

Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор

И.Б. Анготева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, angotova@mail.ru

А.К. Айларов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9805-8566>, dr.ailarov@yandex.ru

С.Я. Косяков¹, <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>, serkosykov@yandex.ru

И.Д. Лоранская¹, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>, gastromapo@yandex.ru

Е.Е. Румянцева², <https://orcid.org/0000-0002-0923-8424>, rum_e@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Андромед-клиника; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42, оф. 321

Резюме

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) является актуальной, современной проблемой для практики лор-врача, так как большинство жалоб приводит пациента в первую очередь к оториноларингологу. ЛФР – это внепищеводное проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которое приводит к рецидивирующему течению симптомов, возникающих в результате непосредственного действия желудочного содержимого на слизистую оболочку гортаноглотки при попадании через верхний пищеводный сфинктер, а также снижению качества жизни. Пациенты с ЛФР составляют от 4 до 10% амбулаторных пациентов, посещающих лор-врача. Основная проблема при установлении диагноза ЛФР связана с отсутствием золотого стандарта диагностики, которая может привести к назначению неправильного, неэффективного лечения. Существуют значительные разногласия по поводу подходящего способа диагностики ЛФР. К методам диагностики ГЭРБ, проводимой гастроэнтерологами, относятся: оценка жалоб, сбор анамнеза, эзофагогастродуоденоскопия, внутрипищеводная рН-метрия, манометрия пищевода, импеданс-рН-метрия с размещением двух зондов – в пищеводе и глотке, рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием, желудочно-пищеводная скintiграфия, ультразвуковое исследование брюшной полости, а также определение пепсина в слюне. Но остается открытым вопрос: позволяют ли все эти методы исследования установить наличие ЛФР. Интерпретация существующих исследований затруднена из-за неопределенных диагностических критериев ЛФР, различных показателей ответа на лечебные мероприятия и значительного эффекта лечения плацебо. Поэтому методы диагностики ЛФР требуют дальнейшего изучения и разработки.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, эзофагогастродуоденоскопия, 24-часовая рН-метрия, манометрия, пепсин

Для цитирования: Анготева И.Б., Айларов А.К., Косяков С.Я., Лоранская И.Д., Румянцева Е.Е. Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор. *Медицинский совет*. 2021;(15):48–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-48-57>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laryngopharyngeal reflux diagnostics: review article

Irina B. Angotova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6247-619X>, angotova@mail.ru

Anatoliy K. Aylarov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9805-8566>, dr.ailarov@yandex.ru

Sergey Ya. Kosyakov¹, <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>, serkosykov@yandex.ru

Irina D. Loranskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>, gastromapo@yandex.ru

Elena E. Rumyantseva², <https://orcid.org/0000-0002-0923-8424>, rum_e@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Andromed-Clinic; 42, 321 Office, Gogol St., Novosibirsk, 630005, Russia

Abstract

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is an actual, modern problem for the practice of an ENT doctor, because majority of complaints lead the patient, first of all, to an otorhinolaryngologist. LPR is an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD), which leads to a recurrent course of symptoms resulting from the direct action of gastric contents on the mucous membrane of the laryngopharynx when ingested through the upper esophageal sphincter, as well as a decrease in the quality of life. Patients with LPR represent 4% to 10% of outpatients visiting an ENT physician. The main problem of diagnosing of LPR is that there are not any exact researches for this disease, such as PCR-test or biopsy. GERD diagnostic methods performed by gastroenterologists include: assessment of complaints, esophagogastroduodenoscopy (EGDS), intraesophageal pH-metry, esophageal manometry, impedance-pH-metry with the placement of 2 probes in the esophagus and pharynx, gastrointestinal fluoroscopy (GI) with barium, gastroesophageal scintigraphy, abdominal ultrasound (abdominal ultrasound), and pepsin test. All these tests are widely using for diagnosis and sometimes helps us. But the question remains: do all these research methods allow to establish the presence of LPR? Interpretation of existing studies is difficult due to the ambiguous diagnostic criteria for LPR, varying rates of response to treatment, and the significant effect of placebo treatment. Therefore, diagnostic methods for LPR require further study and development.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, esophagogastroduodenoscopy, 24-hour pH-metry, manometry, pepsin

For citation: Angotoeva I.B., Aylarov A.K., Kosyakov S.Ya., Loranskaya I.D., Rumyantseva E.E. Laryngopharyngeal reflux diagnostics: review article. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):48–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-48-57>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) – одно из самых распространенных заболеваний в практике врача-оториноларинголога. Под термином ЛФР понимают воспалительное заболевание гортани и глотки, которое вызывается забросом содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки через нижний пищеводный сфинктер, пищевод и верхний пищеводный сфинктер в глотку и гортань. ЛФР рассматривается в качестве внепищеводного проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и приводит к рецидивирующему течению симптомов, которые возникают в результате непосредственного действия желудочного содержимого на слизистую оболочку гортаноглотки при попадании через верхний пищеводный сфинктер [1, 2]. ЛФР является довольно распространенной проблемой среди амбулаторных пациентов и может поражать от 4 до 10% амбулаторных пациентов, посещающих лор-врача [3], до 75% пациентов с рефрактерными симптомами со стороны лор-органов [4]. Пациенты предъявляют следующие жалобы: осиплость, ощущение комка или чувство инородного тела в горле, откашливание, дисфагию, кашель, боль в горле и чрезмерное выделение мокроты [5]. Также наблюдается снижение качества жизни. Исследования с использованием опросников SF-36 (The Short Form-36 Health Survey) и GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) показывают, что у пациентов с ЛФР значительно снижено качество жизни. При консервативном лечении ЛФР большинство показателей SF-36 улучшаются через 12 нед. после начала применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [6]. Сравнительный анализ показателей по опроснику GSRS также продемонстрировал положительные изменения.

Однако классические симптомы ГЭРБ, такие как изжога, отрыжка, боль за грудиной, редко беспокоят этих пациентов. ГЭРБ – безобидное заболевание. У таких пациентов возникают стриктуры пищевода, пищевод Баретта и аденокарцинома пищевода [7]. Кроме ЛФР встречаются и другие внепищеводные проявления ГЭРБ. К ним относятся: легочный синдром (постоянный кашель, рецидивирующие пневмонии, хронический бронхит, рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма (состояние, при котором приступы возникают вследствие попадания желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева, а также происходит раздражение пищевода и, как следствие, возникает рефлекторный спазм бронхов)); стоматологический синдром (кариес зубов, афтозный стоматит, глоссит, гингивит) и проявления со стороны

сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, аритмия, тахикардия) [3].

Симптомы ЛФР появляются в результате действия двух механизмов. Прямой механизм включает раздражение слизистой оболочки гортани рефлюксом из-за воздействия на ткани желудочного содержимого, которое содержит соляную кислоту, пепсин и желчные кислоты. Косвенный механизм включает раздражение других структур, чаще всего нижнего отдела пищевода, рефлюктом, который не достигает тканей гортани. Это раздражение вызывает гортанные рефлексy, которые затем вызывают симптомы раздражения вагуса (хронический кашель, астматические симптомы, бронхоспазм). Независимо от пути механизма такие факторы, как тонус покоя верхнего и нижнего сфинктеров пищевода, а также продолжительность и величина повышения внутрибрюшного давления, важны для создания рефлюктом.

Несмотря на то что влияние содержимого желудка является общим как для ЛФР, так и для ГЭРБ, существует много различий, что делает ЛФР отдельной клинической единицей. К классическим симптомам ГЭРБ относятся изжога, боль в груди и отрыжка. Причем изжога наблюдается менее чем у 40% пациентов с ЛФР. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у большинства пациентов с ГЭРБ наблюдаются признаки эзофагита [3], чего нельзя сказать о пациентах с ЛФР – лишь у 25% пациентов наблюдается эзофагит [3]. Считается, что ГЭРБ в первую очередь связана с дисфункцией нижнего сфинктера пищевода и возникает в основном в положении лежа. Напротив, у пациентов с ЛФР прежде всего наблюдается дисфункция верхнего сфинктера пищевода, которая в основном возникает в вертикальном положении, чаще во время физических нагрузок (например, наклоны, упражнения) [3, 8]. Есть предположения, что частота нарушения моторики пищевода при ЛФР ниже, чем при ГЭРБ [9].

