



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų katedra

Diana Naumkinaitė, VI kursas, 13 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Laringofaringinis refliuksas - ištyrimas ir gydymas

Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis and Treatment

Darbo vadovas

Lektorius Arnoldas Morozas

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: diana.naumkinaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA	4
2. SUMMARY	5
3. ĮVADAS	6
3.1. Temos aktualumas.....	6
3.2. Darbo tikslas ir uždaviniai	7
4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	8
5. REZULTATAI	8
5.1. Viršutinių kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto anatomija	8
5.2. Laringofaringinio reflukso etiologija ir patogenezė	9
5.3. Rizikos veiksniai.....	11
5.3.1. Anatominiai ir motorikos veiksniai	11
5.3.2. Gretutinės būklės ir demografiniai veiksniai	12
5.3.3. Gyvenimo būdas ir mityba	13
5.4. Klinikinė išraiška	15
5.4.1. Gerklės simptomų spektras	15
5.4.2. Balso sutrikimai ir kokybiniai balso pokyčiai.....	15
5.4.3. Lėtinis kosulys ir kvėpavimo takų simptomai	16
5.4.4. Laringoskopiniai požymiai.....	16
5.4.5. Sąsajos su kitomis otorinolaringologinėmis ligomis.....	16
5.5. Diagnostiniai metodai	17
5.5.1. Anamnezė ir simptomų vertinimas.....	17
5.5.2. Fizinis paciento ištyrimas.....	20
5.5.3. Laboratoriniai tyrimai	21
5.5.4. Instrumentiniai tyrimai	22
5.6. Gydymas	29
5.6.1. Gyvenimo būdo korekcija	29
5.6.2. Farmakoterapija.....	31
5.6.3. Chirurginės ir endoskopinės gydymo procedūros	34
5.6.4. Eksperimentinės gydymo kryptys	38
6. IŠVADOS	40
7. PRIEDAI	42
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	45

SANTRUMPOS

LFR - laringofaringinis refliuksas	TRPV1 - trumpalaikio receptoriaus potencialo vaniloidų 1 katijonų kanalas
VKVT - viršutinis kvėpavimo-virškinamasis traktas	RSS-12 - refliuksos simptomų skalė-12
GERL - gastroezofaginio refliuksos liga	V-RQOL - gyvenimo kokybės, susijusios su balsu, klausimynas
VSS - viršutinis stemplės sfinkteris	RPV - refliuksos požymių vertinimo skalė
pH - terpės rūgštingumo rodiklis	FGDS - fibrogastroduodenoskopija
HEMII-pH - hipofaringinė-ezofaginė multikanalinė intraliumeninė impedanso-pH-metrija	VT - virškinamasis traktas
RSI - refliuksos simptomų indeksas	LA - Los Andželo klasifikacija
RRS - refliuksos radinių skalė	SI - simptomų indeksas
MeSH - medicinos dalykinės antraštės	SAT - simptomų asociacijos tikimybė
PPI - protonų pompos inhibitoriai	KMI - kūno masės indeksas
LF – laringofaringinis, -ė	H2 - histamino receptoriai
ASS - apatinis stemplės sfinkteris	H2RA - H2 receptorių antagonistai
ANS - autonominė nervų sistema	KKRB - kalio konkurenciniai rūgšties blokatoriai
PAR-2 - proteazės aktyvuojamas receptoriai 2	GABA-B - gama aminobutirūgšties B receptoriai
NF-κB - branduolio faktorius κB	CNS - centrinė nervų sistema
TASSA - tranzitoriniai apatinio stemplės sfinkterio atsipalaidavimai	SGR - supragastrinis raugėjimas
DNR - deoksiribonukleorūgštis	TIF - transoralinė be incizijų fundoplikacija
PRE - proksimaliniai refliuksos epizodai	MSA - magnetinio sfinkterio augmentacija
HRE - hipofaringiniai refliuksos epizodai	MRT - magnetinio rezonanso tyrimas
OMA - obstrukcinė miego apnėja	T - tesla, matavimo vienetas
EGJ - ezofagogastrinė jungtis	ARMS - antirefliuksinė mukozektomija
RKT - randomizuotas kontroliuojamas tyrimas	ARMA - antirefliuksinė mukozinė abliacija
RET - rūgšties ekspozicijos trukmė	ASS-EST - apatinio stemplės sfinkterio elektrinė stimuliacija

1. SANTRAUKA

Įvadas. Laringofaringinis refliuksas apibrėžiamas kaip retrogradinė skrandžio turinio ekspozicija viršutinio kvėpavimo-virškinamojo trakto gleivinei, sukelianti cheminį dirginimą, uždegiminius pakitimus ir plataus spektro gerklės simptomus. Nors liga dažnai priskiriama gastroezofaginio refliuksos ligos spektrui, skirtinga patofiziologija ir pažeidimo etiologija, kartu su proksimalinės ekspozicijos heterogeniškumu, pagrindžia specifinę diagnostikos ir gydymo algoritmą.

Darbo tikslas. Remiantis naujausia moksline literatūra identifikuoti ir išnagrinėti esminius laringofaringinio refliuksos diagnostikos ir gydymo aspektus bei pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas.

Metodai. Literatūros paieška naratyviajai apžvalgai atlikta tarptautinėse duomenų bazėse taikant raktažodžius, įtraukiant atviros prieigos anglų kalbos publikacijas nuo 2015 metų.

Rezultatai. Laringofaringinis refliuksas dažniausiai pasireiškia gerklės ir balso nusiskundimais, tačiau klinika bei laringoskopiniai radiniai nespecifiniai ir persidengia su kitomis otorinolaringologinėmis būklėmis. Klinikinėje praktikoje taikomas nuoseklus vertinimas, diferencijuojant alternatyvias simptomų priežastis, o simptomų klausimynai ir laringoskopinių požymių skalės naudojamos dinamikai bei atsakui į gydymą sekti. Hipofaringinė-ezofaginė multikanalinė intraliumeninė impedanso-pH-metrija objektyviausiai įvertina proksimalinę refliuksos ekspoziciją, kai >1 hipofaringinis epizodas per 24 val. laikomas diagnozę pagrindžiančiu kriterijumi. Pirmosios pakopos gydymu pripažinta mitybos ir elgsenos korekcija, o alginatai palankaus saugumo adjuvantinė priemonė, tinkama integruoti į pradinę taktiką. Rūgšties slopinimas skiriamas selektyviai, kai fenotipas ir (ar) tyrimų duomenys patvirtina rūgštinę ekspoziciją kaip dominuojantį mechanizmą, o ne kaip universali empirinė strategija. Refliukso epizodų dažnį mažinantys vaistai kaip rezervinė kryptis tikslinga tik atrinktiems pacientams, nes taikymą riboja netoleravimas ir nepageidaujami reiškiniai. Endoskopinių ir chirurginių antirefliuksinių intervencijų įrodymų bazė laringofaringinio refliuksos kontekste ribota, bet didžiausia tikėtina nauda siejama su fenotipais, persidengiančiais su gastroezofaginio refliuksos liga.

Išvados. Laringofaringinis refliuksas laikomas heterogenišku klinikinių fenotipų spektru, todėl diagnostika ir gydymas turėtų būti individualizuojami pagal dominuojantį patofiziologinį mechanizmą, o objektyvus fenotipavimas padeda tikslingiau parinkti konservatyvias intervencijas ir pagrįsti invazinių priemonių taikymą atrinktiems pacientams.

Raktažodžiai. Laringofaringinis refliuksas; hipofaringinė-ezofaginė multikanalinė intraliumeninė impedanso-pH-metrija; proksimalinė refliuksos ekspozicija; refliuksos farmakoterapija; antirefliuksinės operacijos.

2. SUMMARY

Introduction. Laryngopharyngeal reflux is defined as retrograde exposure of the upper aerodigestive tract mucosa to gastric contents, resulting in chemical irritation, inflammatory mucosal changes, and a broad spectrum of throat-related symptoms. Although the disease is often considered within the gastroesophageal reflux disease spectrum, distinct pathophysiology and the etiology of damage, along with the heterogeneity of proximal exposure, justify a specific diagnostic and therapeutic algorithm.

Aim. To identify and analyze the essential aspects of laryngopharyngeal reflux diagnosis and management based on the latest scientific literature and to provide evidence-based recommendations.

Methods. A narrative literature review was conducted using keyword-based search in international databases, including open-access English publications from 2015 onwards.

Results. Laryngopharyngeal reflux most commonly presents with throat and voice complaints, yet symptoms and laryngoscopic findings are non-specific and overlap with other otorhinolaryngological conditions. In clinical practice, a stepwise evaluation is applied, differentiating alternative causes of symptoms, while symptom questionnaires and laryngoscopic findings scales are used to monitor dynamics and response to treatment. Hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal impedance-pH monitoring provides the most objective assessment of proximal reflux exposure, and >1 hypopharyngeal reflux event within 24 hours is considered a diagnostic threshold. First-line management is based on dietary and behavioural modifications, with alginates described as a safe adjuvant option suitable for integration into the initial treatment strategy. Acid suppression is recommended selectively, when phenotype characteristics and (or) objective test results support acid exposure as the predominant mechanism rather than as a universal empirical approach. Agents aimed at reducing the frequency of reflux episodes should be reserved for selected patients, as their use is limited by intolerance and adverse effects. Evidence supporting endoscopic and surgical anti-reflux interventions in laryngopharyngeal reflux remains limited, with the greatest potential benefit observed in phenotypes overlapping with gastroesophageal reflux disease.

Conclusions. Laryngopharyngeal reflux is considered a heterogeneous spectrum of clinical phenotypes, therefore, diagnostic and therapeutic strategies should be individualised according to the predominant pathophysiological mechanism, while objective phenotyping enables more targeted selection of conservative interventions and provides a justification for the use of invasive approaches in appropriately selected patients.

Keywords. laryngopharyngeal reflux; hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal impedance-pH monitoring; proximal reflux exposure; reflux pharmacotherapy; anti-reflux surgery.

3. ĮVADAS

3.1. Temos aktualumas

Laringofaringinis refliuksas (LFR) yra patologinė būklė, atsirandanti, kai skrandžio turinys retrogradine kryptimi pasiekia ryklės ir gerklų gleivinę, sukeldamas uždegiminius pakitimus bei simptomus [1]. Kadangi LFR klinikinė išraiška dažniausiai pasireiškia viršutinio kvėpavimo-virškinamojo trakto (VKVT, angl. *upper aerodigestive tract*) audiniuose, ji tipiniu atveju apima užkimimą, lėtinį kosulį, balso nuovargį, ryklės dirginimą, nuolatinį gerklės valymą ir svetimkūnio jausmą gerklėje [2]. Šie simptomai yra reikšmingai susiję su gyvenimo kokybės blogėjimu ir miego sutrikimais, ypač profesinėms grupėms, kurių darbas tiesiogiai priklauso nuo balso. Pedagogams, dainininkams, aktoriams LFR kelia sunkesnę naštą, nes siejasi su ryškesniu jautrumu ligai, pasireiškiančiai su balsu susijusios gyvenimo kokybės prastėjimu [3].

LFR nagrinėjimas esmingas ir epidemiologiniu aspektu bendroje populiacijoje - tyrimai rodo, kad tai gana dažna patologija, kurios paplitimas, remiantis literatūra, siekia apie 18,4%, vyrų ir moterų paplitimas sudaro atitinkamai 19,1% ir 17,6% [4]. Panašūs rezultatai gauti ir kitose studijose, pavyzdžiui, 2015 m. Graikijoje atliktas tyrimas nustatė 18,8% paplitimą, kuris buvo vienodai dažnas tarp lyčių, tačiau ryškesnis 50-64 metų amžiaus grupėje [5]. Kita vertus, 2023 m. tiriant pacientus, besikreipiančius į otorinolaringologus, LFR simptomai nustatomi dar dažniau - net 51,2% atvejų, ypač 21-35 metų amžiaus asmenims [6]. Atsižvelgiant į tai, kad LFR paplitimas svyruoja nuo penktadalio bendrosios populiacijos iki daugiau nei pusės tam tikrų pacientų grupių, šios ligos nagrinėjimas yra itin aktualus siekiant laiku atpažinti simptomus, diagnozuoti ligą ir užkirsti kelią galimoms komplikacijoms [4–6]. Kaip bebūtų, nepaisant plataus ligos paplitimo, LFR vis dar dažnai laikomas gastroezofaginio refliuksos ligos (GERL) raiška, ir požiūris į šią patologiją kaip į atskirą klinikinę būklę formuojasi palaipsniui [7]. Istorškai kaip atskiras klinikinis vienetas LFR pradėtas diferencijuoti 10-ajame dešimtmetyje ir tai iniciavo dr. Koufman, o vėliau 2002 m. šį požiūrį institucionalizavo Amerikos otorinolaringologijos - galvos ir kaklo chirurgijos akademijos pozicijos dokumentas [7,8]. Šiuolaikinėje mokslinėje literatūroje galime dažniau rasti LFR traktuojamą kaip atskira klinikinę būklę, pasižyminti kitokia patofiziologija, savita klinicine išraiška ir atskirais diagnostikos bei gydymo akcentais (1 priedas) [7,9–13].

Patofiziologiškai LFR traktuojamas kaip daugiafaktorinė būklė, kuriai būdingas tiek rūgščių, tiek silpnai rūgščių duodenogastrinių komponentų patekimas pro viršutinį stemplės sfinkterį (VSS) į VKVT audinius [14]. Be to, laringinė gleivinė jautresnė už stemplės gleivinę - net menki rūgšties ir pepsino kiekiai gali ją pažeisti, todėl mikroaspiracija ir cheminis dirginimas inicijuoja refleksinius mechanizmus [15]. Šį veikimo mechanizmą papildė fiziologiniai stebėjimai hipofaringine-ezofagine

multikanaline intraliumenine impedanso-pH-metrija (HEMII-pH): identifiikuotas heterogeniškas reflukso profilis, pabrėžiantis VSS reikšmę, todėl ekstraesofaginiai nusiskundimai ne visuomet atitinka tipinę GERL kliniką ir pagrindžia atskirą LFR diagnostinę bei terapinę algoritmą [2,16]. Kaip bebūtų, LFR diagnostika išlieka problemiška: simptomų ir endoskopinių požymių nespecifiškumas lemia, kad klausimynai, pavyzdžiui, reflukso simptomų indeksas (RSI), ar laringoskopinių radinių skalės (pvz., reflukso radinių skalė (RRS, angl. *Reflux Finding Score, RFS*)), per subjektyvūs metodai diagnozei pagrįsti. Šiuo metu daugiausiai dėmesio skiriama HEMII-pH, kadangi tyrimo būdas padeda diferencijuoti tikrą hipofaringinę reflukso, nors diagnostikos kriterijai tebėra diskusijų objektas [9]. Dėl LFR neapibrėžtumo liga neretai persidengia su kitomis viršutinių kvėpavimo takų būklėmis, pavyzdžiui, lėtiniu faringitu, rinitu ar sinusitu, ir dalis pacientų ilgą laiką gydomi kitų diagnozių pagrindu, kol galiausiai įvertinamas reflukso vaidmuo [7,9]. LFR gydymo logika šiandien vis labiau grindžiama daugiamodaliu modeliu, kuriame pirmosios pakopos ašį sudaro mitybos ir gyvenamosios korekcijos bei gleivinę saugančios barjerinės priemonės [17]. Rūgšties slopinimas, nors dažnai pasirenkamas praktikoje, izoliuoto LFR ar persistuojančių gerklės simptomų atvejais gali turėti kvestionuotiną naudą, todėl dėmesys krypta į alternatyvias strategijas bei jų derinius, o invazyvios procedūros paprastai taikomos sunkesniems ir gydymui atspariems atvejams [13,18–21].

Apžvelgus, LFR išlieka kliniškai reikšminga ir gana dažna būklė, apibrėžta heterogeniška patofiziologija ir nespecifinė klinika, todėl jai būtinas nuoseklus, daugiamodalis požiūris nuo ankstyvo atpažinimo iki gydymo planavimo.

3.2. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas - remiantis naujausia mokslinė literatūra identifiikuoti ir išnagrinėti esminius LFR diagnostikos ir gydymo aspektus bei pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti taikomus šiuolaikinės diagnostikos metodus įvertinant jų diagnostinę vertę ir praktinio pritaikymo ribotumus.
2. Įvertinti konservatyvaus gydymo, farmakoterapijos bei taikomų chirurginių sprendimų indikacijas, veiksmingumą ir saugumą.
3. Apibendrinti gautas išvagas ir pateikti įrodymais pagrįstas išvadas bei rekomendacijas klinikinei praktikai.

4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška naratyviajai apžvalgai vykdyta tarptautinėse elektroninėse duomenų bazėse „PubMed“ (*National Library of Medicine*), „ScienceDirect“ ir kt. Paieškos strategija suformuota iš apibrėžtų junginių, kurių pagrindas buvo terminas „laryngopharyngeal reflux“ ir sinoniminė forma „extraesophageal reflux“, o papildomi žodžiai atspindėjo darbo temas (epidemiologiją, patogenezę, diagnostiką, vertinimą, gydymą ir baigtis). Paieškoje derinti laisvieji raktažodžiai ir MeSH dalykinės antraštės (angl. *Medical Subject Headings*), skirtos straipsniams indeksuoti ir biomedicinės literatūros paieškai. Pagal pirminės paieškos rezultatus papildomai atlikta tikslinė paieška, kai prie termino „laryngopharyngeal reflux“ buvo pridedami konkretūs diagnostikos metodai ar intervencijos (pvz., „HEMII-pH“, „voice therapy“, „fundoplication“ ir kt.), siekiant sumažinti riziką praleisti publikacijas dėl alternatyvių terminų ar skirtingo indeksavimo. Į apžvalgą įtraukti originalūs, anglų kalba parengti, atviros prieigos, ne anksčiau negu 2015 m. publikuoti straipsniai. Papildomai taikyta sniego gniūžtės (angl. *snowballing*) paieškos strategija: sistemingai peržvelgtos atrinktų publikacijų bibliografinės nuorodos ir identifikuoti papildomi šaltiniai, reikalingi specifinių darbo poskyrių analizei gilinti, todėl išimties tvarka įtrauktos pavienės senesnės, temai fundamentalios publikacijos.

5. REZULTATAI

5.1. Viršutinių kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto anatomija

VKVT sankirtoje - hipofaringe, gerklose ir kaklinėje stemplės dalyje - susikerta kvėpavimo ir virškinimo keliai, todėl šioje zonoje veikiantys anatominiai-funkciniai barjerai yra esmingi, kad refluksatas nepatektų į kvėpavimo takus [14]. Esminę vartų funkciją atlieka VSS formuodamas aukšto slėgio zoną, kurios pagrindinis raumeninis komponentas yra krikofaringinis raumuo (lot. *m. cricopharyngeus*); ši struktūra palaiko bazinį tonusą ir koordinuotai atsipalaiduoja ryjimo metu [22,23]. Veikdamas kartu su glotine gerklų dalimi, VSS funkcionuoja kaip dinaminis vožtuvas, kuris ramybės būsenoje riboja oro patekimą į stemplę ir slopina refluksato kilimą į ryklę. Vožtuvas refluksato patekimą reguliuoja refleksiškai: skystam refluksatui pasiekus proksimalinę stemplę, inicijuojama VSS kontrakcija sąlygota klajoklio nervo stimuliacijos. Šis refleksinis atsakas mažina orofaringinės regurgitacijos riziką, o visas mechanizmas išryškina VSS reikšmę, kai funkcija sutrikusi [22].

Gerklos funkciškai skirstomos į supraglotinę, glotinę ir subglotinę dalis: glotinę sudaro tikrosios balso klostės ir tarp jų esantis plyšys (lot. *rima glottidis*), o supraglotinė ir subglotinė sritys apibrėžia viršutinę ir apatinę glotinės ribas [24]. Vidiniai gerklų raumenys užpakalinis žiedinis-vedegos, šoninis žiedinis-vedegos, skydinis-vedegos, žiedinis-skydo, reguliuoja balso klosčių abdukciją, addukciją ir įtempimą valdydami kvėpavimo takų praeinamumą bei glotinės užsidarymą ryjimo ir fonacijos metu

[25]. Tokiu būdu VSS ir glotinės koordinuota veikla sudaro pirmąjį proksimalinį apsauginį barjerą, fiziologiškai sulaikantį refliuksatą [24,25].

Užpakalinė gerklų dalis, ypač užpakalinė balso klosčių komisūra, ir postkrikoidinė sritis dažniausios su LFR siejamų laringoskopinių radinių lokalizacijos: fiksuojama gleivinės pachidermija, hiperemija, edema ir vedeginių kremzlių balso ataugų granulomos [26–28]. Kitas aktualus aspektas - hipofaringo reljefas, ypač piriforminės įdubos ir postkrikoidinė sritis, sudarančios anatomines kišenes, kuriose refliuksatas linkęs kauptis, ir ilgina gleivinės ekspoziciją dirgikliams [14,29,30]. Toks refliuksato susilaikymo mechanizmas anatomiškai pagrindžia, kodėl postkrikoidinė sritis ir ją supančios struktūros demonstruoja ryškesnius gleivinės pakitimus esant LFR [26].

Taip pat reikšmingas anatomicinis faktorius yra didesnis laringofaringinės (LF) gleivinės jautrumas lyginant su stemplės gleivine [15,16,31]. Tyrimai atskleidžia, kad barjerinę funkciją lemia tarpląstelinės jungtys, pavyzdžiui, E-kadherinas, ir pH reguliacijos komponentai, tokie kaip karboanhidrazė III, kurių pokyčiai LFR atveju siejami su geresniu pralaidumu dirgikliams [15]. Šios aplinkybės lemia, kad net trumpas refliuksato kontaktas VKVT gali turėti neproporcingai ryškia klinikinę išraišką lyginant su distaline stemple [16].

Įvertinus aptartus aspektus, anatomija tiesiogiai formuoja pažeidimo topografiją ir klinikinę raišką: ši anatomicinė-funkcinė visuma suteikia rėmą LFR patologijai suprasti ir paaiškina, kodėl klinikiniai požymiai gali būti disproporcingai intensyvūs palyginti su refliuksato apimtimi.

5.2. Laringofaringinio refliuksato etiologija ir patogenezė

Nors LFR ir GERL neretai minimi viename kontinuume, etiologijos prasme tai nėra tapatūs reiškiniai [13,16]. LFR apibūdina proksimalinio refliuksato poveikis LF struktūroms, o GERL - distalinės stemplės ligą, todėl skiriasi dominuojantys barjerai, audinių jautrumas ir klinikiniai žymenys [10,13,32]. LFR atveju lemiamą vaidmenį atlieka VSS funkcija ir žymus laringinės gleivinės jautrumas net silpnai rūgščiai pH ar refliuksato komponentams [7,33]. Tuo tarpu GERL patofiziologija pirmiausia siejama su apatinio stemplės sfinkterio (ASS) funkcija ir distalinės stemplės pažeida [7,9,34]. Kita vertus, nors LFR ir GERL skiriasi patofiziologiniais taikiniais, klinikinėje praktikoje šios ligos formuoja persidengiantį spektrą. Distaliniai mechanizmai sąlygoja refliuksato atsiradimo pagrindą, o proksimaliniai veiksniai lemia simptomų raišką ir moduliuoja atskirus diagnostinius bei terapinius principus [16,32,34].

LFR patofiziologija išlieka nevienareikšmė, kelios aktualios kryptys tebėra nepakankamai ištirtos, todėl susiformuoja diskutuoti klausimai, kuriems trūksta vieningų įrodymų. Šią temą detalai aptaria J. Lechien ir bendraautoriai, siūlydami keturias kryptis, susijusias ne tik su tiesiogine refliuksato sudėtimi, bet ir su autonominės nervų sistemos (ANS) bei mikrobiotos poveikiu [7].

Refliuksato komponentų sinergija. Nors dauguma mokslinių darbų koncentruojasi į pepsiną, refliuksate esantys kiti komponentai - tulžies rūgštys ir proteazės, pavyzdžiui, tripsinas - gali inicijuoti ar stiprinti uždegiminę gleivinės reakciją [15,35,36]. Apžvalginiai ir eksperimentiniai tyrimai rodo, kad rūgšti tulžies rūgščių ekspozicija stiprina uždegimą bei moduliuoja sandariųjų jungčių (angl. *tight junction*) baltymus stemplės plokščiajame epitelyje bei LF gleivinėje [31,37]. Stemplės modeliuose parodyta, kad rūgščios tulžies druskos gali skatinti epitelio-mezenchiminę kaitą ir mažinti E-kadherino raišką, kas susiję su barjero silpnėjimu ir uždegimo persistavimu [35]. Be to, proteazės gali aktyvuoti PAR-2 signalizacijos kelią, o pepsinas - NF-κB ir kitus prouždegiminius transkripcijos mechanizmus. Šie procesai skatina interleukino-8 sekreciją, epitelio barjero disfunkciją ir mechanistiškai dera su LFR sukeltos gleivinės pažaidos grandine [15].

ANS disfunkcija, stresas ir refliuksas. ANS reguliacijos sutrikimai, pavyzdžiui, sumažėjęs klajoklio nervo tonusas gali dažninti tranzitorinius apatinio (ir viršutinio) stemplės sfinkterių atsipalaidavimus (TASSA, angl. *transient lower esophageal sphincter relaxations*) ir taip skatinti refliuksa epizodus [7,38]. Vienas klinikinis tyrimas parodė reikšmingą LFR sunkumo ryšį su ANS disfunkcija ir neigiamą koreliaciją su vagaline funkcija (širdies susitraukimų dažnio variabilumo analizė), taip empiriškai pagrindamas J. Lechien ir bendraautorių keltą hipotezę [7,39].

