

# Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності

В. М. Кришталь<sup>В,С,D,E</sup>, О. В. Мельнікова<sup>В,С,D,E</sup>, О. В. Хоролець<sup>В,D,E</sup>, О. В. Ганчева<sup>В,D,F</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

ларингофарингеальний рефлюкс, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автономна нервова система, вагусний рефлекс, неспроможність фізіологічної кардії, порушення моторики стравоходу, ахалазія.

## Keywords:

laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux disease, autonomic nervous system, vagal reflex, physiological cardia incompetence, esophageal motility disorders, achalasia.

Надійшла до редакції /  
Received: 25.06.2025

Після доопрацювання /  
Revised: 13.08.2025

Схвалено до друку /  
Accepted: 18.08.2025

**Конфлікт інтересів:**  
відсутній.

**Conflicts of interest:**  
authors have no conflict of interest to declare.

© The Author(s) 2025  
This is an open access  
article under the  
[Creative Commons](#)  
[CC BY-NC 4.0 license](#)

**Мета роботи** – за результатами аналізу результатів експериментальних досліджень і клінічних спостережень систематизувати сучасні уявлення й описати ключові патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) із застосуванням методів аналізу, синтезу й узагальнення наукових даних. Інформаційна база сформована шляхом систематичного пошуку публікацій у міжнародних наукометричних базах даних, зокрема PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Для аналізу обрано 90 джерел відповідно до критеріїв наукової значущості (високий квартиль журналу, h-індекс авторів, статистична обґрунтованість). Стратегія пошуку передбачала етапи визначення актуальності проблематики, формування релевантних запитів (laryngopharyngeal reflux, vagus reflex, autonomic nervous system тощо), критичне оцінювання достовірності джерел, порівняння результатів, що отримані в різних дослідженнях, та узагальнення отриманих даних.

**Результати.** За результатами огляду наукової літератури, ЛФР є багатофакторним, складним і недостатньо стандартизованим синдромом із широким спектром неспецифічних симптомів. Здійснено теоретичний аналіз основних патогенетичних механізмів формування ЛФР і визначено чотири основні: хімічний (мікроаспірація й пошкодження слизової оболонки), нейрорефлекторний (гіперсенситизація), м'язовий (перенавантаження гортані) та імунобіологічний (хронічне запалення та порушення біоценозу). Встановлено, що ЛФР може формуватися внаслідок порушень моторики стравоходу, дисфункції сфінктерів, нейроімунних і психоvegetативних змін. Важливу роль у хронізації процесу відіграють центральна й периферична сенситизація, стрес, генетичні та поведінкові фактори, включаючи ожиріння, куріння, дієту та приймання ліків. Встановлено, що універсального діагностичного стандарту ЛФР немає – сучасний діагностичний процес є складним і фрагментованим, ґрунтується передусім на виключенні інших патологій та емпіричному лікуванні.

**Висновки.** Складний розгалужений патогенез ларингофарингеального рефлюксу пояснює значну варіабельність симптоматики, а виділення окремих патогенетичних варіантів або типових фенотипів зі специфічними кластерами морфологічних, структурних, функціональних, біохімічних, інструментальних і психометричних характеристик сприятиме розробці високоефективних інтегративних фармакологічних підходів до лікування.

**Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 205-216**

## Laryngopharyngeal reflux: current perspectives and controversies

V. M. Kryshstal, O. V. Melnikova, O. V. Khorolets, O. V. Hancheva

**The aim** of this study is to systematize current concepts and describe key pathogenetic variants of laryngopharyngeal reflux formation based on the analysis of recent experimental research and clinical observations.

**Materials and methods.** The study examined pathogenetic mechanisms of laryngopharyngeal reflux (LPR) formation using methods of analysis, synthesis, and generalization of scientific data. The information base was formed through a systematic literature search in international scientometric databases, in particular PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. A total of 90 sources were selected for further analysis according to criteria of scientific significance (high journal quartile, authors' h-index, and statistical validity). The search strategy included the identification of the topic's relevance, formulation of appropriate queries (laryngopharyngeal reflux, vagus reflex, autonomic nervous system, etc.), critically assessing the reliability of sources, comparing results between studies, and summarizing the data obtained.

**Results.** The literature review revealed that LPR is a multifactorial, complex, and poorly standardized syndrome with a wide range of nonspecific symptoms. Theoretical analysis identified four principal pathogenetic mechanisms of LPR: chemical (microaspiration and mucosal damage), neuro-reflex (hypersensitivity), muscular (laryngeal overload), and immunobiological (chronic inflammation and microbiota imbalance). LPR may result from esophageal motility disorders, sphincter dysfunction, neuroimmune and psychovegetative disturbances while its chronicity is promoted by central and peripheral sensitization, stress, genetic predisposition, and behavioral

factors including obesity, smoking, diet, and medication. It was established that there is no universal diagnostic standard for LPR, and current diagnostic approaches remain complex and fragmented, relying largely on the exclusion of other pathologies and empirical treatment.

**Conclusions.** The complex and heterogeneous pathogenesis of laryngopharyngeal reflux accounts for its symptoms variability. Identification of distinct pathogenetic variants or typical phenotypes with specific clusters of morphological, structural, functional, biochemical, instrumental, and psychometric features will facilitate the development of highly effective integrative pharmacological treatment approaches.

**Modern medical technology. 2025;17(3):205-216**

Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) – один із найпоширеніших і найбільш дискусійних неінфекційних синдромів, що пов'язаний із прямим та/або опосередкованим впливом гастроудоденального вмісту на слизову оболонку верхніх відділів травного та дихальних шляхів (ДШ), що спричиняє морфофункціональні порушення в них.

Поширеність ЛФР у світі становить від 7,1 % до 30,0 % пацієнтів, які направлені до отоларингологічної клініки; це більше ніж 1 випадок захворюваності на кожні 10 осіб, але точна статистика залишається невідомою і має відмінності в різних країнах [1,2]. Сучасні клінічні підходи до діагностики та лікування не мають стандартизації. Щорічні витрати оцінюють у понад 50 млрд доларів на рік, із них на одного пацієнта припадає 5154 долари, а загальні витрати на інгібітори протонної помпи (ІПП) становлять 52 % [3].

ЛФР може мати гострий, рецидивний або хронічний перебіг. Гострі випадки зазвичай не викликають проблем щодо діагностики, а пацієнти зазвичай добре відповідають на лікування. Хронічні випадки характеризуються тривалим перебігом, комбінуванням симптомів протягом більше ніж 3 місяців, асоційовані з низьким терапевтичним ефектом [4].

Раніше вважали, що ЛФР виникає лише за умови кислого рефлюкату, але, за результатами найновіших спостережень, поширеність некислотної та змішаної форм ЛФР становить 25,4 % та 35,5 % випадків відповідно [5]. У дослідженні J. S. Lee et al. зафіксовано суперечливі результати 24-годинного багатоканального внутрішньопросвітненого імпеданс рН-моніторингу: у 41 % випадків виявлено некислотний рефлюкс, у 59 % – змішаний. Отже, жоден із пацієнтів не мав лише кислотного рефлюксу, при цьому клінічно ці групи не відрізнялись, але кількість проксимальних рефлюксних подій у групі некислотного рефлюксу на 50 % менша [6].

Незважаючи на значну поширеність цієї хвороби серед населення та навантаження на охорону здоров'я, питання щодо патогенезу та етіології ЛФР залишаються відкритими. Так, нині взаємозв'язок між ЛФР і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) залишається дискусійним: їх визначають як окремі захворювання, хоча вони можуть існувати одночасно [7,8].

Запалення тканин при ЛФР більшість науковців визначають як надстравохідну форму ГЕРХ, що спричинена насамперед недостатністю антирефлюксних бар'єрів у стравохідно-шлунковому переході та прямим подразненням шлунково-удоденальним вмістом. Отже, патогенетичний механізм тотожний такому для ГЕРХ. Інша група дослідників припустила наявність кількох опосередкованих механізмів виникнення ЛФР, адже є пацієнти з ЛФР, які не мають таких

типових симптомів кислотного рефлюксу, як печія та регургітація, хвороба в них може бути не пов'язана з ГЕРХ, а терапія ІПП не сприяє одужанню [7,9].

Так, у результаті дослідження, яке здійснили С. Shilpa et al., серед 82 пацієнтів визначено поширеність ізольованого ЛФР – 18,86 % випадків, ізольованої ГЕРХ – 15,58 %, комбінації ЛФР і ГЕРХ – 32,8 % [10]. У дослідженні Y. Wu et al. на підставі даних моніторингу рН встановлено, що частота виникнення ускладнення, а саме ЛФР при ГЕРХ становила 46,3 % випадків, а ймовірність поєднання ГЕРХ і ЛФР – 52,7 %. Автори дійшли висновку, що в разі коморбідності цих станів ступінь тяжкості вищий порівняно з ізольованим перебігом ЛФР [7].

