



0805888940423205

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КРИШТАЛЬ ВЕРОНІКА МИХАЙЛІВНА

УДК 616.32+616.22]:616.33-003.233]-008.6-092-07

ДИСЕРТАЦІЯ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНОГО
РЕФЛЮКСУ, РОЗРОБКА ДІАГНОСТИЧНОГО АЛГОРИТМУ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ В.М. Кришталь

Науковий керівник – **Ганчева Ольга Вікторівна**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2026



0805888940423202

АНОТАЦІЯ

Кришталь В. М. Патогенетичні особливості ларингофарингеального рефлюксу, розробка діагностичного алгоритму. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню механізмів розвитку різних фенотипів ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) у молодих чоловіків через комплексне зіставлення клініко-морфологічних, імунологічних, біохімічних та вегетативних маркерів у поєднанні з аналізом коморбідних станів верхніх дихальних шляхів (ВДШ) та травного каналу.

На підставі всебічного аналізу патогенезу ЛФР в чоловіків віком 18-44 роки, що включав оцінку антропометричних даних, верифікацію клінічних фенотипів, вивчення ендоскопічної картини та показників вродженого імунітету, а також з урахуванням супутніх захворювань, особливостей вегетативного статусу й біохімічного складу слини, було сформовано алгоритм діагностики фенотипів ЛФР, заснований на конкретних етіопатогенетичних критеріях.

В проведеному дослідженні було застосовано комплексний підхід, що охоплював патофізіологічні, загальноклінічні, інструментальні, біохімічні методи та статистичний аналіз. Протокол дослідження було розроблено відповідно до актуальних міжнародних стандартів діагностики ЛФР.

Архітектура роботи передбачала три послідовні етапи для переходу від суб'єктивних скарг пацієнтів до об'єктивної верифікації фенотипів захворювання. Перший, скринінговий, базувався на використанні валідованих інструментів (опитувальники Reflux Symptom Index (RSI) та Reflux Symptom Score-12 (RSS-12)) та шкали The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Другий, діагностичний, базувався на проведенні відеоендоскопії та стробоскопії на обладнанні експертного



класу (Karl Storz, MedStar UE 3000). Застосування шкали RSA (Reflux Sign Assessment) забезпечило цифровізацію візуальних ознак ЛФР, мінімізуючи суб'єктивізм дослідника. Третій, етап верифікації, полягав у детальному аналізі патогенетичних маркерів, включаючи показники вегетативної регуляції (BCP), біохімію слини та імунний статус. Дослідження нітрозативного й оксидативного стресу (рівень нітритів (NO_2^-), активність синтази оксиду азоту (NOS), сульфгідрильні групи ($-\text{SH}$), карбоніли білків (альдегід-та кетонфенілгідрозонів (АФГ/КФГ)) дозволило оцінити молекулярні механізми пошкодження слизової та адаптаційні резерви організму. Аналіз BCP було залучено як інноваційний метод оцінки ролі автономної нервової системи (АНС) у формуванні фенотипів ЛФР.

Дослідження проводилося у проспективному форматі (2022-2025 рр.). Вибірка складала 155 чоловіків молодого віку (18-44 роки за класифікацією ВООЗ). Учасники були розділені на дві групи: основна група (ОГ, $n=91$): пацієнти з підтвердженим ЛФР (середній вік $37,33 \pm 6,77$ років; $\text{RSI} \geq 13$, $\text{RSS-12} > 11$) та контрольна група (КГ, $n=64$): умовно здорові особи (середній вік $28,33 \pm 9,61$ років; $\text{RSI} < 13$, $\text{RSS-12} < 11$).

Клінічна картина в ОГ пацієнтів характеризувалася тривалістю ЛФР понад один місяць і включала типові скарги (дискомфорт у горлі, ранкова дисфонія, відчуття «клубка», сухий кашель, тощо), з анамнезу була виявлена неефективність попереднього лікування та наявність харчових тригерів (кава, газовані напої, пізні вечері). Об'єктивні критерії: ендоскопічні ознаки ураження гортаноглотки ($\text{RSA} > 14$). Мультидисциплінарна верифікація діагнозу включала обов'язкову консультацію гастроентеролога, або результати фіброгастроудоденоскопії за останні пів року.

Дослідження антропометричних характеристик виявило суттєву роль надмірної маси тіла та ожиріння, як потенційних тригерів патологічного рефлюксу. ІМТ у пацієнтів ОГ склав $27,7 \pm 5,14$ $\text{кг}/\text{м}^2$, що було достовірно вище порівняно з КГ ($24,17 \pm 3,56$ $\text{кг}/\text{м}^2$). Ключовою відмінністю стала частка осіб з ожирінням – 36,26 % в ОГ проти лише 4,69 % у КГ. Частка осіб із нормальною вагою в ОГ була майже вдвічі меншою (24,18 %), ніж у КГ (45,31 %). Понад 75 % пацієнтів ОГ



підтвердили наявність аліментарних порушень (зловживання кавою, гострою їжею, газованими напоями, прийом їжі перед сном) та куріння. Більшість пацієнтів з ЛФР мали від 2 до 10 епізодів неефективного попереднього лікування у ЛОР-лікарів. Загострення симптомів у більшості випадків асоціювалося зі стресовими факторами (війна, соціально-економічні чинники) та перенесеними інфекціями частіше ВДШ.

Клінічна картина ЛФР у чоловіків ОГ характеризувалася домінуванням «позастравохідних» симптомів, що часто маскувало основну причину захворювання. Серед провідних скарг домінували відчуття «клубка» у горлі (67,03 %), печіння в горлі (64,84 %), хронічний кашель (56,04 %), сухість (52,74 %) та захриплість голосу (49,45 %). Типова симптоматика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) зі каргами на печію та регургітацію, були відсутні у 63,74 % пацієнтів, що підтверджує термін «тихий рефлюкс», і тільки третина (36,26 %) відмічала ретростернальне печіння.

Використання стандартизованих шкал у пацієнтів із ЛФР дозволило кількісно оцінити тяжкість стану та його вплив на якість життя. За шкалою RSI у пацієнтів ОГ середній бал становив $24,34 \pm 7,98$ балів, що майже вдвічі перевищувало діагностичний поріг (13 балів), тоді як у КГ цей показник склав лише $6,79 \pm 3,56$. Шкала RSS-12 підтвердила високу частоту та інтенсивність симптомів в ОГ ($45,94 \pm 31,24$ бали) порівняно з КГ ($6,27 \pm 2,96$). Пацієнти з ЛФР продемонстрували значне погіршення благополуччя, за шкалою якості життя (QoL) в ОГ середній бал склав $18,7 \pm 11,73$ проти $3,97 \pm 1,3$ у здорових осіб. Рівень тривожності в ОГ виявився в 1,76 рази вищим, ніж у КГ ($7,35 \pm 2,1$ балів проти $5,59 \pm 1,88$). Показники депресії також були достовірно вищими в ОГ на 17 %.

Відеоендоскопічне обстеження надало можливість верифікувати морфологічні змін слизової оболонки гортаноглотки. Середнє значення загального балу RSA в ОГ становило $20,64 \pm 9,49$, що втричі перевищувало показник КГ ($6,28 \pm 3,32$).

Аналіз лейкограми не виявив гострих прозапальних змін, що відповідає стану клінічної ремісії, проте були зафіксовані певні закономірності. В ОГ показник WBC



був статистично вищим ($7,16 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$) порівняно з КГ ($6,13 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$), спостерігалось достовірне підвищення GRAN в ОГ ($4,16 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$) відносно КГ ($3,58 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$), що може вказувати на наявність системного низькоінтенсивного запального фону у пацієнтів з ЛФР.

Визначення нозологічного профілю та коморбідності підтвердило мультидисциплінарний характер ЛФР. Хоча пацієнти зверталися до ЛОР-лікаря зі скаргами на проблеми ВДШ у 62,64 % випадків ($n=57$) були виявлені перехресні скарги на проблеми в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Серед гастроентерологічних діагнозів домінували ГЕРХ (K21.0) у 29,7 % ($n=27$) пацієнтів, хронічна виразка дванадцятипалої кишки та гастродуоденіт – по 12,1 %, ГСОД у 8,8 %, неспроможність фізіологічної кардії зафіксована у 38,46 % пацієнтів ОГ. Ізольовані форми патології зустрічалися лише у 5,5 % випадків, що підкреслює необхідність сумісного ведення таких пацієнтів отоларингологом та гастроентерологом.

Дослідження вегетативного статусу методом ВСР дозволило виявити феномен «регуляторного збіднення». Встановлено, що для пацієнтів ОГ з ЛФР притаманне зниження показників стандартного відхилення інтервалів NN (SDNN) та загальної потужності спектра (TP), що є об'єктивним маркером хронічного регуляторного стресу.

Завдяки персоналізованій стратифікації показників ВСР з використанням методу «дзеркальних підгруп» була виявлена дисфункція вагусного контролю навіть у представників збалансованого типу (ОГ-ПГ1), було зафіксовано пригнічення RMSSD на фоні підвищення стрес-індексу (SI). Стан декомпенсації був підтвердженим у 13,19 % осіб основної групи (ОГ-ПГ5) та виявлено глибоке виснаження регуляторних систем. Оскільки подібних змін у контрольній групі не спостерігалось, цей стан можна вважати наслідком тривалого негативного впливу рефлюксу на автономну нервову систему (АНС).

За типом регуляції АНС у пацієнтів з ЛФР виявлено значну гетерогенність типів регуляції та появу групи «зриву регуляції». У пацієнтів із збалансованим типом ($n=15$ (26,5 %), SI виявився у 1,5 рази вищим, ніж у КГ); з симпатичним типом



($n=26$, (28,5 %), відмічена тенденція до тахікардії та значне зниження TP; парасимпатичний тип ($n=22$; 24,2 %) показав збереження відносно високої варіабельності (SDNN). Найсуттєвіші негативні зміни параметрів ВСР було виявлено у хворих ОГ із гуморально-метаболічним типом ($n=16$ (17,6 %), високі індексами напруження (SI) та централізації (IC), та зривом регуляції ($n=12$; 13,2 %), тахікардія до 111 уд/хв, критично низький TP та екстремально високий SI в 2,5 рази вище за середній в ОГ.

Дослідження показало, що ЛФР супроводжується загальною редуцією автономного контролю, характеризується достовірно вищою ЧСС ($p < 0,001$), зниженням загальної варіабельності (SDNN та TP): стабільно високими значеннями SI, що підтверджує стан хронічного регуляторного стресу, зниження VLF ($p=0,00037$) та LF ($p=0,00011$) відображає порушення нейрогуморальних механізмів.

Зміни біохімічних показників слини виявили активацію нітрозативного стресу у пацієнтів з ЛФР, що підтверджується змінами рН, статистично значущим ($p < 0,05$) підвищенням активності NO-синтази та концентрації NO_2^- ; сульфгідрильних груп ($-\text{SH}$) та білкових карбонілів (АФГ, КФГ).

Наукова новизна. Клінічне дослідження з комплексною верифікацією та порівняльним аналізом клініко-морфологічних, біохімічних, імунологічних і вегетативних проявів ЛФР, дозволило встановити фенотипи рефлюксу у чоловіків молодого віку та визначити його зв'язок із коморбідною патологією верхніх відділів ШКТ. Вперше розроблено та науково обґрунтовано мультидисциплінарний алгоритм діагностики ЛФР у чоловіків молодого віку (18-44 роки), заснований на комплексному поєднанні клініко-морфологічних, імунологічних та вегетативних маркерів. Вперше виявлено та описано феномен «регуляторного збіднення» АНС у пацієнтів із ЛФР. Доведено, що хронічний рефлюкс виступає фактором «жорсткої» централізації управління серцевим ритмом (підвищення SI та IC), що робить організм вразливим до зовнішніх навантажень і призводить до виснаження адаптаційних резервів (у 13,19 % випадків). Уперше встановлено кореляційний



зв'язок між молекулярними маркерами нітрозативного стресу в слині (підвищення активності NOS, концентрації NO_2^- , карбонілів білків) та ступенем ендоскопічних змін за шкалою RSA, що дозволило об'єктивізувати оцінку пошкодження слизової оболонки на до клінічному рівні.

Через метод «дзеркальних підгруп» доведено дисфункцію вагусного «гальма» (зниження RMSSD) навіть при клінічно збалансованих типах вегетативної регуляції, що розширює розуміння патогенезу «тихого рефлюксу». Обґрунтовано, що показники VCP (RMSSD, SI) та рівень NO_2^- у слині є об'єктивними маркерами для стратифікації пацієнтів на патогенетичні фенотипи.

Уточнено клініко-психологічний портрет молодого чоловіка з ЛФР: встановлено, що поєднання надмірної маси тіла ($\text{IMT} > 27$), аліментарних порушень та хронічного стресу асоціюються з високим рівнем «канцерофобії» (за шкалою HADS) та значним зниженням якості життя (QoL).

Доведено, що ЛФР у чоловіків у 63,74 % випадків перебігає без типових симптомів ГЕРХ (печії та регургітації), проте часто поєднується з неспроможністю фізіологічної кардії (38,46 %) та іншими патологіями ШКТ, що обґрунтовує необхідність обов'язкового мультидисциплінарного супроводу (ЛОР-гастроентеролог).

Сформований діагностичний алгоритм базується на принципах мультидисциплінарності та триетапної верифікації, що дозволяє перейти від суб'єктивного сприйняття хвороби пацієнтом до молекулярно-біохімічного обґрунтування конкретного фенотипу ЛФР.

Практичне значення отриманих результатів. Робота є клінічним дослідженням результати якого розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості етіопатогенетичних механізмів розвитку ЛФР. Практичне значення отриманих результатів полягає у впровадженні системного підходу до ведення пацієнтів із ЛФР для підвищення точності діагностики та ефективності лікування через персоналізацію терапевтичної стратегії. Основними аспектами практичного застосування є оптимізація діагностичного протоколу. Алгоритм діагностики ЛФР повинен базуватися на візуальній оцінці слизової оболонки з використанням шкали



RSA у поєднанні з опитувальниками RSI та RSS-12, що забезпечить об'єктивний моніторинг стану пацієнта в динаміці. Доцільно впровадити метод «цифрового фенотипування» пацієнтів із ЛФР проведенням ВСР для раннього виявлення пацієнтів із групи ризику «зриву адаптації» та вчасної корекції терапії для осіб із вираженим регуляторним стресом (високий SI) та виснаженням АНС, запобігаючи переходу хвороби у важку декомпенсовану форму. Визначення рівнів NO_2^- , активності NOS та показників оксидативної модифікації білків у слині рекомендується як неінвазивний метод оцінки ступеня пошкодження тканин. Для підвищення прихильності пацієнта до лікування (комплаєнс) та покращення загальної якості життя (QoL), що доведено кореляцією між ЛФР та рівнем тривожності й «канцерофобії» (за шкалою HADS), необхідно включити психотерапевтичну підтримку або м'яку седативну терапію до загального протоколу лікування. Результати дослідження обґрунтовують обов'язкове залучення гастроентеролога до лікувального процесу, особливо для пацієнтів із надмірною масою тіла та виявленою неспроможністю кардії, що дозволить усунути першопричину рефлюксу, а не лише його наслідки у ВДШ.

Нові теоретичні та практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпропетровського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології ЗДМФУ МОЗ України, в клінічній роботі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМФУ МОЗ України.

Публікації результатів дослідження. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 9 наукових праць, з них 4 статті (2 статті у фахових виданнях України категорії А, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 статті у фахових виданнях України категорії Б); 5 тез доповідей в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій; 4 робіт – без співавторів.



0805888940423209

Ключові слова: верхні дихальні шляхи, ларингофарингеальний рефлюкс, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, варіабельність серцевого ритму, клітинна ланка вродженого імунітету, оксидативний і нітрозативний стрес, NO-синтаза, неспроможність фізіологічної кардії, грижа стравохідного отвору діафрагми, біохімічні показники.



ANNOTATION

Kryshchal V.M. Pathogenetic Features of Laryngopharyngeal Reflux and Development of a Diagnostic Algorithm – Qualifying scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in Specialty 222 «Medicine» (Field 22 Health Care). - Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The dissertation is devoted to investigating the mechanisms underlying the development of different phenotypes of laryngopharyngeal reflux (LPR) in young men through a comprehensive comparison of clinical-morphological, immunological, biochemical, and autonomic markers, combined with an analysis of comorbid conditions of the upper respiratory tract (URT) and the digestive tract.

Based on a comprehensive analysis of LPR pathogenesis in men aged 18-44 years – including assessment of anthropometric parameters, verification of clinical phenotypes, evaluation of endoscopic findings and innate immunity indices, and consideration of comorbidities, autonomic status characteristics, and the biochemical composition of saliva – an etiopathogenetically grounded diagnostic algorithm for LPR phenotypes was developed.

The study employed an integrated approach encompassing pathophysiological, general clinical, instrumental, biochemical methods, and statistical analysis. The study protocol was designed in accordance with current international standards for LPR diagnostics.

The study architecture comprised three sequential stages enabling a transition from patients' subjective complaints to objective verification of disease phenotypes. The first (screening) stage was based on validated instruments (the Reflux Symptom Index (RSI) and Reflux Symptom Score-12 (RSS-12) questionnaires) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The second (diagnostic) stage relied on videoendoscopy and stroboscopy using expert-class equipment (Karl Storz, MedStar UE 3000). Use of the



Reflux Sign Assessment (RSA) scale provided digitization of visual LPR signs, minimizing investigator subjectivity. The third (verification) stage consisted of an in-depth analysis of pathogenetic markers, including autonomic regulation indices (heart rate variability, HRV), salivary biochemistry, and immune status. Assessment of nitrosative and oxidative stress (nitrite level (NO_2^-), nitric oxide synthase (NOS) activity, sulfhydryl groups ($-\text{SH}$), and protein carbonyls (aldehyde and ketone phenylhydrazones (AFPH/KFPH)) enabled evaluation of molecular mechanisms of mucosal injury and the organism's adaptive reserves. HRV analysis was incorporated as an innovative method to assess the role of the autonomic nervous system (ANS) in shaping LPR phenotypes.

The study was conducted in a prospective design (2022-2025). The sample comprised 155 young men (18-44 years according to the WHO classification). Participants were divided into two groups: the main group (MG, $n=91$), patients with confirmed LPR (mean age $37,33 \pm 6,77$ years; $\text{RSI} \geq 13$, $\text{RSS-12} > 11$), and the control group (CG, $n=64$), conditionally healthy individuals (mean age $28,33 \pm 9,61$ years; $\text{RSI} < 13$, $\text{RSS-12} < 11$).

In the MG, the clinical presentation was characterized by an LPR duration of more than one month and included typical complaints (throat discomfort, morning dysphonia, globus sensation, dry cough, etc.). Medical history revealed inefficacy of prior treatment and the presence of dietary triggers (coffee, carbonated beverages, late dinners). Objective criteria included endoscopic signs of laryngopharyngeal mucosal involvement ($\text{RSA} > 14$). Multidisciplinary verification of the diagnosis included mandatory gastroenterologist consultation or results of esophagogastroduodenoscopy performed within the last six months.

Assessment of anthropometric characteristics demonstrated a substantial role of excess body weight and obesity as potential triggers of pathological reflux. BMI in the MG was $27,7 \pm 5,14 \text{ kg/m}^2$, significantly higher than in the CG ($24,17 \pm 3,56 \text{ kg/m}^2$). A key difference was the proportion of individuals with obesity: 36,26% in the MG versus only 4,69% in the CG. The proportion of normal-weight individuals in the MG was almost twofold lower (24,18%) than in the CG (45,31%). More than 75% of MG patients reported dietary disturbances (excessive coffee intake, spicy foods, carbonated beverages,

eating before sleep) and smoking. Most LPR patients had experienced 2-10 episodes of ineffective prior treatment by otorhinolaryngologists. Symptom exacerbations were most often associated with stress-related factors (war, socioeconomic determinants) and prior infections, more commonly of the URT.

The clinical picture of LPR in men in the MG was characterized by predominance of “extraesophageal” symptoms, which frequently masked the underlying cause of the disease. The leading complaints were globus sensation (67,03%), throat burning (64,84%), chronic cough (56,04%), dryness (52,74%), and hoarseness (49,45%). Typical symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), such as heartburn and regurgitation, were absent in 63,74% of patients, supporting the concept of “silent reflux”; only one third (36,26%) reported retrosternal burning.

The use of standardized scales in patients with LPR enabled quantitative assessment of disease severity and its impact on quality of life. On the RSI scale, MG patients had a mean score of $24,34 \pm 7,98$, nearly twice the diagnostic threshold (13 points), whereas in the CG this value was $6,79 \pm 3,56$. The RSS-12 scale confirmed a high frequency and intensity of symptoms in the MG ($45,94 \pm 31,24$ points) compared with the CG ($6,27 \pm 2,96$). Patients with LPR demonstrated a marked deterioration in well-being: the mean quality-of-life (QoL) score in the MG was $18,7 \pm 11,73$ versus $3,97 \pm 1,3$ in healthy individuals. Anxiety levels in the MG were 1.76 times higher than in the CG ($7,35 \pm 2,1$ vs $5,59 \pm 1,88$ points). Depression scores were also significantly higher in the MG by 17%.

Videoendoscopic examination enabled verification of morphological changes in the laryngopharyngeal mucosa. The mean total RSA score in the MG was $20,64 \pm 9,49$, three times higher than in the CG ($6,28 \pm 3,32$).

Leukogram analysis did not reveal acute pro-inflammatory changes, consistent with clinical remission; however, certain patterns were observed. In the MG, WBC count was significantly higher ($7,16 \pm 0,16 \times 10^9/L$) compared with the CG ($6,13 \pm 0,14 \times 10^9/L$). A significant increase in granulocytes (GRAN) was also noted in the MG ($4,16 \pm 0,12 \times 10^9/L$) versus the CG ($3,58 \pm 0,13 \times 10^9/L$), which may indicate a systemic low-grade inflammatory background in patients with LPR.



Determination of the nosological profile and comorbidity confirmed the multidisciplinary nature of LPR. Although patients presented to otorhinolaryngologists with URT complaints, in 62,64% of cases (n=57) overlapping gastrointestinal complaints were identified. Among gastroenterological diagnoses, GERD (K21.0) predominated in 29,7% (n=27), chronic duodenal ulcer disease and gastroduodenitis accounted for 12,1% each, hiatal hernia (HH) for 8,8%, and incompetence of the physiological cardia was recorded in 38,46% of MG patients. Isolated forms of pathology occurred in only 5,5% of cases, underscoring the need for co-management of such patients by an otorhinolaryngologist and a gastroenterologist.

Assessment of autonomic status by HRV revealed the phenomenon of “regulatory depletion.” It was established that MG patients with LPR exhibited reduced standard deviation of NN intervals (SDNN) and decreased total power (TP), which represent objective markers of chronic regulatory stress.

Through personalized stratification of HRV indices using the “mirror subgroups” method, vagal control dysfunction was identified even among individuals with a balanced autonomic type (MG-SG1), evidenced by suppression of RMSSD in the context of an increased stress index (SI). A decompensation state was confirmed in 13,19% of individuals in the main group (MG-SG5), with profound exhaustion of regulatory systems. As no similar changes were observed in the control group, this condition can be regarded as a consequence of prolonged negative reflux impact on the autonomic nervous system.

By ANS regulation type, patients with LPR demonstrated pronounced heterogeneity and the emergence of a “regulatory breakdown” subgroup. In patients with a balanced type (n=15; 26,5%), SI was 1.5 times higher than in the CG; in the sympathetic type (n=26; 28,5%), a tendency toward tachycardia and a marked reduction in TP were noted; the parasympathetic type (n=22; 24,2%) showed preservation of relatively high variability (SDNN). The most substantial adverse HRV changes were observed in MG patients with a humoral–metabolic type (n=16; 17,6%), characterized by high stress (SI) and centralization (IC) indices, and in those with regulatory breakdown (n=12; 13,2%),



with tachycardia up to 111 bpm, critically low TP, and extremely high SI (2,5-fold higher than the MG mean).

The study demonstrated that LPR is accompanied by an overall reduction of autonomic control, characterized by significantly higher heart rate ($p < 0.001$), reduced overall variability (SDNN and TP), and persistently elevated SI values, confirming chronic regulatory stress; decreases in VLF ($p = 0,00037$) and LF ($p = 0,00011$) reflect impairment of neurohumoral mechanisms.

Changes in salivary biochemical parameters indicated activation of nitrosative stress in LPR patients, supported by pH shifts and statistically significant ($p < 0.05$) increases in NO synthase activity and NO_2^- concentration, as well as elevations of sulfhydryl groups ($-\text{SH}$) and protein carbonyls (AFPH, KFPH).

Scientific novelty. The clinical study, involving comprehensive verification and comparative analysis of clinical-morphological, biochemical, immunological, and autonomic manifestations of LPR, enabled identification of reflux phenotypes in young men and determination of their association with comorbid pathology of the upper gastrointestinal tract. For the first time, a multidisciplinary diagnostic algorithm for LPR in young men (18-44 years) was developed and scientifically substantiated, based on an integrated combination of clinical-morphological, immunological, and autonomic markers. The phenomenon of ANS “regulatory depletion” in patients with LPR was identified and described for the first time. It was demonstrated that chronic reflux acts as a factor of “rigid” centralization of cardiac rhythm control (increased SI and IC), rendering the organism vulnerable to external loads and leading to depletion of adaptive reserves (in 13,19% of cases). For the first time, a correlational relationship was established between molecular markers of nitrosative stress in saliva (increased NOS activity, NO_2^- concentration, and protein carbonyls) and the severity of endoscopic changes according to the RSA scale, enabling objective assessment of mucosal injury at the preclinical level.



0805888940423205

Using the “mirror subgroups” method, dysfunction of the vagal “brake” (decreased RMSSD) was demonstrated even in clinically balanced autonomic regulation types, expanding understanding of the pathogenesis of “silent reflux.” It was substantiated that HRV indices (RMSSD, SI) and salivary NO_2^- levels are objective markers for stratifying patients into pathogenetic phenotypes.

The clinical–psychological profile of a young man with LPR was refined: the combination of excess body weight ($\text{BMI} > 27$), dietary disturbances, and chronic stress was found to be associated with high levels of “cancerophobia” (HADS) and a significant decline in quality of life (QoL).

It was proven that in men, LPR proceeds without typical GERD symptoms (heartburn and regurgitation) in 63,74% of cases, yet is often combined with incompetence of the physiological cardia (38,46%) and other gastrointestinal pathologies, substantiating the need for mandatory multidisciplinary management (ENT specialist and gastroenterologist).

The developed diagnostic algorithm is based on principles of multidisciplinary and three-stage verification, enabling progression from the patient’s subjective perception of disease to a molecular-biochemical substantiation of a specific LPR phenotype.

Practical significance of the findings. This clinical study expands scientific understanding of pathogenetic features and etiopathogenetic mechanisms of LPR development. The practical significance lies in implementing a systemic approach to the management of LPR patients to improve diagnostic accuracy and treatment effectiveness through personalization of therapeutic strategies. Key practical applications include optimization of the diagnostic protocol. The LPR diagnostic algorithm should be based on visual assessment of mucosa using the RSA scale combined with the RSI and RSS-12 questionnaires, ensuring objective longitudinal monitoring. It is advisable to introduce “digital phenotyping” of LPR patients through HRV assessment for early identification of individuals at risk of “adaptation breakdown” and timely therapy adjustment in patients with pronounced regulatory stress (high SI) and ANS exhaustion, thereby preventing progression to severe decompensated disease. Determination of salivary NO_2^- levels, NOS activity, and indices of oxidative protein modification is recommended as a non-



invasive method for assessing the extent of tissue damage. To improve treatment adherence (compliance) and overall quality of life (QoL) – as supported by correlations between LPR and anxiety and “cancerophobia” (HADS) – psychotherapeutic support or mild sedative therapy should be included in the overall treatment protocol. The study results substantiate mandatory involvement of a gastroenterologist in the treatment process, particularly for patients with excess body weight and documented cardia incompetence, to eliminate the primary cause of reflux rather than only its URT consequences.

The new theoretical and practical provisions of the dissertation are implemented in the educational process at the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine, and Pathological Physiology of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; the Department of Pathophysiology of Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; the Department of Pathological Physiology of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University; the Department of Pathological Physiology with a course of Normal Physiology at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; and in clinical practice at the Educational and Research Medical Center “University Clinic” of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Publication of the research findings. A total of 9 scholarly works have been published on the topic of the dissertation research, including 4 articles (2 articles in Ukrainian Category A professional journals indexed in the international scientometric database Scopus, and 2 articles in Ukrainian Category B professional journals) and 5 conference abstracts in the proceedings of international and national scientific and practical conferences. Four publications were authored without co-authors.

Keywords: upper respiratory tract, laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux disease, heart rate variability, cellular arm of innate immunity, oxidative and nitrosative stress, nitric oxide synthase, incompetence of the physiological cardia, hiatal hernia, biochemical parameters.



0805888940423205

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кришталь, В. М., Мельнікова, О. В., Хоролець, О. В., & Ганчева, О. В. (2025). Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності. Сучасні медичні технології, 17(3), 205-216. DOI: <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.335612> (В. М. Кришталь – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті; О. В. Мельнікова – аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті; О. В. Хоролець – написання статті, редагування статті; О. В. Ганчева – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

2. Кришталь, В. М., & Ганчева, О. В. (2025). Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 18(3), 312-319. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.341786> (В. М. Кришталь – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; О. В. Ганчева – аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті).

3. Ганчева, О. В., Кришталь, В. М., Сінайко, І. О., Строгонова, Т. В. & Троян, В. І. (2025). Клініко-ендоскопічні особливості та клініко-патологічні кореляції ларингофарингеального рефлюксу у молодих чоловіків: обсерваційне перехресне дослідження. Сучасні медичні технології, 17 (4), 247-256. DOI: <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.4.346688> (О. В. Ганчева – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження; В.М. Кришталь – концепція та дизайн, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; І. О. Сінайко – збір даних, редагування статті; Т. В. Строгонова – аналіз та інтерпретація даних; В. І. Троян – редагування статті, остаточне затвердження).

4. Кришталь, В., & Ганчева, О. (2025). Аспект регуляторно-імунних корелятив та нозологічний профіль у чоловіків молодшого віку з ларингофарингеальним



рефлюксом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 25(4), 46-51. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.46> (Кришталь В.М. – надання матеріалів для дослідження, збір та узагальнення даних, написання рукопису; Ганчева О.В. – концепція та дизайн, адміністративна підтримка, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису).

5. Кришталь, В. М. (2023). Сучасні уявлення про патогенетичні механізми формування ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023 : зб. тез доповідей 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (с. 76-77). ЗДМФУ.

6. Кришталь, В. М. (2023). Індексна шкала оцінки етіопатогенетичних форм ларингофарингеального рефлюксу пацієнтом за суб'єктивними ознаками [Тези доповіді]. У Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : матеріали VI наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю (с. 266-267). НФаУ.

7. Кришталь, В. М. (2024). Етіопатогенетичні варіанти перебігу ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків [Тези доповіді]. У Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024 : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (с. 98-99). ЗДМФУ.

8. Кришталь, В. М. (2025). Варіабельність серцевого ритму як біомаркер фенотипу ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У Медицина та естетика: точки дотику : зб. матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (с. 29-31). ЗДМФУ.

9. Кришталь, В. М., Ганчева, О. В., Сінайко, І. О., & Троян, В. І. (2025). Ключові патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У Матеріали Науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології» (с. 48). (В.М. Кришталь – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез; О. В. Ганчева – остаточне затвердження тез; І. О. Сінайко – збір даних, редагування тез; В. І. Троян – остаточне затвердження тез).



ЗМІСТ

	с.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ДІАГНОСТИКУ ЛАРИНГОФАРИГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	33
1.1 Епідеміологія та медико-соціальне значення проблеми ларингофарингеального рефлюксу.....	33
1.2 Патогенетичні механізми розвитку ларингофарингеального рефлюксу.....	36
1.2.1 Хімічно-моторний етіопатогенетичний варіант ЛФР: дисфункція моторики стравоходу, проксимальний рефлюкс, мікроаспірація та пряма альтерація слизової	38
1.2.2 Нейросенсорний (рефлекторний) етіопатогенетичний варіант ЛФР: периферична й центральна гіперсенситизація, нейрон-опосередковані рефлекси та формування кашльової/ларингеальної гіперреактивності.....	45
1.2.3 Міофункціональний (перенавантажувальний) етіопатогенетичний варіант ЛФР: надмірне голосове навантаження, дискоординація м'язів гортані й глотки та підтримання симптомів через функціональні розлади.....	53
1.2.4 Імунобіологічний етіопатогенетичний варіант ЛФР: хронічне запалення, порушення бар'єрної функції слизової та зміни мікробіоценозу гортаноглотки як чинники персистенції.....	55
1.2.5 Неприятливі чинники та модифікатори перебігу ларингофарингеального рефлюксу.....	57
1.3 Ключові діагностичні критерії ларингофарингеального рефлюксу – клінічна симптоматика та сучасні інструментальні методи дослідження.....	61
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
2.1 Матеріал дослідження.....	72



2.1.1 Клінічна характеристика груп пацієнтів.....	73
2.1.2 Дизайн дослідження.....	75
2.2 Методи дослідження.....	77
2.2.1 Методика ЛОР-обстеження.....	77
2.2.1.1 Методика проведення діагностичного опитування за шкалами за RSI і RSS-12.....	80
2.2.1.2 Методика проведення відеоендоскопії та виявлення ознак ЛФР за RSA.....	84
2.2.3 Методика проведення варіабельності серцевого ритму.....	86
2.2.4 Методика визначення біохімічних параметрів слини.....	87
2.2.5 Методика оцінки показників вродженої ланки імунітету (загальна кількість лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів).....	89
2.2.6 Методи статистичної обробки отриманих у роботі даних.....	90
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ, СТАН ВРОДЖЕНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ТА НОЗОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ.....	92
3.1 Клініко-анамнестична характеристика хворих з ларингофарингеальним рефлюксом.....	93
3.1.1 Результати ЛОР-обстеження пацієнтів.....	95
3.1.2 Результати діагностичного опитування пацієнтів за шкалою RSI.....	97
3.1.3 Результати діагностичного опитування пацієнтів за шкалою RSS-12.....	98
3.1.4 Результати діагностичного опитування пацієнтів за шкалою HADS.....	99
3.1.5 Результати відеоендоскопії пацієнтів та виявлення ознак ЛФР за RSA.....	100
3.2 Специфіка індикаторів вродженої ланки імунітету у пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом.....	108



0805888940423203

3.3 Нозологічний профіль пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом.....	109
--	-----

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ, ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ СЛИНИ.....	114
---	-----

4.1 Особливості варіабельності серцевого ритму у чоловіків контрольної групи в залежності від типу вегетативної регуляції.....	115
--	-----

4.2 Особливості варіабельності серцевого ритму у чоловіків основної групи із ЛФР в залежності від типу вегетативної регуляції.....	119
--	-----

4.3 Порівняльний аналіз ВСР пацієнтів основної групи з ЛФР із результатами контрольної групи.....	123
---	-----

4.3.1 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР від показників групи контролю.....	124
---	-----

4.3.2 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із збалансованим типом регуляції від показників відповідної групи контролю.....	127
--	-----

4.3.3 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із симпатичним типом регуляції від показників відповідної групи контролю.....	129
--	-----

4.3.4 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із парасимпатичним типом регуляції від показників відповідної групи контролю.....	131
--	-----

4.3.5 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із гуморально-метаболічним типом регуляції від показників відповідної групи контролю.....	134
--	-----

4.3.6 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із зривом регуляції від показників пацієнтів з ЛФР інших підгруп.....	136
--	-----



4.4 Біохімічні показники слини у хворих з ларингофарингеальним рефлюксом.....	138
4.4.1 Особливості змін кислотно-лужної експозиції слизової та буферних властивостей слини пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом.....	139
4.4.2 Особливості параметрів системи монооксиду азоту в слині пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом.....	141
4.4.3 Особливості функціонального стану антиоксидантного захисту та ступеню оксидативного ушкодження білків бар'єрних структур слизової оболонки пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом.....	143
РОЗДІЛ 5	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	148
ВИСНОВКИ.....	177
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	180
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	182
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	211
ДОДАТОК Б НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	216
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	218



0805888940423205

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

АНС	автономна нервова система
ВДШ	верхні дихальні шляхи
ВНС	вегетативна нервова система
ВСР	варіабельність серцевого ритму
ГЕРХ	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГСОД	грижа стравохідного отвору діафрагми
ДІ	довірчий інтервал
ДШ	дихальні шляхи
ІМТ	індекс маси тіла
ІПП	інгібітори протонної помпи
ЛФР	ларингофарингеальний рефлюкс
ЕГДС	езофагогастродуоденоскопія
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
GRAN	absolute granulocyte coun, абсолютна кількість гранулоцитів
HADS	The Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпітальна шкала тривоги та депресії
HEMII-pH	hyropharyngo-esophageal multichannel intraluminal impedance pH-metry, гіпофаринго стравохідна багатоканальна внутрішньопросвітна імпеданс рН-метрія
HF	потужність спектра в високочастотному діапазоні
H. pylori	Helicobacter pylori
Hsp-70	Heat shock protein 70, білок теплового шоку 70 кДа
IC	Index of centralization, індекс централізації
IFOS	International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies, Міжнародна федерація оториноларингологічних товариств
IL-1 β	Interleukin-1 beta, інтерлейкін-1 бета
LF	потужність спектра в низькочастотному діапазоні



LYM	absolute lymphocyte count, абсолютна кількість лімфоцитів
LF/HF	співвідношення потужності низькочастотного і високочастотного компонентів спектра
MIT	mucosal integrity testing, тестування цілісності слизової оболонки
MONO	absolute monocyte count, абсолютна кількість моноцитів;
P2X3	P2X purinocceptor 3, пуринаргічний рецептор P2X3
RFS	Reflux Finding Score
RMSSD	показник короткочасної варіабельності серцевого ритму: квадратний корінь із середнього квадрата різниць між сусідніми NN інтервалами.
RSA	Reflux Sign Assessment, Оцінка ознак рефлюксу
RSI	Reflux Symptom Index, Індекс симптомів рефлюксу
RSS-12	Reflux Symptom Score-12, Шкала симптомів рефлюксу-12
SDNN	стандартне відхилення інтервалів NN
SI	Stress index, індекс напруження, стрес-індекс
TP	Total power, сумарна потужність спектра
TRPV1	Transient receptor potential vanilloid 1, транзйентний рецепторний потенціал ванілоїдний 1
QoL	Quality of Life Subscale, субшкала Reflux Symptom Score-12
VLF	Very Low Frequency, дуже низькочастотний компонент спектра



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогоднішній день ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) є однією з найпоширеніших неінфекційних хвороб клінічної оториноларингології та медицини в цілому, що зумовлено його поширеністю, поліетіологічністю, відсутністю розуміння єдиного патофізіологічного механізму захворювання та наявністю зв'язку із злоякісними захворюваннями гортаноглотки [1-4].

За даними епідеміологічного дослідження в ЛОР-клініці, проведеного Yuanyuan Wang Y та співавт. (2025), частота ЛФР за порогом опитувальника Reflux Symptom Index (RSI) > 13 балів становила 7,92 % випадків (94 із 1187 обстежених), що свідчить про значну поширеність у загальній когорті пацієнтів отоларингологічної амбулаторії та демонструє, що приблизно кожен 13 пацієнт може мати ЛФР [5]. Водночас у сучасних оглядових роботах підкреслюється, що частота ЛФР у ЛОР-практиці може коливатись в межах 4 - 30 % випадків, однак точна поширеність ЛФР досі невідома, що значною мірою зумовлює відсутність загальноприйнятого «золотого стандарту» діагностики [6-7].

У спеціалізованих ЛОР-популяціях показники можуть бути значно вищими: у поперечному онлайн-опитувальниковому дослідженні, серед 223 респондентів із ймовірною ГЕРХ (критерій включення Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire ≥ 9 балів) ЛФР за скринінговими критеріями авторів (оцінка за RSI) виявляли у 62,8 % випадків [8]. Аналогічно, у пацієнтів із хронічним тонзилітом за критеріями Reflux Finding Score (RFS) та RSI ЛФР можуть мати приблизно 7 із 10 дорослих пацієнтів [9]. Дані з використанням об'єктивної гіпофаринго-стравохідної багатоканальної внутрішньопросвітної імпеданс-рН-метрії (НЕМП-рН) також підтверджують істотну частку істинного ЛФР у окремих нозологіях: у пацієнтів із контактною грануломою гортані ЛФР було верифіковано у 61,0 % випадків [10].

Однак, не зважаючи на високу поширеність та зустрічаємось цієї хвороби серед населення, питання її патогенезу та етіології досі залишаються відкритими.



Значна різниця у погляді на чинники, що призводять до розвитку, не дає можливість сформуванню односпрямований діагностичний алгоритм, тоді як складний розгалужений патогенез вимагає індивідуалізованого підходу до програми лікування.

Більшістю науковців ЛФР розглядається як надстравохідна форма гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що спричинена, головним чином, недостатністю антирефлюксних бар'єрів у стравохідно-шлунковому переході, тобто патогенетичний механізм тотожний ГЕРХ [4, 11]. Виникає при цьому пряме подразнення слизових оболонок верхніх дихальних шляхів (ВДШ) шлунково-дуоденальним вмістом призводить до розвитку значних макро- та мікроскопічних гістологічних змін у слизовій оболонці.

Однак суперечливість патогенезу ЛФР полягає в наявності нейрорефлекторного (вагус-опосередкованого) механізму окрім прямого хімічного ушкодження, за якого подразнення дистального стравоходу рефлюксатом запускає вагусні аферентні дуги з формуванням рефлекторних ларингеальних реакцій (кашель, ларингоспазм, гіперчутливість тощо) навіть без обов'язкової мікроаспірації [4, 12]. Відтак механізм реалізується у порушення динамічної взаємодії між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи (ВНС), яке виникає при ГЕРХ внаслідок постійного патологічного шлунково-стравохідного рефлюксу, що призводить до вегетативної дизрегуляції серцевого ритму як шляхом формування патологічного езофагокардіального рефлексу, так і через загальне посилення тонуусу вагусного або симпатичного нервів, зриву сегментарних і компенаторного підвищення надсегментарних механізмів регуляції [13-16].

Останніми роками продемонстровано, що ЛФР найчастіше маніфестує ларингофарингеальними симптомами (хронічний кашель, «клубок» у горлі, часте «прочищення» горла, дисфонія та ін.), тоді як типові стравохідні симптоми ГЕРХ (печія, регургітація тощо) нерідко відсутні, що зумовлює діагностичну неоднозначність та запізнення у встановленні діагнозу [1, 12, 17].



Отже, актуальність проблеми ЛФР зумовлена його значною поширеністю серед пацієнтів із хронічними скаргами з боку ВДШ та суттєвим негативним впливом на якість життя, працездатність і тривалість лікування. Водночас проведений аналіз наукових джерел і результати клінічних спостережень свідчать про мультифакторний характер ЛФР із поєднанням хімічного ушкодження, моторно-сфінктерних порушень та нейровегетативної дисрегуляції, однак, через неповне розуміння патофізіологічних механізмів його формування, недостатньо з'ясовані особливості розвитку захворювання, гетерогенність клінічних фенотипів та відмінності чинників прогресування залежно від провідного етіологічного фактора ЛФР і надалі залишається складною діагностичною проблемою. Неспецифічність симптомів, перекриття з іншими отоларингологічними та гастроентерологічними нозологіями та варіабельність ендоскопічних змін зумовлюють ризик як гіпер-, так і гіподіагностики, що ускладнює вибір оптимальної тактики ведення. Тому розв'язання окреслених питань є важливим і необхідним для поглиблення розуміння ЛФР та обґрунтування персоналізованого підходу; очікується, що проведені дослідження дозволить отримати відповіді на низку ключових питань, сприятиме формуванню практично орієнтованих діагностичних алгоритмів з урахуванням фенотипу та провідних механізмів захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології та оториноларингології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України: «Удосконалення діагностичного алгоритму ларингофарингеального рефлюксу» 2024-2028 рр. (№ державної реєстрації 0124U004506) де авторка є відповідальною виконавицею теми.

Мета і завдання дослідження. Мета – встановити етіопатогенетичні варіанти (фенотипи) ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодого віку шляхом проведення комплексної верифікації та порівняльного аналізу клініко-морфологічних, біохімічних, імунологічних і вегетативних проявів



ларингофарингеального рефлюксу та визначити його зв'язок з коморбідною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні *завдання*:

1. Провести комплексну діагностику (збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, опитування за шкалами RSI, Quality of Life Subscale (QoL), Reflux Symptom Score-12 (RSS-12) та The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), відеоендоскопію за критеріями повної версії Reflux Sign Assessment (RSA) у чоловіків молодого віку з ЛФР, встановити нозологічний профіль коморбідної патології відділів ШКТ.

2. Дослідити специфіку змін показників варіабельності серцевого ритму (стандартне відхилення інтервалів NN (SDNN), stress index (SI), співвідношення потужності низькочастотного і високочастотного компонентів спектра (LF/HF), Total power (TP, сумарна потужність спектра)), у чоловіків молодого віку з ЛФР в залежності від його етіопатогенетичних фенотипів.

3. З'ясувати особливості змін біохімічних показників слини (рН, стабільний метаболіт NO_2^- , вміст NO-синтаз (NOS), пул тіолових $-\text{SH}$ груп, білкові карбоніли (альдегідфенілгідрозони (АФГ) та кетонфенілгідрозони (КФГ)) у чоловіків молодого віку з ЛФР в залежності від його етіопатогенетичних фенотипів.

4. Оцінити зміну параметрів вродженої ланки імунітету (загальна кількість лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів) у чоловіків молодого віку з ЛФР в залежності від його етіопатогенетичних фенотипів.

5. Обґрунтувати діагностичний алгоритм ларингофарингеального рефлюксу в залежності від етіопатогенетичного варіанту перебігу хвороби у чоловіків молодого віку.

Об'єкт дослідження: етіопатогенетичні варіанти ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодого віку.

Предмет дослідження: діагностичний комплекс (опитувальники валідованих методів діагностики (RSI, RSS-12; загальноклінічні обстеження, відеоендоскопія RSA), біохімічні показники слини (рН, NO_2^-/NOS , $-\text{SH}$ -групи, білкові карбоніли (АФГ, КФГ), параметри варіабельності серцевого ритму (SDNN, SI, LF/HF, TP),



вродженої ланки імунітету (загальна кількість лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів).

Методи дослідження. Патолофізіологічні, загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, лабораторні, статистичний аналіз результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Клінічне дослідження з комплексною верифікацією та порівняльним аналізом клініко-морфологічних, біохімічних, імунологічних і вегетативних проявів ЛФР, дозволило встановити фенотипи рефлюксу у чоловіків молодого віку та визначити його зв'язок із коморбідною патологією верхніх відділів ШКТ. Вперше розроблено та науково обґрунтовано мультидисциплінарний алгоритм діагностики ЛФР у чоловіків молодого віку (18-44 роки), заснований на комплексному поєднанні клініко-морфологічних, імунологічних та вегетативних маркерів. Вперше виявлено та описано феномен «регуляторного збіднення» АНС у пацієнтів із ЛФР. Доведено, що хронічний рефлюкс виступає фактором «жорсткої» централізації управління серцевим ритмом (підвищення SI та IC), що робить організм вразливим до зовнішніх навантажень і призводить до виснаження адаптаційних резервів (у 13,19 % випадків). Уперше встановлено кореляційний зв'язок між молекулярними маркерами нітрозативного стресу в слині (підвищення активності NOS, концентрації NO_2^- , карбонілів білків) та ступенем ендоскопічних змін за шкалою RSA, що дозволило об'єктивізувати оцінку пошкодження слизової оболонки на до клінічному рівні.

Дістало подальшого розвитку вчення про патогенетичну гетерогенність ЛФР. Через метод «дзеркальних підгруп» доведено дисфункцію вагусного «гальма» (зниження показника короткочасної варіабельності серцевого ритму (RMSSD)) навіть при клінічно збалансованих типах вегетативної регуляції, що розширює розуміння патогенезу «тихого рефлюксу». Обґрунтовано, що показники ВСР (RMSSD, SI) та рівень NO_2^- у слині є об'єктивними маркерами для стратифікації пацієнтів на патогенетичні фенотипи.

Уточнено клініко-психологічний портрет молодого чоловіка з ЛФР: встановлено, що поєднання надмірної маси тіла ($\text{ІМТ} > 27$), аліментарних порушень



та хронічного стресу асоціюється з високим рівнем «канцерофобії» (за шкалою HADS) та значним зниженням якості життя (QoL).

Доведено, що ЛФР у чоловіків у 63,74 % випадків перебігає без типових симптомів ГЕРХ (печії та регургітації), проте часто поєднується з неспроможністю фізіологічної кардії (38,46 %) та іншими патологіями ШКТ, що обґрунтовує необхідність обов'язкового мультидисциплінарного супроводу (ЛОР-гастроентеролог).

Сформований діагностичний алгоритм базується на принципах мультидисциплінарності та триетапної верифікації, що дозволяє перейти від суб'єктивного сприйняття хвороби пацієнтом до молекулярно-біохімічного обґрунтування конкретного фенотипу ЛФР.

Практичне значення отриманих результатів. Робота є клінічним дослідженням результати якого розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості етіопатогенетичних механізмів розвитку ЛФР. Практичне значення отриманих результатів полягає у впровадженні системного підходу до ведення пацієнтів із ЛФР для підвищення точності діагностики та ефективності лікування через персоналізацію терапевтичної стратегії. Основними аспектами практичного застосування є оптимізація діагностичного протоколу. Алгоритм діагностики ЛФР повинен базуватися на візуальній оцінці слизової оболонки з використанням шкали RSA у поєднанні з опитувальниками RSI та RSS-12, що забезпечить об'єктивний моніторинг стану пацієнта в динаміці. Доцільно впровадити метод «цифрового фенотипування» пацієнтів із ЛФР проведенням ВСР для раннього виявлення пацієнтів із групи ризику «зриву адаптації» та вчасної корекції терапії для осіб із вираженим регуляторним стресом (високий SI) та виснаженням АНС, запобігаючи переходу хвороби у важку декомпенсовану форму. Визначення рівнів NO_2^- , активності NOS та показників оксидативної модифікації білків у слинні рекомендується як неінвазивний метод оцінки ступеня пошкодження тканин. Для підвищення прихильності пацієнта до лікування (комплаєнс) та покращення загальної якості життя (QoL), що доведено кореляцією між ЛФР та рівнем тривожності й «канцерофобії» (за шкалою HADS), необхідно включити



психотерапевтичну підтримку або м'яку седативну терапію до загального протоколу лікування. Результати дослідження обґрунтовують обов'язкове залучення гастроентеролога до лікувального процесу, особливо для пацієнтів із надмірною масою тіла та виявленою неспроможністю кардії, що дозволить усунути першопричину рефлюксу, а не лише його наслідки у ВДШ.

Нові теоретичні та практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпропетровського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, в клінічній роботі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка ЗДМФУ» МОЗ України.

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням авторки, науковим керівником визначені тема і складена програма дослідження. Дисертантка особисто виконала патентно-інформаційний пошук і аналіз літератури, самостійно сформовано базу даних пацієнтів, проведені клініко-інструментальні обстеження, дослідження варіабельності серцевого ритму, математична обробка та статистичний аналіз результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, написані всі розділи дисертації, анотація, висновки та практичні рекомендації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Авторкою у роботі не використовувалися матеріали та ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на всеукраїнських наукових форумах та міжнародній конференції: 83 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (м. Запоріжжя, 25-26 травня 2023 р.), VI науково-практичній



інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 16 листопада 2023 р.), 84 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (м. Запоріжжя, 23-24 травня 2024 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медицина та естетика: точки дотику» (м. Запоріжжя, 5-6 червня 2025 р.), Науково-практичній конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології» (м. Івано-Франківськ, 29-30 вересня 2025 р.).

Публікації результатів дослідження. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 9 наукових праць, з них 4 статті (2 статті у фахових виданнях України категорії А, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 статті у фахових виданнях України категорії Б); 5 тез доповідей в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій; 4 робіт – без співавторів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 218 сторінці машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 184 джерел (9 кирилицею і 175 – латиною) і 3 додатки. Робота ілюстрована 26 рисунками та 10 таблицями.



РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ДІАГНОСТИКУ ЛАРИНГОФАРИГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія та медико-соціальне значення проблеми ларингофарингеального рефлюксу

ЛФР – це клініко-патофізіологічний поліетіологічний неінфекційний синдром, зумовлений ретроградним прямим та/або опосередкованим впливом шлунково-дуоденального вмісту вище верхнього стравохідного сфінктера (ВСС) з контактом рефлюксату зі слизовою гортаноглотки, гортані та суміжних структур ВДШ, що призводить до морфо-функціональних порушень у цій зоні через пряме та/або хімічне ушкодження, нейрорефлекторні механізми та/або підвищену сенсорну чутливість, незалежно від наявності типових стравохідних симптомів ГЕРХ [1-4].

За даними сучасних досліджень останніх років з епідеміології ЛФР, світовий рівень поширеності залишається досі суперечливим і методологічно залежним показником: статистичні данні суттєво коливаються від 11,9 % до 82,2 % пацієнтів в залежності від популяції (загальна чи вибірково-клінічна), критеріїв та дизайну дослідження [18-26].

У крос-секційному онлайн-опитуванні дорослих у Саудівській Аравії (n=1140) поширеність ЛФР за опитувальником RSI становила 31,2 % випадків і була вищою серед жінок та дорослих від 36 до 45 років, тоді як у популяційному дослідженні в Бразилії (n=701) поширеність ЛФР за шкалою RSI склала 17 % випадків, при чому серед обстежених вищі шанси асоціювалися з віком і палінням [18, 19]. У саме клінічних ЛОР-вибірках показники зазвичай нижчі або помірні при широкому охопленні амбулаторних звернень: у третинній отоларингологічній клініці Танзанії (n=256) поширеність ЛФР становила 18,4 %, у багатоцентровому поперечному дослідженні ЛОР-амбулаторних пацієнтів у Чунціні (Китай; n=3234)



частка ЛФР за RSI – 11,90 %, а серед амбулаторних ЛОР-пацієнтів Китаю (n=1111) – 13,59 % [9, 20, 21]. Водночас у «вибірково» сформованих клінічних групах, де у обстежуваних домінують симптоми захворювань хвороб горла та/або голосу, частота ЛФР значно зростає: серед пацієнтів із різними хворобами горла (Індія; n=75) ЛФР за RSI фіксували у 53,33 %, а серед пацієнтів із розладами голосу (Індія; n=90), ЛФР за таким самим підходом (RSI/RFS) ЛФР виявляли у 82,2 % хворих [22, 23]. Подібно, у дорослих із хронічним тонзилітом (Саудівська Аравія) ознаки ЛФР реєстрували у 72,3 % пацієнтів із переважанням симптомів типу «прочищення горла», печії та захриплості [24]. Окремі роботи демонструють і «набуту» частоту ЛФР у специфічних клінічних сценаріях: у проспективному дослідженні пацієнтів після модифікованої електросудомної терапії (n=107) інцидентність ЛФР становила 39,3 % випадків за результатами тестування на наявність пепсину у слині [25]. Нарешті, у молодих групах при симптом-орієнтованому скринінгу показники можуть бути високими: серед студентів у Китаї (n=502) поширеність симптомів ЛФР склала 50,2 % випадків [26].

Сукупно, широкий діапазон поширеності ЛФР вказує на потребу подальшої стандартизації епідеміологічних підходів (уніфіковане визначення випадку, порогові шкали, роль об'єктивних методів) і стратифікації за фенотипами ЛФР для коректної оцінки реального тягаря захворювання та порівняльності результатів між країнами й дослідженнями.

ЛФР має значну медико-соціальну вагу та є складною міждисциплінарною проблемою, оскільки, по-перше, формує суттєву частку звернень до широкого кола суміжних спеціалістів (оториноларинголог, гастроентеролог, пульмонолог, сімейний лікар, фоніатр, невролог), по-друге, часто перебігає хронічно з рецидивами та потребує тривалого спостереження, втретє, проявляється симптомами, що безпосередньо знижують якість життя (порушення голосу, хронічний кашель, «клубок» у горлі, дискомфорт при ковтанні, ларингеальна гіперреактивність), обмежують професійну та соціальну активність, особливо у осіб голосомовних професій [20, 24, 27]. Водночас ЛФР створює істотне навантаження на систему охорони здоров'я через повторні консультації,



ендоскопічні обстеження, лабораторні та інструментальні тести, а також часте призначення емпіричної терапії, зокрема антисекреторних препаратів, що при відсутності чіткої верифікації діагнозу може призводити до поліпрагмазії, нераціональних витрат і відтермінування пошуку альтернативних причин симптомів [27, 28].

Економічний тягар оцінюється як дуже значний: за даними аналізу витрат у пацієнтів із підозрою на позастравохідні прояви рефлюксу середня медична складова витрат першого року становила 5154 \$ на одного пацієнта, а 52 % загальних витрат припадало саме на інгібітори протонної помпи (ІПП); у перерахунку на популяційному рівні щорічні витрати на ведення позастравохідного рефлюксу оцінювалися понад \$50 млрд [29]. У когорті пацієнтів (Бельгія) із підтвердженим ЛФР за даними НЕМІІ-рН середні витрати, пов'язані з попередніми консультаціями та обстеженнями без підозри на ЛФР, становили $310,06 \pm 370,49$ євро для системи охорони здоров'я та $54,05 \pm 46,28$ євро для пацієнта, а сумарні витрати на рівні країни можуть сягати близько 359 - 1 078 млн євро для системи та приблизно 62,6 - 187,9 млн євро для пацієнтів [28].