Mikrobinės ekosistemos reikšmė. LF mikrobiota palaiko VKVT homeostazę, tačiau refliuksato ir protonų pompos inhibitorių (PPI) terapijos poveikis šiai ekosistemai LFR kontekste dar menkai apibrėžtas [40,41]. Naujesni duomenys patvirtina, kad PPI gali keisti LF ar seilių mikrobiotos sudėtį, tai potencialiai siejasi su uždegimo moduliacija ir gleivinės regeneracija [40,42]. Plačiau gastroenterologijoje aprašoma, kad ilgalaikė PPI ekspozicija modifikuoja mikrobiotą, tačiau tiesioginių, LFR-specifinių išvadų dar trūksta - ši sritis išlieka diskutuotina [36].

Individualus LF gleivinės jautrumas. Pacientai, turintys panašius HEMII-pH parametrus, ne visada patiria vienodo intensyvumo simptomus [43]. Spėjama, kad tai lemia interindividuali gleivinės chemosensorinė uždegiminė reakcija ir barjerinių baltymų raiškos skirtumai [1,13,15,44]. Ši prielaida J. Lechien apžvalgoje įvardyta kaip menkai ištirta kryptis, tačiau LFR fenotipų koncepcija pastaruoju metu dažniau siūloma kaip diagnostikos bei gydymo pagrindas [7,45].

LFR aiškinimas remiasi daugiapakopiu modeliu, kuriame tarpusavyje susipina cheminių dirgiklių poveikis, neuromoduliacija, mikrobiotinės sąveikos ir audinių jautrumo skirtumai [7,44]. Šių veiksmų tarpusavio amplifikacija lemia klinikinės raiškos nepastovumą bei nevienodą atsaką į gydymą. Dėl šių priežasčių klinicinei stratifikacijai ir tikslingesniau gydymo parinkimui siūloma taikyti LFR pacientų profilių (fenotipų) konceptą [13,44,45]. Šiuolaikinėse apžvalgose, analizuojant HEMII-pH monitoravimo duomenis, išskiriami keli pasikartojantys LFR fenotipai (1 lentelė) [7,13,17,34,46,47]. Etiologinis profilių skirstymas leidžia aiškiau atskirti situacijas, kuriose dominuoja cheminė

ekspozicija, barjero funkcija ir reflukso proksimalumas, nuo tų, kur simptomus labiau palaiko elgesiniai ar neurosensoriniai veiksniai [2,13,45]. Dėl šios priežasties LFR gairėse pabrėžiama individualizuoto sprendimo svarba ir siekis derinti gydymo pasirinkimus su paciento klinikiu profiliu [13,17].

1 lentelė. LFR fenotipai: reflukso epizodų profilis ir patofiziologinė interpretacija

<i>Fenotipas</i>	<i>Epizodų profilis</i>	<i>Patofiziologija</i>
<i>Dieninis</i>	• Dieną, vertikaloje padėtyje, postprandialiai • Silpnai rūgštūs / nerūgštūs, dujiniai epizodai su proksimaline migracija	Dominuoja TASSA ¹ ir postprandialiniai mechanizmai (skrandžio distensija → proksimalinė ekspozicija)
<i>Mišrus</i>	• Dieną ir naktį • Mišri (skysti + dujiniai) sudėtis	Distalinio barjero + proksimalinės apsaugos disfunkcijos kombinacija (lengviau pasiekama proksimalinė ekspozicija)
<i>GERL²-LFR³ persidengimas</i>	• Didelė rūgštinė našta • Naktiniai ir supininiai	Dominuoja patloginė rūgšties ekspozicija dėl EGJ ⁴ ir ASS ⁵ barjero nepakankamumo
<i>Supragastrinis raugėjimas</i>	• Oro boliuso epizodai (refliuksą lydintys arba jį imituojantys)	SGR ⁶ laikomas elgesiniu reiškiniu, galinčiu palaikyti simptomus ir modifikuoti epizodų dinamiką
<i>Hipersensityvumo</i>	• Simptomai gali būti susiję su epizodais, bet bendra rūgšties našta normali	Dominuoja sensomotorinis hipersensityvumas, todėl simptomai neproporcingi ekspozicijai

¹transitoriniai apatinio stemplės sfinkterio atsipalaidavimai; ²gastroezofaginio reflukso liga; ³laringofaringinis refluksas; ⁴ezofagogastrinė jungtis; ⁵apatinis stemplės sfinkteris; ⁶supragastrinis raugėjimas

5.3. Rizikos veiksniai

5.3.1. Anatominiai ir motorikos veiksniai

VSS disfunkcija ir ilgis. VSS su glotine sudaro proksimalinę apsauginę barjerą, todėl VSS tonuso sumažėjimas ar sutrikusi refleksinė reakcija didina LF ekspozicijos riziką ir simptomų tikimybę [22,32]. Anotomiškai taip pat aktualu, kad trumpesnė VSS aukšto slėgio zona silpnina „vartų“ funkciją - mažėja refleksinis VSS susitraukimas į proksimaliai kylantį refluksatą, todėl didėja gleivinės ekspozicija dirgikliams [26,32]. Be to, klinikinis atvejo-kontrolės tyrimas parodė, kad trumpesnis VSS nepriklausomai siejamas su didesne LFR simptomų rizika [38].

ASS disfunkcija ir motorika. Distalinėje grandyje dominuoja TASSA, kurių dažnis tiesiogiai koreliuoja su refluksato patekimo į proksimalines atkarpas dažniu [48]. Tyrimai taip pat rodo, kad aukštos skiriamosios gebos manometrijoje nustatytas mažesnis proksimalinis (stemplės) kontraktilinis integralas leidžia spręsti apie didesnę ryklinių reflukso epizodų krūvį ir atitinkamai

ženklėsne LFR riziką. Dėl šios priežasties minėtas kontraktilinis integralas gali būti laikomas nepriklausomu motorikos žymeniu prognozuojant proksimalinį refliuksą [49,50].

5.3.2. Gretutinės būklės ir demografiniai veiksniai

GERL. Kuomet LF simptomai pasireiškia kartu su tipiniais GERL nusiskundimais ar požymiais, distalinio refliuksa mechanizmai tampa reikšmingu rizikos veiksniu, galinčiu sąlygoti laringinę simptomatiką [9,17]. Tyrimų duomenys rodo, kad LFR ir GERL gali koegzistuoti, todėl daliai pacientų susiformuoja mišri klinikinė išraiška, pasireiškianti ir stempliniais, ir LF simptomais [9,51].

***Helicobacter pylori* kolonizacija.** 2017 m. atlikta sisteminė apžvalga nustatė, kad *H. pylori* paplitimas tarp LFR pacientų siekia apie 44%, nors tyrimuose fiksuotas didelis metodinis heterogeniškumas, susijęs su infekcijos diagnostikos kriterijais bei varijuojančiais biologinių mėginių šaltiniais [52]. Vėlesnė 2024 m. sisteminė apžvalga ir metaanalizė patvirtino, kad *H. pylori* infekcija statistiškai reikšmingai dažnesnė LFR sergančiųjų grupėse lyginant su kontroliniais dalyviais, o kai kuriuose tyrimuose *H. pylori* aptinkama ne tik skrandyje, bet ir VKVT gleivinėje bei seilėse [53,54]. 2022 m. atliktas tyrimas, nagrinėjęs *H. pylori* DNR nustatymą seilėse LFR pacientams. Išvados parodė, kad *H. pylori* seilių mėginiuose aptinkama reikšmingai dažniau LFR grupei, kas leidžia manyti, jog kolonizacija gali prisidėti prie vietinės uždegiminės reakcijos [54]. Klinikiniai duomenys taip pat žymi galimą funkcinę šio ryšio reikšmę: *H. pylori* infekuoti LFR pacientai pasižymėjo aukštesniais RSI ir RRS balais [55]. Vis dėlto dėl didelio mokslinių tyrimų kriterijų ir metodologijos variabilumo sergant LFR rutininis *H. pylori* nustatymas nėra atliekamas [52,53].

Nutukimas. Prospektyviame daugiacentriniame tyrime nutukimas LFR pacientų grupėje buvo susijęs su nepalankesniu klinikiu vaizdu: prastesniais simptomų klausimynų įverčiais, labiau išreikštais laringoskopiniais pokyčiais bei buvo dažniau siejamas su rūgštinio LFR fenotipu, kuriame dominuoja distalinės stemplės apkrova [56]. Šias išvadas patvirtina ir naujesnės LFR apžvalgos, kuriose nutukimas įvardijamas kaip fenotipą sunkinantis veiksnys ir galimas gydymo nesėkmių modifikatorius [2]. Mechanistiniu požiūriu nutukimas, ypač centrinis, siejasi su žymesniu proksimalinių refliuksa epizodų (PRE) krūviu: tai atsispindi didesne rūgštinio LFR dalimi nutukusiųjų grupėje ir gausesniu hipofaringinių refliuksa epizodų (HRE) kiekiu vertinant pH-impedansometrija [56].

Obstrukcinė miego apnėja (OMA). Apnėjų ir hipopnėjų metu susidaranti ryškios neigiamo intratorakalinio slėgio bangos bei mikropabudimai skatina dažnesnius TASSA, mažina VSS ir ASS barjero efektyvumą [57]. OMA populiacijose tai atsispindi objektyviuose radiniuose: registruojami dažnesni PRE ir didesnės seilių pepsino koncentracijos, liudijančios intensyvesnę LF gleivinės ekspoziciją refliuksatui [58,59]. Be to, skrandžio rūgštis, pepsinas bei kiti skrandžio turinio elementai,

patekę į hipofaringą, dirgina gleivinę, didina jutiminį jautrumą ir aktyvina vagalinius refleksus, pasireiškiančius kosuliu, laringospazmu, mikroprabudimu, taip fragmentuodami miegą ir stiprindami žalingą abipusę OMA-LFR sąveiką [16,58,60].

Hiatinė išvarža. Ši patologija laikoma svarbiu LFR rizikos veiksniu, nes dezintegruoja ezofagogastrinės jungties (EGJ) „dvigubo sfinkterio“ barjerą (ASS ir diafragmos kojų sinergiją) [9,34]. Taip pat išvarža didina distalinės stemplės rūgštinę ekspoziciją ir skatina reflukso migraciją proksimaline kryptimi, o susilpnėjus viršutiniams apsauginiams mechanizms ir iki hipofaringo [44,50]. Ši priežastinių ryši aprašo ir klinikiniai duomenys: atrinktiems LFR pacientams su I tipo hiatine išvarža chirurginis antirefliuksinis gydymas reikšmingiau palengvina nusiskundimus negu taikant vien PPI terapiją - tai netiesiogiai suponuoja, kad išvarža skatina proksimalinio reflukso formavimąsi [61].

ANS disfunkcija ir stresas. Nauji klinikiniai duomenys rodo, kad LFR sergantiems pacientams nustatomas mažesnis parasimpatinės kilmės širdies ritmo kintamumas ir silpnesnė barorefleksinė vagalinė kontrolė, kuri siejama su didesniu simptomų krūviu [62]. Veikimo mechanizmo atžvilgiu, sumažėjusi vagalinė kontrolė gali dažninti TASSA ir silpninti VSS refleksinę „vožtuvo“ apsaugą - tai apžvelgia tiek VSS vagalinę mediaciją aprašantys darbai, tiek tyrimai, kuriuose nagrinėjamas psichologinis stresas, mažinantis EGJ ir ASS tonusą [16,62–64]. Preliminarūs neuromoduliacijos duomenys, taikant transkutaninę ausies klajoklio nervo stimuliaciją, patvirtina simptomų mažėjimo tendenciją LFR populiacijoje ir dera su vagalinės moduliacijos patofiziologine prielaida [63].

Amžius ir lytis. Kelių klinikinių ir populiacinių tyrimų duomenys nurodo, kad LFR epidemiologija ir klinikinė eiga kinta pagal amžių ir lytį [5,6,65]. Didelės imties analizėse pažengęs amžius ir moteriška lytis buvo nepriklausomai susiję ne su pačiu LFR atsiradimu, o su GERL kaip gretutine patologija LFR populiacijoje, kuri savo ruožtu siejosi su sunkesne klinika [66]. Be to, duomenys apie lyties ir amžiaus įtaką nevienodi: kai kuriose kohortose dažnesnis LFR patvirtinimas ir sunkesni simptomai nustatomi moterims bei vyresniems pacientams, o kitose - pikas jaunų suaugusiųjų grupėse (21-35 m. ir 28-37 m.), retesni atvejai ≥ 65 m. [6,67,68].

5.3.3. Gyvenimo būdas ir mityba

Mitybos įpročiai ir sudėtis. Vėlyvas vakarinis valgymas ir trumpas intervalas tarp paskutinio valgymo ir miego didina reflukso tikimybę [69]. Po valgio padidėja skrandžio tūris ir intragastrinis slėgis, o vadinamoji rūgšties kišenė (angl. *acid pocket*) priartėja prie EGJ [48]. Supininėje padėtyje išnyksta gravitacinė apsauga ir lėtėja stemplės klirensas, todėl daugiau reflukso epizodų pasiekia proksimalinę stemplę [48,69].

Kitas svarbus aspektas - raciono kokybė: objektyvaus monitoravimo tyrimai parodė, kad riebus, rūgštus ir daug paprastųjų angliavandenių turintis maistas siejasi su didesniu HRE skaičiumi, o mažesnis baltymų kiekis - su prastesne reflukso kontrole [70]. Epidemiologiniai duomenys taip pat rodo ryšį tarp tam tikrų įpročių, pavyzdžiui, gazuotų bei rūgščių gėrimų vartojimo ar nereguliaraus valgymo ir simptomų raiškos. Dėl šių sąsajų praktikoje rekomenduojama riboti bendrą riebalų ir greitųjų angliavandenių kiekį, rinktis šarmingesnius bei negazuotus gėrimus, o racioną grįsti baltymingais augalinės kilmės produktais [45,71]. Be to, tyrimai patvirtina, kad didelės porcijos ir spartus maisto suvartojimas susiję su ryškesne LFR simptomatika: tarp LFR pacientų tokie elgesio modeliai (persivalgymas, greitas valgymas) dažniau fiksuojami dažniau [71,72]. Staigus skrandžio pripildymas nepalankiai amplifikuoja distensijos sukeltą intragastrinio slėgio gradientą, todėl per vagovagalinį refleksą dažnėja TASSA ir didėja postprandialinio reflukso dažnis [48,73].

Miego sutrikimai ir žalingi įpročiai. LFR pacientams būdingesnė prastesnė miego kokybė, aukštesni Pitsburgo miego kokybės indekso (angl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*) balai ir sunkesnė simptomų našta [74]. Veikimo mechanizmo atžvilgiu miego deprivacija stiprina stemplės jautrumą rūgščiai per TRPV1 signaliniu keliu taip sąlygojant hipersensityvumą refluksatui [46,75]. Be to, refluksą patiriantiems pacientams su miego sutrikimais dažniau fiksuojami supininiai reflukso epizodai, o kartu stebimi ANS disbalanso požymiai, leidžiantys svarstyti ANS vaidmenį reflukso-miego sąveikoje [76].

Žalingų įpročių aspektu tiek nauji skerspjūvio tyrimai otorinolaringologijoje, tiek pastarųjų metų apžvalgos patvirtina reikšmingą rūkymo ir alkoholio vartojimo sąsają su LFR rizika. 2023 m. klinikinėje imtyje rūkymas buvo susijęs su didesne LFR tikimybe, o 2024 m. apžvalga LFR temoje šiuos įpročius įvardija tarp svarbiausius gyvenimo būdo rizikos veiksnius [1,6,17]. Patofiziologiniu požiūriu rūkymas mažina ASS tonusą, skatina rūgšties sekreciją, silpnina gleivinės apsaugą, nes lėtina rūgšties klirensą per seilių bikarbonato sekrecijos slopinimą [77,78]. Tuo tarpu alkoholis gali pažeisti mukozinį barjerą, stimuliuoti acetaldehido citotoksiškumą ir modifikuoti ASS funkciją bei skrandžio rūgšties sekreciją [79,80]. Kavos poveikis LFR nėra vienareikšmis: kai kuriuose LFR tyrimuose kasdienis kavos vartojimas siejosi su didesne sirgimo rizika, tačiau kitame skerspjūvio darbe nustatyta neigiama ar nereikšminga asociacija [6,72,81]. Rekomenduojama bandyti riboti gėrimus su kofeinu kaip dalį gyvenimo būdo korekcijų, t. y. 4-6 savaites sumažinti kavos kiekį (ypač vakarais) arba rinktis alternatyvą be kofeino [49,81].

5.4. Klinikinė išraiška

5.4.1. Gerklės simptomų spektras

Didžioji dalis LFR pacientų skundžiasi daugialypiu, savaitėmis besitęsiančiu simptomų kompleksu, kuriame dominuoja nuolatinis gerklės dirginimas, poreikis atsikrenkšti ir gerklėje užstrigusio svetimkūnio pojūtis (lot. *globus pharyngeus*) [7]. Tanzanijos epidemiologiniai duomenys rodo, kad svetimkūnio pojūtis pasireiškė iki 95,7% LFR atvejų, o užkimimas apie 88,1%, tuo tarpu disfagija paprastai būna retesnė ir aprašoma 14,9% atvejų (2 lentelė) [4].

2 lentelė. Simptomų paplitimas LFR pacientų imtyje

<i>Simptomas</i>	<i>Teigiami, n (%)</i>
<i>Užkimimas</i>	40 (88,1%)
<i>Gumulo pojūtis gerklėje</i>	45 (95,7%)
<i>Dažnas noras atsikrenkšti / valyti gerklę</i>	39 (83%)
<i>Gleivių kaupimosi gerklėje pojūtis arba užnosinis varvėjimas</i>	33 (70,2%)
<i>Lėtinis kosulys</i>	15 (31,9%)
<i>Rijimo pasunkėjimas</i>	7 (14,9%)
<i>Gerklės skausmas</i>	11 (23,4%)
<i>Rėmuo</i>	18 (38,3%)
<i>Kartus seilėtekis</i>	25 (53,2%)

Kitas būdingas LFR bruožas yra padidėjusio ryklės sekreto kaupimasis gerklėje ir dažnas atsikosėjimas klampiu sekretu, nors kvėpavimo takų patologija nenustatoma [82]. Svarbu akcentuoti, kad LFR klinikoje tipiniai GERL simptomai - rėmuo ir rūgštaus turinio regurgitacija - nustatomi tik daliai pacientų (pvz., Tanzanijos imtyje rėmuo fiksuotas 38,3% atvejų (2 lentelė)) ir paprastai pasitaiko rečiau nei LF nusiskundimai, nes tai priklauso nuo dominuojančio reflukso fenotipo [4,44].

5.4.2. Balso sutrikimai ir kokybiniai balso pokyčiai

Vienas ryškiausių ir socialiai jautriausių pacientui aspektų - balso kokybės pokyčiai, disfonija [7,83]. Gerklų gleivinės sąlytis su refluksatu sukelia gleivinės pabrinkimą, suintensyvėjusią gleivių sekreciją ir balso klosčių vibracijos pokyčius, kurie pasireiškia užkimimu, balso nuovargiu, lūžinėjimu ar diapazono pokyčiais [84–86]. LFR aprašomas kaip daugiafaktorinė balso patologijų priežastis, kurioje tiesioginis cheminis gleivinės pažeidimas derinasi su kompensacine hiperfunkcine fonacija, dar labiau didinančia balso aparato apkrovą [85,87,88]. Be to, nustatyta, kad balso nusiskundimai ne visada sutampa su stemplės pH-metrijos duomenimis: kai kuriuose tyrimuose aiškūs reflukso epizodai užfiksuojami tik daliai pacientų, tačiau net ir tiems, kuriems jie nenustatomi, būdingi ryškūs balso ir gyvenimo kokybės pokyčiai [34,43,89]. Tai demonstruoja, kad ryškų indėlį į

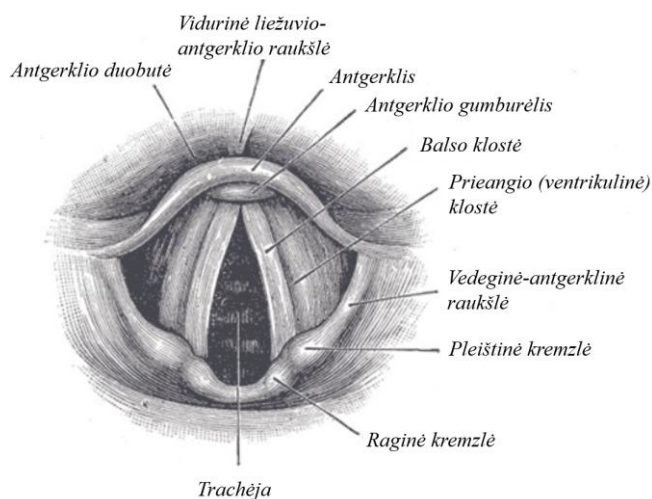
simptomų išsivystymą gali turėti juntamasis hiperjautrumas ir su juo susiję neurogeniniai mechanizmai [90].

5.4.3. Lėtinis kosulys ir kvėpavimo takų simptomai

LFR užima svarbią vietą lėtinio kosulio diferencinėje diagnostikoje ir laikomas viena dažnų šio simptomo priežasčių kartu su astma bei viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromu (angl. *upper airway cough syndrome*). Naratyvinė 2024 m. apžvalga rodo, kad LFR nustatomas maždaug penktadaliui lėtinį kosulį patiriančių pacientų, o daugeliui iš jų būdingi ir kiti LFR simptomai - svetimkūnio gerklėje pojūtis, užkimimas, gerklės dirginimas [4,91]. Kosulys LFR atveju dažniausiai būna sausas, dirginantis, išprovokuojamas ryjant ar gulint ir neretai pasireiškia paroksizmais, kuriuos pacientai apibūdina kaip staigų oro trūkumą ar trumpalaikį įkvėpimo pasunkėjimo epizodą [82,91]. LFR taip pat kai kuriems pacientams siejamas su paradoksiniais balso klosčių judesiais, laringospazmo epizodais ir prastesne astmos kontrole, nes refluksas gali sukelti tiek tiesioginį kvėpavimo takų gleivinės dirginimą, tiek klajoklio nervo sąlygotas refleksines reakcijas, skatinančias bronchų hiperreaktyvumą [16,82,92,93].

5.4.4. Laringoskopiniai požymiai

Klinikinį vaizdą papildo būdingi, nors ir nespecifiški, laringoskopiniai radiniai, kurie vertinami pagal RRS ir naudojami ligos dinamikai palyginti [94,95]. Laringoskopijos metu vertinamos supraglotinės, glotinės ir subglotinės gerklų sritys: balso ir ventrikulinės klostės, vedeginių kremzlių sritis bei užpakalinė komisūra (interaritenoidinė sritis), endolaringinės gleivės ir granuliaciniai dariniai (1 pav.) [95,96]. LFR kontekste dažniausiai aprašomi laringoskopiniai radiniai yra balso klosčių ir užpakalinės komisūros edema ar hipertrofija, difuzinė užpakalinės gerklų dalies hiperemija, ventrikulių obliteracija, postkrikoidinė ar subglotinė gleivinės edema ir raukšlėjimas bei lipnūs sekretai [94,97].



1 paveikslas. Laringoskopijos metu matomas vaizdas

5.4.5. Sąsajos su kitomis otorinolaringologinėmis ligomis

LFR vis dažniau laikomas ne tik izoliuota gerklų liga, bet ir svarbiu foniniu veiksniu, galinčiu modifikuoti kitų otorinolaringologijos patologijų eigą [7]. 2019 m. atliktas tyrimas parodė, kad LFR pacientai apie 4,5 karto dažniau serga seroziniu vidurinės ausies uždegimu, todėl LFR vertinamas

kaip rizikos veiksnys [98]. Kiti tyrimai atspindi, kad LFR dažnai nustatomas kaip gretutinė patologija pacientams, sergantiems lėtiniu tonzilitu ir lėtiniu rinosinusu [99,100]. Be to, pacientams, kuriems lėtinis rinosinusitas diagnozuojamas kartu su LFR, nustatomi žymiai aukštesni nosies ir prienosinių ančių testo (angl. *Sino-Nasal Outcome Test*) bei RSI balai palyginti su sergančiais tik viena iš ligų [101,102]. Šios sąsajos nebūtinai patvirtina tiesioginį priežastinį ryšį, tačiau ateities darbuose galima kelti hipotezę, kadangi LFR yra lėtinė uždegiminė būklė, didinanti gleivinės jautrumą ir keičianti vietinius imuninius atsakus viršutiniuose kvėpavimo takuose [16,30].

Kita svarbi, su LFR susijusi, patologija - vedeginės kremzlės balso ataugos granuloma (toliau - granuloma). Granuloma yra užpakalinės glotinės dalies granuliacinis darinys, dažniausiai lokalizuotas ant balso ataugos (lot. *processus vocalis*) ir be LFR siejamas su ilgalaikė intubacija bei balso perkrova kaip pagrindiniais etiologiniais veiksniais [28,103]. Klinikoje tokios granulomos įprastai pasireiškia užkimimu, gerklėje užstrigusio svetimkūnio pojūčiu, diskomfortu ryjant ir nuolatinio poreikio atsikrengti - šie simptomai organiškai įsilieja į būdingą LFR simptomų spektrą [103,104]. Praktikoje granuloma dažnai vertinama kaip blogai suvaldyto LFR išpėjamas požymis, ypač kuomet kartu nustatoma ryški hiperemija, gausus sekretas ir aukšti RSI bei RRS balai [7,103,105]. Kaip bebūtų, kiekvienas toks darinys turi būti vertinamas atsižvelgiant į galimą onkologinį procesą ir diferencijuojamas nuo kitų patologijų įskaitant granulomatozines ligas ir navikus [103,106].