Зауважимо, що досі немає чітких діагностичних критеріїв для ЛФР, діагностику здійснюють подібно до ГЕРХ, спираючись на оцінювання симптомів та ендоскопічних ознак. Зокрема, найпоширенішими інструментами є опитувальник «Індекс симптомів рефлюксу» – RSI (P. C. Belafsky et al., 2002) та ендоскопічна шкала «Оцінка ознак рефлюксу» – RSA (J. R. Lechien et al., 2019), але ці інструменти включають і неспецифічні прояви, що можуть бути спричинені іншими чинниками: курінням, вживанням алкоголю тощо.

Оптимальною нині вважають діагностику за наявністю пепсину у ротовій рідині та за даними 24-годинного гіпофарингеально-стравохідного багатоканального інтралюмінального імпедансного рН-моніторингу. Перший метод набув значного поширення, є мінімально інвазивним, економічним і зручним, але не є достатньо точним через широкий діапазон концентрації пепсину, що визначають протягом 24 годин, відсутність достеменно встановлених граничних значень (у тому числі через значну варіабельність у різних дослідженнях) і необхідної кількості зразків. Доволі високоінформативний рН-моніторинг має обмежене клінічне застосування через дискомфорт для пацієнта і високу вартість, а його контрольні значення ще переглядають [11,12]. Як перспективні діагностичні біомаркери ЛФР і ГЕРХ нині вивчають матриксну металопротеїназу-9 (MMP-9), білок теплового шоку-70 (Hsp-70), здійснюють тестування цілісності слизової оболонки (MIT).

Наступна клінічна дилема ЛФР – розроблення уніфікованих клінічних рекомендацій. Сучасні методи лікування ЛФР включають застосування фармакологічних засобів, зміну способу життя та харчових звичок, когнітивно-поведінкову терапію, логопедію, черезшкірну електричну акупунктурну стимуляцію, застосування компресійних пристроїв і виконання хірургічних втручань, зокрема баріатричних.

Найпоширенішим і найпершим методом лікування ЛФР нині є призначення ІПП, що пригнічують продукування

шлункової кислоти як основного корозійного компонента. Підкреслено необхідність доволі тривалого лікування (більше ніж 6 місяців) та використання високих доз (40 мг один раз чи двічі на добу). Зауважимо, що в окремих пацієнтів лікування ІПП визначено як лише частково ефективне чи навіть неефективне у разі некіслотних форм ЛФР або за участі жовчних кислот, що активні при високому рН і не нейтралізуються ІПП [13]. Недостатню ефективність фармакокорекції внаслідок приймання ІПП підтверджено у результаті дослідження M. Duricek et al. [14]. Автори зафіксували покращення симптомів, пов'язаних із ЛФР, після лікування ІПП тільки на 50 %. Крім того, завдяки 24-годинному рН-імпеданс моніторингу глотки та дистального відділу стравоходу дослідники виявили, що приймання ІПП не зменшило кількість епізодів фарингеального рефлюксу або тривалість впливу фарингеальної кислоти за будь-якого рівня рН.

Складність, можливу коморбідність патофізіологічних механізмів ЛФР і необхідність їх розуміння підтверджено за даними дослідження, що здійснили H. C. Lien et al. [9]. Згідно з результатами, у майже 40 % пацієнтів з ізольованою формою ЛФР лікування з використанням ІПП не мало позитивного ефекту. Таку резистентність до ІПП автори пов'язували з іншою патофізіологією, тобто з наявністю непрямого ваго-вагусного рефлексу [9].

Доцільність обмеження необґрунтованого призначення ІПП показано також у багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні. Автори довели, що лансопризол не має переваг порівняно з плацебо у пацієнтів зі скаргами, що пов'язані з ЛФР; при цьому учасники, які отримували плацебо, відчували більше покращення симптомів, ніж ті, хто приймали препарат [15]. З іншого боку, W. H. Tseng et al. пов'язували рефрактерні до ІПП ларингеальні симптоми здебільшого із супутніми психологічними захворюваннями та порушеннями сну [16]. Ці дані відкривають нову патогенетичну психосоматичну парадигму. Підвищені рівні настороженості у пацієнтів із ЛФР свідчать про фізіопсихологічну взаємодію факторів, що модулюють симптоматичне навантаження, та підтверджують потенціал інтегративних підходів до лікування, крім цільової терапії рефлюксу [16,17].

Поліетіологічність, зв'язок із запальними та злоякісними захворюваннями ДШ, недостатньо вивчений єдиний патофізіологічний механізм виникнення ЛФР, неспецифічні симптоми, що визначають на фоні різних ларингоскопічних і гастроскопічних ознак, ускладнюють об'єктивну діагностику та клінічне оцінювання ступеня захворювання. Це спричиняє діагностичну неоднозначність, поліпрагмазію, пізню діагностику, недоцільні лікарські призначення, а отже ризик лікарської взаємодії або побічної дії препаратів.

Детальний аналіз сучасних уявлень і наукових здобутків щодо механізмів виникнення, перебігу та прогресування захворювання, враховуючи основний етіологічний чинник, дасть змогу визначити ранні діагностичні ознаки та сприятиме розробленню стандартизованих підходів до діагностики й лікування.

## Мета роботи

За результатами аналізу результатів експериментальних досліджень і клінічних спостережень систематизувати сучасні уявлення й описати ключові патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу.

## Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження, а саме патогенетичні варіанти формування ЛФР, вивчали методами аналізу та синтезу, надалі узагальнили дані, що отримали. Наукову інформацію отримано після огляду найбільш цитованих наукових джерел з анатомії, патофізіології, оториноларингології, гастроентерології, що індексуються в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Sciences та Google Scholar.

Проаналізовано 268 наукових праць, що опубліковані у період з 2017 до 2025 року; 90 із них обрано на підставі високого квартилю журналу та h-індексу авторів.

Стратегія інформаційного онлайн-пошуку передбачала визначення актуальності проблеми, пошук інформації та обробку, синтез даних. Основний принцип інформаційного пошуку – відбір релевантної наукової літератури. Для цього пошук здійснили за такими запитами: laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux disease, autonomic nervous system, esophageal bronchial reflux, vagus reflex, esophageal hypomotility. Для вибору актуальних матеріалів, оцінювання надійності наукового джерела та достовірності опублікованої інформації здійснили порівняння з іншими науковим джерелами, обрано тільки повнотекстові публікації, де автори виконали статистичне опрацювання й аналіз даних.

У результаті ретельного добору наукових даних, аналізу та синтезу отриманої наукової інформації, переосмислення передових наукових досліджень і власних міркувань сформовано уявлення про ключові патогенетичні варіанти ЛФР. Це дасть змогу визначити ранні діагностичні критерії хвороби та сприятиме розробленню таргетних лікувально-діагностичних алгоритмів.

## Результати

Огляд сучасних наукових джерел підтвердив, що ЛФР – мультифакторний синдром, який характеризується клінічним симптомокомплексом різних ступенів вираженості та низкою неспецифічних скарг, котрі він спричиняє. Найпоширенішими позастравохідними симптомами ЛФР у пацієнтів є відчуття стискання («клубка») в горлі, прочищення горла (рефлюксний кашель), захриплість (рефлюксний ларингіт), надлишок слизу в горлі, синдром постназального затікання тощо [18,19,20]. До неспецифічних («розмитих») скарг, що асоціюються з ЛФР і різними захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів (хронічним фарингітом, ларингітом, контактною грануломою гортані, лейкоплакією, астмою, ідіопатичним пневмофіброзом, середнім отитом, риносинуситом, синдромом обструктивного апное тощо), належать хрипота, втома голосу, дисфонія, сухість або печія у горлі, галітоз, дисфагія, біль у грудях, порушення сну [3,10,18,19,20].

1



**Рис. 1.** Етіопатогенетичні варіанти механізмів формування ЛФР.

Широкий спектр неспецифічних скарг, що спричинені ураженням травної та дихальної систем, ускладнює діагностичний пошук і встановлення чіткого діагнозу. Тому сімейний лікар може направити пацієнта до отоларинголога, гастроентеролога, пульмонолога, невролога, психіатра, психолога. Доволі часто до встановлення правильного діагнозу хворий має у середньому 10 візитів до вузьких спеціалістів, а середня кількість діагностичних тестів на одного пацієнта становить 6 і більше на рік, що зумовлює значне навантаження для системи охорони здоров'я загалом та спричиняє фінансові витрати для пацієнта [3].

Тривалий час як головну причину скарг пацієнтів із ЛФР визначали ГЕРХ. Однак у результаті клінічних спостережень встановлено, що понад 75 % пацієнтів із позастравохідними симптомами не мають типових симптомів ГЕРХ (піроз, регургітація) та не мають ендоскопічних ознак ураження слизової оболонки [19,21]. Саме для таких станів введено термін ЛФР, який використовують уже понад два десятиліття [22].

Введення цієї нової термінології на початку XXI століття не сприяло вирішенню питання щодо зв'язку між позастравохідним симптомокомплексом скарг і ЛФР, не дало чіткого розуміння патогенезу хвороби. Втім, констатуємо, що більшість науковців підтримують уявлення про ЛФР як про складний процес, що включає і рефлюксні, і рефлексорні механізми, але без чіткого розуміння їх співвідношення та взаємодії [9,14,16,18,23].

