

Я.В. КИЗИМ

СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ I-II СТАДИИ (T₁₋₂N₀M₀)

*ДУ “Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины”
(дир. – акад. НАМН Украины, проф. Д.И. Заболотный)*

Разнообразие проявлений ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) в отоларингологической практике делают эту проблему актуальной на протяжении последних десятилетий. Под ларингофарингеальным рефлюксом подразумевается патологическое состояние организма, во время которого происходит воздействие рефлюктата на слизистую оболочку глотки и гортани [9]. Термин “ларингофарингеальный рефлюкс” описывает механизм заболевания, а также его причину, и включает в себя сложный спектр патологий [30]. Этот термин был принят Американской Академией Отоларингологии – хирургии головы и шеи в 2002 г. и в настоящее время является общепринятым [25]. Также в литературе данная патология обозначается как: гортанный рефлюкс, гастрофарингеальный рефлюкс, глоточно-пищеводный рефлюкс, верхнепищеводный рефлюкс, внепищеводный рефлюкс, атипичный рефлюкс, патологический рефлюкс, “рефлюксный ларингит” [3, 5, 25].

Патологический рефлюкс может проявляться в виде гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ларингофарингеального рефлюкса. Несмотря на сходство между ЛФР и ГЭРБ, это два разных заболевания. При ГЭРБ рефлюкс желудочного содержимого ограничен пищеводом, в то время как при ЛФР желудочный рефлюктат в большей степени влияет на гортань и глотку [9, 25].

Иногда бывает трудно различить ЛФР и ГЭРБ из-за совпадения симптомов. ЛФР нередко встречается в изолированной

форме, то есть без сопутствующих симптомов, которые типичны для ГЭРБ [23, 34]. Типичные проявления ГЭРБ включают в себя такие симптомы, как изжога, отрыжка, боль в груди. Для ЛФР характерными жалобами являются хронический кашель, охриплость, ощущение “комка” в горле, эпизоды одышки, наличие ларингита. Пациенты с ЛФР, как правило, не сообщают о наличии изжоги, которая является характерным симптомом у пациентов с ГЭРБ.

Такие обязательные диагностические критерии ГЭРБ, как повреждение слизистой оболочки пищевода (эрозия или изъязвление), выявленные во время видеoesндоскопического обследования пищевода, были зарегистрированы только у 25% пациентов с ЛФР [25].

ГЭРБ сопровождается повышенной кислотностью и изжогой (загрудинное жжение), что редко встречается у пациентов с ЛФР. Для ГЭРБ характерным признаком является возникновение ночного рефлюкса, в то время как при ЛФР эпизоды рефлюкса чаще всего возникает в течение дня (дневные рефлюксы). Симптомы ЛФР возникают чаще, когда пациенты находятся в вертикальном положении, при наклоне туловища и во время физических нагрузок, тогда как рефлюкс при ГЭРБ проявляется преимущественно в горизонтальном положении пациента [12, 31].

Пищеводные сфинктеры, которые препятствуют ретроградному движению желудочного рефлюктата, играют важную роль в патогенезе развития обоих заболеваний. У

большинства пациентов с ГЭРБ имеет место нарушение моторики и длительная кислотность при нарушении функции нижнего пищеводного сфинктера, что позволяет желудочной кислоте двигаться вверх по пищеводу, вызывая изжогу [25].

Развитие ЛФР связано с нарушением функции верхнего пищеводного сфинктера, что позволяет рефлюкату попадать в гортань, глотку, полость носа и в полость среднего уха [7, 25, 28, 35]. Вместе с тем, у пациентов с ЛФР чаще всего повреждается эпителий глотки и гортани [1, 4, 22, 24, 25]. Это обусловлено тем, что рефлюкрат в своём составе, помимо соляной кислоты, содержит ферменты, в особенности пепсин. Вероятно, активированный пепсин оказывает более повреждающее воздействие на слизистую оболочку, чем соляная кислота [26]. Установлено, что слизистая оболочка глотки и гортани в несколько раз чувствительнее к рефлюкату, чем слизистая оболочка пищевода [19]. При этом различные участки гортани по-разному реагируют на воздействие рефлюктата и его отдельные компоненты. Слизистая оболочка подскладкового отдела и межчерпаловидное пространство наиболее чувствительны к желудочному содержанию [10, 29]. Более детальные исследования выявили механизмы защиты в слизистой оболочке гортани от повреждающего действия патологического рефлюкса. Фермент карбоангидраза при взаимодействии с диоксидом углерода катализирует образование бикарбонатов, которые нейтрализуют кислоту в рефлюктате. В норме карбоангидраза III присутствует в достаточном количестве в эпителии гортани и отсутствует при ЛФР [21].