5.5. Diagnostiniai metodai

Pagrindinių LFR diagnostinių metodų diagnostinė vertė, taikomi slenksčiai ir praktinis prieinamumas apibendrinti 2 priede [13,34,89,107–115].

5.5.1. Anamnezė ir simptomų vertinimas

Į LFR orientuota išsami ir kryptinga anamnezė laikoma esminiu pradiniu diagnostikos žingsniu, nes būtent paciento patiriami gerklės ir balso sutrikimai dažniausiai tampa pagrindine priežastimi kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą. Pirminėje konsultacijoje turi būti sistemingai įvertinami pagrindiniai ryklės ir balso simptomai, jų trukmė, intensyvumo kaita paros bėgyje, ryšys su valgymu, kūno padėtimi, balso krūviu ir vartojamais vaistais [2,7,116]. Kitas svarbus aspektas - anamnezės metu aktyviai ieškoti vadinamųjų „raudonųjų vėliavų“ (angl. *red flags*), kurios verčia abejoti izoliuota LFR diagnoze ir reikalauja skubios papildomos diagnostikos [7,82]. Prie tokių požymių priskiriamas nepaaiškinamas kūno svorio kritimas, progresuojanti disfagija, naujai atsiradęs nuolatinis užkimimas rūkančiam pacientui, hemoptizė, stridoras, stiprus skausmas, masė kaklo srityje, otoalgija, kuomet skausmą sąlygoja kitų struktūrų pažeidimai ar aiškiai lateralizuoti simptomai [7,9,82,117]. Esant šiems simptomams, LFR gali būti tik lydintis radinys, todėl rekomenduojama inicijuoti išsamesnį

otorinolaringologinį ir onkologinį ištyrimą [7,118]. Be to, svarbu įvertinti galimą hipersensityvumo ir psichologinių veiksnių indėlį, nes tai gali stiprinti arba imituoti LFR simptomus [119].

Kadangi subjektyvius simptomus sudėtinga objektyviai palyginti dinamikoje, tarp paciento apsilankymų pas specialistus, ar atskirų pacientų atvejų, praktikoje plačiai naudojami standartizuoti klausimynai ir simptomų skalės [95]. Viena iš pagalbinių priemonių - RSI, paciento pildoma devynių punktų skalė (3 lentelė), kurioje vertinamas pagrindinių LFR simptomų sunkumas [120].

3 lentelė. RSI klausimynas

<i>Požymiai per paskutinį mėnesį</i>	<i>0 – nebuvo problemos 5 – žymi problema</i>					
<i>Užkimimas ar problema su balsu</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Noras atsikrenkšti ar valyti gerklę</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Gleivių kaupimosi gerklėje pojūtis arba užnosinis varvėjimas</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Sunkumai ryti (maistas, skysčiai ar vaistai)</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Kosulys pavalgius ar atsigulus</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Kvėpavimo pasunkėjimas ar springimas</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Varginantis ar erzinantis kosulys</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Gumulo, užstrigusio svetimkūnio gerklėje pojūtis</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Rėmuo, krūtinės skausmas, virškinimo sutrikimai ar atpylimai</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Iš viso:</i>						

Kiekvienas iš devynių punktų vertinamas penkiabalėje skalėje nuo 0 iki 5, kurioje 0 reiškia, jog problema nepasireiškia, o 5 - žymiai trikdo kasdienę veiklą per pastarąjį mėnesį [120,121]. Taip apskaičiuotas bendras RSI balas gali svyruoti nuo 0 iki 45, o balas ≥ 13 laikomas patologiniu slenksčiu, susijusiu su padidėjusia LFR tikimybe [122]. Be to, A. Nacci ir bendraautoriai 2020 m. darbe, kuriame RSI lyginamas su 24 val. HEMII-pH rezultatais, detaliau ištyrė ir RSI psichometrinės savybes. Anot autorių, RSI pasižymi geru vidiniu suderinamumu (Cronbach $\alpha \approx 0,84$) ir gebėjimu atskirti HEMII-pH patvirtintus LFR atvejus nuo kontrolinės grupės. Kaip bebūtų, šiame tyrime nustatytas optimalus ribinis taškas buvo aukštesnis už įprastai literatūroje aprašomą ≥ 13 balų slenkstį ir sudarė ≥ 15 balų, tai parodo, kad RSI gali didinti klaidingai teigiamų rezultatų skaičių [107]. Šie duomenys patvirtina RSI kaip pakankamo patikimumo priemonę, bet kartu pabrėžia poreikį derinti su naujesnėmis skalėmis, pavyzdžiui, reflukso simptomų skalė-12 (RSS-12, angl. *Reflux Symptom Score-12*) [107,123]. Naujesnė RSS-12, apjungianti simptomų dažnį ir intensyvumą bei įtraukianti gyvenimo kokybės aspektą, sukurta kaip jautresnis įrankis LFR diagnostikai ir gydymo efektyvumui vertinti [7]. Šiuo metu sukaupti tyrimų rezultatai rodo, kad RSS-12 ir RSI tarpusavyje dera, tačiau RSS-12 suteikia detalesnį klinikinį vaizdą vertinant LFR [7,124]. Kiekvienam iš 12 punktų įvertinamas simptomo dažnis bei sunkumas per pastarąjį mėnesį (4 lentelė), šios reikšmės tarpusavyje padauginamos ir gaunamas 0-25 intervalo balas kiekvienam simptomui. Šie 12 simptomų įverčių

susumuojami ir taip apskaičiuojamas bendras rezultatas, kuris gali svyruoti nuo 0 iki 300 balų [125]. RSS-12 validacijoje nustatyta, kad klausimynas pasižymi aukštu pakartotinio vertinimo patikimumu, tinkamu vidiniu suderinamumu, geru diagnostiniu tikslumu, o >11 balų laikomas slenksčiu, sufleruojančiu LFR tikimybę [125,126].

4 lentelė. RSS-12 klausimynas

<i>Simptomas</i>	<i>Dažnis¹</i>	<i>Sunkumas²</i>	<i>Bendras balas</i>	<i>Poveikis gyvenimo kokybei</i>	<i>Bendras balas</i>
Užkimimas arba balso problemos	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Gerklės skausmas, skausmas ryjant	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Sunkumai ryti (maistas, skysčiai, vaistai)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Noras atsikrenkšti	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Svetimkūnio pojūtis gerklėje	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Gleivių kaupimasis gerklėje arba užnosinis varvėjimas	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Prastas kvapas iš burnos	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Rėmuo, regurgitacija ar pykinimas	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Pilvo skausmas ar viduriavimas	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Virškinamojo trakto sutrikimas, nevirškinimas	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Kosulys	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
Pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5		0-1-2-3-4-5	
<i>Bendras balas:</i>					

¹ 0 - šio simptomo per pastarąjį mėnesį nebuvo; 1-2-3-4-5 - simptomas pasireiškia nuo retai iki kasdien. ² 0 - simptomas nėra sunkus; 5 - simptomas labai varginantis, kai pasireiškia.

Be jau aptartų paciento išreikštos baigties (angl. *Patient-Reported Outcomes*) LFR klausimynų, naudojamos ir kitos tokio pobūdžio priemonės, skirtos gyvenimo kokybės ir balso funkcijos pokyčiams vertinti [119,127]. LFR su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. *Laryngopharyngeal Reflux Health-Related Quality of Life*) anketa vertina keturias domenų grupes: balso, kosulio, gerklės simptomus ir rijimo sutrikimus bei leidžia objektyviau fiksuoti LFR naštą kasdieninei veiklai. Balai dažniausiai interpretuojami kaip tęstinė skalė be universaliai priimto patologinio slenksčio, t. y. balų mažėjimas interpretuojamas kaip gyvenimo kokybės pagerėjimas [19,127,128]. Tuo tarpu balso neįgalumo indekso-10 (angl. *Voice Handicap Index-10*) patologinis rezultatas, kai >11 balų (gali svyruoti nuo 0 iki 40), o ≤11 bei ≥6 balai interpretuojami kaip minimalus, bet reikšmingas balso funkcijos pakitimas [129,130]. Papildomai balso funkcijai vertinti taikomas ir gyvenimo kokybės, susijusios su balsu, klausimynas (angl. *Voice-Related Quality of Life, V-RQOL*), apimantis 10 teiginių apie fizinius ir socioemocinius balso sutrikimo aspektus. Kiekvienas teiginys vertinamas 5 balų Likerto skale nuo 1 („visai ne problema“) iki 5 („sunki problema“), o po to susumuoti pirminiai balai pagal formulę (2 pav.) transformuojami į 0-100 balų skalę (0 reiškia maksimalų neigiamą poveikį, o 100 - jokio poveikio) [131]. Kadangi tyrimai patvirtino geras

klausimyno psichometrinės savybės, jis laikomas patogia, trumpa paciento išreikštos baigties priemone, tinkama kasdieninei praktikai [132,133].

$$V - RQOL = 100 - \frac{(\text{pirminė balų suma} - 10) \times 100}{40}$$

2 paveikslas. Gyvenimo kokybės, susijusios su balsu, klausimyno pirminių balų transformavimo formulė

Taip pat vis daugiau dėmesio skiriama ir sudėtingesniems klinikinės predikcijos modeliams, kurie apjungia simptomų duomenis ir klasikinius rizikos veiksnius. Reprezentatyvus pavyzdys Kosulio-refliukso baigčių klausimynas (angl. *COUGH RefluX*) - šešių parametrų (kosulys, nutukimas, svetimkūnio gerklėje pojūtis, hiatinė išvarža, regurgitacija, vyriškoji lytis) modelis, leidžiantis pacientus suskirstyti į mažos, tarpinės ir didelės refliukso tikimybės grupes [134–137].

5.5.2. Fizinis paciento ištyrimas

Bendrosios apžiūros metu vertinama paciento išvaizda, įskaitant kūno masės indeksą ir riebalinio audinio pasiskirstymą, kvėpavimo pobūdis ramybėje, laikysena bei psichoemocinė įtampa, nes antropometriniai ir psichosocialiniai rodikliai leidžia nuspėti bendrą metabolinę riziką, LFR rizikos veiksnius bei galimą gretutinių būklių indėlį [72,138–141]. Taip pat vertinamas paciento balsas (užkimimas, balso funkcijos išsekimas, fonacinė įtampa), kosulio pobūdis ir pasikartojantis krenkštymas [2,16,91].

Toliau atliekama detali burnos ertmės ir ryklės apžiūra, orientuota į dantų kietųjų audinių, periodonto ir burnos gleivinės būklę. Vertinami dantys ir emalio paviršius (įskaitant restauracinius elementus), gingivito ar periodonto ligų požymiai, burnos gleivinė, liežuvio apnašos, seilių kiekis ir klampumas bei halitozė. Tai aktualu, nes naujausių sisteminių apžvalgų ir klinikinių tyrimų duomenimis lyginant su sveikais asmenimis LFR pacientams dažniau nustatomos dantų erozijos ir ėduonis, seilių srauto ir pH pokyčiai, halitozė bei periodonto uždegiminės būklės. Pabrėžiama, jog kruopšti burnos ertmės apžiūra ir dantų būklės įvertinimas svarbi diagnostikos dalis, leidžianti atpažinti ilgalaikį refliukso poveikį dantų kietiesiems audiniams ir burnos gleivinei [142–145].

Ryklės vertinimui atliekama kryptinga užpakalinės ryklės sienos, gomurio lankų, liežuvėlio (angl. *uvula*) ir tonzilių apžiūra [108]. LFR sergantiems pacientams neretai nustatoma ryklės gleivinės hiperemija, grūdėtas bei nelygus („akmenuotas“) užpakalinės sienos reljefas, lipnus sekretas bei gelsvai balkšvos liežuvio apnašos [26,30,146]. Šie orofaringiniai radiniai siejami su refliukso sukeltu gleivinės dirginimu, gleivių-seilių sluoksnio apsauginės funkcijos sutrikimu ir lėtine uždegimine reakcija [26,30,94]. Tradicinės laringologinės skalės, tokios kaip RRS, orientuotos tik į laringinius radinius, todėl struktūruota burnos ertmės, ryklės ir liežuvio apžiūra laikoma neatsiejama fizinio

ištyrimo dalimi, užtikrinančia išsamesnį paciento įvertinimą [7,45,143]. Atliekant pirminį klinikinį vertinimą pacientams, kuriems įtariamas LFR, naudingas ir kaklo apčiuopos (skydliaukės, kaklo limfmazgių) bei minkštųjų audinių vertinimas - ypač siekiant atmesti alternatyvias diagnozes [117,147]. Galvos ir kaklo onkologinių ligų diagnostikos gairės pabrėžia, kad kaklo apčiuopa, nors nespecifinė LFR diagnostikai, yra standartinė fizinio ištyrimo dalis, padedanti nustatyti gretutines būkles bei anksčiau minėtas „raudonąsias vėliavas“ [82,117,147].

5.5.3. Laboratoriniai tyrimai

Tarptautinio lygio sutarimuose LFR diagnostikoje laboratoriniai tyrimai įvardijami kaip pagalbiniai, nes pagrindinį objektyvų įrodymą sieja su tiesioginiu reflukso monitoravimu [13]. Kita vertus, siekiant mažiau invazyvių ir lengviau prieinamų alternatyvų, pastarąjį dešimtmetį daug dėmesio skiriama biomarkeriams, galintiems atspindėti skrandžio ar gastroduodeninio turinio patekimą į VKVT [13,109,148]. Plačiausiai nagrinėjamas LFR biomarkeris yra seilių pepsinas, nes jo aptikimas burnos ar ryklės sekretuose laikomas kaip skrandinio reflukso žymuo [109]. Tyrimų praktikoje pepsinas nustatomas greitaisiais lateralinės tėkmės imunitestais (pvz., komerciškai prieinamu *Peptest*) arba laboratoriniais imunologiniais metodais. Kaip bebūtų, literatūroje diskutuojama, kad seilių pepsino diagnostinis tikslumas ribotas dėl mėginių surinkimo aplinkybių, o rezultatų variabilumą didžiaja dalimi lemia nevienodi LFR atskaitos kriterijai [109,148]. Metaanalizė atskleidžia, kad 50 ng/mL slenkstis kohortiniuose tyrimuose pasižymėjo geresniu diagnostiniu tikslumu nei 16 ng/mL, tačiau universalių norminių ribų ir vieningos interpretavimo schemos iki šiol nėra [148]. Be to, tyrimuose, kuriuose seilių pepsinas tiriamas kelis kartus per parą, jautrumas yra didesnis nei remiantis vienkartinio rytinio mėginiu [149,150].

Kita perspektyvi laboratorinė kryptis yra seilių tulžies rūgščių (tulžies druskų) nustatymas, kuris siūlomas kaip neinvazinis būdas įvertinti gastroduodeninio reflukso komponentą. Prospektyviame stebėjimo tyrime mišraus ar nerūgštaus LFR fenotipo pacientams nustatyti aukštesni RSI ir RRS balai, o seilių tulžies rūgščių koncentracija $>1 \mu\text{mol/L}$, turėjusi geriausius diagnostinius rodiklius tarp tirtų seilių žymenų, siūloma kaip galimas reflukso agresyvumo indikatorius [110].

Be pavienių žymenų, 2024 m. prospektyviame kontroliuotame tyrime vertinti keli gastroduodeninės kilmės seilių biomarkeriai (įskaitant tulžies druskas, elastazę, cholesterolį, skrandžio, kasos lipazes ir seilių pH), siekiant pagerinti LFR diagnostiką ir fenotipavimą. Dalis rodiklių buvo susiję su LFR simptomų ir požymių sunkumu, o išvadose pabrėžtas tulžies druskų, elastazės ir cholesterolio potencialas kaip galimų LFR biomarkerių [151].

5.5.4. Instrumentiniai tyrimai

5.5.4.1. Laringoskopija

Laringoskopija LFR atveju laikoma pagrindiniu pirminiu instrumentiniu tyrimu, leidžiančiu tiesiogiai įvertinti gerklų ir hipofaringo gleivinės būklę [7,9,91]. Kaip bebūtų, pagal šiuolaikinius tarptautinius konsensusus, vien laringoskopinių radinių nepakanka LFR diagnozei patvirtinti - jos paskirtis sistemingai dokumentuoti LF gleivinės pokyčius, įvertinti reflukso sukeltų uždegiminių radinių spektrą ir, svarbiausia, atmesti kitas galimas struktūrines ar funkcines gerklų ligas [7,9,119].

Lanksčioji (transnazalinė) laringoskopija įprastai atliekama vietinės nejautos sąlygomis, nosies ertmę paruošiant vietinio anestetiko - 10% lidokaino aerozoliu arba 4% lidokaino tirpalu suvilgytais tamponėliais - derinyje su nosies dekongestantu, pavyzdžiui, ksilometazolinu ar oksimetazolinu, kad sumažinti gleivinės paburkimą ir pagerinti tyrimo toleravimą [152,153]. Tyrimo metu pacientas vertinamas ramiai kvėpuojant, atliekant gilų įkvėpimą per nosį ar uostymo manevrą (angl. *sniff manoeuvre*) bei pailgintai tariant balsį įprastu ir kintamu tonu [154]. Tokia užduočių seka leidžia sistemingai įvertinti balso klosčių abdukciją ir addukciją, balso plyšio užsidarymą, supraglotinę kompensaciją ir galimus neurolaringinius sutrikimus [154,155]. Skerspjūvio tyrime, kuriame vertinti 75 pacientai dėl įtariamo LFR, storas endolaringinis sekretas ir difuzinė gerklų gleivinės hiperemija buvo nustatyti daugiau nei pusei tiriamųjų apie 56-57%, o granuliaciniai dariniai beveik pusei pacientų - 45% [156]. Kitas prospektyvus tyrimas parodė, kad tarp 256 pacientų sergančių LFR, dažniausiai pagal RRS fiksuojami radiniai buvo endolaringinis sekretas - 90,9%, balso klosčių edema - 88,6% ir dalinė ventrikulinių raukšlių obliteracija - 72,7% [4]. Tokie duomenys leidžia teigti, kad užpakalinės balso plyšio dalies pokyčiai yra dažnas LFR požymis, tačiau nė vienas atskiras požymis nėra pakankamai specifiškas LFR diagnozei, kadangi radiniai nustatomi ir žalingų įpročių, padidinto balso krūvio, alergijos ar laringito atvejais [4,7,84,119,156].

Standžioji (transoralinė) laringoskopija dažniausiai atliekama naudojant 70° arba 90° standžiuosius laringinius teleskopus, kurie suteikia didelės raiškos vaizdą ir ypač tinkami detaliam balso klosčių, priekinės ir užpakalinės komisūrų, antgerklų ir gerklų prieangio struktūrų apžiūrai [157]. LFR atvejais standžioji laringoskopija naudojama dažnai, o siekiant sumažinti vertinimo subjektyvumą, radiniai kvantifikuojami standartizuotomis skalėmis, pavyzdžiui, RRS. Klasikinis RRS apima aštuonis parametrus (5 lentelė), kurių vertinamas svyruoja nuo 0 iki 4 (bendra suma iki 26), o daugelyje klinikinių tyrimų >7 balai sufleruoja apie LFR tikimybę [121,122,158].

5 lentelė. RRS vertinimas

PARAMETRAS	VERTINIMAS	PARAMETRAS	VERTINIMAS
Subglotinė edema (pseudovaga)	0 – nėra; 2 – yra	Difuzinė gerklų edema	0 – nėra; 1 – lengva; 2 – vidutinė; 3 – sunki; 4 – obstrukcinė
Ventrikulinių raukšlių obliteracija	0 – nėra; 2 – dalinė; 4 – visiška	Užpakalinės komisūros hipertrofija	0 – nėra; 1 – lengva; 2 – vidutinė; 3 – sunki; 4 – obstrukcinė
Gerklų gleivinės eritema / hiperemija	0 – nėra; 2 – tik aritenoidų srityje; 4 – difuzinė	Granuloma / granuliacinis audinys	0 – nėra; 2 – yra
Balso klosčių edema	0 – nėra; 1 – lengva; 2 – vidutinė; 3 – sunki; 4 – polipoidinė	Tirštos endolaringinės gleivės	0 – nėra; 2 – yra
VISO:			

Pastaraisiais metais, greta tradicinių kiekybinių radinių skalių, siūlomos ir kokybinės endoskopinių gerklų bei ryklės pakitimų vertinimo priemonės, viena jų - Varšuvos skalė, kurioje radiniai vertinami šešių lygių (O, A-E) kokybine seka (6 lentelė). Varšuvos skalėje laipsniai hierarchiškai susiję - kiekvienas aukštesnis laipsnis apibrėžiamas kaip kelių iš anksto apibrėžtų simptomų grupių sambūvis, kai visi žemesnio laipsnio požymiai turi būti išreikšti. Klinikiniai duomenys rodo, kad didėjant Varšuvos skalės lygiui nuosekliai didėja ir RRS balai bei 24 val. ryklės pH-monitoravimo rodikliai (refliukso epizodų skaičius ir laikas) [112].

6 lentelė. Varšuvos skalė

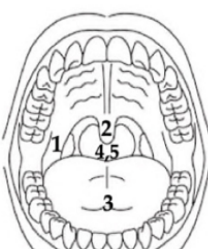
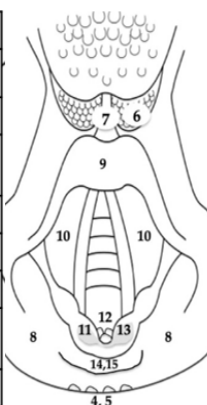
SIMPTOMŲ APIBRĖŽIMAI

Simptomas	Gerklų ir ryklės pažeidimų aprašymas
Simptomas 1	Užpakalinės ryklės komisūros ir balso klosčių užpakalinių dalių gleivinės uždegimas
Simptomas 2	Vedeginių kremzlių ir intervedeginės srities gleivinės uždegimas
Simptomas 3	Už vedeginių kremzlių esančios srities, prienaginių ir vedeginių-antgerklų raukšlių gleivinės uždegimas ir hiperplazija
Simptomas 4	Apatinės ryklės gleivinės uždegimas ir hiperplazija
Simptomas 5	Infraglotinės srities edema ARBA žiedinių-vedeginių sąnarių disfunkcija ARBA kontaktinės granulomos ARBA balso klosčių peraugimas

LYGIŲ APIBRĖŽIMAI

Lygis	Būtinės sąlygos
O	Nėra reikšmingų patologinių pakitimų gerklose ar ryklėje
A	1 simptomas
B	1 ir 2 simptomai
C	(1 ir (ar) 2 simptomai) IR 3 simptomas
D	(1 ir (ar) 2 ir (ar) 3 simptomai) IR 4 simptomai
E	(1 ir (ar) 2 ir (ar) 3 ir (ar) 4 simptomai) IR 5 simptomai

Šiuo metu vis dažniau minima ir refluksu požymių vertinimo skalė (RPV, angl. *Reflux Sign Assessment, RSA*), sukurta kaip išsamesnė priemonė sistemingai fiksuoti ne tik gerklų, bet ir burnos ertmės bei ryklės endoskopinius radinius (3 pav.) [7,108]. Pradinės RPV skalės validacijos studijos parodė aukštą vidinį nuoseklumą (Cronbach $\alpha \approx 0,8$), gerą pakartotinio vertinimo patikimumą, o bendras skalės balas buvo statistiškai reikšmingai didesnis LFR pacientams nei sveikiems. Be to, RPV bendras balas glaudžiai koreliuoja su RRS ($r_s \approx 0,67-0,83$) ir susijęs su RSI, o ribinis RPV balas >14 pasižymi aukštu diagnostiniu tikslumu: nustatytas $\approx 89\%$ jautrumas ir $\approx 95\%$ specifiškumas [108,159].