Згідно з результатами досліджень і за даними клінічних спостережень, діагностика ЛФР є досить складною. Незважаючи на твердження, що це окреме захворювання, яке відрізняється від ГЕРХ, виявлені механізми пошкодження ДШ мають багато спільного. Припущення, що ЛФР формується не тільки через зворотний потік вмісту шлунку та/або дванадцятипалої

кишки вище від рівня верхнього стравохідного сфінктера (ВСС), але й внаслідок слабшого захисту слизової оболонки ДШ, де хімічне запалення слизових оболонок відбувається зі значно меншою кількістю епізодів рефлюксу та нижчою кислотністю, трансформувалося у розгалужену патогенетичну модель різних фенотипів з унікальними кофакторами схильності [4,9,16,19,24,25].

Проаналізувавши дані багатьох досліджень, розрізняємо чотири основні етіопатогенетичні варіанти механізмів, за якими частіше розвивається ЛФР: перший – хімічний із порушенням моторики стравоходу, пов'язаний із рефлюксом вмісту шлунка в стравохід, включаючи пряме подразнення гортані та глотки вмістом шлунка (теорія рефлюксу ДШ і мікроаспірації); другий – периферичної або центральної гіперсенситизації (рефлекторна теорія через підвищену чутливість до кашлю з реалізацією нейронно-опосередкованих рефлексів); третій – м'язовий перенавантажувальний (тривале та надмірне навантаження м'язів гортані та глотки); четвертий – імунобіологічний (хронічне запалення, порушення біоценозу гортаноглотки). Зауважимо, що кожен із механізмів може бути і ізольованим, і поєднуватися з іншими (рис. 1).

Механізм пошкодження слизової оболонки ДШ, що пов'язаний із проксимальним рефлюксом і мікроаспірацією, добре досліджено. Згідно з ним, стимул, що індукує кашель, виникає внаслідок прямого подразнення ДШ мікроаспіраціями через рефлюкс із проксимального відділу стравоходу [26]. За результатами дослідження J. A. Koufman (1991), слизова оболонка стравоходу може протистояти 50 потенційним епізодам рефлюксу на день без пошкодження тканин, а слизова оболонка гортані та глотки може бути пошкоджена чотирма епізодами рефлюксу на добу, й оскільки немає захисного механізму проти шлункового та дуоденального вмісту, ризик

і тяжкість пошкодження зростають у разі за короткий період. При цьому відбувається безпосереднє кислотно-пептичне ураження слизових оболонок ДШ шлунковим вмістом, що складається із соляної кислоти, пепсину, в окремих випадках – жовчних кислот і жовчних солей разом із бактеріями, що містяться у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Пряме подразнення слизових оболонок ДШ шлунково-дуоденальним вмістом призводить до істотних макро- та мікроскопічних гістологічних змін у слизовій оболонці [23,27,28]. У цьому варіанті до основних факторів, що впливають на тяжкість ЛФР, належать склад рефлюксату, тривалість його експозиції та частота регургітацій.

Одним із головних компонентів рефлюксату, який відіграє провідну роль у запальному та канцерогенному процесі, є пепсин – протеаза, що досягає гортані при значеннях  $>210$  нг/мл. Відомо, що повна інактивація ферменту відбувається при pH 6,5. Пепсин, хоч і не є активним при pH 7,0, залишається стабільним протягом щонайменше 24 годин при  $37^{\circ}\text{C}$ , спричиняє активацію специфічних онкогенів, клінічно пов'язаних із плоскоклітинним раком голови та шиї [29,30,31]. Крім прямого пошкодження, пепсин призводить до порушення захисних механізмів верхніх ДШ – зниження рівня білка Ser70 (білок стресу плоского епітелію), який регулює проходження інших білків через біотрансформацію ізоферменту карбоангідрази III, яка в нормі призводить до карбоангідрази-III-опосередкованої дезактивації пепсину [30,32,33]. В епітеліальних клітинах ДШ пепсин підвищує рівні мРНК муцину 5AC та глікопротеїнів завдяки MMP-9 і ядерному транскрипційному фактору NF- $\kappa$ B, у такий спосіб спричиняючи гіперсекрецію слизу та потенціюючи запальний процес у ДШ [31,34].

Вплив соляної кислоти (другого постійного компонента рефлюксату) на ДШ характеризується пошкоджувальною дією на експресію трансмембранного глікопротеїну Е-кадгерину в епітеліальній тканині. Відомо, що соляна кислота спричиняє підвищену міжклітинну проникність і послаблює бар'єрну функцію слизової оболонки горла [35].

Жовчні кислоти при рефлюксі дуоденально-шлункового вмісту зумовлюють запалення та канцерогенез і при кислому, і при лужному pH. Жовч індукує епітеліально-мезенхімальний перехід у клітинах та експресію трансформувального фактора росту- $\beta$ 1, зумовлюючи зниження Е-кадгерину, збільшення MMP-9 і фібронектину, що призводить до утворення рубців у гортані, ремоделювання ДШ і канцерогенезу [36]. Активація NF- $\kappa$ B спричиняє пошкодження ДНК/РНК, аномальну експресію пухлинних факторів і селективні канцерогенні ефекти на слизову оболонку гіпофарингеальної ділянки [37].

Роль трипсину в патогенезі ЛФР зумовлена насамперед активацією протеїназ-активованого рецептора-2 (PAR-2), який впливає на регуляцію нижнього стравохідного сфінктера (НСС), передусім через систолічний і діастолічний механізми в циркулярній гладкій мускулатурі стравоходу. Таким чином трипсин спричиняє дисфункцію НСС [38]. Трипсин індукує інтерлейкін-8 і секрецію транзиторного рецепторного потенціалу ванілоїду (TRPV), що зумовлює дисфункцію епітеліального бар'єра верхніх ДШ [39].

Зауважимо, що при ЛФР мікроаспірації шлунковим або кишковим вмістом здійснюються через регургітацію до стра-

воходу із наступним надходженням у верхні та нижні ДШ, а це неможливо без порушення моторики стравоходу.

Традиційно вважають, що стравохід – це складна м'язова трубка, яка використовує скоординовану перистальтику та деглотуюче розслаблення верхнього та нижнього стравохідних сфінктерів для транспортування болюсу з глотки до шлунка. Стравохід людини сформований двома ділянками: верхньою (шийною) частиною, що складається переважно з поперечно-смугастих м'язів, та нижньою (грудною), що складається з гладких м'язів. Отже, нервово-м'язова організація і механізм перистальтичних скорочень у цих двох частинах істотно відрізняється. Порушення скоординованої перистальтики тіла стравоходу або ковтального розслаблення НСС може призвести до обструктивних симптомів: дисфагії, болю в грудях некардіологічного походження та регургітації [40,41].

У нормальному фізіологічному стані протидією регургітації є антирефлюксний механізм (внутрішній і зовнішній рефлюксний бар'єр) як складна взаємодія між анатомічною структурою та фізіологією. Він включає ВСС, НСС, кут Гіса, ніжку діафрагми, діафрагмально-стравохідну зв'язку, скоординовану перистальтику стравоходу (пов'язану з ковтанням), кислотостійкість і очисну здатність слизової оболонки стравоходу [42,43].

Провідна роль у складній взаємодії анатомо-фізіологічного антирефлюксного бар'єра в стравохідно-шлунковому переході належить НСС, який підтримує постійний тиск, незважаючи на зміни положення тіла або коливання внутрішньочеревного тиску. Транзиторне розслаблення НСС, яке нині визначають як основну причину ГЕРХ, може виникати й у здорових осіб із нормальним тиском НСС, але на відміну від фізіологічних умов, коли рефлюкс виявляється переважно газовим вмістом і здебільшого не має очевидних симптомів, за патологічних умов, а саме при збільшенні кількості та/або тривалості епізодів, він частіше характеризується саме кислотним вмістом. Це й спричиняє симптоматику «типового рефлюксного синдрому» при ЛФР [43,44]. Останній етап протидії рефлюксу шлункового вмісту до ДШ полягає у складній взаємодії м'язів ВСС і дистального відділу глотки, що в нормі відкриваються лише під час ковтання. Щодо патогенезу ЛФР, то, за найновішими даними, провідну роль відіграє саме порушення функції ВСС, а оскільки його також контролює блукаючий нерв, як і НСС, то дисфункція автономної нервової системи може спричинити порушення регуляції шлункової перистальтики й функцій стравохідних сфінктерів [23,45,46].

Зв'язок між ЛФР із порушеннями ВСС і моторикою стравоходу дав змогу дослідникам під час стравохідної манометрії високої роздільної здатності (HREM) точно оцінити стан сфінктера та функцію стравоходу. Порушення функції стравоходу визначено у третини пацієнтів із ЛФР або ГЕРХ, у яких доведено наявність анатомічних і манометричних аномалій [47,48].

Описуючи другий етіопатогенетичний механізм формування ЛФР периферичної або центральної гіперсенситизації з підвищеною чутливістю слизових оболонок і реалізацією нейронно-опосередкованих рефлексів, слід говорити про теорію езофаготрахеобронхіальних рефлексів. Згідно з нею, закиснення дистального відділу стравоходу може спричинити

симптомокомплекс ЛФР через прямий вплив на верхню частину стравоходу та гортаноглоткові ділянки або опосередковано – шляхом стимуляції блукаючого нерва через мікроаспірації шлункового вмісту на нижню частину стравоходу, запускаючи вагусний рефлекс [6,49].