Разнообразие жалоб и ларингоскопических проявлений при ЛФР послужило причиной разработки различных тестов, опросников и оценочных таблиц для предварительной диагностики ЛФР. Для скрининг-диагностики ЛОР-проявлений ГЭРБ основным методом является регистрация характерных субъективных жалоб согласно специальному опроснику Reflux Symptom Index и фиксация рефлюкс-индуцированных изменений гортани по шкале Reflux finding score [2, 3]. В 2001 г. Koufman и соавторы с целью предварительной диагностики ЛФР

предложили опросник “Индекса рефлюксных симптомов” (RSI). Ларингоскопическая картина при ЛФР неспецифична. Часто встречается гиперемия и отек слизистой оболочки в области черпаловидных хрящей, уплотнение голосовых складок, отек слизистой оболочки задних отделов гортани (“posterior laryngitis”) [5, 6, 25]. Кроме того, могут наблюдаться гиперпластические процессы в гортани – пахидермии, контактные гранулемы, псевдоузелки [8]. ЛФР также может быть причиной развития ларингита Рейнке и полипов гортани [13, 20]. Под действием рефлюктата часто формируются гранулёмы гортани [11, 14, 32, 33].

В ряде исследований патологический рефлюкс был определен как один из факторов развития рака верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта [15, 17].

Еще в 1976 г. Glanz и Klainsasser [17] сообщили, что хроническое раздражение рефлюктом слизистой оболочки верхних дыхательных путей, приводящее к злокачественной трансформации, может быть важным фактором в развитии рака гортани. В 1983 г. Olson подчеркнул связь между гастроэзофагеальным рефлюксом и раком гортани в пяти наблюдениях [27]. Вышеизложенное послужило причиной адаптации диагностических тестов и оценочных шкал с целью предварительной диагностики ЛФР у больных раком гортани.

Целью нашего исследования было усовершенствование методов скрининг-диагностики ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани I-II стадии ($T_{1-2}N_0M_0$).

Материалы и методы

Клинические исследования проводились после получения добровольного согласия на обследование и лечение согласно Европейской Конвенции по правам человека от 04.04.1997 г.

В группу исследования вошли 93 больных раком гортани I-II стадии ($T_{1-2}N_0M_0$). Возраст больных варьировал от 32 до 79 лет (средний возраст составил 43,2 года). Мужчин было 76 (82,8%), женщин – 17 (17,2%). Критерием исключения было наличие тяжелой сопутствующей патологии. Контроль-

ная группа была представлена 36 пациентами с рефлюкс-ассоциированными доброкачественными новообразованиями гортани. Всем больным проводилось стандартное исследование ЛОР-органов (сбор жалоб и анамнеза заболевания, внешний осмотр ЛОР-органов, риноскопия, отоскопия, видеоэндоскопические фарингоскопия и ларингоскопия). Учитывался характер и локализация патологического процесса в гортани.

Визуально-аналоговые шкалы были представлены тестами The Reflux Symptom Index (RSI) и The Reflux Finding Score (RFS). Для предварительной диагностики и объективизации жалоб использовали тест RSI, предложенный J. Koufmann [4], в котором каждая жалоба пациента оценивалась по 5-балльной шкале, максимальная сумма баллов – 45. Для повышения точности интерпретации и объективизации ларингоскопических проявлений ЛФР использовали оценочную шкалу RFS [17]. Каждому из признаков присваивается от 0 до 4 баллов, мак-

симальная сумма – 26 баллов.

С целью диагностики ЛФР у больных раком гортани нами были модифицированы стандартные тесты RSI и RFS. В тесте RSI (табл. 1), показатель “охриплость”, как симптом основного заболевания, был нами исключен (индекс больше “9” расценивался как положительный тест). По этой же причине в тесте RFS (табл. 2) учитывалось состояние слизистой оболочки, которая не поражена опухолевым процессом.

Осмотр ЛОР-органов, включая видеоэндоларингоскопию, проводился всем больным. Видеоэндоларингоскопия проводилась с помощью видеосистемы Stryker™ (США), фиброларингоскопия – с помощью видеосистемы Olympus™ CV 150 (Япония), оснащенной фиброскопом и бронхоскопом. Объективизация ларингоскопической картины и динамическое наблюдение осуществлялось с помощью теста RFS. Сумма оцениваемых баллов варьировала от 0 до 26.

Таблица 1

Оценочная шкала теста RSI

Как сильно Вас беспокоили следующие проблемы на протяжении последнего месяца?	Не беспокоили – 0 баллов Сильно беспокоили – 5 баллов					
	0	1	2	3	4	5
Ощущение першения/желание прополоскать горло?	0	1	2	3	4	5
Большое количество слизи, или стекание её по задней стенке глотки?	0	1	2	3	4	5
Затруднение при глотании пищи, жидкости, таблеток?	0	1	2	3	4	5
Кашель после приема пищи или после перехода в положение лежа?	0	1	2	3	4	5
Приступы кашля или удушья?	0	1	2	3	4	5
Постоянный, неприятный, раздражающий кашель?	0	1	2	3	4	5
Ощущение чего-то “липкого” или чувство “комка” в горле?	0	1	2	3	4	5
Изжога, боль в груди, отрыжка?	0	1	2	3	4	5
Всего баллов						

При сумме набранных баллов до 9 – рефлюкс желудочного содержимого в гортань является сомнительным и не учитывался; при сумме баллов от 9 до 13 – патологический рефлюкс является вероятным, и тре-

бует подтверждения дополнительными инструментальными методиками (например, суточная рН-метрия); при сумме баллов выше 13 – диагноз ларингофарингеального рефлюкса расценивается как достоверный.