	Burnos ertmės RPV: / 9	
	1. Priekinio gomurio lanko eritema	4
	2. Liežuvėlio edema ir eritema	3
	3. Apnašos ant liežuvio	2
	Ryklės RPV: / 19	
	4. Oro-hipofaringo eritema	4
	5. Oro-hipofaringo granuliacijos	3
	6. Nėra liežuvinės tonzilės hipertrofijos	0
	Matoma antgerklės duobutė iškišus liežuvį	3
	Nematoma antgerklės duobutė	4
	7. Antgerklės kontaktas su liežuvine tonzile	4
	8. Tirštos ryklės gleivės	4
	Gerklų RPV: / 33	
	9. Antgerklės eritema / edema	3
	10. Prieangio klosčių eritema / edema	2
	11. Tarpvedeginės srities eritema arba difuzinė eritema	4-5
	12. Tarpvedeginės srities granuliacijos	2
	13. Užpakalinės komišūros hipertrofija	5
	14. Retrokrikoidinės srities eritema	3
	15. Retrokrikoidinės srities kontaktas su hipofaringo siena (kai atviras balso plyšys)	4
	16. Tirštos endolaringinės gleivės	3
	17. Balso klosčių granuloma / keratozė / išopėjimas	6
	Viso balų: / 61	

3 paveikslas. RPV skalė

5.5.4.2. Laringostroboskopija

Laringostroboskopija (stroboskopija) - tai endoskopinis tyrimas, kuriame apšvietimas sinchronizuojamas su paciento fonacijos pagrindiniu dažniu ir sudaro sulėtinto balso klosčių virpėjimo vaizdą [160,161]. LFR kontekste stroboskopija ypač rekomenduojama pacientams, kuriems išlieka užsitęsęs užkimimas ar kiti balso sutrikimai, nes leidžia objektyviai dokumentuoti balso klosčių vibracijos sutrikimus bei diferencijuoti nuo kitų patologijų [119,162]. Tyrimas paprastai atliekamas per burną naudojant 70° standų teleskopą ar per nosį įvedamą lankstų endoskopą su prijungta vaizdo kamera, šviesos šaltiniu bei kaklo srityje pritvirtintu mikrofону [160]. Tiriamasis fonuoja prailgintą balsį, atlieka fonacijos užduotis, kurių metu keičiamas tono ir garso stiprumo lygis, o sistema, sinchronizuodama stroboskopinę šviesą su pagrindiniu balso dažniu, sukuria tariamai sulėtinto virpėjimo vaizdą [154,160]. Vertinant gautą vaizdą analizuojamas virpėjimo reguliarumas, amplitudė, gleivinės bangos plitimas, glotinės užsidarymo pobūdis ir trukmė, fazės simetrija bei supraglotinė kompensacija [154,163]. Sergantiems LFR stroboskopijoje matoma difuzinė arba užpakalinėse gerklų srityse dominuojanti balso klosčių ir interaritenoidinės srities edema, užpakalinės komišūros sustorėjimas, neretai pseudovaga kartu su nelygiu glotinio plyšio užsidarymu, sumažėjusia mukozinės bangos amplitude ir sutrikusiu vibracijų reguliarumu - šie radiniai siejami su refluksato

sukeltu gleivinės pažeidimu [9,85,164]. Kadangi įtariamas LFR nemažai daliai pacientų galutinai nepasitvirtina, stroboskopija tampa svarbiu tyrimu, padedančiu diferencijuoti kitas balso sutrikimų priežastis. M. A. Fritz ir bendraautorių daugiacentriame tyrime LFR galutinė diagnozė buvo patvirtinta tik 35,6% pacientų (siųstų su LFR įtarimu). Tuo tarpu 76,5% alternatyvių diagnozių nustatytos pasitelkus stroboskopiją, todėl šis metodas laikomas ypač vertingu identifikuojant ir diferencijuojant kitas disfonijos etiologijas [162].

5.5.4.3. Fibrogastroduodenoskopija

Fibrogastroduodenoskopija (FGDS) yra viršutinės virškinimo trakto (VT) dalies endoskopinis tyrimas, leidžiantis tiesiogiai įvertinti gleivinės pokyčius bei paimti mėginius histologiniam ištyrimui [10,165]. Tyrimas leidžia nustatyti erozinį ezofagitą (pagal Los Andželo (LA) klasifikaciją), peptinės striktūras, stemplės žiedus ir Bareto stemplę, kurie įvardijami kaip pažengusio distalinio reflukso žymenys ir siejami su didesne komplikacijų, įskaitant ekstraefozofaginius pasireiškimus, rizika [10,166]. Taip pat atliekant FGDS rekomenduojama vertinti stemplės angos išvaržą ir kitas EGJ struktūrines anomalijas, kurios yra glaudžiai susijusios su padidėjusia distalinio reflukso ekspozicija bei ekstraefozofaginių komplikacijų rizika ir, planuojant intervenciją, gali turėti reikšmingos įtakos gydymo taktikos pasirinkimui bei jos apimčiai [166]. Pacientams, kurių nusiskundimai apsiriboja LF simptomais, FGDS dažnai būna normali arba parodo tik menkai specifinius radinius, todėl jos diagnostinė vertė izoliuotų simptomų priežastčiai patvirtinti ribota [10,165]. Kaip bebūtų, rekomenduojama atlikti, jeigu stebimas su GERL persidengiantis fenotipas arba pasireiškia progresuojanti disfagija, skausmas ryjant, nepaaiškinamas svorio netekimas, viršutinio VT kraujavimo požymiai ar užsitęsęs skausmas už krūtinkaulio - tokiais atvejais būtina atmesti piktybines bei kitas organines ligas [10,17,165]. Be to, FGDS metu paimtos biopsijos leidžia diagnozuoti *H. pylori* infekciją, o kai endoskopija nėra būtina, aktyviai *H. pylori* infekcijai nustatyti taikomi ¹³C ureazės kvėpavimo ir išmatų antigeno tyrimai [167–169]. Aktualu, kad infekcijos nustatymo diagnostinį jautrumą mažina neseniai vartoti PPI, todėl prieš tokius tyrimus rekomenduojama nutraukti mažiausiai 2 savaitėms, o bismuto preparatų ir antibiotikų vengti bent 4 savaites [170].

5.5.4.4. Orofaringinė pH-metrija

Orofaringinė pH-metrija yra 24 val. trunkantis tyrimas, registruojantis pH pokyčius orofaringe ir naudojamas rūgštinei ekspozicijai gerklės srityje objektyvinti. Metodas pagrįstas plono transnazalinio zondo įvedimu ir stibio (antimonio) pH jutiklio pozicionavimu ties liežuvėlio lygiu, kur jis dėl specifinės sandaros registruoja pH svyravimus tiek skysčio kontakto, tiek aerozolinių lašelių ekspozicijos metu [94,113]. Duomenų interpretacijai įprastai taikomas Ryan balas, kuris apskaičiuojamas iš laiko dalies, kai pH krenta žemiau 5,5 vertikaloje ir 5,0 horizontalioje padėtyje, bei iš tokių pokyčių skaičiaus ir jų trukmės [113,171]. Rūgštinė ekspozicija laikoma patologine, kai

Ryan balas $>9,4$ vertikaloje padėtyje ir $>6,8$ horizontalioje, tačiau šių slenksčių klinikinė interpretacija tebėra diskusijų objektas [34,94,171]. Be paties balo, rekomenduojama detaliai vertinti ir pH grafiką (4 pav.): bangų amplitudes, bazinį pH lygį, paciento simptomų žymas ir galimus artefaktus [113]. Esminė metodinė riba, kad orofaringinė pH-metrija apibūdina rūgštinę ekspoziciją, tačiau nevertina boliuso judėjimo ir neleidžia patikimai fenotipuoti silpnai rūgščių ar nerūgščių epizodų taip, kaip tai daroma impedanso-pH metodais [34,94]. Didelės imties tyrime, kur atlikta lygiagrečiai stemplės bei ryklės pH-metrijos duomenų registracija, nustatyti diskordantiški rezultatai: 39% pacientų, kuriems stemplės pH-metrija buvo patologinė, ryklės pH rodikliai išliko normos ribose, o 23% atvejų patologinė ryklės rūgštinė ekspozicija nustatyta esant normaliai stemplės pH. Atsižvelgiant į duomenis, orofaringinės pH-metrijos rezultatus tikslinga laikyti lokalia rūgštinės ekspozicijos charakteristika, o ne retrogradinės migracijos įrodymu [172].



4 paveikslas. Orofaringinės 24 val. pH-metrijos kreivių pavyzdžiai: (A) sunkus rūgštinis LFR, (B) šarminis LFR, (C) normali. Mėlyna spalva žymi valgymo intervalus, žalia - gulimą padėtį.

5.5.4.5. Aukštos skiriamosios gebos manometrija

Aukštos skiriamosios gebos stemplės manometrija (toliau - manometrija) yra transnazaliniu kateteriu atliekamas tyrimas, kuriuo daugialypių slėgio jutiklių pagalba topografiškai registruojami rijimo metu susidarantys slėgio pokyčiai VSS, stemplėje ir EGJ. Standartinis protokolai įprastai apima 10 skysčio rijimų gulimoje padėtyje, o rijimai sėdint bei provokaciniai manevrai (pvz., daugybiniai greiti rijimai) atliekami papildomai, jeigu diagnozė išlieka neaiški ar radiniai ribiniai [173–175]. LFR kontekste manometrija nėra reflukso epizodus įrodantis metodas, tačiau ji

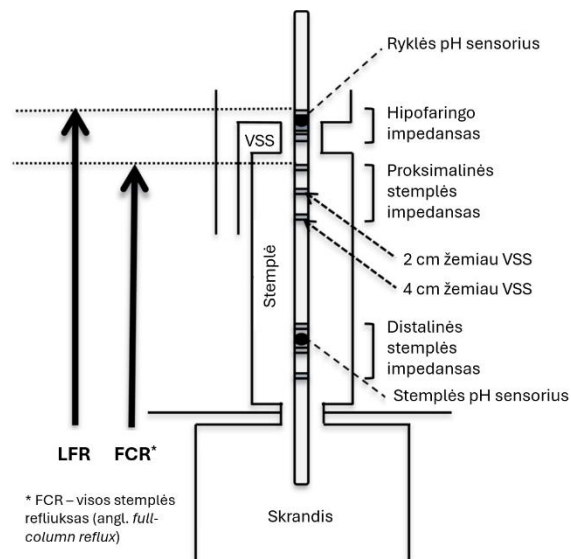
naudojama atpažinti mechanizmus, provokuojančius reflukso ekspoziciją arba bloginančius klireną, pavyzdžiui, hiatinę išvaržą, neefektyvią peristaltiką ir panašiai [13]. Skerspjūvio tyrime pacientams su $RSI > 13$ nustatytas mažesnis VSS impedanso integralas, interpretuojamas kaip prastesnis boliuso praėjimas per VSS, o rodiklio vertė $< 2900 \Omega \cdot s \cdot cm$ išliko nepriklausomu teigiamo, t. y. > 13 , RSI prediktoriumi. Tokie duomenys palaiko koncepciją, kad daliai pacientų LF simptomai gali būti susiję su klirenso sutrikimu ir VSS funkcijos ypatumais [176]. Be to, planuojant fundoplikaciją, manometrija (įskaitant provokacinius testus kontraktiliniam rezervui įvertinti) rekomenduojama siekiant atmesti achalaziją ir prastą kontraktiškumą (angl. *absent contractility*) bei įvertinti pooperacinių komplikacijų riziką ir taip pagrįsti saugesnę intervencijos pasirinkimą [177].

5.5.4.6. Hipofaringinė-ezofaginė multikanalinė intraliumeninė impedanso-pH-metrija

HEMII-pH monitoravimas yra 24 valandų reflukso monitoravimo metodas, kuriuo sinchroniškai registruojami boliuso judėjimo (impedansas) ir rūgštingumo (pH) duomenys keliuose lygiuose [34]. Šis tyrimas laikomas pažangiausia ir daugiausiai perspektyvų turinčia ambulatorinio monitoravimo forma įtariamam LFR patvirtinti, kadangi leidžia įvertinti proksimalumą ir apibūdinti ligos fenotipą [9,13,178]. Anot tarptautinių rekomendacijų, pacientams, kuriems vyrauja izoliuoti lėtiniai laringiniai simptomai, tikslinga svarstyti ankstyvą (pirminį) HEMII-pH vietoje empirinės PPI terapijos, kadangi tyrimas leidžia diferencijuoti patologinę distalinės stemplės rūgšties ekspoziciją nuo HRE ir taip tiksliau fenotipuoti reflukso, mažinant nepagrįsto gydymo riziką [10,12,13,179].

Tyrimas atliekamas per nosį įvedant transnazalinį kateterį su keliais impedanso sensoriais ir dviem pH elektrodais, kurie paliekami paciento įprastos kasdienės veiklos metu parą laiko [180]. Distalinio pH sensoriaus tinkama padėtis (5 pav.) maždaug 5 cm virš ASS, o proksimalinio 0,5-1 cm virš VSS, naudojant bent dvi impedanso elektrodų poras stemplėje ir bent vieną porą hipofaringe, kad nustatyti reflukso kilmę ir išplitimą [45,181]. Be to, rekomenduojama proksimalinio pH sensoriaus padėtį patvirtinti pagal manometrijoje identifikuotą VSS aukšto slėgio zoną ar lanksčiosios laringoskopijos kontrolėje. Tokios padėties verifikavimas svarbus, kadangi ryklės zondo padėties variacijos ir judesiai gali lemti klaidingai teigiamą HRE registraciją, aprašomą kaip pseudorefluksas [45,182]. HEMII-pH diagnostinė logika grindžiama tuo, kad retrogradinis boliuso judėjimas identifikuojamas pagal impedanso pokyčius, o kartu registruojami pH signalai leidžia klasifikuoti epizodus į rūgščius, silpnai rūgščius ir nerūgščius [13,34]. Siekiant mažinti klaidingai teigiamus radinius, HRE turėtų būti fiksuojamas tik tada, kai retrogradinis signalas prasideda distaliai stemplėje ir nuosekliai kyla į proksimalinius stemplės bei hipofaringo jutiklius, o ne atsiranda kaip izoliuotas proksimalinio sensoriaus pokytis [13,45,183]. Taip pat duomenų analizėje aktualu eliminuoti valgymo laikotarpiu registruotus įvykius, kad neiškreipti ekspozicijos rodiklių [13].

HRE HEMII-pH tyrime klasifikuojami pagal pH į rūgščius (pH <4,0), silpnai rūgščius (pH 4,0-7,0) ir nerūgščius (pH >7,0), o LFR diagnozės nustatymas grindžiamas, kai per 24 val. HEMII-pH nustatoma >1 HRE nepriklausomai nuo pH pobūdžio [13,34,45]. Ambulatorinio monitoravimo sisteminė apžvalga parodė, jog vidutinis HRE skaičius sveikiesiems siekia 1, o 95-ojo procentilio riba HRE svyruoja nuo 0 iki 10 per 24 val. [115]. Daugumai LFR sergančiųjų būdingi dienos metu ir vertikaloje padėtyje pasireiškiantys, dažniausiai dujiniai silpnai rūgštūs arba nerūgštūs HRE, o naktiniai ir horizontalioje padėtyje epizodai sudaro



5 paveikslas. HEMII-pH sensorių išdėstymas

tik dalį atvejų. Atitinkamai interpretuojant HEMII-pH duomenis rekomenduojama vertinti ne vien diagnostinį slenkstį (ar yra >1 HRE), bet ir refluksų epizodų fenotipą (pH), fizinę sudėtį bei jų pasiskirstymą pagal paros laiką ir kūno padėtį [13,34,45]. Kitas svarbus aspektas - simptomų-refliukso sąsajos rodikliai: simptomų indeksas (SI) apibrėžiamas kaip procentinė dalis simptomų epizodų, įvykusių nustatytame laiko lange po refluksų epizodo, nuo visų užfiksuotų simptomų epizodų, o simptomų asociacijos tikimybė (SAT, angl. *symptom association probability*) - statistinis įvertis, kad simptomas ir refluksas susiję ne atsitiktinai. Klinikinėje praktikoje teigiama simptomų-refliukso sąsaja apibrėžiama kaip $SI \geq 50\%$ ar $SAT > 95\%$, tačiau šie rodikliai patikimiausi ūmiems, aiškiai apibrėžtiems simptomams ir priklauso nuo paciento žymėjimo tikslumo [2,11,184,185]. Be hipofaringinių rodiklių, HEMII-pH tyrimas tuo pačiu suteikia ir GERL įrodymų, nes registruoja distalinės stemplės parametrus, iš kurių esminis rūgšties ekspozicijos trukmė (RET, angl. *acid exposure time*). Vertinant RET, kai >6% laikoma kliniškai reikšmingo GERL įrodymu, o kai <4% GERL mažai tikėtinas. Tai ypač svarbu, kai laringinė klinika persidengia su distalinio refluksų fenotipu, nes lemia tikslų fenotipavimą ir mažina nepagrįsto gydymo riziką [11].

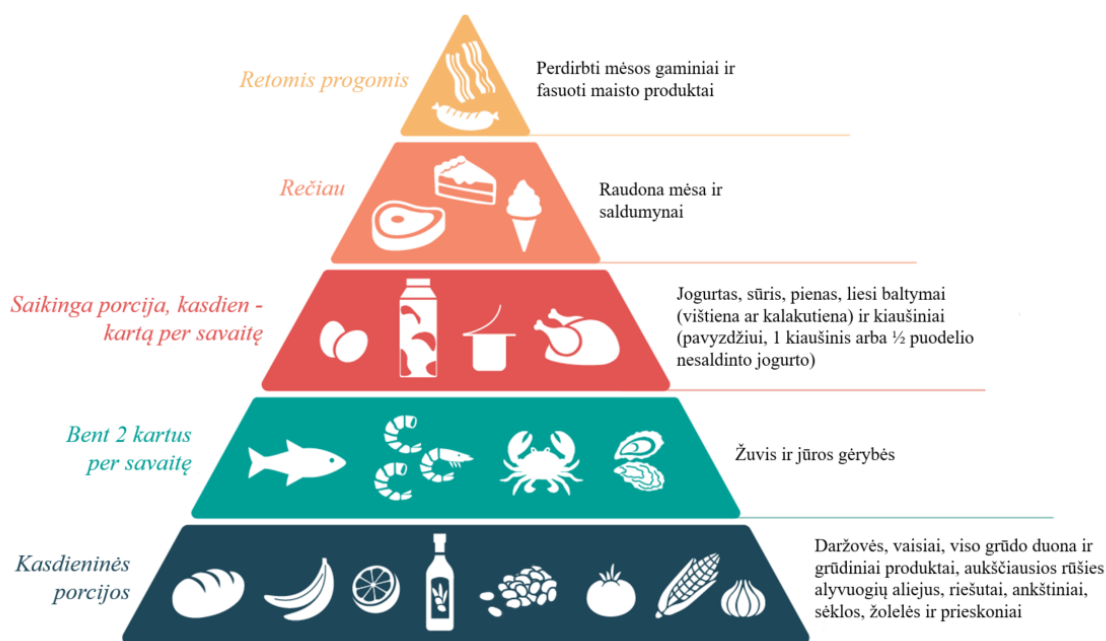
Nors HEMII-pH literatūroje dažnai pristatoma kaip vienas fiziologiškai pagrįsčiausių būdų objektyviai registruoti HRE, skirtingos HEMII-pH sistemos (kateterio konfigūracija ir prietaiso duomenų apdorojimo ypatumai) gali lemti nevienodą HRE registravimą ir pH profilių pasiskirstymą. 2025 m. lyginamajame tyrime, analizuojančiame dvi HEMII-pH sistemas, parodyta, kad distaliniai stemplės refluksų epizodai buvo nustatomi panašiai, tačiau viena sistema identifikavo statistiškai reikšmingai daugiau HRE ir net refluksų rūgštingumo pasiskirstymas tarp grupių skyrėsi. Šie duomenys sustiprina argumentą, kad diagnostiniai HRE slenksčiai ir jų taikymo principai turėtų būti

standartizuojami, atsižvelgiant į konkrečios HEMII-pH sistemos ypatybes [7,186]. Reikšminga ir tai, kad didelės 24 val. signalų apimtys bei sudėtinga epizodų klasifikacija didina priklausomybę nuo automatizuotos analizės, tačiau ypač PRE patikimam patvirtinimui būtina rankinė ekspertinė atranka ir artefaktų peržiūra [187–189]. Tyrimo trukmės optimizavimo potencialą iliustruoja 2025 m. analizė, kurioje parodyta, kad 6 val. registracijos segmentas pasiekė 81,4% jautrumą, o 10 val. segmentas - 90% jautrumą, identifikuojant optimalias paros valandas registracijai [190]. Lygiagrečiai technologinei pažangai daugėja dirbtinio intelekto sprendimų, kuriais modeliai treniruojami iš HEMII-pH signalų automatiškai atpažinti HRE, siekiant sumažinti rankinės interpretacijos laiko sąnaudas ir variabilumą tarp vertintojų [188].

5.6. Gydymas

5.6.1. Gyvenimo būdo korekcija

Gyvenimo būdo korekcija pristatoma kaip pirma ir mažiausiai invazyvi pakopa, kurios tikslas mažinti gastrooduodeninio turinio migraciją į hipofaringą ir cheminių komponentų poveikį gleivinei [7,17,191]. Europos klinikinės praktikos konsensusuose pabrėžiama, kad empirinė LFR valdymo pradžia pirmiausia turėtų remtis mitybos ir elgesio korekcijomis bei streso mažinimu, o gleivinę apsaugančios medikamentinės priemonės siūlomos kaip bazinė farmakologinė atrama [17]. Praktikoje LFR gyvenimo būdo rekomendacijos dažniausiai orientuojamos į dienos ir ankstyvą postprandialinį laikotarpį, kadangi HEMII-pH tyrimuose ~20% HRE registruojama per pirmąją valandą po valgio, o naktį - tik ~5,5% [192]. Mitybos kryptys apima mažesnę riebalų kiekį racione, gausesnę baltymų dalį, mažesnę aukšto glikeminio krūvio (angl. *low high-release sugar*) produktų vartojimą bei pirmenybę mažo rūgštingumo maisto produktams [191,193]. 2025 m. sisteminė apžvalga, apibendrinus 10 tyrimų (iš viso 868 pacientus), parodė, jog minėtų rekomendacijų laikymasis siejosi su 54-83,3% simptomų sumažėjimu ir kai kuriuose tyrimuose demonstravo panašų efektyvumą kaip medikamentinės strategijos [193]. Klasikiniu dietinės intervencijos pavyzdžiu laikomas augalinis Viduržemio jūros mitybos modelis (6 pav.) kartu su šarminiu vandeniu ir standartinėmis antirefliukso rekomendacijomis [21,194]. Nors kliniškai reikšmingą RSI sumažėjimą (≥ 6 balų) per 6 savaites pasiekė panaši pacientų dalis dietos (62,6%) ir PPI (54,1%) grupėse, dietos grupėje stebėtas didesnis vidutinis RSI sumažėjimas procentine išraiška (39,8% ir 27,2%) [21]. Naujesni duomenys šią kryptį sustiprina: 2025 m. tyrime, po 3 mėnesių standartizuotos antirefliukso dietos ir gyvenimo būdo korekcijos programos reikšmingas simptomų sumažėjimas nustatytas 88,6% atvejų, o visiškas simptomų išnykimas - 40,9% pacientų. Tame pačiame darbe po 3 mėn. reikšmingai sumažėjo ir laringoskopinių radinių (RPV), o papildomos farmakoterapijos prireikė tik ~20,5% pacientų [191].



6 paveikslas. Viduržemio jūros mitybos modelis

Elgesio rekomendacijos apima mažesnes porcijas, didžiausio dienos valgio perkėlimą į dienos vidurį ir vengimą gultis netrukus po valgymo, kadangi tai mažina postprandialinio refliukso riziką [49,191,195,196]. Vis dėlto daliai LFR pacientų nustatomi supininiai refliukso epizodai, todėl galima siūlyti vengti vėlyvų valgymų ir paskutinį valgį planuoti bent 2 val. prieš miegą, nors šių priemonių poveikis išlieka neuniversalus [13,49,195]. Kiti gyvenimo būdo korekcijos aspektai: kūno masės optimizavimas, rūkymo nutraukimas, alkoholio ir kofeino ribojimas, o iš mechaninių provokatorių - situacijų, kurios didina intraabdominalinį spaudimą (diržai, korsetai), vengimas [49,191]. Be to, viename kohortiniame vertinime didesnis KMI koreliavo su patologiniais stemplės epizodais, bet ne HRE, todėl svorio korekcija labiau akcentuojama esant mišriam fenotipui arba GERL-LFR persidengimo fenotipui [49]. Taip pat vis dažniau pastebimas streso vaidmuo, todėl jo valdymo priemonės (miego higiena, psichoedukacinės intervencijos) gali būti vertinamos kaip LFR valdymo dalis, o ne vien bendro pobūdžio gyvenimo būdo gerinimas [74,141]. Siekiant standartizuoti praktinį taikymą, šią pakopą galima struktūruoti kaip bent 6 savaičių trukmės bandymą, kadangi būtent tokios trukmės programose fiksuoti kliniškai reikšmingi simptomų pokyčiai [21]. Metodas leidžia laiku atpažinti pacientus, kuriems nėra stebima teigiama dinamika, ir inicijuoti išsamesnį ištyrimą, nes laringiniai nusiskundimai gali kilti dėl funkcinų gerklų sutrikimų ar padidėjusio laringinio jautrumo, imituojančių LFR [21,49].

Kitas svarbus aspektas - balso higiena, skirta mažinti gerklų dirginimą, fonotraumą ir palaikyti optimalią gleivinės būklę. Praktiniu požiūriu balso higienoje akcentuojamas gerklų dirgiklių ir balso piktnaudžiavimo ar netaisyklingų įpročių vengimas, suplanuoti balso poilsio intervalai ir nuosekli kasdienė hidratacija. Viename atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime balso higiena buvo integruota į

balso terapijos protokolą, papildomai taikant hidratacijos strategijas (nosinį kvėpavimą per sudrėkintą tamponą), kad pagerinti glotinės gleivinės būklę. Balso terapija yra logopedo vedamas reabilitacinis procesas, apimantis laikysenos ir relaksacijos treniruotes, kvėpavimo atramą bei vokalius pratimus, kurių tikslas mažinti vokalinę įtampą bei koreguoti disfoniją. Minėtame tyrime balso terapija buvo taikyta 12 savaičių (po ~45 min. 2 k./sav.) kartu skiriant pratimus namuose, siekiant gerinti balso funkciją ir koreguoti simptomus palaikančius įpročius. Svarbiausia, kad balso terapijos pridėjimas prie dietos, gyvenimo būdo ir medikamentų suteikė papildomos naudos: geresni RSI ir RRS įverčiai bei balso kokybės rodikliai [197].