Медико-соціальну значущість підсилює й те, що неспецифічність симптомів ЛФР та коморбідність (запальні захворювання ВДШ, метаболічні фактори, паління тощо) знижують специфічність суто симптомного підходу, ускладнюють як епідеміологічну оцінку, так і практичне ведення пацієнтів, формуючи ризик гіпердіагностики або, навпаки, недооцінки стану, що призводить до значних витрат в системі охорони здоров'я.

Отже, ЛФР слід розглядати не лише як клінічний синдром, а як проблему з вираженим впливом на якість життя, працездатність і ресурси охорони здоров'я, що обґрунтовує актуальність дисертаційного дослідження, спрямованого на уточнення критеріїв діагностики, фенотипування патогенезу та оптимізацію маршруту пацієнта.



1.2 Патогенетичні механізми розвитку ларингофарингеального рефлюксу

Згідно даних літератури щодо патогенезу ЛФР, тривалий час існувала «класична» ГЕРХ-парадигма, початок якої традиційно пов'язують із фундаментальною роботою Jamie A. Koufman 1991 року, коли вперше було концептуально відокремлене синдромокомплекс ЛФР від типових проявів ГЕРХ і обґрунтовано його можливий розгляд як самостійної клінічної сутності [30].

В подальшому, концепція вперше отримала інституційне закріплення в позиційній заяві Американської академії оториноларингології, хірургії голови та шиї (J. A. Koufman et al., 2002), де ЛФР було визначено як позастравохідний рефлюкс шлункового вмісту в гортаноглотку [30]. Це ствердження мало низку обмежень та стало передумовою подальших переглядів концепції: по-перше, підкреслювався тісний прямий зв'язок з ГЕРХ, хоча й відбулось концептуальне відокремлення ЛФР від ГЕРХ, модель залишалася суттєво «прив'язаною» до ГЕРХ-парадигми (із домінуванням уявлень про лише кислотний рефлюкс і терапевтичним акцентом на антисекреторні препарати). По-друге, звуження уяви закиду рефлюктату лише в гортаноглотку без ширшого розгляду спектра позастравохідних локалізацій і проявів, що надалі обґрунтувало появу та використання ширших термінів на кшталт «extraesophageal reflux» починаючи з Монреальського консенсусу (Vakil et al., 2006), у якому прояви ГЕРХ були концептуально поділені на езофагеальні та позастравохідні (extraesophageal) синдроми, а згодом у позиційній заяві Американської гастроентерологічної асоціації (Kahrilas et al., 2008), що формалізувала підходи до ведення ГЕРХ, зокрема й пацієнтів із підозрою на позастравохідні ГЕРХ-синдроми, де термінологічна рамка «extraesophageal» набула офіційного закріплення в гастроентерологічних документах [30, 31]. По-третє, рання концепція розглядала лише кислотний закид, недостатньо враховувала роль слабкокислого/некислого рефлюксу та механізмів сенсорної гіперчутливості та нейрорефлекторної дисрегуляції, які можуть існувати навіть за відсутності значного «кислотного» впливу. По-четверте, не були сформовані чіткі «золоті» стандарти діагностики, у практиці переважно орієнтувалися на клініко-



ларингоскопічні симптоми та ознаки, що обумовлювало неточності, неоднорідність підходів та варіабельність діагностики.

У подальшому з'являлись нові наукові дані, що сприяли перегляду уявлень про ЛФР як гетерогенний синдром і формуванню більш доказових, фенотип-орієнтованих стратегій, із ширшим застосуванням об'єктивізувальних методів (зокрема НЕМІІ-рН), оцінкою ролі слабкокислого чи некислого рефлюксу, а також усвідомленням внеску нейрорефлекторних механізмів і сенсорної гіперчутливості у виникнення симптомів.

Схематичне узагальнення сучасної, виділеної нами концепції ЛФР наведено на рисунку 1.1, який відображає ключові патогенетичні ланки механізмів формування.



Рисунок 1.1 – Етіопатогенетичні варіанти механізмів формування ларингофарингеального рефлюксу [32].

На основі узагальнення сучасних публікацій і результатів різних дослідницьких груп нами було окреслено чотири провідні етіопатогенетичні сценарії, за якими найчастіше формується ЛФР:



- ✓ перший – *хімічно-моторний*, асоційований із порушеннями моторики стравоходу та ретроградним потраплянням шлункового вмісту у стравохід із можливим проксимальним поширенням, що зумовлює прямий контакт рефлюксату зі слизовою глотки/гортані (концепція рефлюксу у ВДШ та мікроаспірації);
- ✓ другий – *нейрорефлекторний/сенсорний*, який ґрунтується на периферичній або центральній гіперсенситизації з формуванням підвищеної кашльової чутливості та реалізацією нейрон-опосередкованих рефлексів (рефлекторна теорія);
- ✓ третій – *міофункціональний*, пов'язаний із тривалим і надмірним напруженням м'язів гортані та глотки (перенавантаження голосового апарату та суміжних м'язових груп).
- ✓ четвертий – *імунобіологічний*, що передбачає підтримання патологічного процесу за рахунок хронічного запалення та змін мікробіоценозу гортано-глотки.

При цьому зазначені механізми можуть реалізовуватися як ізольовано, так і у різних комбінаціях, формуючи індивідуальні патогенетичні профілі ЛФР (див. рис. 1.1).

У наступних підрозділах огляду буде детально розглянуто кожен із зазначених механізмів, акцентуючи на особливості патофізіологічних ланок, їхню роль у формуванні клінічних фенотипів ЛФР та практичні наслідки для вибору діагностичних і терапевтичних стратегій.

1.2.1 Хімічно-моторний етіопатогенетичний варіант ЛФР: дисфункція моторики стравоходу, проксимальний рефлюкс, мікроаспірація та пряма альтерація слизової

Згідно з сучасними уявленнями про етіопатогенез ЛФР, найбільш відомим, найкраще вивченим і клінічно найбільш очевидним є хімічно-моторний фенотип, що ґрунтується на поєднанні порушень моторики стравоходу та верхніх антирефлюксних бар'єрів із підвищеною здатністю рефлюксату до проксимального



поширення. У таких пацієнтів формуються умови для високого рефлюксу до ВДШ, мікроаспірації та прямого хімічного ушкодження слизової оболонки, що ініціює запальну відповідь [4, 8, 11, 16, 30, 31].

Тривалий час вважалося, що ЛФР є прямим наслідком неспроможності фізіологічної кардії – недостатності нижнього стравохідного сфінктеру (НСС), однак нині дедалі більше підкреслюється значення порушення захисних механізмів (стравохідного кліренсу, нейтралізації, бар'єрної функції слизової тощо) та провідна роль проксимального верхнього рефлюксу із залученням ВСС та дистального відділу глотки [4, 8, 11, 16].

За даними дослідження, слизова оболонка стравоходу має значно вищу резистентність до рефлюксних впливів і здатна витримувати близько до 50 епізодів рефлюксу на добу без істотного ушкодження [33]. Натомість слизова глотки та гортані є набагато вразливішою: навіть кілька (приблизно чотири) епізоди на добу можуть спричинити її пошкодження. У цьому контексті підкреслюється, що для підозри на ЛФР при інструментальній верифікації НЕМП-рН достатньо >1 епізоду кислого, слабкокислого або некислого гіпофарингеального рефлюксу за 24 години, що опосередковано відображає високу чутливість слизової ВДШ до навіть нечастих експозицій рефлюктату [3]. Адже за умов порушення слизового бар'єра ВДШ та дисрегуляції механізмів нейтралізації кислоти (зокрема карбоангідрази III, бікарбонатної відповіді) навіть відносно короткі епізоди контакту з гастродуоденальним рефлюктатом здатні швидко ініціювати епітеліальне ушкодження й запальну відповідь [34, 35]. При цьому реалізується пряме кислотно-пептичне ураження слизових оболонок ВДШ (рефлюксатом, до складу якого входять соляна кислота, пепсин, а в частини пацієнтів – також жовчні кислоти та жовчні солі; додатково потенційний ушкоджувальний ефект можуть підсилювати мікроорганізми, асоційовані зі ШКТ). Контакт слизової з шлунково-дуоденальним вмістом зумовлює формування виражених макро- та мікроскопічних змін у тканинах [34, 36, 37].

Варто підкреслити, що рефлюкс при ЛФР не завжди є лише «прямим» закидом рідинного вмісту: за даними НЕМП-рН рефлюксні події можуть мати



газовий, рідинний або змішаний характер, причому для ЛФР типовими є денні епізоди у вертикальному положенні, нерідко зі слабкокислим газовим компонентом [38, 39]. Такі газові підйоми можуть транспортувати до ВДШ дрібнодисперсну аерозольну фракцію гастродуоденального вмісту, що частково пояснює «тихий» перебіг без відчутної регургітації [40]. У межах цього варіанта ключовими детермінантами тяжкості ЛФР виступають склад рефлюксату, тривалість експозиції та частота регургітацій. Щоб стандартизувати оцінку впливу складу рефлюксату та характеристик експозиції, запропоновано класифікацію ЛФР за такими критеріями: кислотності рефлюксату (кислий, слабкокислий, некислий), часових особливостей виникнення епізодів (постпрандіальні, нічні), а також їх частоти й проксимальності – зокрема кількості рефлюкс-епізодів та висоти підйому рефлюксату [1-3].

Одним із ключових агресивних чинників рефлюксату, що має провідне значення для підтримання запалення та потенційного запуску канцерогенних змін у слизовій оболонці ВДШ, вважають *пепсин*. Відомий протеолітичний фермент, який здатний досягати рівня гортані, зокрема за концентрацій понад 210 нг/мл. Його повна інактивація настає при рН близько 6,5; водночас навіть за нейтральних значень (рН 7,0) він не проявляє ферментативної активності, але зберігає структурну стабільність щонайменше протягом 24 годин при 37 °С. Така «латентна» стабільність має клінічне значення, оскільки пепсин може запускати сигнальні каскади та асоціюється з активацією специфічних онкогенів, які описані як пов'язані з плоскоклітинним раком голови та шиї [41-43]. До того ж, хоча пепсин у рефлюксаті може бути ферментативно неактивним у нейтральному чи лужному середовищі ВДШ, він здатен відновлювати протеолітичну активність при повторному закисленні, що створює «кумулятивний» ушкоджувальний ефект при рецидивуючих епізодах рефлюксу [34]. Окремо наголошується про його внутрішньоклітинну реактивацію, що за умов позаклітинного нейтрального рН пепсин може інтерналізуватися епітеліальними клітинами та реактивуватися у кислих внутрішньоклітинних компартментах (наприклад, апараті Гольджі, ендолізосомальних структурах) [44, 45].



Окрім безпосереднього ушкодження епітелію, пепсин послаблює локальні механізми захисту ВДШ. Зокрема, він асоціюється зі зниженням рівня білка стресу плоского епітелію 70 кДа (Hsp-70, Heat shock protein 70), що бере участь у регуляції транспорту інших білків і пов'язаний із біотрансформаційними процесами ізоферменту карбоангідрази III. У фізіологічних умовах карбоангідраза III опосередковує механізми, які сприяють дезактивації пепсину; отже, зниження цього протективного шляху потенціює ушкоджувальний вплив рефлюктату [42, 46, 47]. У клітинах епітелію ДШ пепсин також здатний посилювати експресію мРНК муцину 5АС та синтез глікопротеїнів через залучення матриксної металопротеїнази-9 і транскрипційного ядерного фактору каппа-Б (NF- κ B), що сприяє гіперсекреції слизу та підтримує хронічне запалення у дихальних шляхах (ДШ) [43, 48].

Другим постійним компонентом рефлюктату, що має важливі патобіохімічні наслідки для слизової оболонки, є *соляна кислота*. Її вплив на ВДШ пов'язують, зокрема, з порушенням експресії трансмембранного глікопротеїна E-кадгерину в епітелії. Це веде до зростання міжклітинної проникності, «розхитування» міжклітинних контактів і, як наслідок, зниження бар'єрної функції слизової оболонки глотки та гортані, полегшуючи проникнення інших агресивних факторів рефлюктату в тканини [49]. Експериментально було визначено, що експозиція епітелію глотки та гортані соляною кислотою індукує оксидативний стрес і мітоген-активовану протеїнкіназо-залежну активацію матриксної металопротеїнази-7, що супроводжується розщепленням E-кадгерину та подальшим посиленням бар'єрної дисфункції слизової ВДШ [50].

Окреме місце у патогенезі ЛФР займає дуоденогастральний компонент рефлюксу – *жовчні кислоти*. Вони можуть індукувати запалення й канцерогенні зміни як у кислому, так і в лужному середовищі. Описано здатність жовчі ініціювати епітеліально-мезенхімальний перехід, підвищувати експресію трансформувальний фактор росту бета-1 (TGF- β 1) та спричиняти зниження E-кадгерину з одночасним зростанням рівнів матриксної металопротеїнази-9 і фібронектину. У клініко-патофізіологічному вимірі це пов'язують із формуванням рубцевих змін у гортані,



ремоделюванням ДШ та підвищенням канцерогенного потенціалу ураження [51]. Хронічна експозиція слизової гортаноглотки до кислого та слабкокислого жовчного рефлюкату супроводжується NF-κB-залежними дволанцюговими розривами ДНК (γ H2AX), оксидативним ушкодженням ДНК та РНК, посиленням антиапоптозних сигналів [52, 53]. Додатково активація NF-κB за участі жовчних кислот асоціюється з дисрегуляцією експресії пухлинних факторів і селективними канцерогенними ефектами на слизову оболонку гіпофарингеальної ділянки [52].

Роль *трипсину* в розвитку ЛФР пояснюють переважно його здатністю активувати протеїназ-активований рецептор-2 (PAR-2). Активація протеазо-активованого рецептору-2, у свою чергу, впливає на функціональний стан НСС, зокрема через двонаправлені (систолічні та діастолічні) механізми у циркулярній гладкій мускулатурі стравоходу, що сприяє формуванню дисфункції НСС [54]. Крім того, трипсин може індукувати продукцію інтерлейкіну-8 та змінювати сигнальні механізми за участі TRPV, що зрештою призводить до порушення епітеліального бар'єра ВДШ і підсилює запальну відповідь [54]. Стимуляція протеазо-активованого рецептору-2 трипсином здатна активувати транз'єнтний (перехідний) рецепторний потенціал, ванілоїдного підтипу 1 (TRPV1, Transient Receptor Potential Vanilloid) у капсаїцин-чутливих сенсорних нейронах циркулярної мускулатури НСС із вивільненням субстанції P та залученням нейрокінінових рецепторів (1/2), що додатково модулює тонус сфінктера і підтримує нейрогенний компонент запалення [34].

Важливо підкреслити, що при ЛФР мікроаспірація шлункового або кишкового вмісту реалізується через регургітацію вмісту у стравохід із подальшим потраплянням у верхні (а інколи й нижні) ДШ, що практично неможливе без певних моторних порушень стравоходу та/або неспроможності сфінктерного апарату. Найчастішим анатомічним підґрунтям такої неспроможності стравохідно-шлункового переходу є грижа стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), яку, за даними ендоскопічного дослідження пацієнтів із ГЕРХ, виявляють у 83–94 % випадків; при цьому навіть за переважання неерозивних форм ГЕРХ нерідко реєструють ускладнений перебіг (стравохід Барретта/кільце Шацького або



структури й виразки стравоходу залежно від типу грижі), що опосередковано підтверджує клінічну значущість структурно-моторних порушень для проксимального поширення рефлюксату та потенціалу мікроаспірації при ЛФР [55].

Згідно з класичними уявленнями, стравохід є складною м'язовою трубкою, яка забезпечує транспорт болюсу завдяки координованій перистальтиці та ковтальному розслабленню верхнього і нижнього стравохідних сфінктерів. Анатомо-функціонально стравохід має дві зони: верхню (шийна частина) з переважанням поперечно-смугастих м'язів та нижню (грудна частина), представлену переважно гладкою мускулатурою. Відповідно, нейром'язова організація й механізми перистальтичних скорочень у цих відділах відрізняються. Порушення скоординованої перистальтики тіла стравоходу або неповне чи недостатнє ковтальне розслаблення НСС може формувати обструктивні симптоми, серед яких найтипівіші – дисфагія, некардіальний біль у грудях і регургітація [56, 57].

Зв'язок рефлюксу зі стравохідними сфінктерами значною мірою опосередковується автономною нервовою системою (АНС), а варіабельність серцевого ритму (ВСР) розглядають як неінвазивний індикатор цього вагусно-симпатичного контролю. Важливе значення для тонуусу НСС та координації моторики має блукаючий нерв, і при ГЕРХ часто описують дисбаланс симпатичних та парасимпатичних впливів із «просіданням» парасимпатичних компонентів ВСР [33, 35]. У дослідженні Zhou та співавт. (2026) у пацієнтів із ЛФР зафіксовано зниження вагусної активності за ВСР у поєднанні з порушеннями моторики стравоходу; при цьому погіршення перистальтики відповідало ознакам зменшення вагусної функції, а зміни тиску у ВСС та НСС аналізували у зв'язку з показниками ВСР, що підкреслює спільний «вегетативний» контур регуляції сфінктерів, перистальтики й рефлюксу [58].

Фізіологічною протидією регургітації є антирефлюксний механізм – *рефлюксний бар'єр*, який формується взаємодією анатомічних структур і функціональних процесів. До його складових відносять ВСС, НСС, кут Гіса, ніжки



діафрагми, діафрагмально-стравохідну зв'язку, ефективну перистальтику стравоходу (переважно ковтально-індуковану), а також кислотостійкість і очисну здатність слизової оболонки стравоходу [59, 60].

У межах цього складного комплексу провідна роль у зоні стравохідно-шлункового переходу належить НСС, який підтримує базальний тиск незалежно від положення тіла та коливань внутрішньочеревного тиску. Транзиторні розслаблення НСС, що багатьма авторами розглядаються як одна з основних причин ГЕРХ, можуть спостерігатися й у здорових осіб із нормальним тиском сфінктера. Проте за фізіологічних умов рефлюкс частіше має газовий характер і не супроводжується вираженою симптоматикою, тоді як при патологічних станах збільшення кількості та/або тривалості епізодів зумовлює переважно кислотний рефлюкс із формуванням проявів «типового рефлюксного синдрому» та клінічних ознак ЛФР [60, 61].

Останньою «лінією» захисту від потрапляння шлункового вмісту у ДШ є узгоджена робота м'язів ВСС і дистальних відділів глотки, які в нормі відкриваються переважно під час ковтання. У контексті сучасних уявлень про патогенез ЛФР акцент дедалі частіше зміщується на порушення функції саме ВСС. З огляду на те, що і ВСС, і НСС мають вагусну регуляцію, дисфункція АНС може сприяти розладам шлункової перистальтики та порушенням тонуусу чи координації стравохідних сфінктерів, створюючи умови для патологічного рефлюксу [36, 62, 63].

Підтвердження взаємозв'язку між ЛФР, станом ВСС та моторикою стравоходу отримано, зокрема, у дослідженнях із застосуванням манометрії високої роздільної здатності, яка дає змогу об'єктивно оцінювати тиск сфінктерів і параметри перистальтики. За даними різних дослідників, приблизно у третини пацієнтів із ЛФР або ГЕРХ виявляють порушення функції стравоходу, що супроводжується анатомічними та/або манометричними аномаліями, здатними підтримувати регургітацію та створювати умови для мікроаспірації [64, 65].

Узагальнюючи наведені дані, ЛФР слід розглядати як багатокomпонентний процес, у якому ушкодження слизової ВДШ зумовлюється не лише частотою



епізодів рефлюксу, а насамперед складом рефлюктату, тривалістю експозиції та ефективністю місцевих захисних механізмів. Важливо, що рефлюксні події можуть мати рідинний, газовий або змішаний (аерозольний) характер, що пояснює «тихий» перебіг без вираженої регургітації. Окремим патогенетичним контуром є вегетативна дисрегуляція: ВСР відображає вагусно-симпатичний контроль моторики стравоходу та сфінктерів, а зниження вагусної активності асоціюється з порушеннями перистальтики й дисфункцією ВСС/НСС, створюючи умови для повторних рефлюксних подій та мікроаспірації. Таким чином, тяжкість і прогресування ЛФР формуються на перетині агресивності рефлюктату, порушення бар'єрних механізмів слизової та автономної регуляції стравохідно-глоткового антирефлюксного бар'єра.

1.2.2 Нейросенсорний (рефлекторний) етіопатогенетичний варіант ЛФР: периферична й центральна гіперсенситизація, нейрон-опосередковані рефлекси та формування кашльової/ларингеальної гіперреактивності

У сучасних уявленнях про патогенез ЛФР дедалі провідного значення набувають нейрорефлекторні механізми, які можуть визначати клінічну картину навіть за мінімального прямого ушкодження слизової. Механізм периферичної та центральної сенситизації, що лежить в основі нами виокремленого нейросенсорного (рефлекторного) етіопатогенетичного варіанта ЛФР, доцільно розглядати як окремий фенотип, за якого провідне значення має не стільки прямий «контактний» ушкоджувальний вплив рефлюксату, скільки зниження порогу чутливості сенсорних структур ВДШ і активація нейрон-опосередкованих рефлекторних механізмів. Ключовою ланкою при цьому виступає периферична гіперсенситизація аферентів (на рівні слизової глотки/гортані та проксимального стравоходу) з подальшим залученням механізмів центральної гіперсенситизації, що підсилює реактивність рефлекторних дуг і «закріплює» симптоми у вигляді кашльової та/або ларингеальної гіперреактивності [32].

Схематичне зображення нейросенсорного механізму формування ЛФР наведено на рисунку 1.2.

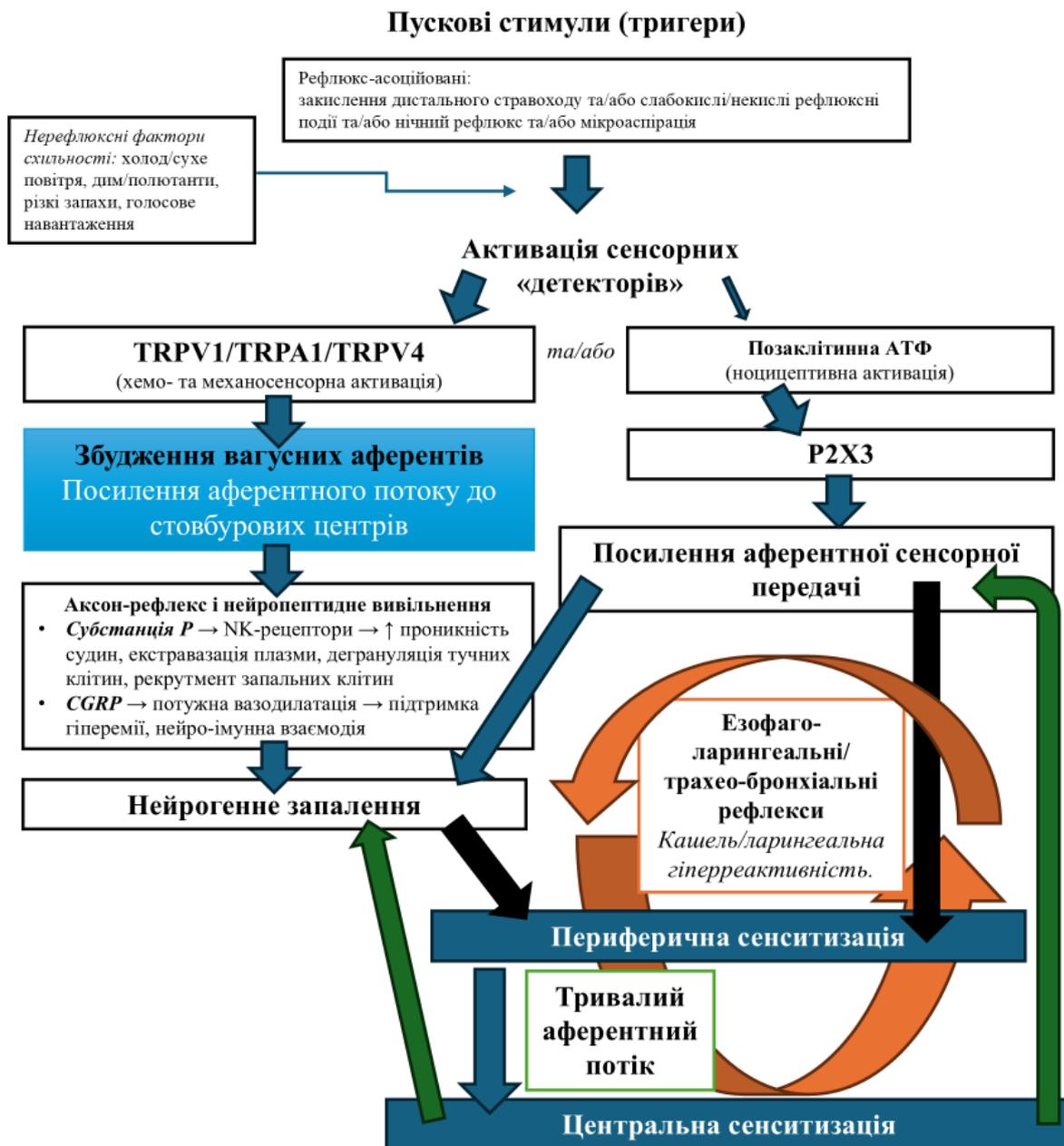


Рисунок 1.2 – Блок-схема нейросенсорного варіанта ЛФР: активация каналів транзйентного рецепторного потенціалу і P2X3-опосередкованої пуринергічної передачі, нейрогенне запалення (Субстанція P, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP)), формування периферичної та центральної сенситизації і реалізація вагусних рефлексів («порочного кола» кашльової/ларингеальної гіперреактивності).

Розберемо більш детально кожен з етапів патогенетичного механізму формування. Початком, «пусковим» етапом розглядаються епізоди закислення



дистального відділу стравоходу та/або мінімальні рефлюксні події, які здатні запускати симптоми через езофаго-трахео-бронхіальні та езофаго-ларингеальні рефлекси за участі блукаючого нерву, при цьому варто зазначити, що дані механізми здатні існувати без обов'язкового вираженого прямого контакту рефлюксату з ларингофарингеальною зоною [25, 39, 66, 67]. Окремим провокуючим чинником розглядають нічні рефлюксні події, які асоціюються з тривалішим впливом подразника та більшою ймовірністю мікроаспіраційних епізодів, що посилюють рефлекторну готовність і виникнення цілого спектру наслідків [39, 68-70].

Згідно з теорією езофаго-трахео-бронхіальних рефлексів, закислення дистального відділу стравоходу здатне індукувати симптомокомплекс ЛФР двома взаємопов'язаними шляхами: 1) прямим – через поширення подразнювальної дії на проксимальні відділи стравоходу та ларингофарингеальні ділянки; 2) опосередкованим – шляхом стимуляції аферентів блукаючого нерва при мікроаспірації шлункового вмісту або при хімічному подразненні нижніх відділів стравоходу з подальшим запуском вагусного рефлексу [25, 39]. Патофізіологічна правдоподібність цієї моделі підсилюється тим, що стравохід і трахео-бронхіальне дерево мають спільне ембріональне походження, а отже – й частково спільні вагусні рефлекторні ланцюги. У межах цієї концепції рефлюксат виступає не лише як локальний хімічний подразник, а як тригер сенсорної трансдукції, стимулюючи дистальні хеморецептори слизової оболонки стравоходу, він активує каскад медіаторів запалення, а еферентні нервові закінчення спричиняють вивільнення субстанції Р, пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), та інших нейропептидів. Наслідком стає формування нейрогенного запалення й підвищення рефлекторної готовності, після чого вагусний рефлекс може реалізуватися позастравохідними проявами – зокрема у вигляді кашлю, «прочищення горла», ларингеального дискомфорту, епізодів ларингоспазму тощо [25, 39].

Одним із ключових механізмів гіперсенситизації вважають хімічну активацію чутливих нервових закінчень, що змінює поріг збудження й підсилює аферентний потік. У цьому контексті доведена роль низки сенсорних рецепторів, залучених до периферичної й центральної передачі, зокрема TRPV1, канал транз'єнтного



рецепторного потенціалу, анкіриновий підтип 1 (TRPA1), канал транзйентного рецепторного потенціалу, ванілоїдний підтип 4 (TRPV4) та пуринергічний рецептор (P2X₃, P2X purinoseptor 3) (див. рис. 1.2), які розглядаються як ключові ланки формування кашльового та ларингеального гіперрефлексів [71]. Зокрема, у дослідженні Lee et al. (2016) [71] показано, що субмукозна ін'єкція капсаїцину (агоніста TRPV1) у стравохід здорових добровольців викликала симптоми ЛФР, тоді як еквівалентний кислотний стимул (ін'єкція кислоти) не індукував симптоматики, що підкреслює визначальне значення хемосенсорної (TRPV1-опосередкованої) активації аферентів у запуску симптомів та підтримує концепцію сенсорного походження позастравохідних проявів навіть без обов'язкового домінування прямого кислотного ушкодження слизової. Після активації TRPV1 та каналу транзйентного рецепторного потенціалу, анкіринового підтипу 1 на вагусних аферентах запускається не лише передача імпульсу до кашльових центрів, а й аксон-рефлекс із вивільненням нейропептидів – передусім субстанції Р, пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну у слизовій. Субстанція Р (через рецептори природних кілерів (NK-клітин)) підсилює вазодилатацію та екстравазацію плазми, стимулює дегрануляцію тучних клітин і рекрутування запальних клітин, а субстанція Р, пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну є потужним вазодилататором, який додатково підтримує місцеву гіперемію та нейро-імунну взаємодію; разом це формує нейрогенне запалення, що знижує поріг збудження сенсорних закінчень і «підживлює» гіперсенситизацію (периферичну з подальшим центральним підсиленням), фіксуючи кашльову/ларингеальну гіперреактивність [72].

Відомо, що оксидативний стрес у слизовій оболонці ВДШ та/або стравоходу супроводжується накопиченням реактивних форм кисню і продуктів пероксидного окиснення (ROS), які здатні безпосередньо активувати або сенситизувати TRP-канали сенсорних нервових закінчень, насамперед TRPA1 (а також TRPV1) [72, 73]. Оскільки ці канали експресуються на вагусних С-волокнах, їхня активація підвищує збудливість аферентів і формує посилений аферентний потік до стовбурових центрів, що знижує поріг кашльового/ларингеального рефлексів [72,



73]. Таким чином, нітрозативно-оксидативний компонент може виступати молекулярним «підсилювачем» нейросенсорного фенотипу, створюючи патогенетичний місток ROS → TRPA1/TRPV1 → вагусна аферентація → гіперрефлекси, а повторювані рефлекторні реакції підтримують подразнення слизової, закріплюючи «порочне коло» сенситизації [72, 73].

Сенсорне походження показано й у клінічних дослідженнях антагоністів P2X₃, які демонстрували істотне та відтворюване зниження частоти кашлю у пацієнтів із рефрактерним або нез'ясованим хронічним кашлем, причому ефект підтверджено як у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях II фази, так і у великих багатоцентрових дослідженнях III фази, що підкреслює роль АТФ-опосередкованої пуринергічної передачі через P2X₃ у підтриманні кашльової гіперчутливості. Водночас типові для цього класу препаратів небажані явища (передусім дисгевзія, пов'язані з блокадою P2X-рецепторів смакових шляхів) додатково свідчать про специфічне «вимкнення» сенсорної трансдукції та роблять P2X₃ мішенню, яка має як патогенетичне, так і клінічно-прикладне значення для фенотипу гіперсенситизації [74-77].

Важливо зазначити, що низка дослідників розглядає виникнення та «закріплення» цих рефлексів як процес, пов'язаний із «посиленим» сприйняттям сенсорних стимулів на тлі периферичної та/або центральної гіперсенситизації. Інакше кажучи, ключовим є зниження порогу сенсорної відповіді та підсилення аферентного потоку формування гіперреактивних рефлексів [25, 39, 40]. У такій моделі симптоми підтримуються сукупністю тригерів, які або збільшують частоту та ймовірність рефлюксних подій, або підсилюють аферентну сенсорну передачу (периферично та/або центрально), або існують одночасно. За таких умов навіть відносно слабкі або короточасні рефлюксні стимули можуть спричинити непропорційно виражену симптоматику, формуючи фенотип кашльової/ларингеальної гіперреактивності [25, 40].

АНС є провідною ланкою нейросенсорного (рефлекторного) етіопатогенетичного варіанта ЛФР, оскільки саме вона забезпечує аферентно-еферентну реалізацію вагусних рефлексів, що лежать в основі



ларингофарингеальної гіперреактивності. Відомо, що сенсорна іннервація слизової стравоходу реалізується через дві аферентні системи – вагусну та спінальну, причому саме спинномозкові аференти розглядають як провідні у формуванні ноцицептивної відповіді на кислотний рефлюкс і запально-індукованої сенситизації. Водночас дані свідчать, що вагусні аферентні волокна можуть виконувати модулюючу функцію щодо больової аферентації [78], імовірно через центральні зв'язки з nucleus tractus solitarius (NTS) – структурою стовбура мозку, залученою до інтеграції вісцеральних сигналів і центральної обробки болю [79]. Молекулярні основи такої сенситизації нині активно уточнюються; особливий акцент робиться на нейро-імунній взаємодії, яка, за аналогією з іншими вісцеральними больовими станами, може бути ключовою у підтриманні підвищеної чутливості та симптомної персистенції [80-82]. У цьому контексті GERX і ЛФР дедалі частіше розглядають також крізь призму вегетативної дисфункції, яку можна об'єктивізувати показниками ВСР та потенційно коригувати за допомогою підходів нейромодуляції, спрямованих на відновлення автономного балансу [83].

Оцінка ВСР є зручним інструментом для кількісної характеристики вегетативного статусу в таких пацієнтів. З практичної точки зору, для нейросенсорного фенотипу ЛФР особливо значущими можуть бути маркери, що характеризують парасимпатичну активність (RMSSD, потужність спектра в високочастотному діапазоні (HF)), симпато-вагальний баланс (LF/HF), а також індикатори регуляторної напруги та централізації керування (SI, IC). Їхні зміни можуть відображати як домінування симпатичної активації (стрес-реактивність, підвищення напруження регуляції), так і неузгодженість регуляторних контурів із формуванням нестійких або «зривних» типів адаптації. У роботі Zhou et al. (2026) показано, що ЛФР асоціюється з автономною дисфункцією та зниженою вагусною активністю (за показниками ВСР), а також із порушеннями моторики стравоходу та рефлюксними подіями [16]. Додатково автори підкреслюють, що психологічні чинники, насамперед тривога й депресія, можуть погіршувати перебіг, тому моніторинг функції АНС і врахування таргетованих втручань потенційно здатні покращити результати лікування та якість життя пацієнтів.



У крос-секційному порівняльному дослідженні Hutaauruk et al. (2022) було показано, що у пацієнтів із ЛФР автономна дисфункція за даними ВСР трапляється істотно частіше, ніж у контрольній групі (71,4 % проти 28,6 %; $p=0,001$), причому наявність автономної дисфункції додатково асоціювалася зі збільшенням імовірності сонливості [84]. Окремо у дослідженні підкреслено роль психоемоційних факторів: у пацієнтів з ЛФР виявляли вищі показники тривожності (HADS-A) і тенденцію/відмінності за категоріальною оцінкою тривожно-депресивних проявів, що підтримує доцільність комплексної інтерпретації ВСР у цьому фенотипі з урахуванням сну та психологічного стану як модифікаторів вегетативної регуляції й симптомної вираженості.

З огляду на те, що нейросенсорний варіант ЛФР реалізується через вагусні дуги, окремий інтерес становить персоніфікований підхід до ведення хворих: у пацієнтів із високою регуляторною напругою та зсувом симпато-вагального балансу можна очікувати більшої частоти провокаційних реакцій, тоді як при «зриві» регуляції – зниження адаптаційних резервів і гіршу переносимість тригерів [85]. У крос-секційному дослідженні Nouraei et al. (2024) пацієнти з ларингофарингеальними симптомами мали нижчу барорефлекторну чутливість, що інтерпретується як зменшення вагусного контролю порівняно з пацієнтами з переважно езофагогастральними симптомами. Автори пропонують «overwhelmed vagus» (перевантаженого вагусу) гіпотезу: автономні функції «конкурують» за обмежені регуляторні ресурси спільного контролера, і за домінування захисту ДШ можуть виникати вимірювані зсуви автономної регуляції [85].

Хронічний симптомокомплекс скарг при ЛФР доцільно розглядати як дисрегульовану (гіперреактивну) форму фізіологічного захисту ларингофарингеальної слизової. Якщо кашель у нормі виконує роль швидкого «очисного» рефлексу, спрямованого на видалення потенційно шкідливих агентів, то за умов тривалого й повторюваного подразнення відбувається зсув порогу рефлекторної відповіді та порушення її контролю. Унаслідок цього активується не лише кашльовий рефлекс, а формується аномальна готовність цілого спектра ларингофарингеальних захисних реакцій (рефлекторне змикання голосових



складок, ларингоспазм, епізоди апное, рефлекс видиху, посилення ковтальних рухів), що обтяжує клінічний перебіг і підсилює симптоматику [86].

Дослідники підкреслюють, що значна частина «нав'язливих» симптомів ЛФР має підґрунтя у фізіологічних механізмах захисту: сенситизовані рецептори глотки та гортані, реагуючи на хімічні стимули (зокрема кислий компонент), запускають термінові відповіді – аддукторний рефлекс (закриття гортані), кашель, бронхоспазм, гіперсекрецію слизу та мимовільне ковтання [25]. Саме цим можна пояснити часті скарги на кашель і постійне «прочищення горла»: пацієнт намагається механічно зменшити відчуття подразнення й дискомфорту. Однак коли такі реакції набувають характеру тривалих і стереотипних, вони самі стають ушкоджувальним чинником – підтримують набряк, мікротравматизацію та порушення бар'єрних властивостей слизової, посилюючи сенсорні розлади. Це створює порочне коло персистуючих скарг і сприяє формуванню ларингофарингеальної сенсомоторної дисфункції (див. рис. 1.2). З позиції патогенезу ці результати можна інтерпретувати як наслідок переважання рефлексорного компонента над локальним ушкодженням слизової: рефлюксні стимули виступають не стільки джерелом прямого хімічного пошкодження, скільки тригером для нейросенсорних шляхів, які забезпечують формування стійкої гіперреактивності. Практичний висновок полягає в тому, що у пацієнтів із домінуванням нейросенсорного механізму клінічна картина може зберігатися навіть за відсутності «виразних» морфологічних змін, а стандартна антисекреторна терапія не завжди призводить до повного регресу симптомів без корекції тригерів, поведінкових факторів та/або нейромодуляційних підходів.

З погляду на це застосування нейромодуючих та сенсорно-таргетних препаратів є патогенетично обґрунтованим, оскільки вони впливають не стільки на «контактне» ушкодження слизової рефлюксатом, скільки на гіперзбудливість вагусних аферентів і зниження порогу рефлексорних дуг. Так, габапентин або прегабалін (нейромодулятори) розглядаються як засоби, що зменшують центральне підсилення сенсорного сигналу та модулюють патологічну передачу в аферентних шляхах, унаслідок чого знижується частота й інтенсивність рефрактерного кашлю;



клінічно це відображено у рекомендаціях Європейського респіраторного товариства щодо пробного призначення цих препаратів дорослим із рефрактерним хронічним кашлем [78]. Додатково, антагоністи P2X₃ (наприклад, «gefapixant») діють на більш «проксимальну» патогенетичну ланку – блокують АТФ-опосередковану пуринергічну активацію сенсорних аферентів та у великих рандомізованих дослідженнях II–III фаз такі засоби забезпечували статистично значуще зниження 24-годинної частоти кашлю порівняно з плацебо [74]. Сукупно ефективність нейромодуляторів та P2X₃-блокади узгоджується з концепцією, що у частини пацієнтів провідним є рефлекторний, вагус-опосередкований механізм формування симптомів, а отже терапевтичний вплив на сенсорну гіперзбудливість та вагусні дуги може бути вирішальним для контролю кашльово-ларингеальної гіперреактивності [74, 78].

Таким чином, домінування вагусно-рефлекторних механізмів і сенсорної гіперчутливості у нейросенсорному варіанті ЛФР формує підґрунтя для подальшого обґрунтування діагностичних маркерів, наприклад ВСР, та вибору терапії, спрямованої на зменшення гіперсенситизації.

1.2.3 Міофункціональний (перенавантажувальний) етіопатогенетичний варіант ЛФР: надмірне голосове навантаження, дискоординація м'язів гортані й глотки та підтримання симптомів через функціональні розлади

М'язовий перенавантажувальний патогенетичний варіант формування ЛФР може реалізовуватися під впливом декількох причинних чинників. До них належать: надмірне та тривале голосове або функціональне навантаження, що найчастіше асоціюється з професійною діяльністю (співаки, лектори, вчителі тощо), а також механічне звуження просвіту стравоходу або порушення його релаксації, зумовлене гальмуванням акту ковтання. Окреме значення має гіпомотильність стравоходу (наприклад, при ахалазії, склеродермії чи ідіопатичній неефективній перистальтиці), яка послаблює кліренс та «очисну» функцію стравоходу й тим самим сприяє рефлюкс-асоційованим ушкодженням [64, 65, 87, 88].



Запропоновано гіпотезу, що зазначені розлади можуть бути пов'язані з гіпертрофією та гіперскоротливістю гладеньких м'язів, які здатні формуватися ще до розвитку вираженої обструкції та розглядаються як відповідь на механічне перевантаження. Умови механостресу стимулюють гладенькі м'язи до вивільнення цитокінів та інших сигнальних молекул (зокрема триптаза, гістамін), що може сприяти залученню й локальному накопиченню тучних клітин у зоні м'язових пучків; при цьому медіатори обох ланок потенціюють дію одне одного [57, 89]. Додатково автори показали, що в НСС у пацієнтів з ахалазією, в сполучній тканині м'язів відбувається швидка та надмірна дегрануляція тучних клітин із виділенням медіаторів запалення, а також є відмінності в експресії генів, пов'язаних із Ca^{2+} -гомеостазом і скороченням, що підтримує концепцію участі тучноклітинного запалення в ремоделюванні та дисфункції гладеньких м'язів [89]. Паракринна дія прозапальних медіаторів і цитокінів здатна індукувати генетичні та епігенетичні зсуви у гладеньком'язових клітинах, що зрештою веде до гіперскоротливості, гіпертрофії та порушення релаксації [87, 90].

У клініко-епідеміологічних спостереженнях описано суттєву варіабельність поширеності ознак ЛФР серед співаків: показники коливалися від 18,1 % до 73,4 % як серед осіб без активних скарг, так і серед тих, хто повідомляв про дисфонію, кашель, відчуття «кому в горлі» та інші симптоми [91]. За даними проспективного багатоцентрового дослідження у хористів показники ЛФР-симптоматики були вищими, ніж у вчителів та осіб без професійного голосового навантаження: середній RSI 7,86 балів проти 6,33 та 4,80 відповідно ($p=0,044$ та $p<0,001$), а лікування з приводу ЛФР хористи отримували частіше (41 %) порівняно з учителями (17 %) і групою контролю (28 %) [92]. У дослідженні серед студентів-вокалістів у 31 % випадків мали RSI >13 балів, а поширеність голосових розладів становила 71,4 % випадків, що вказує на часте поєднання рефлюкс-симптоматики з порушенням голосової функції у групі осіб голосомовних професій [93].

Гіпотонічно-гіпотрофічний варіант формування ЛФР, навпаки, асоціюється зі зниженням тону та скоротливої здатності м'язів стравоходу. Зниження тону та слабкість перистальтики погіршують езофагеальний кліренс і подовжують



контакт рефлюксату зі слизовою, створюючи умови для його проксимального поширення [58, 94]. Такий стан частіше розглядають як наслідок системних або метаболічних захворювань, що спричиняють дегенерацію або функціональну слабкість м'язових волокон. До прикладів відносять залізодефіцитну анемію, хворобу Кушинга та інші патології, які супроводжуються гіпотрофією м'язової тканини. Подібний фенотип гіпомотильності характерний можливий при системній склеродермії, де порушення моторики поєднуються з рефлюкс-асоційованими проявами [87]. Нейром'язові розлади при міастенії також можуть супроводжуватися слабкістю скорочень і дисфагією за даними високороздільної манометрії, що потенційно поглиблює затримку болюсу та сприяє рефлюксомним подіям [88].

1.2.4 Імунобіологічний етіопатогенетичний варіант ЛФР: хронічне запалення, порушення бар'єрної функції слизової та зміни мікробіоценозу гортаноглотки як чинники персистенції

Нещодавно імунозапалення було визначено як важливий чинник формування стриктур стравоходу, гіперсенситизації слизової оболонки та втрати гальмівної нейротрансмісії. Поряд із традиційною парадигмою прямого хімічного ушкодження слизової оболонки ВДШ компонентами рефлюксату при ЛФР, обговорюється концепція імунологічної відповіді. В її межах рефлюкс-езофагіт розглядають не лише як наслідок безпосередньої дії кислоти й ферментів, а як процес, що ініціюється цитокін-опосередкованим запаленням: лімфоцитарна інфільтрація підслизового шару може виникати значно раніше, ніж ерозія поверхневого епітелію, і саме це трактують як ранню, «пускову» подію. Ключовими ланками такого механізму вважають сигнальний шлях інфламасома NLRP3/інтерлейкін-1 бета (IL-1 β , Interleukin-1 beta) та фактор, індукований гіпоксією (HIF-2 α), індукований гіпоксією [45]. За цього підходу ранні імунні зрушення (клітинна інфільтрація, активація запальних сигнальних шляхів і зміни мікробіому) можуть передувати вираженим морфологічним ушкодженням та підтримувати персистенцію симптомів, особливо якщо процес переважно



функціонально-запальний (наприклад, при неерозивних фенотипах). Така часово-динамічна невідповідність між ранніми молекулярно-клітинними змінами та пізнішими морфологічними проявами узгоджується з даними оглядових робіт, що описують молекулярні й нейро-імунні механізми ушкодження та патогенозу при ГЕРХ [96, 97].

Імунологічні аспекти ЛФР також підтверджуються даними про порушення регуляції імунної системи слизової оболонки ВДШ у відповідь на дію рефлюксату. Зокрема, описані зміни бар'єрної функції слизової оболонки, інфільтрація CD8-позитивні Т-лімфоцити, активація CD1d/NKT-клітин, а також висока експресія прозапальних медіаторів фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни 6 та 8, що характерно для запальних процесів, асоційованих із ЛФР [35]. Також у новіших роботах підкреслюють роль інфламасомного каскаду: модифікація активності NLRP3 (зокрема через miR-223-3p) асоціюється зі зменшенням IL-1 β /IL-18-залежного запалення та клітинного ушкодження у моделях рефлюкс-езофагіту [97].

Окремою ланкою імунобіологічного варіанту є вплив рефлюксу гастродуоденальних компонентів на мікробіом ВДШ, що супроводжується зниженням колонізаційної резистентності та дисбіотичними зсувами. Так, мікрофлора пацієнтів із ЛФР істотно відрізняється від такої у здорових осіб: у дослідженні Н. Chen et al. [98] домінуючими таксонами були *Streptococcus*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Actinobacillus*, *Fusobacterium* та *Porphyromonas*. В іншому клінічному спостереженні у дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ контамінація слизової оболонки зіву та носа патогенною мікрофлорою виявлялася у 95,5 % випадків із превалюванням *Haemophilus influenzae*; у 63,6 % дітей висівали більше двох мікроорганізмів, що може свідчити про суттєве порушення колонізаційної резистентності назофарингеальної зони та агресивний вплив кислого рефлюксату на слизову оболонку [99]. Також продемонстровано, що після 8-тижневої терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП) у пацієнтів із ЛФР змінювалися α/β -різноманіття та таксономічний профіль слинного мікробіому, при чому такі зміни можуть посилювати мукозальне запалення, впливати на бар'єр та сенсорну гіперчутливість [101, 102].



Роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у розвитку ЛФР залишається суперечливою, відтак у систематичному огляді та метааналізі 2024 року виявлено статистично значущий зв'язок між *H. pylori*-інфекцією та ЛФР (вищі частоти *H. pylori* у пацієнтів із ЛФР), однак на рівні окремих клінічних досліджень результати різняться, і частина робіт не підтверджує чіткої асоціації [103]. Зокрема, у проспективному дослідженні пацієнтів із ларингеальними ураженнями, де ЛФР оцінювали за показниками RSI та RFS, *H. pylori* не виявили в жодному зразку тканин гортані за даними полімеразної ланцюгової реакції та гістологічного дослідження, що дозволяє припустити відсутність асоціації *H. pylori* з ларингеальними проявами. [103]. Також є дані, що *H. pylori*-інфекція може посилювати симптоми та ендоскопічні ознаки ЛФР, зокрема частково через підвищення концентрації пепсину в слині, а ерадикаційна терапія асоціюється зі зниженням пепсину у слині та покращенням симптомів [104].

Попри очевидну біологічну обґрунтованість нейро-імунної взаємодії, комплексні дослідження та узгоджені маркери відсутні, які б дозволяли просто на рівні первинної чи вторинної ланки виділити підгрупи пацієнтів із різними траєкторіями перебігу та відповіді на терапію. Це створює прогалину між теоретичними уявленнями про «нейро-імунний контур» ЛФР та практичною стратифікацією пацієнтів.

1.2.5 Несприятливі чинники та модифікатори перебігу ларингофарингеального рефлюксу

Щодо чинників, які можуть по-різному поєднуватися у пацієнтів із ЛФР, доцільно зосередитися на найбільш типових і таких, що трапляються доволі часто та асоціюються з тяжчим перебігом. За узагальненими даними літератури сформувалося уявлення, що ГЕРХ та ЛФР частіше виникає за наявності комплексу сприятливих умов або їх комбінації; водночас кожен із цих чинників окремо зазвичай не є достатнім, щоб виступати єдиною причиною хронізації процесу [4, 32, 105, 107].



Показано, що вагомий внесок у схильність до GERX і ЛФР роблять *генетичні детермінанти*, які впливають не лише на появу симптомів, а й на ризик ускладнень (зокрема стравохід Барретта та аденокарцинома), а частка спадковості оцінюється в межах 31-43 % [107, 108]. Описано низку генетичних локусів (транскрипційний фактор FOXF1, головний комплекс гістосумісності MHC, циклін D1 тощо), асоційованих із підвищеним ризиком GERX, а також спільні генетичні «перетини» між GERX та метаболічним синдромом, що підкреслює полігенний характер захворювання; до прикладу, роль поліморфізмів генів rs10419226, rs2687201, rs10852151 та rs520525, що розглядають як одну з ланок такого зв'язку [106, 109].

Окрему клінічну вагу має фармакогенетика: встановлено, що носійство варіантів цитохрому P450 2C19 із фенотипом швидких та ультрашвидких метаболізаторів може супроводжуватися нижчою відповіддю на ІПП і більшою схильністю до рефрактерної GERX; у таких пацієнтів частіше фіксують вираженіші ознаки запалення слизової стравоходу (ендоскопічно та гістологічно), а також тенденцію до зниженого базального тиску НСС, що обґрунтовує індивідуалізацію доз ІПП із урахуванням генотипу CYP2C19 [110].

Статево-гендерні відмінності при ЛФР та GERX пов'язують із різною реактивністю епітелію стравоходу до гастродуоденального вмісту, гормональним впливом і фізіологічними особливостями. Зокрема, естроген, який бере участь у регуляції секреції бікарбонатів (HCO_3^-) у слизовій шлунка, розглядають як фактор підтримки цілісності епітеліального бар'єра та модифікатор запальної відповіді; при цьому у жінок частіше домінують печія, регургітація та позастравохідні прояви з відчутнішим зниженням якості життя [111, 112]. У клінічній структурі супутньої патології також описують відмінності: ГСОД частіше реєструється у жінок, натомість виразкова хвороба, гастродуоденальне запалення та *H. pylori* – частіше у чоловіків [113].

ЛФР діагностують в усіх вікових категоріях, однак частота та фенотип проявів змінюються з *віком*. У дітей раннього віку провідну роль відіграють анатомо-функціональні чинники (незрілість як ВСС, так і НСС, коротша відстань від шлунка до глотки, часте горизонтальне положення), що полегшує рефлюкс і



зригування [114]. У дорослих ЛФР частіше асоціюється з ожирінням, стресом, тютюнокурінням, анатомічними варіантами та/або ГСОД [59, 105, 111, 115]. Для літніх пацієнтів характерне зростання кількості епізодів проксимального (гіпофарингеального) і дистального кислотного рефлюксу, що пов'язують зі зниженням тонуусу та структурними змінами стравоходу, більшою коморбідністю й вищою імовірністю ускладнень [116, 117]. Отже, вік слід розглядати як важливий модифікатор ризику та чинник вибору діагностично-лікувальної тактики при ЛФР.

Тютюнокуріння й алкоголь належать до найпоширеніших обтяжуючих впливів, здатних сприяти ЛФР через дію на НСС та моторику ШКТ. Куріння асоціюють зі зниженням тонуусу НСС, зокрема внаслідок нікотин-опосередкованої модуляції холінергічних механізмів та розслаблення циркулярних м'язових волокон; паралельно зменшується слиновиділення і надходження бікарбонатів, які мають значення для нейтралізації кислоти та кліренсу рефлюксату зі стравоходу. Алкоголь також може знижувати базальний тиск НСС, послаблювати ефективність перистальтики, стимулювати кислотопродукцію та чинити прямий ушкоджувальний вплив на слизову, підсилюючи кислотне навантаження і вираженість симптомів рефлюксу [115].

Окремі *медикаменти* здатні провокувати або посилювати ЛФР опосередковано – через зменшення тонуусу НСС, вплив на моторику або стимуляцію секреції шлункової кислоти. До потенційно несприятливих щодо рефлюксу груп відносять антихолінергічні засоби, бензодіазепіни, блокатори кальцієвих каналів, нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди, а також прогестинівмісні гормональні препарати [118]. Прийом таких засобів може асоціюватися з посиленням симптомів і збільшенням ймовірності рефлюксу шлункового вмісту, що варто враховувати при аналізі причин резистентності до терапії та за потреби коригувати лікувальну схему [118, 119].

Харчування і поведінкові звички є суттєвими модифікаторами перебігу ГЕРХ та ЛФР. Високожирова їжа, продукти з високим вмістом ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів та поліолів, алкоголь, кофеїн, шоколад, гострі та кислі страви, а також переїдання чи пізні прийоми їжі можуть сприяти транзиторним



розслабленням НСС, змінювати кислотність шлункового вмісту та посилювати клінічні прояви [120, 121]. Натомість корекція раціону (низькокислотний підхід, обмеження ферментованих коротколанцюгових вуглеводів, відмова від газованих напоїв, цитрусових і надмірно жирних продуктів) у багатьох пацієнтів зменшує ризик і вираженість симптомів, у тому числі при резистентності до ІПП, тому дієтична модифікація розглядається як один із ключових нефармакологічних компонентів профілактики та лікування ЛФР [121].

Надмірна маса тіла та ожиріння є важливими детермінантами формування й прогресування ЛФР. Дані сучасних досліджень свідчать, що ожиріння можна розглядати як незалежний фактор ризику, а ймовірність захворювання зростає зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) [59, 105, 122-124]. У пацієнтів із ЛФР на тлі ожиріння частіше описують тяжчий перебіг і більшу частку кислотного фенотипу з вищою потребою в інтенсивній терапії ІПП [105]. Пояснення цього зв'язку є багатокомпонентним: найбільш поширеною є механічна концепція, за якою вісцеральне ожиріння та носіння тісного одягу (зокрема поясного ремня) підвищують внутрішньочеревний і внутрішньошлунковий тиск, сприяючи формуванню ГСОД та маніфестації ГЕРХ. Інші гіпотези акцентують підвищення частоти й тривалості спонтанних релаксацій НСС, поєднання його зниженого тонусу з моторною дисфункцією шлунка та можливу роль дисрегуляції АНС [125, 126].

Вагітність реалізує подібний до вісцерального ожиріння механізм через поступове підвищення внутрішньочеревного тиску в міру росту плода; додатково зростання рівнів естрогену та прогестерону може знижувати тонус НСС, полегшуючи закид шлункового вмісту в стравохід і гортань [127].

Нарешті, ЛФР може бути пов'язаний із *низкою медичних станів та поведінкових факторів*, які змінюють кислотопродукцію, бар'єрну функцію або анатомо-функціональні умови рефлюксу. До прикладів відносять синдром Золлінгера-Еллісона (гіпергастринемія та надмірна секреція кислоти), захворювання сполучної тканини з ураженням гладеньких м'язів і сфінктерного апарату (наприклад, склеродермія), хіатальну грижу, а також ситуації, коли



перебування в горизонтальному положенні після їжі знижує ефективність антирефлюксних механізмів [55, 87, 126, 128, 129].

Отже, ЛФР формується й перебігає під впливом багатофакторної взаємодії генетичних детермінант, віково-статевих особливостей, способу життя, супутніх станів та медикаментозних впливів, які насамперед модифікують антирефлюксний бар'єр і моторно-секреторну функцію ШКТ. Урахування цих чинників є необхідним для персоналізованої діагностики, стратифікації ризику та вибору оптимальної профілактично-лікувальної тактики.

1.3 Ключові діагностичні критерії ларингофарингеального рефлюксу – клінічна симптоматика та сучасні інструментальні методи дослідження

Діагностика ЛФР залишається одним із найскладніших напрямів у практиці оториноларинголога та суміжних спеціалістів, оскільки клінічні прояви й ларингоскопічні знахідки часто є малоспецифічними, перетинаються з фенотипами інших захворювань (функціональні розлади голосу, хронічний ларингіт, хронічний фарингіт, астма, постназальний затік тощо), що набуває особливої складності при ізольованому ЛФР. У зв'язку з цим сучасна концепція обстеження пацієнтів із підозрою на ЛФР базується на поєднанні валідованих клінічних інструментів (опитувальників і шкал) з об'єктивними методами досліджень, що дозволяє стандартизувати опис симптомів та ознак, оцінювати динаміку та мінімізувати суб'єктивність висновків.