Оценочная шкала теста RFS

Отек подскладкового пространства	0 – нет; 2 – есть
Облитерация гортанных желудочков	0 – нет; 2 – частичная; 4 – полная
Гиперемия слизистой оболочки	0 – нет; 2 – только черпаловидные отростки; 4 – диффузная
Гиперемия голосовых складок	0 – нет; 1 – умеренная; 2 – средней степени; 3 – тяжелая; 4 – диффузная
Диффузный отек гортани	0 – нет; 1 – умеренный; 2 – средней степени; 3 – тяжелый; 4 – обструктивный
Гипертрофия слизистой оболочки межчерпаловидного пространства	0 – нет; 1 – умеренная; 2 – средней степени; 3 – тяжелая; 4 – обструктивная
Гранулема и грануляции	0 – нет; 2 – есть
Эндоларингеальная слизь	0 – нет; 2 – есть
Всего баллов:	

Суточная рН-метрия проводилась с помощью ацидогастрографа АГ-1рН-М с электродной системой. Измерения проводились в единицах рН с помощью одноэлектродного оригинального сверхтонкого микрозонда, оснащенного одним датчиком и автономного портативного блока регистрации. Интервал измерений составлял 2 с. После проведения измерений в верхнем отделе пищевода, с помощью специальной компьютерной программы “Ацидогастрограф” проводилась математическая обработка полученных данных, их анализ, выводились графические изображения уровня рН на протяжении суток, осуществлялось хранение данных. Степень тяжести рефлюкса определялась согласно критериям DeMeester. По результатам рН-мониторирования были сформированы клинические группы.

При анализе рН-грамм в пищеводе принято использовать следующие показатели [16]:

1. Время (%), на протяжении которого величина рН составляла <4. Это наиболее значимое отличие между патологическим и физиологическим рефлюксом. Этот показатель не зависит от того, были ли эпизоды редкими, но продолжительными или, наоборот, короткими, но частыми.

2. Время (%), на протяжении которого величина рН была меньше 4 при вертикальном положении тела пациента.

3. Время (%), на протяжении которого величина рН была меньше 4 при горизонтальном положении тела пациента.

4. Общее количество рефлюксов с рН<4 на протяжении суток.

5. Количество рефлюксов с рН<4 продолжительностью свыше 5 минут на протяжении суток.

6. Продолжительность наиболее длительного рефлюкса с рН<4.

Числовая величина высчитывается по каждому из приведенных выше шести параметров по следующей формуле:

$$\frac{\text{Данные пациента} - \text{Среднее значение}}{\text{Стандартное отклонение}} + 1,$$

где средние значения и стандартные отклонения по каждому параметру берутся из табл. 3, приведенной ниже.

Сумма вычисленных величин называется показателем DeMeester [16]. Нормальным считается показатель DeMeester меньше 14,72. Если показатель DeMeester превосходит величину 14,72, то это говорит о наличии ЛФР.

Также существует градация степени тяжести рефлюкса на основании показателей 24-часовой рН-метрии, которая представлена в табл. 4.

Таблица 3

Нормативные показатели 24-часовой рН-метрии

Показатели	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Мин. величина	Макс. величина	95% интервал (нормальная величина)
Время с рН <4, общее, %	1,51	1,4	1,2	0	6,0	4,45
Время с рН < 4, в положении стоя, %	2,2	2,3	1,6	0	9,3	8,4
Время с рН < 4, в положении лежа, %	0,6	1,0	0,1	0	4,0	3,5
Количество рефлюксов с рН < 4	19,0	12,8	16,0	2,0	56,0	46,9
Количество рефлюксов продолжительностью более 5 мин.	0,8	1,2	0	0	5,0	3,5
Наиболее продолжительный рефлюкс, мин	6,7	7,9	4,0	0	46,0	19,8

Таблица 4

Градация степени тяжести рефлюкса на основании показателей 24-часовой рН-метрии

Показатели	Норма	ГЭР легкого течения	ГЭР средней степени тяжести	Выраженный ГЭР
Время с рН < 4, общее, %	4,5	4,5-6,0	6,0-7,5	Выше 7,5
Время с рН < 4, в положении стоя, %	8,4	8,4-9,3	9,3-10,2	Выше 10,2
Время с рН < 4, в положении лежа, %	3,5	3,5-4,0	4,0-4,5	Выше 4,5
Число рефлюксов с рН < 4	47	47-56	56-67	Выше 67
Число рефлюксов продолжительностью более 5 минут	3,5	3,5-4,0	4,0-6,5	Выше 6,5
Наиболее продолжительный рефлюкс, мин	20	20-46	46-66	Выше 66

Результаты

При анализе результатов обследования, индекс RSI превышал “9” у 41 (44,1%) больного. Чаще всего регистрировались жалобы на постоянный, раздражающий кашель – у 23 (56,1%), ощущение “комка” в горле – у 21 (51,2%), изжогу, отрыжку – у 15 (36,6%) больных. Самые большие средние показатели индекса RSI отмечались у больных раком гортани II стадии (28,5 балла). В

группе сравнения (при отсутствии рефлюкса) у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ средний показатель теста RSI составил 8,6.

