

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»**

На правах рукописи

Ханамиров Александр Александрович

**Алгоритм диагностики и лечения пахидермии межчерпаловидной области
гортани**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Г.Ф. Иванченко

Москва - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы. Современное представление о клинике, диагностике и лечении пахидермии межчерпаловидной области гортани.....	10
1.1 Терминологические, эпидемиологические аспекты, современный взгляд на этиологию и патогенез пахидермии гортани.....	10
1.2 Клинико-функциональное состояние гортани при пахидермии межчерпаловидной области.....	16
1.3 Современные взгляды на лечение пахидермии гортани.....	18
<i>Резюме к главе 1</i>	22
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	24
2.1 Общая характеристика пациентов.....	24
2.2 Методы исследования.....	29
2.2.1 Жалобы и анамнез.....	29
2.2.2 Стандартный оториноларингологический осмотр.....	29
2.2.3 Видеоларингостробоскопия.....	29
2.2.4 Непрямая микроларингоскопия.....	31
2.2.5 Аэродинамический анализ.....	31
2.2.6 Субъективный метод анализа качества голоса (GRBAS).....	32
2.2.7 Компьютерный акустический анализ голоса.....	32
2.2.8 Морфологическое исследование.....	33
2.2.9 Иммуногистохимическое исследование.....	34
2.2.10 Статистическая обработка данных.....	35
Глава 3. Клинико-функциональное состояние гортани при пахидермии межчерпаловидной области.....	36
3.1 Анализ жалоб, анамнестических данных и результаты общего оториноларингологического осмотра.....	36
3.2. Анализ данных непрямой микроларингоскопии, видеоларингостробоскопии..	39

3.3. Результаты аэродинамического анализа.....	42
3.4. Результаты субъективного метода анализа качества голоса (GRBAS).....	43
3.5. Анализ результатов компьютерного акустического анализа голоса.....	44
3.6 Результаты гистологического исследования.....	47
<i>Резюме к главе 3</i>	50
Глава 4. Дифференцированный подход к лечению пациентов с пахидермией межчерпаловидной области гортани.....	52
4.1 Консервативное лечение.....	52
4.1.1 Результаты консервативного лечения.....	53
<i>Резюме к подглаве 4.1</i>	59
4.2 Микрохирургическое лечение пациентов с пахидермией гортани с применением «холодного» инструмента.....	60
4.3 Метод микрохирургического лечения пациентов пахидермии гортани с применением лазера.....	62
4.3.1 Характеристика прибора «Лазермед-10-01» и выбор режима лазерного воздействия при хирургическом лечении пахидермии гортани.....	63
4.3.2 Методика микрохирургического лечения пахидермии гортани с применением контактного диодного лазера с длиной волны 980 нм.....	66
<i>Резюме к главе 4</i>	69
Глава 5. Сравнительная характеристика результатов микрохирургического лечения пахидермии гортани.....	71
5.1. Анализ результатов обследования пациентов после хирургического лечения.....	71
5.2. Клинические примеры	77
<i>Резюме к главе 5</i>	82
Заключение.....	83
Выводы.....	90
Практические рекомендации.....	91
Список литературы.....	92

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗЛ – задний ларингит

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИТД (DSI) – индекс тяжести дисфонии (dysphonia severity index)

КФ – коэффициент фонации

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ССС – сердечно-сосудистая система

ХГЛ – хронический гиперпластический ларингит

ХЛ – хронический ларингит

ЛФР – ларингофарингеальный рефлюкс

МВФ (MPT) – максимальное время фонации (maximal phonation time)

F0 – основная частота

Jitter – дрожание голоса (пертурбация основного тона)