Провідні міжнародні позиційні документи – Сан-Дієго консенсус (2025) [1], Європейське клінічне керівництво (2024) [2] та консенсус Міжнародної федерації оториноларингологічних товариств (IFOS, International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies, 2024, Дубай) [3] – узгоджено трактують ЛФР як мультифакторний клінічний синдром і рекомендують використовувати комплекс клініко-інструментальних методик при веденні таких пацієнтів. Зокрема, шкали RFS, RSA, Reflux Symptom Score та їхні модифікації розглядаються як корисні валідовані інструменти для уніфікованої фіксації ларингоскопічних ознак і симптомів та моніторингу перебігу лікування. Водночас підкреслюється, що шкали



не повинні застосовуватися як самостійний моноінструмент діагностики, вони не замінюють об'єктивну верифікацію рефлюксу, а повноцінний діагноз ЛФР має ґрунтуватися на сумарній оцінці клінічної картини, даних диференційної діагностики та результатів об'єктивних досліджень [1-3].

Індекс симптомів рефлюксу, або RSI – це самозаповнюваний опитувальник для кількісної оцінки тяжкості симптомів ЛФР, розроблений і психометрично валідований на вибірці пацієнтів із ЛФР, який упродовж багатьох років широко застосовується в клінічній практиці по всьому світу та перекладений багатьма мовами [130]. RSI може використовуватись для індивідуальної оцінки ефективності лікування, зокрема, у дослідженні Han-Chung Lien та співавт. (2015) після 12 тижнів прийому езомепразолу автори запропонували критерій «відповідача», за яким зниження RSI на ≥ 6 балів на 12-му тижні трактували як клінічно значуще покращення (чутливість 0,79; специфічність 0,70) [130]. Нещодавно було запропоновано оновлену 17-пунктову версію опитувальника – Revised RSI, що валідована із залученням НЕМІІ-рН, як референтного методу. У дослідженні A. Nassi та співавт. під час зовнішньої валідації оптимальним визначено поріг R-RSI ≥ 18 балів, який забезпечував чутливість 84,5 % та специфічність 81,8 %; автори зазначають, що R-RSI є доцільним інструментом для ідентифікації пацієнтів із підозрою на ЛФР і подальшого моніторингу динаміки симптомів [131]. У дослідженні валідації польської версії RSI продемонстровано добру внутрішню узгодженість (Cronbach $\alpha = 0,77-0,83$) і відтворюваність, але водночас підкреслено потребу локальної адаптації порогів/інтерпретації, оскільки розподіл балів може відрізнятися залежно від популяції та контексту застосування. RSI (і його модифікації) є зручним валідованим інструментом стандартизації та моніторингу симптомів, однак через популяційно залежні пороги, варіабельні показники чутливості, специфічності й обмежену узгодженість з об'єктивними тестами його слід застосовувати переважно для скринінгу та оцінки динаміки у складі комплексного клініко-інструментального алгоритму, а не для верифікації ЛФР [132].



Шкала симптомів рефлюксу або RSS – це також валідований опитувальник для стандартизованої кількісної оцінки симптомів, асоційованих із ЛФР, який, на відміну від RSI, поєднує оцінку інтенсивності та частоти симптомів із окремим виміром їхнього впливу на якість життя [133]. Така структура дозволяє не лише зафіксувати наявність і тяжкість скарг, а й кількісно відобразити симптомний тягар для пацієнта та чутливіше відстежувати зміни на тлі лікування. У проспективному контрольованому дослідженні RSS продемонстрував високу надійність (test-retest $r_s = 0,921$), відмінну внутрішню узгодженість (Cronbach's $\alpha = 0,969$), значущу кореляцію з RSI ($r_s = 0,831$) та виражену чутливість до змін на тлі лікування; значення RSS >13 запропоновано як таке, що є маркером щодо ЛФР-асоційованих симптомів [133]. Для амбулаторної практики розроблено скорочену версію RSS-12, яка також показала високу відтворюваність ($r_s = 0,956$) та прийнятну внутрішню узгодженість ($\alpha = 0,739$); за ROC-аналізом поріг за Шкалою симптомів рефлюксу-12 – RSS-12 >11 балів щодо ЛФР із чутливістю 94,5 % та специфічністю 86,2 %, що робить інструмент зручним для стандартизованого моніторингу симптомів [134]. У структурі RSS-12 окремо передбачено оцінку впливу кожного симптому на якість життя (QoL) за 5-бальною шкалою; при цьому QoL-показник розраховується окремо від сумарного «симптомного» балу, що дозволяє кількісно відобразити тягар симптомів ЛФР і його динаміку під час лікування [134].

Проте валідовані шкали RSI та RSS-12 (і їх модифікації) рекомендовані для стандартизованої фіксації симптомів і моніторингу ЛФР, вони мають низку обмежень: відображають переважно неспецифічні симптоми, слабо корелюють з об'єктивними показниками (RSA, НЕМІІ-рН, біомаркери слини та інші), не диференціюють фенотипи ЛФР і демонструють нестабільні пороги під впливом коморбідності (алергічний риніт, астма, тривога та депресія, голосове навантаження, інгаляційні стероїди, паління тощо) [3, 135].

Шкала ознак рефлюксу, RSA – розроблено як клінічний інструмент для стандартизованої фіксації ларингеальних і позаларингеальних ендоскопічних ознак, асоційованих із ЛФР. У валідаційному дослідженні показано високу внутрішньо- та міжекспертну відтворюваність, а також чутливість до змін у



динаміці лікування; при цьому значення $RSA > 14$ автори пропонують розглядати як індикативне щодо ЛФР [135]. Для полегшення рутинного використання створено скорочену версію RSA-10, яка зберігає валідність і придатність для документування найпоширеніших ознак, пов'язаних із ЛФР [136]. Окремі дослідження узгодженості оцінювання також підтверджують високу міжекспертну надійність RSA-10 та високу внутрішню узгодженість (Cronbach's $\alpha = 0,85$), але вказують, що точність оцінки може залежати від досвіду ендоскопіста та клінічного контексту [137]. У систематичному огляді валідаційних досліджень ларингоскопічних інструментів зазначено, що бінарні інструменти на кшталт RSA/RSA-10 стабільніше дають вищі коефіцієнти міжекспертної узгодженості, ніж шкали з градаціями тяжкості типу RFS, і загалом краще підходять для стандартизації опису знахідок [138]. Крім того, кроскультурні адаптації RSA підтверджують збереження її психометричних характеристик у різних мовних і клінічних середовищах: зокрема, в індонезійській версії продемонстровано добру внутрішню узгодженість (Cronbach α), високу тест-ретест надійність і коректну валідність (кореляція з RFS), а в перській RSAp – валідність та високу intra-/inter-rater відтворюваність [137, 139, 140].

У дослідженні здорових нелікованих добровольцях показано, що *шкала ларингоскопічних ознак рефлюксу (RFS)* не є специфічною для рефлюксу, адже ларингоскопічні ознаки можуть мати альтернативні причини навіть за відсутності патологічного рефлюксу [141]. Крім того, в клінічних вибірках виявлено відсутність кореляції RFS із показниками 24-годинного рН-імпеданс-моніторингу та лише помірну відтворюваність оцінки; у педіатричному дослідженні також не встановлено зв'язку між RFS і параметрами НЕМП-рН та продемонстровано низьку міжекспертну узгодженість, що обмежує використання RFS як самостійного діагностичного критерію [142-144].

Попри значну діагностичну корисність при ЛФР, ендоскопічні знахідки також мають обмеження: неспецифічність при перетині з іншими ЛОР-захворюваннями, міжекспертна та технічна варіабельність, слабо корелюють із функціональними тестами й біомаркерами та не забезпечують надійної фенотипізації ЛФР [3, 65, 141]. Макроскопічні ознаки не відображають субклінічні ушкодження слизової



оболонки: мікроерозії, порушення міжклітинних контактів, нейроепітеліальну дисфункцію, локальний нейрозапал, активацію вродженого імунітету (зокрема NLRP3/IL 1 β шляху), оксидативний стрес і ремоделювання матриксу (ММР-залежні процеси) [45, 49]. Через це гістологічні та імуноцитохімічні знахідки не завжди узгоджуються з клінікою та ендоскопією й рідко застосовуються у повсякденній практиці.

У Європейському клінічному керівництві [2] як метод із найвищою діагностичною цінністю вказано *HEMII-pH*, тоді як ларингоскопічні інструменти (зокрема RSA) пропонуються як валідований спосіб стандартизувати ендоскопічний опис і відстежувати динаміку змін у ході лікування. Сан-Дієго консенсус (2025) [1] дещо жорсткіше акцентує, що специфічність ларингоскопічних знахідок як єдиного діагностичного критерію є недостатньою, але водночас наголошує на важливості ларингоскопії для виключення альтернативних причин симптомів, оцінки супутньої патології та визначення показань до додаткових обстежень. IFOS-консенсус (2024) [3] також підтримує застосування валідованих шкал як інструментів стандартизації, проте пропонує підтверджувати діагноз результатами *HEMII-pH*-моніторингу (зокрема, за наявності понад 1 фарингеальної події протягом 24 годин) [3].

Попри те, що *HEMII-pH* позиціонується як референтний тест, його практичне використання обмежується низкою факторів: це інвазивна та дорогавартісна процедура, що потребує спеціалізованого обладнання, навченого персоналу, а для пацієнта часто супроводжується дискомфортом протягом 24 годин. Додаткові труднощі описують при позиціонуванні гіпофарингеальних сенсорів у пацієнтів із дисфагією чи підвищеним блювотним рефлексом, а також при інтерпретації результатів: автоматичний аналіз може відрізнятись від ручної верифікації подій, а кореляція між зареєстрованими епізодами рефлюксу і суб'єктивними симптомами нерідко залишається помірною або непослідовною [1-3, 39, 141]. У підсумку це підтримує необхідність не «тест-орієнтованого», а клінічно інтегрованого підходу, коли інструментальні дані інтерпретуються в контексті фенотипу пацієнта,



коморбідності, тригерів, результатів ларингоскопії та динаміки на тлі цільових втручань.

Тестування пепсину в слині розглядають як перспективний неінвазивний підхід у діагностиці ЛФР, оскільки виявлення шлункового ферменту в ротоглотці біологічно узгоджується з епізодами закиду гастродуоденального вмісту та дає змогу виконувати серійний забір проб без істотного дискомфорту для пацієнта [143]. Водночас метааналіз демонструє лише помірну діагностичну точність (загальна специфічність 0,67 (95% ДІ 0,48-0,81) та чутливість 0,61 (95% ДІ 0,50-0,71)), що не дозволяє використовувати тест як самостійний «підтверджувальний» критерій ЛФР [144]. Ключовим обмеженням є висока методологічна гетерогенність: результати істотно залежать від тест-платформи, порогу (cut-off), умов зберігання та, особливо, часу й кількості проб; сучасні огляди прямо наголошують, що збільшення кількості заборів протягом доби підвищує частоту виявлення пепсину, але єдиного стандартизованого протоколу поки немає [143-145].

Дослідження інших *біохімічних параметрів слини* є також простим, неінвазивним та перспективним способом оцінити локальні процеси у глотково-ларингеальній зоні. Зокрема, рН слини відображає кислотно-лужну експозицію слизової та буферну ємність слини, показники системи монооксиду азоту (NO, NO_x, активність NOS) – інтенсивність NO-опосередкованої судинної й імунної регуляції та рівень нітрозативного стресу, тоді як –SH-групи і білкові карбоніли характеризують антиоксидантний потенціал і ступінь оксидативного ушкодження білків та бар'єрних структур, асоційованих із підвищенням епітеліальної проникності та ремоделюванням слизової [146, 147].

Також перспективними діагностичними біомаркерами ушкодження слизової та бар'єрної дисфункції сьогодні розглядають визначення *матричної металопротеїнази-9, Hsp-70 та тестування цілісності слизової оболонки* (MIT, mucosal integrity testing). MMP-9 розглядають як маркер запалення та ремоделювання позаклітинного матриксу; у біоптатах стравоходу підвищена експресія цього ферменту асоціювалася з тяжчими формами ГЕРХ, що підкреслює



його потенційну цінність як індикатора вираженості рефлюкс-індукованого тканинного ушкодження [148]. Hsp-70 і карбоангідразу III (CAIII) розглядають як маркери тканинної відповіді при ЛФР: імуногістохімічно показано підвищену експресію Hsp70 у слизовій задньої комісури порівняно з контролем (ознака стрес-реакції на повторні рефлюкс-експозиції) та зростання експресії карбоангідрази III – ферменту, пов’язаного з регуляцією кислотно-лужного балансу й локальним епітеліальним захистом; рівні карбоангідрази III при цьому асоціювалися з клініко-ендоскопічними показниками (RSI та RFS), що підкреслює потенціал обох маркерів як індикаторів рефлюкс-індукованих змін у зоні задньої комісури [149]. МІТ – це ендоскопічний метод швидкої оцінки імпедансу епітелію як непрямого показника цілісності слизової, що може доповнювати НЕМІІ-рН у складних фенотипах та прогнозувати віддалені рефлюкс-наслідки та підтримувати в рішенні щодо відміни ІПП, однак стандартизація порогу при ЛФР усе ще відсутня [150].

За даними робіт останніх років, у пацієнтів із ЛФР все частіше описують дисбаланс АНС, який відображається у показниках *BSP* та може бути пов’язаним із моторикою стравоходу, ВДШ й вираженістю симптомів рефлюксу. Зокрема, у дослідженні Li-Qun Zhou та співавт. (2026) показано, що ЛФР асоціювався зі зниженням вагальної й симпатичної активності у спокої, а ознаки порушеної перистальтики корелювали з ознаками ослаблення вагального контролю [151]. Паралельно інтервенційні дані опосередковано підтверджують а: у рандомізованому sham-контрольованому дослідженні застосування транскутанної стимуляції блукаючого нерва у пацієнтів із ЛФР асоціювалося зі зростанням RMSSD та HF (парасимпатичних показників *BSP*), що супроводжувалося зменшенням вираженості симптомів за RSI та підвищенням базального тиску верхнього та нижнього стравохідних сфінктерів [13]. Водночас у суміжних фенотипах ГЕРХ картина автономної регуляції може бути іншою: у case-control дослідженні Triki та співавт. (2024) у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ описано ознаки дисавтономії, зокрема підвищення окремих показників *BSP* (SDNN, very low frequency (VLF)) і порушення нічного фізіологічного нічного зниження артеріального тиску, що підкреслює гетерогенність автономних профілів залежно



від популяції, фенотипу захворювання та методології реєстрації [91]. Узагальнювальні огляди 2025 року також ВСР розглядають як неінвазивний маркер АНС-дисрегуляції у рефлюкс-асоційованих станах, наголошуючи, що в частини пацієнтів нижчі значення HRV відповідають загальній дисфункції та «стрес-АНС дисбаланс-моторні порушення» може підтримувати симптоми [57].

Терапевтична тактика при ЛФР має підбиратися персоналізовано з урахуванням характеру рефлюксу (кислий, некислий, змішаний), інтенсивності та тривалості симптомів, а також індивідуальних особливостей пацієнта [62]. Оптимальним вважають комплексний підхід, який поєднує модифікацію способу життя, дієтичні рекомендації та медикаментозне лікування: при кислотозалежному ЛФР доцільні інгібітори протонної помпи та/або альгінати, тоді як при некислому рефлюксі акцент роблять на корекції харчування, режимних заходах і застосуванні прокінетиків [63]. Зазвичай лікування триває 3–6 місяців із подальшою оцінкою відповіді та корекцією стратегії; за відсутності ефекту можуть розглядатися інтервенційні або хірургічні методи [63-65].

Резюме

Сучасні дані свідчать, що ЛФР доцільно розглядати як самостійний клініко-патогенетичний феномен, який не завжди відповідає «класичній» моделі рефлюксної хвороби. У значної частини пацієнтів відсутні типові езофагеальні скарги (печія, регургітація), натомість симптоми можуть бути зумовлені слабкокислими або некислими епізодами рефлюксу, проксимальним поширенням рефлюксату, а також нейрорефлекторними механізмами й підвищеною чутливістю слизової оболонки. Водночас клінічні прояви ЛФР переважно неспецифічні та значною мірою перекриваються з картиною риносинуситу, алергічних захворювань, функціональної дисфонії, постінфекційного кашлю, бронхіальної астми, а також небажаних ефектів інгаляційної терапії та інших станів, що ускладнює як первинну діагностику, так і об'єктивну оцінку ефективності лікування.



У зв'язку з цим ЛФР доцільно трактувати як гетерогенний синдром із кількома фенотипами, для яких потрібні різні стратегії верифікації діагнозу та індивідуалізований підбір терапії (рис. 1.3).



Рисунок – 1.3. Схема етіопатогенетичних компонентів формування хронічного ларингофарингеального рефлюксу.

Попри прогрес у розумінні механізмів ЛФР, ключові проблеми залишаються невирішеними: відсутність загальноприйнятого «gold standard» діагностики, обмежена специфічність симптомних і ларингоскопічних шкал, неоднорідність діагностичних порогів, а також необхідність чіткого розмежування ЛФР із ГЕРХ та іншими причинами ларингеальних симптомів.

Таким чином, аналіз наукових джерел засвідчує, що на сьогодні відсутній «золотий стандарт» діагностики, який би однозначно підтверджував ЛФР та дозволяв чітко відмежувати його від інших причин респіраторних і ларингеальних симптомів. У реальній клінічній практиці діагностичний алгоритм здебільшого ґрунтується на виявленні типових скарг і ендоскопічних ознак із подальшою



оцінкою відповіді на емпіричну антирефлюксну терапію. Водночас загальноприйняті стандартизовані протоколи діагностики й лікування залишаються недостатньо сформованими.

Запропоновані в літературі підходи охоплюють широкий спектр методик – від відносно простих до високоінвазивних: визначення параметрів слини (зокрема бікарбонатів, фосфатів, неорганічних аніонів Cl^- , NO_2^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , SCN^- та органічних аніонів – ацетат і бутират, тощо), дослідження пепсину в слині, ларингоскопію, НЕМІІ-рН, манометрію та безпосереднє вимірювання рН слини, аналіз аерозольного складу рідини в глотці з використанням малоінвазивного зонда, опитувальники, оцінку ВСР, імунологічні показники тощо. Однак навіть поєднання цих інструментів не забезпечує однозначної верифікації діагнозу та не формує універсального, клінічно зручного протоколу ведення.

Різноманіття фенотипів ЛФР, що часто проявляються хронічними, малоспецифічними «горловими» симптомами, продовжує створювати суттєву клінічну невизначеність: етіологічні та патофізіологічні зв'язки нерідко залишаються дискутабельними, а результати досліджень інколи радше підкреслюють розбіжності, ніж сприяють уніфікації підходів. Це відображається у відмінностях клінічних таксономій і спеціалізованих концепцій, які не завжди узгоджуються між собою.

Детальний огляд літератури також показує, що ключовими бар'єрами для розробки принципів ранньої діагностики та ефективного лікування є: фрагментарність уявлень про єдиний патогенез ЛФР, велика кількість факторів ризику, клінічна поліморфність, обмеження наявних діагностичних інструментів та недостатня визначеність нозологічного статусу цього стану. У сучасних працях дедалі частіше простежується підхід, у межах якого ЛФР розглядають не лише як синдром із власними проявами, а як сукупність патогенетичних варіантів та типових фенотипів, де певні кластери симптомів (атипова ГЕРХ, астма, хронічний кашльовий синдром ВДШ тощо) поєднуються з неоднорідними лабораторними й інструментальними даними, коморбідністю та багатофакторними біопсихосоціальними впливами.



0805888940423201

Вважаємо, що чітке виокремлення патогенетичних варіантів ЛФР із високоспецифічними морфологічними, структурними, функціональними, біохімічними, інструментальними та психометричними характеристиками може стати підґрунтям для створення інтегративних і результативніших терапевтичних стратегій, які виходитимуть за межі суто «анти-рефлюксної» цільової терапії.

Матеріали розділу відображені в 1 статті та 3 наукових тезах [32, 155-157].



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана протягом 2021-2026 років на базі Навчально-наукового медичного центру (ННМЦ) «Університетська клініка» ЗДМФУ, кафедри клінічної лабораторної діагностики та Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМФУ (Свідоцтво про технічну компетентність №181/23 від 21.12.2023 р. чинне до 20.12.2028 р.).

Дослідження було присвячене встановленню етіопатогенетичних варіантів (фенотипів) ЛФР у чоловіків молодого віку шляхом проведення комплексної верифікації та порівняльного аналізу клініко-морфологічних, біохімічних, імунологічних і вегетативних проявів ЛФР та визначенню його зв'язку з коморбідною патологією верхніх відділів ШКТ.

Для виявлення патогенетичних особливостей окремих фенотипів ЛФР було проведено комплекс досліджень, який включав клінічні та інструментальні (на базі ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ), біохімічні та спектрофотометричні (на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики в ННМЦ «Університетська клініка» та Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМФУ) дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів.

2.1 Матеріал дослідження

Клінічне спостереження проведено з 2022 по 2025 роки на базі ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ з неухильним дотриманням принципів біоетики, відповідало всім вимогам нормативно-етичних норм та включало дотримання правил ICH/GCP (1996 р.), положень Гельсінської декларації (Генеральна асамблея ВМА, 1964 р. з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (ETS-164 зі змінами від 1998 р., 2000 р., 2005 р.). Крім того, робота відповідає Міжнародному кодексу медичної етики



(Генеральна асамблея ВМА, 1949 р. зі змінами від 1968 та 1983 рр.), Женевській декларації лікарів (Генеральна асамблея ВМА, 1948 р. зі змінами від 1968, 1983, та 1994 рр.), а також вимогам наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. та загальноприйнятим вимогам біоетики. Проведення усіх етапів дисертаційної роботи було офіційно погоджено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичко-фармацевтичного університету (ЗДМФУ) (протокол № 3 від 13.02.2026 р.), яка підтвердила її повну відповідність сучасним вимогам біоетики та морально-етичним нормам.

2.1.1 Клінічна характеристика груп пацієнтів

Протягом 2022-2025 років у загальному масиві звернень пацієнтів обох статей (n=15263) ЛФР було виявлено у 684 випадках, що відповідає поширеності 4,48 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 4,16-4,82) від загального потоку. Серед медичних профілактичних оглядів (n=8659) ЛФР зафіксовано у 182 осіб (2,10 %; 95% ДІ 1,82-2,43), тоді як серед консультацій отоларинголога (n=6604) – у 502 випадках (7,60 %; 95 % ДІ 6,99-8,27). Контрольну групу сформовано з умовно здорових чоловіків, які проходили профілактичний огляд.

Порівняльний аналіз показав, що ЛФР статистично значуще частіше виявляли серед консультацій, ніж серед профілактичних оглядів ($\chi^2 = 263,44$; $p = 3,05 \times 10^{-59}$); при цьому ризик виявлення ЛФР під час консультації був у 3,62 рази вищим порівняно з медоглядом (RR = 3,62; 95% ДІ 3,06-4,27), а абсолютна різниця поширеності становила 5,50 відсоткових пунктів (95 % ДІ 4,79-6,21). Із групи чоловіків хворих на ЛФР (n=203) для подальшого дослідження відібрано 91 (44,83 %) пацієнта. Виявлені відмінності у поширеності ЛФР між пацієнтами, які звернулися на консультацію, та особами, що проходили профілактичний огляд, можуть бути пов'язані з різною мотивацією до звернення за медичною допомогою та більшою вираженістю симптомів у консультаційних пацієнтів, що підвищує ймовірність діагностичного виявлення ЛФР. Крім того, застосування більш точних діагностичних методів серед пацієнтів, що звертаються за медичною допомогою та



стандартних методів під час медичних оглядів також може призводити до різниці у виявленні ЛФР.

В процесі обстеження молодих чоловіків віком 18-44 роки (включно) та їх клінічного спостереження було відібрано 155 пацієнтів серед яких сформували дві групи: основну (з симптомами та скаргами ЛФР) та контрольну (умовно здорових без скарг ЛФР). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, отримали персональне роз'яснення своїх прав та обов'язків з можливістю добровільно припинити участь без будь-яких наслідків чи необхідності пояснювати причини на будь-якому етапі дослідження.

Критерії залучення до дослідження:

- чоловіча стать, вік 18 до 44 років (молодий вік, згідно багатоступеневої вікової класифікації ВООЗ) [158];
- наявність відповідних симптомів більш ніж 1 місяць, згідно отриманих результатів тестування за шкалами: RSS-12 за субшкалами частоти та тяжкості розладу, бали якої склали 11 та вище; RSI бали за якою склали 13 та вище;
- клінічно підтверджений діагноз ЛФР; наявність в анамнезі та/або консультація гастроентеролога та/або езофагогастроуденоскопія (ЕГДС) за останні 6 місяців; надання письмової згоди на обробку персональних даних.

Критерії залучення умовно-здорових осіб:

- чоловіча стать, вік пацієнтів 18-44 років; відсутність скарг (RSS-12 нижче 11 балів за субшкалами частоти та тяжкості розладу, RSI – нижче 13 балів); в анамнезі відсутність захворювань серцево-судинних, ендокринних, дихальних та травних шляхів; відсутність фізикальних даних, що підтверджують патологію дихальних та травних шляхів; відсутність тривалого анамнезу вживання тютюну та алкоголю; надання письмової згоди на обробку персональних даних.

Критерії виключення:

- вживання пацієнтом препаратів, що пригнічують кислотність шлунку (інгібіторів протонової помпи тощо), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, прокінетичних засобів та інших препаратів, що можуть вплинути на ШКТ протягом 1 місяця до тестування; наявність тяжких захворювань легень,



серця, щитоподібної залози, цукровий діабет, тощо; розлади харчової поведінки з блюванням, супутні психічні розлади та стани, що перешкоджають розумінню анкет; відмова надання письмової згоди на обробку персональних даних.

Вік обстежених осіб коливався від 18 до 44 років, складаючи в середньому $33,45 \pm 9,11$ років (95 % – ДІ 32,01 - 34,90). Гендерний склад: 155 чоловіків (100 %).

Пацієнти склали дві когорти відповідно до дизайну дослідження та стратегії клініко-діагностичного комплексу:

- *1 когорта* (основна група (ОГ), проспективний етап, формувалася з 2022 по 2025 роки): 91 пацієнт чоловічої статі з ЛФР (100 %), середній вік $37,33 \pm 6,77$ (95 % - ДІ 35,64 - 39,02) років.

- *2 когорта* (група контролю (ГК), проспективний етап, формувалася з 2022 по 2025 роки): 64 умовно здорових осіб чоловічої статі осіб (100%), середній вік $28,33 \pm 9,61$ (95 % – ДІ 25,93 - 30,73) років.

2.1.2 Дизайн дослідження

Дослідження проспективне та відкрите, сумарно включало 155 пацієнтів серед яких хворих на ЛФР (91 особа), умовно здорових (64 осіб) за критеріями включення та виключення. В результаті було сформовано дві статистично співставні групи з чоловіків (основна та порівняння), однорідні за гендерно-демографічними особливостями

Графічна схема дизайну дослідження представлена на рисунку 2.1.



0805888940423205

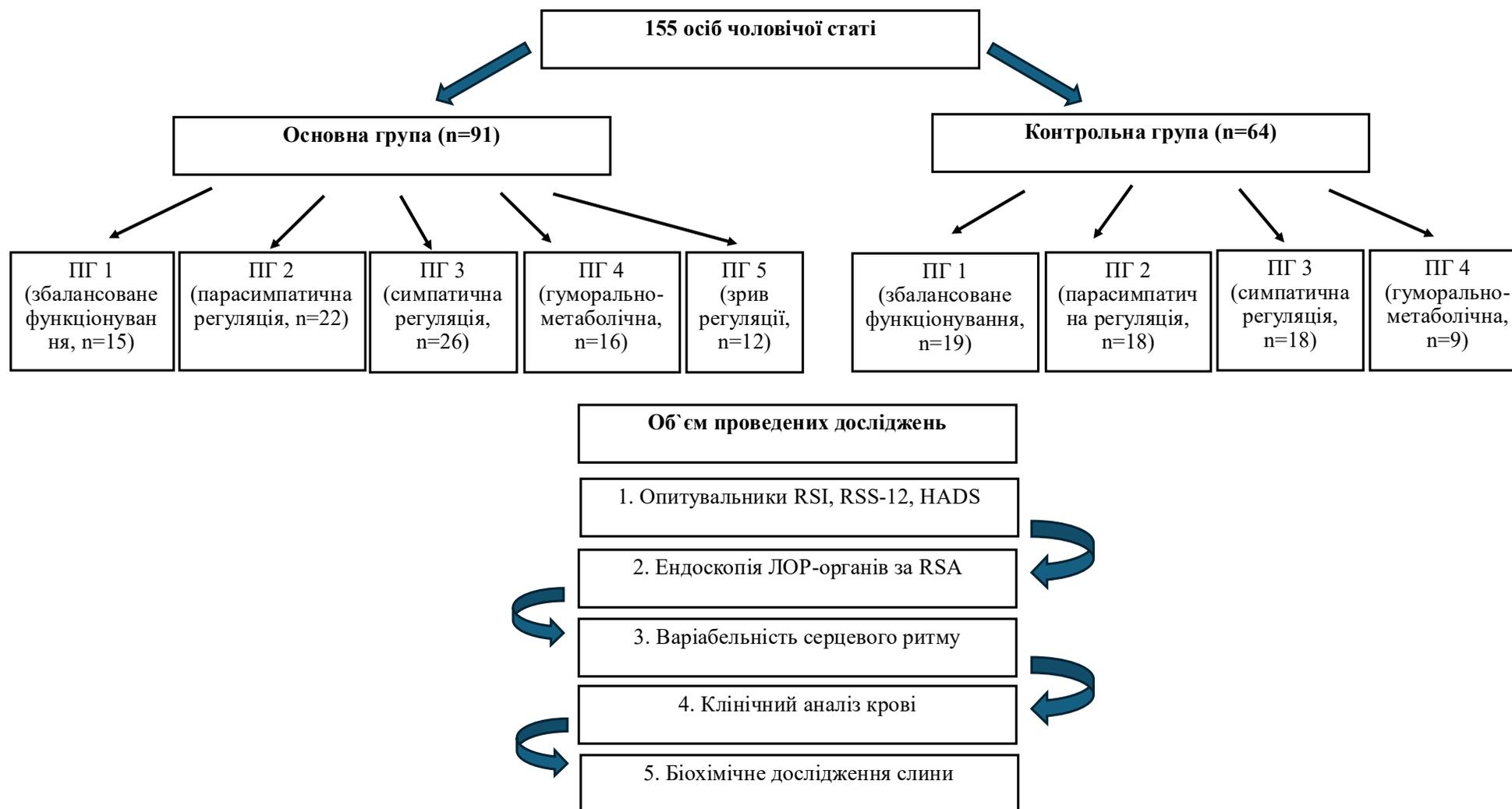


Рисунок 2.1 – Схема дизайну дослідження та проведених обстежень пацієнтів ОГ та КГ.



2.2 Методи дослідження

План дослідження включав комплекс паралельних клінічних, інструментальних, біохімічних і морфоденситометричних методів (див. рис. 2.1), та складався з:

1. Збір скарг і анамнезу обстежуваних із використанням валідованих шкал.
2. Інструментальні методи дослідження: ендоскопічний отоларингологічний огляд; реєстрація показників ВСР.
3. Клініко-діагностичні та лабораторні методи: забір слини з визначенням рН, показників – SH, NO₂⁻, АФГ/КФГ та активності NOS; забір крові з оцінкою індикаторів вродженої ланки імунітету (загальна кількість лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів).

Усі прилади, які використовувались для дослідження, сертифіковані та проходять щорічну метрологічну експертизу (протокол № 425 від 08.01.2026 р.).

2.2.1 Методика ЛОР-обстеження

Сьогодні вже беззаперечний факт, що обстеження хворого на ЛФР вимагає мультидисциплінарного підходу, оскільки симптоми часто маскуються під інші захворювання ВДШ та ШКТ [1, 3]. Весь діагностичний комплекс логічно розподілити на три важливих етапи: 1-й скринінговий (включає скарги та анамнез); 2-й діагностичний, або уточнюючий (ЛОР-огляд та відеоендоскопія) та 3-й верифікуючий (встановлення домінуючого патогенетичного варіанту ЛФР – за типом вегетативної регуляції, кислотно-лужною експозицією слизової та буферних властивостей слини; інтенсивністю NO-опосередкованої судинної та імунної регуляції, ступеню нітрозативного стресу та мікроциркуляторної реактивність; стану антиоксидантного захисту та ступеню оксидативного ушкодження білків бар'єрних структур слизової оболонки ВДШ, показників імунного статусу).



В будь якого випадку обстеження починається із збору скарг та виявлення клінічних проявів, що складаються з типових та атипових симптомів.

До *типових симптомів* ЛФР відносяться [1, 2, 27, 159]:

- постійне першіння та подразнення в горлі, що зберігається протягом тривалого часу й супроводжується відчуттям сухості та дискомфорту, посилюються після їжі (особливо ввечері), у положенні лежачи (в т. ч. вранці після сну), змушує часто прочищати горло та покашлювати.
- дисфонія частіше вранці, із зменшенням виразності протягом дня;
- відчуття «клубка» в горлі («globus pharyngeus»), що характеризується пацієнтом як постійне дискомфортне відчуття стороннього тіла;
- хронічний кашель, частіше сухий, астма-подібний, що виникає після їжі або в положенні лежачи;
- нав'язливе бажання «прокашлятися» («throat clearing») через надмірне утворення слизу;
- дисфагія, що проявляється утрудненням при ковтанні або відчуття застрягання їжі;
- постназальне затікання, як відчуття стікання слизу по задній стінці глотки.

Групу *атипових симптомів* складають [1, 2, 17, 27, 160]:

- Хронічна закладеність носа, ринорея, симптоми хронічного риносинуситу.
- Оталгія, хронічний або рецидивуючий середній отит, закладеність у вухах, симптоми дисфункції слухової труби.
- Стеноз підскладкового простору через звуження гортані внаслідок хронічного хімічного опіку та рубцювання.
- Порушення смаку (дисгевзія) з появою неприємного присмаку або гіркоти в роті, що не пов'язана з їжею.
- Ерозія емалі зубів, підвищена чутливість зубів.
- Афтозний стоматит з появою виразок у ротовій порожнині.



- Глосит та печіння язика.
- Галітоз, неприємний запах з рота.
- Пароксизмальний ларингоспазм із раптовим нападом ядухи, коли пацієнт відчуває, що «перехопило подих».
- Псевдокардіалгія із болем у грудях, що імітує напад стенокардії, але не пов'язаний із навантаженням на серце.

Важливою умовою ефективності діагностики є ретельно зібраний анамнез пацієнта, що дає можливість виявити наступні закономірності:

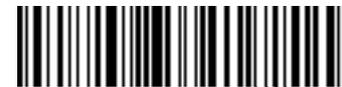
1. Тривалість симптомів. Зазвичай це хронічний перебіг (місяці або роки) з неефективним попереднім лікуванням у отоларингологів (діагнози «хронічний фарингіт» або «ларингіт») та інших спеціалістів.

2. Харчові звички. Вживання великої кількості кави, газованих напоїв, шоколаду, гострої та жирної їжі безпосередньо перед сном.

3. Шкідливі звички. Куріння та вживання алкоголю, що розслаблюють нижній та верхній стравохідні сфінктери.

4. Зв'язок із положенням тіла. Симптоми часто посилюються у вертикальному положенні та під час фізичних навантажень (на відміну від ГЕРХ, де рефлюкс частіше нічний і горизонтальний).

Для первинної оцінки ларингофарингеальних симптомів, фіксації їх вираженості та подальшого моніторингу доцільно проводити скринінгове анкетування із застосуванням валідованих опитувальників. Провідні міжнародні документи – Сан-Дієго консенсус (2025) [1], Європейське клінічне керівництво (2024) [2] та IFOS-консенсус (2024, Дубай) [3] одностайно наголошують на необхідності використання валідованих клініко-інструментальних підходів у пацієнтів із підозрою або встановленим ЛФР, а також рекомендують шкали RFS, RSA, RSS та їх модифікації. Ці шкали застосовують для стандартизованої кількісної оцінки симптомів у динаміці, однак вони не призначені для встановлення діагнозу, який має ґрунтуватися на комплексній інтерпретації клінічних даних у поєднанні з результатами об'єктивних методів дослідження [1-3, 4, 7, 132-140].



Обов'язково проводиться скринінг психоемоційного статусу із застосуванням шкали HADS з огляду на часте підвищення рівня тривожності та страх онкологічного захворювання (зокрема через відчуття «клубка» в горлі), зниження якості життя, особливо у пацієнтів, чия професійна діяльність пов'язана з підвищеним голосовим навантаженням (вчителі, співаки, лектори та інші).

«Золотим стандартом» для виявлення морфологічних змін у глотці та гортані й верифікації діагнозу ЛФР є ендоскопічне дослідження ларингофарингеальної ділянки (гнучка або жорстка ларингоскопія) з подальшою стандартизованою оцінкою виявлених ознак за відповідними шкалами, зокрема RSA [1-3, 135-140].

Наявність у пацієнта «рефлюксних» скарг за $RSI \geq 13$ і $RSS-12 > 11$, виявлені ендоскопічні ознаки за $RSA > 14$ підтверджував діагноз ЛФР [134, 136].

2.2.1.1 Методика проведення діагностичного опитування за шкалами за RSI, RSS-12 та HADS

Наявність або відсутність симптомів, асоційованих із ЛФР, визначають за допомогою двох валідованих опитувальників:

- *Індекс симптомів рефлюксу (RSI)* (Belafsky P.C. et al., 2002) [161] – 9-пунктова самозаповнювана шкала, що відображає основні ларингофарингеальні скарги. Кожен пункт оцінюється за останній місяць у межах 0-5 балів (0 – симптом відсутній, 5 – максимально виражений), після чого підраховується сума (діапазон 0-45).

Адаптований переклад українською мовою повної версії RSI наведено на таблиці 2.1.



Таблиця 2.1 – Україномовна адаптація та переклад повної версії опитувальника Reflux Symptom Index («Індекс симптомів рефлюксу»)

Індекс симптомів рефлюксу							
Необхідно відповісти на питання: «Як протягом останнього місяця на вас вплинули наступні симптоми?», де 0 = відсутність скарги, 1 = дуже легкий прояв, 2 = помірний або легкий прояв, 3 = Помірна проблема, 4 = Серйозна проблема, 5 = Проблема настільки серйозна, наскільки це можливо.							
1.	Захриплість голосу або проблеми з голосом	0	1	2	3	4	5
2.	Прочищення горла	0	1	2	3	4	5
3.	Надлишок слизу або стікання слизу з носоглотки	0	1	2	3	4	5
4.	Труднощі при ковтанні їжі, рідини або таблеток	0	1	2	3	4	5
5.	Кашель після їжі або лежачи	0	1	2	3	4	5
6.	Утруднення дихання або епізоди задухи	0	1	2	3	4	5
7.	Набридливий або дратівливий кашель	0	1	2	3	4	5
8.	Відчуття ніби щось прилипло в горлі або «комка» в горлі	0	1	2	3	4	5
9.	Печія, грудний біль, розлад травлення або «підходження» шлункового вмісту до горла	0	1	2	3	4	5
ВСЬОГО: _____ балів.							

• *Reflux Symptom Score-12 (RSS-12)* [134] – валідована скорочена версія RSS-22, розроблена європейською дослідницькою групою під керівництвом Jerome R. Lechien для практичного клінічного використання. Шкала включає 12 ключових симптомів ЛФР (зокрема осиплість, хронічний кашель, відчуття стороннього тіла в горлі, потребу у частому прокашлюванні тощо) та передбачає їх оцінювання за



двома параметрами – частотою і тяжкістю (кожен 0-5). Підсумковий бал для кожного пункту отримується шляхом множення частоти на тяжкість (0-25), а загальний показник RSS-12 визначається як сума всіх пунктів (діапазон 0-300); значення понад 11 балів трактується як результат, що підтримує наявність ЛФР в європейській популяції.

Окремо проводиться аналіз впливу симптомів ЛФР на якість життя обстежуваних за допомогою субшкали RSS-12 - Quality of Life Subscale (QoL), яка складається з 12 пунктів кожен з яких оцінюється від 0 до 5 балів, максимальна кількість балів QoL складає 60 балів.

Скринінг психоемоційного стану проводили із застосуванням Госпітальної шкали тривоги та депресії - HADS (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983), призначеної для первинного виявлення тривожних і депресивних проявів в умовах загальномедичної практики. Опитувальник складається з 14 пунктів і містить дві субшкали – тривоги (HADS-A) та депресії (HADS-D), кожна з яких оцінюється у межах 0-21 бали; інтерпретацію результатів здійснюють окремо для кожної субшкали. Вираженість симптомів визначають за сумою балів: 0-7 – відсутність достовірно виражених симптомів, 8-10 – субклінічно виражена тривога/депресія, ≥ 11 – клінічно виражена тривога/депресія. Отримані показники використовуються для кількісної оцінки психоемоційних проявів і враховуються при комплексній інтерпретації скарг та якості життя пацієнтів.

Адаптований переклад українською мовою повної версії RSS-12 наведено на таблиці 2.2.



0805888980423205

Таблиця 2.2 – Україномовна адаптація та переклад повної версії опитувальника Reflux Symptom Score-12 [134] («Шкала симптомів рефлюксу-12»).

	<i>Розлади вуха, горла та носа</i>	<i>частота розладу</i>	<i>тяжкість розладу</i>	<i>загальний рахунок</i>	<i>вплив на якість життя</i>	<i>загальний рахунок</i>
1.	Захриплість або проблеми з голосом	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
2.	Біль у горлі або біль під час ковтання	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
3.	Труднощі з ковтанням (таблеток, рідини або твердої їжі)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
4.	Прочищення горла (не кашель)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
5.	Відчуття, що щось застрягло в горлі	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
6.	Надлишок слизу в горлі та/або відчуття стікання з носа	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
7.	Неприємний запах з рота	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
8.	Печія, «підходження» до горла шлункової кислоти, регургітація, відрижка або нудота	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
9.	Біль у животі або діарея	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
10.	Розлад травлення, здуття живота та/або газоутворення	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
11.	Кашель (не тільки очищення горла)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
12.	Труднощі з диханням, задишка або хрипи	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
<i>Загальний бал RSS</i>					<i>Якість життя</i>	



2.2.1.2 Методика проведення відеоендоскопії та виявлення ознак ЛФР за RSA

Відеоендоскопічний отоларингологічний огляд виконували у стандартних умовах амбулаторного ЛОР-кабінету з використанням ЛОР-комбайна MedStar UE 3000 (Південна Корея), оснащеного сучасною оптичною системою та обладнання KARL STORZ (Німеччина) із джерелом світла та стробоскопічним модулем, що забезпечували високу роздільну здатність зображення та можливість детальної оцінки стану ЛОР-органів. Обстеження проводили у фізіологічному положенні пацієнта (сидячи), після короткого інструктажу щодо дихання та поведінки під час процедури. За потреби, за відсутності в анамнезі гіперчутливості (алергічних реакцій) до місцевих анестетиків амідного ряду, виконували місцеву аплікаційну анестезію слизової оболонки глотки шляхом зрошення спреєм 10 % розчину лідокаїну. Під час огляду послідовно оцінювали стан ротоглотки та гортані з акцентом на ділянки, де найчастіше виявляються рефлюкс-асоційовані зміни (задня комісура, міжчерпакувата ділянка, голосові складки, надгортанник, задня стінка глотки).

Оцінювання та виявлення ознак ЛФР проводилось за критеріями повної версії RSA [135] – стандартизованим інструментом, який включає як ларингеальні, так і екстраларингеальні прояви ЛФР, що об'єктивізує ларингоскопію та дозволяє стандартизувати оцінку між різними лікарями.

Методика оцінки ознак рефлюксу складається з 16 пунктів (та додатково по 2 бали за наявності у пацієнта гранульоми, кератозу, виразки гортані). Сумарно у пацієнтів діапазон оцінювання може складати від 0 до 61 балів. В діагностиці ЛФР пороговим значенням розглядається >14 балів (рис. 2.2).



Reflux Sign Assessment ОЦІНКА ОЗНАК РЕФЛЮКСУ

1. Гіперемія піднебінно-язикових дужок
0 = відсутня 4 = наявна

2. набряк та/або гіперемія язичка
0 = відсутні 3 = наявні

3. Наліт на язиці
0 = відсутній 2 = наявний

Ротова порожнина (Oral Cavity RSA) ____/9

4. Гіперемія оро- та гіпофарингеальна
0 = відсутня 4 = наявна

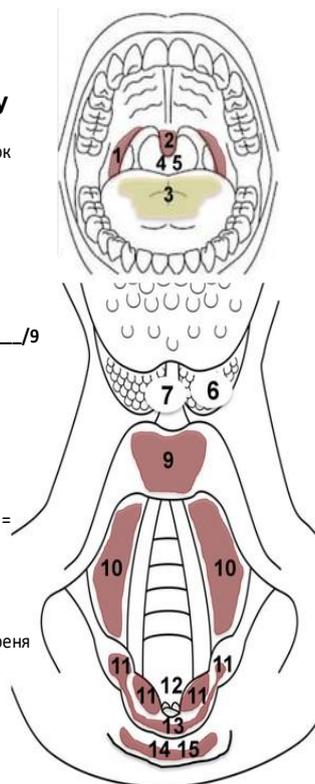
5. Грануляції оро- та гіпофарингеальні
0 = відсутні 3 = наявні

6. Гіпертрофія язикового мигдалика
0 = відсутня 3 = помірна/середня 4 = виражена

7. Липкий слиз у глотці
0 = відсутній 4 = наявний

8. Апроксимація надгортанника до кореня язика
0 = відсутня 4 = наявна

Глотка (Pharyngeal RSA) ____/19



9. Гіперемія/набряк надгортанника
0 = відсутні 3 = наявні

10. Гіперемія /набряк вестибулярних складок
0 = відсутні 2 = наявні

11. Гіперемія гортані
0 = відсутня 4 = обмежена аритеноїдами 5 = дифузна

12. Запальні грануляції міжчерпакуватої ділянки
0 = відсутні 2 = наявні

13. Гіпертрофія задньої комісури
0 = відсутня 5 = наявна

14. Гіперемія ретрокрикоподібної ділянки
0 = відсутня 3 = наявна

15. набряк ретрокрикоподібної ділянки
0 = немає контакту зі стінкою гіпофаринкса (відкрита голосова щілина)
4 = є контакт зі стінкою гіпофаринкса (відкрита голосова щілина)

16. Липкий слиз у гортані
0 = відсутній 3 = наявний

17. Гранульома голосової складки
0 = відсутня 2 = наявна
Лейкоплакія голосових складок
0 = відсутня 2 = наявна
Виразки голосових складок
0 = відсутні 2 = наявні

Гортань (Laryngeal RSA) ____/33

Загальний бал RSA:/61

Рисунок 2.2 – Оцінка ознак рефлюксу (Reflux Sign Assessment, [32, 135]
(Адаптований переклад українською мовою повної версії RSA).

Додатково, за наявності у пацієнта ринологічних скарг та атипичних проявів проводили ендоскопічний огляд порожнини носа та структур остіомеатального комплексу із застосуванням жорстких ендоскопів 0° та 30°, що дозволяло детально візуалізувати носові ходи та середній носовий хід, об'єктивно оцінити стан слизової оболонки (гіперемію, набряк), характер і кількість секрету, а також виявити ознаки супутньої ринологічної патології (зокрема ознаки хронічного риносинуситу/риніту), необхідні для диференційної діагностики та коректної інтерпретації позастравихідних симптомів та коморбідності.

Після завершення відеоендоскопії результати фіксували у стандартизованому протоколі: зазначали анатомічні ділянки огляду та описували стан слизової оболонки ЛОР-органів з обов'язковою оцінкою задньої стінки глотки, надгортанника, міжчерпакуватої ділянки, задньої комісури та голосових складок. Окремо документували наявність і вираженість ключових ендоскопічних ознак



(гіперемія, набряк/потовщення, грануляції, надмірний слиз, контактні зміни), а також супутні патологічні зміни (гранульома, кератоз, виразка) із подальшим розрахунком сумарного балу за RSA; відеозапис/фотокадри зберігали для контролю якості та повторної експертної оцінки за потреби.

2.2.3 Методика проведення варіабельності серцевого ритму

BCP реєстрували за допомогою комп'ютерного кардіографічного комплексу «КАРДІОЛАБ» (ХАІ-Медіка) у ранковій годині в тихому приміщенні за температури 22–24 °С, у положенні лежачи після 10-хвилинного відпочинку та адаптації. Пацієнтів інструктували утримуватися від кофеїну та нікотину щонайменше протягом 12 год до дослідження; під час реєстрації забезпечували спонтанне (неконтрольоване) дихання, відсутність розмови та зайвих рухів, що могло впливати на автономну регуляцію серцевого ритму. Для аналізу застосовували короткочасний протокол: виконували безперервний 5-хвилинний запис ЕКГ у відведенні II з частотою дискретизації ≥ 500 Гц, що забезпечувало достатню точність детекції R-піків і формування послідовності NN-інтервалів.

Первинну обробку сигналу здійснювали у програмному забезпеченні комплексу згідно з міжнародними стандартами аналізу BCP: проводили автоматичне виявлення та корекцію артефактів (зокрема шумів, пропусків комплексів, епізодів нестабільного сигналу) з подальшою обов'язковою візуальною перевіркою RR-ряду та якості обраного стаціонарного фрагмента запису [162]. У часовій та частотній областях розраховували стандартне відхилення NN-інтервалів (SDNN, мс) як інтегральний маркер загальної BCP, а також спектральні показники: загальну потужність спектра у діапазоні 0,003–0,40 Гц (TP, мс²), низькочастотну складову 0,04–0,15 Гц (LF, мс²), високочастотну складову 0,15–0,40 Гц (HF, мс²) та їх співвідношення LF/HF як індекс вегетативної рівноваги. Додатково визначали стрес-індекс (SI, ум. од.), показник активності регуляторних систем (ум. од.) і «Тип регуляції» відповідно до алгоритмів програмного забезпечення комплексу [162]. Якість сигналу та частку виконаних корекцій відображали показником «Похибка програми»; до статистичного аналізу включали лише записи, що відповідали



критеріям якості: внутрішньосерійний коефіцієнт варіації CV <10 % та частка артефактів ≤ 5 %.

2.2.4 Методика визначення біохімічних параметрів слини

Дослідження біохімічних параметрів слини (рН, $-SH$, NO_2^- , АФГ, КФГ та активність NOS) проводили у зібраній нестимульованій змішаній слині, яку відбирали вранці за стандартним протоколом для мінімізації добових коливань і впливу зовнішніх чинників.

Забір слини здійснювали натще, за умови невикористання ополіскувачів для порожнини рота щонайменше протягом 12 год до процедури. Перед збором пацієнт полоскав ротову порожнину водою та набирив у мірну пробирку слину, після чого зразок негайно охолоджували для уповільнення ферментативних та окисно-відновних процесів. Проби центрифугували при 4 °C (3000 g, 10 хв), відбирали супернатант, який використовували для біохімічних визначень, і виконували подальші визначення досліджуваних параметрів в день забору. Показники $-SH$, NO_2^- , АФГ, КФГ та активність NOS нормували на рівень загального білку в слині; вимірювання виконували щонайменше у дублеті з внутрішньосерійним CV < 10 % та включенням бланків і контрольних зразків у кожну аналітичну серію.

Загальний білок у слині визначали біуретовим методом (~540 нм).

Визначення рН слини методом потенціометрії. Для оцінки кислотно-лужної експозиції слизової та буферних властивостей слини проводилось визначення кислотності супернатанту, що був отриманий після центрифугування зразка слини (див. пп. 2.2.5). Вимірювання виконували за допомогою лабораторного рН-метра MP220 (Mettler-Toledo GmbH, Швейцарія) із використанням стандартного рН-електрода.

Перед початком кожної аналітичної серії здійснювали передсерійне калібрування приладу та електрода за трьома буферними розчинами з відомими значеннями рН 4,00; 7,00 та 9,18, що забезпечувало коректність показів у кислотному, нейтральному й лужному діапазонах. Після калібрування електрод промивали дистильованою водою та обережно осушували без пошкодження



чутливого елемента, після чого занурювали у пробу супернатанту слини. Показник рН реєстрували після стабілізації показів приладу; результати фіксували в умовних одиницях рН та використовували для подальшого аналізу як інтегральний показник кислотно-лужного стану ротової рідини. Для кожної наступної проби операція з промиванням електроду повторювалась.

Визначення параметрів системи монооксиду азоту в слині. Дослідження стану системи монооксиду азоту слини, як важливий критерій інтенсивності NO-опосередкованої судинної та імунної регуляції, показник ступеню нітрозативного стресу та мікроциркуляторної реактивності оцінювалось за вмістом кінцевих метаболітів нітритів (NO_2^-) та активністю загальної (конститутивних та індукцибельної) NOS-синтази.

Рівень нітритів (NO_2^-) визначали реакцією Грися (K.M. Miranda et al., 2001) при 540–545 нм на спектрофотометрі Specord® 250 Plus з калібруванням розчинами NaNO_2 , подальшим перерахунком у NO_2^- -еквіваленти ($\times 0,667$) та вираженням результатів у мкг/г білка. Для верифікації визначення NO_2^- застосовували ВЕРХ-МС на системі Agilent 1260 Infinity HPLC (DAD/MS) із зовнішнім калібруванням.

Активність загальної NO-синтази (NOS) визначали спектрофотометрично (J.M. Hevel & M.A. Marletta, 1994) за зменшенням NADPH при 340 нм на спектрофотометрі Specord® 250 Plus у реакції L-аргінін \rightarrow NO при 37 °C (кювета 1 см), використовуючи контрольні проби з N-нітро-L-аргініном. Активність ферменту обчислювали за Delta E за 4 хв і виражали в нмоль/мг білка/хв.

Визначення в слині загального пулу сульфгідрильних груп ($-\text{SH}$) та карбонілів (альдегід- та кетонфенілгідрозонів). Для оцінки функціонального стану антиоксидантного захисту та ступеню оксидативного ушкодження білків бар'єрних структур слизової оболонки ВДШ в отриманому супернатанті слини визначали загальний пул сульфгідрильних груп ($-\text{SH}$) за методом Елмана (G.L. Ellman, 1959) із використанням DTNB, реєструючи оптичну щільність при 412 нм на двопробеному УФ-Vis спектрофотометрі Specord® 250 Plus.

Білкові карбоніли (АФГ, КФГ) визначали за методом Галлівелла (B. Halliwell, 1999) із дериватизацією 2,4-ДНФГ та реєстрацією при 274 нм (АФГ) і 363 нм (КФГ).



0805888940423289

2.2.5 Методика оцінки показників вродженої ланки імунітету (загальна кількість лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів)

Визначення індикаторів вродженої ланки імунітету виконували протягом 2-4 годин після забору венозної крові, що дозволяло мінімізувати преаналітичну варіабельність, пов'язану зі зберіганням зразка та змінами клітинних популяцій *in vitro*. Венозну кров відбирали у вакуумні пробірки з антикоагулянтом EDTA-K₂, який забезпечує стабілізацію формених елементів крові та запобігає коагуляції під час транспортування й підготовки до аналізу. До моменту дослідження зразки витримували в умовах, що відповідали рутинним вимогам преаналітичного етапу, з обов'язковим дотриманням регламенту часу до вимірювання.

Аналіз проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі Abacus 5 (Diatron, Угорщина) відповідно до інструкції виробника. Використовували режим 5-диференціального підрахунку лейкоцитів, який забезпечує отримання як загальної кількості лейкоцитів, так і кількісної оцінки основних лейкоцитарних субпопуляцій. За результатами дослідження реєстрували загальну кількість лейкоцитів (WBC, White blood cell count) у $\times 10^9/\text{л}$ та абсолютні значення субпопуляцій: лімфоцитів (LYM, absolute lymphocyte count), моноцитів (MONO, absolute monocyte count) і гранулоцитів (GRAN, absolute granulocyte count) також у $\times 10^9/\text{л}$. Показник GRAN розраховували як сумарну гранулоцитарну фракцію, яку формували нейтрофіли, еозинофіли та базофіли, що дозволяло використовувати його як інтегральний маркер клітинного компонента вродженого імунітету.

Для інтерпретації застосовували такі референтні інтервали: WBC 4,50-10,37 $\times 10^9/\text{л}$; LYM 1,08-3,17 $\times 10^9/\text{л}$; MONO 0,20-0,91 $\times 10^9/\text{л}$; GRAN 2,45-8,08 $\times 10^9/\text{л}$. Значення аналізували з урахуванням абсолютних концентрацій клітинних популяцій, оскільки цей підхід є більш стійким до впливу гемоконцентрації/гемодилуції та дозволяє порівнювати групи незалежно від можливих зрушень у відносному лейкоцитарному складі.



2.2.6 Методи статистичної обробки отриманих у роботі даних

Статистичну обробку та аналіз цифрових даних виконували з використанням пакета IBM SPSS Statistics 13.0 (StatSoft Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Усі змінні попередньо структурували в електронній базі даних і далі аналізували відповідно до типу показників та дослідницьких завдань. Для узагальнення результатів застосовували методи описової статистики: для кількісних показників наводили обсяг вибірки (n), середнє значення, медіану, стандартне відхилення, а також межі варіації (min-max), що дозволяло одночасно відобразити як параметричні, так і робастні характеристики розподілу.