Средний показатель индекса RSI в контрольной группе составил 16,3. При этом наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на ощущение першения в горле (38,4%) и кашель после приема пищи (32,4%).

Таблица 5

Структура жалоб больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ при оценивании по шкале RSI

Жалобы	Частота (%)
Ощущение першения / желание прополоскать горло	24,4%
Большое количество слизи, или ощущение стекания слизи по задней стенке глотки	26,8%
Затруднение при глотании пищи, жидкости, таблеток	19,5%
Кашель после приема пищи или после перехода в положение лежа	29,3%
Приступы кашля или удушья	26,8%
Постоянный неприятный, раздражающий кашель	56,1%
Ощущение чего-то “липкого” или чувство “комка” в горле	51,2%
Изжога, боль в груди, отрыжка	36,6%

При тестировании по шкале RFS показатель “13 и выше” был зарегистрирован у 48 (51,6%) больных. В группе исследования наиболее часто наблюдались гиперемия слизистой оболочки – у 37 (77,1%) пациентов, гиперемия голосовых складок – у 33 (68,8%) и гипертрофия межчерпаловидного пространства – у 30 (62,5%).

Средний показатель шкалы RFS в группе сравнения составлял 11,2, а для ла-

рингоскопической картины наиболее характерными были гипертрофия межчерпаловидного пространства – 29 (64,4%) пациентов.

В контрольной группе средний показатель шкалы RFS составлял 16,2. При ларингоскопии гипертрофия межчерпаловидного пространства отмечалась у 24 (53,3%), а наличие эндоларингеальной слизи – у 31 (68,8%) обследованных.

Таблица 6

Ларингоскопические проявления у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ при оценивании по шкале RFS

Ларингоскопический признак	Частота, %
Отек подскладкового пространства	31,3%
Облитерация гортанных желудочков	33,3%
Гиперемия слизистой оболочки	77,1%
Гиперемия голосовых складок	68,8%
Диффузный отек гортани	6,3%
Гипертрофия слизистой оболочки межчерпаловидного пространства	62,5%
Гранулема и грануляции	8,3%
Эндоларингеальная слизь	52,1%

Всем пациентам (41) с положительным тестом RSI было проведено суточное внутрипищеводное рН-мониторирование. Степень тяжести рефлюкса определялась согласно критериев DeMeester. По результатам рН-мониторирования были сформированы клинические группы.

Согласно данным суточного рН-мониторирования, наличие ЛФР верифицировано у 33 (80,1%) пациентов с положительным тестом RSI, которые составили группу исследования. В нее вошли больные плоскоклеточным раком гортани T₁₋₂N₀M₀, возраст – от 32 до 79 лет, мужчин было 26 (78,8%), жен-

щин – 7 (21,2%). Следует отметить, что у 12 (36,4%) пациентов этой группы распространенность процесса соответствовала стадии $T_1N_0M_0$, а у 21 (63,6%) больных ЛФР-ассоциированный рак гортани диагностирован в стадии $T_2N_0M_0$.

После проведения суточного рН-мониторирования были получены следующие данные: ЛФР легкого течения выявлен у 6 (18,2%) пациентов, ЛФР средней степени тяжести – у 18 (54,5%) и выраженный ЛФР – у 9 (27,3%). У пациентов этой группы (рак гортани $T_{1-2}N_0M_0$, ассоциированный с ЛФР), показатель критерия DeMeester превышал 14,72. У пациентов контрольной группы показатель критерия DeMeester не превышал 14,72, и в среднем составил 8,7. При этом минимальные ларингоскопические изменения у больных раком гортани $T_{1-2}N_0M_0$ наблюдались при ЛФР легкого течения. Вместе с этим, низкий индекс RFS зафиксирован у одного пациента с выраженным патологическим рефлюксом.

Выводы

1. При анализе результатов обследования с использованием модифицированных оценочных шкал показано, что у 41 (44,1%) больного раком гортани $T_{1-2}N_0M_0$ индекс RSI превышал “9”. При этом чаще всего регистрировались жалобы на постоянный, раз-

дражающий кашель (56,1%), ощущение “комка” в горле (51,2%), изжогу и отрыжку (36,6%). У больных со II стадией рака гортани средние показатели индекса RSI составили 28,5 балла.

2. Соответствие данных рН-мониторирования и визуально-аналоговых шкал при их сопоставлении достигает 80,1% у больных раком гортани $T_{1-2}N_0M_0$, который ассоциирован с патологическим рефлюксом. Среди ларингоскопических проявлений, сопутствующих раку гортани $T_{1-2}N_0M_0$, наиболее часто наблюдались гиперемия слизистой оболочки (77,1%), гиперемия голосовых складок (68,8%) и гипертрофия межчерпаловидного пространства (62,5%).