Для появления симптомов ЛФР необходимо гораздо меньшее количество воздействий желудочного содержимого, чем при ГЭРБ. [10]. Исследование на свиньях *in vitro* продемонстрировало, что пепсин сохраняет свою повреждающую активность до pH, равного 6. Это означает, что когда гортань подвергается воздействию пепсина после эпизода рефлюкса, это способствует продолжению повреждения эпителия еще долгое время после того, как поверхность уже очистилась. При проведении двойной pH-метрии положительными тестами на рефлюкс считаются падение pH-среды ниже 4, слизистая оболочка гортани повреждается при значении pH выше 4. Поэтому важно понимать, что между состоянием эпителия и физиологией пищевода и гортани есть существенные отличия.

чия [11, 12]: у гортани отсутствует возможность производить перистальтические движения для своевременного избавления от содержимого желудка, как у пищевода, что позволяет кислоте и пепсину оставаться на месте дольше, вызывая дальнейшее раздражение. Эпителий гортани тонкий и по своей природе плохо приспособлен для борьбы с едкими химическими повреждениями от пепсина и кислоты [11]. К примеру, в пищеводе находится карбоангидраза, которая является фундаментально важным ферментом в регуляции pH и транспорте углекислого газа. Ее основная функция – катализировать гидратацию углекислого газа с образованием бикарбоната, который нейтрализует соляную кислоту. Карбоангидраза может обеспечивать защиту слизистой оболочки в виде ионов бикарбоната. Активный насос перекачивает бикарбонат во внеклеточное пространство пищевода, где он нейтрализует рефлюксную соляную кислоту ферментом. В выше-расположенной гортани подобные защитные механизмы отсутствуют [11], и даже один эпизод рефлюкса в глотку может вызвать симптомы ЛФР.

Поэтому для пищевода и гортани существуют разные значения верхнего предела нормы. Для пищевода нормой считается до 50 случаев рефлюкса в день, а для гортани более 4 случаев рефлюкса не является нормой. При экспериментальном местном нанесении кислоты на слизистые оболочки гортани три раза в неделю выявлены видимые повреждения [3].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Основная проблема при установлении диагноза ЛФР связана с отсутствием золотого стандарта диагностики, которая может привести к назначению неправильного, неэффективного лечения. Как показывает практика, при боли в горле различной этиологии часто назначаются системные антибиотики без показаний. Так, авторы одного из исследований, проанализировав данные амбулаторных карт 1333 больных (493 мужчины и 840 женщин в возрасте от 16 до 76 лет) с болями в горле в семи городах России, доказали, что при амбулаторном лечении таких пациентов практически всегда назначаются антибиотики: причем почти в половине случаев используется ампициллин, далее по частоте применения следуют эритромицин, ципрофлоксацин, доксициклин, амоксициллин, mideкамицин и ампициллин/оксациллин [13]. Существуют значительные разногласия по поводу подходящего способа диагностики ЛФР, и нет теста, который был бы одновременно простым в выполнении и высоконадежным.

К методам диагностики ГЭРБ, проводимым гастроэнтерологами, относятся: оценка жалоб, сбор анамнеза, ЭГДС, внутрипищеводная pH-метрия, манометрия пищевода, импеданс-pH-метрия с размещением двух зондов – в пищеводе и глотке, рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием, желудочно-пищеводная сцинтиграфия, ультразвуковое исследование брюшной полости [14], а также исследование пепсина [15, 16]. Но остается открытым вопрос: позволяют ли все эти методы исследования установить наличие ЛФР.

Эзофагогастродуоденоскопия

Самым распространенным методом диагностики ГЭРБ считается ЭГДС, которая является основой диагностики повреждений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта [17]. По данным лос-анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита существует 4 степени эзофагита, такие как:

А – одно или более поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки;

В – одно или более поражение слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки;

С – поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода;

Д – поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода [8].

Однако лос-анджелесская классификация исключает минимальные изменения слизистой оболочки, которые могут возникнуть при рефлюксе желудочного содержимого в пищевод [18]. Тем более что последний имеет следующие механизмы защиты от желудочного содержимого:

1) предэпителиальный – слой слизи, выстилающий стенку пищевода и препятствующий обратной диффузии ионов водорода [19];

2) эпителиальный – клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы, эпителиальный транспорт Na^+/H^+ , Na^+ -зависимый $\text{Cl}^-/\text{H}^+\text{O}-3$; внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка;

3) постэпителиальный – кровоснабжение слизистой оболочки и кислотно-основное состояние ткани [20–23].

Эти механизмы защиты от желудочного содержимого отсутствуют в других органах и тканях, которые соседствуют с желудочно-кишечным трактом. Возможно, манифестация ГЭРБ проявляется именно внепищеводными симптомами, и пищевод при забросе желудочного содержимого страдает самым последним. У гастроэнтерологов неоспоримым критерием ГЭРБ признан эзофагит, но при ЭГДС обнаруживаются только крупные эрозии, видимые глазом. Поэтому ЭГДС не является надежным методом определения ЛФР.

Микроскопическое исследование

Морфологическим эквивалентом ГЭРБ является пептический эзофагит, представляющий собой реакцию слизистой оболочки пищевода на повреждение соляной кислотой, пепсином, желчными кислотами и имеющий свои гистологические признаки [24]. Гистологическая картина даже при отсутствии макроскопических изменений слизистой оказывается довольно разнообразной. Микроскопическая картина биоптатов пищевода включает признаки пептического эзофагита в виде вакуольной дистрофии клеток, акантоза, утолщения базального слоя, паралитической гиперемии со стазами внутриэпителиальных сосудов, фиброза и диффузной круглоклеточной воспалительной инфильтрации в подэпителиальной основе, гиперплазии темноклеточных лимфоидных фол-

ликулов. Также встречаются варианты с дис-, пара-, гиперкератозом, лейкоплакией, дисплазией клеток, метаплазией Барретта. Гистологические изменения гортани, аналогичные тем, которые наблюдаются при биопсии пищевода у пациентов с ГЭРБ, были обнаружены у пациентов с ЛФР [25]. Эти изменения, признанные маркерами кислотного повреждения пищевода, могут оказаться также полезными в качестве маркеров ЛФР. Но стоит учитывать тот факт, что данные исследования являются трудновыполнимыми.

рН-метрия пищевода

Для подтверждения ГЭРБ гастроэнтерологи используют рН-метрию пищевода. Исследование выполняется с помощью рН-зонда, вводимого трансназально в пищевод больного. Датчик рН устанавливается на 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера и измеряет величину рН в пищеводе в течение 24 ч, рН-зонд подключен к регистрирующему блоку, закрепляемому на поясе больного. Пациент при исследовании ведет нормальный образ жизни и отмечает на клавиатуре регистрирующего блока события и симптомы, потенциально связанные с ГЭРБ: прием пищи, сон, положение стоя или лежа, прием лекарств, появление изжоги, болей в груди и т.п. По истечении 24 ч информация из регистрирующего блока передается на компьютер для автоматической обработки и подготовки заключения.

Проблемы, связанные с применением рН-метрии для выявления ЛФР, включают отсутствие согласия между специалистами в отношении референсных значений рН, количества случаев и затруднений при размещении зонда [26]. Рефлюкс был обнаружен у 16–21% здоровых людей из контрольной группы, что, очевидно, затрудняет интерпретацию данных мониторинга рН. Обсуждается вопрос о пересмотре критериев для положительного теста с рН-метрией, учитывая известную разницу в кислотостойкости слизистой оболочки гортани и пищевода. Одно из исследований показало, что при определении положительного теста при значении $\text{pH} < 5$ (в отличие от нынешнего стандарта $\text{pH} < 4$) ЛФР был обнаружен у 34 из 44 пациентов с симптомами, в то время как с порогом $\text{pH} < 4$ были выявлены лишь 29 пациентов [27]. Помимо основных проблем, также стоит сказать о высокой стоимости данного метода диагностики и его инвазивности, что затрудняет его применение у некоторых групп пациентов.