Підтверджено, що стравохідне та бронхіальне дерева мають спільне ембріональне походження, а отже між ними є спільний вагусний рефлекторний шлях. Тому теорія полягає в тому, що рефлюксат стимулює дистальні хеморецептори слизової оболонки стравоходу, що у відповідь активують медіатори запалення, еферентні нервові закінчення вивільняють субстанцію Р, пов'язаний із геном кальцитоніну пептид та інші нейропептиди, внаслідок цього рефлекс блукаючого нерва зумовлює позастравохідні прояви. Показано, що формування цих рефлексів відбувається у зв'язку з «посиленням» сприйняття болю через периферичну та/або центральну гіперсенситизацію [6,50]. Як один з її механізмів визначають активацію чутливих нервів хімічними речовинами. Доведено роль рецепторів TRPV1, TRPA1, TRPV4, P2X3, що залучені до периферичної та центральної сенсорної передачі, їх вважають ключовими в розвитку кашльового й гортаного гіперрефлексів [51,52]. Показано також, що блокатори P2X3 значно зменшують частоту нападів у пацієнтів із рефрактерним кашлем, і тому дійшли висновку про сенсорне походження симптомів.

Отже, хронічний симптомокомплекс скарг при ЛФР можна визначити як певною мірою перебільшену захисну реакцію слизової оболонки глотки та горла, на відміну від звичайного гострого кашлю, який сам по собі є одним із головних захисних рефлексів дихальних шляхів, що спрямований на запобігання впливу шкідливих агентів на слизову оболонку. У разі подразнень, що тривають довго та надмірно, виникає порушення регуляції, запускається не тільки кашльовий рефлекс, але й відбувається аномальна активація комплексу захисних ларингофарингеальних рефлексів, як-от закриття гортані, ларингоспазм, апное, рефлекс видиху та рефлекс ковтання, що значно обтяжує стан пацієнта та ускладнює перебіг хвороби [53].

Науковці наголошують, що негативні нав'язливі симптоми, що обтяжують перебіг хвороби у пацієнтів із ЛФР, ґрунтуються в тому числі й на фізіологічних захисних рефлексах, які за нормальних умов через подразнення сенситизованих нервових рецепторів глотки кислими речовинами запускають термінові захисні механізми на закриття гортані (рефлекс аддуктора), кашльовий рефлекс, бронхоспазм, гіперсекрецію слизу, мимовільне ковтання [25]. Саме на підставі цих даних пояснюють доволі частий симптомокомплекс кашлю та прочищення горла для зменшення дискомфорту в пацієнтів із ЛФР. Однак ці дії, що тривають довго та стають стереотипними, посилюють набряк і пошкодження слизової оболонки. Це призводить до сенсорних порушень, запускає порочне коло хронічних скарг, пов'язаних із ЛФР, спричиняє формування ларингофарингеальної сенсомоторної дисфункції.

М'язовий перенавантажувальний патогенетичний варіант формування ЛФР спричинений кількома факторами: надмірним тривалим навантаженням, що часто пов'язане з професійною діяльністю (співачи, лектори, вчителі тощо), та

механічним звуженням просвіту стравоходу або порушенням його релаксації, які пов'язані з гальмуванням ковтання (як-от при гіпомотильності стравоходу, – наприклад, при ахалазії, склеродермії або ідіопатичній неефективній перистальтиці), що послаблює очисну функцію стравоходу [47,48,54,55]. Припускають, що ці розлади пов'язані з гіпертрофією та гіперскоротливістю гладких м'язів, яка виникає ще до обструкції та зумовлена механічним навантаженням на них. Механо-стресовані гладкі м'язи вивільняють цитокіни та інші молекули, що можуть залучати та мікролокалізувати тучні клітини до пучків гладких м'язів, і їхні продукти потенціюють дію один одного. Діючи паракринно, прозапальні медіатори та цитокіни індукують генетичні та епігенетичні зміни в гладких м'язах, що призводить до гіперскоротливості, гіпертрофії та порушення релаксації [56,57]. У праці J. R. Lechien et al. описано поширеність ознак ЛФР серед співаків: 18,1–73,4 % в обстежених без скарг, 18,1–73,4 % серед тих, хто мав скарги на дисфонію, кашель, дискомфорт («клубок») у горлі тощо [58].

Гіпотонічно-гіпотрофічний варіант формування ЛФР пов'язаний зі зниженням тону та скоротливої здатності м'язів стравоходу як наслідок системних або метаболічних захворювань, що спричиняють дегенерацію або функціональну слабкість м'язових волокон, зокрема при міастенії, залізодефіцитній анемії, хворобі Кушинга та інших патологіях, які асоційовані з гіпотрофією м'язової тканини.

Імунне запалення визначають як важливу причину стриктур стравоходу, гіперсенситизації слизової оболонки та втрати гальмівної нейротрансмісії. Крім традиційної парадигми прямого хімічного впливу шлункового вмісту на слизову оболонку ДШ при ЛФР, вивчають концепцію імунологічної відповіді. Вона полягає в тому, що рефлюкс-езофагіт виникає не через пошкоджувальну дію кислоти та ферменту, а саме через цитокін-опосередковане запалення, де лімфоцитарна інфільтрація в підслизовій оболонці відбувається значно раніше, ніж ерозія поверхневих епітеліальних клітин. Це визначають як початкову подію та первинний механізм, і ключовими при цьому є сигнальний шлях NLRP3/IL-1 $\beta$  та фактор-2 альфа (HIF-2 $\alpha$ ), індуковані гіпоксією [59]. Щодо імунологічних аспектів впливу, то нині підтверджено порушення регуляції імунної системи слизової оболонки верхніх ДШ у відповідь на ЛФР. Зміни бар'єрної функції слизової оболонки, інфільтрацію CD8<sup>+</sup> Т-клітинами, активацію клітин CD1d/NKT і високу експресію TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-8 визначають при запальних процесах, що спричинені ЛФР [60].

Рефлюкс безлічі гастродуоденальних ферментів призводить ще й до істотних змін мікробіому верхніх ДШ. Так, мікрофлора пацієнтів із ЛФР істотно відрізняється від такої у здорових людей. Згідно з результатами дослідження Н. Chen et al. мікробіоту дослідної групи становили *Streptococcus*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Actinobacillus*, *Fusobacterium* та *Porphyromonas* [61]. В іншому клінічному спостереженні, що здійснено за участю дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ, контамінацію слизових оболонок зіву та носу мікрофлорою виявлено у 95,5 % випадків із превалюванням *Haemophilus influenzae*. Ба більше, у 63,6 % дітей цієї групи висівали більше ніж два мікроорганізми, що може свідчити про істотне порушення стану колонізаційної

2



**Рис. 2.** Схема етіопатогенетичних компонентів формування хронічного ЛФР.

резистентності в назофарингеальній зоні та агресивний вплив кислого рефлюксату на слизову оболонку [62].

Наведені на *рис. 1* чотири ймовірних варіанти пошкодження описують тільки механізми альтерації, без пояснення причин хронізації процесу, який власне й формує складну патогенетичну матрицю хвороби, різної за фенотипом, з унікальними кофакторами схильності. Наступне детальне дослідження етіопатогенезу ЛФР дало змогу окреслити ширшу концепцію його формування, що доцільно розглядати як комбінацію різних чинників, які безпосередньо пошкоджують слизову оболонку ДШ, нервову (автономну) дисрегуляцію з гуморально-метаболическими зсувами на фоні асоціації з несприятливими чинниками (поліморфізм генів, вік, стать, шкідливі звички тощо) (*рис. 2*).

Нині підтверджено взаємодію багатфакторних патофізіологічних механізмів, що беруть участь у формуванні функціональних шлунково-кишкових розладів, зокрема й ЛФР. Римський консенсус IV, опублікований у травні 2016 року, визначив їх як групу розладів, класифікованих за шлунково-кишковими симптомами, що пов'язані з будь-якою комбінацією порушень моторики, вісцеральної гіперчутливості, зміненої функції слизової оболонки та імунної системи, кишкової мікробіоти та/або обробки інформації центральною нервовою системою. Важливим стало виокремлення розділу з «Біопсихосоціальними аспектами функціональних розладів шлунково-кишкового тракту» [63].

Вважають, що ШКТ іннервується внутрішньою (ентеральною) кишковою нервовою системою та зовнішньою вегетативною (автономною) нервовою системою. Хоча для функцій ШКТ характерним є істотний автоматизм, координований ентеральною нервовою системою, центральна нервова система забезпечує зовнішні нейронні входи, вза-

ємодіючи з ентеральною через вегетативну іннервацію для регулювання, модуляції та контролю функцій ШКТ. Дисфункції парасимпатичної, симпатичної нервової систем або обох разом зумовлюють порушення комунікації між кишечником і мозком, і це може спричинити функціональні розлади, зокрема й ЛФР [64,65].