3. По данным суточного рН-мониторирования, наличие ЛФР верифицировано у 33 (35,5%) обследованных больных с плоскоклеточным раком гортани. У 12 (36,4%) пациентов этой группы распространенность процесса соответствовала стадии $T_1N_0M_0$. У 21 (63,6%) больных ЛФР-ассоциированный рак гортани диагностирован в стадии $T_2N_0M_0$.

4. Использование модифицированных оценочных шкал The Reflux Symptom Index и The Reflux Finding Score является высоко достоверным методом скрининг диагностики ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани.

Литература

1. Боечко СК, Кизим ВВ, Юренко ЕА. Клинико-морфологические проявления ларингофарингеального рефлюкса. *Арх. клін. та експерим. медицини*. 2011;20(1):37-40.
2. Кизим ВВ, Юренко ЕА. Анализ клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса на основании теста RSI. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб*. 2012;(5-с):68-69.
3. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Боечко СК. Использование тестов RSI и RFS в диагностике ларингофарингеального рефлюкса. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб*. 2013;(3-с):35-36.
4. Кизим ВВ, Боечко СК, Юренко ЕА, Кошик ЕА. Роль биомаркеров в диагностике ларингофарингеального рефлюкса. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб*. 2012;(3-с):95-96.
5. Погосова ТГ, Завикторина ЮЛ, Солдатский ИЕ. Гастроэзофагеальный и фаринголарингеальный рефлюкс. *Вестн. оториноларингологии*. 2007;(5):83-87.
6. Ahuja V, Yencha MW, Lassen LF. Head and neck manifestation of gastroesophageal reflux disease.

- Am Fam Physician. 1999 Sep 1;60(3):873-80, 885-6. PMID: 10498113.
7. Al-Saab F, Manoukian JJ, Al-Sabah B, Almot S, Nguyen LHP, Tewfik TL, et al. Linking laryngopharyngeal reflux to otitis media with effusion: pepsinogen study of adenoid tissue and middle ear fluid. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Aug;37(4):565-71.
 8. Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers. *Cleve Clin J Med*. 2010 May;77(5):327-34. doi: 10.3949/ccjm.77a.09121.
 9. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J*. 2002 Sep;81(9 Suppl 2):10-3.
 10. Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA, Dettmar PW, Pearson JP. Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin. *Laryngoscope*. 2010 Apr;120(4):777-82. doi: 10.1002/lary.20665.
 11. Carroll TL, Gartner-Schmidt J, Statham MM, Rosen CA. Vocal process granuloma and glottal insufficiency: an overlooked etiology? *Laryngoscope*. 2010 Jan;120(1):114-20. doi: 10.1002/lary.20656.
 12. Kuo CL. Laryngopharyngeal Reflux: An Update. *Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2019;3(1):1. doi: 10.24983/scitemed.aohns.2019.00094. Available from: <https://scitemed.com/article/2594/Laryngopharyngeal-Reflux-An-Update>.
 13. Chung JH, Tae K, Lee YS, Jeong JH, Cho SH, Kim KR, et al. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Sep;141(3):369-73. doi: 10.1016/j.otohns.2009.05.033.
 14. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J*. 2002 Sep;81(9 Suppl 2):19-23.
 15. Copper MP, Smit CF, Stanojcic LD, Devriese PP, Schouwenburg PF, Mathus-Vliegen LM. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000 Jun;110(6):1007-11. doi: 10.1097/00005537-200006000-00023.
 16. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 May;79(5):656-70.
 17. Galli J, Cammarota G, Calò L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2002 Oct;112(10):1861-5. doi: 10.1097/00005537-200210000-00030.
 18. Glanz H, Kleinsasser O. [Chronic Laryngitis and Carcinoma (Author's Transl)]. *Arch Otorhinolaryngol*. 1976 Feb 8;212(1):57-75. doi: 10.1007/BF00456363. [Article in German].
 19. Hammer HF. Reflux-associated laryngitis and laryngopharyngeal reflux: a gastroenterologist's point of view. *Dig Dis*. 2009;27(1):14-7. doi: 10.1159/000210098.
 20. Hillel AT, Lin LM, Samlan R, Starmer H, Leahy K, Flint PW, et al. Inhaled triamcinolone with proton pump inhibitor for treatment of vocal process granulomas: a series of 67 granulomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010 May;119(5):325-30. doi: 10.1177/000348941011900509.
 21. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2004 Dec;114(12):2129-34. doi: 10.1097/01.mlg.0000149445.07146.03.
 22. Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, Katotomichelakis M, Riga M, Danielidis V. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Feb;266(2):253-9. doi: 10.1007/s00405-008-0744-3.
 23. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):308-28; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
 24. Kizim V, Yurenko E, Kizim Y. Biomarkers in diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2014;20(2):127.
 25. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. 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 Jul;127(1):32-5. doi: 10.1067/mhn.2002.125760.
 26. Ludemann JP, Manoukian J, Shaw K, Bernard C, Davis M, Al-Jubad A. Effects of simulated gastro-oesophageal reflux on the untraumatized rabbit larynx. *J Otolaryngol*. 1998 Jun;27(3):127-31.
 27. Olson NR. Aerodigestive Malignancy and Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med*. 1997 Nov 24;103(5A):97S-99S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00332-x.
 28. Rees L, Pazmany L, Gutowska-Owsiak D, Inman ChF, Phillips A, Stokes ChR, et al. The Mucosal Immune Response to Laryngopharyngeal Reflux. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1187-93. doi: 10.1164/rcm.200706-895OC.
 29. Reichel O, Mayr D, Durst F, Berghaus A. E-cadherin but not beta-catenin expression is decreased in laryngeal biopsies from patients with LPR. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Aug;265(8):937-42. doi: 10.1007/s00405-007-0568-6.