КТР – кристалл титанил фосфата калия

Nd:YAG – лазер на алюмо-иттриевом гранате с ниодимом

SPLmin – минимальная сила голоса

Введение

Актуальность темы

Актуальность проблемы обусловлена высоким уровнем заболеваемости хроническим ларингитом (ХЛ). Среди всех заболеваний уха, горла и носа данная патология составляет в настоящее время от 8,4 до 10% [Пальчун В.Т., 2008; Крюков А.И., 2014]. Следует отметить, что в плане малигнизации наибольшую опасность представляет собой хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ), так как у 60% больных служит фоном для развития рака гортани, который составляет 69-70 % среди опухолей верхних дыхательных путей [Коваленко С.Н., 2008; Дайхес Н.А., 2009; Литвиненко И.В., 2010; Крюков А.И., 2014]. По классификации ВОЗ (2003), хронический гиперпластический ларингит, дискератозы (лейкоплакия, лейкокератоз, пахидермия и т.д.), папилломатоз гортани (в зависимости от типа вируса) относятся к облигатным предраковым состояниям [Пачес А.И., 2013].

Вместе с тем, ХГЛ представляет собой социальную проблему, так как ведёт к нарушению голосообразования, затруднению речевого общения, а для людей голосо-речевых профессий к невозможности выполнения профессиональных обязанностей и потере трудоспособности [Тохми А.Х., 2004; Cohen S.M., 2012].

Среди многочисленных форм ХГЛ наименее изучена пахидермия гортани (ПГ) или иногда называемый «задний ларингит» (ЗЛ) [Погосов В.С., 1967; Пачес А.И., 2013; Kleinsasser O., 1968; Pendleton H., 2013]. При обследовании 72 профессиональных преподавателей пения, Sataloff R.T. с соавт. (2012) выявили ПГ у 52 (72%). В 2012 году Kotby M.N. с соавт. провёл критический анализ литературы и описанных клинических случаев ПГ за последние 20 лет, и пришел к выводу о том, что существует недостаточная осведомленность клиницистов по данной проблеме. Хотя первые упоминания об этих процессах датируются концом 19го века, до настоящего времени недостаточно освещена этиология и методы профилактики данной патологии. Не ясны дифференциально-диагностические критерии, морфологические характеристики и способы лечения пахидермии.

Большинство работ о лечении ЗЛ посвящено консервативным методам. С появлением «рефлюксной теории» его возникновения, всё большую популярность приобретают препараты, применяемые при ларинго-фарингеальном и гастро-эзофагеальном рефлюксе, ингаляционная терапия. Однако имеется большое количество публикаций, констатирующих низкую терапевтическую эффективность консервативных методов лечения пахидермии межчерпаловидной области гортани [Steward D.L., 2004; Vaezi M.F., 2006; Wo J.M., 2006; Mastronarde J.G., 2009; Shaheen N.J., 2011].

В 1963 году Hans von Leden и Godfrey Arnold ввели в оториноларингологию термин «фонохирургия» [цит. по Leden H.V., 1991]. В 2000 г. Международная Ассоциация Фонохирургов сформулировала консенсусное понятие, согласно которому под термином «фонохирургия» следует понимать функционально-ориентированные хирургические вмешательства, направленные на улучшение, восстановление и сохранение качества голоса и речи. В этой связи, основное внимание оториноларингологов направлено на разработку оптимальных объемов и техники вмешательств, обеспечивающих максимальную сохранность анатомически и функционально значимых структур гортани в сочетании с адекватной радикальностью. Новые знания в физиологии голосообразования диктуют и новые требования к технике и способу хирургического вмешательства для лечения новообразований гортани. В настоящее время широко применяется лазерная хирургия в сочетании с прямой опорной микроларингоскопией [Чирешкин Д.Г., 1982; Карпищенко С.А., 2004; Плужников М.С., 2005; Мустафаев Д.М., 2008]. С другой стороны, происходит увеличение спектра амбулаторных манипуляций в гортани. Рост популярности амбулаторных процедур обусловлен желанием пациентов, простотой доступов и экономической эффективностью. В то же время, в развивающихся странах продолжается старение населения, в следствии чего потребности пожилых людей относительно качества голоса и глотания будут развиваться наравне с другими патологическими процессами, обусловленными возрастом, которые в некоторых случаях могут быть

противопоказанием к проведению прямой опорной микроларингоскопии [Remacle M., 2010].