5.6.2. Farmakoterapija

5.6.2.1. Protonų pompos inhibitoriai

PPI ilgą laiką buvo dažniausiai taikoma empirinė farmakoterapija įtariamam LFR, nors klinikinis jų efektyvumas vertintas kaip nevienalytis ir sunkiai prognozuojamas [198]. Aukštos metodologinės kokybės duomenys rodo, kad neatrinktų pacientų su persistuojančiais gerklės simptomais grupėje PPI statistiškai patikimas pranašumas prieš placebo nenustatytas. 16 savaičių placebo kontroliuotame tyrime RSI sumažėjo abiejose grupėse, tačiau lansoprazolas (30 mg 2 k./d.) nebuvo efektyvesnis už placebo nei pirminėje, nei antrinėje baigtyje [18,20]. PPI pagal veikimo mechanizmą gali sumažinti rūgštinį reflukso elementą, tačiau savaime neišsprendžia proksimalinės migracijos problemos ir neeliminuoja dominuojančių nerūgščių HRE [17,182]. Europos gairėse pabrėžiamas trumpiausio pakankamo PPI kurso principas: nurodoma minimali 2 mėnesių trukmė, po kurios, esant simptomų palengvėjimui, rekomenduojama svarstyti laipsnišką dozės mažinimą. Refrakteriškumo atveju prioritetu laikoma terapinės krypties koregavimas (kitos klasės parinkimas ar barjerinės terapijos įtraukimas), o ne vien PPI dozės didinimas, nes intensyvesnis rūgšties slopinimas neturi naudos [17,199]. Be to, prieš konstatuojant refrakteriškumą, būtina įsitikinti, kad PPI vartojamas tinkamu režimu ir nuosekliai (kasdien 30-60 min. prieš valgį ryte, o skiriant 2 k./d. - prieš pusryčius ir vakarienę), nes netinkamas vartojimas dažnai imituoja gydymo neefektyvumą [10,200]. Kadangi ilgalaikis PPI vartojimas be aiškios indikacijos yra plačiai dokumentuojama klinikinės praktikos problema, LFR valdyje tikslinga iš anksto planuoti deeskalavimą ir gydymą tęsti tik esant klinikinei naudai [17,182,201,202].

5.6.2.2. Alginatai

Alginatai LFR atvejais laikomi patrauklia empirinės farmakoterapijos alternatyva ir atramine priemone, nes jų barjerinis veikimo mechanizmas leidžia tikėtis efekto įvairaus rūgštingumo epizodų spektre [17,45]. Randomizuoto (atsitiktinių imčių) kontroliuojamo tyrimo (RKT) duomenimis alginatai gerai toleruojami (nepageidaujami įvykiai reti ir dažniausiai lengvi), o alginato suspensija *Gastrotuss* per 2 mėnesius reikšmingai sumažino RSI ir RRS, neatsilikdama nuo omeprazolo

[203,204]. Dėl šios priežasties alginatus pagrįsta svarstyti kaip saugią pirmosios pakopos intervenciją ir racionalią PPI alternatyvą, ypač kai tikėtinas silpnai rūgštus ar nerūgštus reflukso fenotipas [45,203,204].

5.6.2.3. H2 receptorių antagonistai

H2 receptorių antagonistai (H2RA) šiuolaikiniuose LFR valdymo algoritmuose dažniau apibrėžiami kaip antraeilė rūgšties slopinimo priemonė, tinkama tam tikroms situacijoms [49]. Farmakologiškai H2RA veikia kaip konkurenciniai antagonistai, grįžtamai blokuojantys histamino H2 receptorių skrandžio parietalinėse ląstelėse ir taip slopinantys tiek bazinę, tiek histamino sąlygojamą rūgšties sekreciją [205]. H2RA būdinga gana greita poveikio pradžia (apie 60 min.) ir ribota veikimo trukmė (apie 4-10 val.), todėl jie prasčiau užtikrina visos paros rūgšties kontrolę [198,205]. Praktikoje H2RA integruojami kaip „pagal poreikį“ (epizodiškai) arba kaip naktinis priedas, ypač kai simptomai vargina naktį [49,205]. LFR literatūroje ši vaistų grupė vertinama atsargiai, nes sisteminėse apžvalgose pabrėžiama, kad tiesioginių, metodologiškai patikimų LFR tyrimų yra mažai, o klinikinė nauda LFR kontekste nebuvo įrodyta [49,198]. Esminis H2RA apribojimas yra tachifilaksija: tolerancijos reiškiniai gali prasidėti jau nuo antros dozės, o per pirmąsias 2 savaites fiksuojamas kliniškai reikšmingas rūgšties slopinimo efekto sumažėjimas, po kurio linkęs stabilizuotis [206].

5.6.2.4. Kalio konkurenciniai rūgšties blokatoriai

Kalio konkurenciniai rūgšties blokatoriai (KKRB, angl. *potassium-competitive acid blockers*) LFR literatūroje pateikiami kaip naujesnė rūgšties slopinimo strategija, orientuota į greitesnį ir stabilesnį intragastrinio pH padidinimą [207]. Vienas iš šios klasės atstovų vonoprazanas farmakologiškai grįžtamai konkuruoja su kaliu H⁺/K⁺-ATPazėje parietalinėse ląstelėse ir taip tiesiogiai slopina rūgšties sekreciją protonų siurblio lygyje [207,208]. Kadangi KKRB nėra provaistai ir jų veikimui nereikalingas aktyvinimas rūgščioje terpėje, rūgšties slopinimas dažnai pasiekiamas greičiau bei mažiau priklauso nuo vartojimo laiko nei PPI atveju [207]. Vis dėlto šiuo metu KKRB vietą LFR algoritmuose riboja tai, kad LFR-specifinių, metodologiškai tvirtų klinikinių tyrimų vis dar nedaug, o dauguma žinių apie šią vaistų klasę sukaupta gydant rūgšties sukeltas stemplės ar skrandžio ligas [17,207]. 2025 m. klinikiname tyrime vonoprazanas (20 mg 1 k./d.) buvo lygintas su ezomeprazolu (20 mg 2 k./d.) 12 savaitių ir abiejose grupėse gerėjo RSI ir RSS-12, o pirmosiomis 8 sav. vonoprazano grupėje stebėtas ryškesnis simptomų mažėjimas. Tyrimo dinamika rodo, kad vonoprazanas ankstyvuojų laikotarpiu gali suteikti spartesnį pokytį, tačiau tęsiant gydymą iki 12 savaitių galutiniai rezultatai priartėja prie PPI efekto, todėl pranašumas labiau tikėtinas gydymo pradžioje [209]. Kita vertus, kitame 2025 m. darbe pacientams, kuriems lėtinis kosulys sietas su LFR, KKRB terapija buvo asocijuota su kosulio sunkumo ir reflukso simptomų sumažėjimu (58,3%), bet

dėl tyrimo dizaino galutinės išvados negalimos. Be to, toje pačioje studijoje aprašytas simptomų atsinaujinimas per 6 mėnesius po gydymo nutraukimo ir dalies pacientų atkrytis net tęsiant terapiją pažymi, kad vien rūgšties kontrolė neeliminuoja reflukso įvykių mechanizmo [181]. Saugumo požiūriu vonoprazanas apibūdinamas kaip gerai toleruojamas, tačiau siejamas su ilgalaikio rūgšties slopinimo biologinėmis pasekmėmis (pvz., gastrino pokyčiais), todėl KKRB tikslingiausia svarstyti, kai tikėtinas rūgštinis fenotipas, svarbus greitas simptomų kontrolės inicijavimas arba, kai PPI terapija neužtikrina klinikinio efekto [13,17,207].

5.6.2.5. Refliukso įvykių mažinimo medikamentai

Reflukso epizodų mažinimas LFR farmakoterapijoje tampa prioritetu, kai nustatomi dažni PRE yra silpnai rūgštūs ar nerūgštūs [12,13]. Epizodų mažinimo farmakologija konceptualiai apima tris tarpusavyje susijusias kryptis: (1) TASSA moduliaciją, (2) barjerinės funkcijos ir klirenso gerinimą stemplės-skrandžio jungties bei VSS lygyje ir (3) postprandialinės skrandžio distensijos bei išsituštinimo korekciją [1,49,198,210]. Literatūroje ryškiausiai išskiriamas baklofenas (GABA-B receptorių agonistas), siejamas su TASSA dažnio mažėjimu. Prospektyvioje studijoje, kurioje 32 refrakteriniu LFR sergantys pacientai gavo baklofeno skyrimą prie PPI, aprašytas simptomų rodiklių pagerėjimas, tačiau metodologija ir maža imtis riboja rezultatų pritaikymą universalioms rekomendacijoms. Apžvalgoje praktiniu požiūriu akcentuojama, kad mažesnės baklofeno dozės (pvz., 10 mg 2-3 k./d.) kai kuriems pacientams gali būti toleruojamos geriau, išlaikant konceptualų tikslą slopinti TASSA ir sumažinti reflukso įvykių generavimą [211]. Baklofeno taikymą dažniausiai riboja centrinės nervų sistemos (CNS) nepageidaujami reiškiniai (svaigimas, nuovargis, slopinimas), o jų dažnis siejamas su didesnėmis dozėmis ar ilgesne vartojimo trukme [212].

Antroji reflukso epizodų mažinimo kryptis - prokinetikai, kurie gali mažinti refluksą gerindami viršutinio VT motoriką ir kai kuriuose modeliuose didindami ASS slėgį, taip slopinant reflukso mechanizmus [213]. Jų taikymas praktikoje paprastai svarstomas atrinktiems pacientams, įtarus VT motorikos sutrikimą, pavyzdžiui, ryškesnę postprandialinę distensiją („pilnumas“), lėtesnį skrandžio išsituštinimą ar sulėtėjusį stemplės klirensą [210,213]. Renkantis konkretų preparatą, saugumo profilis tampa esmine dalimi, nes toleravimas dažnai riboja ilgalaikį taikymą [12,210]. Domperidono atveju sisteminė metaanalizė rodo padidėjusią skilvelinių aritmijų ir staigios širdinės mirties riziką, todėl jį tikslinga skirti tik įvertinus riziką [214]. Metoklopramidas, nors farmakologiškai yra gastroprokinetikas, praktikoje siejamas su neurologiniais nepageidaujamais reiškiniais, o ribojantis aspektas išlieka tardyvinė (vėlyvi) diskinezija. Pastaroji fiksuojama retai, todėl absoliuti rizika laikoma maža, bet didėja esant ilgalaikiam vartojimui ir kaupiantis bendrai kumuliacinei dozei, todėl praktikoje rekomenduojama apsiriboti kuo trumpesniu ir neviršijančiu 12 savaičių kursu [215–217].

Galiausiai, kadangi dalis LFR epizodų pagal HEMII-pH profilius būna dujiniai, kai kuriems pacientams klinikinę reikšmę įgyja aerofagija ir ypač supragastrinis raugėjimas (SGR), kurie gali didinti refluksą imituojančių srautų registravimą [47,218,219]. SGR yra oro įtraukimo į stemplę ir greito jo pašalinimo įprotis, kurį pH-impedanso monitoravimas leidžia objektyviai atpažinti ir atskirti nuo skrandinio (fiziologinio) raugėjimo [219]. HEMII-pH duomenys rodo, kad SGR yra laiko požiūriu susijęs su reflukso epizodais ir gali juos provokuoti, o šiame kontekste baklofenas išsiskiria tuo, kad SGR fenotipą turintiems pacientams sumažino su srautu susijusių įvykių dažnį patvirtindamas farmakologinės TASSA moduliacijos potencialą atrinktiems pacientams [218–220].

5.6.2.6. *Helicobacter pylori* eradikacija

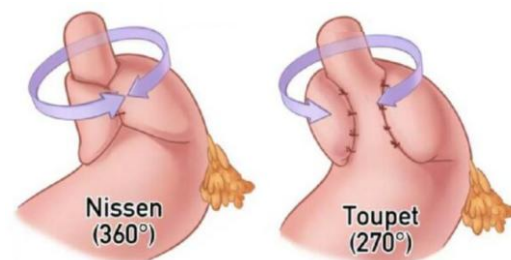
H. pylori eradikacija - tikslinis infekcijos gydymas, kuriuo siekiama pašalinti bakteriją ir mažinti siejamų būklių, pavyzdžiui, dispepsijos, pepsinės opaligės ir skrandžio vėžio, naštą. Rekomendacijose gydymo algoritmai taikomi tada, kai patvirtinta aktyvi infekcija, o režimas parenkamas pagal antibiogramą ir ankstesnius gydymus. Kai antibiotikų jautrumas nežinomas, pirmenybė teikiama 14 dienų optimizuotai bismuto keturgubai terapijai (PPI + bismutas + tetraciklinas + metronidazolis). Klaritromicino pagrindu sudaryta triguba terapija (PPI/KKRB + amoksisilinas + klaritromicinas) rekomenduojama tik patvirtinus klaritromicinui jautrią padermę, o levofloksacino turinčios atsarginės schemos taip pat siūlomos tik esant įrodytam jautrumui. Po nesėkmingo gydymo kaip empirines alternatyvas gairės nurodo rifabutino trigubą terapiją ir KKRB-amoksisilino dvigubą terapiją (pvz., vonoprazano-amoksisilino), bet akcentuoja antibiotikų jautrumo testavimo naudą [170]. Nors *H. pylori* ir LFR sąsajos nėra galutinai apibrėžtos, viename tyrime *H. pylori* teigiamiems asmenims nustatyti blogesni RSI ir RRS įverčiai, o eradikacinės terapijos pridėjimas prie PPI buvo susijęs su teigiama dinamika pagal RSI ir RRS [55].

5.6.3. Chirurginės ir endoskopinės gydymo procedūros

5.6.3.1. Laparoskopinė fundoplikacija

Laparoskopinė fundoplikacija yra antirefliuksinė operacija, kurios metu skrandžio dugnas suformuojamas į manžetę aplink distalinę stemplės dalį, siekiant sustiprinti ASS funkcinę zoną ir atkurti EGJ barjerą. Dažniausiai taikomi du techniniai apgaubimo (angl. *wrap*) variantai - totalinė Nisseno fundoplikacija (360°) ir užpakalinė dalinė Toupet fundoplikacija (270°) (7 pav.), kurių pasirinkimas grindžiamas siekiu suderinti reflukso ir mechaninių nepageidaujamų reiškinių kontrolę [221–223]. Jeigu nustatoma hiatinė išvarža ar laisvumas, fundoplikacija įprastai derinama su išvaržos plastika (diafragmos kojyčių suartinimu), nes anatominio defekto korekcija yra svarbi ilgalaikiai EGJ

stabilizacijai. Hiatinės išvaros plastika ir pakankamos intraabdominalinės stemplės dalies suformavimas aprašomi kaip baziniai hiatinės išvaržos operacijos žingsniai, o fundoplikaacija dažnai laikoma funkcinio papildymo, optimizuojančiu reflukso kontrolę [224,225]. Be to, pastebima tendencija, kad antirefliuksinės operacijos rezultatai paprastai geresni

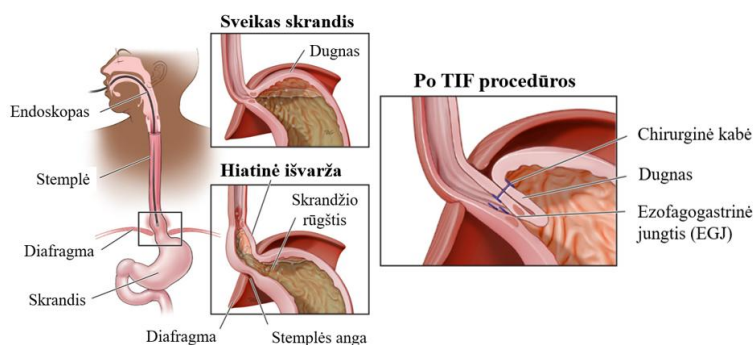


7 paveikslas. 360° ir 270° fundoplikaacija

pacientams, kuriems LFR simptomai derinasi su GERL simptomais, o esant izoliuotam LFR sėkmingų atvejų mažiau. Kai nėra aiškių reflukso įrodymų, operacinis gydymas dažniau siejamas su nepakankamu simptomų pagerėjimu, todėl svarbi indikacijų antranka ir LFR fenotipavimas prieš priimant sprendimą [226,227]. Pooperaciniu laikotarpiu klinikoje dažniausiai pasitaiko disfagija, dujų kaupimosi sindromas, suprastėjusi funkcija atsirūgti ar vemti, taip pat reflukso recidyvas dėl manžetės migracijos ar hiatinės išvaržos atsinaujinimo [228–230]. Kad disfagijos ir kitų mechaninių nepageidaujamų reiškinių rizika būtų minimizuojama, prieš operaciją rekomenduojama atlikti manometriją, vertinama kaip esminė priešoperacinės atrankos dalis siekiant atmesti ryškius motorikos sutrikimus ir geriau parinkti fundoplikaacijos tipą [231].

5.6.3.2. Transoralinė fundoplikaacija

Transoralinė be incizijų fundoplikaacija (TIF) yra endoskopinė intervencija, kurios metu EGJ srityje suformuojama omega formos vožtuvinė raukšlė, veikianti kaip lopo (angl. *flap*) tipo uždarymo mechanizmas [232]. Techniniu požiūriu TIF tikslas yra sukurti kelių centimetrų ilgio (~3



8 paveikslas. Vaizdas po TIF

cm) aukštesnio slėgio zoną distalinėje stemplėje, kuri funkciškai stiprina EGJ barjerą (8 pav.) [232,233]. Kai hiatinė išvarža yra nedidelė (≤ 2 cm), TIF gali būti svarstoma kaip savarankiška procedūra, o esant didesnei išvaržai įprastai pasirenkamas kombinuotas kelias - pirmiausia laparoskopiskai koreguojama išvarža, o tuomet endoskopiskai suformuojamas vožtuvas. Hibridinis sprendimas pasirenkamas, nes ryškesnis anatomicinis defektas mažina vien endoskopinės vožtuvo rekonstrukcijos stabilumą, todėl anatomicinės atramos atkūrimas tampa esmine ilgalaikio efekto dalimi [232,234,235]. Atrankoje akcentuojama, kad sunkios erozinės ligos pagal LA ezofagito klasifikaciją, t. y. LA C laipsnio (tęstinės gleivinės pažaidos tarp ≥ 2 gleivinės raukšlių viršūnių, apimančios $<75\%$

stemplės apimties) ar D laipsnio (pažaidos apimančios $\geq 75\%$ stemplės apimties) yra kontraindikacija [10,236]. TIF efektyvumo vertinimai daugiausia paremti pacientų tyrimais, kuriuose dominuoja GERL fenotipas su laringiniais simptomais, todėl tiesioginių LFR-specifinių išvadų pagrįstumas yra limituotas. GERL populiacijoje fiksuojama, kad daliai pacientų normalizuojasi padidėjęs RSI, kartu gerėjant gyvenimo kokybės rodikliams ir mažėjant PPI poreikiui [237–239]. Po šios intervencijos dažniausiai aprašomi trumpalaikiai, savaime praeinantys simptomai: gerklės skausmas, raugėjimas, pykinimas, vėmimas ir kairio peties skausmas (dėl *nervus phrenicus*), o rimtos komplikacijos, pavyzdžiui, perforacija, pneumotoraksas ar kraujavimas literatūroje minimos retai [240]. Ilgalaikėje perspektyvoje pagrindinis iššūkis yra efekto išliekamumas ir galimas papildomos intervencijos poreikis, ypač jei pradinė anatomija nebuvo optimali: 5 metus trukusiame tyrime po TIF stebėtas RSI sumažėjimas nuo 22,2 iki 6,3, tačiau 34% pacientų grįžo prie PPI terapijos, o 5% prirėkė pakartotinės operacijos [241]. Lyginant endoskopines ir laparoskopines fundoplikacijas, šiuolaikinėje praktikoje dažnai pirmenybė teikiama mažiau invazinėms taktikoms, tačiau kai reikalinga patikimesnė anatomicinė rekonstrukcija ir esant sunkesnei erozinei ligai (LA C-D), paraezofaginei išvaržai ar po nesėkmingos ankstesnės intervencijos, laparoskopinis metodas išlieka aktualus [10,242,243].

5.6.3.3. Magnetinio sfinkterio augmentacija

Magnetinio sfinkterio augmentacija (MSA) - tai laparoskopiskai aplink EGJ implantuojamas magnetinių karoliukų žiedas, skirtas sustiprinti barjerinę funkciją. Magnetinė karoliukų trauka ramybės metu didina užsidarymo jėgą, o rijimo metu konstrukcija trumpam prasiveria, taip siekiant suderinti antirefliuksinę apsaugą ir fiziologiškesnį praeinamumą [244,245]. MSA dažniausiai svarstoma kaip alternatyva fundoplikacijai, nes metaanalizėse rezultatai aprašomi kaip labiau funkciją išsaugantys: rečiau pasireiškia dujų kaupimasis ir pilvo pūtimas bei išlieka atsirūgimo bei vėmimo fiziologija [244–247]. LFR-specifinė įrodymų bazė dar nėra gausi, tačiau pabrėžiama, kad atrinktiems pacientams MSA gali būti efektyvi ir LFR scenarijuose, ypač kai kartu pasireiškia tipiniai reflukso simptomai ir išlieka palanki stemplės motorika [248,249]. Dažniausias ankstyvas nepageidaujamas reiškinys yra disfagija, kuri daliai pacientų gali lemti endoskopinių dilatacijų poreikį, o užsitęsęs simptomams - ir implanto pašalinimą [249,250]. Vėlyvos retos komplikacijos apima eroziją, konstrukcijos migraciją ar mechaninius gedimus, todėl ilgalaikėje priežiūroje svarbus reguliarumas [250–253]. Galiausiai, kadangi tai magnetinis implantas, priešoperacinė konsultacija turi apimti kontraindikacijų ir saugumo įvertinimą, įskaitant MRT suderinamumą. Sąlygos priklauso nuo konkretaus MRT modelio (kai kuriems leidžiama iki 0,7 T, kitiems – iki 1,5 T), o aukštesnio lauko sistemose ($>1,5$ T) didėja rizika paciento saugumui ir gali sutrikdyti implanto funkciją [254,255].

5.6.3.4. Naujos kryptys

Be plačiau ištirtų EGJ barjero rekonstrukcijos metodų, literatūroje aptariamos ir rečiau taikomos endoliumeninės energijos pagrindu veikiančios procedūros. Endoskopinė neabliacinė radiofrekvencinė intervencija („Stretta“) - tai procedūra, kai radiofrekvencinė energija perduodama į ASS raumenyną ir skrandžio kardialinę dalį, siekiant sumažinti EGJ distensibilumą ir taip palengvinti reflukso simptomus (9 pav.) [256,257]. Procedūros poveikis konceptualizuojamas kaip barjero funkcinių savybių modifikavimas, o ne anatomicinė rekonstrukcija, todėl svarstyta, kai refluksas yra objektyviai patvirtintas, hiatinė išvarža maža (<2 cm, jei yra), o EGJ vožtuvinis aparatas endoskopiškai palankus pagal Hill klasifikaciją (I-II) [258]. Priešingai, Hill III-IV profiliai siejami su ryškesniu vožtuvo nepakankamumu ir dažnu hiatinės išvaržos koegzistavimu, todėl tokiais atvejais pasirenkamos rekonstrukcinės chirurginės strategijos [258,259]. Šiuo metu gairėse akcentuojama, kad „Stretta“ efektyvumo duomenys nepastovūs, todėl ji nelaikoma lygiaverte alternatyva standartinėms LFR strategijoms, nors saugumo požiūriu siejama su lengvais, trumpalaikiais reiškiniais (disfagija, retrosterninis skausmas, smulkios erozijos ar gleivinės įplyšimai), o sunkios komplikacijos (pvz., perforacija ar aspiracinė pneumonija) aprašomos kaip pavieniai atvejai [10,260].



9 paveikslas. „Stretta“ procedūros principas

Antirefliuksinė mukozektomija (ARMS) ir antirefliuksinė mukozinė abliacija (ARMA) priskiriamos endoskopinėms gleivinės intervencijoms, kurių tikslas EGJ srityje sukelti kontroliuojamą randėjimą ir taip sustiprinti reflukso barjerą [232,261]. ARMS esmė - atlikti gleivinės rezekciją EGJ ir skrandžio kardialinėje srityje taip, kad po procedūros susiformuojanti submukozinė fibrozė restruktūruotų gleivinį vožtuvą ir didintų jo kompetenciją. Šiuolaikinėje technikos evoliucijoje akcentuojama ne cirkuliari, o pusrankinio rezekcija, paliekant dalį gleivinės (įprastai didžiosios kreivės pusėje) tam, kad būtų pasiektas sustandinimo efektas, bet sumažinta jatrogeninės stenozės rizika [261–263]. ARMA siekia analogiško galutinio tikslo, tačiau vietoje rezekcijos taikoma koaguliacinė abliacija, kurios apimtį ir gylį galima kontroliuoti, o saugumui užtikrinti prieš procedūrą suformuojama submukozinė elevacija injekcijomis. Praktinis ARMA privalumas galimybė procedūrą kartoti net esant fibroziniams pokyčiams po ankstesnių intervencijų, kadangi efektas kuriamas abliacijos sukulto gijimo randėjimu, o ne vienkartinė rezekcija. ARMA pilotiniame tyrime tinkamų pacientų profilis siejamas su PPI refrakteriškumu ir santykinai nedideliu EGJ morfologijos

pažeidimu, pavyzdžiui, kai slankioji hiatinė išvarža <3 cm, o gastroezofaginio „flap“ vožtuvo būklė pagal Hill $\leq$ III laipsnio [232,264,265]. Efektyvumo požiūriu, sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, vertinusioje 24 val. pH rodiklius, tiek ARMS, tiek ARMA buvo susietos su objektyvių GERL reflukso parametrų gerėjimu, o klinikinės sėkmės dažnis apibendrintai siekė apie ~78% ARMS ir ~87% ARMA. LFR kontekste šie duomenys gali būti interpretuojami kaip potencialiai svarbūs laringinių simptomų fenotipui su kartu esančia GERL bei EGJ nepakankamumu, tačiau izoliuoto LFR atvejais jų ekstrapoliacija ribota [266]. Pagrindinė procedūroms specifinė rizika yra disfagija su EGJ stenoze ar striktūra, kuri dažniausiai valdoma balioninėmis dilatacijomis: pilotiniame tyrime aprašytas ARMA striktūros atvejis buvo sėkmingai koreguotas [264]. Be to, 180° ARMS strategijoje naujai atsiradusios disfagijos skundų buvo mažiau nei 270° ARMS grupėje, išlaikant panašų efektyvumą [263].