30. Sataloff RT. Gastroesophageal reflux-related chronic laryngitis. Commentary. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Sep;136(9):914-5. doi: 10.1001/archoto.2010.145.
31. Sereg-Bahar M, Jansa R, Hocevar-Boltezar I. Voice disorders and gastroesophageal reflux. Logoped Phoniatr Vocol. 2005;30(3-4):120-4. doi: 10.1080/14015430500320182.
32. Storck C, Brockmann M, Zimmermann E, Nekahm-Heis D, Zorowka PG. [Laryngeal granuloma. Aetiology, clinical signs, diagnostic procedures, and treatment]. HNO. 2009 Oct;57(10):1075-80. doi: 10.1007/s00106-008-1778-y. [Article in German].
33. Tsunoda K, Ishimoto S, Suzuki M, Hara M, Yamaguchi H, Sugimoto M, et al. An effective management regimen for laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: combination therapy with suggestions for lifestyle modifications. Acta Otolaryngol. 2007 Jan;127(1):88-92. doi: 10.1080/00016480600606665.
34. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006 Aug;101(8):1900-20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
35. Weldon D. Laryngopharyngeal reflux and chronic sinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2007 Jun;7(3):197-201. doi: 10.1007/s11882-007-0072-5.

References

1. Boenko SK, KizimVV, Yurenko EA. [Clinical and morphological manifestations of laryngopharyngeal reflux]. Archives of clinical and experimental medicine. 2011;20(1):37-40. [Article in Russian].
2. Kizim VV, Yurenko EA. [Analysis of the clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux based on the RSI test]. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej. 2012;5(c):68-69. [Article in Russian].
3. Kizim VV, Yurenko EA, Boenko SK. [Using the RSI and RFS tests in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux]. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej. 2013;3(c):35-36. [Article in Russian].
4. Kizim VV, Boenko SK, Yurenko EA, Koshyk EA. [The role of biomarkers in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux]. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej. 2012;3(c):95-96. [Article in Russian].
5. Pohosova TG, Zaviktorina YL, Soldatskiy IE. [Gastroesophageal and pharyngolaryngeal reflux]. Vestn Otorinolaringol. 2007;5:83-87. [Article in Russian].
6. Ahuja V, Yench MW, Lassen LF. Head and neck manifestation of gastroesophageal reflux disease. Am Fam Physician. 1999 Sep 1;60(3):873-80, 885-6. PMID: 10498113.
7. Al-Saab F, Manoukian JJ, Al-Sabah B, Almot S, Nguyen LHP, Tewfik TL, et al. Linking laryngopharyngeal reflux to otitis media with effusion: pepsinogen study of adenoid tissue and middle ear fluid. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Aug;37(4):565-71.
8. Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers. Cleve Clin J Med. 2010 May;77(5):327-34. doi: 10.3949/ccjm.77a.09121.
9. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J. 2002 Sep;81(9 Suppl 2):10-3.
10. Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA, Dettmar PW, Pearson JP. Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin. Laryngoscope. 2010 Apr;120(4):777-82. doi: 10.1002/lary.20665.
11. Carroll TL, Gartner-Schmidt J, Statham MM, Rosen CA. Vocal process granuloma and glottal insufficiency: an overlooked etiology? Laryngoscope. 2010 Jan;120(1):114-20. doi: 10.1002/lary.20656.
12. Kuo CL. Laryngopharyngeal Reflux: An Update. Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery. 2019;3(1):1. doi: 10.24983/scitemed.aohns.2019.00094. Available from: <https://scitemed.com/article/2594/Laryngopharyngeal-Reflux-An-Update>.
13. Chung JH, Tae K, Lee YS, Jeong JH, Cho SH, Kim KR, et al. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Sep;141(3):369-73. doi: 10.1016/j.otohns.2009.05.033.
14. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J. 2002 Sep;81(9 Suppl 2):19-23.
15. Copper MP, Smit CF, Stanojcic LD, Devriese PP, Schouwenburg PF, Mathus-Vliegen LM. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. Laryngoscope. 2000 Jun;110(6):1007-11. doi: 10.1097/00005537-200006000-00023.
16. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. J Thorac Cardiovascular Surgery. 1980 May;79(5):656-70.
17. Galli J, Cammarota G, Calò L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma.