Метаанализ исследований позволил сделать более благоприятные выводы о полезности рН-метрии верхнего пищеводного сфинктера [28]. Анализ показал, что время воздействия кислоты надежно отличает пациентов с ЛФР от здоровых. Однако чувствительность и специфичность данного исследования не рассчитывались.

Для выявления ЛФР была предложена рН-импедансометрия с двойным расположением зондов – в пищеводе и в глотке. Считается, что необходимо проведение исследования при эндоскопически негативной форме ГЭРБ, при ее атипичных формах для верификации некардиальной боли за грудиной, хроническом кашле [10].

Многими специалистами рН-мониторирование с двумя датчиками считается стандартом для диагностики ЛФР. Но, несмотря на высокую чувствительность и специфичность в определении случаев рефлюкса по сравнению с результатами физикального обследования, в одном из исследований было выявлено, что двойная рН-метрия не может предсказать тяжесть симптомов или признаки рефлюкса у пациентов [29]. Авторы приводят несколько причин отсутствия способности рН-зонда отделять здоровых пациентов от пациентов с ЛФР. Они утверждают, что для того чтобы вызвать ЛФР, необходимо так мало воздействия желудочного содержимого, что оно может не регистрироваться как положительное в течение ограниченного 24-часового исследования, так как такой период тестирования слишком мал для точной оценки состояния пациента. Для данного исследования были отобраны 42 некурящих пациента с одним или несколькими симптомами, указывающими на наличие рефлюкса. У 29 пациентов было более четырех эпизодов ЛФР, а остальные 13 были контрольными субъектами. Оценка симптомов производилась путем умножения степени тяжести на частоту следующих признаков: осиплость, боль и ощущение кома в горле, желание откашляться, кашель, чрезмерное выделение слизи, дисфагия, боль при глотании и изжога. Эндоскопические признаки в гортани включали эритему и отек голосовых складок и черпаловидных хрящей, а также отек межчерпаловидного пространства. В результате оценка симптомов значительно различалась, при этом симптом желания откашляться был интенсивнее, чем остальные. Ни один из симптомов, кроме изжоги, не коррелировал с тяжестью рефлюкса (ларингофарингеального и гастроэзофагеального). Было обнаружено, что у пациентов с более тяжелым ЛФР был более сильный гастроэзофагеальный рефлюкс. Эндоскопические симптомы в гортани в среднем были оценены как легкие и не коррелировали с тяжестью ЛФР. Количество эпизодов ЛФР (за 24 ч) варьировалось от 0 до 40 (среднее количество эпизодов – 10,6).

В другом проспективном исследовании 24-часовой рН-мониторинг не справился со своей задачей среди 27 из 49 пациентов (55%) с симптомами, указывающими на наличие ЛФР [30].

В данный момент исследователями разрабатываются новые зонды, которые могут улучшить чувствительность или облегчить размещение в ротоглотке с помощью менее инвазивных методов [31, 32].

Очевидно, что рН-метрия имеет ряд существенных недостатков: часто отмечаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты, трудности интерпретации, проблемы с размещением зонда, высокая стоимость, анатомические индивидуальные особенности пациентов, которые мешают размещению зондов [33]. Кроме того, диагноз ГЭРБ устанавливается при $\text{pH} < 4$ и количестве рефлюксов не менее 47 [10], в то время как симптомы ЛФР могут возникнуть уже при одном эпизоде заброса желудочного содержимого в гортань и глотку. Поэтому использовать данный метод диагностики для выявления ЛФР мы не можем.

Но самым главным недостатком рН-метрии является невозможность исследовать наличие пепсина на поверхностях слизистой оболочки, а ведь именно этот фермент считается главным повреждающим фактором [34].

Такая возможность есть при использовании системы измерения Restech Dx-pH [35]. Датчик устройства размещается за небным язычком пациента. После чего устройство снимает показания рН два раза в секунду на протяжении 24–48 ч. В течение всего исследования пациент отмечает свою деятельность на данный момент времени (например, прием пищи, сон) нажатием кнопки, как и на российских аналогах устройств для суточной рН-метрии. По завершении исследования данные рН и информация о пациенте загружаются с карты памяти для просмотра, построения графиков и печати. Однако уникальность инструмента Dx-pH при диагностике ЛФР остается спорной из-за неоднозначных данных, получаемых при исследовании, и отсутствия мультипараметрических проспективных исследований для определения пороговых значений. Измерения Dx-pH не показали значительной корреляции ни с одним из существующих методов диагностики рефлюкса [35].

Определение пепсина в слюне

Е. Saritas Yuksel et al. в 2012 г. провели слепое проспективное контролируемое исследование, целью которого явилось определение пепсина в слюне у пациентов с ГЭРБ. В исследовании приняли участие 58 пациентов с ГЭРБ, диагноз которым был поставлен на основании ЭГДС и рН-метрии. Для выявления пепсина использовали специальные тест-полоски. В ходе исследования у большинства пациентов с ГЭРБ в слюне был выявлен пепсин. Авторы пришли к выводу, что иммунологический тест с определением пепсина в слюне у пациентов с ГЭРБ является высокочувствительным (87%) и специфичным (87%) и может заменить дорогостоящие инвазивные методики диагностики [15]. Возможно, что и для скрининга ЛФР применение данной методики является весьма перспективным.

Также в 2017 г. группой ученых из Китая было предложено определение пепсина в слюне в качестве перспективного диагностического биомаркера при ГЭРБ [16]. В исследовании приняли участие 250 пациентов с симптомами, предполагающими наличие ГЭРБ, и 35 предположительно здоровых добровольцев, у которых не было симптомов. Наличие пепсина определяли с помощью прибора Peptest Lateral Flow. Пробы слюны забирали при утреннем пробуждении, после обеда и ужина. Также всем пациентам проводились 24-часовая рН-метрия и эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В итоге исследователи пришли к выводу, что пациенты с ГЭРБ имели более высокую концентрацию пепсина в слюне, чем пациенты без ГЭРБ и добровольцы контрольной группы, не имеющие проблем со здоровьем ($p < 0,001$ для всех). Данный тест имел чувствительность 73% и специфичность 88,3% для диагностики. В образцах слюны, взятых после обеденного приема пищи, собранных при появлении симптомов, концентрация пепсина была еще выше. Из данного исследования можно сделать

вывод, что этот метод диагностики является перспективным инструментом для замены инвазивных способов. В то же время он прост в использовании и недорог.

В 2018 г. было проведено исследование, целью которого было изучить прогностическую ценность определения белка Sep70 и пепсина в слюне совместно с импедансометрией пищевода при диагностике ЛФР [36]. Эти данные позволили бы врачам лучше выявлять пациентов, которым могла быть полезна антирефлюксная хирургия (АРХ). Данное исследование проводилось на пациентах, которым в период с 2013 по 2016 г. была проведена трансназальная эндоскопия с биопсией гортаноглотки и 24-часовой импедансометрией. Исходы АРХ оценивали с помощью опросника индекса симптомов рефлюкса (ИСР). Sep70 и уровни белка пепсина сравнивались у пациентов с симптомами ЛФР и у добровольцев без симптомов, далее анализировались наряду с изменениями качества жизни после АРХ.