Спільна вагусна іннервація стравоходу та ДШ, конвергенція парасимпатичних аферентних шляхів у стовбурі мозку забезпечують механізм, через який рефлюксні явища, обмежені стравоходом, можуть спричинити такі реакції ДШ, як бронхоспазм і кашель. Отже, сучасна концепція патогенезу ЛФР стає складною і багатогранною. Вважають, що центральна та периферична сенситизація нервової системи має вирішальне значення для хронізації процесу, і порушення опрацювання сигналів призводить до посиленого сприйняття рефлюксних подій. Психологічні фактори, як-от тривога та стрес, посилюють сприйняття симптомів і тісно пов'язані з початком і персистуванням ЛФР, оскільки формується вищий рівень вісцеральної гіперчутливості, тривоги та депресії при ендоскопічно негативних фенотипах рефлюксу [66,67].

У результаті експериментальних досліджень патогенезу вплив стресу на функції ШКТ доведено: відбувається не тільки зміна балансу вегетативної регуляції, але безпосереднє збільшення проникності слизової оболонки стравоходу. Виявлено зв'язок між стресом і впливом кислотного пепсину на слизову оболонку верхніх ДШ, що зумовлює підвищену проникність і розширення міжклітинних просторів [68].

Сенсорну іннервацію слизової оболонки стравоходу забезпечують і блукаючі, й спінальні шляхи; спинномозкові аферентні нерви визначено як критично важливі для ноцицепції у відповідь на кислотний рефлюкс та сенсibiлізацію, спричинену запаленням. Відомо, що вагусні аферентні во-

локна можуть відігравати певну роль у модуляції больового сигналу [69], імовірно, через проєкції з nucleus tractus solitarius (NTS), що бере участь у центральній обробці болю [70]. Молекулярні механізми, які лежать в основі цієї сенсibiliзації, нині вивчають; припускають, що нейроімунні механізми відіграють важливу роль, як і інші вісцеральні больові стани [71,72,73]. Отже, ГЕРХ і ЛФР пов'язують з автономною (вегетативною) дисфункцією, яку можна ідентифікувати за допомогою моніторингу варіабельності серцевого ритму та лікувати, відновлюючи вегетативну дисфункцію за допомогою нейромодуляції [74].

Щодо несприятливих факторів, які в різних варіантах комбінуються у пацієнтів із ЛФР, варто проаналізувати найчастіші з них, які значно обтяжують його перебіг. Так, за даними багатьох дослідників, ГЕРХ / ЛФР частіше зумовлені низкою факторів, подеколи – комбінацією факторів, але ізольовано вони не можуть стати основним етіологічним чинником хронізації нозології [20,49,75].

Доведено, що генетичні фактори відіграють важливу роль у розвитку ГЕРХ і ЛФР, їхніх симптомів та ускладнень (стравохід Барретта, аденокарцинома стравоходу); за оцінками, спадковість становить 31–43 %. Виявлено численні генетичні локуси, зокрема FOXP1, MHC, CCND1 та інші, що асоціюються з підвищеним ризиком ГЕРХ. Визначено також спільні генетичні механізми для ГЕРХ і метаболічного синдрому, зокрема вплив поліморфізмів rs10419226, rs2687201, rs10852151 та rs520525, що підтверджує полігенну природу захворювання [75,76]. Встановлено, що поліморфізм гена CYP2C19 RM (швидкі метаболізатори) та UM (ультрашвидкі метаболізатори) зумовлює зниження чутливості до ІПП і є фактором схильності до рефрактерної ГЕРХ. У таких пацієнтів визначають більш виражене запалення слизової оболонки стравоходу й ендоскопічно, і гістологічно, а також частішим є гіпотонічний базальний тиск НСС, що потребує індивідуального підходу з оцінюванням дозування ІПП, що орієнтований на генотип CYP2C19, як стандарту лікування [77].

Відмінності ЛФР і ГЕРХ залежно від статі пацієнтів пов'язані зі змінною реактивністю епітелію стравоходу до гастродуоденального вмісту, впливом гормонів і залежать від фізіологічних особливостей організму. Відомо, що естроген, який регулює секрецію шару бікарбонату ( $\text{HCO}_3^-$ ) слизової оболонки шлунка, відіграє ключову роль у підтримці цілісності шлунково-кишкового епітеліального бар'єра, зменшенні запальних реакцій і зміцненні фізіологічних бар'єрів. Відомо, що в жінок частіше визначають печію, регургітацію та позастравохідні симптоми, які сильніше впливають на якість життя [78,79]. Клінічно грижу стравохідного отвору частіше виявляють у жінок, а виразкова хвороба, запалення шлунка чи дванадцятипалої кишки, інфекція *Helicobacter pylori* більш поширені серед чоловіків [80].

ЛФР діагностують у пацієнтів усіх вікових груп, але його частота та прояви змінюються залежно від віку. У дітей раннього віку розвиток ЛФР пов'язаний із незрілістю м'язів стравоходу (незрілістю ВСС і НСС), меншою відстанню від шлунка до горла та частим горизонтальним положенням тіла, що призводить до рефлюксу та зригання [63,81]. У дорослих ЛФР зазвичай асоціюється з такими факторами,

як ожиріння, стрес, куріння, анатомічні аномалії та розвитком грижі стравохідного отвору діафрагми [20,42,78,82]. Кількість епізодів гіпофарингеального проксимального та дистального кислотного рефлюксу стравоходу значно більша в осіб похилого віку, оскільки у старшому віці ризик ЛФР підвищується через ослаблення тону м'язів стравоходу, зміни в його структурі, супутні захворювання та збільшення ймовірності виникнення ускладнень [24,83]. Тому вік є важливим чинником, який слід брати до уваги під час діагностики ЛФР і вибору лікувальної тактики.

Куріння тютюну та вживання алкоголю – важливі несприятливі та обтяжувальні фактори розвитку ЛФР, оскільки впливають на функціонування НСС і моторну функцію ШКТ. Доведено, що куріння спричиняє зниження м'язового тону НСС через блокування холінергічних рецепторів нікотином і розслаблення його кругових м'язових волокон. Крім того, куріння зменшує секрецію слини, багатої бікарбонатами, що в стравоході є ключовим чинником нейтралізації та очищення від кислоти. Вживання алкоголю, як і куріння, знижує тиск НСС у стані спокою, порушує ефективність перистальтики стравоходу, стимулює секрецію шлункової кислоти та чинить прямий ушкоджувальний вплив на слизову оболонку стравоходу, зумовлюючи кислотне ураження та посилюючи рефлюкс [81].

ЛФР може бути опосередковано спричинений чи посилений певними лікарськими засобами – через зниження тону НСС, вплив на моторику травного тракту або посилення секреції шлункової кислоти. До таких препаратів належать антихолінергічні засоби, бензодіазепіни, кальцієві антагоністи, нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди та гормональні препарати на основі прогестерону. Приймання цих ліків може погіршувати симптоми ЛФР, підвищуючи ризик рефлюксу шлункового вмісту. Це важливо враховувати, оцінюючи потенційний вплив призначених медикаментів, і за необхідності коригувати терапію.

Дієта та харчові звички відіграють важливу роль у патогенезі ГЕРХ і ЛФР. Так, споживання продуктів із високим вмістом жирів, ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і/або поліолів (FODMAP), алкоголю, кофеїну, шоколаду, гострих і кислих страв, а також пізні прийоми їжі та переїдання можуть спричинити транзиторне розслаблення НСС, впливати на рН шлунка й посилювати симптоми рефлюксу. Навіть без фармакологічних втручань модифікація дієти та харчових звичок, дотримання низькокислотної дієти, уникнення вживання FODMAP, газованих напоїв, цитрусових і продуктів із високим вмістом жиру можуть сприяти зниженню ризику і зменшенню симптомів у пацієнтів із ЛФР або у хворих, резистентних до ІПП. Отже, модифікація дієти і харчових звичок є одним із ключових компонентів у профілактиці та лікуванні ЛФР [84].

Ожиріння та надмірна маса тіла – важливі фактори формування та прогресування ЛФР і ГЕРХ. Найновіші дослідження дали підстави зробити висновок, що ожиріння є незалежним фактором ризику, і ймовірність розвитку захворювання зростає зі збільшенням індексу маси тіла [20,42,85,86,87,88]. Пацієнти з ЛФР та ожирінням частіше мають тяжкий перебіг захворювання з більшою часткою ГЕРХ і кислотної форми

ЛФР, що може потребувати інтенсивної терапії ІПП. Патологічні механізми, що пояснюють зв'язок між надмірною масою тіла, ЛФР і ГЕРХ, суперечливі, але найпоширенішою є механічна гіпотеза: вісцеральне ожиріння та носіння тісного одягу (зокрема, поясного ремня) спричиняють підвищення внутрішньочеревного та внутрішньошлункового тиску. Це підвищує ризик розвитку грижі стравохідного отвору діафрагми та прояву ГЕРХ. Інші гіпотези пов'язані зі збільшенням частоти і тривалості спонтанних релаксацій НСС у пацієнтів із надмірною масою тіла, а його низький тонус разом із моторною дисфункцією шлунка можуть бути пов'язані з дисрегуляцією автономної нервової системи.

Вагітність має подібний до вісцерального ожиріння механізм внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску зі зростанням плода. Крім того, гормональні зміни, зокрема підвищення рівнів естрогену та прогестерону, також знижують тонус НСС, зумовлюючи рефлюкс шлункового вмісту в стравохід і гортань [89].