- ma. Laryngoscope. 2002 Oct;112(10):1861-5. doi: 10.1097/00005537-200210000-00030.
18. Glanz H, Kleinsasser O. [Chronic Laryngitis and Carcinoma (Author's Transl)]. Arch Otorhinolaryngol. 1976 Feb 8;212(1):57-75. doi: 10.1007/BF00456363. [Article in German].
 19. Hammer HF. Reflux-associated laryngitis and laryngopharyngeal reflux: a gastroenterologist's point of view. Dig Dis. 2009;27(1):14-7. doi: 10.1159/000210098.
 20. Hillel AT, Lin LM, Samlan R, Starmer H, Leahy K, Flint PW, et al. Inhaled triamcinolone with proton pump inhibitor for treatment of vocal process granulomas: a series of 67 granulomas. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010 May;119(5):325-30. doi: 10.1177/000348941011900509.
 21. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. Laryngoscope. 2004 Dec;114(12):2129-34. doi: 10.1097/01.mlg.0000149445.07146.03.
 22. Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, Katotomichelakis M, Riga M, Danielidis V. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 Feb;266(2):253-9. doi: 10.1007/s00405-008-0744-3.
 23. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013 Mar;108(3):308-28; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
 24. Kizim V, Yurenko E, Kizim Y. Biomarkers in diagnosis of laryngopharyngeal reflux. Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. 2014;20(2):127.
 25. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. 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 Jul;127(1):32-5. doi: 10.1067/mhn.2002.125760.
 26. Ludemann JP, Manoukian J, Shaw K, Bernard C, Davis M, Al-Jubad A. Effects of simulated gastro-oesophageal reflux on the untraumatized rabbit larynx. J Otolaryngol. 1998 Jun;27(3):127-31.
 27. Olson NR. Aerodigestive Malignancy and Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Med. 1997 Nov 24;103(5A):97S-99S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00332-x.
 28. Rees L, Pazmany L, Gutowska-Owsiak D, Inman ChF, Phillips A, Stokes ChR, et al. The Mucosal Immune Response to Laryngopharyngeal Reflux. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 1;177(11):1187-93. doi: 10.1164/rcm.200706-895OC.
 29. Reichel O, Mayr D, Durst F, Berghaus A. E-cadherin but not beta-catenin expression is decreased in laryngeal biopsies from patients with LPR. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008 Aug;265(8):937-42. doi: 10.1007/s00405-007-0568-6.
 30. Sataloff RT. Gastroesophageal reflux-related chronic laryngitis. Commentary. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Sep;136(9):914-5. doi: 10.1001/archoto.2010.145.
 31. Sereg-Bahar M, Jansa R, Hocevar-Boltezar I. Voice disorders and gastroesophageal reflux. Logoped Phoniatr Vocol. 2005;30(3-4):120-4. doi: 10.1080/14015430500320182.
 32. Storck C, Brockmann M, Zimmermann E, Nekahm-Heis D, Zorowka PG. [Laryngeal granuloma. Aetiology, clinical signs, diagnostic procedures, and treatment]. HNO. 2009 Oct;57(10):1075-80. doi: 10.1007/s00106-008-1778-y. [Article in German].
 33. Tsunoda K, Ishimoto S, Suzuki M, Hara M, Yamaguchi H, Sugimoto M, et al. An effective management regimen for laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: combination therapy with suggestions for lifestyle modifications. Acta Otolaryngol. 2007 Jan;127(1):88-92. doi: 10.1080/00016480600606665.
 34. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006 Aug;101(8):1900-20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
 35. Weldon D. Laryngopharyngeal reflux and chronic sinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2007 Jun;7(3):197-201. doi: 10.1007/s11882-007-0072-5.

Надійшла до редакції 06.07.2020

© Я.В. Кизим, 2020

СКРИНІНГ-ДІАГНОСТИКА ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ І-ІІ СТАДІЇ ($T_{1-2}N_0M_0$)

Кізім ЯВ

ДУ "Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України";

e-mail: 90kizim@gmail.com

А н о т а ц і я

Актуальність: Різноманітність проявів ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) в отоларингологічній практиці роблять цю проблему актуальною протягом останніх десятиліть. Розвиток ЛФР пов'язаний з порушенням функції верхнього стравохідного сфінктера, що дозволяє рефлюктату потрапляти до гортані, глотки, порожнини носа і в порожнину середнього вуха. У ряді досліджень патологічний рефлюкс був визначений як один з факторів розвитку раку верхніх відділів дихального і травного тракту.

Мета: удосконалення методів скринінг-діагностики ларингофарингеального рефлюксу у хворих на рак гортані І-ІІ стадії ($T_{1-2}N_0M_0$).

