng hơn tình trạng trào ngược. Ở bệnh nhân COPD, tần suất trào ngược ở thực quản đoạn gần và đoạn xa cao hơn 5 lần so với dân số không mắc bệnh. GERD làm nặng hơn các đợt kịch phát của COPD đặc biệt ở bệnh nhân có hút thuốc lá nhiều. Tuy nhiên, cần nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và có nhóm đối chứng khi nghiên cứu về chẩn đoán và điều trị GERD ở bệnh nhân COPD.

### Hội chứng ngưng thở lúc ngủ

Co chẽ chính được đề nghị đối với GERD ở bệnh nhân có hội chứng ngưng thở lúc ngủ là do giảm trương lực cơ thắt thực quản dưới và tổn thương tổng xuất của dạ dày. Giảm trương lực cơ thắt thực quản dưới chiếm 63 - 74% bệnh nhân có trào ngược. Giấc ngủ làm tăng ngưỡng kích thích trong thời kỳ thư giãn cơ thắt thực quản dưới và giảm nhu động dạ dày làm giảm tổng xuất dạ dày, vì vậy trào ngược thường xuất hiện vào giấc ngủ. Nghiên cứu cho thấy có 81% bệnh nhân trào ngược có liên quan đến OSA. Béo phì, rượu và tuổi trên 60 là những yếu tố liên quan trên các bệnh nhân này<sup>(2)</sup>. Rượu là giảm trương lực cơ thắt thực quản dưới, giảm trương lực cơ đường thở trên và tạo điều kiện khởi phát ngưng thở nửa đêm. Rối loạn giấc ngủ liên quan trào ngược (sleep related GER) là yếu tố nguy cơ phát triển viêm thực quản, thực quản Barrett và

ung thư thực quản. Điều trị PPI, thay đổi lối sống và thở CPAP cho những bệnh nhân OSA sẽ cải thiện triệu chứng GERD và những rối loạn giấc ngủ liên quan trào ngược.

### Bệnh phổi mô kẽ

Bệnh phổi mô kẽ là thuật ngữ lâm sàng để chỉ một nhóm bệnh cấp hoặc mãn tính do nhiều nguyên nhân gây bất thường nhu mô phổi ở nhiều mức độ xơ phổi khác nhau. Gần đây, nhiều báo cáo cho rằng xơ phổi vô căn (Idiopathic pulmonary fibrosis IPF) có liên quan đến GERD dựa trên cơ sở: điều trị kháng trào ngược làm tăng thời gian sống còn của bệnh nhân IPF, có trào ngược rõ ở bệnh nhân xơ cứng bì kèm IPF, và biểu hiện trào ngược ở những bệnh nhân bệnh mô liên kết ở mức độ khác nhau. Hít các vi chất tiết từ dạ dày ở vùng hầu họng được xem là cơ chế chính gây IPF. Mays và cộng sự cho thấy 54% bệnh nhân có trào ngược ở nhóm IPF (nhóm chứng chỉ có 8%). Eh Serag và Sonelberg chứng minh tần suất viêm xoang, viêm thanh quản, rối loạn về chức năng hô hấp ở nhóm có trào ngược cao hơn nhiều so với nhóm chứng không có GERD. Viêm thực quản và chít hẹp thực quản cao hơn nhiều ở nhóm IPF với OR là 1,36. Raiha và cộng sự báo cáo nguy cơ xơ phổi vô căn ở bệnh nhân có tổng thời gian trào ngược > 10% cao hơn 8,7 lần so với nhóm < 10%. Bên cạnh đó, 70% bệnh nhân lượng giá trước ghép phổi có biểu hiện trào ngược. Sau ghép phổi, trào ngược cũng là yếu tố nguy cơ độc lập của thải ghép do trào ngược acid, dịch vị làm tổn thương niêm mạc đường thở, tăng nhạy với kích thích, nhiễm trùng kích hoạt cơ chế thải ghép. Điều trị chọn lựa bao gồm PPI và phẫu thuật tạo nếp gấp đáy vị. Azithromicine cũng là một thuốc được chọn lựa nhiều hiện nay ở người sau ghép phổi do hiệu quả trong bronchiolitis obtiteran syndrome (BOS) qua sinh thiết phổi.

### ĐIỀU TRỊ

Khuyến cáo về điều trị biểu hiện ngoài đường tiêu hóa của Bệnh Trào ngược Dạ dày thực quản theo Hội tiêu hóa Mỹ 2013<sup>(23)</sup>:

Trào ngược dạ dày thực quản có thể xem là một yếu tố tiềm ẩn trong hen, ho mãn tính, viêm thanh quản. Cần xem xét cẩn thận những nguyên nhân không do trào ngược có thể có ở những bệnh nhân này (Khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng trung bình),

Chẩn đoán viêm họng- thanh quản do trào ngược không chỉ đơn độc dựa vào nội soi thanh quản (khuyến cáo mạnh, bằng chứng trung bình),

Điều trị thử bằng PPI được khuyến cáo cho những bệnh nhân có triệu chứng ngoài thực quản mà đồng thời cũng có triệu chứng điển hình (Khuyến cáo mạnh, mức độ chứng có thấp),

Nội soi tiêu hóa trên không được khuyến cáo để chẩn đoán Bệnh trào ngược dạ dày thực quản liên quan Hen, Ho mãn tính, và Viêm thanh quản (Khuyến cáo mạnh, mức chứng có thấp),

Đo pH thực quản cần xem xét trước khi điều trị thử bằng PPI ở bệnh nhân có triệu chứng ngoài thực quản khi không có triệu chứng điển hình bệnh trào ngược (tùy thuộc vào điều kiện, mức chứng có thấp),

Những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thử bằng PPI cần được làm thêm xét nghiệm chẩn đoán và cân nhắc xếp vào nhóm GERD kháng trị bên dưới (tùy thuộc vào điều kiện, mức chứng có thấp).