В результате из 30 включенных в исследование предполагаемых здоровых добровольцев 23 были исключены из-за аномальных результатов импедансометрии или эндоскопических признаков эзофагита. Семь добровольцев и 105 пациентов с симптомами были включены в группы без симптомов и основную соответственно. По сравнению с группой без симптоматики только экспрессия пепсина была достоверно выше в основной группе: APE+/LPR+ ($p = 0,000$), APE+/LPR– ($p = 0,001$) и APE– ($p = 0,047$). Кроме того, соотношение Sep70/пепсина было достоверно ниже в основной группе: APE+/LPR+ ($p = 0,008$), APE+/LPR– ($p = 0,000$) и APE– ($p = 0,050$), а коэффициент отсечения для диагноза ЛФР был установлен как < 158 . По результатам импедансометрии из 105 пациентов с выраженными симптомами 84 пациентам (80%) была рекомендована АРХ. В течение исследования хирургическое лечение перенесли 48 пациентов (35 – фундопликацию по Ниссену, 7 – LINX, 4 – лапароскопическую парциальную фундопликацию, 2 – эзофагоэктомию). Из них 17 пациентов прошли анкетирование по опроснику ИСР до и после операции. Обнаружено, что улучшение состояния наступило у 15 пациентов (88%), у 2 (12%) симптоматика, наоборот, ухудшилась. Авторы данного исследования приходят к выводу, что выявленное соотношение Sep70/пепсина предположительно может служить дополнительным биомаркером для диагностики ЛФР. Но стоит отметить, что в данном случае выборка довольно мала, и статистически результаты недостоверны, что не позволяет сделать однозначных выводов.

Оценка концентрации эпидермального фактора роста слюны

Так как диагностика ЛФР является нерешенной проблемой, а значит, актуальной, были предложены альтернативные методы диагностики, такие как молекулярная и гистологическая оценки, включая эпидермального фактора роста (ЭФР) слюны слюны, иммунологических маркеров, экспрессии генов слизистой оболочки гортани и гистологических изменений у пациентов с подозрением на ЛФР [37]. Однако данные методы диагностики требуют много времени для получения качественного

результата, не говоря уже о невозможности их проведения без специальных лабораторных условий.

ЭФР участвует в регенерации эпителия после физической или химической травмы. У пациентов с ЛФР были обнаружены более низкие концентрации ЭФР в слюне по сравнению с контрольными пациентами [37]. В дальнейшем авторы исследования проводили повторные измерения. В 2007 г. было проведено проспективное исследование среди 11 женщин и 1 мужчины, средний возраст которых составил 49 лет. По результатам исследования обнаружено, что средняя концентрация ЭФР в слюне до лечения составляла 2867,6 пг/мл, а после лечения – 1588,5 пг/мл. Это различие было статистически значимым ($p = 0,015$) [38]. В 2013 г. образцы слюны были взяты у 20 взрослых с ЛФР до и после 16-недельного курса лечения ИПП и сравнивались с таковой у 12 здоровых людей из контрольной группы. Концентрации ЭФР в слюне определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа. В результате средние концентрации ЭФР в слюне были выше до лечения, чем после него (25 083 против 19 359 пг/мл), однако это различие не было статистически значимым ($p = 0,065$). Средняя концентрация ЭФР в слюне здоровых контрольных субъектов была значительно выше (54 509 пг/мл; $p < 0,0001$). Как до, так и после лечения у пациентов с рефлюкс-ларингитом концентрация ЭФР в слюне ниже, чем у здоровых контрольных субъектов, что свидетельствует о первичном дефиците их защитных механизмов [39]. Исследования продолжаются.

Лабораторные исследования

Увеличение количества естественных клеток-киллеров (NKT), а также уровней антигенпрезентирующей молекулы CD1d и эндогенного гликофосфолипида iGb3 было обнаружено в образцах эпителия гортани пациентов с ЛФР по сравнению с образцами, взятыми у здоровых пациентов [40]. Повышенные уровни iGb3 и CD1d могут стимулировать систему NKT и поддерживать хроническое воспаление.

Путем измерения матричной рибонуклеиновой кислоты после воздействия содержимого желудка на слизистую оболочку гортани были выявлены изменения в экспрессии нескольких генов: трансформирующий фактор роста (TGF) β -1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) 2, фактор раннего ответа на рост (EGR) 1, активирующий фактор транскрипции (ATF) 3, фактор роста соединительной ткани (CTGF), матриксная металлопротеиназа (MMP) 1, MMP-2 и декорин [41]. По-видимому, они зависят от времени воздействия кислоты и пепсина, наиболее значительны в течение первых 60 сек и становятся более серьезными при воздействии комбинации кислоты и пепсина. Различия в экспрессии генов могут отражать разные фенотипы ЛФР [42]. В зависимости от тяжести данного фенотипа можно наблюдать варьирующий лекарственный ответ на применение ИПП. Исследования клеточной культуры *in vitro* с использованием фибробластов гортани показали, что эти и другие гены повышены в присутствии pH, равном 4, 5, и пепсина. Повышенные уровни экспрессии

провоспалительных генов у этих участников могут представлять собой фенотип, при котором симптоматика ухудшается, несмотря на лечение ИПП. Это также может свидетельствовать о том, что данная подгруппа пациентов может нуждаться в еще более длительном лечении ИПП, чем те пациенты, у которых в анамнезе данных препаратов не было. Возможно, повышенное присутствие цитокиновых медиаторов при лечении может также указывать на прогрессирование заболевания, так что различные вредные агенты, т. е. пепсин и желчь, могут способствовать их воспалению.

Шкала рефлюксных признаков и индекс симптомов рефлюкса

Поражение гортани при ЛФР проявляется рефлюкс-индуцированным ларингитом, распространенность которого очень высока [43]. Прежде всего это обусловлено близостью ее расположения к пищеводу. Поэтому в 2001 г. была разработана шкала рефлюксных признаков (ШРП), которая учитывает восемь признаков, видимых при ларингоскопии: отек в подскладочном пространстве, вен-трикулярная облитерация, эритема/гиперемия, отек голосовых складок, диффузный отек гортани, гипертрофия задней комиссуры, гранулемы или грануляции, утолщение эндоларингеальной слизи [44]. ШРП – это метод анализа результатов ларингоскопического обследования, который может использоваться для комплексной оценки при установлении диагноза и динамики лечения. Однако следует учитывать специфичность ларингоскопических находок, так как их оценка с помощью данной шкалы не слишком высока и, предположительно, равна менее 0,70 [45]. В ШРП не включены такие признаки, как воспаление задней стенки глотки, воспаление небных дужек, налет на языке, хотя они диагностируются у значительно-го числа пациентов [46–48].

В 2002 г. авторами, разработавшими ШРП, был также предложен опросник ИСР, который включает 9 симптомов: осиплость, першение, чрезмерное отхаркивание слизи или стекание по задней стенке глотки, дисфагия, кашель после еды или лежа, затрудненное дыхание или эпизоды удушья, мучительный или надсадный кашель, ощущение кома в горле, классические симптомы ГЭРБ (изжога, боль за грудиной, кислая отрыжка) [49]. Каждый симптом ИСР оценивается в течение последнего месяца в баллах от 0 (нет проблем) до 5 (серьезные проблемы). Число баллов более 13 коррелирует с положительным результатом рН-мониторинга. Количественная оценка симптомов при анкетировании опросником ИСР позволяет проследить их динамику при назначенном лечении. Комбинацию ШРП и опросника ИСР использовали для диагностики и мониторинга ответа на терапию ИПП [50, 51]. Наблюдали 40 пациентов с ЛФР (диагноз был поставлен на основании 24-часового рН-мониторинга). Симптоматическую реакцию на терапию ИПП оценивали через 2, 4, и 6 мес. лечения с помощью опросника ИСР. Кроме того, каждому пациенту выполняли трансназальную фиброларингоскопию и оценку симптомов по опроснику ШРП. В результате среднее значение по ИСР на момент начала исследования составляло $19,3 \pm 8,9$

и улучшилось до $13,9 \pm 8,8$ через 2 мес. лечения ($p < 0,05$). Через 4 и 6 мес. никакого дальнейшего значительного улучшения отмечено не было: $13,1 \pm 9,8$ и $12,2 \pm 8,1$ соответственно. Баллы по ШРП на момент начала исследования в среднем были $11,5 \pm 5,2$. Через 2 мес. результат улучшился до $9,4 \pm 4,7$, $7,3 \pm 5,5$ – через 4 мес. и $6,1 \pm 5,2$ – через 6 мес. лечения ($p < 0,05$ с тенденцией) [50].