Матеріали і методи: До групи дослідження увійшло 93 хворих на рак гортані І-ІІ стадії ($T_{1-2}N_0M_0$). Контрольна група була представлена 36 пацієнтами з рефлюкс-асоційованими доброякісними новоутвореннями гортані. Для попередньої діагностики і об'єктивізації скарг використовувався тест RSI. Для підвищення точності інтерпретації та об'єктивізації ларингоскопічних проявів ЛФР використовувалась оціночна шкала RFS. Добова рН-метрія проводилась за допомогою ацидогастрографа АГ-1РН-М з електродної системою. Ступінь тяжкості рефлюксу визначалась відповідно до критеріїв DeMeester. За результатами рН-моніторингу були сформовані клінічні групи.

Результати: При аналізі результатів обстеження встановлено, що у 41 (44,1%) хворого індекс RSI перевищував "9". При тестуванні за шкалою RFS показник "13 і вище" був зареєстрований у 48 (51,6%) хворих. Всім пацієнтам з позитивним тестом RSI (41 обстежений) було проведено добове внутрішньоштравохідне рН-моніторування. Згідно з даними добового рН-моніторування, у 33 (80,1%) хворих з плоскоклітинним раком гортані $T_{1-2}N_0M_0$ з позитивним тестом RSI верифіковано наявність ЛФР. Ці хворі склали групу дослідження. Після проведення добового рН-моніторування було отримано такі результати: ЛФР легкого перебігу спостерігався у 6 (18,2%) пацієнтів, ЛФР середнього ступеню тяжкості – у 18 (54,5%), виражений ЛФР – у 9 (27,3%). У хворих на рак гортані $T_{1-2}N_0M_0$, який асоційований з ЛФР, показник критерію DeMeester перевищував 14,72.

Висновки: Зіставлення даних рН-моніторування та візуально-аналогових шкал у хворих на рак гортані $T_{1-2}N_0M_0$, який асоційований з ЛФР, досягає 80,1% відповідності. За даними добового рН-моніторування, наявність ЛФР верифіковано у 33 (35,5%) обстежених хворих з плоскоклітинним раком гортані. Використання модифікованих оціночних шкал The Reflux Symptom Index і The Reflux Finding Score є високостовірним методом скринінг-діагностики ларингофарингеального рефлюксу у хворих на рак гортані.

Ключові слова: ларингофарингеальний рефлюкс, рак гортані.

SCREENING AND DIAGNOSIS OF LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX IN PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER STAGE I-II ($T_{1-2}N_0M_0$)

Kizim YaV.

State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy
of Medical Sciences of Ukraine"; e-mail: 90kizim@gmail.com

A b s t r a c t

Topicality: The variety of manifestations of laryngopharyngeal reflux (LPR) in otolaryngological practice has made this problem relevant for the past decades. The development of LPR is associated with impaired function of the upper esophageal sphincter, which allows reflux to enter the larynx, pharynx, nasal cavity and middle ear cavity. In a number of studies, pathological reflux has been identified as one of the factors in the development of cancer of the upper respiratory and digestive tract.

Aim of the study: to improve methods for screening and diagnosis of laryngopharyngeal reflux in patients with laryngeal cancer stage I-II ($T_{1-2}N_0M_0$).

Materials and methods: The study group included 93 patients with stage I-II laryngeal cancer ($T_{1-2}N_0M_0$). The control group was represented by 36 patients with reflux-associated benign neoplasms of the larynx. For preliminary diagnosis and objectification of complaints used the RSI test. To increase the accuracy of interpretation and objectification of laryngoscopic manifestations of LPR, the RFS scale was used. The daily pH-monitoring was carried out using an AG-1pH-M acidogastrograph with an electrode system. The severity of reflux was determined according to DeMeester criteria. According to the results of pH monitoring, clinical groups were formed.

Results: When analyzing the results of the examination, the RSI index exceeded "9" in 41 (44.1%) patients. When tested on the RFS scale, the indicator "13 and higher" was recorded in 48 (51.6%) patients. All patients (41) with a positive RSI test received 24-hour pH monitoring. According to 24-hour pH-monitoring, the presence of LPR was verified in 33 (80.1%) patients with a positive RSI test. The study group consisted of 33 (80.1%) patients with squamous cell carcinoma of the larynx $T_{1-2}N_0M_0$. After 24-hour pH-monitoring, we obtained the data: mild LPR was observed in 6 (18.2%) patients, moderate severity of LPR in 18 (54.5%) and severe LPR in 9 (27.3%). In patients with laryngeal cancer $T_{1-2}N_0M_0$, which is associated with LPR, the DeMeester criterion exceeded 14.72.

Conclusions: Comparison of pH-monitoring data and visual-analogue scales reaches 80.1% of compliance in patients with laryngeal cancer $T_{1-2}N_0M_0$, which is associated with LPR. According to 24-hour pH-monitoring, the presence of LPR was verified in 33 (35.5%) of the examined patients with squamous cell carcinoma of the larynx. Using the modified The Reflux Symptom Index and The Reflux Finding Score scales is a highly reliable method for screening the diagnosis of laryngopharyngeal reflux in patients with laryngeal cancer.

Key words: laryngopharyngeal reflux, laryngeal cancer.