На основании изложенного нами решено изучить возможности контактной лазерной микрохирургии гортани в сочетании с непрямой микроларингоскопией при лечении пахидермии межчерпаловидной области гортани.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с пахидермией гортани.

Задачи исследования

1. Изучить характер микроларингоскопических признаков пахидермии межчерпаловидной области гортани.
2. Оценить клиническую картину и функциональное состояние гортани при пахидермии в зависимости от характера микроларингоскопических проявлений.
3. Провести анализ данных гистологических исследований и оценить пролиферативную активность эпителия при пахидермии гортани.
4. Определить показания к консервативному и хирургическому методам лечения при пахидермии гортани.
5. Разработать способ лазерного воздействия при пахидермии гортани и оценить его эффективность.
6. Провести сравнительную оценку инструментального и лазерного методов лечения при пахидермии гортани.
7. На основании проведенного исследования разработать алгоритм ведения пациентов с пахидермией гортани.

Научная новизна

1. Дана развернутая клиничко-функциональная характеристика состояния гортани при пахидермии и выявлены критерии, позволяющие дифференцировать её по степени тяжести.

2. Проведена оценка пролиферативной активности эпителия при пахидермии межчерпаловидной области гортани на основании гистологических и иммуногистохимических методов исследования.

3. Предложен экспериментально обоснованный эффективный способ деструкции пахидермии гортани с использованием контактного диодного ИК-лазера с длиной волны 980 нм и определены показания для его использования.

4. Разработан алгоритм эффективного комплексного лечения пациентов с пахидермией гортани, включающий использование консервативного и микрохирургического методов лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Существуют дифференциально-диагностические критерии, позволяющие выделить 2 степени гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области.

2. Микрохирургический метод показан для лечения ПГ со 2 степенью гипертрофии слизистой оболочки.

3. Применение контактной лазерной деструкции ПГ с использованием диодного лазера с длиной волны 980 нм является эффективным и безопасным способом лечения больных с ПГ со 2 степенью гипертрофии слизистой оболочки и приводит к снижению количества послеоперационных осложнений в сравнении с микрохирургией «холодным» способом.

Теоретический вклад

Изучены клиничко-функциональное состояние, пролиферативная активность эпителия и определены дифференциально-диагностические критерии при пахидермии гортани. Дано обоснование дифференцированного подхода к лечению разных форм пахидермии гортани, включающего микрохирургические методы лечения.

Практическая значимость исследования

Предложенный алгоритм диагностики и лечения позволяет провести комплексное обследование и безопасное, эффективное лечение пациентов с разными формами пахидермии межчерпаловидной области гортани.

Внедрение результатов исследования

Предложенная методика апробирована и внедрена в практику амбулаторно-поликлинических подразделений МБУЗ Клинико-диагностического центра «Здоровье», МБУЗ «Городская больница №7» г. Ростова-на-Дону, отделения онкологии головы и шеи ФГБУ НКЦО ФМБА России.

Апробация работы

Апробация работы состоялась на научно-практической конференции ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России» 12 сентября 2016 г.

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на:

- XXVII Конгрессе Европейского Союза Фониатров «Фониатрия – междисциплинарная специальность», Москва, 2-5 октября 2014 г.;
- IV Петербургском форуме оториноларингологов России, Санкт-Петербург, 21-23 апреля 2015 г.;
- XIX съезде оториноларингологов России, Казань, 12-15 апреля 2016 г.;
- Ученом совете ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России», Москва, 25 апреля 2016 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 – в рецензируемых ВАК изданиях.

Получен патент Российской Федерации «Способ восстановления голоса при пахидермии межчерпаловидной области» № 2591762.