Порівняння середніх між двома незалежними групами здійснювали з використанням t -критерію для незалежних вибірок. За умови виконання припущення про рівність дисперсій застосовували t -тест за розподілом Стюдента, тоді як у випадку нерівності дисперсій використовували t -тест Вельча. Рівність дисперсій оцінювали за допомогою критерію Левена, на підставі якого обирали відповідний варіант t -тесту та коректно інтерпретували результати міжгрупового порівняння.

Перевірку статистичних гіпотез проводили у двобічному форматі. Результати міжгрупових порівнянь представляли не лише через значення p , але й через оцінку ефекту у вигляді різниці середніх із 95 % ДІ, що забезпечувало інформативність щодо напрямку та величини відмінностей і точності оцінки. Критичний рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$; відмінності вважали статистично значущими за умови досягнення цього порогу.

Резюме

Дизайн та методологічні підходи до проведеного дослідження базувалися на використанні мультидисциплінарного підходу, що поєднували клінічні, інструментальні, біохімічні та статистичні методи. Робота побудована за принципом поєднання різних методів для вивчення одного явища, що забезпечує високу внутрішню валідність.



Клінічна валідність була реалізована за рахунок використання шкал RSI та RSS-12 разом із HADS, що дозволило оцінити не лише фізичні симптоми ЛФР, а й психосоматичний компонент з урахуванням як частоти, так і тяжкості симптомів. Конструктивна валідність була пов'язана із поєднанням суб'єктивних шкал із «золотим стандартом» – відеоендоскопією (шкала RSA), що дало можливість верифікувати скарги пацієнта об'єктивними морфологічними змінами. Лабораторна валідність стала можливою через використання високоточного обладнання (спектрофотометрія Specord® 250 Plus, ВЕРХ-МС Agilent 1260) та сертифікованих аналізаторів (Abacus 5), що гарантує точність біохімічних та імунологічних показників.

Репрезентативність результатів дослідження забезпечувалась метрологічним забезпеченням, стандартизацією умов проведення інструментальних обстежень та забору біологічних матеріалів (крові та слини) та статистичною потужністю, використанням IBM SPSS Statistics 13.0 та критеріїв (t-тест Стюдента/Вельча, критерій Левена), що відповідають принципам доказової медицини.

Відповідно, матриця наукової достовірності проведеного дослідження базується на логічному поєднанні сучасних методів дослідження, які включають опитувальні шкали RSI, RSS-12 для суб'єктивної оцінки специфічних скарг та якості життя, що є міжнародним стандартом та мають високу наукову цінність; використанні «золотого стандарту» діагностики ЛФР відеоендоскопію RSA, як об'єктивну верифікацію змін ВДШ, оцінці вегетативного статусу методом ВСР, для патогенетичного обґрунтування фенотипів ЛФР, біохімії слини для оцінки ступеня оксидативного стресу та визначення показників вродженої ланки імунітету.

Матеріали розділу відображені в 4 статтях та 2 наукових тезах [32, 163-167].



РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ, СТАН ВРОДЖЕНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ТА НОЗОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ

В представленому розділі наведені результати комплексного клінічного обстеження пацієнтів із ЛФР, їх клініко-анамнестична характеристика в залежності від фенотипу патології та стану неспецифічної ланки імунітету, проведено аналіз їх захворюваності на коморбідні хвороби із акцентом на проблеми ВДШ та ШКТ.

Варто відмітити, що і сьогодні залишаються складності діагностики ЛФР, із цим пов'язана висока зацікавленість науковців та лікарів в її розв'язанні. Існує ціла низка нез'ясованих питань, що стосуються не тільки діагностичного алгоритму та лікувальних протоколів, актуальним стає розуміння складної фенотипової матриці патології, що формує дуже різноманітну комбінацію симптомів, які іноді виходять за рамки класичного уявлення ЛФР.

Описана проблематика потребує реалізації складного клінічного дослідження, що включає не тільки класичні підходи в діагностиці (збір анамнезу, загальноклінічні обстеження, стандартизовані опитувальники та відеоендоскопію), виявилось за необхідним проведення аналізу ВСР, біохімічних параметрів слини, індикаторів вродженої ланки імунітету, що в комплексі надало можливість відокремити етіопатогенетичні варіанти ЛФР із індивідуалізованими діагностичними критеріями, факторами хронізації патології та таргетними лікувальними комплексами.

Для отримання відповідей на поставлені питання та виявлення основних діагностичних параметрів окремих фенотипових варіантів ЛФР з пацієнтів віком 18-44 роки було сформовано 2 групи: основну (ОГ, n=91, чоловіки з діагностованим ЛФР) та контрольну (КГ, n=64, умовно-здорові чоловіки без ознак ЛФР). У всіх пацієнтів проводився збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, виконання відеоендоскопії, використання стандартизованих опитувальників. «Рефлюксні»



скарги оцінювали за RSI (P. C. Belafsky, 2002; 9 пунктів; 0-45 балів; поріг – ≥ 13) і RSS-12 (12 пунктів з окремим оцінюванням частоти / тяжкості; 0-300; поріг – > 11 для європейських популяцій), які пацієнти заповнювали перед ендоскопією за стандартною інструкцією. Ендоскопічні ознаки фіксували під час відеоендоскопії (MedStar UE 3000; KARL STORZ зі стробоскопією) з наступним обрахунком за повною версією RSA (16 пунктів; 0-61 балів, +2 бали за гранульому, кератоз, виразку), де показник > 14 підтверджував діагноз ЛФР) (див. розд.2).

Обстеження чоловіків показало, що незважаючи на схожі клінічні прояви, пацієнти з ЛФР мають різні фенотипи скарг, що детерміновані типом вегетативної регуляції та наявністю коморбідної патології. В когорті пацієнтів з ЛФР встановлено чіткий зв'язок із ожирінням, доведена роль негативних факторів (куріння, дієта, стрес) у розвитку хвороби. Клінічно ЛФР проявлявся «ЛОР-масками»: відчуттям «клубка» (67,03 %), печінням (64,84 %) та кашлем (56,04 %). Діагностичне опитування за шкалою RSI показало дворазове перевищення порогу (24,34 бали) підтверджуючи високу інтенсивність симптомів. Психоемоційний стан пацієнтів характеризувався зниженням якості життя у 5 разів та схильністю до субклінічної тривоги. Ендоскопічна картина (RSA) в ОГ була утричі вищою за норму. Основними морфологічними маркерами стали міжчерпакувата пахідермія та дифузний набряк. Виявлено гетерогенність уражень: від мінімальних змін до виразних морфологічних структур (гранульоми – 5,49 %, набряк Рейнке – 3,3 %). В лейкограмі зафіксовані статистично вищі рівні WBC та гранулоцитів у межах референтних значень, що може свідчити про хронічне низькоінтенсивне запалення. Нозологічний спектр підтвердив високу коморбідність: у 47,25 % осіб виявлено патологію ШКТ (езофагіти, гастродуоденіти, ГСОД), що обґрунтовує необхідність мультидисциплінарного підходу до лікування.

3.1 Клініко-анамнестична характеристика хворих з ларингофарингеальним рефлюксом

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів із ЛФР має відмінності від класичної ГЕРХ, через які його часто називають «тихим рефлюксом», оскільки



рідко супроводжується печією [3, 17, 27]. На відміну від GERX в симптоматиці пацієнтів із ЛФР більшість скарг пов'язана з подразненням слизової оболонки гортані та глотки [1-3].

У межах дослідження сформовано дві порівнювані вибірки – ОГ та КГ. ОГ склали 91 пацієнт чоловічої статі з ЛФР (100 %), середній вік $37,33 \pm 6,77$ років. Особи КГ розглядалися як референтна популяція для зіставлення клініко-анамнестичних характеристик та забезпечення коректної інтерпретації отриманих даних й склалися з 64 умовно здорових осіб чоловічої статі осіб (100 %), середній вік – $28,33 \pm 9,61$ років.

Структура досліджуваних груп забезпечувала можливість порівняльного аналізу з урахуванням статевої однорідності вибірок та вікових характеристик обстежених. Розподіл обстежених за категоріями ІМТ у ОГ та КГ наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Антропометричні характеристики обстежених: індекс маси тіла та його категоріальний розподіл у групах ЛФР і контролю

Характеристика		Основна група (n=91)	Контрольна група (n=64)	t / χ^2	p-значення
ІМТ, кг/м ²	M ± σ	27,7 ± 5,14	24,17 ± 3,56	-4,75 (t)	0,00 (<0,01)
Недовага	n (%)	3 (3,3)	2 (3,125)	0 (χ^2)	0,95
	M ± σ	17,5 ± 0,7	17,67 ± 0,58	-0,29 (t)	0,79
Нормальна вага	n (%)	22 (24,18)	29 (45,31)	7,6 (χ^2)	0,006 (<0,01)
	M ± σ^*	22,23 ± 1,31	21,28 ± 1,79	-2,1 (t)	0,04
Надмірна вага	n (%)	33 (36,26)	30 (46,88)	1,75 (χ^2)	0,19
	M ± σ	26,8 ± 1,35	26,79 ± 1,52	0,03 (t)	0,97
Ожиріння	n (%)	33 (36,26)	3 (4,69)	21,01 (χ^2)	0,00 (<0,01)
	M ± σ	33,18 ± 3,02	30,33 ± 0,58) -1,6 (t)	0,12



Отримані результати свідчать, що для пацієнтів з ЛФР характерний вищий середній ІМТ, причому ця різниця зумовлена передусім суттєво більшою часткою ожиріння та меншою часткою осіб із нормальною масою тіла в ОГ. Водночас категорії «недостатня маса тіла» та «надмірна маса тіла» не демонстрували значущих міжгрупових відмінностей, що підкреслює ключову роль саме ожиріння у структурі антропометричних особливостей пацієнтів з ЛФР у даній вибірці. ІМТ може виступати важливим модифікатором клінічних проявів і потенційним конфаундером під час аналізу інших показників (інструментальних, біохімічних, психометричних).

3.1.1 Результати ЛОР-обстеження пацієнтів

В проведеному клінічному спостереженні у всіх пацієнтів ОГ із ЛФР було діагностовано широкий спектр рефлюкс-асоційованих уражень ВДШ. У чоловіків ОГ з ЛФР зазвичай домінували скарги на ураження ВДШ без типової гастроінтестинальної симптоматики (печія, регургітація тощо), однак при більш детальному опитуванні та акцентуації на патологію ШКТ серед опитуваних були присутні перехресні скарги на проблеми ШКТ у 62,64 % (n = 57) випадків, що потребувало додаткових обстежень у гастроентеролога із оцінкою у них нозологічного профілю коморбідних патологій.

Обстеження починалося із *оцінки скарг*, що відповідали ЛФР та виключалися інші інфекційні захворювання ВДШ.

У більшості пацієнтів скарги були відчуття «клубка» у горлі – у 67,03 % (n = 61) випадків, «печіння» в горлі – 64,84 % (n = 59), «сухості» у горлі – 52,74 % (n = 48), хронічний кашель – 56,04 % (n = 51), захриплість голосу – 49,45 % (n = 45), постназальний затік – 26,37 % (n = 24). Варто відмітити, що у деяких пацієнтів на фоні класичної симптоматики ЛФР з'являлися нетипові симптоми, такі як хронічна закладеність носа у 15,39 % (n = 14) випадків, ринорея – 11 % (n = 10), галітоз – 11 % (n = 10), печіння язика 3,3 % (n = 3), дисфагія – 3,3 % (n = 3), закладеність у вухах – 2,2 % (n = 2), дисгевзія – 1,1 % (n = 1), поява афт у ротовій порожнині – 1,1 % (n = 1).



Рефлюкс-асоційовані ураження ВДШ були представлені широким спектром клінічних проявів, провідним з яких був хронічний ларингіт – 78,02 %, далі за частотою реєструвалися: хронічний кашель – 56,04 %, хронічний фарингіт – 52,74 %, дисфонія – 49,45 % та хронічний риносинусит – 23,08 %. Такі симптоми можуть формуватися як через прямий подразнювальний вплив рефлюктату, так і через нейрорефлекторні механізми, що додатково підтверджує позастравохідний характер уражень при ЛФР.

Майже кожен пацієнт визнав той чи інший прояв «дискомfortу в горлі», що підкреслює роль сенситивних порушень і нейрогенних чинників у патогенезі ЛФР. Серед рідкісних морфологічних змін виявляли гранульоми гортані – 5,49 %, плоскоклітинні папіломи ротоглотки – 5,49 % та набряково-поліпозний ларингіт – 3,3 %, що підкреслює можливість локальних структурних перебудов слизової при тривалому неконтрольованому впливі рефлюктату.

Загалом у когорті пацієнтів ОГ домінував ларингіт, тоді як інші прояви коливалися від функціонально-нейрогенних (кашель, дисфонія, «клубок у горлі») до морфологічних (гранульоми, папіломи, набряк Рейнке), що відображає мультифакторність фенотипів ЛФР, що значно ускладнювало діагностичну картину.

Звертав увагу той факт, що скарги на класичну печію або регургітацію у понад 63,74 % (n = 58) пацієнтів із ЛФР були відсутні. Прямого зв'язку симптомів із положенням тіла при вертикалізації або під час фізичних навантажень у 67,03 % випадків виявлено не було. Наявність скарг на ретростернальне відчуття печіння у 36,26 % (n = 33) є вагомим аргументом наявності у третини чоловіків ОГ захворювань ШКТ та високу ймовірність існування ГЕРХ, що було підтверджено проведеним клінічно-інструментальним обстеженням у гастроентеролога.

При збиранні анамнезу у чоловіків ОГ хворих на ЛФР робився акцент на харчових звичках та шкідливих факторах:

- стосовно вживання великої кількості кави, шоколаду, гострої їжі, газованих напоїв, алкоголю безпосередньо перед сном та куріння, майже 75 % пацієнтів підтвердили ті, чи інші фактори.



Опитування стосовно тривалості симптомів та результативності попереднього лікування у отоларингологів (діагнози «хронічний фарингіт» або «ларингіт») та інших спеціалістів, особливо гастроентерологів, показало, що пацієнти ОГ відмічають низьку ефективності неоднаразових лікувань, що в середньому складало від 2 до 10 епізодів.

Проведення пошуку причинного фактору, що сприяв загостренню симптомів виявив, що у більшості пацієнтів загострення основних скарг та ЛФР пов'язані із стресорними факторами, через війну в Україні, сімейні негаразди, матеріальні проблеми, та раніше перенесені інфекційні захворювання верхніх відділів ДШ та ШКТ.

Для чіткої ідентифікації скарг та прояв ЛФР всім пацієнтам проводилося діагностичні опитування за шкалами RSI, RSS-12 та HADS.

3.1.2 Результати діагностичного опитування пацієнтів за шкалою RSI

Шкала RSI представляє собою стандартний опитувальник для оцінки вираженості симптомів ЛФР. Пацієнтам ОГ та КГ було запропоновано оцінити, наскільки протягом останнього місяця їх турбували проблеми, що пов'язані із ЛФР, за шкалою від 0 до 5: 0 – проблема відсутня; 5 – проблема виражена дуже сильно. Оцінка та інтерпретація результатів була проведена після заповнення опитувальника за всіма 9 пунктами. Низька ймовірність наявності ЛФР верифікувалася при сумарному балі від 0 до 13, висока ймовірність патологічного ЛФР передбачалася при перевищенні 13 балів (див. розд. 2, пп. 2.2.1.1).

Результати діагностичного опитування пацієнтів за шкалою RSI показали, що у чоловіків ОГ середній бал склав $- 24,34 \pm 7,98$, в КГ $- 6,79 \pm 3,56$ балів та виявлено статистично значущу міжгрупову різницю ($t = -16,6$; $p = 0,00 (<0,01)$).

Таким чином, не зважаючи на той факт, що опитувальник за шкалою RSI є допоміжним інструментом в діагностиці ЛФР, він поєднує простоту та високу клінічну інформативність. Так жоден з пацієнтів КГ за результатами опитувальника на показав більше 13 балів, тоді як у хворих ОГ значення завжди перевищували



рекомендовану діагностичну суму балів (більше 13), що робить її надійним інструментом доказової медицини.

3.1.3 Результати діагностичного опитування пацієнтів за шкалою RSS-12

Опитувальник за шкалою RSS-12 (Revised Sexuality Scale) найчастіше використовується в медицині для оцінки психологічного стану та задоволеності пацієнтів, особливо тих, хто проходить тривале лікування (наприклад, онкологічне, кардіологічне або психіатричне, в тому числі і хронічні ЛОР-патології). При його проведенні пацієнти обох груп оцінювали кожне твердження за 5-бальною шкалою (наприклад, від «ніколи/зовсім ні» до «завжди/дуже сильно») (див. розд. 2, пп. 2.2.1.1).

Результати діагностичного опитування за шкалою RSS-12 (сума балів за субшкалами частоти та тяжкості симптомів) продемонстрували суттєві відмінності між групами. В основній групі (n=91) середній показник RSS-12 становив $45,94 \pm 31,24$ бали, що відображало виражену та різнопланову симптоматику з боку гортано-глоткового комплексу. У контрольній групі (n=64) значення були низькими – $6,27 \pm 2,96$ бали, що відповідало мінімальній або епізодичній вираженості скарг. Виявлена різниця між групами була статистично значущою ($t = - 10,11; p < 0,01$), підтверджуючи, що у пацієнтів з ЛФР симптоми за даними RSS-12 траплялися частіше та характеризувалися більшою інтенсивністю порівняно з умовно здоровими особами.

Під час проведення QoL встановлено суттєві відмінності між досліджуваними групами. В основній групі (n=91) середній показник QoL становив $18,7 \pm 11,73$ бали, що свідчило про виражений негативний вплив симптомів на повсякденну активність, самопочуття та загальне функціонування пацієнтів. У контрольній групі (n=64) значення були значно нижчими – $3,97 \pm 1,3$ бали, що відповідало мініальному або відсутньому обмеженню якості життя. Різниця між групами була статистично значущою ($t = - 9,8; p < 0,01$), що підтверджує істотне зниження якості життя у пацієнтів з ЛФР порівняно з умовно здоровими особами.



Отримані дані наочно демонструють, що у пацієнтів з ЛФР симптоми мають не лише клінічну вираженість, але й суттєвий функціональний вплив на загальний стан пацієнта. Підвищені показники RSS-12 в ОГ відображають частіші та інтенсивніші прояви рефлюкс-асоційованих скарг, тоді як зростання QoL-балів свідчить про значиме погіршення якості життя, пов'язане з цими симптомами.

Таким чином, отриманий профіль діагностичних шкал є типовим для ЛФР, як прояв хронічного стану пацієнтів, що часто супроводжується персистуючим дискомфортом у горлі, покашлюванням, осиплістю та відчуттям «клубка», які можуть тривало зберігатися й обмежувати щоденну активність. Відповідно, ЛФР у досліджуваних пацієнтів ОГ асоціюється не лише з наявністю симптомів, а й із клінічно значущим зниженням суб'єктивного благополуччя та повсякденного функціонування, що важливо враховувати при виборі тактики ведення та оцінці ефективності лікування.

3.1.4 Результати діагностичного опитування пацієнтів за шкалою HADS

Наступний етап дослідження передбачав оцінку психоемоційного стану обстежуваних за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS) з подальшим порівнянням показників субшкал тривоги й депресії між основною та контрольною групами (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Порівняльна характеристика рівнів тривоги й депресії (HADS) в основній групі та групі контролю ($M \pm \sigma$; t , χ^2 ; p).

Характеристика	Основна група (n=91)	Контрольна група (n=64)	t / χ^2	p-значення
Субшкала тривоги, балів	$7,35 \pm 2,1$	$5,59 \pm 1,88$	-9,8 (t)	0,001
Субшкала депресії, балів	$5,4 \pm 2,53$	$4,61 \pm 2,06$	-2,05 (t)	0,04



У пацієнтів ОГ виявлено вищий в 1,76 рази рівень тривожності за шкалою HADS проти значення у КГ; різниця є високодостовірною ($t = -9,8$; $p < 0,01$). Показники депресивної симптоматики також були вищими в ОГ на 17 % проти значень КГ, і ця різниця досягала статистичної значущості ($t = -2,05$; $p = 0,04$).

Згідно з методологією шкали HADS (де 0-7 балів – норма, 8-10 – субклінічна тривога/депресія) середній бал в пацієнтів ОГ (7,35) фактично знаходиться на «верхній межі норми» і вказує на стан тенденції до субклінічної тривоги. На відміну у КГ показник виявився значно нижчим, що є стабільною нормою.

Стосовно показнику депресії в обох групах він знаходився в межах норми, проте статистична різниця вказує на те, що пацієнти з ЛФР емоційно більш пригнічені, ніж здорові чоловіки.

Таким чином, отримані дані діагностичного опитування пацієнтів за шкалою HADS свідчать про те, що ЛФР супроводжується значним напруженням психоемоційної сфери пацієнтів. Вищий рівень тривожності в ОГ може бути зумовлений специфікою симптомів ЛФР: відчуттям «клубка» в горлі (globus pharyngeus) та епізодами задухи, які часто провокують у пацієнтів канцерофобію або страх раптового ларингоспазму.

3.1.5 Результати відеоендоскопії пацієнтів та виявлення ознак ЛФР за RSA

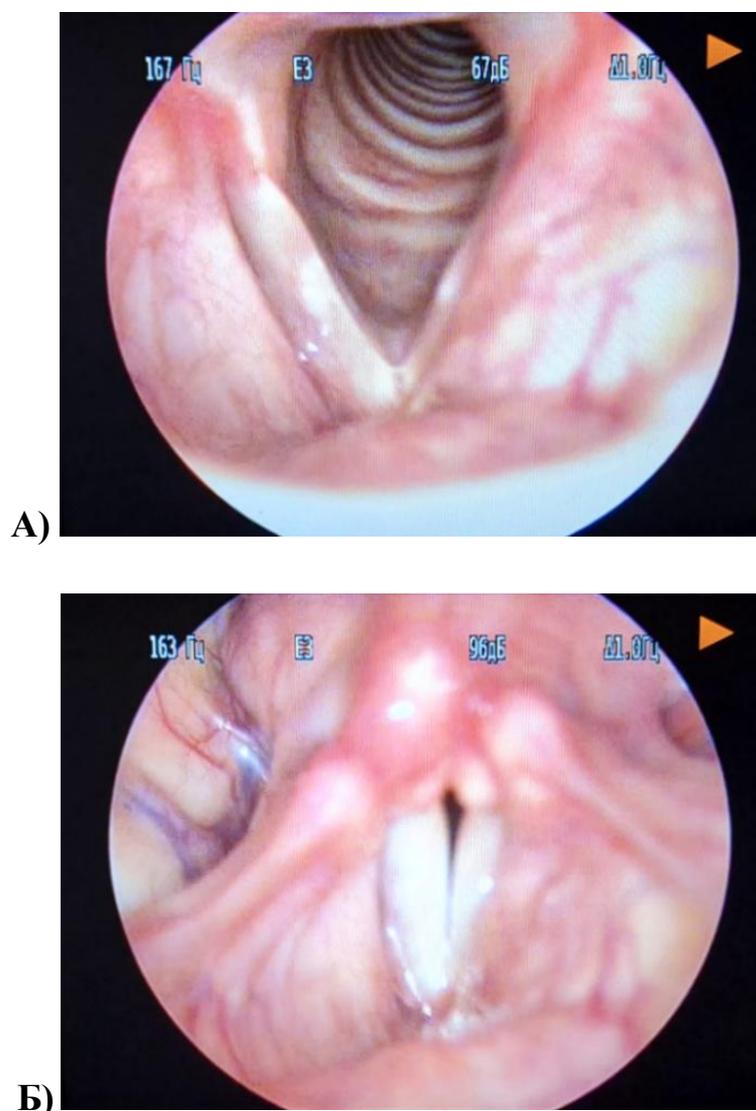
Наступний етап дослідження передбачав ендоскопічне обстеження пацієнтів, у яких за результатами шкал-опитувальників були отримані порогові значення, що вказували на високу ймовірність ЛФР.

Ендоскопію виконували відповідно до рекомендацій [135]: фіксували візуальні ознаки, кожну з яких переводили у числові значення, після чого підсумовували в загальний бал RSA (див. рис. 2.2).

Сумарний показник RSA в ОГ ($n = 91$) становив $20,64 \pm 9,49$ балів, тоді як у КГ ($n = 64$) – $6,28 \pm 3,32$; різниця була статистично значущою ($t = 11,61$; $p = 0,00$ ($<0,01$)).



Візуалізація стану гортано-глоткового комплексу проводилася як пацієнтам КГ під час профоглядів (рис. 3.1 А-Б) так і у пацієнтів ОГ (рис. 3.2 А-Б – 3.7 А-Б).

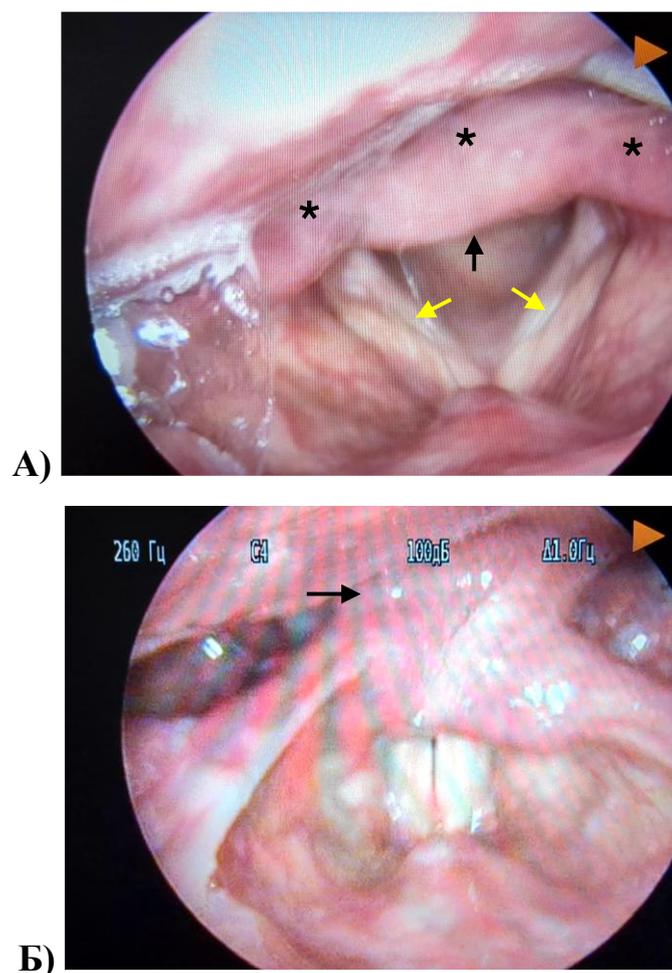


Примітка. Гортань під час дихання (А) та фонування (Б).

Рисунок 3.1 – Пацієнт КГ без скарг на ЛФР та без ендоскопічних ознак.

За результатами ендоскопічного обстеження пацієнтів ОГ у більшості випадків сумарний бал RSA більш ніж утричі перевищував показники КГ. Водночас, попри загалом високі значення RSA (у чоловіків ОГ діапазон: від 7 до 56 балів), ендоскопічна картина гортано-глоткового комплексу в пацієнтів ОГ порівняно з КГ була неоднорідною: спостерігалися як мінімальні зміни (рис. 3.7 А-

Б), так і помірно виражені (рис. 3.3 А-Б та 3.6 А-Б) та суттєво виразні прояви (рис. 3.2 А-Б, 3.4 А-Б та 3.5 А-Б).

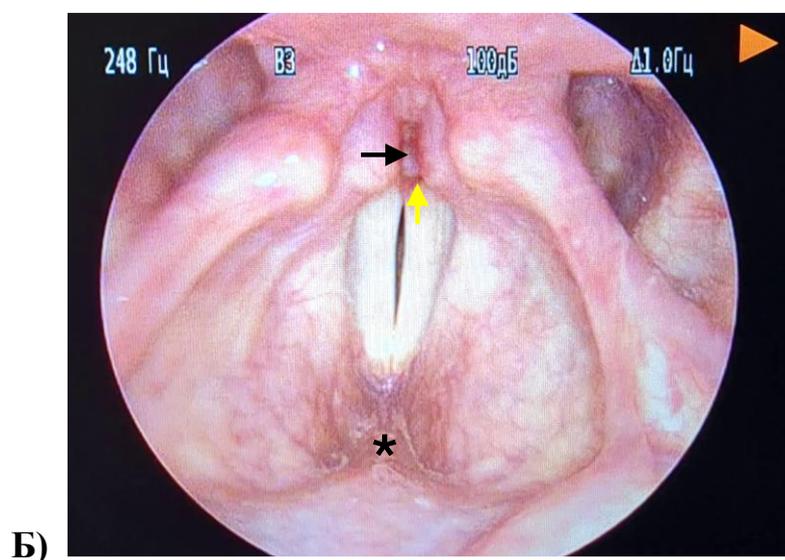
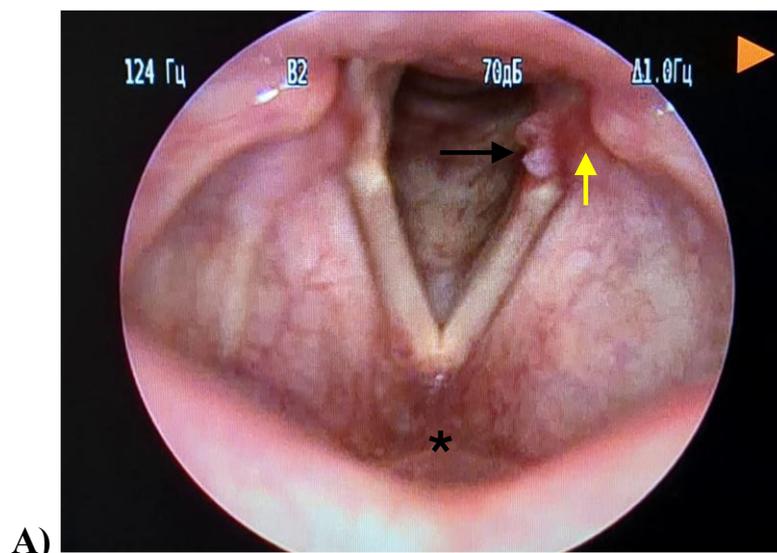


Примітки. А) гортань під час дихання, відмічене значний дифузний набряк та еритема, що вкрай виражені в області аритеноїдного комплексу (*) із значною кількістю слизу, пахідермія міжчерпалоподібної ділянки (стрілка чорного кольору), пастозність та хвилястість голосових складок з тяжами (стрілка жовтого кольору); Б) гортань під час фонації, виявлено набряк ретрокрикоподібної ділянки (стрілка чорного кольору).

Рисунок 3.2 – Пацієнт Р. ОГ зі скаргами на дисфонію тяжкого ступеню, біль та першіння у горлі, кашель, потребу в частому «прочищенні» горла, надлишок слизу в горлі та стікання по задній стінці глотки, відчуття «підходження» до горла шлункового вмісту, «печіння». RSI – 39 балів, RSS-12 – 141 балів, QoL – 32 балів, HADS – субклінічно виражені тривога та депресія, RSA – 47.



0805888940423205

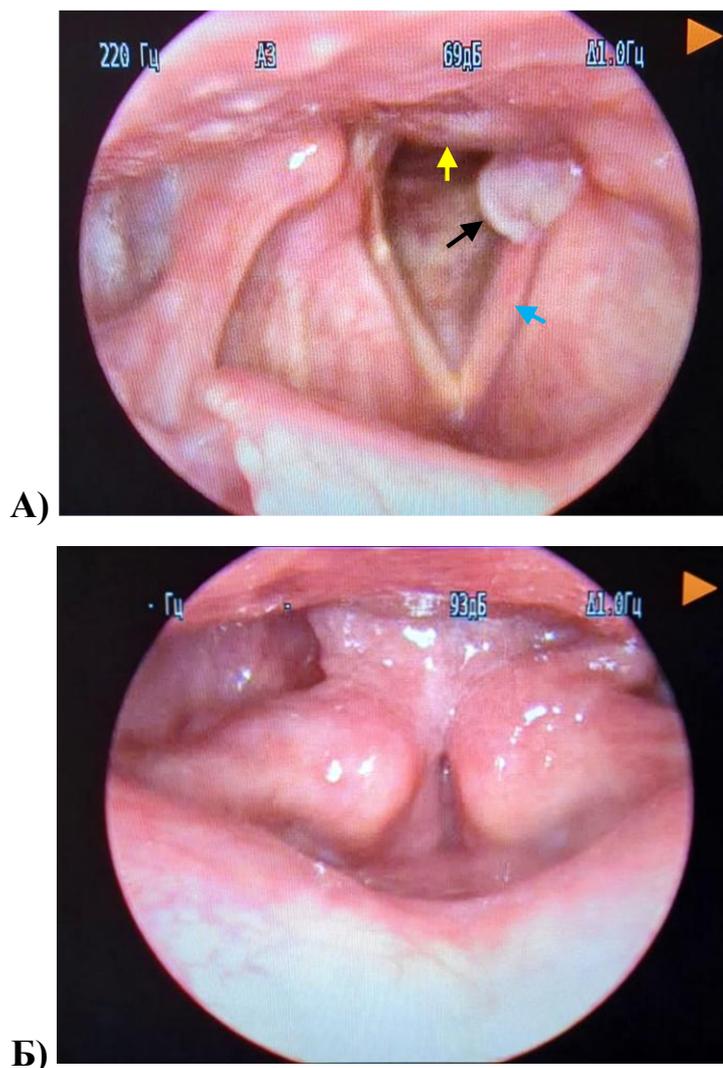


Примітки. А) гортань під час дихання, виявлено локальний набряк та контактна виразка ділянки лівого голосового відростка (чорна стрілка) із дифузною гіперемією, гіперваскуляризація ділянки лівого голосового відростка (жовта стрілка) порівняно з нормальним з іншого боку та виражена поверхнева васкуляризація області передньої комісури (*) у вигляді розширених звивистих судин, що конвергують у зону змикання голосових складок; Б) гортань під час фонації, виявлено подібні зміни, як і під час дихання.

Рисунок 3.3 – Пацієнт А. ОГ зі скаргами на відчуття «печіння», «сухості», «кома» в горлі та виражений виснажливий «сухий» кашель (переважно вночі). Дисфонія середнього ступеню тяжкості. RSI – 20 балів, RSS-12 – 44 балів, QoL – 29 балів, HADS – субклінічно виражена тривога, RSA – 21.



0805888940423204

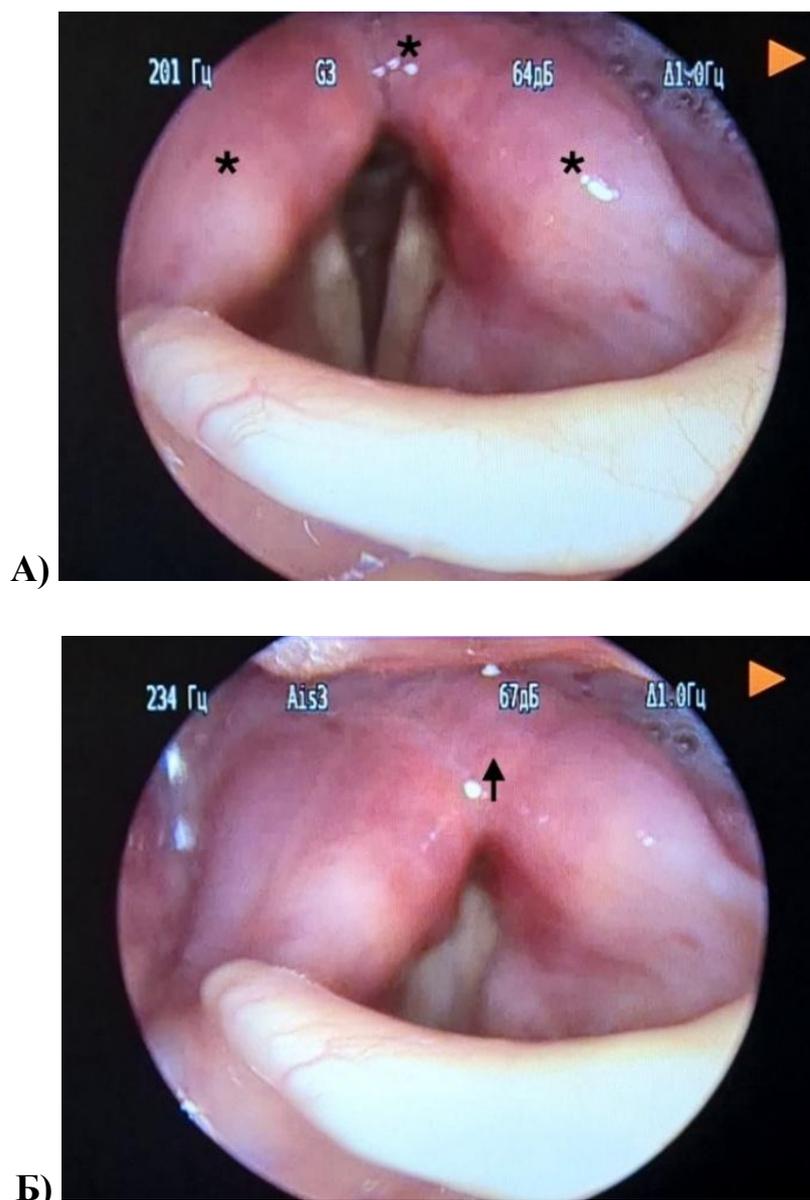


Примітки. А) гортань під час дихання, візуалізуються гранульома ділянки лівого голосового відростка (чорна стрілка), дифузна еритема, пахідермія міжчерпакуватої ділянки (жовта стрілка), пастозність та гіперемія голосової складки (блакитна стрілка); Б) гортань під час фонації, виявлено гіперреактивність через перешкоджання змиканню голосових складок гранульомою, грануляційні елементи (*) зі значною еритемою, набряком та слизом у ретрокрикоподібній ділянці, як наслідок хронічного закиду рефлюксного вмісту.

Рисунок 3.4 – Пацієнт С. ОГ більше 2 років має наростаючі скарги на дисфонію тяжкого ступеню, біль та першіння у горлі, кашель (переважно після прийому їжі), потребу в частому «прочищенні» горла, регургітацію, «печію» в проекції епігастрію. RSI - 40 балів, RSS-12 – 139 балів, QoL – 38 балів, HADS – норма, RSA – 46.



0805888940423205

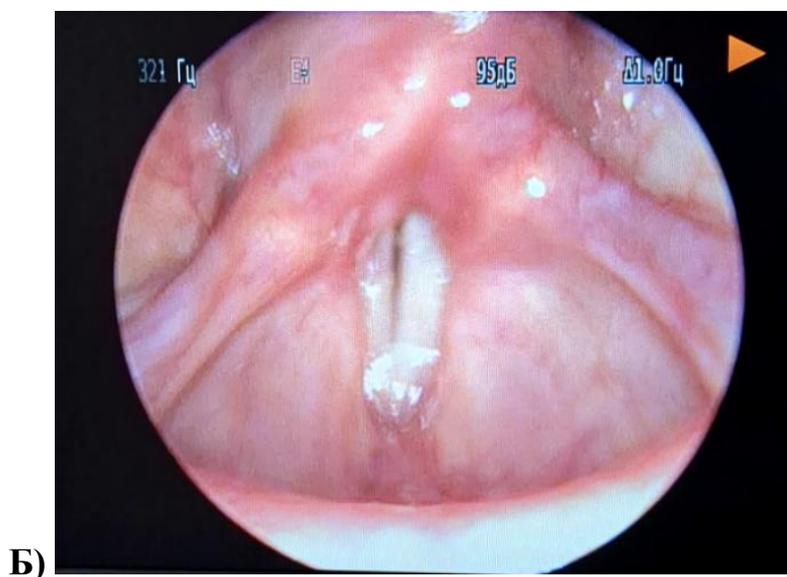
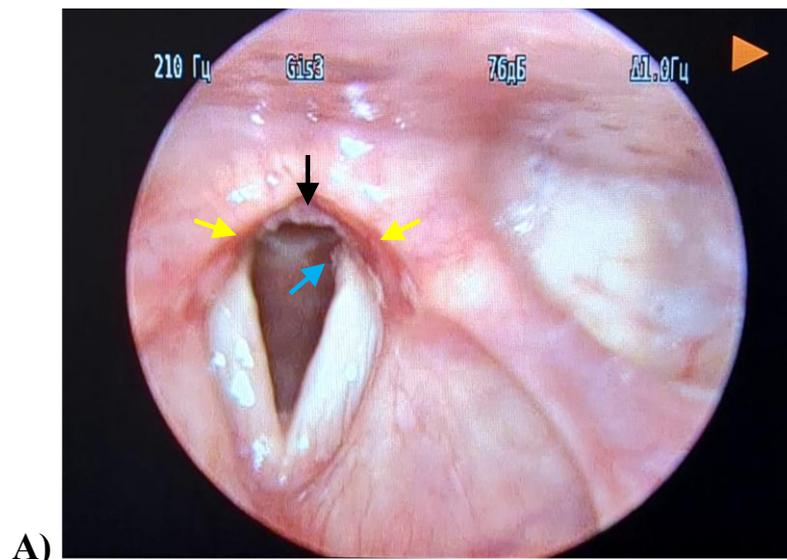


Примітки. А) гортань під час дихання, візуалізується значний дифузний набряк та еритема, що вкрай виражені в області аритеноїдного комплексу (*) та значною кількістю слизу, при абдукції запальна ригідність гортані та відсутність можливості огляду міжчерпакуватої ділянки через вкрай виражений набряк аритеноїдного комплексу; Б) гортань під час фонації, виявлено набряк та слиз у ретрокрикоподібній ділянці, як наслідок хронічного закиду рефлюксного вмісту (чорна стрілка).

Рисунок 3.5 – Пацієнт Т. ОГ із дисфонією середнього ступеню тяжкості, значний біль та першіння у горлі, кашель, потребу в частому «прочищенні» горла, регургітацію, «печіння», надлишок слизу в горлі та стікання по задній стінці глотки, періодична печія в проекції епігастрії. RSI – 36 балів, RSS-12 – 121 балів, QoL – 30 балів, HADS – субклінічно виражена депресія, RSA – 43.



0805888940423206



Примітки. А) гортань під час дихання, візуалізується пахідермія міжчерпакуватої ділянки (чорна стрілка), легка еритема медіальної поверхні аритеноїдного комплексу (жовті стрілки), помірна кількість в'язкого слизу, початковий прояв гіперпластичного процесу в області голосового відростка ліворуч (блакитна стрілка): Б) гортань під час фонації, міжчерпакувата пахідермія не візуалізується.

Рисунок 3.6 – Пацієнт Д. на протязі 6 місяців мав скарги на дисфонію легкого ступеню тяжкості, першіння у горлі, відчуття «кома» у горлі, кашель, значну потребу в частому «прочищенні» горла, надлишок слизу в горлі. RSI – 20 балів, RSS-12 – 59 балів, QoL – 18 балів, HADS – норма, RSA – 26.



0805888940423205



Примітки. А) гортань під час дихання, візуалізується легка міжчерпалоподібна пахідермія (чорна стрілка), в'язкий білий слиз; Б) гортань під час фонації, в'язкий слиз значно перешкоджає фонації та потребує постійного «прочищення» горла з формуванням порочного кола кашльового рефлексу.

Рисунок 3.7 – Пацієнт К. протягом 6 місяців мав скарги на дисфонію легкого ступеню тяжкості, відчуття першіння та «кома» у горлі, кашель, значну потребу в частому «прочищенні» горла, надлишок слизу в горлі. RSI – 21 балів, RSS-12 – 53 балів, QoL – 22 балів, HADS – субклінічно виражена тривога, RSA – 12.

На основі отриманих результатів відеоендоскопічного обстеження та аналізу за шкалою RSA, можна зробити комплексний висновок про стан пацієнтів із підозрою на ЛФР. Так порівняльний аналіз пацієнтів ОГ та КГ показав більш ніж

триразове перевищення середнього балу RSA у чоловіків із ЛФР, що свідчить про виражені об'єктивні зміни слизової оболонки.

Отримані дані клінічного дослідження підтверджують, що ендоскопічне обстеження з розрахунком бала RSA є критично важливим для діагностики ЛФР, оскільки візуальні зміни навіть при мінімальних проявах, дозволяють об'єктивізувати причину скарг на «ком у горлі» та дисфонію.

3.2 Специфіка індикаторів вродженої ланки імунітету у пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом

Узагальнена оцінка параметрів неспецифічного вродженого імунітету, що формувалася за кількісними значеннями вмісту лейкоцитів, гранулоцитів, лімфоцитів та моноцитів в одиниці об'єму крові ($10^9/\text{л}$) за даними клінічного аналізу крові наведена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Результати показників лейкограми у пацієнтів КГ та ОГ ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	Загальна кількість лейкоцитів (WBC, $\times 10^9/\text{л}$)	Загальна кількість гранулоцитів (GRAN, $\times 10^9/\text{л}$)	Загальна кількість лімфоцитів (LYM, $\times 10^9/\text{л}$)	Загальна кількість моноцитів (MONO, $\times 10^9/\text{л}$)
Контрольна (КГ, n=64)	6,13 \pm 0,14	3,58 \pm 0,13	2 \pm 0,05	0,54 \pm 0,01
Основна, (ОГ, n=91)	7,16 \pm 0,16*	4,16 \pm 0,12*	2,35 \pm 0,12	0,59 \pm 0,01

Примітка. (*) – достовірна різниця показників пацієнтів основної групи ($p_{st} < 0,05$) відносно відповідних показників контрольної групи.

Дослідження показало, що всі досліджувані параметри у пацієнтів обох груп, основної та контрольної, не мали суттєвих змін, а кількісні результати всіх клітинних популяції знаходилися в межах референтних діапазонів. Враховуючи той факт, що всі обстежені чоловіки перебували у стані клінічної ремісії, відсутність прозапальних зсувів в лейкограмі, або імунодефіцитні прояви були очікувані.



Варто звернути увагу, що не зважаючи на нормативний діапазон досліджуваних параметрів в ОГ були статистично вищі значення WBC та GRAN у порівнянні з КГ, проте LYM і MONO істотно не відрізнялися між групами, хоча відмічалася тенденція до вищих значень в ОГ (див. табл. 3.3).

Загалом, отримані результати свідчать про помірне підвищення загальної лейкоцитарної ланки за рахунок гранулоцитів без виражених змін мононуклеарного пулу.

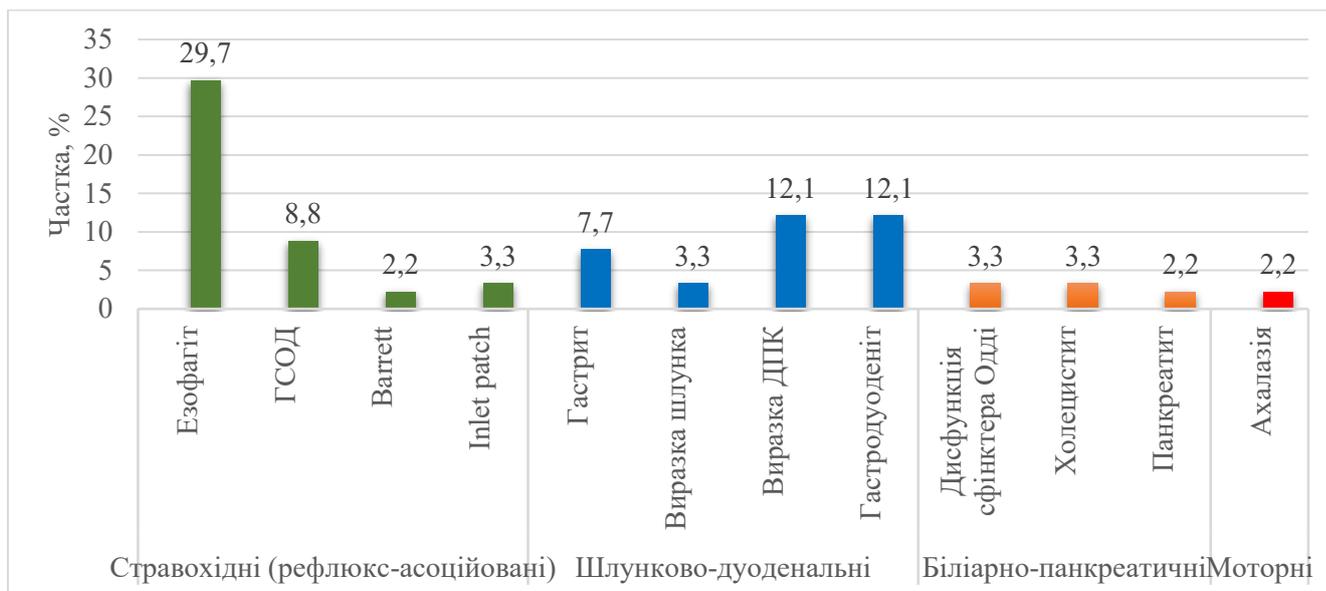
3.3 Нозологічний профіль пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом

Аналіз захворюваності пацієнтів ОГ за результатами клініко-інструментального обстеження у гастроентеролога показав, що незважаючи на домінування ЛОР-скарг та верифікованих захворювань ВДШ, майже у 62,64 % (n=57) були присутні перехресні скарги на проблеми ШКТ серед яких 43 пацієнти (47,25 %) мали клінічно підтверджену патологію верхніх відділів ШКТ. Необхідно відмітити, що у деяких пацієнтів мали місце декілька встановлених діагнозів (напр. ГСОД з поєднанням ГЕРХ). Частота виявлених нозологій органів травлення за даними гастроентерологічного обстеження у пацієнтів ОГ з ЛФР наведена на рисунку 3.8.

У пацієнтів ОГ з ЛФР (n=91) за результатами комплексного гастроентерологічного обстеження (включно з ЕГДС, УЗД гепатобіліарної області та аналізами крові) у переважної частини обстежених фіксували ознаки неспроможності фізіологічної кардії як прояв недостатності антирефлюксного бар'єра, що може відображати внесок механічних чинників у підтримання патологічного рефлюксу та підсилюючи проксимальне поширення рефлюксату (38,46%, n=35) (рис. 3.9).

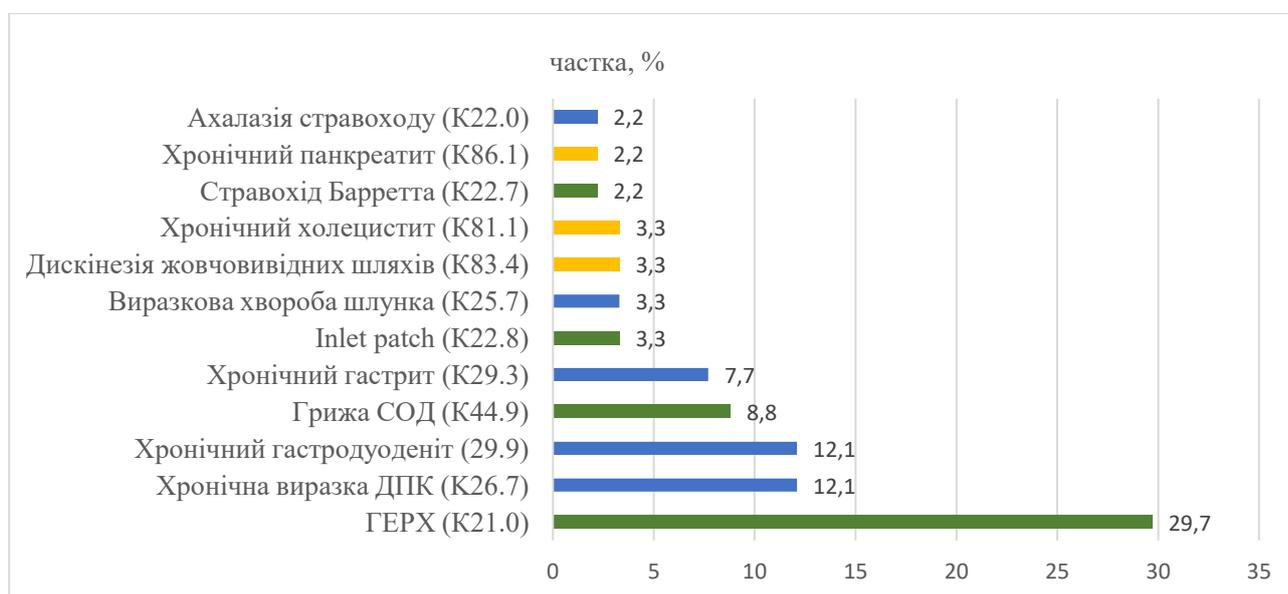


0805888940423206



Примітки: ГСОД – стравохідний отвір діафрагми; ДПК – дванадцятипала кишка

Рисунок 3.8 – Розподіл діагностованих нозологічних форм патологій органів травлення за результатами клініко-інструментальної верифікації у пацієнтів основної групи з ларингофарингеальним рефлюксом (n=91; %).



Примітки: 1. ГСОД – стравохідний отвір діафрагми; ДПК – дванадцятипала кишка; ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

2. Захворювання: ■ – стравохідні, ■ – шлунково-дуоденальні, ■ – біліарно-панкреатичні.

Рисунок 3.9 – Структура клінічних заключних діагнозів патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (МКХ-10) у пацієнтів основної групи з ларингофарингеальним рефлюксом (n=91; %).



Рідше реєстрували структурні зміни стравоходу, асоційовані з тривалим рефлюксом, зокрема стравохід Барретта (n=2). Частка гастродуоденальних уражень складала 35,16 % випадків, переважно виразка дванадцятипалої кишки (n=11) та гастродуоденіт (n=11), які були найпоширенішими серед шлунково-дуоденальної патології. Варто зазначити, що пацієнти із виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки не мали ознак перфорації чи інших ускладнень та відповідали критеріям включення та виключення дослідження (див. підрозділ 2.1.2). Біліарно-панкреатичні стани фіксувалися відносно рідко, а моторні порушення поза ГЕРХ були поодинокими у вигляді ахалазії (n=2) (див. рис. 3.9).

Отримані дані свідчать, що у чоловіків ОГ з ЛФР домінує неспроможності фізіологічної кардії – рефлюкс-асоційований фенотип ураження верхніх відділів травного тракту, зокрема майже третина пацієнтів мала ГЕРХ (n=27), що узгоджується зі спільністю патогенетичних механізмів ЛФР і ГЕРХ. Наявність ГСОД у 8 хворих може розглядатися як анатомічний чинник, що підсилює рефлюкс; при цьому поодинокі випадки стравоходу Барретта та гетеротопії слизової оболонки шлунку у стравохід відображають відносно невисоку частоту структурних змін стравоходу в цій когорті. Поряд із рефлюксною патологією, помітна вагома частка гастродуоденальних уражень (n=27), натомість біліарно-панкреатичні діагнози (n=8) траплялися рідко, однак варто зазначити, що більшість виявлених нозологій співіснували, формуючи коморбідні поєднання, тоді як ізольовані форми спостерігались рідше – лише у 5 пацієнтів (n=5,5 %).

Резюме

Загальний аналіз результатів проведеного клініко-анамнестичного та ендоскопічного обстеження пацієнтів ОГ із ЛФР виявив низку важливих закономірностей.

Проведене клінічне спостереження пацієнтів чоловіків 18-44 років із виявленими ознаками ЛФР та дослідження їх антропометричного профілю виявило чіткий зв'язок ожиріння із наявністю ЛФР та показало патогенетичне значення надмірної ваги. Так в основній групі поширеність ожиріння становила 36,26 %, що



майже у 8 разів було вище, ніж у контрольній групі (4,69 %). Середній ІМТ у пацієнтів КГ знаходився в межах норми (24,17 кг/м²), тоді як в ОГ становив 27,7 кг/м², що відповідає межі між надмірною вагою та ожирінням.

Підтверджено значення впливу негативних факторів (шкідливі звички та неякісне харчування >75 % пацієнтів; хронічних стрес та раніше перенесені інфекційні захворювання верхніх відділів ДШ та ШКТ).

Клінічний фенотип пацієнтів з ЛФР показав широкий діапазон скарг, серед яких домінуючими були відчуття «клубка» у горлі (67,03 %); печіння та сухість (64,84 % та 52,74 %); хронічний кашель (56,04 %) та захриплість (49,45 %). Скарги комбінувалися із класичних, що притаманні ЛФР, так і виявлялися нетипові скарги: хронічна закладеність носа (15,39 %), ринорея (11 %), галітоз (16,39 %), печіння язика (3,3 %), дисфагія (3,3 %), закладеність у вухах (2,2 %).

За результатами оцінки психоемоційного стану та якості життя пацієнтів ОГ підтверджено значний деструктивний вплив ЛФР на їх ментальне здоров'я. Показник погіршення QoL в ОГ майже у 5 разів був вищий ($18,7 \pm 11,73$) проти значень у чоловіків контрольної групи ($3,97 \pm 3,3$). Середній бал тривоги (HADS) у пацієнтів із ЛФР хоча і знаходився на верхніх значеннях норми ($7,35 \pm 2,1$), але показував широке коливання в межах групи від 3 до 10 (Me = 8; Mo = 8), що вказує на схильність до субклінічних розладів, які часто пов'язані з канцерофобією через постійне відчуття стороннього тіла в горлі.

Доповнено розуміння значущості та клінічної інформативності діагностичного опитування пацієнтів з ЛФР за шкалою RSI, яке показало дворазове перевищення діагностичного порігу (>13 балів) у чоловіків ОГ ($24,34 \pm 7,98$; Min-Max = 13 - 44), що свідчило про високу інтенсивність позастравохідних проявів.