Исследование 104 тайваньских пациентов с симптомами рефлюкса показало положительную 80%-ю прогностическую ценность теста с ответом на ИПП для установления ЛФР (диагноз был основан на 24-часовом мониторинге pH, ларингоэндоскопических признаках и ШРП) у пациентов, у которых было сочетание следующих факторов риска: классические симптомы рефлюкса, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и ожирение [52]. Стоит отметить, что тест с ответом на терапию ИПП также является одним из основных методов диагностики ГЭРБ. Тест с ИПП заключался в эмпирическом назначении омепразола 40 мг за 30 мин до еды утром на 1 нед., после чего пациенты вновь были анкетированы по опроснику ИСР для определения количественных значений качественных симптомов ЛФР, что увеличивало достоверность результатов [53].

Однако данная комбинация инструментов не является наиболее подробной для определения ЛФР, так как не включает в себя многие симптомы, которые могли бы быть полезны для диагностики. К примеру, боль в горле [54], одинофагия [29] или неприятный запах изо рта [55] обычно встречаются у пациентов с ЛФР, но еще не описаны в ИСР. В то же время частота встречаемости этих симптомов неуклонно возрастала за последние 3 десятилетия [56, 57], но до сих пор не принимается во внимание ни в одном из инструментов диагностики. Также все чаще ЛФР определяют как причину давления и боли в ушах. А классические симптомы ГЭРБ, такие как изжога, боль в груди, отрыжка и расстройство желудка, описаны в одном комбинированном пункте, что приводит к путанице при оценке этих жалоб. При использовании опросника ИСР оценивается только тяжесть симптомов с помощью визуальной аналоговой шкалы, что является субъективным и зависит от многих социокультурных факторов. Таким образом, два пациента с одинаковыми симптомами могут по-разному оценить тяжесть симптома, что повлияет на общий балл ИСР, который используется для оценки состояния пациента до и после лечения. Частично из-за этого субъективного аспекта некоторые авторы предпочитают оценивать как частоту, так и интенсивность каждого симптома с четким определением соответствующих показателей [58, 59].

Новые методы исследования

На сегодняшний день группой исследователей разработан опросник оценки симптомов рефлюкса (ОСР) [60], который, в отличие от опросника ИСР, основывается на большем количестве симптомов, а также включает в себя оценку качества жизни пациента и тяжесть симптомов. Оценка тяжести симптома умножается на оценку частоты его возникновения. Сумма результатов этих умножений рассчитывается для получения окончательной оценки ОСР. Пациент также может добавить несколько дополнительных симптомов. Однако данный опросник все еще не используется в российской клинической практике, и его только предстоит адаптировать на русский язык и валидизировать.

Кроме того, на этапе амбулаторного приема у оториноларинголога существует необходимость в скрининговом, неинвазивном, недорогом методе диагностики, который позволит заподозрить у пациента ЛФР и направить его для дальнейшей диагностики и лечения к профильному специалисту – гастроэнтерологу. С этой целью возникла идея использовать лакмусовую бумагу в качестве индикатора pH-среды в ротоглотке, в частности на задней стенке. Этот метод позволяет наглядно продемонстрировать пациенту причины возникновения симптомов со стороны слизистой оболочки глотки из-за ЛФР. Однако методика проведения скрининг-диагностики с использованием лакмусовой бумаги не разработана. Мы планируем ее разработать, а также рассчитать ее чувствительность и специфичность [61, 62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛФР является актуальной, современной проблемой для практики лор-врача, так как большинство жалоб приводит пациента в первую очередь к оториноларингологу. До сих пор гастроэнтерологи и оториноларингологи не могут прийти к единому мнению и зачастую по-разному интерпретируют результаты диагностики. Специалисты обеих специальностей признают, что интерпретация существующих исследований затруднена из-за неопределенных диагностических критериев ЛФР, различных показателей ответа на лечебные мероприятия и значительного эффекта лечения плацебо. Поэтому методы диагностики ЛФР требуют дальнейшего изучения и разработки.



Поступила / Received 15.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2021

Принята в печать / Accepted 23.07.2021

Список литературы

1. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352504>.
2. Ford C.N. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA.* 2005;294(12):1534–1540. <https://doi.org/10.1001/jama.294.12.1534>.
3. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
4. Lee Y.S., Choi S.H., Son Y.I., Park Y.H., Kim S.Y., Nam S.Y. Prospective, Observational Study Using Rabeprazole in 455 Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(6):863–869. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1475-9>.
5. Wang J., Yu Z., Ren J., Xu Y., Zhang Y., Lei L., Zheng Y., Huang L., He Z. Effects of Pepsin A on Heat Shock Protein 70 Response in Laryngopharyngeal Reflux Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Acta Otolaryngologica.* 2017;137(12):848–854. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1360515>.
6. Lee J.S., Lee Y.C., Kim S.W., Kwon K.H., Eun Y.G. Changes in the Quality of Life of Patients with Laryngopharyngeal Reflux after Treatment. *J Voice.* 2014;28(4):487–491. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.12.015>.