Глава 1. Обзор литературы. Современное представление о клинике, диагностике и лечении пахидермии межчерпаловидной области гортани

1.1. Терминологические, эпидемиологические аспекты, современный взгляд на этиологию и патогенез пахидермии межчерпаловидной области гортани

Термин «веррукозная пахидермия гортани» впервые был использован Р. Вирховым в 1887 г., когда он описывал гистологические препараты, полученные М. Маккензи при биопсии новообразования гортани Кайзера Фридриха III, который умер в 1888 г. от плоскоклеточного рака гортани. Он характеризовал её как углубления, эрозии или язвы в области голосового отростка черпаловидного хряща, не распространявшиеся глубже эпителиального слоя и считал доброкачественным образованием [цит. по Cardesa A., 2011].

Русский ларинголог и фониатр Ф.Ф. Заседателев (1908) характеризовал ПГ как стадийный процесс: в начале при осмотре можно обнаружить, как по передней поверхности черпаловидных хрящей от голосовых отростков тянутся выступающие полосы эпителия, затем в процесс втягиваются голосовые отростки и вся задняя стенка гортани с формированием острых возвышений в виде бородавок, которые создают механическое препятствие для закрытия голосовой щели. Он называл пахидермию гортани роковой болезнью для певца, так как считал, что такие изменения приводят к чрезмерному напряжению мышц гортани и присоединению изменений в самом мышечном аппарате, что затрудняет тонкое его функционирование.

Некоторые авторы выделяют ПГ как отдельную форму хронического ларингита [Крюков А.И., 2014]. Другие относят ПГ к хроническому гиперпластическому ларингиту (ХГЛ). И.Д. Шляга, П.А. Тимошенко, В.И. Садовский (1995) разработали клинико-анатомическую классификацию, удобную для практической деятельности врача. В ее основу положены следующие признаки: характер, распространенность патологического процесса, преимущественная локализация, наличие сопутствующих заболеваний [Шляга И.Д., 1995; Пальчун В.Т., 1997;

Солдатов И.Б., 2000]. По данной классификации, ПГ относится к неспецифическому ограниченному гиперпластическому ларингиту с дискератозом.

Согласно классификации ВОЗ (2003), к облигатному предраку гортани относят хронический гиперпластический ларингит, лейкоплакию, лейкокератоз и пахидермию. Так как с морфологической точки зрения пахидермия гортани и лейкоплакия - это единый процесс, основу которого составляет усиленная пролиферация многослойного плоского эпителия, ряд авторов объединяют эти понятия как общий патологический процесс - дискератозы. [Барсук В.П., 1989; Краевский Н.А., 1993]. Другие [Барадулина М.Г., 1980; Чумаков Ф.И., 1981] считают эти процессы самостоятельными. В связи с этим представляет большие трудности выявление частоты встречаемости и малигнизации пахидермии и лейкоплакии в самостоятельном варианте. По мнению Menzel, пахидермия межчерпаловидной области является особым видом дискератоза гортани и назвал её «десквамативным паракератозом гортани» [цит. по Мирошниковой Л.С., 1982]. Такого же мнения придерживаются многие другие зарубежные авторы, которые рассматривают типичную ПГ как исключительно изолированное плотное утолщение эпителия межчерпаловидной области нередко с формированием очагов кератоза и настолько ригидное, что оно препятствует полному смыканию голосовых складок при фонации [Schwartz L., 1965; Kleinsasser O., 1968].

На долю ХЛ приходится 8,4-10% всей патологии ЛОР-органов [Крюков А.И., 2014]. Большинство авторов считают, что это заболевание встречается чаще у лиц мужского пола [Барсук В.П., 1975; Мирошникова Л.С., 1982; Пальчун В.Т., 1997; Солдатов И.Б., 2000]. В связи с объединением многими авторами разных изменений эпителия гортани в группу дискератозов невозможно достоверно установить частоту пахидермии гортани [цит. по Мирошниковой Л.С., 1982]. Так, по данным И.Т. Шевченко (1965) и У.Одич (1995), среди предраковых заболеваний гортани пахидермия гортани составляет от 5 до 25% [цит. по Агаев И.Н., 2005]. По данным М.Г. Барадулиной (1980), пахидермия наблюдается в 2,8 % случаев, а озлокачивается – в 1,4 %; А.И. Пачес (2000) описывал возникновение рака на фоне пахидермии в 16,6 % случаев, в сроки от 1 года до 4 лет. Некоторые авторы

считают, что ПГ не следует рассматривать как предраковое состояние, так как развитие карциномы в данной области чрезвычайно редко [Погосов В.С., 1967; Kleinsasser O., 1968].