Ендоскопічна картина та морфологічні зміни об'єктивізували пошкодження слизової оболонки у пацієнтів ОГ. При цьому сумарна оцінка об'єктивної тяжкості (RSA) у пацієнтів із ЛФР була утричі вищою за значення КГ. Серед специфічних маркерів ЛФР домінували міжчерпакувата пахідермія, дифузний набряк та еритема задніх відділів гортані. У пацієнтів із тривалим анамнезом виявлялися структурні



зміни у вигляді гранульоми гортані (5,49 %) та набряково-поліпозного ларингіту (3,3 %).

Дослідження показало клініко-ендоскопічну гетерогенність ознак ЛФР у чоловіків ОГ в яких незважаючи на високий середній бал RSA, картина уражень була неоднорідною, що дозволило виділити три рівні тяжкості ендоскопічних проявів (мінімальні – легка пахідермія міжчерпалоподібної ділянки, наявність незначної кількості білого слизу; помірні – локальний набряк, контактна гіперваскуляризація, початкова пахідермія, помірна кількість в'язкого слизу; суттєві – дифузний набряк, виражена еритема аритеноїдів, гранульома, контактні виразки, пахідермія, велика кількість слизу).

Оцінка вродженої ланки імунітету у чоловіків ОГ за показниками лейкограми показала відсутність суттєвих змін, а кількісні результати всіх клітинних популяції в межах референтних діапазонів. Але, не зважаючи на нормативний значення досліджуваних параметрів, в ОГ були статистично вищі значення WBC та GRAN у порівнянні з КГ, проте LYM і MONO істотно не відрізнялися між групами, хоча відмічалася тенденція до вищих значень в ОГ, що може свідчати про помірне підвищення загальної лейкоцитарної ланки за рахунок гранулоцитів без виражених змін мононуклеарного пулу через наявність хронічного низькоінтенсивного запалення.

Аналіз нозологічного спектру коморбідних патологій ЛФР із захворюваннями верхніх відділів ШКТ показав, що незважаючи на ЛОР-маску, у 47,25 % пацієнтів підтверджено супутню патологію ШКТ (езофагіти, гастродуоденіти, грижі СОД), що вказує на необхідність мультидисциплінарного підходу. У структурі виявлених коморбідних нозологій домінують рефлюкс-асоційовані ураження стравоходу (52,75 %), насамперед езофагіт (29,67 %), що поєднувалися з анатомо-функціональними чинниками рефлюксу (ГСОД –8,79 % випадків). Частка гастродуоденальних уражень складає 41,76 % (переважно виразка дванадцятипалої кишки та гастродуоденіт – по 12,09 %). Біліарно-панкреатичні стани були рідшими (8,79 %), а моторні порушення поза ГЕРХ (ахалазія) – поодинокими (2,2 %).

Матеріали розділу відображені в 3 статтях та 1 наукових тезах [164-167].



0805888940423204

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ, ПОКАЗНИКИ ВСР ТА БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ СЛИНИ

В представленому 4 розділі наведені результати дослідження ВСР у пацієнтів із ЛФР, яке сьогодні має велике діагностичне та прогностичне значення, оскільки дозволяє оцінити роль АНС у патогенезі цієї нозології. Серед основних аспектів значення та необхідності проведення ВСР при ЛФР є можливість оцінити дисфункцію блукаючого нерву, через яку ЛФР часто називають «вагус-опосередкованим» станом; виявити зниження, або дисбаланс парасимпатичного тону, що стає причиною порушення моторики верхніх відділів ШКТ та зниження тону АНС; встановити рефлекторні механізми та підтвердити наявність езофаго-бронхіального або езофаго-ларингеального рефлексів, які запускаються через вагусні рецептори та ускладнюють перебіг ЛФР.

Проведення ВСР дає можливість встановити вегетативний дисбаланс (у пацієнтів із ЛФР часто спостерігається переважання симпатичної нервової системи над парасимпатичною (підвищення індексу LF/HF), підтвердити патогенетичне значення стрес-фактору та об'єктивізувати психосоматичний компонент у пацієнтів. Відповідно, проведення ВСР дозволить перевести діагностику ЛФР із суто морфологічної (оцінка набряку та еритеми при проведенні ендоскопії) у функціональну, надасть розуміння феномену «тихого рефлюксу» та допоможе розробити індивідуальну стратегію діагностики та лікування, що включає корекцію вегетативного статусу.

Для проведення та інтерпретації результатів ВСР були відібрані наступні сукупності функціональних показників серцево-судинної системи (ЧСС, mRR, SDNN (загальна варіабельність), RMSSD (короткочасна, парасимпатична активність), TP (сумарна потужність), основні спектральні компоненти - VLF, LF, HF та їх співвідношення LF/HF, SI та IC, як індикатори стану АНС, адаптивних



реакцій цілісного організму та показників ризику розвитку, прогресування й ускладнення захворювань.

Обстеження чоловіків показало, що біохімічні параметри слини варіюють в залежності від типу вегетативної регуляції та характеризуються коливанням рН, підвищенням активності NO-синтази, концентрації NO_2^- , сульфгідрильних груп ($-\text{SH}$), білкових карбонілів (АФГ, КФГ) та вмісту загального білка ($p < 0,05$), що свідчить про активацію нітрозативного стресу із напруженням антиоксидантних механізмів слини..

4.1 Особливості варіабельності серцевого ритму у чоловіків контрольної групи в залежності від типу вегетативної регуляції

Результати аналізу ВСР у чоловіків КГ без скарг та морфологічних ознак ЛФР виявили особливості автономної регуляції серцевої діяльності, показали неоднорідність групи залежно від типу вегетативної регуляції. Варто відмітити, що навіть у межах умовно здорової популяції показники ВСР можуть суттєво відрізнятися, відображаючи індивідуально-типологічні варіанти взаємодії симпатичного та парасимпатичного відділів АНС, а також регуляторний внесок гуморально-метаболических (повільнохвильових) механізмів [162, 168].

У зв'язку із виявленою неоднорідністю параметрів ВСР у пацієнтів без скарг на ЛФР, контрольну вибірку було стратифіковано на підгрупи зі збалансованим, симпатичним, парасимпатичним та гуморально-метаболическим типами регуляції. Такий підхід дозволив не лише детальніше описати «фізіологічний» спектр ВСР у практично здорових чоловіків, але й сформувану коректну базу для подальших міжгрупових порівнянь у дослідженні, мінімізуючи вплив природної варіабельності автономного контролю на інтерпретацію результатів.

У таблиці 4.1 представлено комплекс часових і спектральних параметрів ВСР, а також інтегральні індекси (LF/HF, IC, SI), що характеризують баланс автономних впливів і рівень регуляторного напруження в кожній підгрупі.



080588804023205

Таблиця 4.1 – Показники варіабельності серцевого ритму у чоловіків контрольної групи по підгрупах в залежності від типу вегетативної регуляції ($M \pm \sigma$)

Показники BCP	Контрольна група пацієнтів				
	Загальна когорта КГ, n = 64	Збалансована, КГ- ПГ1, n = 19	Симпатична регуляція, КГ-ПГ2, n = 18	Парасимпатична регуляція КГ-ПГ3, n = 18	Гуморально- метаболична регуляція, КГ-ПГ4, n = 9
ЧСС, уд/хв	77 ± 10	74 ± 11	82 ± 11	73 ± 8	79 ± 7
mRR, мс	793,1 ± 123,4	826,8 ± 117,3	730,7 ± 149,7	827,0 ± 101,1	767,3 ± 67,8*
SDNN, мс	53,42 ± 16,5	52,42 ± 9,81	42,67 ± 6,76*	69,72 ± 18,06*	32,67 ± 6,04*
RMSSD, мс	38,48 ± 21,23	38,63 ± 22,47	23,28 ± 6,87*	58,33 ± 17*	19,67 ± 3,71*
TP, мс ²	2994 ± 905	2658 ± 902	1829 ± 561*	4967 ± 1330*	1057 ± 376*
VLF, мс ²	982,5 ± 381,9	1154,8 ± 449,1	538,56 ± 177,6*	1412,0 ± 499,2	575,2 ± 134,2*
LF, мс ²	1126,9 ± 480,8	753,8 ± 168,5*	992,2 ± 318,0	1768,1 ± 564,7	235,3 ± 66,5*
HF, мс ²	841,9 ± 125,3	711,1 ± 256,5	281,6 ± 70,4*	1714,5 ± 457,0*	216,6 ± 80,0*
LF/HF	2,86 ± 0,87	1,7 ± 0,65	6,3 ± 2,23	1,07 ± 0,51*	1,46 ± 0,65*
IC	5,38 ± 1,88	5,03 ± 1,82	9,45 ± 3,08	2 ± 0,95*	5,8 ± 1,31*
SI	126,7 ± 57,3	106,8 ± 41,0	161,3 ± 33,7*	92,1 ± 26,5*	266,9 ± 56,9*

Примітка 1. (*) – достовірна різниця показників пацієнтів КГ-ПГ1-4 підгруп ($p < 0,05$; t Стьюдента при $p(\chi^2)$ Bartlett $> 0,05$, t Велча при $p(\chi^2)$ Bartlett $< 0,05$) відносно відповідних показників КГ.



Вище було відмічено, що у КГ чоловіків ($n=64$) тип вегетативної регуляції показав закономірні відмінності показників ВРС, що відображали різний внесок симпатичної, парасимпатичної та гуморально-метаболическої (повільнохвильової) ланок автономної регуляції. Виділені підгрупи (збалансований, симпатичний, парасимпатичний та гуморально-метаболический типи) демонстрували типові для фізіологічного спектра варіанти кардіоінтервалографічного профілю. Відсоткове співвідношення пацієнтів за типом регуляції АНС показало, що збалансованість регуляції спостерігалася у 29,7 % чоловіків (КГ-ПГ1), симпатична регуляція (КГ-ПГ2) домінувала у 28 %, парасимпатична (КГ-ПГ3) – у 28 %, гуморально-метаболическа (КГ-ПГ4) – у 14,3 %. Звертає увагу динамічне коливання ЧСС, яке у підгрупах пацієнтів не мало достовірних відмінностей від загальної когорти та коливалася у межах нормативного діапазону (60-90 уд/хв), але тенденція показувала переважання того, чи іншого регуляторного впливу АНС: при симпатикотонії ЧСС знаходився в межах 75-90 уд/хв., при парасимпатикотонії – 60-80 уд/хв. (див. табл. 4.1).

Аналіз параметрів ВРС по підгрупах за типом регуляції порівняно до загальної когорти пацієнтів КГ показав, що підгрупа зі збалансованим типом регуляції (КГ-ПГ1) характеризувалася проміжними, найбільш «референтними» значеннями. Показники ЧСС і mRR, часові метрики (SDNN, RMSSD), загальна потужність спектра та LF/HF знаходилися в межах помірних значень без різкого домінування будь-якого відділу ВНС, а IC і SI відповідали відносно оптимальному рівню регуляторного напруження (див. табл. 4.1).

У підгрупі з симпатичним типом регуляції (КГ-ПГ2) спостерігалися ознаки більшої централізації та напруження регуляторних механізмів із тенденцією до підвищення ЧСС і зменшення mRR, що супроводжувалися відносним (до загальної когорти КГ) зниженням SDNN, RMSSD і TP, а також різким зростанням співвідношення LF/HF більш ніж у два рази за рахунок відносного пригнічення HF-компоненти. Паралельно відмічалася підвищення IC в 1,75 рази та SI майже на третину, що відображає зміщення автономної регуляції в бік симпатикотонії з більшою «жорсткістю» ритму та меншою адаптивною мінливістю (див. табл. 4.1).



Найбільш виразні «вагусні» характеристики реєструвалися у підгрупі з парасимпатичним типом регуляції (КГ-ПГ3). Необхідно зазначити, що порівняно із КГ (загальна когорта, n=64) у цих осіб відмічали переважно тенденції до нижчих значень ЧСС та подовження середнього кардіоінтервалу (mRR), що поєднувались з максимальними часовими показниками ВСР (SDNN і RMSSD) та найвищою загальною потужністю спектра (TP). Спектральний профіль характеризувався високими значеннями HF-компоненти та співвідношенням LF/HF, наближеним до 1, що свідчить про переважання парасимпатичних впливів при відносно збереженій симпато-вагусній рівновазі. Одночасно індекси централізації та напруження регуляції (IC, SI) у цій підгрупі були найнижчими, що відповідає «економному» режиму автономного контролю серцевого ритму (див. табл. 4.1).

Окремої уваги заслуговує підгрупа із гуморально-метаболічним типом регуляції (КГ-ПГ4), для якого була характерна найнижча загальна варіабельність (мінімальні SDNN, RMSSD і TP) з дуже низькими абсолютними значеннями LF та HF. Попри відсутність екстремального зсуву LF/HF, саме поєднання «дефіциту» спектральної потужності з максимальним SI вказує на найменшу регуляторну пластичність і більшу напруженість керування ритмом, що, ймовірно, реалізується через домінування повільних, неспецифічних механізмів. З огляду на те, що йдеться про умовно здорових осіб, виявлений профіль може відображати індивідуально-типологічні особливості автономної регуляції та різну «вартість» підтримання гомеостазу серцевого ритму в стані спокою (див. табл. 4.1).

Таким чином, у КГ простежується послідовна градація показників ВСР залежно від типу вегетативної регуляції: від парасимпатичного варіанту з високою варіабельністю та мінімальним напруженням регуляції через збалансований профіль до симпатичного й, особливо, гуморально-метаболічного типу, для яких характерні зниження потужності ВСР та зростання індексів централізації/напруження. Це підтверджує чутливість параметрів ВСР до типологічних відмінностей автономного контролю та обґрунтовує доцільність стратифікації контрольної вибірки за типом регуляції при подальших міжгрупових порівняннях.



4.2 Особливості варіабельності серцевого ритму у чоловіків основної групи із ЛФР в залежності від типу вегетативної регуляції

Метою цього фрагмента дослідження було визначити, які варіанти вегетативної регуляції у пацієнтів ОГ асоціюються зі збереженням функціональних резервів серцево-судинної системи, а які із напруженням або виснаженням регуляторних контурів, що відображається в часових (mRR, SDNN, RMSSD), спектральних (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) та інтегральних індексах (SI, IC) ВСР.

Проведений аналіз особливостей ВСР з урахуванням типу вегетативної регуляції у чоловіків ОГ у яких було діагностовано ЛФР показав не тільки неоднорідність за функціональним станом АНС, але виявив порушення адаптаційних можливостей організму та наявність підгрупи із зривом регуляції. З огляду на те, що при хронічних рефлюкс-асоційованих станах можливі зміни нейровегетативного забезпечення (у вигляді зсуву до симпатикотонії, або зменшення вагусної модуляції та зростання напруження адаптаційних механізмів), аналіз ВСР у межах ОГ було проведено диференційовано, окремо для підгруп зі збалансованим, симпатичним, парасимпатичним, гуморально-метаболічним типами та типом зриву регуляції.

Відповідно відсоткове співвідношення пацієнтів ОГ ($n = 91$) за типом регуляції АНС показало, що збалансованість впливів спостерігалася у 26,5 % чоловіків (ОГ-ПГ1), симпатична регуляція (ОГ-ПГ2) домінувала у 28,5 %, парасимпатична (ОГ-ПГ3) – у 24,2 %, гуморально-метаболічна (ОГ-ПГ4) – у 17,6 %; зрив регуляторних механізмів був відмічений у 12 пацієнтів (ОГ-ПГ5), що склало 13,2 %. Коливання ЧСС, яке у підгрупах пацієнтів не мало достовірних відмінностей від загальної когорти пацієнтів ОГ виходило в окремих підгрупах (ОГ-ПГ2 та ОГ-ПГ5) за межі нормативного діапазону (60-90 уд/хв), що відображало напруження (при симпатикотонії ЧСС в межах 75-99 уд/хв.) або зрив (ОГ-ПГ5, ЧСС 85-111 уд/хв.) із дисрегуляцією АНС (табл. 4.2).



08058880423205

Таблиця 4.2 – Показники варіабельності серцевого ритму у чоловіків основної групи по підгрупах в залежності від типу вегетативної регуляції ($M \pm \sigma$)

Показники BCP	Основна група пацієнтів					
	Загальна когорта ОГ, n = 91	Збалансована, ОГ-ПГ1, n = 15	Симпатична регуляція, ОГ- ПГ2, n = 26	Парасимпатична регуляція ОГ- ПГ3, n = 22	Гуморально- метаболична регуляція, ОГ- ПГ4, n = 16	Зрив регуляції, ОГ-ПГ5, n = 12
<i>ЧСС, уд/хв</i>	84 ± 12	81 ± 9	88 ± 11	75 ± 10*	83 ± 9	98 ± 13*
<i>mRR, мс</i>	729,7 ± 112,1	752,1 ± 77,1	692,7 ± 85,32	820,6 ± 115,5*	735,1 ± 82,2	608 ± 86,2*
<i>SDNN, мс</i>	38,14 ± 8,24	48,07 ± 10,32*	31,65 ± 6,51*	57,32 ± 18,05*	27,38 ± 5*	19,0 ± 6,82*
<i>RMSSD, мс</i>	23,34 ± 8,13	26,13 ± 9,86	16,35 ± 4,72*	44,1 ± 14,41*	14,56 ± 4,77*	8,67 ± 3,34*
<i>TP, мс²</i>	1781 ± 778	2303 ± 898	992 ± 236*	3885 ± 718*	748 ± 154*	356 ± 72*
<i>VLF, мс²</i>	551,4 ± 120,8	1192,9 ± 453,6*	234,2 ± 89,1*	803,4 ± 198,4	410,7 ± 157,7	162,6 ± 61,6*
<i>LF, мс²</i>	614,3 ± 213,1	672,7 ± 348,2	596,6 ± 159,6	1159,6 ± 288,7*	193,4 ± 55,1*	145,3 ± 30,2*
<i>HF, мс²</i>	588,3 ± 128,1	389,0 ± 82,7	151,8 ± 20,4*	1877,7 ± 214,4*	122,1 ± 28,8*	40,8 ± 9,7*
<i>LF/HF</i>	3,06 ± 0,48	2,58 ± 0,42	4,51 ± 1,32*	1,03 ± 0,3*	2,74 ± 0,47	4,65 ± 0,86
<i>IC</i>	6,4 ± 1,03	7,15 ± 1,05	6,51 ± 1,23	1,55 ± 0,4*	9,66 ± 2,41	9,71 ± 2,16
<i>SI</i>	313,1 ± 43,6	150,3 ± 21,7*	328,2 ± 59,2	172,1 ± 24,7*	358,3 ± 76,0	682,8 ± 98,5*

Примітка 1. (*) – достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ1-5 підгруп ($p < 0,05$; t Стьюдента при $p(\chi^2)$ Bartlett $> 0,05$, t Велча при $p(\chi^2)$ Bartlett $< 0,05$) відносно відповідних показників ОГ.



Детальний аналіз параметрів ВСР чоловіків основної групи (ОГ; n=91) показав внутрішньокортну суттєву різницю, що залежала від типу вегетативної регуляції, формуючи послідовний перехід від більш адаптивних варіантів до вираженого напруження та дезадаптації регуляторних механізмів. Найбільш сприятливий профіль регуляції спостерігалися при збалансованому (ОГ-ПГ1) та парасимпатичному (ОГ-ПГ3) типах. Так у підгрупі зі збалансованою регуляцією відзначали відносно помірну ЧСС, що знаходилась в межах нормативного діапазону та достатній рівень загальної ВСР, при помірному SI, який показав найнижчі значення по підгрупах та був майже у три рази меншим за результат ОГ, при цьому показник вегетативного балансу співвідношення LF/HF був на 18,6 % меншим за значення ОГ (див. табл. 4.2).

При симпатичному типі регуляції (ОГ-ПГ2) була відмічена тенденція збільшення ЧСС майже до тахікардії на тлі одночасного зниження часових та спектральних показників ВСР, значного майже у півтора рази зростання LF/HF, що супроводжувалось помірним підвищенням SI та значущим зниженням сумарного показнику напруження TP в 1,8 рази порівняно до ОГ (див. табл. 4.2).

У підгрупі парасимпатичної регуляції (ОГ-ПГ3) зберігався відносно «повільніший» ритм ЧСС, при цьому реєстрували максимальні значення параметрів ВСР – це SDNN; RMSSD; TP і найвищу HF-складову, тоді як співвідношення LF/HF наближалось до 1 (див. табл. 4.2).

Для пацієнтів із гуморально-метаболічним типом регуляції (ОГ-ПГ4) була характерна низька загальна потужність спектра й зниження автономної модуляції: SDNN, RMSSD, TP, низькі абсолютні значення LF та HF при одночасно високих SI та значному підвищенні IC більш ніж у півтори рази порівняно до значень загальної когорти ОГ (див. табл. 4.2).

Найбільш несприятливі зміни параметрів ВСР були виявлені у підгрупі зриву регуляції (ОГ-ПГ5) для яких була притаманна найвища ЧСС, що мала тенденцію до тахікардії, та найнижчий mRR (що пов'язано із скороченням фази діастолі серця, погіршенням процесів реполяризації та кровопостачання) поєднувалися з різким падінням показників ВСР (SDNN; RMSSD; в 5 разів меншою TP), мінімальною HF



та максимальним SI, який більш ніж у 2 рази перевищував значення ОГ, при високих значеннях IC і LF/HF 4 (див. табл. 4.2).

Аналіз показників VCP у чоловіків із ЛФР показав, що навіть у межах однорідної за клінічним статусом основної групи наявна виражена гетерогенність вегетативного забезпечення серцевого ритму, яка відображає різний рівень функціональних резервів та «ціну» адаптації. Звертає увагу, що підгрупи зі збалансованим і парасимпатичним типами характеризуються відносно сприятливими профілями: збереженням часових індексів (SDNN, RMSSD) і достатньою потужністю спектра (TP), а також відсутністю вираженого симпатичного домінування за LF/HF і нижчим стрес-індексом та індексом централізації. Такий комплекс показників узгоджується з більшою «гнучкістю» регуляції та кращою здатністю АНС забезпечувати адаптацію.

На противагу цьому, симпатичний тип у чоловіків ОГ ПГ2 поєднував тахікардію зі зменшенням загальної та короткочасної VCP і різким підвищенням LF/HF, що відображає переважання симпатичних впливів та одночасне пригнічення вагусної модуляції. Підвищений SI в цій підгрупі вказує на напруження регуляторних механізмів і зростання централізації контролю ритму.

Особливо показовими стали показники VCP підгрупи пацієнтів із гуморально-метаболічним типом, де при загальному зниженні TP та низьких абсолютних значеннях LF/HF-співвідношення, тобто «енергетично бідному» спектрі, одночасно фіксувалися високі SI та IC. Описані зміни відображають ситуацію, коли регуляція підтримується ціною значного напруження та більшою залежністю від повільніших, менш ефективних контурів (центральної/гуморальної), на тлі зменшення автономних резервів.

Нарешті, підгрупа зриву регуляції (ОГ-ПГ5) демонструє крайній варіант дезадаптації в якій відмічалися максимально висока ЧСС за мінімальних SDNN/RMSSD/TP і дуже низької HF у поєднанні з надмірним SI, що свідчить про різке виснаження парасимпатичної ланки та домінування стрес-реакцій із централізацією контролю ритму. Такий профіль VCP відповідає найбільш



несприятливому функціональному стану й може розглядатися як маркер високої «ціни» адаптації в межах ОГ із зниженням адаптаційних резервів.

4.3 Порівняльний аналіз ВСР пацієнтів основної групи з ЛФР із результатами контрольної групи

Порівняльний аналіз показників ВСР у чоловіків ОГ з ЛФР здійснювали з урахуванням типу вегетативної регуляції як одного з ключових чинників, що визначає індивідуальні особливості автономного контролю серцевого ритму. З огляду на те, що вихідний вегетативний тонус і характер регуляторних реакцій можуть істотно варіювати між особами та впливати на часові й спектральні параметри ВСР, обстежених ОГ було в подальшому стратифіковано на підгрупи відповідно до встановленого типу вегетативної регуляції. Надалі для коректного зіставлення було сформовано відповідні підгрупи в контрольній групі, підібрані за аналогічним типом вегетативного функціонування.

Такий дизайн порівняння забезпечив можливість оцінити відмінності показників ВСР, що зумовлені саме наявністю ЛФР, а не природною міжіндивідуальною різницею в автономній регуляції. Водночас підхід «підгрупа ОГ - відповідна підгрупа КГ» дав змогу детальніше проаналізувати, чи супроводжується ЛФР змінами загальної варіабельності, парасимпатичних та симпатичних компонентів спектра, а також індексів регуляторного напруження в межах однакового типу вегетативної регуляції. Отримані результати дозволяють розглядати ВСР як інформативний функціональний маркер стану адаптаційно-регуляторних систем у чоловіків із ЛФР та уточнюють характер автономних порушень у порівнянні з умовно здоровими особами при зіставних вихідних регуляторних характеристиках.

Безпосередньо після проведення комплексного обстеження пацієнтів та проведення ВСР результати в ОГ пацієнтів із ЛФР та в КГ чоловіків оцінювалися масивом даних покогортно без розподілу на підгрупи (п. 4.3.1).

В результаті аналізу були зафіксовані суттєві відмінності у структурі типів регуляції ВСР як в КГ так і ОГ, що показали необхідність розподілити групи



пацієнтів на підгрупи залежно від типу вегетативної регуляції з метою стратифікації пацієнтів за провідним механізмом автономного контролю серцевого ритму та подальшого коректного порівняння показників ВСР у межах клінічно-функціональної неоднорідної вибірки (пп. 4.3.2-4.3.6).

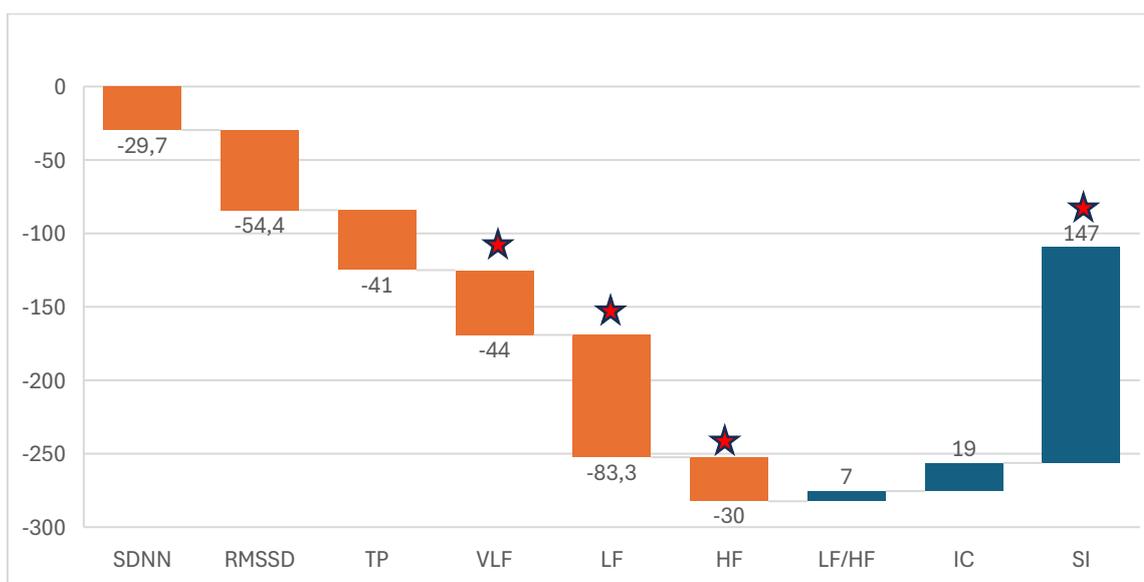
Такий підхід дозволив врахувати індивідуальні відмінності у домінуванні симпатичного, парасимпатичного або гуморально-метаболічного контуру, а також виявити та виділити пацієнтів із ознаками виснаження регуляторних систем, що відображає різний рівень адаптаційних резервів та підтверджує доцільність стратифікації, оскільки вона дає змогу аналізувати ВСР з урахуванням різних адаптаційних стратегій та рівня напруження регуляторних механізмів.

4.3.1 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР від показників групи контролю

За даними порівняльного аналізу показників ВСР між ОГ та КГ встановлено статистично значущі відмінності як у часових, так і в спектральних параметрах, що відображають особливості автономної регуляції серцевої діяльності у чоловіків із ЛФР. Так за результатами аналізу показника середньої ЧСС (уд/хв) було виявлено, що у пацієнтів з ЛФР вона була достовірно вищою, ніж у умовно здорових чоловіків, різниця між групами була статистично значущою ($t=3,68$; $df=153$; $p=0,00032$; $p<0,001$). Підвищення ЧСС супроводжувалося зниженням загальної варіабельності та маркерів вагусної активності. Достовірне зменшення mRR в ОГ порівняно з КГ стало додатковим свідченням зростання ЧСС у пацієнтів із ЛФР і відобразило активацію стрес-реалізуючих механізмів або підвищений загальний рівень симпатичного тону/центральної регуляторної напруги (див. табл. 4.1 та 4.2).

Показник SDNN, який характеризує загальну варіабельність та сумарний вплив багатьох ланок регуляції, був значуще нижчим в ОГ відносно КГ ($p<0,0001$). Аналогічно RMSSD, що асоціюється переважно з парасимпатичною (вагусною) активністю та короткочасними коливаннями ритму, також був нижчим у пацієнтів із ЛФР порівняно з КГ ($p<0,0001$). З клініко-фізіологічної точки зору одночасне

зниження SDNN і RMSSD у чоловіків з ЛФР може свідчити про виснаження адаптаційних резервів і зменшення вагусного «буфера», який у нормі забезпечує гнучку реакцію серцевого ритму на внутрішні та зовнішні стимули. Такий профіль ВСР часто інтерпретується як менш ефективна автономна адаптація, що потенційно підвищує «вартість» компенсації при хронічному симптомному навантаженні (рис. 4.1).



Примітки: 1. (★) – достовірна різниця показників ОГ пацієнтів з ЛФР (двобічний t-тест: Student при $p(\chi^2) \geq 0,05$; Welch при $p(\chi^2) < 0,05$) відносно відповідних показників КГ. 2. (■) – збільшення показнику. 3. (■) – зменшення показнику.

Рисунок 4.1 – Відсоткові коливання показників варіабельності серцевого ритму у чоловіків основної групи з ЛФР порівняно із значеннями групи контролю прийнятих за 100 %.

Спектральний домен у пацієнтів ОГ показав зниження абсолютної потужності регуляторних впливів, було виявлено достовірне зниження загальної потужності спектра TP порівняно з КГ ($p=0,00064$), що узгоджується з результатами часового домену та підкреслює, що у пацієнтів із ЛФР має місце загальне зменшення «енергетики» коливань ритму (тобто зниження сумарної активності автономних регуляторних контурів). Також в ОГ порівняно до КГ були достовірно



нижчими VLF ($p=0,00037$) та LF ($p=0,00011$). Зменшення VLF відображає порушення повільних нейрогуморальних та центральних механізмів регуляції, а зниження LF демонструє ослаблення барорефлекторних/вазомоторних компонентів регуляції (у абсолютних значеннях). При цьому HF у пацієнтів із ЛФР не демонстрував статистично значущої різниці ($p=0,1650$), хоча напрям зміни був у бік нижчих значень в ОГ. Важливим виявився факт, що співвідношення LF/HF не відрізнялося між групами ($p=0,7721$). Тобто у пацієнтів ОГ на тлі зменшення абсолютної потужності спектральних компонентів відбувалася редукція загальної регуляторної активності (зниження «амплітуди» автономних впливів), а не домінування однієї ланки АНС над іншою.

Порівняння результатів інтегральних індексів показало зростання напруження регуляторних систем. Найбільш виразною відмінністю індексних показників було суттєве достовірне збільшення SI в ОГ порівняно з КГ ($p<0,0001$) (див. рис. 4.1), що зазвичай трактують як ознаку зростання централізації керування серцевим ритмом, посилення «жорсткості» регуляції та мобілізації регуляторних систем у відповідь на хронічне навантаження. В умовах ЛФР такими тригерами можуть виступати персистуючі симптоми (дискомфорт, покашлювання, першіння, потреба «прочистити горло», порушення сну), емоційний дистрес, а також рефлекторні впливи з боку ВДШ.

Показник IC між групами достовірно не відрізнявся ($p=0,3338$), що може свідчити про те, що за умов ЛФР ключовою характеристикою є загальне зниження ВСР та підвищення напруження, тоді як певні інтегральні співвідношення/похідні індекси можуть залишатися відносно стабільними або бути менш чутливими до міжгрупових відмінностей у даній вибірці.

Таким чином узагальнений патерн ВСР у когорті пацієнтів ОГ з ЛФР можна описати як поєднання зниженої загальної варіабельності (SDNN зниження, TP зниження), вагус-асоційованих показників у часовому домені (RMSSD зниження), абсолютної спектральної потужності повільних і середньочастотних компонентів (VLF зниження, LF зниження) на тлі підвищення SI при відсутності різниці LF/HF. Такий комплекс змін узгоджується з концепцією хронічного регуляторного стресу

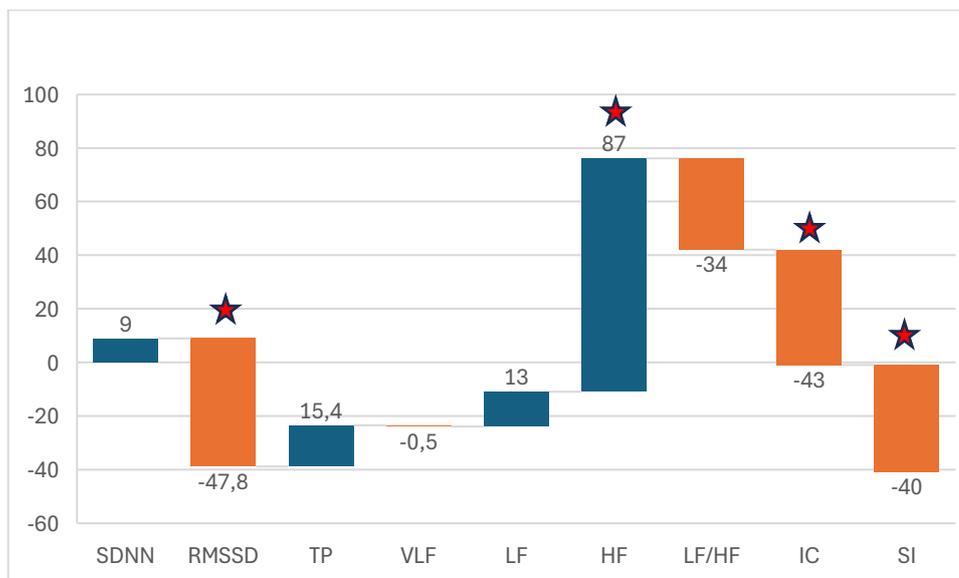


та зменшення автономної гнучкості вегетативної нервової регуляції. У пацієнтів із ЛФР це може бути пов'язано з кількома взаємодіючими чинниками: тривале симптомне навантаження, можливі порушення сну, підвищена соматична настороженість, а також рефлекторні взаємозв'язки між ВДШ та кардіореспіраторною регуляцією. Важливо підкреслити, що незмінність LF/HF не заперечує наявності автономних порушень, а вказує, що вони проявляються переважно як «загальна редукція» автономних коливань, а не як чистий дисбаланс у бік симпатки чи парасимпатки за простим співвідношенням.

4.3.2 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із збалансованим типом регуляції від показників відповідної групи контролю

У підгрупах зі збалансованим функціонуванням відділів АНС порівнювали показники ВСР у пацієнтів з ЛФР (ОГ-ПГ1) та умовно здорових чоловіків (КГ-ПГ1). За даними аналізу, у ОГ спостерігалася тенденція до вищої ЧСС ($p=0,071$), що узгоджується з напрямком помірної симпатикотонічної активації, хоча відмінність не досягла статистичної значущості. Показник mRR у ОГ був статистично значуще нижчим порівняно з КГ-ПГ1 ($p=0,041$), що відображає скорочення середньої тривалості RR-інтервалів і підтверджує тенденцію до відносного підвищення частоти серцевих скорочень у хворих на ЛФР навіть у межах «збалансованого» типу регуляції (див. табл. 4.1 та 4.2).

Серед часових показників вагус-опосередкованої модуляції RMSSD у ОГ-ПГ1 був значуще нижчим проти КГ-ПГ1 ($p=0,039$, тест Вельча), що свідчить про зниження короточасних високочастотних коливань RR-інтервалів (парасимпатичної активності) у пацієнтів з ЛФР. Натомість SDNN статистично значуще не відрізнявся, що може вказувати на відносне збереження загальної варіабельності при більш «тонких» змінах швидких компонентів регуляції (рис. 4.2).



Примітки: 1. (★) – достовірна різниця показників ОГ-ПГ1 пацієнтів з ЛФР (двобічний t-тест: Student при $p(\chi^2) \geq 0,05$; Welch при $p(\chi^2) < 0,05$) відносно відповідних показників КГ-ПГ1. 2. (■) – збільшення показнику. 3. (■) – зменшення показнику.

Рисунок 4.2 – Відсоткові коливання показників варіабельності серцевого ритму у чоловіків основної групи з ЛФР із збалансованим типом регуляції порівняно до значень відповідної підгрупи контролю прийнятих за 100 %.

У спектральному аналізі загальна потужність спектра (TP) не відрізнялась між групами ($p=0,262$), як і компоненти VLF ($p=0,826$) та LF ($p=0,519$). Водночас компонент HF у ОГ-ПГ1 мав тенденцію до нижчих значень порівняно з КГ, проте різниця була на межі статистичної значущості ($p=0,065$; тест Вельча), що додатково підтримує припущення про ослаблення парасимпатичного впливу у хворих на ЛФР.

Співвідношення LF/HF у ОГ-ПГ1 було вищим порівняно з КГ-ПГ1, однак статистично значущої різниці не отримано ($p=0,168$). Це може означати, що у підгрупі із «збалансованим» типом регуляції зсув симпато-вагального балансу має переважно тенденційний характер і суттєво варіює між індивідами.

SI у ОГ-ПГ1 був статистично значуще вищим порівняно з КГ-ПГ1 ($p=0,042$; тест Вельча), що відображає більшу централізацію/напруження регуляторних



механізмів та відносне переважання симпатичних впливів. Показник ІС суттєво не різнився ($p=0,155$).

Узагальнюючи можна сформулювати проміжні висновки, що навіть у підгрупі зі збалансованим функціонуванням ВНС пацієнти з ЛФР демонструють ознаки менш вираженої вагусної модуляції (нижчий RMSSD, тенденція до нижчого HF) та вищого регуляторного напруження (підвищений SI), що може розглядатися як прояв стрес-реактивності та вегетативної дисрегуляції на тлі ЛФР, не завжди помітної за інтегральними показниками (SDNN, TP).

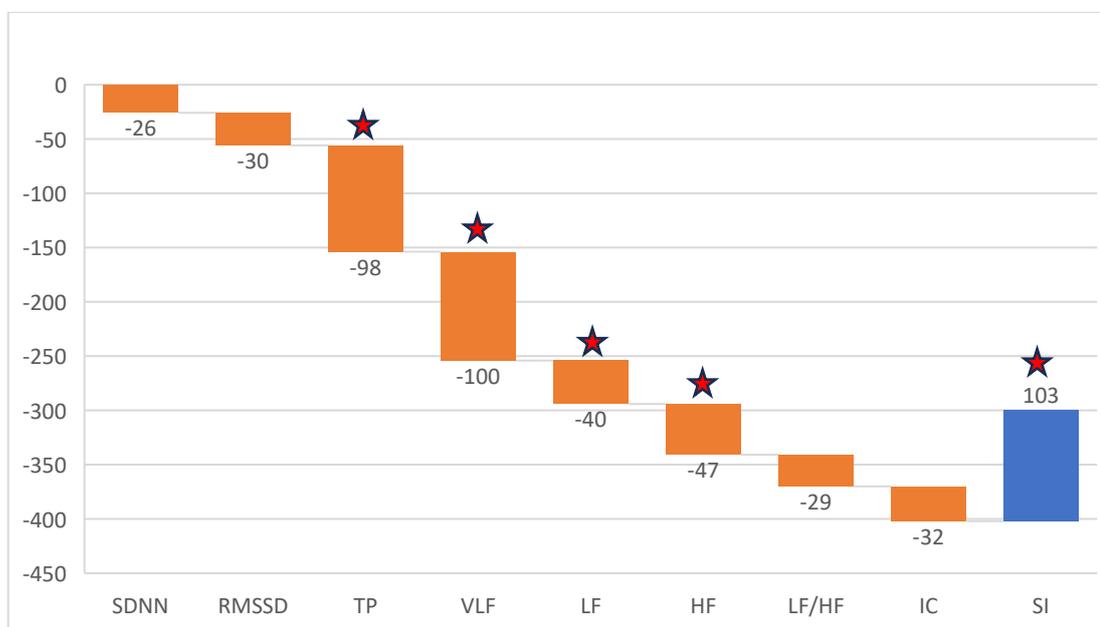
4.3.3 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із симпатичним типом регуляції від показників відповідної групи контролю

Порівняння ВСР у підгрупах пацієнтів із симпатикотонією продемонструвало, що в ОГ-ПГ2 показники, які характеризують ЧСС і загальну варіабельність, відрізнялися від КГ-ПГ2 статистично значуще. Зокрема, у пацієнтів ОГ-ПГ2 відмічене вищу ЧСС ($p=0,042$) та нижчий mRR ($p=0,002$), що свідчить про переважання симпатичного впливу на синусовий вузол у цій підгрупі (див. табл. 4.1 та 4.2).

Показники часової ВСР у ОГ-ПГ2 були достовірно зниженими: SDNN ($p<0,001$) та RMSSD ($p<0,001$) порівняно з КГ-ПГ2, що відображає зменшення загальної варіабельності та ослаблення короткочасних (переважно вагус-залежних) коливань серцевого ритму (рис. 4.3).

За даними спектрального аналізу у ОГ-ПГ2 виявлено значуще нижчі значення загальної потужності спектра TP ($p<0,001$) та його складових VLF ($p<0,001$), LF ($p<0,001$) і HF ($p<0,01$). Водночас LF/HF та ІС між групами статистично значуще не відрізнялися ($p>0,05$), що може відображати істотну індивідуальну варіабельність цих відносних/інтегральних показників у межах симпатикотонічного типу регуляції (див. рис. 4.3).

Найбільш виразною відмінністю між групами було підвищення SI у ОГ-ПГ2 ($p < 0,001$), що вказує на підвищене напруження регуляторних механізмів і тенденцію до централізації автономного контролю серцевого ритму (див. рис. 4.3).



Примітки: 1. (★) – достовірна різниця показників ОГ-ПГ2 пацієнтів з ЛФР (двобічний t-тест: Student при $p(\chi^2) \geq 0,05$; Welch при $p(\chi^2) < 0,05$) відносно відповідних показників КГ-ПГ2. 2. (■) – збільшення показнику. 3. (■) – зменшення показнику.

Рисунок 4.3 – Відсоткові коливання показників варіабельності серцевого ритму у чоловіків основної групи з ЛФР із симпатичним типом регуляції порівняно до значень відповідної підгрупи контролю прийнятих за 100 %.

Отримані результати свідчать, що навіть за умови віднесення обох підгруп до симпатикотонічного типу регуляції, у ОГ-ПГ2 спостерігається більш виражене «збіднення» ВСР порівняно з КГ-ПГ2. Поєднання вищої ЧСС, зниження mRR, істотного падіння SDNN і RMSSD та зменшення TP з його спектральними компонентами узгоджується з уявленнями про стан, що характеризується підвищеним симпатичним тонусом, ослабленням вагусної модуляції та зниженням адаптаційних резервів автономної регуляції.



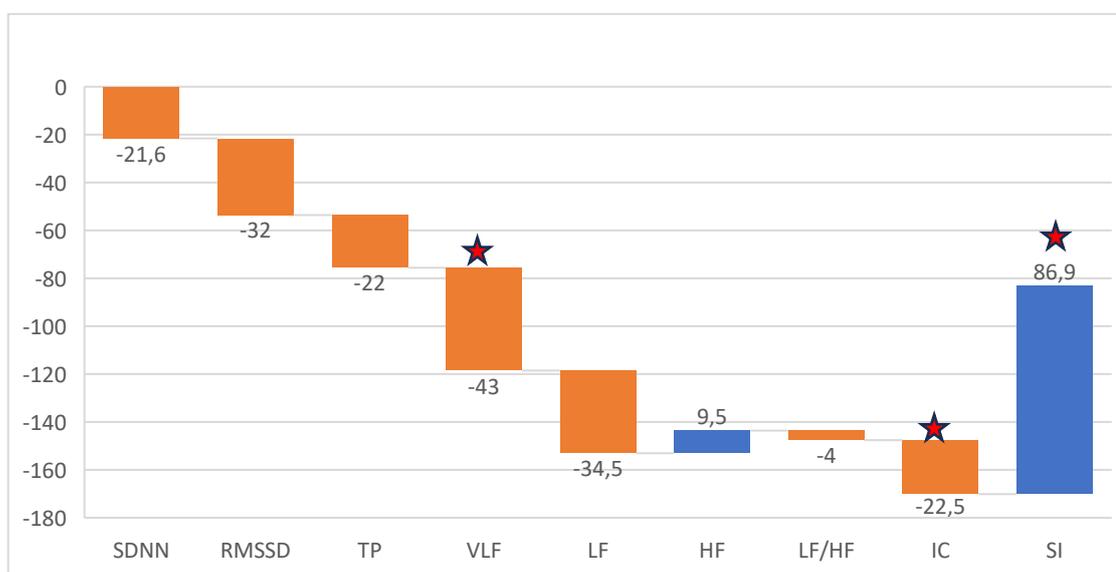
Важливим є те, що у ОГ-ПГ2 одночасно з редукцією часових і спектральних параметрів відмічене суттєве підвищення SI, що може трактуватися як прояв підвищеного регуляторного напруження, коли підтримання гемодинамічної стабільності відбувається «ціною» зменшення варіабельності та більшої централізації контролю. Такий профіль є типовим для станів хронічного стрес-навантаження або тривалої симпатичної активації та може мати клінічну значущість як маркер зниження функціональної гнучкості кардіореспіраторної взаємодії.

Відсутність статистично значущих відмінностей за LF/HF та IC при одночасно значущих змінах абсолютних (TP, VLF, LF, HF) і часових (SDNN, RMSSD) показників може бути зумовлена тим, що розрахункові індекси чутливі до коливань обох компонентів одночасно і в умовах зниження загальної потужності спектра не завжди відображають різницю між групами так чітко, як абсолютні значення та SI. Відповідно, для характеристики симпатикотонічного профілю в представленій вибірці найбільш інформативними виявилися SDNN, RMSSD, TP та SI.

4.3.4 Специфіка відмінностей параметрів VCP у пацієнтів основної групи з ЛФР із парасимпатичним типом регуляції від показників відповідної групи контролю

Оцінка показників центральної гемодинаміки та часових характеристик VCP у пацієнтів основної групи із парасимпатичним типом регуляції (ОГ-ПГ3) показала, що значення ЧСС та середнього інтервалу RR (mRR) були практично тотожними до відповідних значень у КГ-ПГ3 ($p > 0,05$). Відсутність міжгрупових розбіжностей за ЧСС і mRR у межах парасимпатичного типу є очікуваною: при домінуванні вагусних впливів базові хронотропні показники зазвичай стабілізуються, а їх варіабельність більше визначається індивідуальними особливостями та ситуативними факторами, ніж самим фактом наявності рефлюкс-асоційованої патології (див. табл. 4.1 та 4.2).

Часові індекси ВСР, що відображають загальну варіабельність і короткострокову вагус-залежну модуляцію, у пацієнтів ОГ-ПГЗ мали тенденцію до нижчих значень відносно КГ-ПГЗ, однак статистично значущих відмінностей не виявлено: SDNN ($p=0,343$), RMSSD ($p=0,201$). Така картина може свідчити, що навіть за умов переважання парасимпатичної регуляції у пацієнтів з ЛФР зберігаються ознаки відносного «згладжування» варіабельності (менша загальна потужність коливань і нижча інтенсивність короткострокових змін) (рис. 4.4).



Примітки: 1. (★) – достовірна різниця показників ОГ-ПГЗ пацієнтів з ЛФР (двобічний t-тест: Student при $p(\chi^2) \geq 0,05$; Welch при $p(\chi^2) < 0,05$) відносно відповідних показників КГ-ПГЗ. 2. (■) – збільшення показнику. 3. (■) – зменшення показнику.

Рисунок 4.4 – Відсоткові коливання показників варіабельності серцевого ритму у чоловіків основної групи з ЛФР із парасимпатичним типом регуляції порівняно до значень відповідної підгрупи контролю прийнятих за 100 %.

У спектральній області загальна потужність спектра (TP) у пацієнтів ОГ-ПГЗ була дещо нижчою порівняно з КГ-ПГЗ, але різниця також не була значущою ($p=0,585$). Аналогічно, для VLF та LF спостерігалася тенденція до менших значень в ОГ-ПГЗ, проте без статистично значущих відмінностей ($p=0,161$ і $p=0,199$ відповідно). У цілому це може відображати загальну «меншу енергетичність»



коливальних процесів регуляції в ОГ-ПГЗ, але з великою міжіндивідуальною варіабельністю, що підтверджується значними стандартними відхиленнями (див. рис. 4.4).

Потужність високочастотного компонента (HF), який найбільшою мірою асоціюють із вагусною активністю та респіраторним синусовим аритмічним компонентом, у ОГ-ПГЗ була вищою за середнім значенням порівняно з КГ-ПГЗ, однак різниця не досягла значущості ($p=0,530$) (див. рис. 4.4). Показник LF/HF у межах підгруп із парасимпатичним типом регуляції не відрізнявся між групами, що підтверджує порівнянну «структуру» симпато-вагального співвідношення в умовах парасимпатичного домінування. Тобто, при стратифікації за типом регуляції саме співвідношення повільних і швидких хвиль не демонструє ефекту ЛФР як самостійного чинника, а відмінності, якщо вони виникають, можуть проявлятися в інших інтегральних індексах.

Найбільш показовим результатом у ОГ-ПГЗ стала наявність статистично значущої різниці за індексом ІС: у пацієнтів з ЛФР він був нижчим порівняно з умовно здоровими особами ($p=0,045$) (див. рис.4.4). Зниження ІС в ОГ-ПГЗ за умов парасимпатичного типу може вказувати на відмінності інтегрального «контуру» регуляції, тобто на інший характер узгодження центральних та автономних механізмів контролю серцевого ритму. Навіть коли загальна спрямованість регуляції є вагус-домінантною, у пацієнтів з ЛФР можуть існувати додаткові рефлекторні або нейровегетативні впливи (вісцero-вісцеральні рефлексії, подразнення слизової гортаноглотки, дискомфорт, кашель, прочищення горла, порушення сну), що змінюють баланс між «автоматичними» і «центрально керованими» компонентами регуляції та відображаються саме в інтегральних індексах.

SI у ОГ-ПГЗ мав тенденцію до вищих значень порівняно з КГ-ПГЗ, однак статистично значущої різниці не досяг ($p=0,077$) (див. рис. 4.4). Відсутність статистичної значущості при $p=0,077$ можна розцінювати як прикордонний ефект, який за більшої чисельності підгрупи або при додатковому контролі коваріат (вік,



ІМТ, тривожність, сон, рівень симптомів ЛФР) потенційно міг би проявитися чіткіше.

Таким чином, у підгрупі з парасимпатичним домінуванням (ОГ-ПГ3) базові часові та більшість спектральних показників ВСР порівняно до відповідної групи контролю (КГ-ПГ3) істотно не різнилися, що свідчить про відносну функціональну «стабільність» вагус-орієнтованого типу регуляції незалежно від наявності ЛФР. Водночас статистично значуще зниження ІС у пацієнтів ОГ-ПГ3 та тенденція до підвищення SI демонструють, що ЛФР може асоціюватися не стільки зі зміною «напрямку» автономного балансу, скільки з модифікацією інтегральних механізмів регуляції та варіативністю індивідуальних реакцій у межах одного типу вегетативного забезпечення.

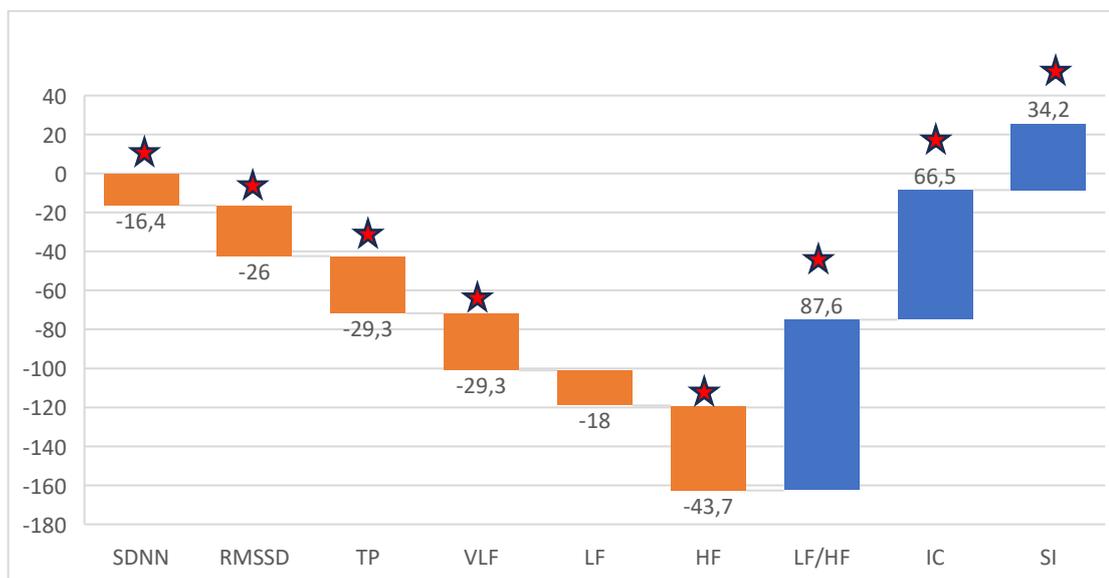
4.3.5 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із гуморально-метаболічним типом регуляції від показників відповідної групи контролю

У пацієнтів основної групи підгрупі 4, що характеризувалася переважанням гуморально-метаболічних механізмів регуляції ВНС, порівняння показників ВСР між чоловіками з ЛФР (ОГ-ПГ4, n=16) та контрольної групи (КГ-ПГ4, n=9) виявило цілу низку відмінностей у часових та спектральних показниках ВСР (див. табл. 4.1 та 4.2). Так показники ЧСС та mRR між групами статистично значущо не відрізнялися - це свідчило, що відсутність відмінностей між групами не зумовлені лише змінами ритмики роботи серця.

Водночас у пацієнтів з ЛФР ОГ-ПГ4 зафіксовано зниження загальної варіабельності ритму: показники SDNN (p=0,023) та RMSSD (маркер короткочасних коливань і вагусної активності, p=0,022) були статистично нижчим порівняно з КГ-ПГ4 (рис.4,5). Таке поєднання (зниження SDNN та зниження RMSSD) узгоджується зі зменшенням адаптаційного резерву автономної регуляції та ослабленням парасимпатичної модуляції у пацієнтів із ЛФР навіть у межах «гуморально-метаболічного» типу.



Спектральний аналіз додатково підтвердив зниження сумарної потужності регуляторних впливів: ТР в ОГ була достовірно нижчою ($p=0,0188$). Зниження торкалося і VLF-компоненти ($p=0,0394$) (див. рис. 4.5), яка традиційно розглядається як відображення повільних гуморально-метаболических та терморегуляторних впливів. Отже, у пацієнтів з ЛФР у ОГ-ПГ4 простежується не «посилення», а радше відносне виснаження потужності повільних регуляторних механізмів на тлі загального падіння ТР.



Примітки: 1. (★) – достовірна різниця показників ОГ-ПГ4 пацієнтів з ЛФР (двобічний t-тест: Student при $p(\chi^2) \geq 0,05$; Welch при $p(\chi^2) < 0,05$) відносно відповідних показників КГ-ПГ4. 2. (■) – збільшення показнику. 3. (■) – зменшення показнику.

Рисунок 4.5 – Відсоткові коливання показників варіабельності серцевого ритму у чоловіків основної групи з ЛФР із гуморально-метаболическим типом регуляції порівняно до значень відповідної підгрупи контролю прийнятих за 100 %.

Показники LF, HF, співвідношення LF/HF показали зниження, а інтегральні індекси IC і SI навпаки ставали суттєво вищими ($p > 0,05$). Це можна інтерпретувати як те, що в межах ПГ4 ключова відмінність між ЛФР та контролем полягає не стільки у «перерозподілі» симпато-вагального балансу за LF/HF, скільки у



загальному зниженні потужності варіабельності та ослабленні короточасних вагусних коливань (RMSSD) при збереженні співвідношень компонент спектра.

4.3.6 Специфіка відмінностей параметрів ВСР у пацієнтів основної групи з ЛФР із зривом регуляції від показників пацієнтів з ЛФР інших підгруп

Поява ознаки «зрив регуляції» при аналізі ВСР у пацієнтів із ЛФР необхідно розглядати як серйозний клінічний маркер, що свідчить про глибоке виснаження адаптаційних ресурсів організму. В цьому стані механізми саморегуляції більше не можуть підтримувати гомеостаз, а при графічній реєстрації серцевого ритму та цифровій її інтерпретації відмічається різке зниження TP, можливі парадоксальні реакції у вигляді відсутності адекватної відповіді серцевого ритму на дихання або зміну положення тіла, частіше спостерігається надмірна централізація управління коли вищий рівень регуляції (кора головного мозку, гіпоталамус) повністю забирає на себе контроль, оскільки автономна система (блукаючий нерв) не справляється. Фактично причиною зриву регуляції стає висока ціна адаптації, при цьому навіть якщо симптоми ЛФР (кашель, відчуття клубка в горлі) здаються помірними, організм витрачає надмірні ресурси на боротьбу з ними, що виснажує адаптаційні можливості та ресурси

В стані «зриву регуляції» спостерігається астенізація, коли пацієнт відчуває сильну втому, порушення сну та емоційну лабільність. «Зрив регуляції» суттєво підвищує ймовірність формування інших соматичних ускладнень та хвороб із розвитком порушення ритму серця, артеріальної гіпертензії та подальшого прогресування самого рефлюксу через поганий контроль моторики стравоходу.