ЛФР також може бути пов'язаний із різними медичними станами та поведінковими факторами, як-от синдромом Золлінгера–Еллісона (характеризується надмірною секрецією шлункової кислоти внаслідок гіперпродукції гастрину), розладами сполучної тканини (можуть послаблювати м'язи стравоходу, наприклад, при склеродермії), хітальною грижею (коли верхня частина шлунка виступає через діафрагму в грудну порожнину), положенням тіла (перебування в горизонтальному положенні після їди може спричинити рефлюкс через зниження тону НСС) тощо [90].

Отже, досі немає золотого діагностичного стандарту для підтвердження розвитку ЛФР або чіткої диференціації його від інших причин респіраторних симптомів. Найчастіше основою сучасного діагностичного процесу залишається виявлення характерних клінічних ознак та емпіричне дослідження ефективності антирефлюксних препаратів. Досі не сформовано стандартизованих протоколів діагностики чи лікування. Рекомендовані діагностичні підходи включають дуже велику кількість низько- та високоінвазивних методів, як-от визначення бікарбонатів слини, фосфату, неорганічних аніонів ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{SCN}^-$ ), органічних аніонів (ацетат, бутират), рівня пепсину в слині, ларингоскопічне дослідження, багатоканальну внутрішньопросвітну імпедансну рН-метрію (НЕМІІ-рН), манометрію, 24-годинний моніторинг рефлюксу та безпосереднє вимірювання рН, визначення складу аерозолію рідин у глотці за допомогою малоінвазивного зонда, анкетування, дослідження варіабельності серцевого ритму, аналіз імунограми тощо. Втім, увесь цей складний діагностичний комплекс не дає змоги чітко встановити діагноз та обрати ефективний клінічний протокол.

Відмінності фенотипів ЛФР, що включають неперифіковані хронічні симптоми горла, для клініцистів залишаються дилемою, оскільки на практиці фахівці мають справу з клінічною неоднозначністю та нечіткими напрямками лікування. Етіологія та патофізіологія ЛФР, незважаючи на поглиблення знань про цей стан, як і раніше мають невирішені клінічні кореляції. Сучасні дослідження частіше поляризують, а не об'єднують, а висновки подеколи суперечать клінічним таксономіям і спеціалізованим концепціям.

Отже, за результатами аналізу відомостей наукової літератури, недостатність знань про патогенез формування ЛФР, чимала кількість факторів ризику, різноманітність симптомів та ознак, обмеженість сучасних діагностичних методів і відсутність класифікації цього стану як окремого захворювання залишаються основною проблемою під час розроблення принципів його ранньої діагностики та лікування. Клінічну дилему ЛФР нині розглядають не тільки в межах окремого синдрому з власною патофізіологією та унікальними клінічними проявами – у більшості науковців складається картина патогенетичних варіантів або типових фенотипів хвороби, у яких більш-менш подібні комбінації симптомів (атипова ГЕРХ, астма, хронічний синдром кашлю у верхніх ДШ тощо) супроводжуються іноді діаметрально різними результатами лабораторних та інструментальних обстежень, асоціаціями з іншими захворюваннями та багатфакторними біопсихосоціальними впливами.

Вважаємо, що чітке розрізнення окремих патогенетичних варіантів ЛФР, що матимуть високоспецифічні морфологічні, структурні, функціональні, біохімічні, інструментальні та психометричні характеристики, сприятиме розробленню нових інтегративних та ефективних фармакологічних підходів до лікування, крім цільової терапії рефлюксу.

## Висновки

1. ЛФР є однією з найскладніших і соціально найактуальніших проблем сучасної медицини. Значна варіабельність чинників розвитку ЛФР не дає змоги сформулювати єдиний діагностичний алгоритм, а складний розгалужений патогенез обґрунтовує доцільність індивідуалізованого підходу до програми лікування.

2. Розрізнення окремих патогенетичних варіантів або типових фенотипів ЛФР зі специфічними кластерами морфологічних, структурних, функціональних, біохімічних, інструментальних і психометричних характеристик сприятиме розробленню високоефективних інтегративних фармакологічних підходів до лікування.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробці алгоритмів діагностики, що ґрунтуватимуться на фенотипі ларингофагеального рефлюксу та враховуватимуть індивідуальні особливості пацієнтів (генетичні маркери, стан автономної нервової системи та показники кислотного і некіслого рефлюксу).

## Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Удосконалення діагностичного алгоритму ларингофарингеального рефлюксу» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується за кошти виконавців, державний реєстраційний № 0124U004506 (2024–2028).

## Відомості про авторів:

Криштал В. М., аспірант каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-отоларинголог Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-3836-514X

Мельнікова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-6807-8440

Хоролець О. В., д-р філософії, старший викладач каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0009-0006-4499-3165

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

#### Information about the authors:

Kryshchal V. M., MD, PhD Student of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Otolaryngologist at the Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Melnikova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Khorolets O. V., MD, PhD, Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Ольга Ганчева (Olha Hancheva)  
gancheva\_olga@i.ua

#### References

- Mishra P, Agrawal D, Chauhan K, Kaushik M. Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux Disease in Indian Population. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 2):1877-81. doi: [10.1007/s12070-020-01882-1](https://doi.org/10.1007/s12070-020-01882-1)
- Li CF, Zhang LH, Wang WL, Cao J, Wang YG, Zhao YX. [The prevalence and relationship between laryngopharyngeal reflux disease, anxiety and depression in otolaryngology outpatients]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2020;55(3):241-8. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2020.03.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2020.03.010)
- Lechien JR, Vaezi MF, Chan WW, Allen JE, Karkos PD, Saussez S, et al. The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus. *Laryngoscope.* 2024;134(4):1614-24. doi: [10.1007/s12070-020-01882-110.1002/lary.31134](https://doi.org/10.1007/s12070-020-01882-110.1002/lary.31134)
- Yadlapati R, Kaizer AM, Sikavi DR, Greytak M, Cai JX, Carroll TL, et al. Distinct Clinical Physiologic Phenotypes of Patients With Laryngeal Symptoms Referred for Reflux Evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):776-86.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2021.05.025](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.025)
- Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762-82. doi: [10.1177/0194599819827488](https://doi.org/10.1177/0194599819827488)
- Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG. Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11(2):141-5. doi: [10.21053/ceo.2017.00577](https://doi.org/10.21053/ceo.2017.00577)
- Wu Y, Wang J, Huang Q, Peng T, Zhao L, Feng G, et al. The Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Laryngopharyngeal Reflux Based on pH Monitoring. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(4):249-53. doi: [10.1177/0145561320971915](https://doi.org/10.1177/0145561320971915)
- Jing W, Luo W, Lou L. Diagnostic utility of salivary pepsin in laryngopharyngeal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023;89(2):339-47. doi: [10.1016/j.bjorl.2022.10.050](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2022.10.050)
- Lien HC, Wang CC, Kao JY, Yeh HZ, Hsu JY, Lee SW, et al. Distinct physiological characteristics of isolated laryngopharyngeal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1466-74.e4. doi: [10.1016/j.cgh.2019.08.064](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.064)
- Shilpa C, Sandeep S, Chandresh S, Grampurohit A, Shetty TS. Laryngopharyngeal reflux and GERD: correlation between reflux symptom index and reflux finding score. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):684-8. doi: [10.1007/s12070-018-1480-7](https://doi.org/10.1007/s12070-018-1480-7)
- Liu CP, Jiang AY, Chen F, Wu J, Wang SY, Cao L, et al. Predictive value of laryngeal mucosa pepsin in therapeutic response of laryngopharyngeal reflux. *J Voice.* 2024;38(6):1412-8. doi: [10.1016/j.jvoice.2022.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.05.013)
- Lechien JR, Bobin F. Variability and accuracy of multiple saliva pepsin measurements in laryngopharyngeal reflux patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;52(1):66. doi: [10.1186/s40463-023-00670-5](https://doi.org/10.1186/s40463-023-00670-5)
- Carroll TL, Werner A, Nahikian K, Dezube A, Roth DF. Rethinking the laryngopharyngeal reflux treatment algorithm: evaluating an alternate empiric dosing regimen and considering up-front, pH-impedance, and manometry testing to minimize cost in treating suspect laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2017;127(Suppl 6):S1-13. doi: [10.1002/lary.26806](https://doi.org/10.1002/lary.26806)
- Duricek M, Banovcin P Jr, Halickova T, Hyrdel R, Kollarik M. Comprehensive analysis of acidic pharyngeal reflux before and after proton pump inhibitor treatment in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(2):166-74. doi: [10.1097/MEG.0000000000001584](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001584)
- O'Hara J, Stocken DD, Watson GC, Fouweather T, McGlashan J, MacKenzie K, et al. Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ.* 2021;372:m4903. doi: [10.1136/bmj.m4903](https://doi.org/10.1136/bmj.m4903)
- Tseng WH, Hsu WC, Yang TL, Hsiao TY, Wu JF, Lee HC, et al. Proton Pump Inhibitor-unresponsive Laryngeal Symptoms Are Associated With Psychological Comorbidities and Sleep Disturbance: A Manometry and Impedance-pH Monitoring Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023;29(3):314-25. doi: [10.5056/jnm22099](https://doi.org/10.5056/jnm22099)
- Liu K, Krause A, Yadlapati R. Quality of Life and Laryngopharyngeal Reflux. *Dig Dis Sci.* 2023;68(9):3527-33. doi: [10.1007/s10620-023-08027-8](https://doi.org/10.1007/s10620-023-08027-8)
- Yadlapati R, Kaizer AM, Sikavi DR, Greytak M, Cai JX, Carroll TL, et al. Distinct Clinical Physiologic Phenotypes of Patients With Laryngeal Symptoms Referred for Reflux Evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):776-786.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2021.05.025](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.025)
- Wang L, Wang G, Li L, Fan X, Liu H, Sun Z, et al. Relationship between laryngopharyngeal reflux disease and gastroesophageal reflux disease based on synchronous esophageal and oropharyngeal Dx-pH monitoring. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(3):102441. doi: [10.1016/j.amjoto.2020.102441](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102441)
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Saussez S, Hans S. Laryngopharyngeal Reflux Disease is More Severe in Obese Patients: A Prospective Multicenter Study. *Laryngoscope.* 2021;131(11):E2742-8. doi: [10.1002/lary.29676](https://doi.org/10.1002/lary.29676)
- Kröger K, Holzinger F, Trauth J, Koch M, Heintze C, Gehrke-Beck S. Chronic cough. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(5):59-65. doi: [10.3238/arztebl.m2021.0396](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0396)
- 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;127(1):32-5. doi: [10.1067/mhn.2002.125760](https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760)
- Lechien JR, Saussez S, Mayo-Yanez M, Iannella G, Vaira LA. Reflux symptoms may develop in cases of throat mucosa injury, stress and related-autonomic nerve dysfunction. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(1):103687. doi: [10.1016/j.amjoto.2022.103687](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103687)
- Kuzy J, Marshall C, Ranjbar PA, Alnouri G, Omari AA, Sethi HK, et al. Characterization of Laryngopharyngeal Reflux in the Elderly Population. *J Voice.* 2024:S0892-1997(23)00366-1. doi: [10.1016/j.jvoice.2023.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2023.11.005)
- Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG. Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11(2):141-5. doi: [10.21053/ceo.2017.00577](https://doi.org/10.21053/ceo.2017.00577)
- Kikuchi A, Kawamoto R, Mizumoto J, Akase T, Ninomiya D, Kumagi T. A case of laryngopharyngeal reflux-associated chronic cough: misinterpretation of treatment efficacy causes diagnostic delay. *J Gen Fam Med.* 2020;21(6):258-60. doi: [10.1002/jgf2.348](https://doi.org/10.1002/jgf2.348)
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Horoi M, Thill MP, Dequanter D, et al. Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(2):511-20. doi: [10.1007/s00405-019-05711-2](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05711-2)
- Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(6):2743-52. doi: [10.1007/s00405-021-07201-w](https://doi.org/10.1007/s00405-021-07201-w)