Несмотря на то, что ПГ как патологический процесс известна более ста лет, долгое время этиология и патогенез её оставались неясными. Считается что патогенез этого воспаления многофакторный, и курение, злоупотребление алкоголем, вирусные и бактериальные инфекции, аллергия, хронический синусит, повышенная голосовая нагрузка могут лежать в основе этого процесса [Kotby M.N., 2010; Pearson J.P., 2011; Sethom A., 2012; Pendleton H., 2013].

В последние годы проводилось много исследований относительно роли регургитации желудочного содержимого в формировании хронического ларингита [Державина Н.А., 2012; Анготоева И.Б. с соавт., 2015; Rouev P., 2005; Hopkins C. 2006; Szczesniak M., 2010; Dymek A., 2012; Domeracka-Kołodziej A., 2014]. Это стало возможно с появлением технических устройств, способных измерять кислотность как в проксимальном и дистальном отделах пищевода, так и в гортаноглотке [DeMeester T.R., 1976; Dent J., 1980; Katz P.O., 1990; Hirschowitz B.I., 1991; Bumm R., 1992; Fiorucci S., 1992; Smit C.F., 1998; Ulualp S.O., 1999], а также использованием гибких устройств визуализации слизистой оболочки пищевода и полости гортани [Shaw G.Y., 1997]. Все большее число исследователей стали придавать особое значение роли гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в развитии патологических процессов в гортани [Бойкова Н.Э., 2006; Солдатский Ю.Л., 2006; Романенко С.Г., 2007; Завикторина Т.Г., 2008; Anze G.O., 1991; Khan A.M., 2006]. В клинической практике появился термин «задний ларингит» (ЗЛ). ЗЛ – это ограниченное воспаление, распространяющееся на межчерпаловидную область, и иногда слизистую оболочку пищевода, сопровождающееся такими симптомами как хронический кашель, охриплость, ощущение инородного тела в горле, отхаркивание, снижение голосовой выносливости, боль в горле и дисфагия [Koufman J.A., 2000; Hopkins C., 2006; Farrokhi F., 2007; Pearson J.P., 2010; Watson M.G., 2011].

Возможность регургитации содержимого желудочно-кишечного тракта в гортань была описана во многих работах [Urschel H., 1967; Kambic V., 1984; Barish C.F., 1985; el-Serag H.B., 1997; Jaspersen D., 2003; Vakil N., 2006], при этом в 16% случаев ларингеальные симптомы являлись единственными проявлениями ГЭРБ [Urschel H., 1967; Richter J.E., 2004]. По разным данным, патологический рефлюкс желудочного содержимого является причиной заднего ларингита до 80% случаев [Koufman J.A., 1991; Nostrant T.T., 2000; Eckley C.A., 2006].

J.A. Koufman (1991) провел обследование 197 пациентов с оториноларингологическими жалобами и подозрением на ГЭРБ с применением двойного суточного рН-мониторирования, при этом датчики кислотности устанавливались как в пищеводе, так и в гортаноглотке. В 30 % был обнаружен патологический заброс содержимого желудка в гортаноглотку, при этом в группе пациентов с ЗЛ частота ГЭРБ составляла 60%. В 1994 Koufman J.A. и Cummins M.M. для такого заброса впервые применили термин ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР), который принятый в 2002 году Американской Академией оториноларингологии и хирургии головы и шеи, который относился к внепищеводным клиническим проявлениям ГЭРБ [Koufman J.A., 2002; цит. по Wang L., 2010].

В одном из исследований выявлено, что среди всех пациентов, обратившихся за помощью в ЛОР-отделение, 4-10% предъявляли жалобы, связанные с ЛФР [Hopkins C., 2006].