У 12 пацієнтів з основної групи (ОГ-ПГ5) за результатами ВСР був виявлений «зрив регуляції». Особливістю показників центральної гемодинаміки та часових характеристик стало суттєве збільшення ЧСС становила, що поєднувалося зі зниженням середнього інтервалу mRR. Показники загальної варіабельності ритму SDNN та короточасної (вагус-опосередкованої) активності RMSSD були низькими, що узгоджується з істотним пригніченням HRV у пацієнтів цієї підгрупи. Спектральні характеристики також відображали низьку потужність коливань,



показники TP, HF, LF були найнижчими, порівняно із відповідними показниками інших підгруп. На відміну високі значення співвідношення LF/HF та SI, які були найвищими, вказують на різко напружену централізовану регуляцію та переважання симпатичних впливів при виснаженні адаптаційних резервів, що відповідає клінічній характеристиці підгрупи як варіанта зі «зривом» автономної регуляції (див. табл. 4.2)..

Відповідно у пацієнтів ОГ-ПГ5, що характеризувалася «зривом» вегетативної регуляції, профіль ВСР відображав поєднання тахікардії та різкого зниження загальної ВСР. При цьому підвищена ЧСС і скорочення середнього кардіоінтервалу mRR свідчать про домінування симпатикотонічних впливів та зниження вагусного контролю, що типово для станів високої функціональної напруги та недостатньої автономної адаптації. Ключовою ознакою цієї підгрупи стали низькі значення SDNN та RMSSD, що вказує на пригнічення сумарної (інтегральної) варіабельності та зниження адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи. Одночасне падіння RMSSD, як чутливого маркера парасимпатичної (вагус-опосередкованої) активності, підтверджує дефіцит швидких регуляторних механізмів і недостатність відновлювальних процесів. У клініко-фізіологічній інтерпретації це відповідає виснаженню буферної ролі парасимпатичної ланки та втраті гнучкості регуляції, що є характерним для «зриву» вегетативного забезпечення.

Необхідно звернути увагу на спектральні показники, які демонструють зниження енергетики ритму – виявлена найнижча сумарна потужність (TP). Особливо показовим виявився низький рівень HF - компонента, яка відображає дихальну синусову аритмію і вагусні впливи. На цьому тлі LF і VLF не формують «здорового» балансу, а скоріше вказують на перерозподіл регуляції у бік повільніших і менш ефективних контурів контролю. Високе співвідношення LF/HF у поєднанні зі зниженим HF є типовою ознакою переваги симпатичної активності та вагусної недостатності, що патофізіологічно підсилює тахікардію, стабілізує ритм у «ригідному» режимі та обмежує адаптивні можливості. Додатково, різке підвищення SI та значне зростання IC відображають централізацію керування серцевим ритмом і напруження регуляторних систем, що означає перехід від



гнучкої автономної регуляції до «жорсткішого» централізованого контролю, який виникає у відповідь на тривале або надмірне навантаження і супроводжується виснаженням резервів. Високі значення SI вказують на збільшення внеску гуморально-симпатичних механізмів і обмеження вагусного противагусного впливу; підвищений IC показник домінування центральних контурів та дисбаланс автономної взаємодії.

Таким чином, отриманий комплекс змін у пацієнтів ОГ-ПГ5 формує патерн ознак «зриву регуляції» при ЛФР, який складається з тахікардії, низьких SDNN/RMSSD і TP, пригнічення HF при зростанні LF/HF, підвищення SI та IC, що узгоджується з фенотипом вираженої симпатикотонії з парасимпатичною недостатністю та ознаками регуляторного виснаження. Для пацієнтів з ЛФР така автономна дисфункція може мати клінічне значення, оскільки вегетативний дисбаланс здатен підтримувати хронічний стрес-реактивний фон, впливати на тонус ВСС, чутливість слизової та модулювати сприйняття симптомів. Відповідно, саме ОГ-ПГ5 може розглядатися як найбільш «несприятливий» варіант вегетативного забезпечення в межах ОГ, де регуляторні механізми функціонують у режимі виснаження, що потребує окремого клінічного акценту та, ймовірно, цілеспрямованої корекції автономного дисбалансу.

4.4 Біохімічні показники слини у хворих з ларингофарингеальним рефлюксом

Беззаперечливий факт, що і сьогодні ЛФР має діагностичну складність обстежень і їхні обмеження, через що результати кожного з них необхідно інтегрувати сумісно з визначенням функціонального стану організму та біомаркерами слини в межах мультипараметричної діагностичної стратегії. Виявилось, що більшість науковців, які займаються вивченням проблеми ЛФР наполегливо працюють над діагностичними алгоритмами, які, окрім стандартних діагностичних заходів: валідованих опитувальників RSI, RSS-12, стандартизованої ендоскопічної оцінки RSA інтегрують ВСП з визначенням параметрів вегетативного балансу й нейрогуморальної регуляції та біохімічний профіль слини. Найбільш



інформативними виявилися дослідження кислотності (рН), показників системи NO (стабільний метаболіт NO_2^- та вміст NO-синтаз (NOS)) і маркерів оксидативного стресу (пул тіолових $-\text{SH}$ груп і білкові карбоніли за DNPH-методом АФГ та КФГ, що розглядаються перспективними інструментами для підвищення діагностичної точності та фенотип-орієнтованої стратифікації пацієнтів із ЛФР.

Аналіз біохімічних показників чоловіків КГ показав відсутність статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) між підгрупами в залежності від типу вегетативної регуляції за показниками ВСР, тому результати пацієнтів окремих підгруп КГ-ПГ1-4 було об'єднано й сформовано в одну групу результатів КГ. На відміну в пацієнтів ОГ з ЛФР було зафіксовані та статистично доведені значущі міжпідгрупові відмінності ($p < 0,05$) в біохімічних параметрах слини, тож їх аналіз надалі проводили окремо в межах кожної підгрупи (ОГ-ПГ1-5).

4.4.1 Особливості змін кислотно-лужної експозиції слизової та буферних властивостей слини пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом

Визначення рН слини у пацієнтів із ЛФР має важливе діагностичне та прогностичне значення, оскільки слина є першим бар'єром на шляху рефлюктату. Її кислотні коливання надають можливість оцінити безпосередньо агресивність рефлюктату та його характер. Так кислий рефлюкс частіше вказує на потрапляння соляної кислоти, тоді як лужний (дуоденогастральний) рефлюкс може свідчити про наявність жовчних кислот, що також є агресивним фактором для слизової оболонки глотки. Важливим значенням проведеного тесту є оцінка стану місцевого антиоксидантного захисту. Відомо, що рН слини корелює з нітрозативним стресом, а його зміна рН впливає на активність ферментів. При певних значеннях рН активується NO-синтаза, що призводить до надмірного утворення оксиду азоту, який у високих концентраціях стає токсичним (спричиняє пошкодження білків та клітин слизової). рН слини також розглядається, як маркер виснаження буферних властивостей.

Визначення коливань рН слини надає можливість встановити «біохімічний фенотип» пацієнта. Окремо виділяють парасимпатичний тип, який



супроводжується більш вираженими змінами рН, що вказує на вищу метаболічну активність та інтенсивнішу реакцію на запалення, та симпатичний тип, який демонструє менш виражені коливання рН, але швидше призводить до сухості слизової (ксеростомії), що посилює пошкодження від рефлюксу.

Порівняльний аналіз рН слини показав його підвищення при ЛФР на тлі значних внутрішньогрупових відмін, що відображають вагосимпатичний баланс (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Рівні рН слини пацієнтів контрольної групи та пацієнтів основної групи із ЛФР по підгрупах в залежності від типу вегетативної регуляції ($M \pm \sigma$; p)

Групи (підгрупи) пацієнтів	рН слини
Контрольна, n=64	$6,62 \pm 0,03$
Основна, n=91	$7,09 \pm 0,08^1$
Збалансована, ОГ-ПГ1, n=15	$6,67 \pm 0,04^2$
Симпатична регуляція, ОГ-ПГ2, n=26	$6,16 \pm 0,02^{1,2,3}$
Парасимпатична регуляція, ОГ-ПГ3, n=22	$7,81 \pm 0,06^{1,2,3,4}$
Гуморально-метаболічна регуляція, ОГ-ПГ4, n=16	$7,93 \pm 0,08^{1,2,3,4}$
Зрив регуляції, ОГ-ПГ5, n=12	$7,22 \pm 0,2^{1,4,5}$

Примітка 1. (¹) – достовірна різниця показників пацієнтів ОГ та ОГ-ПГ1-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) відносно відповідних показників КГ.

Примітка 2. (²) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ1-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ1.

Примітка 3. (³) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ ПГ2-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ1.

Примітка 4. (⁴) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ3-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ2.

Примітка 5. (⁵) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ4-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ3.

Примітка 6. (⁶) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ5 підгрупи ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ4.

У ОГ-ПГ1 із збалансованим типом вегетативної регуляції значення рН залишалися близькими до контрольних, без суттєвих відхилень. У пацієнтів ОГ-ПГ2 в яких домінувала симпатична регуляція спостерігалися найнижчі значення



pH, достовірно менші за результати КГ та інші підгрупи, що свідчить про ацидифікацію слини, як наслідок стресорної симпатикотонії, ймовірно через зниження слиновиділення або буферної ємності. Для чоловіків із ЛФР ОГ-ПГ3 із парасимпатичним типом регуляції був характерний виражений лужний зсув, а у ОГ-ПГ4 з гуморально-метаболическими механізмами була відмічена максимальна лужна реакція, що свідчить про активацію секреторно-бікарбонатного буфера. У пацієнтів ОГ-ПГ5 в яких був встановлений «зрив регуляції» значення pH займали проміжну позицію між лужними та кислими варіантами (див. табл. 4.3).

Отримані дані показали, що профіль pH слини при ЛФР є гетерогенним і чітко залежить від типу вегетативної регуляції – симпатикотонія асоціюється з ацидифікацією, тоді як парасимпатичний і гуморально-метаболический типи зі вираженим лужним зсувом (максимум у ОГ-ПГ4) (див. табл. 4.3), тож pH слини може слугувати чутливим фенотиповим індикатором вегетативного стану та компенсаторних механізмів у пацієнтів із ЛФР.

4.4.2 Особливості параметрів системи монооксиду азоту в слині пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом

Необхідність дослідження стану та активності системи монооксиду азоту в слині у пацієнтів із ЛФР через призму вегетативної регуляції обумовлена тим, що NO є універсальним посередником, який одночасно керує і тонусом стравохідних сфінктерів, і місцевим захистом слизової оболонки. Доведено, що монооксид азоту синтезується під впливом вегетативних стимулів, а блукаючий нерв безпосередньо використовує NO як неадренергічний-нехолінергічний медіатор для розслаблення НСС [169]. В свою чергу вегетативний дисбаланс провокує надлишок NO, що веде до патологічного розслаблення сфінктерів і виникнення рефлюксу.

Вагомим аргументом є встановлений факт, що у нормі NO підтримує мікроциркуляцію в слизовій оболонці глотки. Проте при хронічному подразненні, в тому числі ЛФР і стрес, активується індукцйбельна NO-синтаза, що виробляє NO у величезних дозах, через що компенсаторний нітрозативний стрес перетворюється на деструктивний, що руйнує клітини глотки.



Аналіз отриманих результатів показав значні зміни у системі монооксиду азоту у пацієнтів із ЛФР порівняно з контрольною групою, а також про чітку залежність цих показників від стану АНС. Співставлення даних показало у пацієнтів загальної когорти ОГ із КГ різке зростання активності NOS майже у 3,6 рази та концентрації нітрит-іону (NO_2^-) у 15 разів, що є прямим свідченням інтенсивної активації нітрозативного стресу та розвитку запального процесу в слизовій оболонці при ЛФР (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Параметри системи монооксиду азоту в слині пацієнтів контрольної групи та пацієнтів основної групи із ЛФР по підгрупах в залежності від типу вегетативної регуляції ($M \pm \sigma$; p)

Групи (підгрупи) пацієнтів	NOS, нмоль xv^{-1} мг^{-1} білка	NO_2^- , мкмоль/л
Контрольна, n=64	$3,34 \pm 0,1$	$0,11 \pm 0,01$
Основна, n=91	$11,96 \pm 0,57^1$	$1,68 \pm 0,15^1$
Збалансована, ОГ-ПГ1, n=15	$5,82 \pm 0,39^{1,2}$	$0,23 \pm 0,03^{1,2}$
Симпатична регуляція, ОГ-ПГ2, n=26	$6,69 \pm 0,34^{1,2}$	$0,39 \pm 0,02^{1,2,3}$
Парасимпатична регуляція, ОГ- ПГ3, n=22	$16,13 \pm 0,46^{1,2,3,4}$	$2,31 \pm 0,16^{1,2,3,4}$
Гуморально-метаболична регуляція, ОГ-ПГ4, n=16	$17,32 \pm 0,41^{1,2,3,4}$	$3,41 \pm 0,28^{1,2,3,4,5}$
Зрив регуляції, ОГ-ПГ5, n=12	$16,29 \pm 1,02^{1,2,3,4}$	$2,8 \pm 0,23^{1,2,3,4}$

Примітка 1. (¹) – достовірна різниця показників пацієнтів ОГ та ОГ-ПГ1-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) відносно відповідних показників КГ.

Примітка 2. (²) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ1-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ1.

Примітка 3. (³) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ ПГ2-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ1.

Примітка 4. (⁴) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ3-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ2.

Примітка 5. (⁵) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ4-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ3.



Примітка 6. (⁶) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ5 підгрупи ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ4.

Отримані результати демонструють, що тип вегетативного тонусу безпосередньо корелює зі ступенем біохімічних порушень. Мінімальні зміни в стані системи NO, що було виявлене у пацієнтів зі збалансованою (ОГ-ПГ1) та симпатичною (ОГ-ПГ2) регуляцією характеризувалися показниками найближеними норми, хоча все одно достовірно вищі за контроль, що дозволяє припустити відносно збережені компенсаторні механізми. На відміну, максимальна активація системи NO із найвищими значеннями NOS та NO_2^- спостерігалася у пацієнтів із гуморально-метаболічним типом (ОГ-ПГ4), що вказує на перехід процесу з рівня нервової регуляції на системний метаболічний рівень (див. табл. 4.4).

В підгрупах пацієнтів ОГ з парасимпатичною регуляцією (ОГ-ПГ3) та «зривом регуляції» (ОГ-ПГ5) також були відмічені стабільно високі показники NOS, що у 5 разів перевищує контроль; а рівень нітритів – більш ніж у 20 разів (див. табл. 4.4).

Таким чином, можна констатувати, що підвищення рівня NO_2^- та активності NOS у слині є маркером тяжкості ЛФР, а вегетативний дисбаланс (особливо за парасимпатичним та гуморально-метаболічним типом) значно посилює продукцію монооксиду азоту, що призводить до пошкодження тканин через нітрозативний стрес. Показники при «зриві регуляції» залишаються критично високими, що свідчить про виснаження захисних систем організму.

4.4.3 Особливості функціонального стану антиоксидантного захисту та ступеню оксидативного ушкодження білків бар'єрних структур слизової оболонки пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом

Аналіз даних таблиці 4.5 дозволяє оцінити стан антиоксидантного захисту (за рівнем сульфгідрильних груп – SH) та ступінь окисної модифікації білків (за рівнем АФГ та КФГ) у пацієнтів із ЛФР залежно від стану ВНС.



Загальна оцінка оксидативного стресу у пацієнтів ОГ порівняно до значень КГ виявила виражену активізацію вільнорадикальних процесів, при цьому рівень раних маркерів ушкодження білків (АФГ) зріс у 3,5 раза, а пізніх маркерів (КФГ) – у 10 разів порівняно з КГ, що свідчить про глибоку деструкцію білкових структур бар'єру слизової оболонки. При цьому реакція системи захисту за рівнем SH-груп показала підвищення, що на фоні запалення можна трактувати як компенсаторну відповідь організму на агресивний вплив рефлюктату (див. табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Параметри антиоксидантного захисту та ступеню оксидативного ушкодження білків бар'єрних структур слизової пацієнтів основної групи із ЛФР по підгрупах в залежності від типу вегетативної регуляції та контрольної групи ($M \pm \sigma$; p)

Групи (підгрупи) пацієнтів	SH, мкмоль/л	АФГ, у.о./л	КФГ у.о./л
Контрольна, n=64	3,92 ± 0,18	0,37 ± 0,02	0,06 ± 0,01
Основна, n=91	19,91 ± 1,03 ¹	1,3 ± 0,05 ¹	0,6 ± 0,02 ¹
Збалансована, ОГ-ПГ1, n=15	13,4 ± 0,74 ^{1,2}	0,65 ± 0,06 ^{1,2}	0,57 ± 0,03 ¹
Симпатична регуляція, ОГ- ПГ2, n=26	13,84 ± 0,49 ^{1,2}	0,95 ± 0,05 ^{1,2,3}	0,47 ± 0,03 ^{1,2}
Парасимпатична регуляція, ОГ-ПГ3, n=22	29,63 ± 2,45 ^{1,2,3,4}	1,52 ± 0,05 ^{1,2,3,4}	0,63 ± 0,03 ^{1,4}
Гуморально-метаболична регуляція, ОГ-ПГ4, n=16	24,31 ± 2,15 ^{1,3,4}	1,83 ± 0,05 ^{1,2,3,4,5}	0,79 ± 0,02 ^{1,2,3, 4,5}
Зрив регуляції, ОГ-ПГ5, n=12	17,58 ± 0,84 ^{1,3,4,5,6}	1,78 ± 0,13 ^{1,2,3,4}	0,62 ± 0,04 ^{1,4,6}

Примітка 1. (¹) – достовірна різниця показників пацієнтів ОГ та ОГ-ПГ1-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) відносно відповідних показників КГ.

Примітка 2. (²) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ1-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ 1.

Примітка 3. (³) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ ПГ2-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ1.



Примітка 4. (⁴) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ3-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ2.

Примітка 5. (⁵) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ4-5 підгруп ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ3.

Примітка 6. (⁶) - достовірна різниця показників пацієнтів ОГ-ПГ5 підгрупи ($p_{st} < 0,05$) до значень ОГ-ПГ4.

Аналіз впливу вегетативної регуляції на параметри антиоксидантного захисту та ступень оксидативного ушкодження білків бар'єрних структур слизової демонструє, що характер ушкодження тканин тісно пов'язаний із типом вегетативного тонусу. В групах пацієнтів з відносно помірними змінами (ОГ-ПГ1 та ОГ-ПГ2) відмічалися найнижчі рівні маркерів ушкодження білків (серед усіх хворих. При симпатикотонії (ОГ-ПГ2) спостерігалось вірогідне зростання АФГ порівняно з ОГ-ПГ1, що вказує на посилення первинного окиснення при активації симпатичної ланки. В групах критичного ушкодження (ОГ-ПГ3 та ОГ-ПГ4) були відмічений найвищий рівень SH-груп, що свідчить про максимальну напругу антиоксидантних систем. Разом з тим, рівень АФГ залишався високим, що підтверджує патологічний вплив надмірної активності вагуса на слизову. Гуморально-метаболична регуляція у пацієнтів ОГ-ПГ4 супроводжувалась найбільш глибокими деструктивними змінами, було зафіксовано абсолютний максимум АФГ та КФГ, що свідчить про відсутності адекватного вегетативного контролю тому процеси перекисного окиснення білків стають некерованими. В підгрупі із «зривом регуляції» (ОГ-ПГ5) також спостерігається тривожна тенденція: рівень захисних SH-груп знижувався порівняно з ОГ-ПГ3 та ОГ-ПГ4, тоді як маркери ушкодження (АФГ) залишаються на дуже високому рівні. Це вказує на виснаження компенсаторних можливостей антиоксидантного захисту (див. табл. 4.5).

Таким чином, ЛФР супроводжується значною окисною модифікацією білків слизової оболонки, що руйнує її бар'єрну функцію, а вегетативний дисбаланс виступає модифікатором тяжкості оксидативного стресу. Найбільш агресивний перебіг деструкції білків спостерігається при гуморально-метаболичній регуляції в підгрупі ОГ-ПГ4. Перехід до стану «Зриву регуляції» (ОГ-ПГ5) характеризується



початком декомпенсації антиоксидантного захисту (зниження SH-груп на фоні високих АФГ), що є прогностично несприятливою ознакою.

Резюме

У проведеному дослідженні встановлено, що у чоловіків основної групи з ЛФР показники ВСР в цілому відрізнялися від контрольної групи та демонстрували неоднорідність вегетативної регуляції, що обґрунтувало поділ ОГ на підгрупи за типом регуляції (збалансований, з переважанням парасимпатичної, симпатичної та гуморально-метаболічної ланки, а також підгрупи зі зривом регуляції).

Порівняльний аналіз ($M \pm \sigma$ із перевіркою статистичної значущості t -критерієм та оцінкою однорідності дисперсій χ^2) показав, що для пацієнтів з ЛФР характерні ознаки зниження загальної потужності ВСР (TP) та резервів адаптації на тлі зміщення симпато-вагального балансу (LF/HF) і зростання індексів напруження регуляторних систем (SI, IC). Це відображає підвищення регуляторного напруження та «вартість» підтримання гомеостазу, а також тенденцію до менш ефективної автономної модуляції серцевого ритму порівняно з умовно здоровими чоловіками.

Стратифікація за типами регуляції засвідчила, що найбільш несприятливі зрушення ВСР спостерігалися у підгрупах із симпатичним домінуванням, гуморально-метаболічним переважанням та особливо при зриві регуляції, де поєднувалися: зниження часових показників (SDNN, RMSSD), зменшення спектральної потужності (TP, компоненти спектра) та підвищення індексів напруження (SI/IC). Натомість підгрупи зі збалансованим або парасимпатичним типом демонстрували відносно кращий рівень автономної модуляції, хоча й могли відрізнятися від контролю за окремими параметрами.

Отже, ВСР у чоловіків з ЛФР характеризується зменшенням автономних резервів і зростанням напруження регуляторних механізмів, а тип вегетативної регуляції є важливим фактором, який визначає вираженість цих змін. Практично це підтверджує доцільність використання показників ВСР (SDNN, RMSSD, TP, LF/HF, SI, IC тощо) для стратифікації пацієнтів з ЛФР за функціональним станом ВНС та



для обґрунтування персоналізованих підходів до спостереження й корекції виявлених дисрегуляторних змін.

У пацієнтів із ЛФР виявлено активацію нітрозативного стресу (ріст NOS, NO₂⁻, білкових карбонілів) та напруження антиоксидантного захисту слини на тлі коливань рН. Біохімічні зміни найсильніше виражені при парасимпатичному та гуморально-метаболичному типах регуляції (максимальні рівні маркерів запалення та рН). При «зриві регуляції» показники системи NO та антиоксидантів різко знижуються, що свідчить про виснаження ферментів і перехід захисної реакції у деструктивну фазу. Клінічні прояви ЛФР ідентичні, але метаболичні зміни залежать від стану АНС. Для прогнозу адаптаційних резервів критично важливо оцінювати вегетативний статус пацієнта.

Аналіз результатів дослідження пацієнтів підгрупи ОГ-ПГ5 виявив формування найбільш критичного вегетативного профілю – стану «зриву регуляції», який представляє собою не просто дисбаланс, а перехід системи на енерговитратний та неефективний режим виживання. У пацієнтів цієї групи зафіксовано поєднання трьох деструктивних чинників: це ригідність ритму та тахікардія, відмічене збільшення ЧСС на тлі зниження mRR, що вказує на постійну симпатичну стимуляцію; енергетичний дефіцит за зниженим TP, який виявився мінімальним, та майже повна відсутність вагусного контролю (RMSSD зниження, HF зниження), що позбавляє організм можливості відновлюватися (анаболічна функція АНС вимкнена). Найбільш показовим виявилось різке зростання SI та IC, що свідчить про втрату автономного регуляторного контуру та перехід систем регуляції серцевим ритмом на вищій ієрархічний рівень - до гіпоталамо-гіпофізарної системи та кори головного мозку, що є енерговитратним та призводить до соматизації стресу. Відповідно, ОГ-ПГ5 представляє групу «високого ризику». Зрив автономної регуляції у цих пацієнтів робить стандартну терапію ЛФР малоефективною, оскільки першопричина підтримується вегетативним хаосом.

Матеріали розділу відображені в 3 статтях та 1 наукових тезах [164-167].



РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами комплексного дослідження патогенетичних особливостей ЛФР у чоловіків 18-44 років, встановлення їх антропометричного профілю, визначення клінічного фенотипу, дослідження клініко-ендоскопічних ознак ЛФР, стану вродженої ланки імунітету, нозологічного спектру коморбідних патологій, стратифікації за типами вегетативної регуляції та біохімічних параметрів слини, було розроблено діагностичний алгоритм фенотипів ЛФР, що базувався на чітких критеріях етіопатогенетичних варіантах патології.

Доведені результати стали вагомим поясненням та підтвердженням мети дослідження, яка полягала у встановленні патогенетичних особливостей етіопатогенетичних варіантів (фенотипів) ЛФР у чоловіків молодого віку шляхом проведення комплексної верифікації та порівняльного аналізу клініко-морфологічних, біохімічних, імунологічних і вегетативних проявів ЛФР і визначенні його зв'язку з коморбідною патологією верхніх відділів ШКТ. Для реалізації поставленої мети були виконані наступні завдання:

1. Проведено комплексну діагностику (збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, опитування за шкалами RSI, RSS-12 та HADS, відеоендоскопію за критеріями повної версії RSA у чоловіків молодого віку з ЛФР, встановлено нозологічний профіль коморбідної патології відділів ШКТ.

2. Досліджено специфіку змін показників BCP (SDNN, SI, LF/HF, TP, ПАРС) у чоловіків молодого віку з ЛФР в залежності від його етіопатогенетичних фенотипів.

3. З'ясовано особливості змін біохімічних показників слини (рН, NO₂⁻/NO₃⁻, –SH-групи, білкові карбоніли (АФГ та КФГ) у чоловіків молодого віку з ЛФР в залежності від його етіопатогенетичних фенотипів



4. Оцінено зміну параметрів вродженої ланки імунітету (загальна кількість лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів) у чоловіків молодого віку з ЛФР в залежності від його етіопатогенетичних фенотипів.

5. Обґрунтовано діагностичний алгоритм ЛФР в залежності від етіопатогенетичного варіанту перебігу хвороби у чоловіків молодого віку.

Для виконання поставлених завдань було застосовано ряд методів: патофізіологічні, загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, лабораторні, статистичний аналіз результатів.

Варто відмітити, що планування роботи та відбір методик базувався на їх відповідність сучасним міжнародним стандартам діагностики ЛФР [1-3].

Дослідження мало три етапну архітектуру, що дозволило послідовно перейти від суб'єктивної оцінки пацієнтом патології до об'єктивної верифікації фенотипу ЛФР.

Перший, скринінговий етап, базувався на використанні валідованих опитувальників (RSI, RSS-12) та оцінці психоемоційного стану (HADS) [134, 136]. Використання HADS показало, що ЛФР часто супроводжується «канцерофобією» та тривожністю через відчуття «клубка в горлі», що безпосередньо впливає на якість життя (QoL) та комплаєнс пацієнта.

Другий, діагностичний етап, виконувався шляхом проведення відеоендоскопії з кількісною оцінкою за шкалою RSA [135] на обладнанні експертного класу (MedStar, Karl Storz) та стробоскопії, що дозволило виявити мікро/макроознаки ЛФР та виключити діагностичні помилки. Застосування шкали RSA мінімізувало суб'єктивізм лікаря, перетворюючи візуальні спостереження на цифрові дані.

Третім, фінальним, став верифікуючий етап, із детальним аналізом патогенетичних механізмів ЛФР, що оцінювався за показниками ВСР, біохімії слини, імунного статусу пацієнтів. Слід зазначити, що методологія виходила за межі простої констатації рефлюксу та рекомендованого комплексу досліджень у пацієнтів із ЛФР. Кожна з обраних методик мала патогенетичне значення у стандартизації фенотипів ЛФР. Критерії нітрозативного та оксидативного стресу,



концентрація NO_2^- , активності NOS, сульфгідрильних груп та карбонілів білків, дозволили оцінити ступінь пошкодження слизової оболонки на молекулярному рівні, визначити специфіку компенсованості компонентів систем та адаптаційні резерви. Аналіз ВСР сьогодні є інноваційним, але вже широко рекомендованим підходом для оцінки ролі АНС у патогенезі ЛФР та виявлені окремих фенотипів патології [16, 63]. Оцінка лейкоцитарного профілю дала можливість зрозуміти системну відповідь організму на хронічний процес.

Таким чином, методологія проведеного дослідження була мультидисциплінарною та комплексною, поєднувала класичні отоларингологічні підходи з сучасними методами лабораторної діагностики та функціональної медицини. Це дозволило не лише діагностувати хворобу, але й виявити індивідуальні фенотипи ЛФР (через біохімічні та вегетативні маркери).

Дизайн роботи базувався на порівнянні двох чітко диференційованих когорт молодих чоловіків (див. розд. 2).

Загальна демографічна характеристика учасників обстеження (155 осіб) показала їх однорідність за статтю (100% чоловіки) та віковим діапазоном (18-44 роки (молодий вік за класифікацією ВООЗ), що дозволило мінімізувати вплив гендерних та вікових гормональних чинників на біохімічні показники та параметри ВСР.

Дослідження проводилося у проспективному форматі протягом 2022-2025 років на двох когортах чоловіків: основної (91 пацієнт з ЛФР, середній вік $37,33 \pm 6,77$ років, діагностичний поріг ЛФР - $\text{RSI} \geq 13$, $\text{RSS-12} > 11$) та контрольної (64 умовно здорові особи, середній вік $28,33 \pm 9,61$ років, діагностичний поріг ЛФР - $\text{RSI} < 13$, $\text{RSS-12} < 11$) груп.

Клінічний портрет пацієнта основної групи характеризувався специфічним симптомокомплексом ЛФР, який тривав понад один місяць та складався із типових скарг на постійне першіння, дискомфорт у горлі (особливо після їжі або лежачи), ранкову дисфонію, відчуття «клубка» (*globus pharyngeus*) та нав'язливий сухий кашель. Серед анамнестичних особливостей необхідно відмітити, що більшість пацієнтів мали хронічний перебіг хвороби з неефективним попереднім лікуванням



у ЛОР-лікарів, відмічалися харчові тригери (схильність до вживання кави, шоколаду, газованих напоїв та пізніх вечерь). Всі пацієнти ОГ мали об'єктивні ознаки ЛФР - підтверджений ендоскопічно діагноз із балом за шкалою RSA > 14 (морфологічні зміни в гортані та глотці). Всім пацієнтам основної групи була проведена мультидисциплінарна верифікація, що включала суб'єктивні ознаки ЛФР (валідовані опитувальники (RSI, RSS-12), об'єктивні, морфологічні зміни (відеоларингоскопія з фотофіксацією) та суміжна діагностика з обов'язковою консультацією гастроентеролога або проведення ЕГДС за останні 6 місяців.

Для забезпечення наукової достовірності результатів, із дослідження виключалися особи, чий стан міг спотворити дані біохімії слини та ВСР. Було виключено пацієнтів, що вживали ІПП, прокінетики або інгібітори АПФ (впливають на ШКТ та кашльовий рефлекс); хворіли на цукровий діабет, патології щитоподібної залози та тяжкі хвороби серця або легень. Так само було виключено осіб, що мали шкідливі звички - тривалий стаж куріння та вживання алкоголю.

Відповідно, досліджувана група пацієнтів в ОГ була репрезентативною вибіркою чоловіків молодого віку з верифікованим ЛФР, що дозволило детально вивчити патогенетичні механізми (нітрозативний стрес, імунну відповідь) без впливу значущих супутніх захворювань.

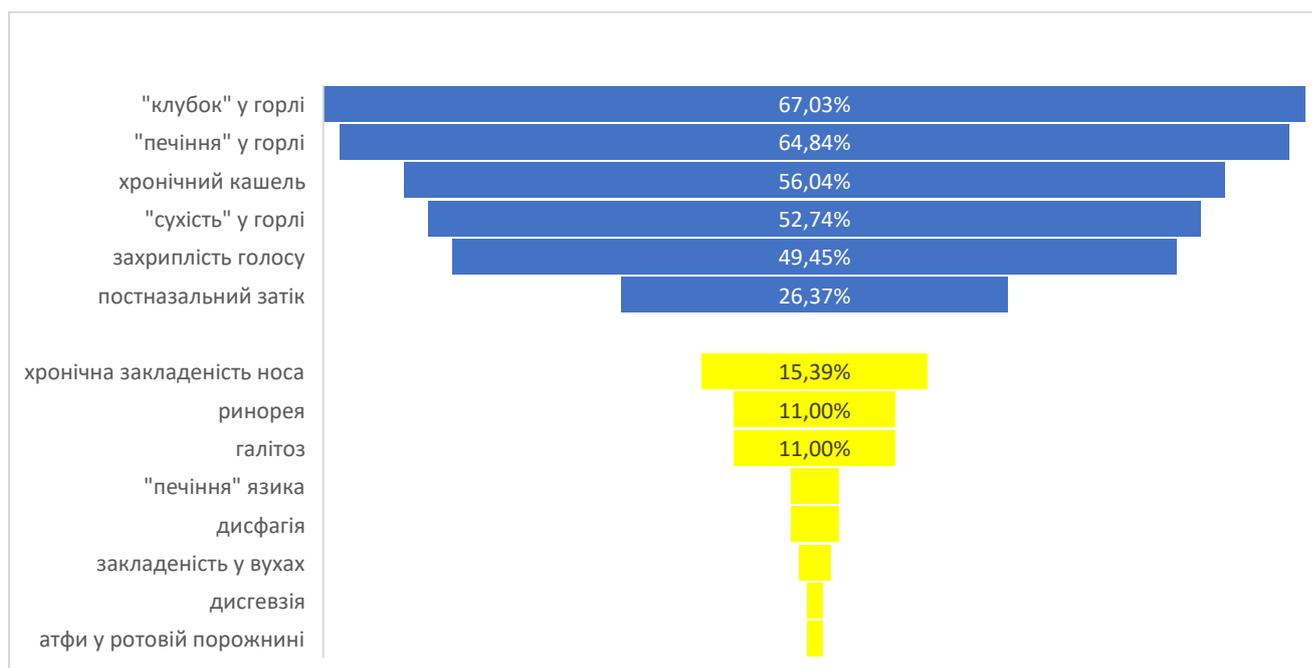
Очікуваним результатом стали висновки щодо результату антропометричних характеристик пацієнтів із ЛФР порівняно з КГ, встановлено, що середній ІМТ був статистично значуще вищий: найбільш суттєва різниця спостерігалася саме в категорії пацієнтів з ожирінням, яке мали більше третини пацієнтів ОГ, тоді як у КГ з ним було менше 5 % ($p < 0,01$). Отримані результати підтримують чисельні спостереження, що наявність ЛФР тісно пов'язана з підвищеним ІМТ [27, 105], а важливим фактором ризику ЛФР є ожиріння, поширеність якого серед хворих на ЛФР у 7,7 рази вища, ніж у здорових осіб. Водночас нормальна маса тіла виступає умовним «протекторним» фактором, оскільки вона вдвічі частіше зустрічається у групі контролю (див. розд. 3, табл. 3.1).

Аналіз зібраних скарг пацієнтів ОГ з ЛФР дозволив структурувати клінічну картину за частотою проявів та їх патогенетичним значенням, а також визначити



домінуючі симптоми в межах симптомокомплексу. Скарги було згруповано на пов'язані з ВДШ, ШКТ та атипові симптоми. Варто зазначити, що описаний принцип діагностичних симптомів ЛФР та їх представленість в структурі патології достатньо широко досліджена та описана в оториноларингології [1-3, 17, 27].

У пацієнтів ОГ серед типових (домінуючих скарг) були сенсорні та респіраторні порушення, що вказують на пряме подразнення слизової оболонки гортаноглотки: відчуття «клубка» у горлі були провідною скаргою, що підкреслює роль нейрогенних чинників та сенситивних порушень; «печіння» в горлі відображало активний хімічний вплив рефлюктату на структури ВДШ; хронічний кашель виступав як захисний рефлекс на подразнення або наслідок нейрорефлекторних механізмів; «сухість» у горлі свідчила про порушення буферних властивостей слини та виснаження захисних шарів слизової; захриплість голосу вказувала на залучення голосових складок у патологічний процес (рис. 5.1).



Примітки: 1. (■) – типові скарги ЛФР. 2. (■) – нетипові скарги ЛФР.

Рисунок 5.1 – Структура спектру типових та нетипових скарг ЛФР у пацієнтів ОГ, %.

Атипові та рідкісні симптоми, хоча і зустрічалися рідше, важливі для демонстрації мультифакторності фенотипів ЛФР. Виявлений галітоз у 10 пацієнтів може бути пов'язаний як із самим рефлюксом, так і з вторинними змінами мікрофлори порожнини рота [98, 100, 101]. Печіння язика та дисфагія скоріше вказувати на інтенсивне пошкодження слизової оболонки та порушення ковтальної функції [2, 35]. Отологічні та стоматологічні прояви у вигляді закладеності у вухах, дисгевзії та афт підкреслюють необхідність мультидисциплінарного підходу до діагностики (див. рис. 5.1).

В структурі клінічного профілю пацієнтів ОГ за спектром рефлюкс-асоційованих уражень ВДШ домінуючим клінічним проявом був хронічний ларингіт, який перетинався із більшістю інших нозологій. Серед функціональних порушень були виявлені хронічний кашель та дисфонія, які часто існували паралельно. Окремо звертало увагу на варіанти поєднаних уражень ВДШ із хронічними фарингітом та риносинуситом (рис. 5.2).

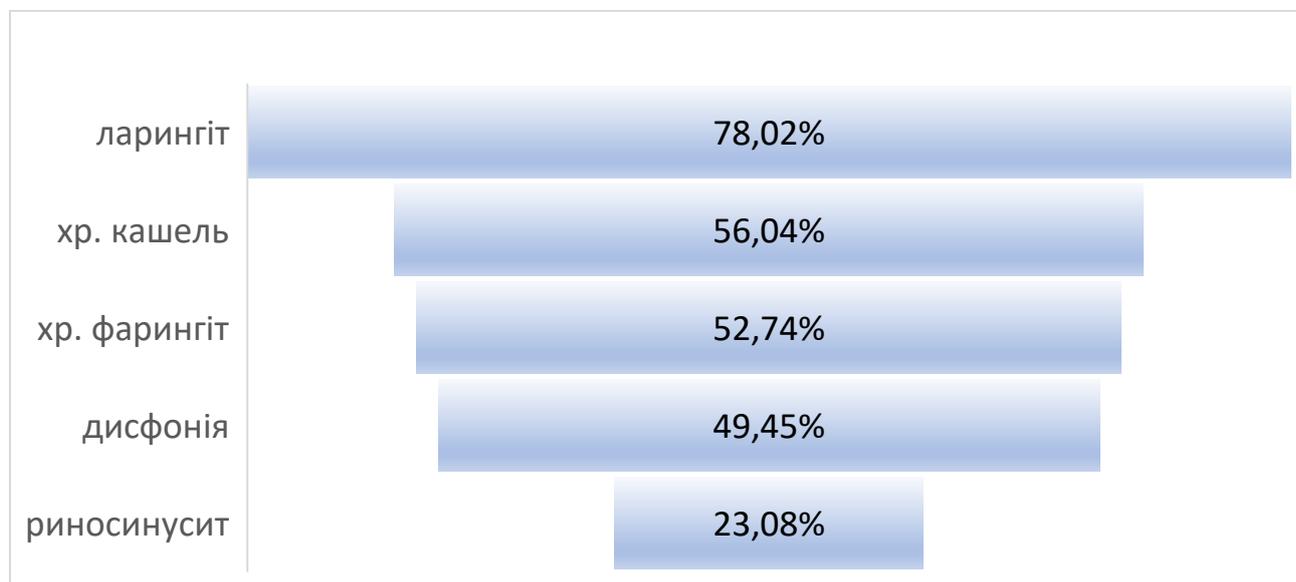
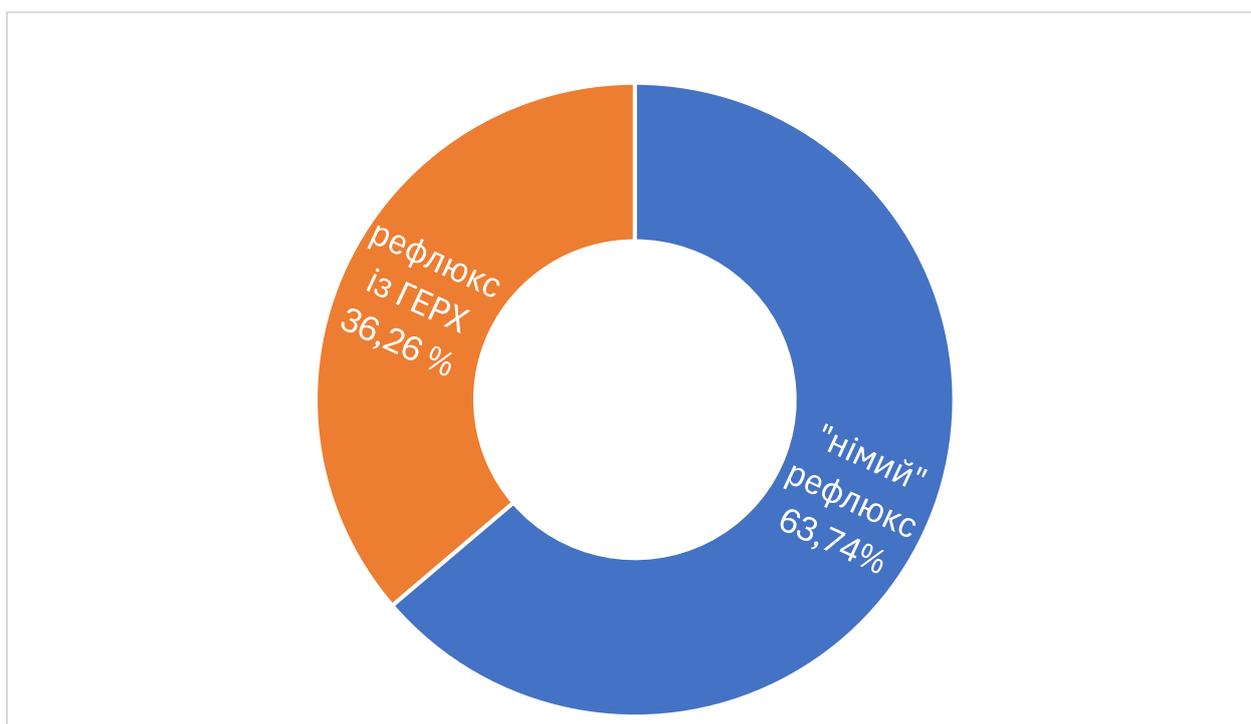


Рисунок 5.2 – Спектр рефлюкс-асоційованих уражень верхніх дихальних шляхів у пацієнтів ОГ, %.



Відповідно, можна стверджувати, що в когорті пацієнтів ОГ спостерігалася домінування ларингеальної маски, хронічний ларингіт у них був провідним проявом. При цьому відмічався високий рівень коморбідності, так у більшості пацієнтів спостерігалася комбінація 2-3 симптомів одночасно. Тоді як значна частка хронічного риносинуситу вказує на поширення рефлюктату за межі гортаноглотки, що підтверджує мультифакторність фенотипів ЛФР (див. рис. 5.2).

Аналіз показує, що у пацієнтів ОГ скарги на ураження ВДШ домінують, тоді як класична гастроінтестинальна симптоматика частіше або відсутня, або виявлялася після детального опитування із цілеспрямованим акцентом (рис. 5.3). Це підтверджує, що ЛФР часто маскується під хронічні захворювання горла, носа та гортані, вимагаючи ретельного збору анамнезу та використання валідованих шкал (RSI, RSS-12) для коректної постановки діагнозу.



Примітки: 1. (■) – «німий» рефлюкс (без печії та регургітації). 2. (■) – рефлюкс із типовою симптоматикою GERX.

Рисунок 5.3 – Структура фенотипу рефлюксу у пацієнтів ОГ за наявністю/відсутністю типової печії, %.



Результати опитування та обстеження пацієнтів ОГ на наявність супутніх патологій показали високу коморбідність ЛФР не тільки із хворобами ВДШ, виявився зв'язок із патологіями травної системи. Незважаючи на домінування ЛОР-симптоматики гастроентерологічний профіль скарг було виявлено у 62,64 %, а клінічне підтвердження у 47,25 % пацієнтів, які частіше мали декількох нозологій одночасно (наприклад, ГСОД та рефлюкс-езофагіт). Це підтверджує, що ЛФР рідко є ізольованим станом, оскільки майже кожен другий пацієнт (43 пацієнти з 91 ОГ групи) мав підтверджену гастро-патологію (див. рис. 3.8).

Відповідно, клінічне обстеження пацієнтів ОГ показало «діагностичний парадокс» – попри домінування «ЛОР-маски» в клініці, понад половини коморбідних станів припадає на ураження стравоходу. Це підтверджує, що проксимальне поширення рефлюктату часто супроводжується і класичним езофагітом. В структурі патологій провідне місце посідають езофагіти та гастродуоденальні ураження, а висока частка виразок ДПК та гастродуоденітів (разом близько 24 %) вказує на агресивний характер гастродуоденального вмісту у цієї групи хворих. В свою чергу, діагностовані ГСОД та недостатності кардії підтверджують анатомічну основу для високих рефлюксів, а виявлені ахалазія та біліарна патологія свідчать про складність диференціальної діагностики з необхідністю інструментального обстеження (ЕГДС, УЗД).

Результат комплексного діагностичного опитування пацієнтів RSI (див. розд. 3) дозволив встановити не лише клінічну вираженість ЛФР, а й його значний вплив на якість життя (QoL) та психоемоційний стан чоловіків молодого віку (HADS). Використання валідованих шкал підтвердило високу інтенсивність патологічного процесу у чоловіків ОГ. Так RSI – його середній бал в ОГ майже вдвічі перевищував діагностичний поріг (13 балів). Статистична значущість ($p < 0,01$) підтвердила надійність RSI як інструмент доказової медицини для верифікації ЛФР.

Дані інших дослідників щодо інформативності RSI достатньо суперечливі. Так у проведеному науковцями крос-секційному дослідженні серед пацієнтів із симптомами ЛФР чи ГЕРХ, RSI зі значенням >13 балів виявив високу чутливість



97,1 %, специфічність - 66,7 % та діагностичну точність - 86,7 %, що вказує на його ефективність як скринінгового інструменту при первинній оцінці ЛФР [170]. На відміну, результати китайського дослідження J. Wang та співавт. (2021) вказали на суттєво нижчу чутливість (48,6 %) при збереженні високої специфічності (82,5 %) та невисокій узгодженості з показниками рН-моніторингу ($\kappa = 0,133$), що потребувало додаткової локальної валідазації RSI [170]. У крос-секційному дослідженні T. Kiren et al. (2023) [161] також було продемонстровано обмежену діагностичну цінність RSI серед пацієнтів із симптомами ЛФР та ГЕРХ (чутливість 97,1 %, специфічність 66,7 %), авторами була зазначена його значна негативна прогностична цінність (92,3 %). Відповідно, за даними науковців, RSI демонструє високу чутливість у низці популяційних досліджень, але має варіабельну специфічність та обмежену узгодженість з об'єктивними методами, тому його доцільно використовувати як чутливий метод первинного відбору пацієнтів у поєднанні з іншими клініко-інструментальними критеріями.

Вважаємо, що результативність проведеного дослідження підтвердила діагностичну цінність RSI у клінічній практиці, але це стало можливим за умов формування репрезентативних груп. Водночас виявлені обмеження цього інструмента свідчать про доцільність його використання не ізольовано, а у комплексі з іншими методами - відеоендоскопією ЛОР-органів, НЕМП-рН, тестом на пепсин (Pep-test), ЕГДС та іншими, що у комплексі забезпечить більш точну діагностику та об'єктивізацію клінічних проявів ЛФР.

Другий використаний в роботі опитувальник - шкала симптомів RSS-12, надав можливість оцінити частоту та тяжкість ЛФР, показав в ОГ перевищення середнього значення в 7,3 рази, порівняно до показника КГ ($p < 0,01$), що стало беззаперечним фактом інтенсифікації та високої частоти симптоматики з боку гортано-глоткового комплексу у хворих на ЛФР. Більшість клінічних спостережень, в яких оцінювали кількісний показник шкали симптомів RSS-12, показали широкий діапазон значень, що завжди перевищував нормативні, але залежав від цілого комплексу факторів (вік, стать, стаж хвороби, наявність та тяжкість коморбідних патологій тощо) [133, 134, 138, 139].



Ефективність опитувальника RSS-12 була підтверджена в ході мультицентрового випробування J. Lechien та колег [134], де було доведено високу точність даного методу: при пороговому рівні понад 11 балів чутливість склала 94,5 %, а специфічність - 86,2 %. Інструмент продемонстрував відмінну надійність, валідність та високий ступінь узгодженості між дослідниками. Здатність шкали чітко фіксувати динаміку стану після проведеного лікування дозволяє використовувати її як для верифікації діагнозу ЛФР на етапі скринінгу, так і для оцінки якості терапії в процесі спостереження.

Згідно з результатами іншої наукової праці C. Zhang et al. (2023) [172], анкетування за системою RSS виявилось значно ефективнішим за RSI у прогнозуванні результатів 24-годинного НЕМІІ-рН моніторингу. Зокрема, показник узгодженості для RSS досяг $\kappa = 0,663$ (порівняно з 0,213 для RSI), рівень чутливості становив 92,8 % (проти 48,2 %), а площа під кривою (AUC) - 0,783 проти 0,633 ($p < 0,05$). Це свідчить про вищу дискримінаційну потужність RSS, що мінімізує ризик гіподіагностики. Проте в нашому власному дослідженні вагомим розбіжностей між двома шкалами виявлено не було, що може пояснюватися обмеженим обсягом вибірки та високим ступенем гомогенності групи за віковими й гендерними ознаками.

Попри доведену діагностичну цінність RSS-12 та RSI, ці опитувальники не охоплюють увесь спектр клінічних проявів ЛФР. Зокрема, поза увагою залишаються відчуття «печіння» або «сухості» в горлі. За даними Zheng, X. et al. [173], у китайській популяції ці скарги належать до найбільш розповсюджених і зустрічаються у 75 % хворих, що спонукало дослідників до створення модифікованих версій RSI-10 та RSS-13 із включенням пункту щодо сухості та печіння в ротоглотці. У нашому дослідженні пацієнти основної групи також часто відзначали «сухість» (52,74 %) та «печіння» (64,84 %) у горлі. Оскільки стандартні шкали не враховують ці значущі симптоми, їх вдалося ідентифікувати лише під час ретельного збору анамнезу та цілеспрямованого опитування.

Отже, застосування сучасних діагностичних анкет, як-от RSI та RSS-12, дозволяє надійно верифікувати симптоматику ЛФР та провести кількісний аналіз її



вираженості навіть на ранніх, доклінічних стадіях. Проте ці інструменти не дають змоги встановити точні етіопатогенетичні чинники виникнення патології. Показники їхньої діагностичної чутливості, згідно з науковими джерелами, коливаються в межах 48,2-97,1 % [136, 170, 172], але отримані дані значною мірою базуються на суб'єктивних відчуттях хворого. Відтак, результати тестування можуть суттєво різнитися залежно від персонального порогу сприйняття та індивідуальних особливостей інтерпретації пацієнтом свого стану.

В роботі нами неодноразово наголошувалось, що ЛФР виступає чинником суттєвого деструктивного впливу на повсякденне функціонування та психоемоційний статус пацієнтів. Підтвердженням стали цифрові значення показнику QoL, який в ОГ чоловіків був майже в п'ять разів вищий, ніж у КГ, що вказує на виражене обмеження життєдіяльності через хворобу. Психоемоційний статус хворих з ЛФР за результатами тестування за шкалою HADS виявили у них специфічні зміни в емоційній сфері – це тривожність та тенденцію до депресію. Цифрові дані показали, що в ОГ рівень тривоги був на третину вищий, ніж у КГ ($p < 0,01$) та знаходився на «верхній межі норми», демонструючи тенденцію до субклінічної тривоги. Це пояснюється страхом перед епізодами задухи та канцерофобією через відчуття стороннього тіла в горлі. Рівень депресивної симптоматики в ОГ був достовірно вищий на 17 % порівняно з КГ ($p = 0,04$). Хоча обидва показники залишалися в межах норми, пацієнти з ЛФР були статистично значущо більш емоційно пригнічені.

Отриманий профіль діагностичних шкал у пацієнтів ОГ демонструє, що ЛФР є мультифакторним станом, де фізичні симптоми (високі RSI, RSS-12) тісно пов'язані з погіршенням психоемоційного стану (тенденція до тривоги) та значним зниженням якості життя, що вимагає врахування психологічного компонента при виборі тактики лікування.

На сучасному етапі діагностика ЛФР проводиться при візуалізації глотково-гортанної ділянки за допомогою ендоскопії, що визнається «золотим стандартом» для здійснення диференційної діагностики патології. З метою покращення діагностичного потенціалу методу було розроблено шкалу RSA. Вона розглядається



більш змістовною за відому систему RFS (P.C. Belafsky et al., 2001), оскільки додатково включає оцінку оральних та орофарингеальних маркерів (зокрема, наявність слизу в носоглотці або гіперемію задньої стінки глотки), що нерідко супроводжують рефлюкс і посилюють точність обстеження.

Клінічні спостереження довели, що сумарний показник RSA понад 14 балів є вагомим індикатором наявності ЛФР, забезпечуючи чутливість 89,1 % та специфічність 95,2 % [135]. Цей інструмент вирізняється високою надійністю результатів ($r = 0,813$), міжекспертною згодою (коефіцієнт Кендалла $W = 0,663$), а також здатністю чітко відображати позитивні зміни на фоні лікування [135]. Крім того, комбіноване застосування критеріїв $RSA-10 > 13$ та $RSS-12 > 11$ балів дозволяє досягти виняткової діагностичної точності з рівнем чутливості 92,7 % та специфічності 97,3 %, що остаточно підтверджує валідність цих шкал для верифікації патології [136].

Відповідно до результатів нашого дослідження, використання шкали RSA може виявлятися недостатньо інформативним у випадках розвитку центральної або периферичної сенситизації. У таких ситуаціях ларингоскопічні прояви часто стають неспецифічними, здатні маскуватися під інші патології та не повною мірою демонструвати фактичну тяжкість рефлюкс-індукованого пошкодження (див. рис. 3.7 (А-Б)). Разом з тим, проведене дослідження підтвердило високі показники діагностичної точності RSA для ідентифікації ЛФР, що вказує на значний потенціал даної шкали як уніфікованого клінічного методу, за умови її застосування в межах системного та комплексного діагностичного підходу.

Отримані результати параметрів неспецифічного вродженого імунітету за лейкограмою у пацієнтів ОГ виявили наявність субклінічної системної відповіді організму на хронічний рефлюкс. Хоча показники лейкограми залишалися в межах фізіологічної норми, статистично значуще підвищення рівнів WBC та GRAN свідчить про його активацію. Необхідно зазначити, що отримані результати узгоджуються з сучасною концепцією Low-grade inflammation, або запалення низької інтенсивності. Багато дослідників зазначають, що при хронічних подразненнях слизової оболонки, таких як ЛФР, імунна система переходить у стан



підвищеної готовності без виходу за референтні межі [35, 45, 95-97]. Статистично вищий рівень гранулоцитів виявився вагомим маркером запалення низької інтенсивності. У світовій літературі описано, що мікроаспірація рефлюктату та подразнення рецепторів гортаноглотки стимулюють вихід нейтрофілів у кров'яне русло [174]. В той час як відсутність значущих змін у кількості лімфоцитів та моноцитів свідчить про те, що при ЛФР не відбувається вираженої активації специфічного (адаптивного) імунітету на системному рівні. Це відрізняє ЛФР від гострих інфекційних процесів або системних аутоімунних захворювань. Схожі дані наводять дослідники GERX, вказуючи, що основний імунний удар припадає саме на ланку вродженого імунітету [35, 175]. Таким чином лейкоцитарний профіль пацієнтів з ЛФР показує, що навіть у стані клінічної ремісії організм пацієнтів з ЛФР підтримує вищий рівень неспецифічного захисту порівняно зі здоровими особами.

Проведене ендоскопічне обстеження чоловіків ОГ із скаргами на ЛФР ідентифікувало найбільш специфічні ознаки, що були виявлені під час дослідження:

1. Міжчерпакувата пахідермія ідентифікувалася майже у всіх пацієнтів ОГ (від легкої до вкрай вираженої).
2. набряк та еритема були особливо виражені в задніх відділах гортані (аритеноїдний комплекс, ретрокрикоподібна ділянка).
3. наявність в'язкого слизу, що накопичується та провокує кашльовий рефлекс («порочне коло»).
4. ускладнення у вигляді контактних виразок та гранульом, що є прямим наслідком агресивної дії шлункового вмісту.