29. Kowalik K, Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol.* 2017;71(6):7-13. doi: [10.5604/01.3001.0010.7194](#)
30. Doukas PG, Vageli DP, Sasaki CT, Judson BL. Pepsin promotes activation of epidermal growth factor receptor and downstream oncogenic pathways, at slightly acidic and neutral pH, in exposed hypopharyngeal cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4275. doi: [10.3390/ijms22084275](#)
31. Yin CY, Zhang SS, Zhong JT, Zhou SH. Pepsin and laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2021;14(2):159-68. doi: [10.21053/ceo.2020.00465](#)
32. Samuels TL, Blaine-Sauer S, Yan K, Plehova K, Coyle C, Johnston N. Topical alginate protection against pepsin-mediated esophageal damage: E-cadherin proteolysis and matrix metalloproteinase induction. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7932. doi: [10.3390/ijms24097932](#)
33. Zubčić Ž, Mendeš T, Včeva A, Mihajl H, Bogović V, Milanković SG. Presence of pepsin in laryngeal tissue and saliva in benign and malignant neoplasms. *Biosci Rep.* 2020;40(11):BSR20200216. doi: [10.1042/BSR20200216](#)
34. Choi YS, Na HG, Bae CH, Song SY, Kim YD. Pepsin exposure in a non-acidic environment upregulates mucin 5AC (MUC5AC) expression via matrix metalloproteinase 9 (MMP9)/nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in human airway epithelial cells. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(5):894-901. doi: [10.1002/alr.22685](#)
35. Im NR, Lee DY, Kim B, Kim J, Jung KY, Kim TH, Baek SK. Role of matrix metalloproteinases 7 in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux: Decreased E-cadherin in acid-exposed primary human pharyngeal epithelial cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5276. doi: [10.3390/ijms20215276](#)
36. Aldahrani A, Powell J, Ladak S, Ali M, Ali S, Verdon B, Pearson J, Ward C. The potential role of bile acids in acquired laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 2018;128(9):2029-33. doi: [10.1002/lary.27105](#)
37. Sasaki CT, Doukas SG, Costa J, Vageli DP. Biliary reflux as a causal factor in hypopharyngeal carcinoma: New clinical evidence and implications. *Cancer.* 2019;125(20):3554-65. doi: [10.1002/cncr.32369](#)
38. Xiaopeng B, Tanaka Y, Ihara E, Hirano K, Nakano K, Hirano M, Oda Y, Nakamura K. Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors 1/2 in porcine esophageal body. *Eur J Pharmacol.* 2017;797:65-74. doi: [10.1016/j.ejphar.2017.01.004](#)
39. Bai X, Tanaka Y, Ihara E, Hirano K, Nakano K, Hirano M, et al. Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors 1/2 in porcine esophageal body. *Eur J Pharmacol.* 2017;797:65-74. doi: [10.1016/j.ejphar.2017.01.004](#)
40. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders: current approach to diagnostics and therapeutics. *Gastroenterology.* 2022;162(6):1617-34. doi: [10.1053/j.gastro.2022.162\(6\):1617-34](#)
41. Goyal RK, Rattan S. Role of mechanoregulation in mast cell-mediated immune inflammation of the smooth muscle in the pathophysiology of esophageal motility disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2024;326(4):G398-G410. doi: [10.1152/ajpgi.00258.2023](#)
42. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e14058. doi: [10.1111/nmo.14058](#). Erratum in: *Neurogastroenterol Motil.* 2024;36(2):e14179. doi: [10.1111/nmo.14179](#)
43. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(11):665-76. doi: [10.1038/nrgastro.2017.130](#)
44. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1250-63. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.047](#)
45. Wang AM, Zhang Z, Zhang YJ, Wu H, Zhang WD, Ye M, et al. Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(8):2283-7. doi: [10.1007/s00405-019-05482-w](#)
46. Hutaurok SM, Kasim RS, Yusuf I. Autonomic nerve dysfunction in patient with laryngopharyngeal reflux: the study of heart rate variability findings. *Am J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;5(2):1175. doi: [10.1007/s00405-019-05482-w](#)
47. Benjamin T, Zackria S, Lopez R, Richter J, Thota PN. Upper esophageal sphincter abnormalities and high-resolution esophageal manometry findings in patients with laryngopharyngeal reflux. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(7):816-21. doi: [10.1080/00365521.2017.1322139](#)
48. Balouch B, Vaid A, Vontela S, Alnouri G, Sataloff RT. Anatomic and manometric abnormalities of the upper and lower esophageal sphincters in patients with reflux disease. *J Voice.* 2024;38(3):746-53. doi: [10.1016/j.jvoice.2021.11.008](#)
49. Wang Z, Chen Y, Sun H, Xiong J, Zeng Y, Chen Y, et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2024;30(16):2209-28. doi: [10.3748/wjg.v30.i16.2209](#)
50. Phua SY, McGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax.* 2005;60:488-92. doi: [10.1136/thx.2004.026125](#)
51. Healey CA, O'Hara K, Lødrup AB, Boesby S, Drewes AM, Krarup AL. Esophageal submucosal injection of capsaicin but not acid elicits chest pain: demonstrating the presence and function of TRPV1 receptors in human esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(3):G350-6. doi: [10.1152/ajpgi.00438.2020](#)
52. Smith JA, McGarvey LPA, Sher MR, Holt K, Birring SS. Efficacy and tolerability of gefapixant for treatment of refractory or unexplained chronic cough: dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2023;329(5):412-21. doi: [10.1001/jama.2023.0205](#)
53. Ludlow CL. Laryngeal reflexes: physiology, technique, and clinical use. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(4):284-93. doi: [10.1097/WNP.0000000000000187](#)
54. Bianchi BL, Song PC, Amin MR, Branski RC. Quantifying laryngopharyngeal reflux in singers: perceptual and oropharyngeal pH monitoring data. *J Voice.* 2017;31(4):496.e1-496.e6. doi: [10.1016/j.jvoice.2016.10.014](#)
55. Jung DH, Park H. Is Gastroesophageal Reflux Disease and Achalasia Co-incident or Not? *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(1):5-8. doi: [10.5056/jnm16121](#)
56. Yip JKL, Balasuriya GK, Spencer SJ, Hill-Yardin EL. The role of intestinal macrophages in gastrointestinal homeostasis: Heterogeneity and implications in disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(5):1701-18. doi: [10.1016/j.jcmgh.2021.08.021](#)
57. Joshi V, Strege PR, Farrugia G, Beyder A. Mechanotransduction in gastrointestinal smooth muscle cells: role of mechanosensitive ion channels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(5):G897-G906. doi: [10.1152/ajpgi.00481.2020](#)
58. Lechien JR, Briganti G. Reflux Disease in Singers: A Systematic Review. *J Voice.* 2024;S0892-1997(24)00415-6. doi: [10.1016/j.jvoice.2024.11.032](#)
59. Tan JJ, Dai YF, Wang F, Lv ZH, Huang LJ, Peng LY, et al. Pepsin-mediated inflammation in laryngopharyngeal reflux via the ROS/NLRP3/IL-1 $\beta$  signaling pathway. *Cytokine.* 2024;178:156568. doi: [10.1016/j.cyt.2024.156568](#)
60. Liu D, Qian T, Sun S, Jiang JJ. Laryngopharyngeal reflux and inflammatory responses in mucosal barrier dysfunction of the upper aerodigestive tract. *J Inflamm Res.* 2021;13:1291-304. doi: [10.2147/JIR.S282809](#)
61. Chen H, Wang H, Yang F, Wang M, Chen X. Distinct microbiota dysbiosis in patients with laryngopharynx reflux disease compared to healthy controls. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(7):3569-79. doi: [10.1007/s00405-022-07327-5](#)
62. Hrebenuk LV. Improvement of the prevention and treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children [dissertation]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical University; 2021.
63. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-61. doi: [10.1053/j.gastro.2016.03.035](#)
64. Duan H, Cai X, Luan Y, Yang S, Yang J, Dong H, et al. Regulation of the Autonomic Nervous System on Intestine. *Front Physiol.* 2021;12:700129. doi: [10.3389/fphys.2021.700129](#)
65. Ali MK, Saha S, Milkova N, Liu L, Sharma K, Huizinga JD, Chen JH. Modulation of the autonomic nervous system by one session of spinal low-level laser therapy in patients with chronic colonic motility dysfunction. *Front Neurosci.* 2022;16:882602. doi: [10.3389/fnins.2022.882602](#)
66. Wong MW, Liu TT, Yi CH, Lei WY, Hung JS, Cock C, Omari T, Gyawali CP, Liang SW, Lin L, Chen CL. Oesophageal hypervigilance and visceral anxiety relate to reflux symptom severity and psychological distress but not to acid reflux parameters. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(7):923-30. doi: [10.1111/apt.16561](#)
67. Wu YP, Zhou JX, Wu HB, Wu DP, Qin LZ, Qin B, et al. Clinical characteristics and risk factors of esophageal reflux hypersensitivity: A multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2025;31(17):105281. doi: [10.3748/wjg.v31.i17.105281](#)