Эпителий глотки и гортани более чувствителен к повреждающему действию желудочного секрета и менее защищен по сравнению с эпителием пищевода. Существует 4 физиологических барьера, защищающих верхние дыхательные пути от повреждающего действия рефлюкса: нижний пищеводный сфинктер, клиренс пищевода, тканевая резистентность пищевода, верхний пищеводный сфинктер. Кроме того, одним из наиболее важных защитных механизмов слизистой оболочки пищевода от повреждающего действия соляной кислоты является фермент - карбоангидраза, который катализирует гидратацию углекислого газа, приводя к образованию бикарбоната. В слизистой оболочке гортани определяется невысокий

уровень карбоангидразы; более того, этот фермент отсутствует в 64% образцов тканей, взятых у пациентов с ЛФР [Axford S.E., 2001; Johnston N., 2003; Orlando R.C., 2010]. В результате кислое содержимое желудка и пепсин, находясь в глотке и гортани, значительно дольше инактивируются. В связи с этим ГЭР, проникающий через верхний пищеводный сфинктер, никогда не будет считаться физиологическим, поэтому даже один эпизод снижения $\text{pH} < 4$ в гортаноглотке диагностируется как патологический [Шептулин А.А., 2005; Погосова И.Е., 2007; Солдатский Ю.Л., 2007; Issing W.J., 2001].

В 2004 году R.B. Williams с соавт. была разработана классификация гортанных проявлений ЛФР, по которой пахидермия межчерпаловидной области является крайней их степенью [Williams R.B. et al., 2004].

РН-мониторирование является золотым стандартом диагностики ЛФР [Johnson L.F., 1974; Koufman J.A., 2000]. Оно заключается в двойной пробе, при этом один из датчиков кислотности устанавливается в гортаноглотке, а другой в пищеводе. Исследование проводится в течение 24 часов [Johnson L.F., 1974]. На результаты исследования существенное влияние могут оказывать пищевые пристрастия пациентов, что в конце концов может приводить к неправильной постановке диагноза [Vázquez de la Iglesia F., 2007]. К тому же у многих пациентов с ПГ и сопутствующими гастроэзофагеальными жалобами нет никаких отклонений от нормы при выполнении таких проб, что ставит под сомнение специфичность рН-мониторирования. [Martins R.H., 2012].

Некоторые авторы отмечают, что существует путаница в использовании терминов ЛФР и ЗЛ. Зачастую их используют как синонимы, а пациентов с ЗЛ включают в исследования в группу пациентов с ЛФР и наоборот [Carrau R.L., 2004; Siupsinskiene N., 2007]. Другие наблюдали ЛФР у здоровых людей без ларингоскопических признаков ЗЛ [Belafsky P.C., 2001; Ylitalo R., 2001; Andersson O., 2006; Sun G., 2009].

В последние годы появляется большое количество работ, указывающих на то, что не следует преувеличивать как диагностическую роль суточного рН-мониторирования, так и значение ГЭРБ и ЛФР в развитии пахидермии гортани

[Pearson J.P., 2011; Kotby M.N., 2012; Jette M.E., 2014]. В 2012 году N.C. de Bortoli с соавт. опубликовали работу, в которой из 41 пациента с пахидермией гортани, у 25 (61%) диагноз ГЭРБ не подтвердился. В исследовании H.Pendleton (2013) лишь у 24% пациентов с ЗЛ зафиксирован ЛФР и ГЭРБ. К тому же некоторые авторы утверждают, что не существует метода, который бы однозначно демонстрировал причинно-следственную связь между развитием ларингита и наличием рефлюкса [Dimitrijević M., 2009; Silva C.E., 2015]. Akbayir N. С соавт. (2005) предположили, что причиной развития заднего ларингита может служить дистопия слизистой оболочки желудка, которая нередко обнаруживается в проксимальном отделе пищевода, однако при обследовании 36 пациентов с ЗЛ, такая дистопия была выявлена лишь у 5, а отклонения в значениях кислотности в гортаноглотке зафиксированы 45,4% случаев.