Структурний аналіз результатів відеоендоскопічного обстеження пацієнтів з ЛФР підтвердив високу діагностичну значущість шкали RSA для ідентифікації патології. Звертає увагу факт, що середній бал RSA в основній групі був у 3,3 рази вищий, ніж у контрольній, що свідчить про наявність виражених морфологічних змін у пацієнтів зі скаргами на рефлюкс.



Клініко-ендоскопічні кореляції продемонстрували значну неоднорідність ендоскопічної картини (від 15 до 56 балів). Так незважаючи на високий середній бал RSA, картина уражень в основній групі була неоднорідною, тому встановлена клініко-ендоскопічна гетерогенність в чоловіків ОГ дозволила розділити прояви ЛФР на три рівні тяжкості:

1. Мінімальні зміни (RSA < 15), що супроводжувалися легкою пахідермією міжчерпалоподібної ділянки, наявністю незначної кількості білого слизу. Серед симптомів - легка дисфонія, виражена суб'єктивна потреба у «прочищенні» горла.

2. Помірно виражені зміни (RSA 16-30) із локальним набряком, контактною гіперваскуляризацією, початковою пахідермією, помірною кількістю в'язкого слизу. Симптоматика: дисфонія середнього ступеня, відчуття «кома» в горлі, нічний кашель.

3. Суттєво виразні зміни (RSA > 31-40) із дифузним набряком, вираженою еритемою аритеноїдів, гранульомою, контактними виразками, пахідермією, великою кількістю слизу. Характерна симптоматика - тяжка дисфонія, постійний кашель, регургітація, високі бали за шкалами RSI (>35) та RSS-12 (>120).

Варто зауважити, що у пацієнтів із високим RSA та RSI (пацієнти Р., А., Т., К. див. розд. 3, рис. 3.2; 3.3; 3.5 та 3.7) часто спостерігалися субклінічно виражена тривога та депресія за шкалою HADS. Це вказує на те, що ЛФР суттєво знижує якість життя (QoL) і потребує не лише гастроентерологічного та ЛОР-лікування, а й іноді психологічної підтримки.

Таким чином, проведений клініко-діагностичний етап довів, що для підвищення якості діагностичного пошуку у пацієнтів, які мають скарги ЛФР, доцільно поєднувати їх анкетування із результатами відеоендоскопічного огляду та використанням стандартизованих оціночних систем, таких як RSA або RFS. Відеоендоскопія забезпечує пряму візуалізацію морфологічних змін слизової оболонки глотки й гортані, спричинених агресивною дією рефлюктату. Проте, з огляду на значну роль сенситивних та нейрорефлекторних механізмів у розвитку ЛФР, ендоскопічні прояви можуть виявлятися мінімальними або бути відсутніми взагалі, що призводить до низької кореляції між об'єктивною картиною та скаргами



пацієнта. Більше того, ендоскопічні ознаки відрізняються суттєвою міжіндивідуальною варіабельністю й не завжди демонструють вичерпний спектр патології, що обмежує роль цього методу у виборі специфічної терапії. Усе це зумовлює необхідність впровадження інтегрованих діагностичних протоколів. Такі алгоритми мають базуватися на синтезі клінічних опитувальників, об'єктивного інструментарію та аналізу біомаркерів, що дозволить не лише підвищити точність верифікації хвороби, а й проводити стратифікацію пацієнтів залежно від патогенетичного профілю ЛФР.

Більш того, головна складність сучасної верифікації ЛФР полягає в тому, що загальноприйняті анкети та ендоскопічні ознаки, попри їхню клінічну валідацію, не дають змоги розрізнити специфічні патогенетичні варіанти перебігу хвороби. Зокрема, вони ігнорують вплив нейрорефлекторних факторів, сенсорних розладів та індивідуальну відмінність симптомів, що заважає точному визначенню конкретного фенотипу ЛФР [1-3, 7, 36, 125]. Як наслідок, лікування зазвичай має емпіричний характер і базується на призначенні інгібіторів протонної помпи, які виявляються малоефективними для багатьох пацієнтів. Така ситуація диктує потребу у впровадженні додаткових діагностичних інструментів, передусім НЕМП-рН-моніторингу, а також пошуку неінвазивних маркерів. Серед останніх особливе значення має дослідження ВСР, визначення пепсину у слині чи ротоглотковому секреті, як прямого індикатора ретроградного закиду, доцільно визначати рН-слини, маркерів нітрозативного та оксидативного стресу, що відображають процеси запалення, деструкцію слизового бар'єра та адаптаційні резерви.

Проведення ВСР у пацієнтів із ЛФР сьогодні має важливе значення для уточнення патогенетичного фенотипу хвороби через оцінку вегетативного дисбалансу. Основними аспектами діагностичної цінності ВСР є можливість ідентифікації патогенетичних підтипів ЛФР. Зокрема, у хворих часто спостерігається переважання симпатичної активності або ваготонія (парасимпатичне домінування), що може визначати різні фенотипи захворювання. За необхідне розглядається оцінка нейрорефлекторних механізмів оскільки стандартні ендоскопічні методи не враховують нейрогенну складову, ВСР виступає



об'єктивним інструментом для виявлення дисфункції блукаючого нерва та використовується у прогнозуванні ефективності терапії. Так встановлення фенотипу на основі ВСР допомагає пояснити низьку ефективність стандартного лікування ІПП у пацієнтів із вираженими вегетативними порушеннями або психосоматичним компонентом (наприклад, тривогою чи депресією). Дослідження ВСР дає можливість виявити супутні порушення за змінами показників ВСР (таких як зниження SDNN або зміна співвідношення LF/HF), що асоціюються з підвищеним ризиком розладів дихання під час сну та психоемоційними розладами [62, 63]. Застосування цих показників дозволяє забезпечити якісну стратифікацію хворих, диференціацію патогенетичних підтипів ЛФР та розробку індивідуалізованих терапевтичних стратегій.

Аналіз ВСР у пацієнтів із ЛФР, що були представлені у розділі 4, виявив специфічний патерн хронічного регуляторного стресу. Основна відмінність результатів у пацієнтів ОГ від КГ полягала не у простому зміщенні балансу в бік одного з відділів ВНС, а у глобальному зниженні адаптаційного ресурсу. Серед ключових аспектів виявлених порушень це феномен «регуляторного збіднення», про що свідчило зниження показників SDNN та TP ($p < 0,001$); зниження RMSSD підтвердило дефіцит вагусного «гальма», яке в нормі відповідає за відновлення та швидко адаптацію організму; пригнічення обох контурів регуляції одночасно (глибоке зниження абсолютних показників (VLF, LF, TP) на тлі стабільного співвідношення LF/HF); централізація управління (суттєве зростання SI), що демонструє перехід управління ритмом з автономного рівня на вищий, енерговитратний центральний рівень. Таким чином, загальний «вегетативний портрет» пацієнта з ЛФР - це стан «зафіксованого» ритму з низькою енергетикою регуляції та високим рівнем внутрішнього напруження.

Більш детальний аналіз отриманих результатів ВСР у чоловіків КГ та ОГ підтвердив необхідність стратифікації пацієнтів за типом регуляції (збалансований, симпатичний, парасимпатичний, гуморально-метаболический). Її проведення стало за необхідним для подолання міжіндивідуальної варіативності, що обумовлена природною відмінністю людей за тонусом симпатичної, або парасимпатичної



нервової систем, через що просте порівняння середніх значень показників ВСР ОГ та КГ було недостатньо коректним. У зв'язку із вищезазначеним були сформовані «дзеркальні підгрупи», тобто, для кожної підгрупи основної групи (наприклад, ОГ із симпатичним типом регуляції) була підібрана відповідна підгрупа контролю (КГ із симпатичним типом). Це дозволило ізолювати вплив саме патології ЛФР на серцевий ритм, відсікаючи вплив вродженого типу регуляції. У пацієнтів ОГ з ЛФР була виявлена окрема підгрупа пацієнтів з 9 чоловіків із регуляторним виснаженням, або зривом регуляції, до яких було неможливо підібрати «підгрупу дзеркального контролю», тому їх результати порівнювали із підгрупами пацієнтів ОГ (ОГ-ПГ1-ПГ4) з ЛФР. Відповідно, застосування підходу «підгрупа до підгрупи» підвищило статистичну потужність дослідження та достовірність висновків, дозволило виявити «приховані» порушення, які нівелюються при загальному розрахунку по всій когорті та виділити окремі патерни ВСР. Розподіл за вегетативним типом регуляції у чоловіків КГ та ОГ наведений на рисунку 5.4.

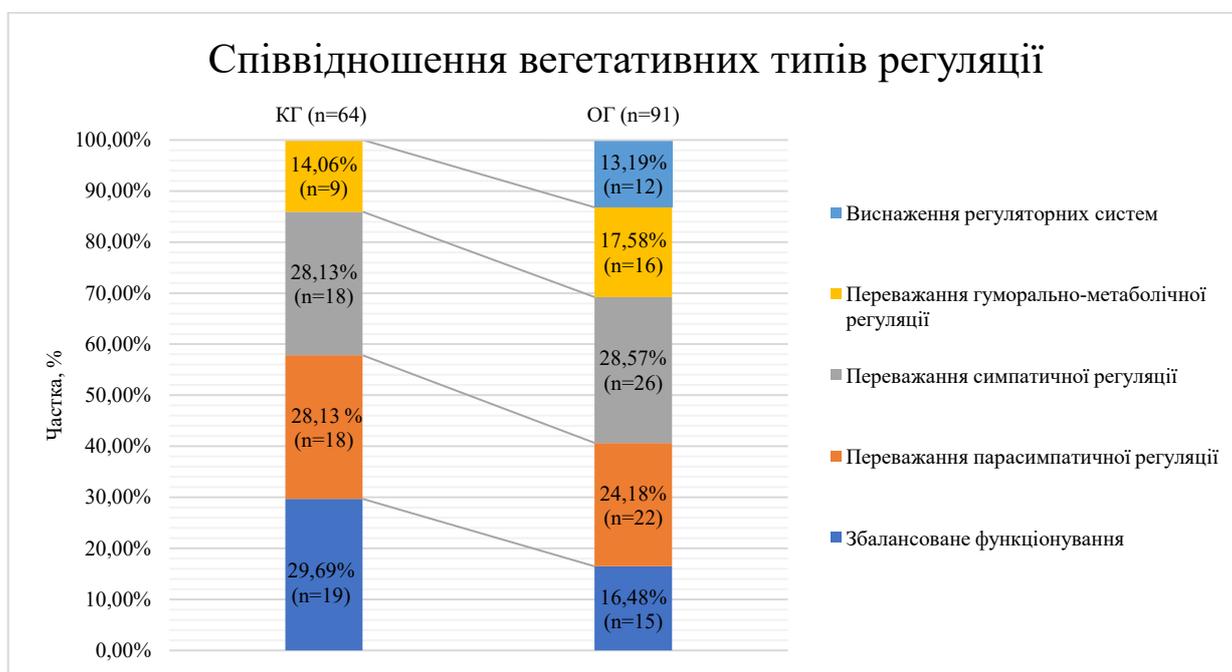


Рисунок 5.4 – Спектрограма розподілу за типами регуляції ВНС за даними ВСР у пацієнтів КГ та ОГ, % (n).



Розподіл показав, що у КГ за типами регуляції підгрупи чоловіків були відносно рівномірним: збалансоване функціонування ВНС спостерігалось у 29,69 % (n=19) обстежених, переважання парасимпатичної та симпатичної регуляції - по 28,13 % (n=18) відповідно, тоді як гуморально-метаболічний тип становив 14,06 % (n=9). Ознак виснаження регуляторних систем у КГ не виявлено. В ОГ було відзначено зміщення структури вегетативної регуляції у бік менш адаптивних варіантів. Частка осіб зі збалансованим функціонуванням була нижчою та становила 16,48 % (n=15), тоді як частка парасимпатичного типу - 24,18 % (n=22). Симпатичний тип зберігався на зрівноваженому рівні з КГ (28,57 %; n=26). Водночас в ОГ зростала частка гуморально-метаболічної регуляції до 17,58 % (n=16) та, на відміну від КГ, реєструвалося виснаження регуляторних систем у 13,19 % (n=12) пацієнтів. Таким чином, у чоловіків ОГ спостерігалось зменшення частки збалансованої вегетативної регуляції та поява частки типів, що відображають напруження й виснаження регуляторних механізмів, що може свідчити про більш виражену автономну дисфункцію порівняно з КГ (див. рис. 5.4).

Порівняння пацієнтів КГ-ПГ1 із ОГ-ПГ1, що мали «збалансований» тип регуляції АНС став найбільш показовим для виявлення ранніх, субклінічних змін вегетативного статусу. Звертає увагу, що навіть за відсутності явного домінування симпатичного чи парасимпатичного відділів, ЛФР вносить деструктивні корективи в автономний контроль серця. Було виявлено «приховане» ослаблення вагусного контролю за зниженням RMSSD ($p=0,039$), що свідчило про вибіркоче пригнічення швидких, високомобільних парасимпатичних реакцій та вказує на те, що «вагусний буфер», який має захищати серце від стресових перевантажень, у пацієнтів з ЛФР починає виснажуватися першим. Попри формальний баланс, стрес-індекс (SI) у хворих на ЛФР цієї підгрупи був достовірно вищий ($p=0,042$), результат показує, організм витрачає більше регуляторних зусиль для підтримання рівноваги, керування серцевим ритмом стає більш «жорстким» і централізованим. Це підтверджує, що хронічне подразнення ВДШ рефлюктом виступає фактором постійної стресової напруги. Відсутність значущих змін у VLF та LF свідчить про те, що гуморальні та судинні механізми регуляції в цій підгрупі ще не залучені в



патологічний процес, що відрізняє їх від підгрупи з явним симпатичним типом. Отримані дані доводять, що ЛФР здатний трансформувати фізіологічно збалансовану регуляцію в напружений адаптаційний стан, а показник RMSSD та стрес-індекс можна розглядати як ранні маркери вегетативної дисфункції у пацієнтів із ЛФР, навіть якщо загальна клінічна картина серцевої діяльності виглядає нормальною. Відповідно, у пацієнтів із ЛФР даже за умов збалансованої регуляції ВНС «баланс» є хитким; він підтримується за рахунок підвищеного напруження центральних механізмів та поступової втрати парасимпатичного захисту.

Порівняльний аналіз результатів підгруп пацієнтів із симпатичним типом регуляції (ОГ-ПГ2 з КГ-ПГ2) виявив феномен патологічної симпатикотонії. Так у пацієнтів із ЛФР відмічене суттєве поглиблювання вегетативного дисбалансу навіть у тих осіб, які за природою схильні до домінування симпатичної нервової системи. Не зважаючи на той факт, що обидві групи належать до симпатичного типу, пацієнти з ЛФР (ОГ-ПГ2) демонструють критичне зниження показників SDNN та RMSSD, що свідчить про те, що хвороба фактично «стирає» притаманну серцю мінливість. Особливо важливою є редукція RMSSD, що вказує на майже повне пригнічення парасимпатичного (протекторного) впливу на серце. Відмінністю стало виявлене значуще зниження TP та всіх його компонентів (VLF, LF, HF), що вказує на виснаження адаптаційних резервів та енергетичний дефіцит регуляції. Найбільш діагностично значущим маркером виявився SI. Його суттєве підвищення в ОГ-ПГ2 свідчить про перехід управління ритмом з автономного рівня на вищий, центральний рівень, що стає «дорогою ціною» підтримки гомеостазу, супроводжується жорсткою стабілізацією ритму та втратою його гнучкості. Такий вегетативний профіль пацієнтів з ЛФР (високий SI із значно низьким TP) є типовим для стану хронічного психофізіологічного напруження, пояснює частоту тривожних розладів та скарг на «комоч у горлі», оскільки організм перебуває в стані безперервної симпатичної гіперактивації, пацієнти потребують окрім ЛОР- та гастроентерологічного люкування включення вегетотропної терапії.



Структурований аналіз параметрів ВСР у пацієнтів ОГ-ПГЗ з ЛФР на фоні парасимпатичного типу (ваготонії) показав, що наявність ЛФР не змінює базову структуру серцевого ритму, але модифікує інтегральні механізми управління ним. Було відмічене стабільність базових показників (ЧСС та mRR), які були практично ідентичні показникам КГ-ПГЗ. За даними досліджень при домінуванні блукаючого нерва хронотропна функція серця залишається стабільною, а сама по собі патологія рефлюксу не здатна модифікувати цей базовий тип регуляції [176]. Відмінністю було виявлення тенденції до «згладжування» варіабельності, при цьому часові та спектральні показники SDNN та RMSSD ставали нижчими, що свідчить про меншу інтенсивність миттєвих змін ритму. Загальна потужність спектра TP була дещо нижча, що вказує на загальну «меншу енергетичність» регуляторних систем у пацієнтів з ЛФР. Спектральні показники та симпато-вагальний баланс – HF, або високі частоти, були незначно вищі в ОГ-ПГЗ, що логічно для парасимпатиків, але не є патогномонічним для ЛФР. Відсутність різниці співвідношення LF/HF в підгрупах підтверджує, що структура співвідношення симпатичної та парасимпатичної нервових систем при цьому типі регуляції залишається сталою, незалежно від хвороби. Вагомими змінами стали зафіксовані розбіжності в інтегральних індексах: відмічене достовірне зменшення IC на тлі тенденції до зростання SI. Зниження IC при ЛФР пояснюється постійним подразненням слизової оболонки гортаноглотки. Вісцero-вісцеральні рефлексі, кашель та дискомфорт створюють додатковий «шум» у вегетативній системі, що змінює баланс між автоматичною роботою серця та командами з вищих центрів мозку. Таким чином, для пацієнтів-ваготоніків ОГ-ПГЗ характерна функціональна стабільність вегетативної регуляції, ЛФР у них проявляється не через зміну частоти пульсу, а через перебудову інтегрального управління (зниження IC). Це свідчить про те, що організм витрачає внутрішні ресурси на адаптацію до постійного подразнення ДШ рефлюксатом.

Аналіз результатів дослідження ВСР пацієнтів ОГ-ПГ4 із гуморально-метаболічним типом регуляції виділив три головні патофізіологічні аспекти стану ВНС. Це, по-перше, свідчення зниження адаптаційного резерву, про що свідчили



статистично значущо нижчі показники SDNN та TP. Описані зміни інтерпретуються, як загальне «сплощення» ритму та зниження здатності серцево-судинної системи адаптуватися до внутрішніх та зовнішніх подразників, коли організм працює у більш жорсткому, менш гнучкому режимі [13, 14, 16, 170]. По-друге, відмічена парасимпатична недостатність, за зниженням показнику RMSSD ($p = 0,022$), який є критичним маркером, що відображає активність вагусу, тому його його «падіння» вказує на ослаблення парасимпатичного контролю. По третє, це виснаження гуморально-метаболическої ланки, за зниженням VLF-компоненти ($p=0,0394$). Традиційно VLF пов'язують із повільними метаболическими процесами, терморегуляцією та роботою ендокринної системи.

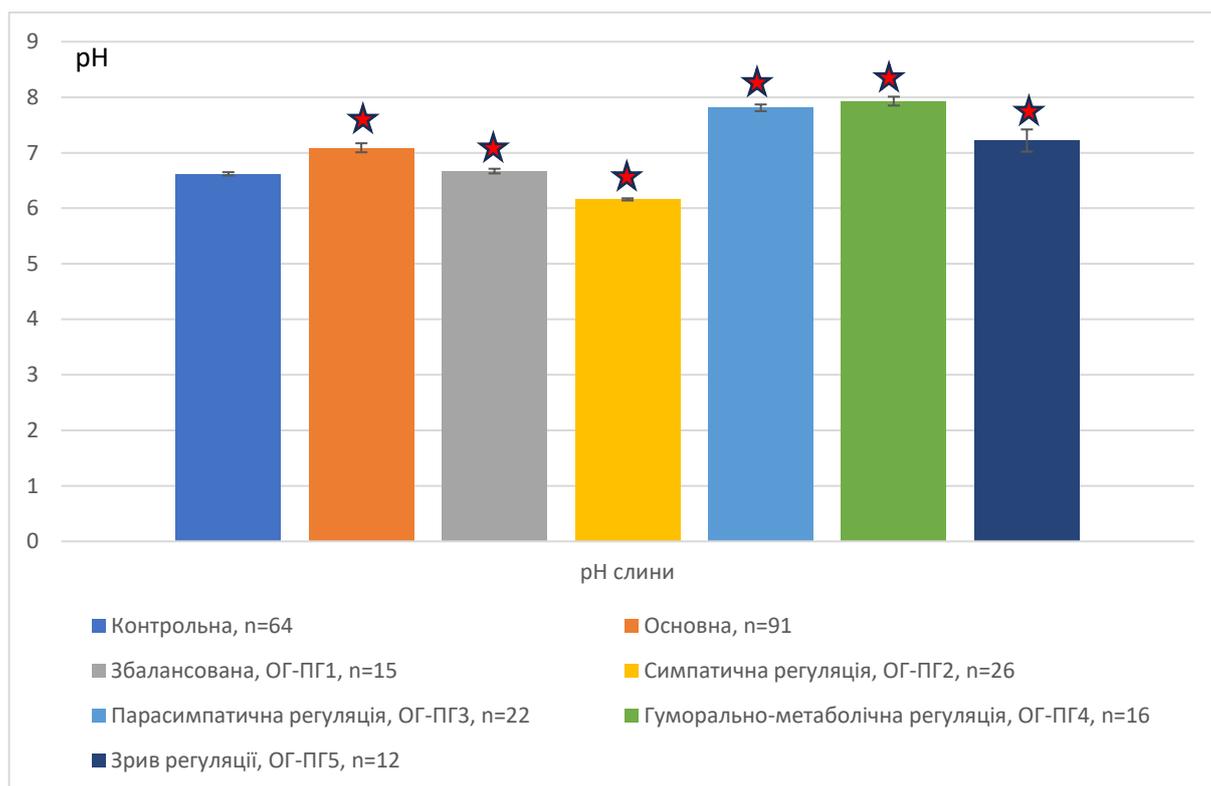
Таким чином, головною особливістю пацієнтів із ЛФР ОГ-ПГ4 виявилось те, що патологія проявляється не через класичне порушення балансу «симпатика/парасимпатика» (LF/HF), а через загальне пригнічення всіх регуляторних впливів. Це стан «втоми» регуляторних систем, де парасимпатична (RMSSD) та гуморальна (VLF) ланки стають недостатніми для підтримки оптимальної гомеостатичної рівноваги.

Аналіз результатів дослідження пацієнтів підгрупи ОГ-ПГ5 виявив формування найбільш критичного вегетативного профілю – стану «зриву регуляції», який представляє собою не просто дисбаланс, а перехід системи на енерговитратний та неефективний режим виживання. У пацієнтів цієї групи зафіксовано поєднання трьох деструктивних чинників: це ригідність ритму та тахікардія, відмічене збільшення ЧСС на тлі зниження mRR вказує на постійну симпатичну стимуляцію; енергетичний дефіцит за зниженим TP, який виявився мінімальним, та майже повна відсутність вагусного контролю (RMSSD зниження, HF зниження), що позбавляє організм можливості відновлюватися (анаболічна функція ВНС вимкнена).

Найбільш показовим виявилось різке зростання SI та IC, що свідчить про втрату автономного регуляторного контуру та перехід систем регуляції серцевим ритмом на вищий ієрархічний рівень – до гіпоталамо-гіпофізарної системи та кори головного мозку, що є енерговитратним та призводить до соматизації стресу.

Відповідно, ОГ-ПГ5 представляє групу «високого ризику». Зрив автономної регуляції у цих пацієнтів робить стандартну терапію ЛФР малоефективною, оскільки першопричина підтримується вегетативним хаосом.

Проведений аналіз дослідження рН слини у пацієнтів із ЛФР виявив значну варіабельність, яка корелювала з типом ВНС (рис. 5.5).



Примітка: (★) – достовірна різниця показників ОГ-ПГ1-5 пацієнтів з ЛФР (двобічний t-тест: Student при $p(\chi^2) \geq 0,05$; відносно відповідних показників КГ).

Рисунок 5.5 – рН слини пацієнтів контрольної групи та пацієнтів основної групи із ЛФР по підгрупах в залежності від типу вегетативної регуляції ($M \pm \sigma$; p).

Більшість класичних досліджень [27, 30, 39] фокусуються на кислому рефлюксі ($pH < 4,0$), що супроводжує ЛФР. Проте сучасні роботи все частіше вказують на роль некислого (лужного) рефлюксу, де агресором виступають жовчні кислоти та пепсин, активний у слабокислому середовищі [3, 34, 48, 51].



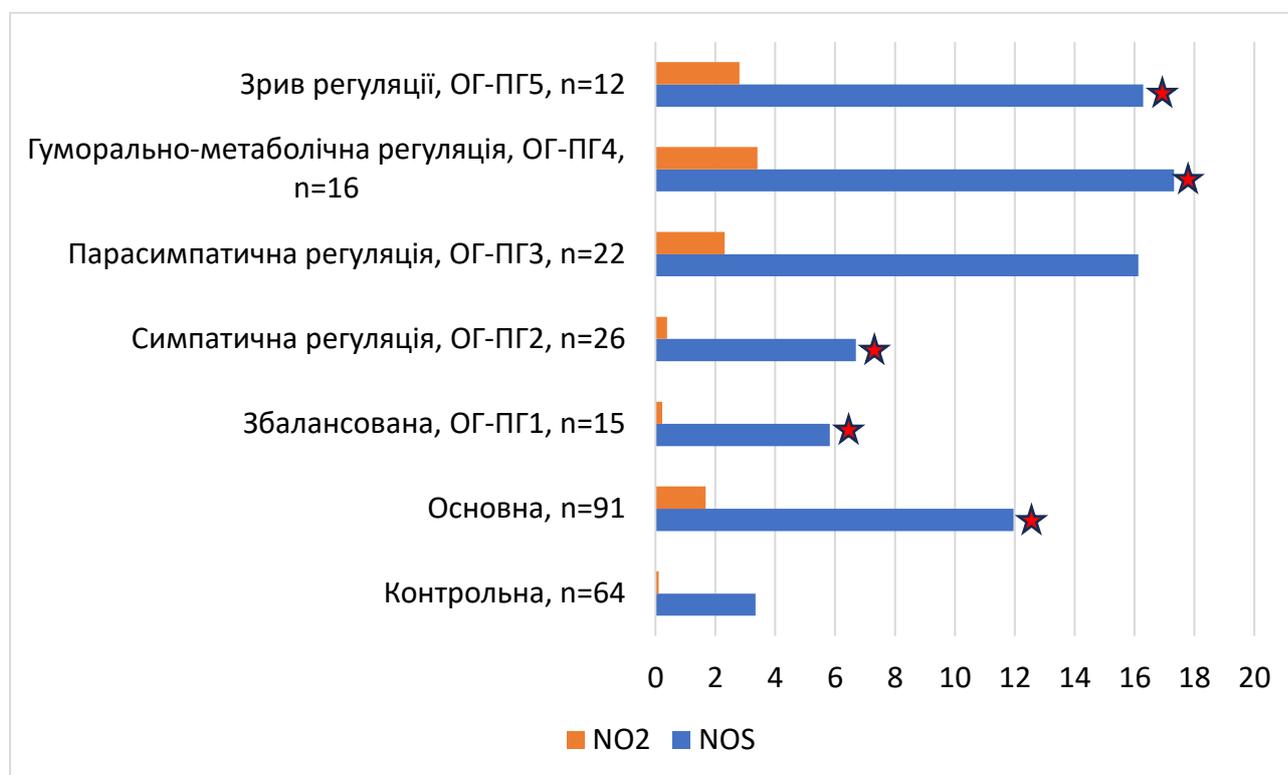
Проведене дослідження показало, що висока гетерогенність рН слини у пацієнтів із ЛФР пов'язана, в тому числі, із типом вегетативної регуляції. Доведено, що лужний зсув у підгрупах ОГ-ПГ3 та ОГ-ПГ4 може бути не лише наслідком рефлюксу жовчі, а й компенсаторною активацією секреторно-бікарбонатного буфера під впливом парасимпатичної нервової системи. Виявлений достовірний зв'язок симпатикотонії із ацидифікацією, а парасимпатикотонії з алкалізацією.

Сучасні дослідження впливу стресу на склад слини підтверджують, що активація САС знижує об'єм секреції та вміст бікарбонатів в слині [36, 178]. Виявлені значення рН у пацієнтів ОГ-ПГ2 (найнижчий рН) повністю вкладаються в концепцію «ксеростомічного пошкодження», де дефіцит слини робить слизову глотки беззахисною перед пепсином. В свою чергу результати підгрупи ОГ-ПГ5 okazують «проміжне» значення, що на перший погляд здається безпечним, але у порівнянні з іншими науковими поглядами на виснаження регуляції (Selye's Adaptation Theory), цей результат можна трактувати як втрату специфічності відповіді. Організм пацієнтів ОГ-ПГ5 втрачає здатність до адекватної буферної реакції (яку ми бачимо в ОГ-ПГ4), що робить їх найбільш вразливими до змішаних рефлюксів. Відповідно, можна припустити, що рН-статус ротоглотки детермінований типом автономного забезпечення, що дозволяє диференціювати пацієнтів на біохімічні підтипи та прогнозувати ризик зриву адаптаційних механізмів.

Проаналізовані у пацієнтів із ЛФР результати дослідження параметрів системи монооксиду азоту показали в ній глибоку дестабілізацію метаболізму, особливо при парасимпатичному та гуморально-метаболічному типах регуляції. Було виявлено зростання активності NOS у 3,6 раза та вмісту нітритів у 15 разів, що корелює з роботами дослідників, які вивчали роль нітрозативного стресу в патогенезі ГЕРХ та ЛФР [45, 179, 180]. Дослідження підтверджують, що агресивна дія пепсину та кислоти на слизову оболонку гортаноглотки провокує експресію індукцибельної синтази монооксиду азоту (iNOS) [181, 182]. Значне зростання нітрит-іону у пацієнтів ОГ-ПГ3 виявилось навіть вищим за середньостатистичні дані по класичній ГЕРХ, що може бути пов'язане із більшою вразливістю слизової



оболонки ДШ до нітрозативного пошкодження, ніж епітелій стравоходу, через нижчий рівень захисних карбонатних механізмів [35, 97, 151] (рис. 5.6).



Примітка: (★) – достовірна різниця показників ОГ-ПГ1-5 пацієнтів з ЛФР (двобічний t-тест: Student при $p(\chi^2) \geq 0,05$; відносно відповідних показників КГ).

Рисунок 5.6 – Специфіка змін параметрів системи NO в слині пацієнтів контрольної групи та пацієнтів основної групи із ЛФР по підгрупах в залежності від типу вегетативної регуляції ($M \pm \sigma$; p).

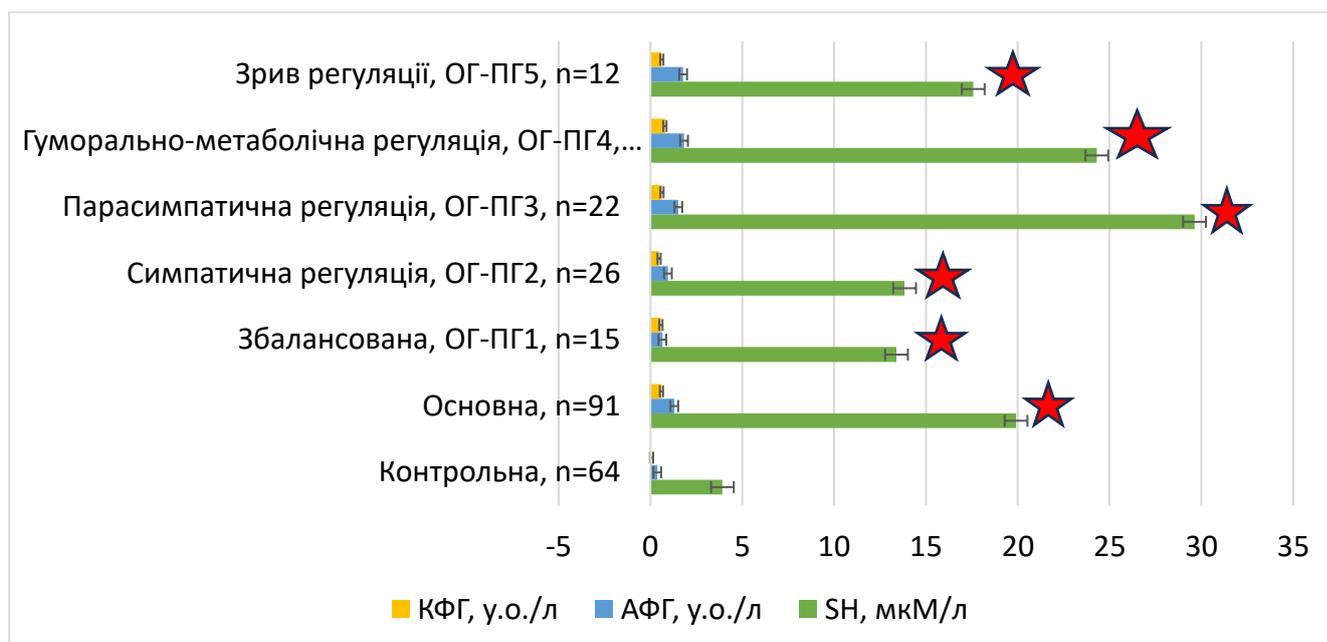
Найцікавішим аспектом отриманих даних дослідження стала виявлена кореляція між типом АНС та рівнем метаболітів NO. Мінімальні зміни були доведені у пацієнтів із симпатичним типом регуляції (ОГ-ПГ2). Згідно з даними, помірна симпатикотонія сприяє підтримці тонуусу сфінктерів та стимулює мікроциркуляцію, що може дещо стримувати агресію рефлюксату [13, 14, 62, 183]. Наші результати підтверджують гіпотезу, що симпатичний тонус при ЛФР є відносно «компенсаторним» етапом [165] (див. рис. 5.6).



У пацієнтів із парасимпатичним типом регуляції (ОГ-ПГ3) та «зривом» (ОГ-ПГ5) виявилось зростання рівню нітритів у 20 разів (див. рис. 5.6). У науковій літературі домінування вагуса часто асоціюється з гіперсекрецією гастрину та зниженням тонуусу НСС [125, 184]. Високий рівень NO_2^- у цій групі пояснюється тим, що монооксид азоту є основним нехолінергічним неадренергічним медіатором розслаблення сфінктерів. Таким чином, наші результати замикають патогенетичне коло: гіперваготонія \rightarrow надлишок NO \rightarrow релаксація сфінктерів \rightarrow ЛФР \rightarrow запалення \rightarrow ще більше NO .

Максимальні значення активності NOS та вмісту нітритів було зафіксовано у пацієнтів ОГ-ПГ4 із гуморально-метаболичним типом регуляції (див. рис. 5.6). Необхідно зазначити, що перехід від нервової до гуморально-метаболичної регуляції розглядається як етап виснаження адаптаційних резервів. Подібні дані зустрічаються в роботах, присвячених хронічному стресу, де стадія виснаження характеризується безконтрольним викидом цитокінів та вільних радикалів. Відповідно, наше дослідження доводить, що ЛФР з гуморально-метаболичним типом регуляції перестає бути локальним процесом і перетворюється на системну метаболичну катастрофу слизової.

Грунтовний аналіз патогенетичних механізмів оксидативного стресу при ЛФР виявив, що тип вегетативної регуляції є визначальним фактором у тому, як слизова оболонка реагує на хімічну агресію рефлюктату. У пацієнтів ОГ спостерігалось драматичне зростання оксиної модифікації білків. Так АФГ (ранні маркери) показали зростання у 3,5 рази, що свідчить про активну фазу первинного ушкодження білкових молекул, тоді як КФГ (пізні маркери) - збільшилися у 10 разів, що є глибоким патогностичним показником незворотної деструкції бар'єрних структур (рис. 5.7). Це пояснює хронізацію запалення у чоловіків з ЛФР: білки слизової втрачають свою нативну структуру, що робить тканину беззахисною перед пепсином та кислотою.



Примітка: (★) – достовірна різниця показників ОГ-ПГ1-5 пацієнтів з ЛФР (двобічний t-тест: Student при $p(\chi^2) \geq 0,05$; відносно відповідних показників КГ.

Рисунок 5.7 – Специфіка змін параметрів антиоксидантного захисту та ступеню оксидативного ушкодження білків бар'єрних структур слизової пацієнтів основної групи із ЛФР по підгрупах в залежності від типу вегетативної регуляції та контрольної групи ($M \pm \sigma$; p).

Аналіз підгруп дозволив виділити три вегетативні стратегії реагування на рефлюкс. Перша – це стратегія компенсації, встановлена в підгрупах ОГ-ПГ1 та ОГ-ПГ2 зі збалансованим та симпатичним типами регуляції в яких рівні АФГ та КФГ були мінімальними серед хворих. Однак при симпатикотонії рівень АФГ був статистично вищий за збалансований тип, що підтверджує: активація симпато-адреналової системи прискорює вільнорадикальні процеси («прооксидантний ефект симпатичної нервової системи»), залишаючи його контрольованим. Друга – стратегія максимальної напруги, у пацієнтів із парасимпатичним та гуморально-метаболичним типами (ОГ-ПГ3 та ОГ-ПГ4), у них зафіксовано абсолютний максимум SH-груп, що необхідно розглядати як виражену гіперкомпенсацію коли організм намагається нейтралізувати критичне ушкодження шляхом мобілізації антиоксидантних ресурсів. Найбільш значущі зміни були виявлені в групі з



гуморально-метаболическим типом ОГ-ПГ4, в яких були найвищі значення КФГ, що вказують на те, що навіть за високого рівня SH-груп антиоксидантний захист не встигає за темпами деструкції. Процес стає системним і «некерованим» з боку нервової системи. Третя – стратегія виснаження в підгрупі із зривом регуляції (ОГ-ПГ5), яка виявилась найбільш прогностично несприятливою, в них рівень SH-груп достовірно знижувався порівняно з ОГ-ПГ3 та ОГ-ПГ4, тоді як рівень АФГ залишався екстремально високим. Це класична картина декомпенсації: антиоксидантні резерви вичерпані, а оксидативна атака триває (див. рис. 5.7).

Резюме

Проведене дослідження фенотипів ЛФР, яке базувалося на триетапній діагностичній архітектурі, дозволило інтегрувати суб'єктивне сприйняття хвороби пацієнтом з об'єктивною верифікацією морфологічних та біохімічних маркерів. Скринінговий етап, шляхом використання валідованих шкал (RSI, RSS-12) та оцінці психоемоційного статусу (HADS), виявив високий рівень коморбідної тривожності та «канцерофобії», що корелювало з відчуттям *globus pharyngeus*. Виконання безпосередньої діагностики ЛФР експертною відеоендоскопією з цифровим аналізом за шкалою RSA мінімізувало суб'єктивізм оцінки, дозволивши перевести візуальні ознаки (набряк, пахідермія) у кількісні дані. Верифікація фенотипів ЛФР реалізовувалась за оцінкою специфіки ВСР та біохімії слини (рН, система NO, маркери оксидативного стресу), що дозволило ідентифікувати його патогенетичні варіанти на молекулярному та регуляторному рівнях.

Результатом першого, скринінгового етапу, стало узагальнення клінічного портрету пацієнта з ЛФР та встановлення «діагностичного парадоксу». Аналіз скарг пацієнтів ОГ виявив домінування ларингеальної маски із сенсорно-респіраторною домінантою - провідними скаргами були відчуття «клубка» (90 %), печіння та сухість (65 %), що свідчило про глибоке пошкодження мукозального бар'єру та нейрогенну сенситизацію. «Діагностичним парадоксом» стала доведена коморбідність ЛФР із захворюваннями ЖКТ - при домінуванні ЛОР-симптоматики у 47,25 % пацієнтів була об'єктивно підтверджена гастропатологія (езофагіти,



ГСОД). Це доводить, що ЛФР не є ізольованим станом, а часто є частиною агресивного гастродуоденального рефлюксу.

Лейкоцитарний профіль у пацієнтів з ЛФР підтвердив наявність запалення низької інтенсивності (концепція Low-grade inflammation), що проявлялося статистично значущим підвищенням WBC та GRAN, але в межах нормативного діапазону, що свідчить про стан «підвищеної готовності» вродженого імунітету. Це відрізняє ЛФР від гострої інфекції, підкреслюючи роль хронічної мікроаспірації рефлюктату як перманентного подразника.

Дослідження системи монооксиду азоту (NO) у слині стало ключовим для розуміння деструкції тканин. Була доведена активація NOS та збільшення рівня NO_2^- : Встановлено у пацієнтів із ЛФР різке зростання активності NOS (у 3,6 раза) та концентрації нітрит-іону (у 15 разів) порівняно з контролем, що є прямим доказом інтенсивного нітрозативного стресу, який виступає основним медіатором пошкодження слизової при ЛФР. Виявлена типозалежність змін в системі NO. Найвищі рівні нітритів (зростання у 20-30 разів) зафіксовані у чоловіків із парасимпатичним (ОГ-ПГ3) та гуморально-метаболічним (ОГ-ПГ4) типами регуляції, що вказує на виснаження захисних систем у цих групах.

Проведене дослідження специфіки вегетативної регуляції за даними ВСР виявило феномен «регуляторного збіднення». Було доведено, що у пацієнтів із ЛФР основної групи спостерігається зниження SDNN, TP, що свідчить про хронічний регуляторний стрес. За результатом персоналізованої стратифікації за методом «дзеркальних підгруп» було встановлено низку закономірностей: виявлена дисфункція вагусного «гальма» - навіть у збалансованому типі (ОГ-ПГ1) спостерігалось зниження RMSSD та зростання SI (стрес-індексу). Це доводить, що ЛФР виступає фактором «жорсткої» централізації управління серцевим ритмом, роблячи організм вразливим до будь-яких зовнішніх навантажень. У 13,19 % пацієнтів ОГ зареєстровано стан виснаження, який не мав аналогів у групі контролю, що вказує на декомпенсацію АНС під впливом тривалого рефлюксу.

Важливим результатом дослідження стало виявлення гетерогенності ВСР (наявність 5 підгруп) у пацієнтів із ЛФР, що чітко корелювало з глибиною



біохімічних порушень у слині. Більш того, обстеження пацієнтів довело, що ЛФР не є локальним ураженням слизової, нозологію треба розглядати як прояв загального вегетативного виснаження, яке динамічно прогресує в міру виснаги систем регуляції та адаптації. На основі отриманих даних можна виділити три ключові рівні деградації гомеостазу у пацієнтів з ЛФР та сформувати функціонально-метаболический портрет підгруп.

Рівень компенсації (ОГ-ПГ1, ОГ-ПГ3) – за результатами ВСР вагусний «буфер» збережений (достатні SDNN, RMSSD) та низький стрес-індекс (SI). Біохімічні маркери слини – рН в межах слабкокислої або нейтральної зони. Нїтрозативний стрес помірний, оскільки парасимпатична активація сприяє адекватному кровопостачанню та антиоксидантному захисту. Описаний статус розглядається, як наявність резервів для нївелювання агресії рефлюктату.

Рівень напруження (ОГ-ПГ2, ОГ-ПГ4) – за результатами ВСР – домінування симпатикотонії (підвищення LF/HF) або гуморально-метаболических чинників із різким зростанням SI та централїзації IC. В слині ацидоз (зниження рН) – симпатична активація змінює склад слини, знижуючи її буферну ємність. Ярко виражений нїтрозативний стрес через підвищену активність NO-синтази та вмісту NO₂⁻, що створює умови для «метаболическої пастки». Описані зміни необхідно розглядати, як високу «ціну» адаптації із вразливою слизовою до морфологїчних змін на тлі напруження систем автономної регуляції.

Рівень зриву адаптації (ОГ-ПГ5) - найбільш небезпечна підгрупа, за результатами ВСР – критичне виснаження (зниження TP у 5 разів, тахікардія, максимальний SI > 600), повна дезадаптація. В слині глибоке закислення (рН < 6.0), неконтрольована активація оксидативного стресу (різке підвищення білкових карбонїлів та АФГ/КФГ). Прогнозований статус пацієнтів – ризик незворотних змін епітелїю та виражених ускладнень, деавтономїзація регуляції, залучення центральних високо енергоємких механїзмів.

Матеріали розділу відображені в 3 статтях та 1 наукових тезах [164-167].



ВИСНОВКИ

Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) на сьогодні є однією з найпоширеніших неінфекційних хвороб клінічної оториноларингології та медицини в цілому. Повномасштабна війна в Україні, що триває вже п'ятий рік, загострила проблему пацієнтів із ЛФР – скупчення у сховищах, постійні стреси через бомбардування, переохолодження, невчасне лікування, брак ліків та медичної допомоги, як наслідок – виснаження адаптаційних можливостей, зрив регуляторних систем організму, хронізація та ускладнення. Розуміння фенотипів ЛФР у чоловіків молодого віку за комплексною верифікацією та порівняльним аналізом клініко-морфологічних, біохімічних, імунологічних і вегетативних його проявів, визначення зв'язку з коморбідною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, є актуальною проблемою сучасної патофізіології та оториноларингології, що надасть можливість прогнозувати та попереджувати розвиток хвороби, запропонувати новий фенотип-орієнтовані діагностичний алгоритм та фармакологічні мішені. У дисертаційній роботі вирішена важлива наукова проблема обґрунтування мультидисциплінарного підходу до діагностики ЛФР через верифікацію клініко-морфологічних, біохімічних та вегетативних маркерів, що дозволило ідентифікувати патогенетичні фенотипи захворювання у чоловіків молодого віку.

1. У чоловіків молодого віку ЛФР характеризується високою інтенсивністю симптомів: середній бал за шкалою RSI складає $24,34 \pm 7,98$ балів проти – $6,79 \pm 3,56$ у КГ ($p < 0,001$); за опитувальником RSS-12 – $45,94 \pm 31,2$ балів проти $6,27 \pm 2,96$ у КГ ($p < 0,001$). При відеоендоскопії виявляються виражені морфологічні зміни слизової оболонки гортані та глотки із середнім балом RSA, що втричі перевищує контроль ($p < 0,001$). Коморбідний профіль шлунково-кишкового тракту підтверджено у 62,64 % осіб, де домінують ГЕРХ (29,7 %) та неспроможність кардії (38,46 %). За лейкограмою – стан системного низькоінтенсивного запалення із статистично вищим WBC та GRAN, але в межах нормативного діапазону.



2. ЛФР призводить до активації нітрозативного та оксидативного стресу зі статистично значущим ($p < 0,05$) підвищенням активності NO-синтази та концентрації NO_2^- у слині. Оксидативна модифікація білків характеризується зростанням рівнів АФГ та КФГ на фоні достовірного виснаження сульфгідрильних ($-\text{SH}$) груп слини.

3. Вегетативний статус пацієнтів із ЛФР виявляє феномен «регуляторного збіднення» та хронічного стресу із достовірним зниженням сумарної потужності спектра TP ($p < 0,001$) та показника SDNN ($p < 0,01$). Дисфункція вагусного контролю формується навіть у збалансованому типі (зниження RMSSD, $p < 0,05$) на фоні зростання стрес-індексу (SI), що у 13,19 % пацієнтів досягало рівня декомпенсації («зриву регуляції») з екстремально високим індексом централізації.

4. Пацієнтам з ЛФР притаманна патогенетична фенотипізація за п'ятью специфічними фенотипами. Збалансований фенотип ($n=15$; 16,48 %) попри нормальні значення SI виявляє приховану дисфункцію вагусу, що супроводжується зниженням RMSSD ($p < 0,05$). Ваготонічний (парасимпатичний) фенотип ($n=22$; 24,18 %) характеризується збереженою високою варіабельністю ритму але вираженою активністю нітрозативного стресу в слині; клінічно супроводжується найбільш інтенсивним відчуттям «клубка» в горлі. Симпатикотонічний фенотип ($n=26$; 28,57 %) відзначається схильністю до тахікардії (ЧСС – $88 \pm 10,73$ уд/хв), значним зниженням сумарної потужності спектра (TP) та високим рівнем тривожності за шкалою HADS; морфологічно корелює з дифузною гіперемією слизової за шкалою RSA. Гуморально-метаболический фенотип ($n=16$; 17,58 %) характеризується жорсткою централізацією управління ритмом (високі індекси SI та IC), домінуванням дуже низькочастотних хвиль (VLF) та найбільш глибокими оксидативними змінами білків слини (максимальні рівні АФГ/КФГ). Фенотип регуляторного зриву (декомпенсований) зафіксований у 13,19 % пацієнтів ($n=12$); відрізняється критичним падінням TP, тахікардією (до 111 уд/хв) та екстремально високим стрес-індексом (у 2,5 раза вище середнього по групі).

5. Для верифікації ЛФР та персоналізованого підходу до ідентифікації фенотипів хвороби обґрунтовано триетапну модель діагностики за інтеграцією



0805888940423209

суб'єктивних шкал (RSI, RSS-12), об'єктивної морфометрії (RSA) та біомаркерів вегетативно-метаболичного статусу.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі результатів проведеного дослідження практичні рекомендації для ЛОР-клінік та практикуючих отоларингологів структуровані за етапами ведення пацієнта, що дозволить стандартизувати підхід та підвищити точність діагностики ЛФР у молодих чоловіків.

1. ПЕРВИННИЙ ПРИЙОМ ТА СКРИНІНГ.

- Проводити обов'язкове анкетування використовуючи опитувальники RSI (Reflux Symptom Index) та RSS-12 для кожного пацієнта зі скаргами на дискомфорт у горлі, відчуття «клубка» або хронічний кашель. Діагностичним порогом вважати $RSI \geq 13$.

- Оцінювати психоемоційний стан пацієнтів, при показниках $RSI > 20$ застосовувати шкалу HADS. При виявленні високого рівня тривоги (понад 8 балів) проводити роз'яснювальну роботу для нівелювання «канцерофобії», що є критичним для комплаєнсу.

- Контроль антропометричних даних із обов'язковим вимірюванням ІМТ. Пацієнтам із показником $> 25 \text{ кг/м}^2$ рекомендувати консультацію дієтолога, оскільки надмірна вага є прямим патогенетичним тригером рефлюксу.

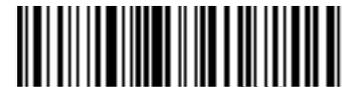
2. ЕНДОСКОПІЧНА ДІАГНОСТИКА.

- Цифровізація огляду. Проводити відеоларингоскопію з обов'язковою фотофіксацією зон задньої комісури, черпалоподібних хрящів та міжчерпалоподібного простору.

- Стандартизація за шкалою RSA - оцінювати морфологічні зміни за шкалою Reflux Sign Assessment (RSA). Для мінімізації суб'єктивізму лікаря результат > 14 балів слід вважати об'єктивним підтвердженням діагнозу ЛФР.

3. ЛАБОРАТОРНА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНА ВЕРИФІКАЦІЯ.

- У складних клінічних випадках або при неефективності стандартної терапії проводити дослідження вегетативного статусу за аналізом варіабельності серцевого ритму. При високому стрес-індексі (SI) та низькому TP доцільно додавати до лікування вегетостабілізуючі засоби.



- Біохімічний моніторинг. Використовувати аналіз слини на маркери нітрозативного стресу (вміст NO_2^- та активність NOS) як неінвазивний маркер активності запалення та для оцінки динаміки одужання слизової оболонки.

4. МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНА СТРАТЕГІЯ.

- Обов'язковий гастроентерологічний супровід пацієнтів із ЛФР, навіть за відсутності печії, направляти на консультацію до гастроентеролога або на ЕГДС (якщо дослідження не проводилося протягом останніх 6 місяців) для виключення неспроможності кардії та ГЕРХ.

- Корекція способу життя. Розробити та видавати пацієнтам друковані пам'ятки з антирефлюксним режимом (відмова від кави, газованих напоїв, пізніх вечерь, паління), оскільки без модифікації способу життя медикаментозна терапія має низьку ефективність.

5. МОНІТОРИНГ РЕЗУЛЬТАТІВ.