7. Vakil N, van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
8. Sivarao D.V., Goyal R.K. Functional Anatomy and Physiology of the Upper Esophageal Sphincter. *Am J Med.* 2000;108(Suppl 4a):27S–37S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00337-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00337-x).
9. Wiener G.J., Koufman J.A., Wu W.C., Cooper J.B., Richter J.E., Castell D.O. Chronic Hoarseness Secondary to Gastroesophageal Reflux Disease: Documentation with 24-h Ambulatory pH Monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(12):1503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2596451/>.
10. Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М. pH-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2005. 208 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/oldsite/ph-metry.pdf>.
11. Axford S.E., Sharp N., Ross P.E., Pearson J.P., Dettmar P.W., Panetti M., Koufman J.A. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Preliminary Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(12):1099–1108. <https://doi.org/10.1177/000348940111001203>.
12. Johnston N., Bulmer D., Gill G.A., Panetti M., Ross P.E., Pearson J.P. et al. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Further Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(6):481–491. <https://doi.org/10.1177/000348940311200601>.
13. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А., Дмитренко О.В., Илющенко Л.А., Кузин В.Б. и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: Результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Терапевтический архив.* 2004;76(5):45–51. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/29832>.
14. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
15. Saritas Yuksel E., Hong S.K., Strugala V., Slaughter J.C., Goutte M., Garrett C.G. et al. Rapid Salivary Pepsin Test: Blinded Assessment of Test Performance in Gastroesophageal Reflux Disease. *Laryngoscope.* 2012;122(6):1312–1326. <https://doi.org/10.1002/lary.23252>.
16. Du X., Wang F., Hu Z., Wu J., Wang Z., Yan C. et al. The Diagnostic Value of Pepsin Detection in Saliva for Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Preliminary Study from China. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0667-9>.
17. Alzubaidi M., Gabbard S. GERD: Diagnosing and Treating the Burn. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(10):685–692. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82a.14138>.
18. Ryu H.S., Choi S.C. Minimal Change Esophagitis. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(1):4–7. <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.1.4>.
19. Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M., Edmunds M.C., McCallum R.W. et al. Declined Human Esophageal Mucin Secretion in Patients with Severe Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39(12):2523–2529. <https://doi.org/10.1007/BF02087685>.
20. Kao C.H., Ho Y.J., Changlai S.P., Liao K.K. Evidence for Decreased Salivary Function in Patients with Reflux Esophagitis. *Digestion.* 1999;60(3):191–195. <https://doi.org/10.1159/00007658>.
21. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci.* 2009;54(10):2137–2142. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0589-z>.
22. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant Enhancement of Gastric Mucin Content after Rabeprazole Administration: Its Potential Clinical Significance in Acid-Related Disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):322–328. <https://doi.org/10.1023/a:1021983611768>.
23. Niv Y., Fass R. The Role of Mucin in GERD and Its Complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.211>.
24. Солододнова М.Е., Лузина Е.В., Бочков А.А., Муртузалиева С.Б., Корнев Е.В. Варианты гистологической картины у пациентов с эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Сибирский медицинский журнал.* 2006;65(7):74–77. Режим доступа: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/88/2006-7>.
25. Reichel O., Issing W.J. Should Patients with pH-Documented Laryngopharyngeal Reflux Routinely Undergo Oesophagogastroduodenoscopy? A Retrospective Analysis. *J Laryngol Otol.* 2007;121(12):1165–1169. <https://doi.org/10.1017/S0022215107000680>.
26. Vaezi M.F., Schroeder P.L., Richter J.E. Reproducibility of Proximal Probe pH Parameters in 24 Hour Ambulatory Esophageal pH Monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(5):825–829. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149194/>.
27. Reichel O., Issing W.J. Impact of Different pH Thresholds for 24-Hour Dual Probe pH Monitoring in Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *J Laryngol Otol.* 2008;122(5):485–489. <https://doi.org/10.1017/S00222151070008390>.
28. Merati A.L., Lim H.J., Uluvalp S.O., Toohill R.J. Meta-Analysis of Upper Probe Measurements in Normal Subjects and Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114(3):177–182. <https://doi.org/10.1177/000348940511400302>.
29. Noordzij J.P., Khidr A., Desper E., Meek R.B., Reibel J.F., Levine P.A. Correlation of pH Probe-Measured Laryngopharyngeal Reflux with Symptoms and Signs of Reflux Laryngitis. *Laryngoscope.* 2002;112(12):2192–2195. <https://doi.org/10.1097/00005537-200212000-00013>.
30. Reichel O., Keller J., Rasp G., Hagedorn H., Berghaus A. Efficacy of once-Daily Esomeprazole Treatment in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Evaluated by 24-Hour pH Monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(2):205–210. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.10.011>.
31. Muderris T., Gokcan M.K., Yorulmaz I. The Clinical Value of Pharyngeal pH Monitoring Using a Double-Probe, Triple-Sensor Catheter in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(2):163–167. <https://doi.org/10.1001/archoto.2008.532>.
32. Golub J.S., Johns M.M. 3rd, Lim J.H., DelGaudio J.M., Klein A.M. Comparison of an Oropharyngeal pH Probe and a Standard Dual pH Probe for Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118(1):1–5. <https://doi.org/10.1177/000348940911800101>.
33. Sataloff R.T., Hawkshaw M.J., Gupta R. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: An Overview on Disease Mechanisms, Treatments, and Research Advances. *Discov Med.* 2010;10(52):213–224. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875343/>.
34. Johnston N., Dettmar P.W., Lively M.O., Postma G.N., Belafsky P.C., Birchall M., Koufman J.A. Effect of Pepsin on Laryngeal Stress Protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) Response: Role in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(1):47–58. <https://doi.org/10.1177/000348940611500108>.
35. Weitzendorfer M., Antoniou S.A., Schredl P., Witzel K., Weitzendorfer I.C., Majerus A. et al. Pepsin and Oropharyngeal pH Monitoring to Diagnose Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1780–1786. <https://doi.org/10.1002/lary.28320>.
36. Hoppo T., Zaidi A.H., Matsui D., Martin S.A., Komatsu Y., Lloyd E.J. et al. Sep70/Pepsin Expression in Hypopharynx Combined with Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance Increases Diagnostic Sensitivity of Laryngopharyngeal Reflux. *Surg Endosc.* 2018;32(5):2434–2441. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5943-9>.
37. Eckley C.A., Michelsohn N., Rizzo L.V., Todoroko C.E., Costa H.O. Salivary Epidermal Growth Factor Concentration in Adults with Reflux Laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(4):401–406. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.01.020>.
38. Eckley C.A., Rios L. da S., Rizzo L.V. Salivary EGF Concentration in Adults with Reflux Chronic Laryngitis before and after Treatment: Preliminary Results. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(2):156–160. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)31060-0](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31060-0).
39. Eckley C.A., Sardinha L.R., Rizzo L.V. Salivary Concentration of Epidermal Growth Factor in Adults with Reflux Laryngitis before and after Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013;122(7):440–444. <https://doi.org/10.1177/000348941312200705>.
40. Birchall M.A., Bailey M., Gutowska-Owsiak D., Johnston N., Inman C.F., Stokes C.R. et al. Immunologic Response of the Laryngeal Mucosa to Extraesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(12):891–895. <https://doi.org/10.1177/000348940811701205>.
41. Ylitalo R., Thibeault S.L. Relationship between Time of Exposure of Laryngopharyngeal Reflux and Gene Expression in Laryngeal Fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(10):775–783. <https://doi.org/10.1177/000348940611501011>.
42. Thibeault S.L., Smith M.E., Peterson K., Ylitalo-Moller R. Gene Expression Changes of Inflammatory Mediators in Posterior Laryngitis due to Laryngopharyngeal Reflux and Evolution with PPI Treatment: A Preliminary Study. *Laryngoscope.* 2007;117(11):2050–2056. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318124a992>.
43. Dilen da Silva C.E., Niedermeier B.T., Portinho F. Reflux Laryngitis: Correlation between the Symptoms Findings and Indirect Laryngoscopy. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 19(3):234–237. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399794>.
44. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313–1317. <https://doi.org/10.1097/00005537-200108000-00001>.
45. Hicks D.M., Ours T.M., Abelson T.I., Vaezi M.F., Richter J.E. The Prevalence of Hypopharynx Findings Associated with Gastroesophageal Reflux in Normal Volunteers. *J Voice.* 2002;16(4):564–579. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00132-7](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00132-7).
46. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of Antireflux Therapy for the Treatment of Chronic Laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(7):550–555. <https://doi.org/10.1177/000348949510400709>.
47. Remacle M., Lawson G. Diagnosis and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14(3):143–149. <https://doi.org/10.1097/01.moo.0000193189.17225.91>.
48. Harris M.S., Rotenberg B.W., Roth K., Sowerby L.J. Factors Associated with Lingual Tonsil Hypertrophy in Canadian Adults. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;46(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0209-z>.
49. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274–277. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00097-8).
50. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Improve before Changes in Physical Findings. *Laryngoscope.* 2001;111(6):979–981. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00009>.
51. Reichel O., Dressel H., Wiederanders K., Issing W.J. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Esomeprazole for Symptoms and Signs Associated with Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(3):414–420. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.06.003>.
52. Lien H.C., Wang C.C., Hsu J.Y., Sung F.C., Cheng K.F., Liang W.M. et al. Classical Reflux Symptoms, Hiatus Hernia and Overweight Independently Predict Pharyngeal Acid Exposure in Patients with Suspected Reflux

- Laryngitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):89–98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04502.x>.
 53. Schenk B., Kuipers E., Klinkenberg-Knol E., Festen H.P., Jansen E.H., Tuynman H.A. et al. Omeprazole as a Diagnostic Tool in Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):1997–2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9362179/>.
 54. Karkos P.D., Wilson J.A. Empiric Treatment of Laryngopharyngeal Reflux with Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Laryngoscope.* 2006;116(1):144–148. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.00000191463.67692.36>.
 55. Altundag A., Cayonu M., Salihoglu M., Yazici H., Kurt O., Yalcinkaya E., Saglam O. Laryngopharyngeal Reflux Has Negative Effects on Taste and Smell Functions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(1):117–121. <https://doi.org/10.1177/0194599816640249>.
 56. Lou Z. Assessment of Laryngopharyngeal Reflux and the Shape of the Eustachian Tube Should Be Considered in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Chronic Otitis Media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4265–4266. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4684-7>.
 57. Aydin E., Tastan E., Aydogan F., Arslan N., Karaca G. Role of Nasopharyngeal Reflux in the Etiology of Otitis Media with Effusion. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40(6):499–503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22420439/>.
 58. Williams R.B., Szczesniak M.M., Maclean J.C., Brake H.M., Cole I.E., Cook I.J. Predictors of Outcome in an Open Label, Therapeutic Trial of high-Dose Omeprazole in Laryngitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):777–785. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04151.x>.
 59. Nennstiel S., Andrea M., Abdelhazef M., Haller B., Schmid R.M., Bajbouj M., Becker V. pH/Multichannel Impedance Monitoring in Patients with Laryngo-Pharyngeal Reflux Symptoms: Prediction of Therapy Response in Long-Term Follow-Up. *Arab J Gastroenterol.* 2016;17(3):113–116. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2016.08.007>.
 60. Lechien J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B., De Marrez L.G., Finck C., Journe F., Paesmans M., Vaezi M.F. Clinical Outcomes of Laryngopharyngeal Reflux Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1174–1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>.
 61. Лунев А.В. Показатели pH-метрии секрета глотки и гортани больных хроническим ларингитом и фаринголарингеальным рефлюксом. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2009;(7–8):28–31. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8111>.
 62. Хрусталева Е.В., Педдер В.В., Шишкина Н.М., Лубянская Т.Г. Взаимосвязь уровня pH слизистой оболочки ротоглотки и наличия грибковой флоры у больных ГЭРБ. *Медицина и образование в Сибири.* 2013;(6). Режим доступа: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1195>.
-
- ## References
1. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–191. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352504>.
 2. Ford C.N. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA.* 2005;294(12):1534–1540. <https://doi.org/10.1001/jama.294.12.1534>.
 3. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
 4. Lee Y.S., Choi S.H., Son Y.I., Park Y.H., Kim S.Y., Nam S.Y. Prospective, Observational Study Using Rabepazole in 455 Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(6):863–869. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1475-9>.
 5. Wang J., Yu Z., Ren J., Xu Y., Zhang Y., Lei L., Zheng Y., Huang L., He Z. Effects of Pepsin A on Heat Shock Protein 70 Response in Laryngopharyngeal Reflux Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Acta Otolaryngologica.* 2017;137(12):848–854. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1360515>.
 6. Lee J.S., Lee Y.C., Kim S.W., Kwon K.H., Eun Y.G. Changes in the Quality of Life of Patients with Laryngopharyngeal Reflux after Treatment. *J Voice.* 2014;28(4):487–491. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.12.015>.
 7. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
 8. Sivarao D.V., Goyal R.K. Functional Anatomy and Physiology of the Upper Esophageal Sphincter. *Am J Med.* 2000;108(Suppl 4a):27S–37S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00357-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00357-x).
 9. Wiener G.J., Koufman J.A., Wu W.C., Cooper J.B., Richter J.E., Castell D.O. Chronic Hoarseness Secondary to Gastroesophageal Reflux Disease: Documentation with 24-h Ambulatory pH Monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(12):1503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2596451/>.
 10. Rapoport S.I., Lakshin A.A., Rakitin B.V., Trifonov M.M. *pH-metry of the Esophagus and Stomach in Diseases of the Upper Digestive Tract.* Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M; 2005. 208 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/oldsite/ph-metry.pdf>.
 11. Axford S.E., Sharp N., Ross P.E., Pearson J.P., Dettmar P.W., Panetti M., Koufman J.A. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Preliminary Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(12):1099–1108. <https://doi.org/10.1177/000348940111001203>.
 12. Johnston N., Bulmer D., Gill G.A., Panetti M., Ross P.E., Pearson J.P. et al. Cell Biology of Laryngeal Epithelial Defenses in Health and Disease: Further Studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(6):481–491. <https://doi.org/10.1177/000348940311200601>.
 13. Kozlov S.N., Strachunskiy L.S., Rachina S.A., Dmitrenok O.V., Ilyushchenko L.A., Kuzin V.B. et al. Pharmacotherapy of Acute Tonsillopharyngitis in Outpatient Setting: Results of a Multicenter Pharmacoeconomic Study. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2004;76(5):45–51. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/29832>.
 14. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
 15. Saritas Yuksel E., Hong S.K., Strugala V., Slaughter J.C., Goutte M., Garrett C.G. et al. Rapid Salivary Pepsin Test: Blinded Assessment of Test Performance in Gastroesophageal Reflux Disease. *Laryngoscope.* 2012;122(6):1312–1326. <https://doi.org/10.1002/lary.23252>.
 16. Du X., Wang F., Hu Z., Wu J., Wang Z., Yan C. et al. The Diagnostic Value of Pepsin Detection in Saliva for Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Preliminary Study from China. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0667-9>.
 17. Alzubaidi M., Gabbard S. GERD: Diagnosing and Treating the Burn. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(10):685–692. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82a.14138>.
 18. Ryu H.S., Choi S.C. Minimal Change Esophagitis. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(1):4–7. <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.1.4>.
 19. Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M., Edmunds M.C., McCallum R.W. et al. Declined Human Esophageal Mucin Secretion in Patients with Severe Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39(12):2523–2529. <https://doi.org/10.1007/BF02087685>.
 20. Kao C.H., Ho Y.J., Changlai S.P., Liao K.K. Evidence for Decreased Salivary Function in Patients with Reflux Esophagitis. *Digestion.* 1999;60(3):191–195. <https://doi.org/10.1159/000007658>.
 21. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabepazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci.* 2009;54(10):2137–2142. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0589-z>.
 22. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant Enhancement of Gastric Mucin Content after Rabepazole Administration: Its Potential Clinical Significance in Acid-Related Disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):322–328. <https://doi.org/10.1023/a:1021983611768>.
 23. Niv Y., Fass R. The Role of Mucin in GERD and Its Complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/ngastro.2011.211>.
 24. Solodienova M.E., Luzina E.V., Botchkov A.A., Murtuzaliyeva S.V., Kornev E.V. Histological Analysis of Patients with Endoscopically Negative Gastroesophageal Reflux Disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2006;65(7):74–77. (In Russ.) Available at: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/88/2006-7>.
 25. Reichel O., Issing W.J. Should Patients with pH-Documented Laryngopharyngeal Reflux Routinely Undergo Oesophagogastroduodenoscopy? A Retrospective Analysis. *J Laryngol Otol.* 2007;121(12):1165–1169. <https://doi.org/10.1017/S0022215107000680>.
 26. Vaezi M.F., Schroeder P.L., Richter J.E. Reproducibility of Proximal Probe pH Parameters in 24 Hour Ambulatory Esophageal pH Monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(5):825–829. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149194/>.
 27. Reichel O., Issing W.J. Impact of Different pH Thresholds for 24-Hour Dual Probe pH Monitoring in Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *J Laryngol Otol.* 2008;122(5):485–489. <https://doi.org/10.1017/S0022215107008390>.
 28. Merati A.L., Lim H.J., Uluvalp S.O., Toohill R.J. Meta-Analysis of Upper Probe Measurements in Normal Subjects and Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114(3):177–182. <https://doi.org/10.1177/000348940511400302>.
 29. Noordzij J.P., Khidr A., Desper E., Meek R.B., Reibel J.F., Levine P.A. Correlation of pH Probe-Measured Laryngopharyngeal Reflux with Symptoms and Signs of Reflux Laryngitis. *Laryngoscope.* 2002;112(12):2192–2195. <https://doi.org/10.1097/00005537-200212000-00013>.
 30. Reichel O., Keller J., Rasp G., Hagedorn H., Berghaus A. Efficacy of once-Daily Esomeprazole Treatment in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Evaluated by 24-Hour pH Monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(2):205–210. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.10.011>.
 31. Muderris T., Gokcan M.K., Yorulmaz I. The Clinical Value of Pharyngeal pH Monitoring Using a Double-Probe, Triple-Sensor Catheter in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(2):163–167. <https://doi.org/10.1001/archoto.2008.532>.
 32. Golub J.S., Johns M.M. 3rd, Lim J.H., DelGaudio J.M., Klein A.M. Comparison of an Oropharyngeal pH Probe and a Standard Dual pH Probe for Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118(1):1–5. <https://doi.org/10.1177/000348940911800101>.
 33. Sataloff R.T., Hawkshaw M.J., Gupta R. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: An Overview on Disease Mechanisms, Treatments, and Research