5.6.4. Eksperimentinės gydymo kryptys

5.6.4.1. Viršutinio stemplės sfinkterio kompresijos įtaisai

VSS asistavimo ar kompresijos įtaisas ant kaklo, krikoido srityje, naktį dėvimas prietaisas, kuris išoriniu krikoidiniu spaudimu siekia padidinti VSS kompetenciją ir taip sumažinti HRE tikimybę [267,268]. koncepcija remiasi prielaida, kad VSS nepakankamumas gali būti reikšmingas mechanizmas, leidžiantis refluksatui proksimaliai migruoti už VSS ribų. Prospektyviame dviejų fazių tyrime 4 savaites taikius dvigubą PPI dozę ir vėliau dar 4 savaites pridėjus naktinį įtaisą, buvo vertintas atsakas. Pastarasis apibrėžtas kaip RSI sumažėjimas iki ≤ 13 arba RSI sumažėjimas $\geq 50\%$ nuo pradinės reikšmės: pagal šį kriterijų atsaką pasiekusių pacientų dalis nuo 35% po PPI fazės padidėjo iki 55% pridėjus įtaisą. Be to, į gydymą atsakę pacientai pasižymėjo mažesniu KMI ir didesne seilių pepsino koncentracija nei į gydymą neatsakę pacientai, todėl tai leidžia svarstyti atranką pagal proksimalinio reflukso biomarkerį pepsiną [267]. 2025 m. RKT, įtraukus pacientus su objektyviai patvirtintu LFR, nereaguojančiu į antisekrecinę terapiją, 8 savaites lyginti du įtaiso spaudimo režimai: 20-30 mmHg ir 4-11 mmHg. Abiejose grupėse fiksuotas panašus RSI sumažėjimas ir seilių pepsino koncentracijos kritimas, todėl autoriai daro išvadą, kad net mažesnio lygio krikoidinis spaudimas gali būti veiksmingas ir kartu saugus bei gerai toleruojamas [268]. Saugumo požiūriu įtaisas pasižymi palankumu: užfiksuotas tik pavienis lengvas, su įtaisu siejamas, nusiskundimas - diskomfortas raktikaulio srityje, o rimtų nepageidaujamų reiškinių nenustatyta [267,268].

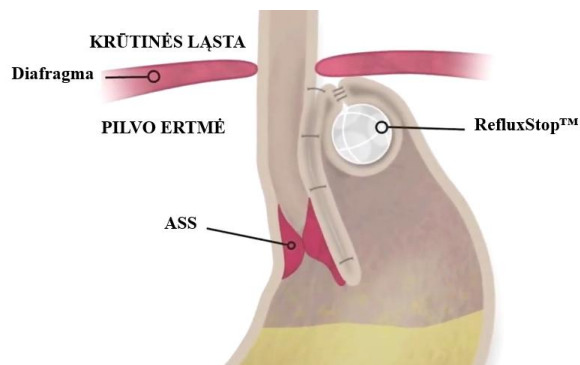
5.6.4.2. Diafragminis kvėpavimas ir kvėpavimo treniruotės

Patofiziologiniame tyrime, kuriame tirti pacientai su vyraujančiu dieniiniu refluksu, po valgymo taikytas postprandialinis diafragminis kvėpavimas sumažino po valgio registruojamų reflukso epizodų skaičių. 48 val. pH-impedanso monitoravimo metu antrą parą taip pat sumažėjo bendras reflukso epizodų skaičius, tačiau rūgštinės ekspozicijos rodikliai tarp diafragminio kvėpavimo ir

kontrolinės grupių nesiskyrė. Manoma, kad įkvėpimo fazėje diafragminis kvėpavimas didina ASS slėgį ir ASS-skrandžio slėgio gradientą, todėl gali slopinti reflukso atsiradimo mechanizmus [269]. Kitoje studijoje PPI refrakteriniams pacientams, kuriems dominavo SGR, standartizuotas diafragminio kvėpavimo mokymas reikšmingai sumažino simptomus [270]. Būtent LFR populiacijoje 2025 m. kontroliuotame tyrime 8 savaitių respiracinė fizioterapija (įkvėpimo raumenų treniruotė kartu su diafragminio kvėpavimo treniravimu) kaip priedas prie standartinių priemonių sėkmingai sumažino simptomus pagal RSI. Vis dėlto autoriai pabrėžė metodologinę ribą - nebuvo taikytos objektyvios baigčių vertinimo priemonės, todėl rezultatai patvirtina tik preliminarą papildomos intervencijos naudą [271].

5.6.4.3. Nauji sprendimai implantais

„RefluxStop“ - laparoskopiskai implantuojamas, EGJ neapjuosiantis prietaisas (10 pav.), kurio tikslas atkurti ir stabilizuoti ASS bei His kampo anatomiją nekompresuojant maisto pasažo [272,273]. Pagal veikimo principą tikimasi mažesnės disfagijos ir dujų kaupimosi su pilvo pūtimu, kurie daliai pacientų pasireiškia po klasikinių fundoplikacijų. Prospektyviame daugiacentriame GERL tyrime, vertinusiam „RefluxStop“ rezultatus po 4 metų: duomenys parodė apie 90% medianinį pritaikytų klausymynų įverčių sumažėjimą ir minimalius nepageidaujamus reiškinius. Taip pat stebėjime disfagija užfiksuota tik pavieniui, o dujų kaupimosi ir pilvo pūtimo reiškiniai praktiškai nestebėti - autoriai tai sieja su prietaiso neapjuosiančiu veikimo principu bei dinamine fiziologine sąveika EGJ srityje. Kadangi minėtame darbe vertinimo ašis yra GERL, ekstrapoliacija į LFR populiacijas turi būti atliekama atsargiai [272].



10 paveikslas. „RefluxStop“ implanto padėtis

Kita perspektyvi sritis - ASS elektrinė stimuliacija (ASS-EST) tiriama kaip neuromoduliacinė alternatyva, kai ASS srityje implantuojami elektrodai ir pulso generatorius. Šio metodo terapinis tikslas padidinti ASS ramiybės būsenos slėgį ir sustiprinti barjerą nekeičiant jungties anatomijos ir nesukuriant apjuosimo tipo obstrukcijos [274,275]. Tarptautiniame daugiacentriniame ASS-EST tyrime vertintos gyvenimo kokybės skalės, rūgštinės ekspozicijos ir ASS slėgio rodikliai, o stimuliacijos parametrai individualiai koreguoti pagal išliekančius simptomus ir pH duomenis, atspindint personalizuotos neuromoduliacijos principą. Ilgalaikiai 3 metų rezultatai rodo statistiškai reikšmingą ir išliekantį simptomų, rūgštinės ekspozicijos ir PPI vartojimo sumažėjimą, kartu nurodant gerą saugumo profilį be naujų nepageidaujamų reiškinių [275]. Kai kuriuose darbuose ASS-EST aprašoma kaip potenciali alternatyva pacientams su sutrikusia stemplės peristaltika, kadangi

siekia sustiprinti antirefliksinį barjerą nekeičiant EGJ anatomijos ir mažinant disfagijos riziką, būdingą po fundoplikacijos [276]. Vis dėlto sisteminėje neuromoduliacijos apžvalgoje pabrėžiama, kad dauguma įrodymų apie ASS-EST sukaupti GERL populiacijose, todėl LFR indikacijos išlieka hipotetinės ir kol kas nėra įtvirtintos algoritmuose [274,277].

5.6.4.4. Transkutaninė ausies klajoklio nervo stimuliacija

Transkutaninė ausies klajoklio nervo stimuliacija (toliau - vagalinė stimuliacija) yra neinvazinė neuromoduliacija, kai ausies kaušelio srityje taikoma paviršinė elektrinė stimuliacija, aktyvinanti klajoklio nervo reguliacines grandis, reikšmingas VT-ryklės ašiai. Kontroliuojamame klinikiniame tyrime vagalinė stimuliacija siejosi su LFR simptomų sumažėjimu (RSI) bei palankesniais nerimo ir depresijos įverčiais, o autonominės funkcijos duomenys (VSS/ASS tonusas, peristaltika, parasimpatinė moduliacija) palaikė hipotezę apie vagalinės reguliacijos įtaką LFR [63]. Kadangi laringinių simptomų pacientai nevienalytė populiacija, o daliai jų simptomus moduliuoja kognityviniai-afekciniai veiksniai ir bendras psichologinis stresas, tikslingos strategijos turėtų atspindėti vyraujantį mechanizmą [141,278]. Kai fiziologinė rūgšties ekspozicija nepaaiškina ar jos ir kitų refliksą sąlygojančių veiksnių korekcija neeliminuoja simptomų, neuromoduliacija per sensorines ir autonomines grandis konceptualiai dera su hipersensityvumo fenotipu [13,45].

6. IŠVADOS

1. Laringofaringinio reflukso nusiskundimai ir laringoskopiniai požymiai yra nespecifiniai - vien jų nepakanka patikimai pagrįsti diagnozę, todėl pragmatiška taikyti nuoseklų vertinimo principą kryptingai diferencijuojant kitas galimas laringofaringinių simptomų priežastis.
2. Simptomų klausimynai ir endoskopinių požymių vertinimo skalės labiausiai tinka simptomų dinamikai ir atsakui į gydymą sekti.
3. Objektyviausią informaciją suteikia reflukso monitoravimas hipofaringine-ezofagine multikanaline intraliumenine impedanso-pH-metrija, registruojančia boluso judėjimą ir terpės rūgštingumą stemplėje bei ryklės-gerklų lygyje.
4. Laringofaringinio reflukso diagnozė pagrindžiama, kai hipofaringine-ezofagine multikanaline intraliumenine impedanso-pH-metrija registruojamas daugiau nei vienas ryklės reflukso epizodas per 24 valandas.
5. Pirmosios pakopos taktikoje racionalu prioritetą teikti mitybos ir elgsenos korekcijoms, prireikus taikant alginatus kaip palankaus saugumo adjuvantinę priemonę.
6. Rūgšties slopinimas laringofaringinio reflukso atvejais pagrįstas tada, kai fenotipas ir (ar) reflukso monitoravimo duomenys patvirtina kliniškai reikšmingą rūgštinę ekspoziciją kaip dominuojantį mechanizmą.

7. Dėl nepageidaujamų reiškinių ir toleravimo ribotumų reflukso epizodų dažnį mažinanti farmakoterapija (baklofenas, prokinetiniai preparatai) turėtų būti svarstoma tik fenotipiškai atrinktiems pacientams, kuriems refluksas patvirtintas objektyviais tyrimais ir klinika išlieka nepaisant pirmosios pakopos priemonių.
8. Endoskopinės ir chirurginės antirefliuksinės intervencijos laringofaringinio reflukso kontekste turi ribotą įrodymų bazę - reikalingi papildomi klinikiniai tyrimai, o šiuo metu labiausiai tikėtina nauda siejama su fenotipu, persidengiančiu su gastroezofaginio reflukso liga.
9. Laringofaringinis refluksas turėtų būti vertinamas kaip heterogeniškas klinikinių fenotipų spektras (3 priedas), kadangi tai padeda susieti reflukso epizodų pobūdį ir dominuojantį patofiziologijos mechanizmą su racionaliausiais diagnostikos ir gydymo metodais (4 priedas).

7. PRIEDAI

1 priedas. LFR ir GERL lyginamoji lentelė

	<i>LFR</i> ¹	<i>GERL</i> ²
Simptomai	- Sveimkūnio pojūtis gerklėje, krenkštymas, užkimimas, gleivių perteklius, užnosinis varvėjimas, lėtinis kosulys. - Klinika gali persidengti su GERL, rinitu, alergija, infekcijomis ar balso perkrova.	- Rėmuo ir rūgšties regurgitacija, galima disfagija ar krūtinės skausmas. - Galimi ekstraefozofaginiai simptomai.
Patofiziologija	- Refliuksatas pasiekia hipofaringą ir gerklas. - Gleivinė ypač jautri, todėl simptomai galimi ir be didelės ekspozicijos. - Epizodai dažnai dujiniai, silpnai rūgštūs arba nerūgštūs. - Daugiausia epizodų dieną ir stovint / sėdint.	- Dominuoja patologinė rūgšties ekspozicija dėl ezofagogastrinės jungties ir apatinio stemplės sfinkterio barjero nepakankamumo. - Epizodai rūgštiniai, naktiniai, supininiai.
Diagnosticiniai kriterijai	HEMII-pH ³ palaiko LFR diagnozę, kai per 24 val. nustatoma >1 rūgštus / silpnai rūgštus / nerūgštus hipofaringinis refliuksas.	Ambulatorinis pH-impedanso tyrimas (be PPI ⁴): RET ⁵ >6% laikomas diagnostiniu GERL.
Atsakas į gydymą	- PPI efektyvumas heterogeniškas, tikėtinas esant rūgštiniais epizodams ar / ir GERL tipiniams simptomams. Dėl dažnai silpnai rūgštaus/nerūgštaus pobūdžio praktikoje svarstomi dietos ir elgsenos pokyčiai bei alginatai. - Refliukso įvykių mažinimo medikamentai (baklofenas, prokinetikai)	- PPI - pirmo pasirinkimo gydymas. - Antirefliuksinė chirurgija ar endoskopinės intervencijos atrinktiems pacientams, kai nustatomas refrakteriškumas optimaliai medikamentinei terapijai.

¹laringofaringinis refliuksas; ²gastroezofaginio refliukso liga; ³hipofaringinė-ezofaginė multikanalinė intraliumeninė impedanso-pH-metrija; ⁴protonų pompos inhibitoriai; ⁵rūgšties ekspozicijos trukmė.

2 priedas. LFR diagnostinių metodų palyginimas

<i>Metodas</i>	<i>Kas tirama</i>	<i>Teigiamas kriterijus</i>	<i>Jautrumas</i>	<i>Specifiškumas</i>	<i>Prieinamumas</i>
Refliukso simptomų indeksas (RSI)	Simptomų našta. Tinka dinamikai ir atsakui į gydymą sekti	Dažniausiai taikomas slenkstis >13, tačiau rekomenduojamas >15	78.9% (kai slenkstis >15) 66,7% (kai slenkstis >13)	61.1% (kai slenkstis >15) 31,7% (kai slenkstis >13)	Labai aukštas
Refliukso simptomų skalė-12 (RSS-12)	Simptomų dažnį ir intensyvumą, įtraukiant gyvenimo kokybės aspektą	Ribinė vertė >11	92.7%	97.3%	Labai aukštas
Seilių pepsinas	Neinvazinis refliuksato (gastrinio turinio) žymuo	Dažniausiai taikomi 16 ng/mL, 50 ng/mL slenksčiai	62% (suminis)	74% (suminis)	Vidutinis (neinvazinis ir greitas)
Seilių tulžies rūgštys	Neinvazinis refliuksato (gastrinio turinio) žymuo	Dažniausiai taikomas slenkstis >1 μmol/L	86%	Teigiama prognostinė vertė 80,7%	Vidutinis-žemas (reikalinga speciali laboratorinė analizė)
Refliukso radinių skalė (RRS)	Laringoskopiniai refliuksui priskiriami radiniai	Taikoma >7, bet rekomenduojama >9	60,5% (kai slenkstis >9) 51,7% (kai slenkstis >7)	75,4% (kai slenkstis >9) 45,5% (kai slenkstis >7)	Aukštas (remiasi įprastine laringoskopija)
Varšuvos skalė	Kokybiniai (hierarchiškai) laringoskopiniai radiniai	B-E lygiai	86,0%	80,7%	Aukštas (remiasi įprastine laringoskopija)
Refliukso požymių vertinimo skalė (RPV)	Gerklų, burnos ertmės bei ryklės radiniai	Rekomenduojama ribinė vertė >14	89,1%	95,2%	Aukštas (remiasi įprastine laringoskopija)
Laringostroboskopija	Balso klosčių vibracijos parametrai	Nėra. Aprašomi požymiai interpretuojami kaip refliuksa padariniai	Netaikoma	Netaikoma	Vidutinis (specializuotas, bet plačiai taikomas)
Aukštos skiriamosios gebos manometrija	Stemplės motorikos ir sfinkterių funkcijos ypatumai	Nėra. Ypatumai aprašomi ir interpretuojami	Netaikoma	Netaikoma	Žemas-vidutinis (specializuotas)
Orofaringinė pH-metrija	Lokalią rūgštinę ekspoziciją, tačiau nefenotipuoja epizodų kaip impedanso-pH metodai	Ryan balas >9,4 vertikaloje ir >6,8 horizontalioje padėtyje	95%	93%	Vidutinis (reikalauja specialios įrangos)
HEMII-pH¹	Refliukso proksimalumas, sudėtis ir rūgštingumas, todėl tinka fenotipavimui	Dažniausiai taikomas >1 HRE ² / 24 val.	76,0% (taikant ≥1 HRE) 76,0%* (taikant >1 HRE)	81,5% (taikant ≥1 HRE) 92,6% (taikant >1 HRE)	Žemas-vidutinis (invazinis, brangus, dažniau tretinio lygio centruose)

¹hipofaringinė-ezofaginė multikanalinė intraliumeninė impedanso-pH-metrija; ²hipofaringiniai refliuksa epizodai.

*Kadangi tirtų pacientų grupėje nei vienam pacientui nebuvo nustatytas lygiai 1 HRE (29 pacientai turėjo 0 HRE, o 92 pacientai >1 HRE), jautrumas taikant kriterijų >1 HRE išlieka 76,0% (92/121) [114].

3 priedas. Fenotipinis laringofaringinio reflukso skirstymas

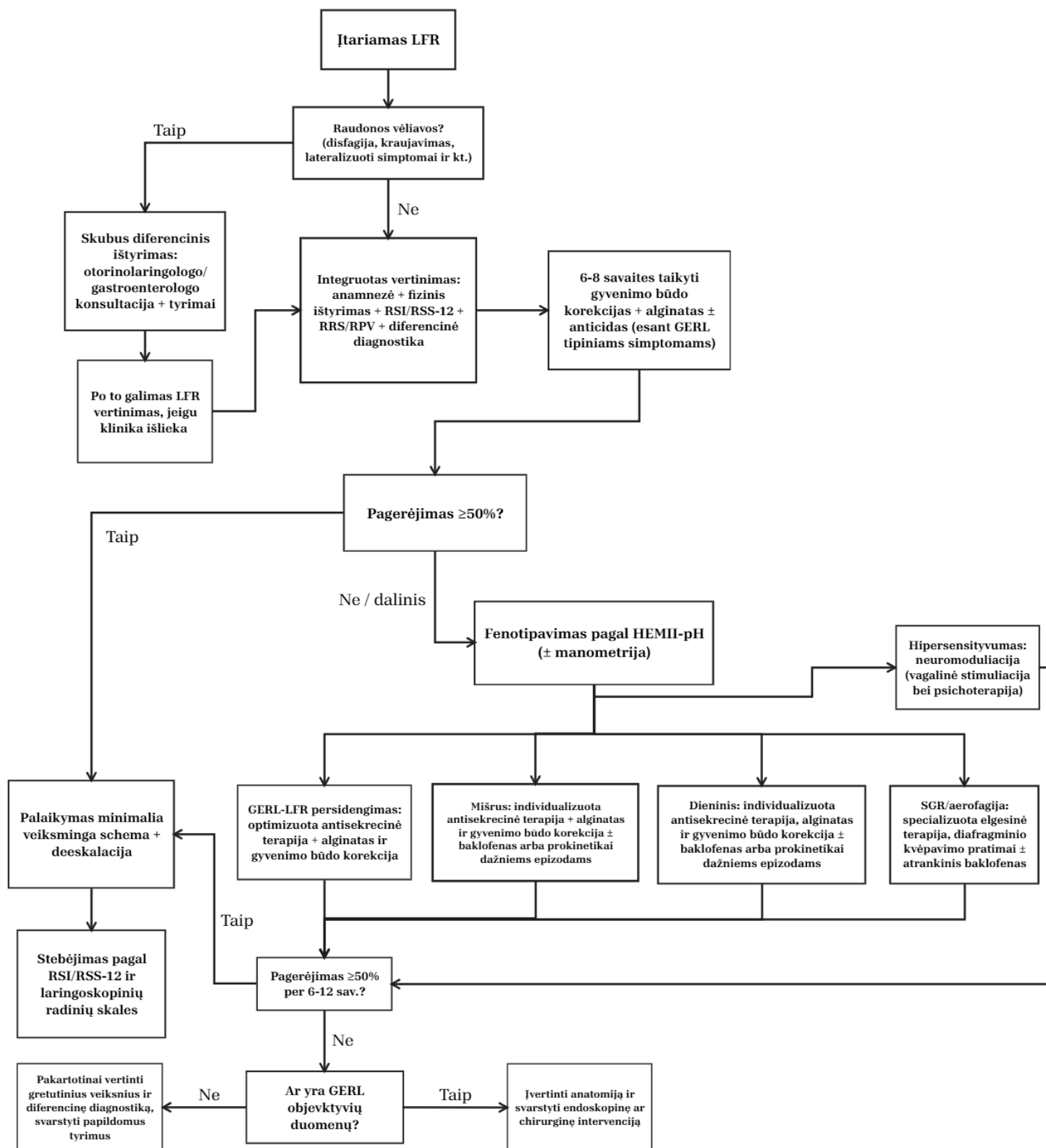
<i>Fenotipas</i>	<i>Epizodų profilis</i>	<i>Patofiziologija</i>	<i>Objektyvių tyrimų radiniai</i>	<i>Gydymo principai</i>
<i>Dieninis</i>	- Dieną, vertikalioje padėtyje, postprandialiniai - Silpnai rūgštūs / nerūgštūs, dujiniai epizodai su proksimaline migracija	Dominuoja TASSA ¹ ir postprandialiniai mechanizmai (skrandžio distensija → proksimalinė ekspozicija)	- HEMII-pH²: >1 HRE³ per 24 val., nepriklausomai nuo reflukso rūgštingumo - Daugumoje imčių HRE dažniau registruojami dieną ir vertikalioje padėtyje	- Elgesio ir mitybos korekcija (+/- barjerinė terapija alginatais) - Rūgšties antisekrecinė terapija individualizuota pagal objektyvius duomenis - Reflukso epizodų mažinimo medikamentai - baklofenas ir prokinetiniai preparatai
<i>Mišrus</i>	- Dieną ir naktį - Vertikalioje ir horizontalioje padėtyje - Mišri sudėtis (skysti + dujiniai) - Įvairaus pH	Distalinio barjero + proksimalinės apsaugos disfunkcijos kombinacija (lengviau pasiekama proksimalinė ekspozicija)	- HEMII-pH: HRE tiek vertikalioje, tiek supininėje padėtyje - Didesnė bendra epizodų našta per parą - padeda skirstyti pagal laiką ir sudėtį	- Elgesio ir mitybos korekcija (+/- barjerinė terapija alginatais) - Rūgšties antisekrecinė terapija individualizuota pagal objektyvius duomenis - Reflukso epizodų mažinimo medikamentai - baklofenas ir prokinetiniai preparatai - Antirefliuksinės intervencijos esant objektyvioms indikacijoms
<i>GERL⁴-LFR⁵ persidengimas</i>	- Didelė rūgštinė našta - Naktiniai ir supininiai - Sudėtis skysta arba mišri	Dominuoja pataloginė rūgšties ekspozicija dėl EGJ ⁶ ir ASS ⁷ barjero nepakankamumo	- RET⁸ >6% diagnostinis GERL kriterijus - FGDS⁹: galimas erozinis ezofagitas, Bareto stemplė, hiatinė išvarža, EGJ disfunkcija	- Elgesio ir mitybos korekcija (+/- barjerinė terapija alginatais) - Optimizuota antisekrecinė terapija - Antirefliuksinės intervencijos esant objektyvioms indikacijoms
<i>Supragastrinis raugėjimas</i>	Oro boliuso epizodai (refliuksą lydintys arba jį imituojantys)	SGR laikomas elgesiniu reiškiniu, galinčiu palaikyti simptomus ir modifikuoti epizodų dinamiką	HEMII-pH: būdingas oro judėjimas iš viršaus žemyn ir atgal	- Specializuota elgesinė terapija (pvz., diafragminio kvėpavimo pratimai) - Baklofenas
<i>Hipersensityvumo</i>	Simptomai gali būti susiję su epizodais, bet bendra rūgšties našta normali	Dominuoja sensorimotorinis hipersensityvumas, todėl simptomai neproporcingi ekspozicijai	- RET normali (<4%) - Teigiama simptomų-refliukso asociacija: SAT¹⁰ >95% ir/ar SI¹¹ >50%	Somatosensorinio jautrumo ir simptomų percepcijos moduliacija (pvz. vagalinė stimuliacija bei psichoedukacija ir psichoterapija)

¹tranzitoriniai apatinio stemplės sfinkterio atsipalaidavimai; ²hipofaringinė-ezofaginė multikanalinė intraliumeninė impedanso-pH-metrija; ³hipofaringiniai reflukso epizodai;

⁴gastroezofaginio reflukso liga; ⁵laringofaringinis refluksas; ⁶ezofagogastrinė jungtis; ⁷apatinis stemplės sfinkteris; ⁸rūgšties ekspozicijos trukmė; ⁹fibrogastroduodenoskopija;

¹⁰simptomų asociacijos tikimybė; ¹¹simptomų indeksas.