68. Jagers RM, DiSabato DJ, Loman BR, Kontic D, Spencer KD, Allen JM, et al. Stressor-Induced Reduction in Cognitive Behavior is Associated with Impaired Colonic Mucus Layer Integrity and is Dependent Upon the LPS-Binding Protein Receptor CD14. *J Inflamm Res.* 2022;15:1617-35. doi: [10.2147/JIR.S332793](https://doi.org/10.2147/JIR.S332793)
69. Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Nguyen L. Noninvasive vagal nerve stimulation for gastroenterology pain disorders. *Pain Manag.* 2021;11(1):89-96. doi: [10.2217/pmt-2020-0067](https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0067)
70. Page AJ, Li H. Meal-Sensing Signaling Pathways in Functional Dyspepsia. *Front Syst Neurosci.* 2018;12:10. doi: [10.3389/fnsys.2018.00010](https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00010)
71. Ustaoglu A, Woodland P. Esophageal afferent innervation and its role in gastro-esophageal reflux disease symptoms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(4):372-7. doi: [10.1097/MOG.0000000000000749](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000749)
72. Klein Wolterink RG, Wu GS, Chiu IM, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune Interactions in Peripheral Organs. *Annu Rev Neurosci.* 2022;45:339-360. doi: [10.1146/annurev-neuro-111020-105359](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-105359)
73. Vanuytsel T, Bercik P, Boeckxstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut.* 2023;72(4):787-98. doi: [10.1136/gutjnl-2020-320633](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320633)
74. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med.* 2021;21(1):44-52. doi: [10.7861/clinmed.2020-0980](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0980)
75. Lam C, Liu WF, Bel RD, Chan K, Miller L, Brown MC, et al. Polymorphisms of the FOXP1 and MHC locus genes in individuals undergoing esophageal acid reflux assessments. *Dis Esophagus.* 2017;30(2):1-7. doi: [10.1111/dote.12456](https://doi.org/10.1111/dote.12456)
76. van Nistelrooij AM, van der Korput HA, Broer L, van Marion R, van Berge Henegouwen MJ, van Noesel CJ, et al. Single nucleotide polymorphisms in CRTC1 and BARX1 are associated with esophageal adenocarcinoma. *J Carcinog.* 2015;14:5. doi: [10.4103/1477-3163.157441](https://doi.org/10.4103/1477-3163.157441)
77. Tai CC, Medwid S, McIntosh K, Chande N, Kim RB, Gregor J. Impact of CYP2C19 metabolizer status on esophageal mucosal inflammation, acid exposure, and motility among patients on chronic proton-pump inhibitor therapy with refractory symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2024;10:7(3):238-45. doi: [10.1093/jcag/gwae005](https://doi.org/10.1093/jcag/gwae005)
78. Lechien JR, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Finck C, Delvaux V, et al. Gender differences in the presentation of dysphonia related to laryngopharyngeal reflux disease: a case-control study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(6):1513-24. doi: [10.1007/s00405-018-4951-2](https://doi.org/10.1007/s00405-018-4951-2)
79. Honda J, Iijima K, Asanuma K, Ara N, Shiroki T, Kondo Y, et al. Estrogen enhances esophageal barrier function by potentiating occludin expression. *Dig Dis Sci.* 2016;61(4):1028-38. doi: [10.1007/s10620-015-3980-6](https://doi.org/10.1007/s10620-015-3980-6)
80. Abu-Freha N, Gat R, Philip A, Yousef B, Ben Shoshan L, Yardeni D, et al. Indications and findings of upper endoscopies in males and females, are they the same or different? *J Clin Med.* 2021;10(8):1620. doi: [10.3390/jcm10081620](https://doi.org/10.3390/jcm10081620)
81. Mantegazza C, Mallardo S, Rossano M, Meneghin F, Ricci M, Rossi P, et al. Laryngeal signs and pH-multichannel intraluminal impedance in infants and children: The missing ring: LPR and MII-pH in children. *Dig Liver Dis.* 2020;52(9):1011-6. doi: [10.1016/j.dld.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.05.001)
82. Wang YG, Guo YH, Li CF, Zhu JL, Chi YY, Zhao YX, et al. [Investigation of laryngopharyngeal reflux prevalence and risk factors in otolaryngology]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;34(1):33-5. Chinese. doi: [10.13201/j.issn.1001-1781.2020.01.008](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2020.01.008)
83. Liu Z, Zhang C, Wang X, Zhang J, Liu L, Wang J, et al. Characteristics of laryngopharyngeal reflux in patients of different genders and ages. *J Voice.* 2022;S0892-1997(22)00387-3. doi: [10.1016/j.jvoice.2022.11.035](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.11.035)
84. Lakananurak N, Pitisuttithum P, Susantitaphong P, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. The efficacy of dietary interventions in patients with gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Nutrients.* 2024;16(3):464. doi: [10.3390/nu16030464](https://doi.org/10.3390/nu16030464)
85. Zhao YX, Zhang LH, Li CF, Wang WL, Wang YG. [Analysis of related factors of laryngopharyngeal reflux disease in teachers]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2022;57(7):874-9. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715)
86. He J, Wang C, Li W. Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: an updated meta-analysis. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:2189-201. doi: [10.2147/NSS.S390272](https://doi.org/10.2147/NSS.S390272)
87. Yang XP, Xie Q, Xie J, Chen X. [Analysis of upper airway morphology and laryngopharyngeal reflux in obese patients with OSA]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2022;57(7):874-9. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715)
88. Mitchell DR, Derakhshan MH, Wirz AA, Ballantyne SA, McColl KEL. Abdominal compression by waist belt aggravates gastroesophageal reflux, primarily by impairing esophageal clearance. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1881-8. doi: [10.1053/j.gastro.2017.02.036](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.036)
89. Le YT, Luu MN, Mai LH, Hoang AT, Nguyen TT, Quach DT. Prevalence and characteristics of gastroesophageal reflux disease in pregnant women. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2023;88(4):341-6. doi: [10.1016/j.rgmex.2022.06.012](https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2022.06.012)
90. Nykonenko AO, Haidarzhil YE, Kiosov OM. Endoscopic signs of gastroesophageal reflux disease with different hiatal hernias types. *Pathologia.* 2022;19(1):58-64. doi: [10.14739/2310-1237.2022.1.252191](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252191)