- Advances. *Discov Med.* 2010;10(52):213–224. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875343/>.
34. Johnston N., Dettmar P.W., Lively M.O., Postma G.N., Belafsky P.C., Birchall M., Koufman J.A. Effect of Pepsin on Laryngeal Stress Protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) Response: Role in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(1):47–58. <https://doi.org/10.1177/000348940611500108>.
 35. Weitzendorfer M., Antoniou S.A., Schredl P., Witzel K., Weitzendorfer I.C., Majerus A. et al. Pepsin and Oropharyngeal pH Monitoring to Diagnose Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1780–1786. <https://doi.org/10.1002/lary.28320>.
 36. Hoppo T., Zaidi A.H., Matsui D., Martin S.A., Komatsu Y., Lloyd E.J. et al. Sep70/Pepsin Expression in Hypopharynx Combined with Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance Increases Diagnostic Sensitivity of Laryngopharyngeal Reflux. *Surg Endosc.* 2018;32(5):2434–2441. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5943-9>.
 37. Eckley C.A., Michelsohn N., Rizzo L.V., Tadokoro C.E., Costa H.O. Salivary Epidermal Growth Factor Concentration in Adults with Reflux Laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(4):401–406. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.01.020>.
 38. Eckley C.A., Rios L. da S., Rizzo L.V. Salivary EGF Concentration in Adults with Reflux Chronic Laryngitis before and after Treatment: Preliminary Results. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(2):156–160. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)31060-0](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31060-0).
 39. Eckley C.A., Sardinha L.R., Rizzo L.V. Salivary Concentration of Epidermal Growth Factor in Adults with Reflux Laryngitis before and after Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013;122(7):440–444. <https://doi.org/10.1177/000348941312200705>.
 40. Birchall M.A., Bailey M., Gutowska-Owsiak D., Johnston N., Inman C.F., Stokes C.R. et al. Immunologic Response of the Laryngeal Mucosa to Extraesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(12):891–895. <https://doi.org/10.1177/000348940811701205>.
 41. Ylitalo R., Thibeault S.L. Relationship between Time of Exposure of Laryngopharyngeal Reflux and Gene Expression in Laryngeal Fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(10):775–783. <https://doi.org/10.1177/000348940611501011>.
 42. Thibeault S.L., Smith M.E., Peterson K., Ylitalo-Moller R. Gene Expression Changes of Inflammatory Mediators in Posterior Laryngitis due to Laryngopharyngeal Reflux and Evolution with PPI Treatment: A Preliminary Study. *Laryngoscope.* 2007;117(11):2050–2056. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318124a992>.
 43. Dilen da Silva C.E., Niedermeier B.T., Portinho F. Reflux Laryngitis: Correlation between the Symptoms Findings and Indirect Laryngoscopy. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 19(3):234–237. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399794>.
 44. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313–1317. <https://doi.org/10.1097/00005537-200108000-00001>.
 45. Hicks D.M., Ours T.M., Abelson T.I., Vaezi M.F., Richter J.E. The Prevalence of Hypopharynx Findings Associated with Gastroesophageal Reflux in Normal Volunteers. *J Voice.* 2002;16(4):564–579. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00132-7](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00132-7).
 46. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of Antireflux Therapy for the Treatment of Chronic Laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(7):550–555. <https://doi.org/10.1177/000348949510400709>.
 47. Remacle M., Lawson G. Diagnosis and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14(3):143–149. <https://doi.org/10.1097/01.moo.00000193189.17225.91>.
 48. Harris M.S., Rotenberg B.W., Roth K., Sowerby L.J. Factors Associated with Lingual Tonsil Hypertrophy in Canadian Adults. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;46(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0209-z>.
 49. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274–277. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00097-8).
 50. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Improve before Changes in Physical Findings. *Laryngoscope.* 2001;111(6):979–981. <https://doi.org/10.1097/00005537-200106000-00009>.
 51. Reichel O., Dressel H., Wiederanders K., Issing W.J. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Esomeprazole for Symptoms and Signs Associated with Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(3):414–420. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.06.003>.
 52. Lien H.C., Wang C.C., Hsu J.Y., Sung F.C., Cheng K.F., Liang W.M. et al. Classical Reflux Symptoms, Hiatus Hernia and Overweight Independently Predict Pharyngeal Acid Exposure in Patients with Suspected Reflux Laryngitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):89–98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04502.x>.
 53. Schenk B., Kuipers E., Klinkenberg-Knol E., Festen H.P., Jansen E.H., Tuynman H.A. et al. Omeprazole as a Diagnostic Tool in Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):1997–2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9362179/>.
 54. Karkos P.D., Wilson J.A. Empiric Treatment of Laryngopharyngeal Reflux with Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Laryngoscope.* 2006;116(1):144–148. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.00000191463.67692.36>.
 55. Altundag A., Cayonu M., Salihoglu M., Yazici H., Kurt O., Yalcinkaya E., Saglam O. Laryngopharyngeal Reflux Has Negative Effects on Taste and Smell Functions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(1):117–121. <https://doi.org/10.1177/0194599816640249>.
 56. Lou Z. Assessment of Laryngopharyngeal Reflux and the Shape of the Eustachian Tube Should Be Considered in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Chronic Otitis Media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4265–4266. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4684-7>.
 57. Aydin E., Tastan E., Aydogan F., Arslan N., Karaca G. Role of Nasopharyngeal Reflux in the Etiology of Otitis Media with Effusion. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40(6):499–503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22420439/>.
 58. Williams R.B., Szczesniak M.M., Maclean J.C., Brake H.M., Cole I.E., Cook I.J. Predictors of Outcome in an Open Label, Therapeutic Trial of high-Dose Omeprazole in Laryngitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):777–785. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04151.x>.
 59. Nennstiel S., Andrea M., Abdelhafez M., Haller B., Schmid R.M., Bajbouj M., Becker V. pH/Multichannel Impedance Monitoring in Patients with Laryngo-Pharyngeal Reflux Symptoms: Prediction of Therapy Response in Long-Term Follow-Up. *Arab J Gastroenterol.* 2016;17(3):113–116. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2016.08.007>.
 60. Lechien J.R., Saussez S., Schindler A., Karkos P.D., Hamdan A.L., Harmegnies B., De Marrez L.G., Finck C., Journe F., Paesmans M., Vaezi M.F. Clinical Outcomes of Laryngopharyngeal Reflux Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1174–1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>.
 61. Lunev A.V. pH-metry Indices of the Throat and the Larynx Secretion in the Patients with Chronic Laryngitis and Pharyngolaryngeal Reflux. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region.* 2009;(7–8):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8111>.
 62. Khrustaleva E.V., Pedder V.V., Shishkina N.M., Lubyanskaya T.G. Interrelation of pH Level of Mucous Membrane of Stomatopharynx and Mucology Existence at Patients with Gerd. *Meditina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and Education in Siberia.* 2013;(6). (In Russ.) Available at: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1195>.

Информация об авторах:

Анготоева Ирина Борисовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; angotoeva@mail.ru

Айларов Анатолий Казбекович, аспирант кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dr.ailarov@yandex.ru

Косяков Сергей Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; serkosykov@yandex.ru

Лоранская Ирина Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; gastromapo@yandex.ru

Румянцева Елена Евгеньевна, врач-оториноларинголог, Андромед-клиника; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42, оф. 321; rum_e@mail.ru

Information about the authors:

Irina B. Angotoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; angotoeva@mail.ru

Anatoliy K. Aylarov, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dr.ailarov@yandex.ru

Sergey Ya. Kosyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; serkosykov@yandex.ru

Irina D. Loranskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; gastromapo@yandex.ru

Elena E. Rumyantseva, Otorhinolaryngologist, Andromed-Clinic; 42, 321 Office, Gogol St., Novosibirsk, 630005, Russia; rum_e@mail.ru