4 priedas. LFR diagnostikos ir gydymo algoritmas



8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] Cui N, Dai T, Liu Y, et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2024; 30: 2209–2219.
- [2] Krause AJ, Yadlapati R. Diagnosis and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 59: 616–631.
- [3] Lechien JR, Schindler A, Robotti C, et al. Laryngopharyngeal reflux disease in singers: Pathophysiology, clinical findings and perspectives of a new patient-reported outcome instrument. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2019; 136: S39–S43.
- [4] Massawe WA, Nkya A, Abraham ZS, et al. Laryngopharyngeal reflux disease, prevalence and clinical characteristics in ENT department of a tertiary hospital Tanzania. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg* 2020; 7: 28–33.
- [5] Spantideas N, Drosou E, Bougea A, et al. Laryngopharyngeal reflux disease in the Greek general population, prevalence and risk factors. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2015; 15: 7.
- [6] Alotaibi FZ, Alanazi MM, Alshaibani SK, et al. Prevalence and Risk Factors of Laryngopharyngeal Reflux in Patients Attending an Outpatient Otolaryngology Clinic: A Cross-sectional Study. *J Nat Sci Med* 2023; 6: 210.
- [7] Lechien JR, Saussez S, Muls V, et al. Laryngopharyngeal Reflux: A State-of-the-Art Algorithm Management for Primary Care Physicians. *J Clin Med* 2020; 9: 3618.
- [8] Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, et al. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Neck Surg* 2002; 127: 32–35.
- [9] Lien HC, Lee PH, Wang CC. Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux: Past, Present, and Future—A Mini-Review. *Diagnostics*; 13. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13091643.
- [10] Katz PO, Dunbar K, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline: Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 27–56.
- [11] Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut* 2024; 73: 361–371.
- [12] Chen JW, Vela MF, Peterson KA, et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extrasophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 1414-1421.e3.
- [13] Lechien JR, Vaezi MF, Chan WW, et al. The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus. *The Laryngoscope* 2024; 134: 1614–1624.
- [14] Barham WT, Alvarez-Amado AV, Dillman KM, et al. Laryngopharyngeal Reflux Pathophysiology, Clinical Presentation, and Management: A Narrative Review. *Cureus* 2024; 16: e67305.
- [15] Li Y, Xu G, Zhou B, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279: 2743–2752.
- [16] Cui N, Dai T, Liu Y, et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2024; 30: 2209–2219.
- [17] Lechien JR, Chiesa-Estomba C-M, Hans S, et al. European clinical practice guideline: managing and treating laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. Epub ahead of print 24 December 2024. DOI: 10.1007/s00405-024-09181-z.

- [18] O'Hara J, Stocken DD, Watson GC, et al. Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 2021; 372: m4903.
- [19] Watson G, O'Hara J, Carding P, et al. TOPPITS: Trial Of Proton Pump Inhibitors in Throat Symptoms. Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 175.
- [20] Wilson JA, Stocken DD, Watson GC, et al. Lansoprazole for persistent throat symptoms in secondary care: the TOPPITS RCT. *Health Technol Assess Winch Engl* 2021; 25: 1–118.
- [21] Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, et al. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 2017; 143: 1023–1029.
- [22] Ramaswamy AT, Martell P, Azevedo R, et al. The upper esophageal sphincter: anatomy and physiology. *Ann Esophagus*; 5. Epub ahead of print September 2022. DOI: 10.21037/aoe-21-34.
- [23] Lin S, Luo T, Chen Z, et al. Upper Esophageal Sphincter Abnormalities and Esophageal Motility Recovery After Peroral Endoscopic Myotomy for Achalasia. *Dysphagia* 2025; 40: 759–766.
- [24] Benner A, Sharma P, Sharma S. Anatomy, Head and Neck: Cervical, Respiratory, Larynx, and Cricoarytenoid. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538307/> (2025, accessed 7 October 2025).
- [25] Hoerter JE, Fakoya AO, Chandran SK. Anatomy, Head and Neck: Laryngeal Muscles. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545265/> (2025, accessed 7 October 2025).
- [26] Brown J, Shermetaro C. Laryngopharyngeal Reflux. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519548/> (2025, accessed 7 October 2025).
- [27] Lemos EM, Sennes LU, Imamura R, et al. Vocal process granuloma: clinical characterization, treatment and evolution. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015; 71: 494–498.
- [28] Martins RHG, Dias NH, Soares CSP, et al. Treatment of Laryngeal Granulomas. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2019; 23: e322–e324.
- [29] Dziewas R, Warnecke T, Labeit B, et al. Systematic approach to contextualize findings of flexible endoscopic evaluation of swallowing in neurogenic dysphagia– towards an integrated FEES report. *Neurol Res Pract* 2024; 6: 26.
- [30] Liu D, Qian T, Sun S, et al. Laryngopharyngeal reflux and inflammatory responses in mucosal barrier dysfunction of the upper aerodigestive tract. *J Inflamm Res* 2020; 13: 1291–1304.
- [31] Chen S, Wang M, Zhang S, et al. The complexity of mucosal damage in gastroesophageal airway reflux disease: A molecular perspective. *Gastroenterol Endosc* 2025; 3: 39–46.
- [32] Lippincott M, Velanovich V. The upper esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease. *Ann Esophagus*; 5. Epub ahead of print September 2022. DOI: 10.21037/aoe-21-3.
- [33] Kim YD, Shin CM, Jeong W-J, et al. Clinical Implications of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire and Reflux Symptom Index in Patients With Suspected Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 599–607.
- [34] Lechien JR. Clinical Update Findings about pH-Impedance Monitoring Features in Laryngopharyngeal Reflux Patients. *J Clin Med* 2022; 11: 3158.
- [35] Zhang Q, Agoston AT, Pham TH, et al. Acidic Bile Salts Induce Epithelial to Mesenchymal Transition via VEGF Signaling in Non-Neoplastic Barrett's Cells. *Gastroenterology* 2019; 156: 130-144.e10.
- [36] Lechien JR, De Vos N, Everard A, et al. Laryngopharyngeal reflux: The microbiota theory. *Med Hypotheses* 2021; 146: 110460.

- [37] Moonwiriyaakit A, Pathomthongtaweetchai N, Steinhagen PR, et al. Tight junctions: from molecules to gastrointestinal diseases. *Tissue Barriers* 2022; 11: 2077620.
- [38] Tseng WH, Hsu WC, Hsiao TY, et al. Anatomical and physiological characteristics in patients with Laryngopharyngeal Reflux Symptoms: A case-control study utilizing high-resolution impedance manometry. *J Formos Med Assoc* 2022; 121: 1034–1043.
- [39] Wang A, Wang G, Huang N, et al. Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 1–5.
- [40] Cui X, Yin L, Zhang Y, et al. Salivary microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors in patients with laryngopharyngeal reflux: a self-control study. *BMC Oral Health* 2024; 24: 1194.
- [41] Elgamal Z, Singh P, Geraghty P, et al. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina (Mex)*; 57. Epub ahead of print 14 August 2021. DOI: 10.3390/medicina57080823.
- [42] Zhang J, Fan X. Analysis on the pharyngeal microbiota in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Braz J Otorhinolaryngol* 2023; 89: 101331.
- [43] Duricek M, Banovcin P, Halickova T, et al. Acidic Pharyngeal Reflux Does Not Correlate with Symptoms and Laryngeal Injury Attributed to Laryngopharyngeal Reflux. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1270–1280.
- [44] Yadlapati R, Kaizer AM, Sikavi DR, et al. Distinct Clinical Physiologic Phenotypes of Patients with Laryngeal Symptoms Referred for Reflux Evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2022; 20: 776–786.e1.
- [45] Lechien JR. Personalized Treatments Based on Laryngopharyngeal Reflux Patient Profiles: A Narrative Review. *J Pers Med*; 13. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.3390/jpm13111567.
- [46] Sawada A, Sifrim D, Fujiwara Y. Esophageal Reflux Hypersensitivity: A Comprehensive Review. *Gut Liver* 2023; 17: 831–842.
- [47] Popa SL, Surdea-Blaga T, David L, et al. Supragastric belching: Pathogenesis, diagnostic issues and treatment. *Saudi J Gastroenterol* 2022; 28: 168.
- [48] Bertin L, Savarino V, Marabotto E, et al. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion*. Epub ahead of print 25 June 2025. DOI: 10.1159/000547023.
- [49] Krause AJ, Walsh EH, Weissbrod PA, et al. An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Ann N Y Acad Sci*; 1510. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1111/nyas.14728.
- [50] Sikavi DR, Cai JX, Leung R, et al. Impaired Proximal Esophageal Contractility Predicts Pharyngeal Reflux in Patients With Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00408.
- [51] Wang L, Wang G, Li L, et al. Relationship between laryngopharyngeal reflux disease and gastroesophageal reflux disease based on synchronous esophageal and oropharyngeal Dx-pH monitoring. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 102441.
- [52] Campbell R, Kilty SJ, Hutton B, et al. The Role of *Helicobacter pylori* in Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol - Head Neck Surg U S* 2017; 156: 255–262.
- [53] Liu S, Li C, Xu S, et al. Association Between *Helicobacter pylori* and Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Voice*. Epub ahead of print 20 April 2024. DOI: 10.1016/j.jvoice.2024.03.036.
- [54] Asyari A, Yerizel E, Putra AE, et al. Analysis of *Helicobacter pylori* in Saliva of Patients with Laryngopharyngeal Reflux and Non-Laryngopharyngeal Reflux. *Open Access Maced J Med Sci* 2022; 10: 2433–2436.

- [55] Shen H, Chen Y, Li X, et al. Impact of *Helicobacter pylori* Infection and Outcome of Anti-*Helicobacter pylori* Therapy in Patients with Reflux Laryngopharyngitis. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* 2022; 2022: 8266321.
- [56] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Laryngopharyngeal Reflux Disease is More Severe in Obese Patients: A Prospective Multicenter Study. *The Laryngoscope* 2021; 131: E2742–E2748.
- [57] Gurses P, Murray BJ, Boulos MI. Relationship between gastroesophageal reflux disease and objective sleep quality. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2022; 18: 2731–2738.
- [58] Bobin F, Lechien JR. Association between oropharyngeal pH-monitoring, pepsin saliva concentration and degree of apnea–hypopnea index of obstructive sleep apnea. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2023; 52: 68.
- [59] Bobin F, Auregan G, Muls V, et al. Impedance-pH monitoring profile of patients with reflux and obstructive sleep apnea syndrome: A controlled study. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg* 2021; 46: 816–822.
- [60] He J, Wang C, Li W. Laryngopharyngeal Reflux in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: An Updated Meta-Analysis. *Nat Sci Sleep* 2022; 14: 2189–2201.
- [61] Zhang C, Hu Z-W, Yan C, et al. Nissen fundoplication vs proton pump inhibitors for laryngopharyngeal reflux based on pH-monitoring and symptom-scale. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3546–3555.
- [62] Nouraei SAR, Ayres L, Perring SJ. Baroreflex Sensitivity in Patients With Laryngopharyngeal Dysfunction-The Overwhelmed Vagus Hypothesis. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 2024; 150: 908–917.
- [63] Huang Y, Liu J, Lv C, et al. Integrative effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on esophageal motility and pharyngeal symptoms via vagal mechanisms in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Front Neurosci* 2024; 18: 1287809.
- [64] Jiang D, Zhuang Q, Chen S, et al. Association Between Psychological Burden and Unexplained High Upper Esophageal Sphincter Basal Pressure. *J Neurogastroenterol Motil* 2025; 31: 321–329.
- [65] Liu Z, Zhang C, Wang X, et al. Characteristics of Laryngopharyngeal Reflux in Patients of Different Genders and Ages. *J Voice Off J Voice Found* 2025; 39: 764–769.
- [66] Xu D-D. Effect of comorbid gastroesophageal reflux disease on laryngopharyngeal reflux disease: Clinical characteristics and risk factors. *World J Gastrointest Surg* 2025; 17: 108715.
- [67] Ahbail AA, Alhaju H, Alharbi T, et al. A Study on the Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux in Saudi Arabia. *Cureus* 2024; 16: e59211.
- [68] Lechien JR, Carroll TL, Bobin F, et al. Influence of Age and Sex on Clinical and Therapeutic Features of Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2022; 166: 468–476.
- [69] Schuitenmaker JM, Kuipers T, Smout AJPM, et al. Systematic review: Clinical effectiveness of interventions for the treatment of nocturnal gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2022; 34: e14385.
- [70] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2020; 277: 511–520.
- [71] Wang M, Mo T, Tan J, et al. Risk Factor-Related Lifestyle Habits of Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Ear Nose Throat J* 2022; undefined-undefined.
- [72] Chen G, Kuang X, Wang X, et al. Psychological Factors, Lifestyles, and Habits of Patients with Laryngopharyngeal Reflux: A Multicenter Survey. *B-ENT* 2023; 19: 170–174.
- [73] Kang JW, Lee YC, Ko S-G, et al. The key timing of pharyngeal reflux in patients with laryngopharyngeal reflux. *Auris Nasus Larynx* 2023; 50: 565–570.

- [74] Liu Y, Wu J, Xiao F, et al. Correlation and Influencing Factors Between Laryngopharyngeal Reflux Disease and Sleep Status in Patients. *Front Surg* 2022; 9: 845653.
- [75] Emilsson ÖI, Al Yasiry H, Theorell-Haglöw J, et al. Insufficient sleep and new onset of nocturnal gastroesophageal reflux among women: a longitudinal cohort study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2022; 18: 1731–1737.
- [76] Huang Y, Liu J, Xu L, et al. Exacerbation of symptoms, nocturnal acid reflux, and impaired autonomic function are associated with sleep disturbance in gastroesophageal reflux disease patients. *Front Med* 2024; 11: 1438698.
- [77] Okamoto T, Ito A. The Association between Smoking Exposure and Reflux Esophagitis: A Cross-sectional Study among Men Conducted as a Part of Health Screening. *Intern Med* 2023; 62: 3571–3577.
- [78] Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, et al. Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. *PloS One* 2016; 11: e0147860.
- [79] Shaker A. Physiologic and molecular effects of alcohol in the esophagus: a narrative review. *Ann Esophagus* 2025; 8: 10.
- [80] Khalatbari A, Castle JD, Li T, et al. Direct and indirect effects of alcohol and its toxic metabolite acetaldehyde on human esophageal myofibroblasts and epithelial cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2023; 47: 1297–1311.
- [81] Mosli M, Alkhathlan B, Abumohssin A, et al. Prevalence and clinical predictors of LPR among patients diagnosed with GERD according to the reflux symptom index questionnaire. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc* 2018; 24: 236–241.
- [82] Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. *Aust Fam Physician* 2017; 46: 34–39.
- [83] Rajput J, Mballo CS, Elahtem M, et al. Voice Outcomes in Patients With Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2025; 17: e90357.
- [84] Lechien JR, Schindler A, De Marrez LG, et al. Instruments evaluating the clinical findings of laryngopharyngeal reflux: A systematic review. *The Laryngoscope* 2019; 129: 720–736.
- [85] Lechien JR, Saussez S, Harmegnies B, et al. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: A Multifactorial Model of Etiology and Pathophysiology. *J Voice Off J Voice Found* 2017; 31: 733–752.
- [86] Lechien JR, Huet K, Khalife M, et al. Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective and objective voice assessments: a prospective study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2016; 45: 1–9.
- [87] Kosztyła-Hojna B, Rogowski M, Duchnowska E, et al. Multidimensional assessment of voice quality in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Otolaryngol Pol Pol Otolaryngol* 2023; 78: 20–30.
- [88] Lechien JR, Finck C, Huet K, et al. Voice Quality as Therapeutic Outcome in Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Prospective Cohort Study. *J Voice Off J Voice Found* 2020; 34: 112–120.
- [89] DeVore EK, Chan WW, Shin JJ, et al. Does the Reflux Symptom Index Predict Increased Pharyngeal Events on HEMII-pH Testing and Correlate with General Quality of Life? *J Voice* 2021; 35: 625–632.
- [90] Yapali S, Bor S. Neural-Mediated Laryngopharyngeal Reflux Disease and the Role of Esophageal Dysmotility. *Otolaryngol Clin North Am* 2025; 58: 451–463.
- [91] Hránková V, Balner T, Gubová P, et al. Narrative review of relationship between chronic cough and laryngopharyngeal reflux. *Front Med* 2024; 11: 1348985.
- [92] Bai Y, Jing X-R, Xia Y, et al. Paroxysmal Laryngospasm: A Rare Condition That Respiratory Physicians Must Distinguish from Other Diseases with a Chief Complaint of Dyspnea. *Can Respir J* 2020; 2020: 2451703.
- [93] Dunn NM, Katial RK, Hoyte FCL. Vocal cord dysfunction: a review. *Asthma Res Pract* 2015; 1: 9.

- [94] Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol - Head Neck Surg U S* 2019; 160: 762–782.
- [95] Muddaiah D, Prashanth V, Vybhavi MK, et al. Role of Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Diagnosing Laryngopharyngeal Reflux: A Prospective Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 75: 777–783.
- [96] Koroulakis A, Agarwal M. [Figure, Anatomy of the Larynx. Laryngoscopic...], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526076/figure/article-24035.image.fl/> (2024, accessed 1 February 2026).
- [97] Kuo C-L. Laryngopharyngeal Reflux: An Update. *Arch Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*; 3. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.24983/scitemed.aohns.2019.00094.
- [98] Karyanta M, Satrowiyoto S, Wulandari DP. Prevalence Ratio of Otitis Media with Effusion in Laryngopharyngeal Reflux. *Int J Otolaryngol* 2019; 2019: 7460891.
- [99] Nanda M, Kaur M, Gupta V. Correlation between chronic rhinosinusitis and laryngopharyngeal reflux. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2017; 8: 1.
- [100] Fageeh YA, Alnofaie MF, Alhusayni MA, et al. Prevalence and clinical features of laryngopharyngeal reflux in adults with chronic tonsillitis. *Saudi Med J* 2025; 46: 919–925.
- [101] Luk L, DelGaudio J. Laryngopharyngeal Reflux in Chronic Rhinosinusitis. In: *Evidence-Based Clinical Practice in Otolaryngology*. 2018, pp. 25–35.
- [102] Brown HJ, Kuhar HN, Plitt MA, et al. The Impact of Laryngopharyngeal Reflux on Patient-reported Measures of Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020; 129: 886–893.
- [103] Li K, Chen W-Y, Li Y-Y, et al. Laryngopharyngeal reflux disease management for recurrent laryngeal contact granuloma: A case report. *World J Clin Cases* 2021; 9: 1989–1995.
- [104] Barrena BG, Miller TM, Nelson BL. Laryngeal Contact Ulcer. *Head Neck Pathol* 2020; 14: 1032–1035.
- [105] Ding J, Lou Z. Can vocal process granuloma location forecast the efficacy of anti-reflux treatment? *J Laryngol Otol* 2023; 137: 178–185.
- [106] Moallim Hussein AA, Sheikh OA, Mukhtar AA, et al. Pyogenic Granuloma of the Larynx: A Case Report. *Int Med Case Rep J* 2025; 18: 181–186.
- [107] Nacci A, Bastiani L, Barillari MR, et al. Assessment and Diagnostic Accuracy Evaluation of the Reflux Symptom Index (RSI) Scale: Psychometric Properties using Optimal Scaling Techniques. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020; 129: 1020–1029.
- [108] Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, et al. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020; 129: 313–325.
- [109] Guo Z, Jiang J, Wu H, et al. Salivary peptest for laryngopharyngeal reflux and gastroesophageal reflux disease: A systemic review and meta-analysis. *Med U S*; 100. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1097/MD.00000000000026756.
- [110] De Corso E, Baroni S, Salonna G, et al. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg* 2021; 46: 189–195.
- [111] Włodarczyk E, Miśkiewicz B, Raj-Koziak D, et al. The application of 24-hour pharyngeal pH-monitoring and Reflux Finding Score and Reflux Symptom Index questionnaires in the diagnostics of laryngopharyngeal reflux. *Przegląd Gastroenterol* 2019; 14: 274–282.
- [112] Włodarczyk E, Domeracka-Kolodziej A, Miśkiewicz B, et al. A simple qualitative scale for diagnosis of laryngopharyngeal reflux: high correlations with pH measurements and disease severity. The usefulness of the Warsaw Scale in LPR diagnostics compared to other diagnostic tools. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278: 4883–4892.

- [113] Horvath L, Hagmann P, Burri E, et al. Evaluation of Oropharyngeal pH-Monitoring in the Assessment of Laryngopharyngeal Reflux. *J Clin Med* 2021; 10: 2409.
- [114] Kim SI, Jeong SJ, Kwon OE, et al. Pharyngeal reflux episodes in patients with suspected laryngopharyngeal reflux versus healthy subjects: a prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278: 3387–3392.
- [115] Lechien JR, Chan WW, Akst LM, et al. Normative Ambulatory Reflux Monitoring Metrics for Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review of 720 Healthy Individuals. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2022; 166: 802–819.
- [116] Prakash MD, T LN, Joy L. Reflux Finding Score and Reflux Symptom Index Potential Indicators for Diagnosis and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2024; 76: 3239–3244.
- [117] *Suspected cancer: recognition and referral*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555330/> (2025, accessed 2 December 2025).
- [118] Lechien JR, Mouawad F, Bobin F, et al. Review of management of laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2021; 138: 257–267.
- [119] Yadlapati R, Weissbrod P, Walsh E, et al. The San Diego Consensus for Laryngopharyngeal Symptoms and Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. Epub ahead of print 8 April 2025. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003482.
- [120] Thejas SR, Rajamohan G, Sindu M, et al. Usefulness of the reflux symptom index in laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Voice* 2021; 11: 1.
- [121] Soni A, Gupta A, Jotdar A, et al. Does reflux symptom index and reflux finding score have clinical utility in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease? *Egypt J Otolaryngol* 2024; 40: 116.
- [122] Abraham ZS, Kahinga AA. Utility of reflux finding score and reflux symptom index in diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2022; 7: 785–789.
- [123] Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, et al. Development and Validation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score-12. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2021; 164: 166–174.
- [124] Yang R, Liang F, Tian R, et al. There is a Good Consistency Between Reflux Symptom Score-12 and Reflux Symptom Index in Chinese Population. *J Voice Off J Voice Found* 2025; 39: 855.e1-855.e6.
- [125] Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, et al. Development and Validation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score-12. *Otolaryngol Neck Surg* 2021; 164: 166–174.
- [126] Ceccon FP, Aires MM, Lechien JR, et al. Translation and cultural adaptation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score-12 into Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol Engl Ed* 2023; 89: 264–270.
- [127] Francis DO, Patel DA, Sharda R, et al. Patient-Reported Outcome Measures Related to Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review of Instrument Development and Validation. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2016; 155: 923–935.
- [128] Prpić T, Peček Prpić M, Mendeš T, et al. The Impact of Nutrition on the Onset, Course of Disease and Quality of Life of Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Food Technol Biotechnol* 2023; 61: 505–513.
- [129] Misono S, Yueh B, Stockness AN, et al. Minimal Important Difference in Voice Handicap Index-10. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2017; 143: 1098–1103.
- [130] Peterson AM, Miller B, Ioerger P, et al. Most Cited Patient-Reported Outcome Measures within Otolaryngology: Revisiting the Minimal Clinically Important Difference. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 2023; 149: 261–276.

- [131] Wang C-C, Liao J-S. Correlations among the Mandarin Voice Handicap Index, its shortened version, and the Voice-Related Quality of Life Measure for laryngectomees. *J Chin Med Assoc JCMA* 2022; 85: 944–951.
- [132] Fathipour-Azar Z, Adigozali H, Fekar Gharamaleki F. Voice-Related Quality of Life Questionnaire (V-RQOL): a systematic review of cross-cultural adaptation and psychometric validation. *Egypt J Otolaryngol* 2025; 41: 209.
- [133] Kuntman BD, Şahin M, Ögüt MF. Evaluation of the Correlation Between Turkish Voice Handicap Index-10 and Turkish Voice-Related Quality of Life Scale. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2018; 56: 155–159.
- [134] Krause AJ, Kaizer AM, Carlson DA, et al. Validated Clinical Score to Predict Gastroesophageal Reflux in Patients With Chronic Laryngeal Symptoms: COuGH RefluX. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 1200-1209.e1.
- [135] Carrillo-Rojas JI, Zavala-Villegas S, Morales-Osorio G, et al. Accuracy of COuGH RefluX Score as a Predictor of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Mexican Patients with Chronic Laryngopharyngeal Symptoms: A Cross-Sectional Study. *Diagnostics* 2025; 15: 636.
- [136] Siboni S, Sozzi M, Visaggi P, et al. New tools for the grading and scoring of gastro-esophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Mex Engl* 2025; 90: 412–427.
- [137] Wong M-W, Hsiao S-H, Wang J-H, et al. Practical Application of the COuGH RefluX Score for Patients With Laryngopharyngeal Symptoms: Real-World Assessment in Predicting Gastroesophageal Reflux Disease and Proton-Pump Inhibitor Response. *Am J Gastroenterol* 2024; 120: 2042–2050.
- [138] Chen C, Liao D-M. Common laryngopharyngeal reflux: A review. *Tungs Med J* 2024; 18: S18.
- [139] Yiqing M, Yangyang Z, Lanshuo H, et al. Association between body mass index at different levels and risk of gastroesophageal reflux disease: a systematic review with dose-response meta-analysis. *Front Physiol*; 16. Epub ahead of print 26 November 2025. DOI: 10.3389/fphys.2025.1675457.
- [140] Liu H, Yang Q, Luo J, et al. Association between emotional eating, depressive symptoms and laryngopharyngeal reflux symptoms in college students: A cross-sectional study in hunan. *Nutrients*; 12. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.3390/nu12061595.
- [141] Barillari MR, Giordano GM, Costa G, et al. Laryngopharyngeal reflux and psychological distress: a vicious cycle worth investigating. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2025; 282: 3103–3113.
- [142] Yanushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J* 2022; 10: 126.
- [143] Casciaro S, Gelardi M, Giancaspro R, et al. Dental Disorders and Salivary Changes in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Diagnostics* 2022; 12: 153.
- [144] Avincsal MO, Altundag A, Ulusoy S, et al. Halitosis associated volatile sulphur compound levels in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2016; 273: 1515–1520.
- [145] Helle K, Árok AZ, Ollé G, et al. Dental evaluation is helpful in the differentiation of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 4774–4782.
- [146] Lechien JR. Treating and Managing Laryngopharyngeal Reflux Disease in the Over 65s: Evidence to Date. *Clin Interv Aging* 2022; 17: 1625–1633.
- [147] Chen FJ, Park JH. An approach to globus pharyngeus. *Aust J Gen Pract* 2024; 53: 567–570.
- [148] Jing W, Luo W, Lou L. Diagnostic utility of salivary pepsin in laryngopharyngeal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2023; 89: 339–347.
- [149] Lechien JR, Bobin F. Variability and accuracy of multiple saliva pepsin measurements in laryngopharyngeal reflux patients. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale* 2023; 52: 66.