- Контрольні точки. Проводити повторне оцінювання за шкалами RSI та RSA через 1 та 3 місяці після початку терапії. Зниження балу RSA є більш надійним прогностичним маркером, ніж суб'єктивне покращення за RSI.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yadlapati, R., Weissbrod, P., Walsh, E., Carroll, T. L., Chan, W. W., Gartner-Schmidt, J., Guadagnoli, L., Jette, M., Myers, J. C., O'Rourke, A., Sweis, R., Wu, J., Barkmeier-Kraemer, J. M., Cates, D., Chen, C. L., Coss-Adame, E., Dion, G., Francis, D., Kaneko, M., Lechien, J. R., ... Gyawali, C. P. (2026). The San Diego Consensus for Laryngopharyngeal Symptoms and Laryngopharyngeal Reflux Disease. *The American journal of gastroenterology*, *121*(2), 322–336. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003482>
2. Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Hans, S., Nacci, A., Schindler, A., Bohlender, J. E., Runggaldier, D., Crevier-Buchman, L., Oguz, H., Zelenik, K., Tedla, M., Siupsinskiene, N., Schlömicher-Thier, J., Taimrova, R., Karkos, P. D., Geneid, A., Dapri, G., Aoun, J., Muls, V., Weitzendorfer, M., ... Barillari, M. R. (2024). European clinical practice guideline: managing and treating laryngopharyngeal reflux disease. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 10.1007/s00405-024-09181-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-09181-z>
3. Lechien, J. R., Vaezi, M. F., Chan, W. W., Allen, J. E., Karkos, P. D., Saussez, S., Altman, K. W., Amin, M. R., Ayad, T., Barillari, M. R., Belafsky, P. C., Blumin, J. H., Johnston, N., Bobin, F., Broadhurst, M., Ceccon, F. P., Calvo-Henriquez, C., Eun, Y. G., Chiesa-Estomba, C. M., Crevier-Buchman, L., ... Carroll, T. L. (2024). The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus. *The Laryngoscope*, *134*(4), 1614–1624. <https://doi.org/10.1002/lary.31134>
4. Cui, N., Dai, T., Liu, Y., Wang, Y. Y., Lin, J. Y., Zheng, Q. F., Zhu, D. D., & Zhu, X. W. (2024). Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal



- reflux disease. *World journal of gastroenterology*, 30(16), 2209–2219.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i16.2209>
5. Wang, Y., Liang, Q., Luo, J., Miao, H., Qin, G., & Bao, Y. (2025). Laryngopharyngeal Reflux in Otolaryngology-Head and Neck Surgery Clinic: An Epidemiological Survey. *Ear, nose, & throat journal*, 104(8), NP510-NP517.
<https://doi.org/10.1177/01455613241301601>
 6. Ravichandran, K., & Padmanabhan, K. (2025). Acid Assault: Unmasking the Toll of Laryngopharyngeal Reflux Disease on Vocal Health - A Literature Review. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 77(2), 1160–1164.
<https://doi.org/10.1007/s12070-024-05279-2>
 7. Lien, H. C., Lee, P. H., & Wang, C. C. (2023). Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux: Past, Present, and Future-A Mini-Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(9), 1643. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091643>
 8. Mosli, M., Alkathlan, B., Abumohssin, A., Merdad, M., Alherabi, A., Marglani, O., Jawa, H., Alkhatib, T., & Marzouki, H. Z. (2018). Prevalence and clinical predictors of LPR among patients diagnosed with GERD according to the reflux symptom index questionnaire. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 24(4), 236–241.
https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_518_17
 9. Fageeh, Y. A., Alnofaie, M. F., Alhusayni, M. A., Aljemyie, A. A., Alqurashi, L. S., Alolayani, R. A., Alaseeri, R. H., & Al-Rasheedi, A. N. (2025). Prevalence and clinical features of laryngopharyngeal reflux in adults with chronic tonsillitis. *Saudi medical journal*, 46(8), 919–925.
<https://doi.org/10.15537/smj.2025.46.8.20250129>
 10. Lee, H. J., Son, S. Y., Kim, S. I., Lee, Y. C., Ko, S. G., & Eun, Y. G. (2026). Objective Assessment of Laryngopharyngeal Reflux in Laryngeal Contact Granuloma. *The Laryngoscope*, 10.1002/lary.70407. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1002/lary.70407>



11. Bertin, L., Savarino, V., Marabotto, E., Ghisa, M., de Bortoli, N., & Savarino, E. V. (2025). Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion*, 1–17. Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000547023>
12. Treat, S., & Vaezi, M. F. (2026). Laryngopharyngeal reflux current developments and therapeutic strategies. *BMC gastroenterology*, 10.1186/s12876-026-04643-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1186/s12876-026-04643-6>
13. Triki, L., Gammoudi, N., Chtourou, L., Gallas, S., Tahri, N., & Zouari, H. G. (2024). Dysfunction of the autonomic nervous system in gastro-esophageal reflux disease: Consequences for the cardiovascular system. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 54(6), 103009. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2024.103009>
14. Sobrino-Cossío, S., Cossío-Aranda, J., Galvis-García, E. S., Mateos-Pérez, G., Teramoto-Matsubara, Ó., González-Hermosillo, J. A., Alvarenga, J. C. L., Azizoglu, M., & Remes-Troche, J. M. (2025). Autonomic dysfunction in gastroesophageal reflux disease. The neurogastro-cardiac axis: friend or foe?. La disfunción autonómica en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El eje neurogastro-cardíaco: ¿amigo o enemigo?. *Cirugía y cirujanos*, 93(2), 211–220. <https://doi.org/10.24875/CIRU.25000022>
15. Liang, J., Tang, L., Yang, J., Li, Y., Yang, X., & Hou, C. (2024). Gastroesophageal reflux disease and risk for arrhythmias: a Mendelian randomization analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 11, 1411784. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1411784>
16. Zhou, L. Q., Huang, J. T., Zheng, X. W., Chen, T., Zheng, Y. J., Hou, C. J., Gao, J., Yue, X., & Chen, L. H. (2026). Autonomic dysfunction in laryngopharyngeal reflux: heart rate variability and its association with esophageal motility. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 10.1007/s00405-025-09953-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00405-025-09953-1>



17. Krause, A. J., & Yadlapati, R. (2024). Review article: Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 59(5), 616–631. <https://doi.org/10.1111/apt.17858>
18. Ahbail, A. A., Alhaju, H., Alharbi, T., Alghamdi, A. M., Amoodi, H., Salah, W. M., & Al Sheikah, M. (2024). A Study on the Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux in Saudi Arabia. *Cureus*, 16(4), e59211. <https://doi.org/10.7759/cureus.59211>
19. Campanholo, M. A. T., Caparroz, F. A., Vidigal, T. A., Kenchian, C. H., Andersen, M. L., Tufik, S., & Haddad, F. L. M. (2022). Assessment of Laryngopharyngeal Reflux and Obstructive Sleep Apnea: A Population-Based Study. *The Laryngoscope*, 132(9), 1877–1882. <https://doi.org/10.1002/lary.30061>
20. Li, C.-F., Zhang, L.-H., Wang, W.-L., Cao, J., Wang, Y.-G., & Zhao, Y.-X. (2020). The prevalence and relationship between laryngopharyngeal reflux disease, anxiety and depression in otolaryngology outpatients [Article in Chinese]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 55(3), 241–248. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2020.03.010>
21. Li, S., Wang, G., Guo, H., Cheng, J., & Yu, D. (2026). Machine learning for screening laryngopharyngeal reflux symptoms in college students: a cross-sectional study. *Annals of medicine*, 58(1), 2610063. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2610063>
22. Massawe, W. A., Nkya, A., Abraham, Z. S., Babu, K. M., Moshi, N., Kahinga, A. A., Ntunaguzi, D., & Massawe, E. R. (2020). Laryngopharyngeal reflux disease, prevalence and clinical characteristics in ENT department of a tertiary hospital Tanzania. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*, 7(1), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.04.009>
23. Mo, X., Li, X., Zheng, T., Hu, J., Chen, C., & Zhou, S. (2025). Incidence of and Risk Factors for Laryngopharyngeal Reflux in Patients Undergoing Modified Electroconvulsive Therapy: A Prospective Observational Study. *Therapeutics and clinical risk management*, 21, 1689–1700. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S549412>



24. Padmanabhan, K., Ravichandran, K., & Sivanand, N. (2024). Impact of Laryngopharyngeal Reflux in Patients with Voice Disorders. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 76(3), 2453–2457. <https://doi.org/10.1007/s12070-024-04541-x>
25. Peng, Y., Xu, D., Liu, X., He, D., Wei, L., Xiong, J., Zhou, S., Li, M., & Fang, H. (2021). *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology head and neck surgery*, 35(4), 351–359. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.015>
26. Singh, A., Varty, S., Kirtane, M. V., Shukla, A., & Soni, A. (2023). To Determine the Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux in Patients of Various Throat Disorders and to Evaluate the Efficacy of Anti-reflux Therapy. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 75(2), 720–724. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03273-0>
27. Lechien, J. R., Akst, L. M., Hamdan, A. L., Schindler, A., Karkos, P. D., Barillari, M. R., Calvo-Henriquez, C., Crevier-Buchman, L., Finck, C., Eun, Y.-G., Saussez, S., & Vaezi, M. F. (2019). *Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review*. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 160(5), 762–782. <https://doi.org/10.1177/0194599819827488>
28. Lechien, J. R., Leclercq, P., Brauner, J., & Pirson, M. (2024). Cost burden for healthcare and patients related to the unawareness towards laryngopharyngeal reflux. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 10.1007/s00405-024-08881-w. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08881-w>
29. Lechien, J. R., Vaezi, M. F., Chan, W. W., Allen, J. E., Karkos, P. D., Saussez, S., & et al. (2024). The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of



- Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus. *Laryngoscope*, 134(4), 1614–1624. <https://doi.org/10.1002/lary.31134>
30. Lechien, J. R., Saussez, S., Muls, V., Barillari, M. R., Chiesa-Estomba, C. M., Hans, S., & Karkos, P. D. (2020). Laryngopharyngeal Reflux: A State-of-the-Art Algorithm Management for Primary Care Physicians. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3618. <https://doi.org/10.3390/jcm9113618>
31. Maret-Ouda, J., Markar, S. R., & Lagergren, J. (2020). Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*, 324(24), 2536–2547. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21360>
32. Кришталь, В.М., Мельникова, О.В., Хоралець, О.В. та Ганчева, О.В. (2025). Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасні перспективи та суперечки. *Сучасні медичні технології*, 17(3), 205–216. <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.335612>
33. Saha, J., Biswas, D., Chakraborty, R. *et al.* The importance of laryngoscopic findings as predictors of the treatment outcomes of laryngopharyngeal reflux: a retrospective review of 143 cases. *Egypt J Otolaryngol* 38, 77 (2022). <https://doi.org/10.1186/s43163-022-00260-8>
34. Li, Y., Xu, G., Zhou, B., Tang, Y., Liu, X., Wu, Y., Wang, Y., Kong, J., Xu, T., He, C., Zhu, S., Wang, X., & Zhang, J. (2022). Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 279(6), 2743–2752. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07201-w>
35. Liu, D., Qian, T., Sun, S., & Jiang, J. J. (2021). Laryngopharyngeal Reflux and Inflammatory Responses in Mucosal Barrier Dysfunction of the Upper Aerodigestive Tract. *Journal of inflammation research*, 13, 1291–1304. <https://doi.org/10.2147/JIR.S282809>
36. Lechien, J. R., Saussez, S., Mayo-Yanez, M., Iannella, G., & Vaira, L. A. (2023). Reflux symptoms may develop in cases of throat mucosa injury, stress and related-



- autonomic nerve dysfunction. *American journal of otolaryngology*, 44(1), 103687. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103687>
37. Lechien, J. R., Bobin, F., Muls, V., Horoi, M., Thill, M. P., Dequanter, D., Rodriguez, A., & Saussez, S. (2020). Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(2), 511–520. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05711-2>
38. Horvath, L., Hagmann, P., Burri, E., & Kraft, M. (2021). Evaluation of Oropharyngeal pH-Monitoring in the Assessment of Laryngopharyngeal Reflux. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2409. <https://doi.org/10.3390/jcm10112409>
39. Lechien J. R. (2022). Clinical Update Findings about pH-Impedance Monitoring Features in Laryngopharyngeal Reflux Patients. *Journal of clinical medicine*, 11(11), 3158. <https://doi.org/10.3390/jcm11113158>
40. Kang, J. W., Lee, Y. C., Ko, S. G., & Eun, Y. G. (2023). The key timing of pharyngeal reflux in patients with laryngopharyngeal reflux. *Auris Nasus Larynx*, 50(4), 565-570. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2022.11.002>
41. Kowalik, K., & Krzeski, A. (2017). The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*, 71(6), 7–13. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7194>
42. Doukas, P. G., Vageli, D. P., Sasaki, C. T., & Judson, B. L. (2021). Pepsin Promotes Activation of Epidermal Growth Factor Receptor and Downstream Oncogenic Pathways, at Slightly Acidic and Neutral pH, in Exposed Hypopharyngeal Cells. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4275. <https://doi.org/10.3390/ijms22084275>
43. Yin, C. Y., Zhang, S. S., Zhong, J. T., & Zhou, S. H. (2021). Pepsin and Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinomas. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*, 14(2), 159–168. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00465>



44. Lechien J. R. (2023). Personalized Treatments Based on Laryngopharyngeal Reflux Patient Profiles: A Narrative Review. *Journal of personalized medicine*, 13(11), 1567. <https://doi.org/10.3390/jpm13111567>
45. Tan, J. J., Dai, Y. F., Wang, F., Lv, Z. H., Huang, L. J., Peng, L. Y., & Li, X. P. (2024). Pepsin-mediated inflammation in laryngopharyngeal reflux via the ROS/NLRP3/IL-1 β signaling pathway. *Cytokine*, 178, 156568. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156568>
46. Samuels, T. L., Blaine-Sauer, S., Yan, K., Plehova, K., Coyle, C., & Johnston, N. (2023). Topical alginate protection against pepsin-mediated esophageal damage: E-cadherin proteolysis and matrix metalloproteinase induction. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7932. <https://doi.org/10.3390/ijms24097932>
47. Zubčić, Ž., Mendeš, T., Včeva, A., Mihalj, H., Bogović, V., & Milanković, S. G. (2020). Presence of pepsin in laryngeal tissue and saliva in benign and malignant neoplasms. *Bioscience reports*, 40(11), BSR20200216. <https://doi.org/10.1042/BSR20200216>
48. Choi, Y. S., Na, H. G., Bae, C. H., Song, S. Y., & Kim, Y. D. (2021). Pepsin exposure in a non-acidic environment upregulates mucin 5AC (MUC5AC) expression via matrix metalloproteinase 9 (MMP9)/nuclear factor κ B (NF- κ B) in human airway epithelial cells. *International forum of allergy & rhinology*, 11(5), 894–901. <https://doi.org/10.1002/alr.22685>
49. Im, N.-R., Lee, D. Y., Kim, B., Kim, J., Jung, K.-Y., Kim, T. H., & Baek, S.-K. (2019). Role of matrix metalloproteinases 7 in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux: Decreased E-cadherin in acid exposed primary human pharyngeal epithelial cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5276. <https://doi.org/10.3390/ijms20215276>
50. Im, N. R., Kim, B., Jung, K. Y., & Baek, S. K. (2022). Matrix metalloproteinase-7 induces E-cadherin cleavage in acid-exposed primary human pharyngeal epithelial cells via the ROS/ERK/c-Jun pathway. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 100(2), 313–322. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02166-z>



51. Aldhahrani, A., Powell, J., Ladak, S., Ali, M., Ali, S., Verdon, B., Pearson, J., & Ward, C. (2018). The Potential Role of Bile Acids in Acquired Laryngotracheal Stenosis. *The Laryngoscope*, *128*(9), 2029–2033. <https://doi.org/10.1002/lary.27105>
52. Sasaki, C. T., Doukas, S. G., Costa, J., & Vageli, D. P. (2019). Biliary reflux as a causal factor in hypopharyngeal carcinoma: New clinical evidence and implications. *Cancer*, *125*(20), 3554–3565. <https://doi.org/10.1002/cncr.32369>
53. Vageli, D. P., Doukas, S. G., Doukas, P. G., & Judson, B. L. (2021). Bile reflux and hypopharyngeal cancer (Review). *Oncology reports*, *46*(5), 244. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8195>
54. Xiaopeng, B., Tanaka, Y., Ihara, E., Hirano, K., Nakano, K., Hirano, M., Oda, Y., & Nakamura, K. (2017). Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors 1/2 in porcine esophageal body. *European journal of pharmacology*, *797*, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.01.004>
55. Nykonenko, A. O., Haidarzhi, Ye. I., & Kiosov, O. M. (2022). Endoscopic signs of gastroesophageal reflux disease with different hiatal hernias types. *Pathologia*, *19*(1), 58–64. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252191>
56. Patel, D. A., Yadlapati, R., & Vaezi, M. F. (2022). Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology*, *162*(6), 1617–1634. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.289>
57. Goyal, R. K., & Rattan, S. (2024). Role of mechanoregulation in mast cell-mediated immune inflammation of the smooth muscle in the pathophysiology of esophageal motility disorders. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, *326*(4), G398–G410. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00258.2023>
58. Jandee, S., Geeraerts, A., Geysen, H., Rommel, N., Tack, J., & Vanuytsel, T. (2021). Management of Ineffective Esophageal Hypomotility. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 638915. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.638915>



59. Yadlapati, R., Kahrilas, P. J., Fox, M. R., Bredenoord, A. J., Prakash Gyawali, C., Roman, S., Babaei, A., Mittal, R. K., Rommel, N., Savarino, E., Sifrim, D., Smout, A., Vaezi, M. F., Zerbib, F., Akiyama, J., Bhatia, S., Bor, S., Carlson, D. A., Chen, J. W., Cisternas, D., ... Pandolfino, J. E. (2021). Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0[©]. *Neurogastroenterology and motility*, 33(1), e14058. <https://doi.org/10.1111/nmo.14058>
60. Savarino, E., Bredenoord, A. J., Fox, M., Pandolfino, J. E., Roman, S., Gyawali, C. P., & International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function (2017). Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(11), 665–676. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.130>
61. Katzka, D. A., & Kahrilas, P. J. (2020). Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 371, m3786. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3786>
62. Wang, A. M., Wang, G., Huang, N., Zheng, Y. Y., Yang, F., Qiu, X., & Chen, X. M. (2019). Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(8), 2283–2287. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05482-w>
63. Hutauruk SM, Rachmawati EZK, Anam K, Tamin S, Fardizza F, Putranto R, et al. Autonomic Nerve Dysfunction in Patient with Laryngopharyngeal Reflux: The Study of Heart Rate Variability Finding, Risk of Having Sleep Disordered Breathing, and It's Inclination Towards Anxiety and Depression. *Am J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;5(2):1175.
64. Benjamin, T., Zackria, S., Lopez, R., Richter, J., & Thota, P. N. (2017). Upper esophageal sphincter abnormalities and high-resolution esophageal manometry findings in patients with laryngopharyngeal reflux. *Scandinavian journal of*



gastroenterology, 52(8),

816–821.

<https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1322139>

65. Balouch, B., Vaid, A., Vontela, S., Alnouri, G., & Sataloff, R. T. (2024). Anatomic and Manometric Abnormalities of the Upper and Lower Esophageal Sphincters in Patients With Reflux Disease. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, 38(3), 746–753. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.11.008>
66. Li, X., Lin, S., Wang, Z., Zhang, H., Sun, X., Li, J., Wu, D., Ke, M., & Fang, X. (2019). Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterology and motility*, 31(12), e13707. <https://doi.org/10.1111/nmo.13707>
67. Wu, J., Ma, Y., & Chen, Y. (2022). GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment. *Frontiers in physiology*, 13, 1005404. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1005404>
68. Oude Nijhuis, R. A. B., Sweis, R., Abdul-Razakq, H., Schuitenmaker, J. M., Wong, T., Rusu, R. I., Oors, J., Smout, A. J. P. M., & Bredenoord, A. J. (2021). Characterisation of patients with supine nighttime reflux: observations made with prolonged wireless oesophageal pH monitoring. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 54(2), 144–152. <https://doi.org/10.1111/apt.16447>
69. Park, J. S., Burton, L., Van der Wall, H., & Falk, G. L. (2021). Modified Reflux Scintigraphy Detects Pulmonary Microaspiration in Severe Gastro-Esophageal and Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Lung*, 199(2), 139–145. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00432-y>
70. Schuitenmaker, J. M., Kuipers, T., Smout, A. J. P. M., Fockens, P., & Bredenoord, A. J. (2022). Systematic review: Clinical effectiveness of interventions for the treatment of nocturnal gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterology and motility*, 34(12), e14385. <https://doi.org/10.1111/nmo.14385>
71. Lee, R. H., Korsapati, H., Bhalla, V., Varki, N., & Mittal, R. K. (2016). Esophageal Submucosal Injection of Capsaicin but Not Acid Induces Symptoms in Normal



- Subjects. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 22(3), 436–443.
<https://doi.org/10.5056/jnm15166>
72. Rouadi, P. W., Idriss, S. A., Bousquet, J., Laidlaw, T. M., Azar, C. R., Sulaiman Al-Ahmad, M., Yanez, A., Al-Nesf, M. A. Y., Nsouli, T. M., Bahna, S. L., Abou-Jaoude, E., Zaitoun, F. H., Hadi, U. M., Hellings, P. W., Scadding, G. K., Smith, P. K., Morais-Almeida, M., Gómez, R. M., González Díaz, S. N., Klimek, L., ... Ansotegui, I. J. (2021). WAO-ARIA consensus on chronic cough - Part 1: Role of TRP channels in neurogenic inflammation of cough neuronal pathways. *The World Allergy Organization journal*, 14(12), 100617.
<https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100617>
73. Taylor-Clark T. E. (2016). Role of reactive oxygen species and TRP channels in the cough reflex. *Cell calcium*, 60(3), 155–162.
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.03.007>
74. McGarvey, L. P., Birring, S. S., Morice, A. H., Dicpinigaitis, P. V., Pavord, I. D., Schelfhout, J., Nguyen, A. M., Li, Q., Tzontcheva, A., Iskold, B., Green, S. A., Rosa, C., Muccino, D. R., Smith, J. A., & COUGH-1 and COUGH-2 Investigators (2022). Efficacy and safety of gefapixant, a P2X₃ receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet (London, England)*, 399(10328), 909–923.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02348-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02348-5)
75. Smith, J. A., Kitt, M. M., Morice, A. H., Birring, S. S., McGarvey, L. P., Sher, M. R., Li, Y. P., Wu, W. C., Xu, Z. J., Muccino, D. R., Ford, A. P., & Protocol 012 Investigators (2020). Gefapixant, a P2X₃ receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(8), 775–785.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30471-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30471-0)
76. Morice, A., Smith, J. A., McGarvey, L., Birring, S. S., Parker, S. M., Turner, A., Hummel, T., Gashaw, I., Fels, L., Klein, S., Francke, K., & Friedrich, C. (2021). Eliapixant (BAY 1817080), a P2X₃ receptor antagonist, in refractory chronic



- cough: a randomised, placebo-controlled, crossover phase 2a study. *The European respiratory journal*, 58(5), 2004240. <https://doi.org/10.1183/13993003.04240-2020>
77. Niimi, A., Saito, J., Kamei, T., Shinkai, M., Ishihara, H., Machida, M., & Miyazaki, S. (2022). Randomised trial of the P2X₃ receptor antagonist sivopixant for refractory chronic cough. *The European respiratory journal*, 59(6), 2100725. <https://doi.org/10.1183/13993003.00725-2021>
78. Gottfried-Blackmore, A., Habtezion, A., & Nguyen, L. (2020). Noninvasive vagal nerve stimulation for gastroenterology pain disorders. *Pain Management*, 11(1), 89–96. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0067>
79. Page, A. J., & Li, H. (2018). Meal-sensing signaling pathways in functional dyspepsia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 12, Article 10. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00010>
80. Ustaoglu, A., & Woodland, P. (2021). Esophageal afferent innervation and its role in gastro-esophageal reflux disease symptoms. *Current Opinion in Gastroenterology*, 37(4), 372–377. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000749>
81. Klein Wolterink, R. G. J., Wu, G. S., Chiu, I. M., & Veiga-Fernandes, H. (2022). Neuroimmune interactions in peripheral organs. *Annual Review of Neuroscience*, 45, 339–360. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-105359>
82. Vanuytsel, T., Bercik, P., & Boeckxstaens, G. (2023). Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: From functional to immune-mediated disorders. *Gut*, 72(4), 787–798. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320633>
83. Fikree, A., & Byrne, P. (2021). Management of functional gastrointestinal disorders. *Clinical Medicine*, 21(1), 44–52. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0980>
84. Morice, A. H., Millqvist, E., Bielskiene, K., Birring, S. S., Dicpinigaitis, P., Domingo Ribas, C., Hilton Boon, M., Kantar, A., Lai, K., McGarvey, L., Rigau, D., Satia, I., Smith, J., Song, W. J., Tonia, T., van den Berg, J. W. K., van Manen,



- M. J. G., & Zacharasiewicz, A. (2020). ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *The European respiratory journal*, 55(1), 1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
85. Nouraei, S. A. R., Ayres, L., & Perring, S. J. (2024). Baroreflex Sensitivity in Patients With Laryngopharyngeal Dysfunction-The Overwhelmed Vagus Hypothesis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 150(10), 908–917. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2024.2270>
86. Ludlow C. L. (2015). Laryngeal Reflexes: Physiology, Technique, and Clinical Use. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 32(4), 284–293. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000187>
87. Li, B., Yan, J., Pu, J., Tang, J., Xu, S., & Wang, X. (2021). Esophageal Dysfunction in Systemic Sclerosis: An Update. *Rheumatology and therapy*, 8(4), 1535–1549. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00382-0>
88. Torres-Barrera, G., Herrera-Quiñones, G., Scharrer, S. I., Benavides-Salgado, D. E., Maldonado-Garza, H. J., & Achem, S. R. (2020). High-Resolution Esophageal Manometry in Myasthenia Gravis. *ACG case reports journal*, 7(3), e00340. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000340>
89. Nelson, M., Zhang, X., Genta, R. M., Turner, K., Podgaetz, E., Paris, S., Cardenas, J., Gu, J., Leeds, S., Ward, M., Nguyen, A., Konda, V., Furuta, G. T., Pan, Z., Souza, R. F., & Spechler, S. J. (2021). Lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia exhibits profound mast cell degranulation. *Neurogastroenterology and motility*, 33(5), e14055. <https://doi.org/10.1111/nmo.14055>
90. Yip, J. L. K., Balasuriya, G. K., Spencer, S. J., & Hill-Yardin, E. L. (2021). The Role of Intestinal Macrophages in Gastrointestinal Homeostasis: Heterogeneity and Implications in Disease. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 12(5), 1701–1718. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.08.021>
91. Lechien, J. R., & Briganti, G. (2024). Reflux Disease in Singers: A Systematic Review. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, S0892-



1997(24)00415-6. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2024.11.032>

92. Hočevar-Boltežar, I., Šereg-Bahar, M., Kravos, A., Mumović, G., & Mitrović, S. (2012). Is an occupation with vocal load a risk factor for laryngopharyngeal reflux: a prospective, multicentre, multivariate comparative study. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 37(5), 362–368. <https://doi.org/10.1111/coa.12006>
93. Nacci, A., Bastiani, L., Barillari, M. R., Martinelli, M., Lechien, J. R., Simoni, F., Berrettini, S., & Fattori, B. (2022). Reflux Symptom Index (RSI) and Singing Voice Handicap Index (SVHI) in Singing Students: A Pilot Study. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, 36(2), 288.e25–288.e34. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.05.005>
94. Triadafilopoulos, G., Tandon, A., Shetler, K. P., & Clarke, J. (2016). Clinical and pH study characteristics in reflux patients with and without ineffective oesophageal motility (IEM). *BMJ open gastroenterology*, 3(1), e000126. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000126>
95. Lin, S., Zheng, B., Wu, R., Wu, Q., & Chen, X. (2025). Investigation of the mechanism by which miR-223-3p inhibits reflux esophagitis through targeting the NLRP3 inflammasome. *BMC gastroenterology*, 25(1), 365. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03836-9>
96. Leech, T., & Peiris, M. (2024). Mucosal neuroimmune mechanisms in gastro-oesophageal reflux disease (GORD) pathogenesis. *Journal of gastroenterology*, 59(3), 165–178. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02065-9>
97. Ustaoglu, A., Nguyen, A., Spechler, S., Sifrim, D., Souza, R., & Woodland, P. (2020). Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology and motility*, 32(12), e14022. <https://doi.org/10.1111/nmo.14022>
98. Chen, H., Wang, H., Yang, F., Wang, M., & Chen, X. (2022). Distinct microbiota dysbiosis in patients with laryngopharynx reflux disease compared to healthy



- controls. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 279(7), 3569–3579. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07327-5>
99. Boiarska, L. M., Hrebeniuk, L. V., & Ivanova, K. O. (2020). An advancement of treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children against the background of vitamin D deficiency. *Journal of Education, Health and Sport*, 10(5), 42–62. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.004>
100. Cui, X., Yin, L., Zhang, Y., Jiang, X., Li, L., & Bi, X. (2024). Salivary microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors in patients with laryngopharyngeal reflux: a self-control study. *BMC oral health*, 24(1), 1194. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05000-3>
101. Lechien J. R. (2026). Emerging Microbiome Findings in Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Scoping Review. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, S0892-1997(25)00546-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2025.12.023>
102. Liu, S., Li, C., Xu, S., Guo, Y., & Luo, H. (2024). Association between *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Voice*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2024.03.036>
103. Joseph, N. A., Mathews, S. S., Anandan, S., Veeraraghavan, B., Bakthavatchalam, Y. D., & Pulimood, A. B. (2022). Lack of Association of *Helicobacter pylori* in Laryngeal Pathologies. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 74(Suppl 2), 2636–2642. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02361-3>
104. Zhang, Q. Q., Xie, M., Guo, R. X., Liu, X. H., Ma, S. J., Na Li, Chen, Y. J., Yang, M. J., Shi, Y. W., Ren, X. Y., & Luo, H. N. (2022). The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on salivary pepsin concentration in patients with laryngopharyngeal reflux. *European archives of oto-rhino-laryngology :*



official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 279(11), 5289–5297. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07439-y>

105. Lechien, J. R., Bobin, F., Muls, V., Saussez, S., & Hans, S. (2021). Laryngopharyngeal Reflux Disease is More Severe in Obese Patients: A Prospective Multicenter Study. *The Laryngoscope*, 131(11), E2742–E2748. <https://doi.org/10.1002/lary.29676>
106. Lam, C., Liu, W. F., Bel, R. D., Chan, K., Miller, L., Brown, M. C., Chen, Z., Cheng, D., Patel, D., Xu, W., Darling, G. E., & Liu, G. (2017). Polymorphisms of the FOXF1 and MHC locus genes in individuals undergoing esophageal acid reflux assessments. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30(2), 1–7. <https://doi.org/10.1111/dote.12456>
107. Ness-Jensen, E., Santoni, G., Gottlieb-Vedi, E., Lindam, A., Pedersen, N., & Lagergren, J. (2020). Mortality in gastro-oesophageal reflux disease in a population-based nationwide cohort study of Swedish twins. *BMJ open*, 10(8), e037456. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037456>
108. An, J., Gharahkhani, P., Law, M. H., Ong, J. S., Han, X., Olsen, C. M., Neale, R. E., Lai, J., Vaughan, T. L., Gockel, I., Thieme, R., Böhmer, A. C., Jankowski, J., Fitzgerald, R. C., Schumacher, J., Palles, C., BEACON, 23andMe Research Team, Whiteman, D. C., & MacGregor, S. (2019). Gastroesophageal reflux GWAS identifies risk loci that also associate with subsequent severe esophageal diseases. *Nature communications*, 10(1), 4219. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11968-2>
109. van Nistelrooij, A. M., van der Korput, H. A., Broer, L., van Marion, R., van Berge Henegouwen, M. I., van Noesel, C. J., Biermann, K., Spaander, M. C., Tilanus, H. W., van Lanschot, J. J., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Wijnhoven, B. P., & Dinjens, W. N. (2015). Single nucleotide polymorphisms in CRTCL1 and



- BARX1 are associated with esophageal adenocarcinoma. *Journal of carcinogenesis*, 14, 5. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.157441>
110. Tai, C. C., Medwid, S., McIntosh, K., Chande, N., Kim, R. B., & Gregor, J. (2024). 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. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 7(3), 238–245. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwae005>
111. Lechien, J. R., Huet, K., Khalife, M., Fourneau, A. F., Finck, C., Delvaux, V., Piccaluga, M., Harmegnies, B., & Saussez, S. (2018). Gender differences in the presentation of dysphonia related to laryngopharyngeal reflux disease: a case-control study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 275(6), 1513–1524. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4951-2>
112. Honda, J., Iijima, K., Asanuma, K., Ara, N., Shiroki, T., Kondo, Y., Hatta, W., Uno, K., Asano, N., Koike, T., & Shimosegawa, T. (2016). Estrogen Enhances Esophageal Barrier Function by Potentiating Occludin Expression. *Digestive diseases and sciences*, 61(4), 1028–1038. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3980-6>
113. Abu-Freha, N., Gat, R., Philip, A., Yousef, B., Ben Shoshan, L., Yardeni, D., Nevo-Shor, A., Novack, V., & Etzion, O. (2021). Indications and Findings of Upper Endoscopies in Males and Females, Are They the Same or Different?. *Journal of clinical medicine*, 10(8), 1620. <https://doi.org/10.3390/jcm10081620>
114. Mantegazza, C., Mallardo, S., Rossano, M., Meneghin, F., Ricci, M., Rossi, P., Capra, G., Latorre, P., Schindler, A., Isoldi, S., Agosti, M., Zuccotti, G. V., & Salvatore, S. (2020). Laryngeal signs and pH-multichannel intraluminal impedance in infants and children: The missing ring: LPR and MII-pH in children. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and*



- the Italian Association for the Study of the Liver*, 52(9), 1011–1016.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.05.001>
115. Wang, Y.-G., Guo, Y.-H., Li, C.-F., Zhu, J.-L., Chi, Y.-Y., Zhao, Y.-X., & Zhang, L.-H. (2020). Investigation of laryngopharyngeal reflux prevalence and risk factors in otolaryngology [Article in Chinese]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi (Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery)*, 34(1), 33–35. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2020.01.008>
116. Kuzy, J., Marshall, C., Ranjbar, P. A., Alnouri, G., Omari, A. A., Sethi, H. K., & Sataloff, R. T. (2024). Characterization of Laryngopharyngeal Reflux in the Elderly Population. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, S0892-1997(23)00366-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2023.11.005>
117. Liu, Z., Zhang, C., Wang, X., Zhang, J., Liu, L., Wang, J., Zhao, J., Zou, S., Ma, X., & Li, J. (2025). Characteristics of Laryngopharyngeal Reflux in Patients of Different Genders and Ages. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, 39(3), 764–769. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.11.035>
118. Mungan, Z., & Pınarbaşı Şimşek, B. (2017). Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease?. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 28(Suppl 1), S38–S43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.11>
119. Lata, T., Trautman, J., Townend, P., & Wilson, R. B. (2023). Current management of gastro-oesophageal reflux disease-treatment costs, safety profile, and effectiveness: a narrative review. *Gastroenterology report*, 11, goad008. <https://doi.org/10.1093/gastro/goad008>
120. Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. (2022). ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American journal of gastroenterology*, 117(1), 27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>
121. Lakananurak, N., Pitisuttithum, P., Susantitaphong, P., Patcharatrakul, T., & Gonlachanvit, S. (2024). The Efficacy of Dietary Interventions in Patients with



- Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*, 16(3), 464. <https://doi.org/10.3390/nu16030464>
122. Yang, X.-P., Xie, Q., Xie, J., & Chen, X. (2022). Analysis of upper airway morphology and laryngopharyngeal reflux in obese patients with OSA [Article in Chinese]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi (Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery)*, 57(7), 874–879. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715>
123. He, J., Wang, C., & Li, W. (2022). Laryngopharyngeal Reflux in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: An Updated Meta-Analysis. *Nature and science of sleep*, 14, 2189–2201. <https://doi.org/10.2147/NSS.S390272>
124. Mitchell, D. R., Derakhshan, M. H., Wirz, A. A., Ballantyne, S. A., & McColl, K. E. L. (2017). Abdominal Compression by Waist Belt Aggravates Gastroesophageal Reflux, Primarily by Impairing Esophageal Clearance. *Gastroenterology*, 152(8), 1881–1888. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.036>
125. Yapali, S., & Bor, S. (2025). Neural-Mediated Laryngopharyngeal Reflux Disease and the Role of Esophageal Dysmotility. *Otolaryngologic clinics of North America*, 58(3), 451–463. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2025.01.003>
126. Chen, C., & Liao, D.-M. (2024). Common laryngopharyngeal reflux: A review. *Tungs' Medical Journal*, 18(Suppl 1), S18–S22. <https://doi.org/10.4103/etmj.etmj-d-24-00007>
127. Le, Y. T., Luu, M. N., Mai, L. H., Hoang, A. T., Nguyen, T. T., & Quach, D. T. (2023). Prevalence and characteristics of gastroesophageal reflux disease in pregnant women. *Revista de gastroenterologia de Mexico (English)*, 88(4), 341–346. <https://doi.org/10.1016/j.rgm xen.2022.06.012>
128. Bragança, S., Figueiredo, L. M., Oliveira, A. M., Padrão, C., Costa, M. N., & Horta, D. (2025). Severe Recurrent Gastrointestinal Bleeding and Diagnostic Dilemmas in Zollinger-Ellison Syndrome: A Case Report. *GE Portuguese journal of gastroenterology*, 10.1159/000550071. Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000550071>



129. Zheng, Z., Shang, Y., Wang, N., Liu, X., Xin, C., Yan, X., Zhai, Y., Yin, J., Zhang, J., & Zhang, Z. (2021). Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *International journal of biological sciences*, 17(15), 4154–4164. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65066>
130. Lien, H. C., Wang, C. C., Lee, S. W., Hsu, J. Y., Yeh, H. Z., Ko, C. W., Chang, C. S., & Liang, W. M. (2015). Responder Definition of a Patient-Reported Outcome Instrument for Laryngopharyngeal Reflux Based on the US FDA Guidance. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(4), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.01.001>
131. Nacci, A., de Bortoli, N., Capobianco, S., Simoni, F., Giusti, T., Visaggi, P., Barillari, M. R., Savarino, E. V., Frazzoni, M., Berrettini, S., Fattori, B., & Bastiani, L. (2025). The Revised Reflux Symptom Index (R-RSI): Development, Internal and External Validation Study. *Folia phoniatica et logopaedica : official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP)*, 77(1), 99–112. <https://doi.org/10.1159/000540233>
132. Włodarczyk, E., Jetka, T., Miałkiewicz, B., Skarzynski, P. H., & Skarzynski, H. (2022). Validation and Reliability of Polish Version of the Reflux Symptoms Index and Reflux Finding Score. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1411. <https://doi.org/10.3390/healthcare10081411>
133. Lechien, J. R., Bobin, F., Muls, V., Thill, M. P., Horoi, M., Ostermann, K., Huet, K., Harmegnies, B., Dequanter, D., Dapri, G., Maréchal, M. T., Finck, C., Rodriguez Ruiz, A., & Saussez, S. (2020). Validity and reliability of the reflux symptom score. *The Laryngoscope*, 130(3), E98–E107. <https://doi.org/10.1002/lary.28017>
134. Lechien, J. R., Bobin, F., Rodriguez, A., Dequanter, D., Muls, V., Huet, K., Harmegnies, B., Crevier-Buchman, L., Hans, S., Saussez, S., & Carroll, T. L. (2021). Development and Validation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score-12. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 164(1), 166–174. <https://doi.org/10.1177/0194599820941003>



135. Lechien, J. R., Rodriguez Ruiz, A., Dequanter, D., Bobin, F., Mouawad, F., Muls, V., Huet, K., Harmegnies, B., Remacle, S., Finck, C., & Saussez, S. (2020). Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 129(4), 313–325. <https://doi.org/10.1177/0003489419888947>
136. Lechien, J. R., De Marrez, L. G., Finck, C., & Saussez, S. (2024). Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment-10 (RSA-10). *The Laryngoscope*, 134(9), 3981–3988. <https://doi.org/10.1002/lary.31420>
137. Lechien, J. R., Lebrun, C., Piquard, J., De Marrez, L. G., Bousard, L., & Gallant, N. (2024). Inter-rater Reliability of the Reflux Sign Assessment-10 (RSA-10). *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, S0892-1997(24)00318-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2024.09.025>
138. Lechien J. R. (2025). Reliability and Validity of Clinical Instruments Evaluating the Laryngopharyngeal Reflux Disease Findings: A Systematic Review. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, S0892-1997(25)00514-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2025.11.034>
139. Kandhi, P. W. (2023). Validity and reliability of the Indonesian version of Reflux Symptoms Score (RSS) and Reflux Sign Assessment (RSA). *Smart Medical Journal*, 6(3), 140–146. <https://doi.org/10.13057/smj.v6i3.7846>
140. Rezaei Fard, H., Khoddami, S. M., Maaroufizadeh, S., Lechien, J. R., & Dabirmoghaddam, P. (2025). The Persian Version of Reflux Sign Assessment Scale: Validity and Reliability for the Examination of Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, 39(6), 1704.e9–1704.e19. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2023.06.019>
141. Jetté, M. E., Gaumnitz, E. A., Birchall, M. A., Welham, N. V., & Thibeault, S. L. (2014). Correlation between Reflux and multichannel intraluminal impedance pH monitoring in untreated volunteers. *The Laryngoscope*, 124(10), 2345–2351. <https://doi.org/10.1002/lary.24737>



142. Eckley, C. A., & Tangerina, R. (2023). Using RSI and RFS scores to differentiate between reflux-related and other causes of chronic laryngitis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 89(1), 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.08.003>
143. Vance, D., Alnouri, G., Shah, P., O'Connell Ferster, A. P., Lyons, K., Ross, J., & Sataloff, R. T. (2023). The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, 37(1), 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.11.008>
144. Jahshan, F., Ronen, O., Qarawany, J., Markel, B., Sberro, A., Yeung, W., Lahav, Y., Layous, E., Eisenbach, N., Sela, E., & Marshak, T. (2022). Inter-Rater Variability of Reflux Finding Score Amongst Otolaryngologists. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, 36(5), 685–689. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.07.021>
145. Li, J., & Allen, J. (2024). Salivary pepsin testing for laryngopharyngeal reflux: will it change our management?. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 32(6), 398–402. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000998>
146. Jing, W., Luo, W., & Lou, L. (2023). Diagnostic utility of salivary pepsin in laryngopharyngeal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 89(2), 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2022.10.050>
147. Hiernaux, A., Trelcat, A., & Lechien, J. R. (2025). Salivary Pepsin Measurement in Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Performance. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, S0892-1997(25)00332-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2025.08.013>
148. Pang, B., Qi, X., & Zhang, H. (2025). Salivary-Gland-Mediated Nitrate Recirculation as a Modulator for Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*, 15(3), 439. <https://doi.org/10.3390/biom15030439>



149. Maciejczyk, M., Bielas, M., Zalewska, A., & Gerreth, K. (2021). Salivary biomarkers of oxidative stress and inflammation in stroke patients: From basic research to clinical practice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, Article 5545330. <https://doi.org/10.1155/2021/5545330>
150. Montiel-Jarquín, Á. J., Lara-Cisneros, L. G. V., López-Colombo, A., Solís-Mendoza, H. A., Palmer-Márquez, M. L., & Romero-Figueroa, M. S. (2019). Expression of metalloproteinase-9 in patients with mild and severe forms of gastroesophageal reflux disease. Expresión de la metaloproteinasa-9 en pacientes con formas leves y graves de enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Cirugia y cirujanos*, 87(4), 436–442. <https://doi.org/10.24875/CIRU.18000691>
151. Min, H. J., Hong, S. C., Yang, H. S., Mun, S. K., & Lee, S. Y. (2016). Expression of CAIII and Hsp70 Is Increased the Mucous Membrane of the Posterior Commissure in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Yonsei medical journal*, 57(2), 469–474. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.469>
152. Dasarathy, D., Samy, A., Treat, S., Naik, R., Slaughter, J. C., Vaezi, M., & Patel, D. (2025). Long-Term Reflux Outcomes-A Pragmatic Study of Mucosal Integrity Testing. *Journal of clinical gastroenterology*, 10.1097/MCG.0000000000002285. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000002285>
153. Huang, Y., Liu, J., Lv, C., Sun, C., Meng, M., Lowe, S., & Yu, Y. (2024). Integrative effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on esophageal motility and pharyngeal symptoms via vagal mechanisms in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Frontiers in neuroscience*, 18, 1287809. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1287809>
154. Кришталь, В. М. (2023). Сучасні уявлення про патогенетичні механізми формування ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023 : зб. тез доповідей 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю* (с. 76–77). ЗДМФУ.



155. Кришталь, В. М. (2023). Індексна шкала оцінки етіопатогенетичних форм ларингофарингеального рефлюксу пацієнтом за суб`єктивними ознаками [Тези доповіді]. У *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : матеріали VI наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю* (с. 266–267). НФаУ.
156. Кришталь, В. М. (2024). Етіопатогенетичні варіанти перебігу ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків [Тези доповіді]. У *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024 : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів* (с. 98–99). ЗДМФУ.
157. Кришталь, В. М., Ганчева, О. В., Сінайко, І. О., & Троян, В. І. (2025). Ключові патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У *Матеріали Науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології»* (с. 48).
158. World Health Organization. (2001). *Age standardization of rates: A new WHO standard* (Discussion Paper No. 31). Retrieved from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gpe_discussion_paper_series_paper31_2001_age_standardization_rates.pdf
159. Barna, A., Mangahas, A., & Husain, I. A. (2024). Laryngopharyngeal reflux diagnosis: Factors associated with patient satisfaction. *American journal of otolaryngology*, 45(5), 104416. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2024.104416>
160. Lechien, J. R., Hans, S., Bobin, F., Calvo-Henriquez, C., Saussez, S., & Karkos, P. D. (2021). Atypical Clinical Presentation of Laryngopharyngeal Reflux: A 5-Year Case Series. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2439. <https://doi.org/10.3390/jcm10112439>
161. Belafsky, P. C., Postma, G. N., & Koufman, J. A. (2002). Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *Journal of voice : official journal of*



- the Voice Foundation*, 16(2), 274–277. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00097-8](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00097-8)
162. Quigley, K. S., Gianaros, P. J., Norman, G. J., Jennings, J. R., Berntson, G. G., & de Geus, E. J. C. (2024). Publication guidelines for human heart rate and heart rate variability studies in psychophysiology-Part 1: Physiological underpinnings and foundations of measurement. *Psychophysiology*, 61(9), e14604. <https://doi.org/10.1111/psyp.14604>
163. Кришталь, В. М. (2023). Індексна шкала оцінки етіопатогенетичних форм ларингофарингеального рефлюксу пацієнтом за суб`єктивними ознаками [Тези доповіді]. У *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : матеріали VI наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю* (с. 266–267). НФаУ.
164. Кришталь, В. М. (2025). Варіабельність серцевого ритму як біомаркер фенотипу ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У *Медицина та естетика: точки дотику : зб. матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф.* (с. 29–31). ЗДМФУ.
165. Кришталь, В. М., & Ганчева, О. В. (2025). Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 312–319. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.341786>
166. Ганчева, О. В., Кришталь, В. М., Сінайко, І. О., Строгонова, Т. В. & Троян, В. І. (2025). Клініко-ендоскопічні особливості та клініко-патологічні кореляції ларингофарингеального рефлюксу у молодих чоловіків: обсерваційне перехресне дослідження. *Сучасні медичні технології*, 17(4), 247–256. DOI: <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.4.346688>
167. Кришталь, В., & Ганчева, О. (2025). Аспект регуляторно-імунних корелятив та нозологічний профіль у чоловіків молодшого віку з ларингофарингеальним рефлюксом. *Актуальні проблеми сучасної медицини:*



- Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 46–51.
<https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.46>
168. Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*, 5, 258.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
169. Sanders, K. M., & Ward, S. M. (2019). Nitric oxide and its role as a non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmitter in the gastrointestinal tract. *British journal of pharmacology*, 176(2), 212–227.
<https://doi.org/10.1111/bph.14459>
170. Kiren, T., Arun, T., & Jacob, A. (2023). Validity of Reflux Symptom Index in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease. *Apollo Medicine*, 21(1), 70–74. https://doi.org/10.4103/am.am_162_23
171. Wang, J. Y., Peng, T., Zhao, L. L., Feng, G. J., & Liu, Y. L. (2021). Poor consistency between reflux symptom index and laryngopharyngeal pH monitoring in laryngopharyngeal reflux diagnosis in Chinese population. *Annals of translational medicine*, 9(1), 25. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4783>
172. Zhang, C., Liu, Z., Zhang, J., Wang, X., Wang, J., Zhao, J., Li, J., & Liu, L. (2023). Comparison of Reflux Symptom Score versus Reflux Symptom Index in screening laryngopharyngeal reflux. *The Laryngoscope*, 133(9), 2104–2109.
<https://doi.org/10.1002/lary.30489>
173. Zheng, X., Chen, Z., Chen, T., Zhou, L., Liu, C., Zheng, J., & Hu, R. (2024). Assessing the role of dryness and burning sensation in diagnosing laryngopharyngeal reflux. *Scientific reports*, 14(1), 4542.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-55420-y>
174. Hurley, B. P., Jugo, R. H., Snow, R. F., Samuels, T. L., Yonker, L. M., Mou, H., Johnston, N., & Rosen, R. (2019). Pepsin Triggers Neutrophil Migration Across Acid Damaged Lung Epithelium. *Scientific reports*, 9(1), 13778.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-50360-4>
175. Rieder, F., Biancani, P., Harnett, K., Yerian, L., & Falk, G. W. (2010). Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal



- motility, fibrosis, and carcinogenesis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 298(5), G571–G581. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00454.2009>
176. Capilupi, M. J., Kerath, S. M., & Becker, L. B. (2020). Vagus Nerve Stimulation and the Cardiovascular System. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 10(2), a034173. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034173>
177. Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*, 5, 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
178. Frederiksen, E. H., Ramirez, M. V. R., Moreno-Hay, I., Miller, C. S., & Carlson, C. R. (2024). Whole unstimulated salivary flow rate decreases during acute stressful condition. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 137(6), 594–603. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2024.02.028>
179. PishKenari, F. N., Qujeq, D., Mohammady Bonahi, S. S., Kashifard, M., & Hajian-Tilaki, K. (2022). Nitric oxide and inducible nitric oxide synthase levels in EE and NERD patients. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 15(1), 79–86. <https://doi.org/10.22037/ghfbb.vi.2390>
180. Plate, J., Bove, M., Larsson, H. M., Norder Grusell, E., Chatterjee, N., Johansson, L. E., & Bergquist, H. (2024). Expression of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, eosinophilic peroxidase, eotaxin-3, and galectin-3 in patients with gastroesophageal reflux disease, eosinophilic esophagitis, and in healthy controls: a semiquantitative image analysis of 3,3'-diaminobenzidine-stained esophageal biopsies. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 37(9), doae034. <https://doi.org/10.1093/dote/doae034>
181. Kim, J. H., Jeong, H. S., Kim, K. M., Lee, Y. J., Jung, M. H., Park, J. J., Kim, J. P., & Woo, S. H. (2016). Extra-Esophageal Pepsin from Stomach Refluxate Promoted Tonsil Hypertrophy. *PloS one*, 11(4), e0152336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152336>



0805888940423206

182. Tsai, T. L., Chang, S. Y., Ho, C. Y., & Kou, Y. R. (2009). Role of ATP in the ROS-mediated laryngeal airway hyperreactivity induced by laryngeal acid-pepsin insult in anesthetized rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 106(5), 1584–1592. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91517.2008>
183. Browning, K. N., Travagli, R. A., & Pellegrini, C. (2025). Central Control of Gastrointestinal Functions in Health and Disease. *Physiological reviews*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2025>
184. Chen, D., Hagen, S. J., Boyce, M., & Zhao, C. M. (2023). Neuroendocrine mechanism of gastric acid secretion: Historical perspectives and recent developments in physiology and pharmacology. *Journal of neuroendocrinology*, 35(11), e13305. <https://doi.org/10.1111/jne.13305>



0805888940423203

ДОДАТОК А1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету, професор

Валентин ДВОРНИК

2 лютого 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: патогенетичні особливості ларингофарингеального рефлюксу, розробка діагностичного алгоритму.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, бульвар М. Примаченко, буд. 26. Аспірант кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Кришталь В.М.

3. Джерела інформації:

1. Кришталь, В. М., Мельнікова, О. В., Хоралець, О. В., & Ганчева, О. В. (2025). Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності. *Сучасні медичні технології*, 17(3), 205–216.

2. Кришталь, В. М., & Ганчева, О. В. (2025). Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 312–319.

3. Ганчева, О.В., Кришталь, В.М., Сінайко, І.О., Строгонова, Т.В. & Троян, В.І. (2025). Клініко-ендоскопічні особливості та клініко-патологічні кореляції ларингофарингеального рефлюксу у молодих чоловіків: обсерваційне перехресне дослідження. *Сучасні медичні технології*, 17 (4), 247–256.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: вересень-листопад 2025 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з патофізіології за темою «Порушення зовнішнього дихання».

7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів освіти, щодо патогенетичних особливостей ларингофарингеального рефлюксу, принципи діагностики в залежності від фенотипу нозології.

8. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

Обговорено на кафедрі патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету, протокол №11 від 20 січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології
Полтавського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Віталій КОСТЕНКО



0805888940423203

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова,
д.мед.н., професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

« 2 » лютого 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: патогенетичні особливості ларингофарингеального рефлюксу, розробка діагностичного алгоритму.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, бульвар М. Примаченко, буд. 26. Аспірант кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Кришталь В.М.

3. Джерела інформації:

1. Кришталь, В. М., Мельнікова, О. В., Хоролець, О. В., & Ганчева, О. В. (2025). Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності. *Сучасні медичні технології*, 17(3), 205–216. DOI: <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.335612>.

2. Кришталь, В. М., & Ганчева, О. В. (2025). Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 312–319. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.341786>.

3. Ганчева, О.В., Кришталь, В.М., Сінайко, І.О., Строгонова, Т.В. & Троян, В.І. (2025). Клініко-ендоскопічні особливості та клініко-патологічні кореляції ларингофарингеального рефлюксу у молодих чоловіків: обсерваційне перехресне дослідження. *Сучасні медичні технології*, 17 (4), 247–256.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

5. Форма впровадження: використовується під час освітнього процесу з дисципліни «Патологічна фізіологія».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів освіти, щодо патогенетичних особливостей ларингофарингеального рефлюксу, принципи діагностики в залежності від фенотипу нозології.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено на кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, протокол № 9 від 29 січня 2026 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри патологічної фізіології
ВНМУ імені М.І. Пирогова,
к.мед.н., доцент

Вікторія ПІЛПОНОВА



0805888940423203

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Дніпровського
державного медичного університету,
д.мед.н., професор



Олександр ГУДАР'ЯН

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** патогенетичні особливості ларингофарингеального рефлюксу, розробка діагностичного алгоритму.

2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, бульвар М. Примаченко, буд. 26. Аспірант кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Кришталь В.М.

3. Джерела інформації:

1. Кришталь, В. М., Мельнікова, О. В., Хоралець, О. В., & Ганчева, О. В. (2025). Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності. *Сучасні медичні технології*, 17(3), 205–216. DOI: <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.335612>.

2. Кришталь, В. М., & Ганчева, О. В. (2025). Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 312–319. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.341786>.

3. Ганчева, О.В., Кришталь, В.М., Сінайко, І.О., Строгонова, Т.В. & Троян, В.І. (2025). Клініко-ендоскопічні особливості та клініко-патологічні кореляції ларингофарингеального рефлюксу у молодих чоловіків: обсерваційне перехресне дослідження. *Сучасні медичні технології*, 17 (4), 247–256.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

5. **Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисципліни «Патологічна фізіологія».

6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів освіти, щодо патогенетичних особливостей ларингофарингеального рефлюксу, принципи діагностики в залежності від фенотипу нозології.

7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету, протокол № 8 від 23 01 2026 р.

Відповідальна за впровадження:

доцент кафедри патологічної анатомії,
судової медицини та патологічної фізіології
ДДМУ, д.мед.н.

Юлія КОЗЛОВА



0805888940423204

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Навчально-наукового медичного центру
«Університетська клініка» Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету

Еліна КОТЛЯРЕВСЬКА

«_____» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: «Діагностичний алгоритм ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку».

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, бульвар М. Примаченко, буд. 26. Аспірант кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Кришталь В.М.

3. Джерела інформації:

1. Кришталь, В. М., & Ганчева, О. В. (2025). Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 312–319. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.341786>.

2. Ганчева, О.В., Кришталь, В.М., Сінайко, І.О., Строгонова, Т.В. & Троян, В.І. (2025). Клініко-ендоскопічні особливості та клініко-патологічні кореляції ларингофарингеального рефлюксу у молодих чоловіків: обсерваційне перехресне дослідження. *Сучасні медичні технології*, 17 (4), 247–256. <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.4.346688>

3. Кришталь, В., & Ганчева, О. (2025). Аспект регуляторно-імунних корелятив та нозологічний профіль у чоловіків молодшого віку з ларингофарингеальним рефлюксом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 25(4), 46–51. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.46>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

5. Загальна кількість спостережень: 50.

6. Результати застосування методу за період з грудня 2025 року по лютий 2026 року:

- позитивні (кількість спостережень) – 50
- невизначені (кількість спостережень) – 0
- негативні (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність впровадження: діагностичний алгоритм ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку підвищив точність діагностики та забезпечив більш надійну верифікацію ЛФР за рахунок комплексної оцінки симптомів, ендоскопічних ознак і клініко-інструментальних об'єктивних досліджень.

8. Зауваження та пропозиції. Немає.

Відповідальна за впровадження:

Заступник директора клініки з поліклінічної роботи

Олександра МІХНЕВИЧ



0805888940423205

ДОДАТОК А5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР

03

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** патогенетичні особливості ларингофарингеального рефлюксу, розробка діагностичного алгоритму.

2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, бульвар М. Примаченко, буд. 26. Аспірант кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Кришталь В.М.

3. **Джерела інформації:**

1. Кришталь, В. М., Мельнікова, О. В., Хоралець, О. В., & Ганчева, О. В. (2025). Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності. *Сучасні медичні технології*, 17(3), 205–216. DOI: <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.335612>.

2. Кришталь, В. М., & Ганчева, О. В. (2025). Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: одноцентрове крос-секційне спостережене дослідження. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 18(3), 312–319. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.341786>.

3. Ганчева, О.В., Кришталь, В.М., Сінайко, І.О., Строгонова, Т.В. & Троян, В.І. (2025). Клініко-ендоскопічні особливості та клініко-патологічні кореляції ларингофарингеального рефлюксу у молодих чоловіків: обсерваційне перехресне дослідження. *Сучасні медичні технології*, 17 (4), 247–256.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

5. **Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисципліни «Патологічна фізіологія».

6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів освіти, щодо патогенетичних особливостей ларингофарингеального рефлюксу, принципи діагностики в залежності від фенотипу нозології.

7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено на кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 11 від 03 березня 2026 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології ЗДМФУ, д.мед.н., професорка

Ольга ГАНЧЕВА



ДОДАТОК Б
ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кришталь, В. М., Мельнікова, О. В., Хоролець, О. В., & Ганчева, О. В. (2025). Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності. Сучасні медичні технології, 17(3), 205-216. DOI: <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.3.335612> (В. М. Кришталь – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті; О. В. Мельнікова – аналіз та інтерпретація даних, написання, редагування статті; О. В. Хоролець – написання, редагування статті; О. В. Ганчева – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

2. Кришталь, В. М., & Ганчева, О. В. (2025). Залежність біохімічних параметрів слини від етіопатогенетичних варіантів ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків молодшого віку: одноцентрове крос-секційне спостережне дослідження. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 18(3), 312-319. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.341786> (В. М. Кришталь – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; О. В. Ганчева – аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті).

3. Ганчева, О. В., Кришталь, В. М., Сінайко, І. О., Строгонова, Т. В. & Троян, В. І. (2025). Клініко-ендоскопічні особливості та клініко-патологічні кореляції ларингофарингеального рефлюксу у молодих чоловіків: обсерваційне перехресне дослідження. Сучасні медичні технології, 17 (4), 247-256. DOI: <https://doi.org/10.14739/mmt.2025.4.346688> (О. В. Ганчева – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження; В.М. Кришталь – концепція та дизайн, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; І. О. Сінайко – збір даних, редагування статті; Т. В. Строгонова – аналіз та інтерпретація даних; В. І. Троян – редагування статті, остаточне затвердження).

4. Кришталь, В., & Ганчева, О. (2025). Аспект регуляторно-імунних корелятив та нозологічний профіль у чоловіків молодшого віку з ларингофарингеальним



рефлюксом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 25(4), 46-51. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.46> (Кришталь В.М. – надання матеріалів для дослідження, збір та узагальнення даних, написання рукопису; Ганчева О.В. – концепція та дизайн, адміністративна підтримка, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису).

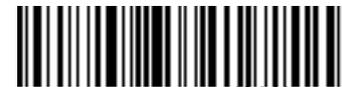
5. Кришталь, В. М. (2023). Сучасні уявлення про патогенетичні механізми формування ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023 : зб. тез доповідей 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (с. 76-77). ЗДМФУ.

6. Кришталь, В. М. (2023). Індексна шкала оцінки етіопатогенетичних форм ларингофарингеального рефлюксу пацієнтом за суб'єктивними ознаками [Тези доповіді]. У Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : матеріали VI наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю (с. 266-267). НФаУ.

7. Кришталь, В. М. (2024). Етіопатогенетичні варіанти перебігу ларингофарингеального рефлюксу у чоловіків [Тези доповіді]. У Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024 : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (с. 98-99). ЗДМФУ.

8. Кришталь, В. М. (2025). Варіабельність серцевого ритму як біомаркер фенотипу ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У Медицина та естетика: точки дотику : зб. матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (с. 29-31). ЗДМФУ.

9. Кришталь, В. М., Ганчева, О. В., Сінайко, І. О., & Троян, В. І. (2025). Ключові патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу [Тези доповіді]. У Матеріали Науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології» (с. 48). (В.М. Кришталь – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез; О. В. Ганчева – остаточне затвердження тез; І. О. Сінайко – збір даних, редагування тез; В. І. Троян – остаточне затвердження тез).



0805888940423208

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю "Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023" (25 - 26 травня 2023 року, м. Запоріжжя) (*публікація тез та усна доповідь*).

2. VI науково-практична internet-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція" (16 листопада 2023 року, м. Харків) (*публікація тез*).

3. 84 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю "Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024" (23 - 24 травня 2024 року, м. Запоріжжя) (*публікація тез та усна доповідь*).

4. Всеукраїнська науково - практична конференція "Медицина та естетика: точки дотику" (05 - 06 червня 2025 року, м. Запоріжжя) (*стендова доповідь*).

5. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології» (29 - 30 вересня 2025 року, м. Івано-Франківськ) (*публікація тез та усна доповідь*).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



0805888940423205



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Кришталь Вероніка Михайлівна 3551614284;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3551614284;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 4723196C41B46DB60400000FE3F0300DB641200;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АТ "УКРСИББАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 10:45 16.03.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 10:45 16.03.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)