Phẫu thuật không được khuyến cáo đối với bệnh nhân có biểu hiện trào ngược ngoài thực quản không đáp ứng với ức chế bom proton. (khuyến cáo mạnh, mức chứng có trung bình).

Theo các hướng dẫn mới về GERD kháng trị 2018<sup>(8,25)</sup> và khuyến cáo của Hội Tiêu Hóa Châu Á- Thái Bình Dương 2016, trong các nguyên nhân GERD kháng trị cần xem xét đến trào ngược không do acid, có thể do acid yếu, dịch vị hoặc pepsin. Điều này rất quan trọng trong theo dõi và có phác đồ điều trị chuyên biệt trên từng bệnh nhân, đặc biệt là ở những bệnh nhân có biểu hiện trào ngược ngoài thực quản.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adhami TGJ, Richter JE et al (2004), "The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model". *Am J Gastroenterol*, 99, pp. 2098- 106.
2. Annemarie L Lee RSG (2015), "Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks". *International Journal of COPD*, pp. 1935- 1945.
3. Belafsky PC (2001), "The validity and reliability of the reflux finding score (RFS)". *Laryngoscope*, 111(8), pp. 1313-7.
4. Cobeta I, Mora E et al (2013), "The Role of the Larynx in Chronic Cough". *Acta otolaryngologica esp*, 64(5), pp. 363- 368.
5. Cohen JT, Fliss DM, (2005), "The reflux symptom index—a clinical tool for the diagnosis of laryngopharyngeal reflux", *Harefuah*; 144(12): 826-912.
6. Elif Saritas Yusel MFV (2012), "New Developments in Extraesophageal Reflux Disease". *Gastro and hepatol*, 8 (9), pp. 590- 599.
7. Emilson OI et al (2013), "Biomarkers for gastroesophageal reflux in respiratory disease". *Gastroenterol res pract*, (14086).
8. Fass R (2018), "Uptodate (2018)" Approach to the refractory gastroesophageal reflux disease in adults. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-refractory-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults>.
9. Fisichella PM, Loweryetal E (2012), "Pulmonary immune changes early after laparoscopic antireflux surgery in lung transplant patients with gastroesophageal reflux disease". *Journal of Surgical Research*, 177 (2), pp. 65- 73
10. Francis DO, Slaughter JC et al (2011), "Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux". *Laryngoscope*, 121, pp. 1902- 9.
11. Gallup Organization National Survey (1988), "Heartburn across America. Princeton," NJ: Gallup Organization, Abstract.
12. Habermann W, Neumann K (2012), "Reflux symptom index and reflux finding score in otolaryngologic practice", *J Voice*, 26(3): 26-28.
13. Hertzberg JI (2013), "Gastrointestinal disorder, asthma, obesity, infection", *American Journal of Gastroenterology*
14. Hom C, Vaezi MF (2013), "Extra-Esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Treatment". *Springer International Publishing Switzerland DOI 10.1007/s40265-013-0101-8*.
15. Hurst JR et al (2010), "Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease", *N Engl J Med*, 363, pp. 1128- 38.
16. Irwin RS (2006), "Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines". *Chest*, 129, pp. 80S- 94S.
17. Johnston N, Wells CW; Samuels TL, Blumin JH et al (2010). "Rationale for Targeting Pepsin in the Treatment of Reflux Disease", *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 119 (8), pp. 547 - 558.
18. Kahrilas P, Dent J, Jones R et al (2006), (The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus," *Am J Gastroenterol*, 101, pp. 1900-1920.
19. Keith C, Mayer GR (2013), "Chronic cough and vocal cord dysfunction: The role of GER, Gastroesophageal Reflux Disease and the Lung", *Humana Press*, Springer.
20. Kiljander TO, Field SK et al (2006), ".Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial". *Am J Respir Crit Care Med*, 173, pp. 1091 - 7.
21. Koufman JA, Casiano RR et al (2002), "Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery", *Otolaryngology- Head and neck surgery*, 1(127), pp. 32 - 38.
22. Lai YC et al (2008), "Laryngopharyngeal reflux in patients with reflux esophagitis". *World journal of gastroenterology*, 14 (28), pp. 4523-4528.
23. Locke GR, Fett SL et al (1997), " Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota". *Gastroenterology*, pp. 112- 1448.
24. Meier JHMP, Purja M (1994), "Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double-blind, placebo-controlled crossover study", *Dig Dis Sci*, 39, pp. 2127- 33.
25. Mermelstein J et al (2018), "Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions". *Clinical and experimental Gastroenterology*, pp. 119- 134.
26. Oelschlager BK, Oleynikov D, Pope CE, Pellegrini CA et al (2002), "Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux", *J Gastrointest Surg*, 6, pp. 189- 194.
27. Sidhwa F; Moore A; Alligood E et al (2017), "Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease", *Annals of Surgery*, 265 (1), pp. 63- 67.
28. Tina L, Samuels NJ (2009), "Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux". *Otolaryngology Head neck surgery*, 141 (5), pp. 559- 63.
29. Tống Thị Minh Thuong (2016), "Đặc điểm bệnh trào ngược dạ dày thực quản có biểu hiện ở vùng họng thanh quản," VNAGE, *Hội Khoa học Tiêu Hóá Việt Nam*, pp. 2837- 2850.
30. Yua Y, Dinga X, Wang Q, Xia L et al (2011), "Alterations of Mast Cells in the Esophageal Mucosa of the Patients With Non-Erosive Reflux Disease," *Gastroenterology Research*, 4(2), pp. 70- 75.

Ngày nhận bài báo:

15/06/2018

Ngày bài báo được đăng:

10/11/2018