- [150] Wang J, Li J, Nie Q, et al. Are Multiple Tests Necessary for Salivary Pepsin Detection in the Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux? *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2022; 166: 477–481.
- [151] Lechien JR, De Marrez LG, Hans S, et al. Digestive Biomarkers of Laryngopharyngeal Reflux: A Preliminary Prospective Controlled Study. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2024; 170: 1364–1371.
- [152] Joy AK, Philip A, Mathews SS, et al. Transnasal Flexible Laryngoscopy Using Different Topical Preparations and Methods of Application-A Randomized Study. *J Voice* 2022; 36: 847–852.
- [153] Hale SJM, Kim R, Douglas RG. Topical anaesthesia and decongestion in rhinology. *Rhinol J* 2023; 0: 0–0.
- [154] Patel RR, Awan SN, Barkmeier-Kraemer J, et al. Recommended Protocols for Instrumental Assessment of Voice: American Speech-Language-Hearing Association Expert Panel to Develop a Protocol for Instrumental Assessment of Vocal Function. *Am J Speech Lang Pathol* 2018; 27: 887–905.
- [155] Wang TV, Song PC. Neurological Voice Disorders: A Review. *Int J Head Neck Surg* 2022; 13: 32–40.
- [156] Singh A, Varty S, Kirtane MV, et al. To Determine the Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux in Patients of Various Throat Disorders and to Evaluate the Efficacy of Anti-reflux Therapy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 75: 720–724.
- [157] Paulus R, Leonhard M, Ho G-Y, et al. Differences in Glottal Closure and Visibility of the Anterior Commissure during Rigid-90°, Rigid-70°, and Flexible Laryngostroboscopy. *Folia Phoniatr Logop Off Organ Int Assoc Logop Phoniatr IALP* 2023; 75: 324–333.
- [158] Keshavamurthy VB, Sadashivappa YB, Harsham NK. Laryngopharyngeal Reflux: Inter-rater Reliability of Reflux Finding Score in Clinical Practice. *Bengal J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 27: 186–192.
- [159] Rezaei Fard H, Khoddami SM, Maaroufizadeh S, et al. The Persian Version of Reflux Sign Assessment Scale: Validity and Reliability for the Examination of Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease. *J Voice Off J Voice Found* 2025; 39: 1704.e9-1704.e19.
- [160] Chao S, Song SA. Videostroboscopy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567774/> (2025, accessed 3 December 2025).
- [161] Andrade-Miranda G, Stylianou Y, Deliyski DD, et al. Laryngeal Image Processing of Vocal Folds Motion. *Appl Sci* 2020; 10: 1556.
- [162] Fritz MA, Persky MJ, Fang Y, et al. The Accuracy of the Laryngopharyngeal Reflux Diagnosis: Utility of the Stroboscopic Exam. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2016; 155: 629–634.
- [163] Poburka BJ, Patel RR, Bless DM. Voice-Vibratory Assessment With Laryngeal Imaging (VALI) Form: Reliability of Rating Stroboscopy and High-speed Videoendoscopy. *J Voice Off J Voice Found* 2017; 31: 513.e1-513.e14.
- [164] Vyshnavam A, Potluri P, Venkatesan S, et al. Evaluating the Utility of Stroboscopic Research Instrument in the Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflex. *Acta Sci Otolaryngol* 2023; 26–30.
- [165] Valdovinos Díaz MA, Amieva-Balmori M, Carmona-Sánchez R, et al. Good clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. An expert review from the Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex Engl* 2024; 89: 121–143.
- [166] Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2022; 20: 984-994.e1.
- [167] Simadibrata DM, Lesmana E, Fass R. Role of endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Clin Endosc* 2023; 56: 681–692.

- [168] Qumseya B, Sultan S, Bain P, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 335-359.e2.
- [169] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. Epub ahead of print 8 August 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- [170] Chey WD, Howden CW, Moss SF, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. 119.
- [171] Müller DT, Toader J, Babic B, et al. Simultaneous Laryngopharyngeal and Conventional Esophageal pH Monitoring. *J Vis Exp JoVE*. Epub ahead of print 14 December 2020. DOI: 10.3791/61641.
- [172] Fuchs HF, Müller DT, Berlth F, et al. Simultaneous laryngopharyngeal pH monitoring (Restech) and conventional esophageal pH monitoring-correlation using a large patient cohort of more than 100 patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*; 31. Epub ahead of print 1 October 2018. DOI: 10.1093/dote/doy018.
- [173] Gyawali CP, Carlson DA, Chen JW, et al. ACG Clinical Guidelines: Clinical Use of Esophageal Physiologic Testing. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1412–1428.
- [174] Carlson DA, Pandolfino JE. High-Resolution Manometry in Clinical Practice. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 11: 374–384.
- [175] Yadlapati R. High-Resolution Esophageal Manometry: Interpretation in Clinical Practice. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 301–309.
- [176] Wu J-F, Hsu W-C, Tsai I-J, et al. Bolus transit of upper esophageal sphincter on high-resolution impedance manometry study correlate with the laryngopharyngeal reflux symptoms. *Sci Rep* 2021; 11: 20392.
- [177] Yodice M, Mignucci A, Shah V, et al. Preoperative physiological esophageal assessment for anti-reflux surgery: A guide for surgeons on high-resolution manometry and pH testing. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 1751–1769.
- [178] Suzuki T, Seki Y, Matsumura T, et al. Reflux-related Extraesophageal Symptoms Until Proven Otherwise: A Direct Measurement of Abnormal Proximal Exposure Based on Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance as a Reliable Indicator for Successful Treatment Outcomes. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 69–77.
- [179] Lien H-C, Wang C-C, Kao JY, et al. Distinct Physiological Characteristics of Isolated Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2020; 18: 1466-1474.e4.
- [180] Krause AJ, Greytak M, Kaizer AM, et al. Diagnostic Yield of Ambulatory Reflux Monitoring Systems for Evaluation of Chronic Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol* 2024; 119: 627–634.
- [181] Suzuki T, Seki Y, Matsumura T, et al. Efficacy of Potassium-Competitive Acid Blockers to Treat Chronic Cough Associated With “Proven” Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Preliminary Study. *Cureus* 2025; 17: e92757.
- [182] Bobin F, Lechien JR. The role of pH-impedance monitoring in swallowing disorders. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 30: 406–416.
- [183] Chen Y-Y, Wang C-C, Lin Y-C, et al. Validation of Pharyngeal Acid Reflux Episodes Using Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance-pH. *J Neurogastroenterol Motil* 2023; 29: 49–57.
- [184] Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: 1–15.
- [185] Ghisa M, Barberio B, Savarino V, et al. The Lyon Consensus: Does It Differ From the Previous Ones? *J Neurogastroenterol Motil* 2020; 26: 311–321.

- [186] Lechien JR. Detection and Patterns of Pharyngeal Reflux Events With Two Ambulatory Pharyngeal Impedance-pH Monitoring Systems: A Comparative Study. *J Voice Off J Voice Found* 2025; S0892-1997(25)00266–8.
- [187] Gyawali CP, Rogers B, Frazzoni M, et al. Inter-reviewer Variability in Interpretation of pH-Impedance Studies: The Wingate Consensus. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2021; 19: 1976–1978.e1.
- [188] Fu J, Lee P-H, Wang C-C, et al. A cascade deep learning model for diagnosing pharyngeal acid reflux episodes using hypopharyngeal multichannel intraluminal Impedance-pH signals. *Intell-Based Med* 2023; 8: 100131.
- [189] Kindt S, Surmont M. Manual censoring of impedance tracings by the Wingate consensus reduces the number of impedance episodes, impacting on reflux categorization. *Neurogastroenterol Motil* 2023; 35: e14683.
- [190] Lee H, Kang J, Kim S, et al. Reducing the Duration of 24-Hour Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring for Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 173. Epub ahead of print 31 July 2025. DOI: 10.1002/ohn.1372.
- [191] Lechien JR. Effectiveness of Diet and Lifestyle Changes for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Prospective Study. *J Voice Off J Voice Found* 2025; S0892-1997(25)00367–4.
- [192] Lechien JR, Bobin F, Dapri G, et al. Hypopharyngeal-Esophageal Impedance-pH Monitoring Profiles of Laryngopharyngeal Reflux Patients. *The Laryngoscope* 2021; 131: 268–276.
- [193] Lechien JR. Effectiveness of Diet Recommendations for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review for Clinical Practice and Studies. *J Voice Off J Voice Found* 2025; S0892-1997(25)00292–9.
- [194] Australia H. Mediterranean diet, <https://www.healthdirect.gov.au/mediterranean-diet> (2025, accessed 1 February 2026).
- [195] Choudhry H, Villwock J. Patient Perspective on Adherence to Reflux Lifestyle Modifications: A Qualitative Study. *J Prim Care Community Health* 2023; 14: 21501319231207320.
- [196] Hurr TJ. Consuming the Main Meal at Lunch and an Earlier Smaller Dinner Reduced Pre-Bedtime and Nocturnal Refractory Gastroesophageal Reflux but was Less Effective for Early Morning Laryngopharyngeal Reflux: Case Report with Discussion. *Sch J Med Case Rep* 2025; 13: 2353–2363.
- [197] Barillari MR, Nacci A, Bastiani L, et al. Is there a role for voice therapy in the treatment of laryngopharyngeal reflux? A pilot study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2024; 44: 27–35.
- [198] Lechien JR, Mouawad F, Barillari MR, et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019; 7: 2995–3011.
- [199] Herman E, Saussez S, Lechien JR. Effectiveness of Changing Drug Classes in Patients With Refractory Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2025; 172: 483–490.
- [200] Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 16: 196–205.
- [201] Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. *Can Fam Physician* 2017; 63: 354–364.
- [202] Geoffroy L, Lechien JR. Clinical Profiles and Proton Pump Inhibitor Discontinuation Outcomes in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Otolaryngol Neck Surg* 2025; 173: 888–896.
- [203] Pizzorni N, Ambrogi F, Eplite A, et al. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279: 2533–2542.
- [204] Tseng W-H, Tseng P-H, Wu J-F, et al. Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease. *The Laryngoscope* 2018; 128: 2252–2260.

- [205] Nugent CC, Falkson SR, Terrell JM. H2 Blockers. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/> (2025, accessed 6 January 2026).
- [206] Clark J, Hussain Z, Akst L, et al. Histamine 2-Receptor Antagonists Tachyphylaxis: A Scoping Review. *The Laryngoscope* 2025; n/a-n/a.
- [207] St. Onge E, Phillips B. Vonoprazan: A New Potassium-Competitive Acid Blocker. *J Pharm Technol JPT Off Publ Assoc Pharm Tech* 2023; 39: 139–146.
- [208] Elsabaawy M, Shaban A, Al-Arab AE, et al. Vonoprazan a novel potassium competitive acid blocker; another leap forward. *Przegląd Gastroenterol* 2024; 19: 135–142.
- [209] Bian C, Shen P, Zang Y, et al. Vonoprazan Fumarate: A Promising Therapeutic Option for the Rapid Relief of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *J Voice Off J Voice Found* 2025; 39: 862–868.
- [210] Lechien JR. Pharmacological and Biological Relevance in the Medical Treatment of Laryngopharyngeal Reflux: A State-of-the-Art Review. *J Voice* 2024; S0892199724003989.
- [211] Lee YC, Jung AR, Kwon OE, et al. The effect of baclofen combined with a proton pump inhibitor in patients with refractory laryngopharyngeal reflux: A prospective, open-label study in thirty-two patients. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg* 2019; 44: 431–434.
- [212] Dong H, Luo Y, Liu D, et al. Efficacy of Baclofen as Add-on Therapy for Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2024; 59: 512–523.
- [213] Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med*; 8. Epub ahead of print 1 November 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.765061.
- [214] Ou LB, Moriello C, Douros A, et al. Domperidone and the risks of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 3649–3658.
- [215] Camilleri M, Jencks KJ. Pharmacologic treatments for gastroparesis. *Pharmacol Rev* 2025; 77: 100019.
- [216] Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 1197–1220.
- [217] Isola S, Hussain A, Dua A, et al. Metoclopramide. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519517/> (2025, accessed 7 January 2026).
- [218] Keeratchananont S, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Gastroesophageal Reflux Characteristics in Supragastric Belching Patients With Positive Versus Negative pH Monitoring: An Evidence of Secondary Gastroesophageal Reflux Disease From Excessive Belching. *J Neurogastroenterol Motil* 2023; 29: 343–351.
- [219] Sawada A, Fujiwara Y, Sifrim D, et al. Belching in Gastroesophageal Reflux Disease: Literature Review. *J Clin Med*; 9. Epub ahead of print 20 October 2020. DOI: 10.3390/jcm9103360.
- [220] Shuto Y, Saito M, Koike T, et al. Associations between excessive supragastric belching and esophageal reflux factors in patients with PPI-refractory GERD in Japan. *J Gastroenterol*; 60. Epub ahead of print 12 May 2025. DOI: 10.1007/s00535-025-02258-4.
- [221] Bonavina L, Bona D, Aiolfi A, et al. Fundoplication: Old Concept for Novel Challenges? *Visc Med* 2024; 40: 236–241.
- [222] Håkanson BS, Lundell L, Bylund A, et al. Comparison of Laparoscopic 270° Posterior Partial Fundoplication vs Total Fundoplication for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2019; 154: 479–486.
- [223] Majewska K, Ziemia M, Kamiński J, et al. Comparative analysis of surgical treatments for GERD in patients with hiatal hernia: Nissen fundoplication, Toupet fundoplication, LINX, and RefluxStop™. *Biul Gł Bibli Lek* 2025; 58: 103–124.

- [224] Hua L, Kohn GP. Minimally invasive surgery: hiatal hernia repair—a narrative review. *Ann Esophagus*; 5. Epub ahead of print 25 December 2022. DOI: 10.21037/aoe-21-12.
- [225] Guidelines for the Surgical Treatment of Hiatal Hernias - A SAGES Publication. *SAGES*, <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-the-surgical-treatment-of-hiatal-hernias/> (2024, accessed 7 January 2026).
- [226] Lechien JR, Dapri G, Dequanter D, et al. Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg* 2019; 145: 655–666.
- [227] De Silva R, Hort A, Guirgis M, et al. Does Anti-Reflux Surgery Improve Outcomes in Isolated Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. *Curr Surg Rep* 2025; 13: 21.
- [228] Morice DRL, Elhassan HA, Myint-Wilks L, et al. Laryngopharyngeal reflux: is laparoscopic fundoplication an effective treatment? *Ann R Coll Surg Engl* 2022; 104: 79–87.
- [229] Song KY. Complications after antireflux surgery (ARS) and their management. *Foregut Surg* 2022; 2: 1.
- [230] Tamesis SA, Witek TD, Luketich JD, et al. Laparoscopic approaches to failed fundoplication for reflux. *Shanghai Chest*; 4. Epub ahead of print 10 July 2020. DOI: 10.21037/shc.2020.02.03.
- [231] Roman S. Pre-operative evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Ann Esophagus*; 5. Epub ahead of print December 2022. DOI: 10.21037/aoe-21-9.
- [232] Nguyen P, Phan J, Chang KJ. Endoscopic Management of Reflux. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2025; 35: 603–621.
- [233] What Is the TIF Procedure? *Cleveland Clinic*, <https://my.clevelandclinic.org/health/procedures/tif-procedure> (accessed 27 January 2026).
- [234] Desai M, Ruan W, Thosani NC, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2025; 101: 267–284.
- [235] Janu P, Shughoury AB, Venkat K, et al. Laparoscopic Hiatal Hernia Repair Followed by Transoral Incisionless Fundoplication With EsophyX Device (HH + TIF): Efficacy and Safety in Two Community Hospitals. *Surg Innov* 2019; 26: 675–686.
- [236] Azer SA, Goosenberg E. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554462/> (2025, accessed 8 January 2026).
- [237] Benias PC. Update on the Use of Transoral Incisionless Fundoplication for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 17: 333–335.
- [238] Snow GE, Dbouk M, Akst LM, et al. Response of Laryngopharyngeal Symptoms to Transoral Incisionless Fundoplication in Patients with Refractory Proven Gastroesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2022; 131: 662–670.
- [239] Canto MI, Diehl DL, Parker B, et al. Outcomes of transoral incisionless fundoplication (TIF 2.0): a prospective multicenter cohort study in academic and community gastroenterology and surgery practices (with video). *Gastrointest Endosc* 2025; 101: 90-102.e1.
- [240] Calabrese F, Poletti V, Auriemma F, et al. New Perspectives in Endoscopic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Diagnostics* 2023; 13: 2057.
- [241] Trad KS, Barnes WE, Prevou ER, et al. The TEMPO Trial at 5 Years: Transoral Fundoplication (TIF 2.0) Is Safe, Durable, and Cost-effective. *Surg Innov* 2018; 25: 149–157.
- [242] DeWitt JM, Al-Haddad M, Stainko S, et al. Transoral incisionless fundoplication with or without hiatal hernia repair for gastroesophageal reflux disease after peroral endoscopic myotomy. *Endosc Int Open* 2024; 12: E43–E49.

- [243] Holihan JL, Felinski MM, Wilson TD, et al. Approach to the redo paraesophageal hernia. *Ann Laparosc Endosc Surg*; 6. Epub ahead of print July 2021. DOI: 10.21037/ales-2019-hh-05.
- [244] Schizas D, Mastoraki A, Papoutsi E, et al. LINX® reflux management system to bridge the “treatment gap” in gastroesophageal reflux disease: A systematic review of 35 studies. *World J Clin Cases* 2020; 8: 294–305.
- [245] Ganz RA, Edmundowicz SA, Taiganides PA, et al. Long-term Outcomes of Patients Receiving a Magnetic Sphincter Augmentation Device for Gastroesophageal Reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 671–677.
- [246] Fadel MG, Tarazi M, Dave M, et al. Magnetic sphincter augmentation in the management of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2024; 110: 6355.
- [247] Chen M-Y, Huang D-Y, Wu A, et al. Efficacy of Magnetic Sphincter Augmentation versus Nissen Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease in Short Term: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017: 9596342.
- [248] Eriksson SE, Sarici IS, Zheng P, et al. Magnetic Sphincter Augmentation for Laryngopharyngeal Reflux: An Assessment of Efficacy and Predictors of Outcome. *J Voice*; 0. Epub ahead of print 18 April 2024. DOI: 10.1016/j.jvoice.2024.03.026.
- [249] Schoppmann SF. Is magnetic sphincter augmentation indicated in patients with laryngopharyngeal reflux? *Dis Esophagus* 2023; 36: doad012.
- [250] Valinoti AC, Angeramo CA, Dreifuss N, et al. Magnetic Sphincter Augmentation Device for Gastroesophageal Reflux Disease: Effective, but Postoperative Dysphagia and Risk of Erosion should not be Underestimated. A Systematic Review and Meta-analysis. *ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo* 2023; 36: e1781.
- [251] Alicuben ET, Bell RCW, Jobe BA, et al. Worldwide Experience with Erosion of the Magnetic Sphincter Augmentation Device. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 1442–1447.
- [252] Bona D, Saino G, Mini E, et al. Magnetic sphincter augmentation device removal: surgical technique and results at medium-term follow-up. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 2545–2551.
- [253] Eriksson S, Schwameis K, Ayazi S, et al. Removal of the magnetic sphincter augmentation device: an assessment of etiology, clinical presentation, and management. *Surg Endosc* 2023; 37: 3769–3779.
- [254] Derosier A. LINX® Reflux Management System.
- [255] SAGES LINX® Safety and Effectiveness Analysis. *SAGES*, <https://www.sages.org/publications/tavac/tavac-safety-and-effectiveness-analysis-linx-reflux-management-system/> (2015, accessed 5 February 2026).
- [256] Lopes SO, Gonçalves AR, Macedo G, et al. Endoscopic treatment of gastroesophageal reflux: a narrative review. *Porto Biomed J*; 8. Epub ahead of print July 2023. DOI: 10.1097/j.pbj.0000000000000226.
- [257] Sreepad B, Chennupati K, Zeeshan M, et al. Endoscopic Management Options for Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus*; 16. Epub ahead of print 10 June 2024. DOI: 10.7759/cureus.62069.
- [258] Desai M, Ruan W, Thosani NC, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: methodology and review of evidence. *VideoGIE* 2025; 10: 81–137.
- [259] Brännström L, Werner M, Wallner B, et al. What is the significance of the Hill classification? *Dis Esophagus* 2023; 36: doad004.
- [260] Sandhu DS, Fass R. Stretta therapy in the management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ann Esophagus*; 2. Epub ahead of print February 2019. DOI: 10.21037/aoe.2019.01.01.
- [261] Hu X, Feng J, Ma H, et al. Development and Application of Endoscopic Antireflux Mucosectomy in Treating Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2025; 2025: 9564312.
- [262] Zhu X, Shen J. Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease. *Eur J Med Res* 2024; 29: 185.

- [263] Yang X, Tan J, Liu Y, et al. Comparison of 180° anti-reflux mucosectomy versus 270° anti-reflux mucosectomy for treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: a retrospective study. *Surg Endosc* 2022; 36: 5002–5010.
- [264] Inoue H, Tanabe M, Santiago ER de, et al. Anti-reflux mucosal ablation (ARMA) as a new treatment for gastroesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors: a pilot study. *Endosc Int Open* 2020; 08: E133–E138.
- [265] Rodríguez de Santiago E, Sanchez-Vegazo CT, Peñas B, et al. Antireflux mucosectomy (ARMS) and antireflux mucosal ablation (ARMA) for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2021; 9: E1740–E1751.
- [266] Sharaiha R, Al-Obaidi H, Merza N, et al. *The Efficacy of Antireflux Mucosectomy (ARMS) and Antireflux Mucosal Ablation (ARMA) for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) by 24-hour pH Monitoring: Systematic Review And Meta-Analysis*. 2024.
- [267] Yadlapati R, Pandolfino JE, Greytak M, et al. Upper Esophageal Sphincter Compression Device as an Adjunct to Proton Pump Inhibition for Laryngopharyngeal Reflux. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 3045–3054.
- [268] Yadlapati R, Robles L, Clarke MK, et al. Randomized Controlled Trial of Upper Esophageal Sphincter Assist Device in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025; S1542356525010626.
- [269] Halland M, Bharucha AE, Crowell MD, et al. Effects of Diaphragmatic Breathing on the Pathophysiology and Treatment of Upright Gastroesophageal Reflux: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 86–94.
- [270] Ong AM-L, Chua LT-T, Khor CJ-L, et al. Diaphragmatic Breathing Reduces Belching and Proton Pump Inhibitor Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 407–416.e2.
- [271] Horova P, Dvoracek M, Zelenik K, et al. Effect of respiratory physiotherapy on symptom severity in clinical laryngopharyngeal reflux disease: A controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2025; 282: 5805–5813.
- [272] Harsányi L, Kincses Z, Zehetner J, et al. Treating acid reflux without compressing the food passageway: 4-year safety and clinical outcomes with the RefluxStop device in a prospective multicenter study. *Surg Endosc* 2024; 38: 6060–6069.
- [273] Fringeli Y, Linas I, Kessler U, et al. Short-term results of laparoscopic anti-reflux surgery with the RefluxStop device in patients with gastro-esophageal reflux disease and ineffective esophageal motility. *Langenbecks Arch Surg* 2024; 409: 78.
- [274] Kim SE, Soffer E. Electrical stimulation for gastroesophageal reflux disease: current state of the art. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 11–19.
- [275] Rodríguez L, Rodríguez PA, Gómez B, et al. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in treating GERD: long-term 3-year results. *Surg Endosc* 2016; 30: 2666–2672.
- [276] Paireder M, Kristo I, Asari R, et al. Effect of electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter in GERD patients with ineffective esophageal motility. *Surg Endosc* 2021; 35: 6101–6107.
- [277] Woo JY, Pikov V, Chen JDZ. Neuromodulation for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *J Transl Gastroenterol* 2023; 1: 47–56.
- [278] Krause AJ, Taft T, Greytak M, et al. VALIDATION OF THE LARYNGEAL COGNITIVE-AFFECTIVE TOOL. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2024; 22: 1395-1403.e3.