При проведении фиброэзофагогастроскопии 1130 пациентам по разным показаниям, Katsinelos P. с соавт. (2009) выявили признаки ГЭРБ у 254 (22,5%) пациентов. Из них лишь в 17,3% случаев (44 пациента) была выявлена патология гортани, а ПГ встречалась лишь в 6,2% (16 пациентов). Vavricka S.R. с соавт. (2007) провели сравнение частоты встречаемости ПГ в группе пациентов с ГЭРБ (132 пациента) и без неё (132 пациента) и не получили достоверных различий. Такие крупные исследования подвергают сомнению диагностическую специфичность ПГ, как симптома ГЭР.

Другие авторы предположили, что симптоматика ЗЛ может иметь сходства с механизмом возникновения таковой при синдроме раздраженного кишечника [Hungin A.P., 2003; Kotby M.N., 2010]. По их мнению, хотя причина функциональных расстройств и остаётся неясной, важную роль в их развитии может играть искажение корой головного мозга висцеральных афферентных сигналов, что по сути означает понижение порога чувствительности к афферентным нервным импульсам от внутренних органов или висцеральную гиперчувствительность [Richter J.E., 1986; Silverman D.H., 1996; Ringel Y., 2007; Kahrilas P.J., 2011; Pendleton H., 2013].

В 2013 году высказано предположение, что в развитии ЗЛ может играть роль наличие в крови антител к гонадотропину, содержание которого часто повышено в крови пациентов с дискинезией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако данное предположение не подтвердилось [Pendleton H., 2013].

Е. Eren с соавт. (2014) предположили, что определённую роль в формировании ПГ может играть аллергический ринит, однако по результатам своего исследования пришли к выводу, что прямой корреляции между гипертрофией слизистой оболочки межчерпаловидной области и аллергией нет.

S.S. Grigoryan с соавт. (2013) обнаружили вирус Эпштейн-Барр и микоплазменную инфекцию у 48,2% пациентов с ХЛ. По их данным, такие вирусно-бактериальные ассоциации встречаются при угнетении лейкоцитарной системы синтеза интерферона. Е.В. Хрусталёва (2005) выявила снижение синтеза иммуноглобулина А слизистой оболочки гортани при обследовании 32 больных ХГЛ.

Таким образом, до настоящего момента сохраняется много противоречий относительно этиопатогенетических факторов развития ПГ, роли гастроэзофагеального рефлюкса в развитии ХЛ и диагностической ценности современных методов обследования пациентов с ПГ.

1.2 Клинико-функциональное состояние гортани при пахидермии межчерпаловидной области

Самыми распространёнными симптомами ПГ являются охриплость, дисфагия, ощущение инородного тела в горле, хронический кашель, ночной ларингоспазм, оталгия. [Koufman J.A., 2000; Vaezi M.F., 2003; Milstein C.F., 2005]. По данным исследования, проведённого в 2013 году, ЗЛ может существенно снижать качество жизни. Так, среди 122 пациентов с ЗЛ, основной жалобой являлась охриплость; на втором месте по частоте - ощущение «кома в горле», а на третьем - кашель. При этом для женщин эти жалобы являлись в значительной степени более тягостными, нежели для мужчин [Pendleton H., 2013]. До 50% пациентов испытывают нарушения голоса при ПГ [Vaezi M.F. 2003]. Некоторые авторы отмечают, что

пациенты с ЗЛ имеют склонность к аффективным расстройствам, депрессиям и гневу [Siupsinskiene N., 2007; Elsenbruch S., 2008].

В настоящее время видеоларингостробоскопия является основным методом диагностики при ПГ, которая позволяет определить гиперемию, отёк и кератоз межчерпаловидной области [Qadeer M.A., 2005; Sataloff R.T., 2012]. Некоторые авторы отмечают такие функциональные расстройства, как аperiodичность слизистой волны голосовых складок, признаки мышечного напряжения голосовых мышц и гиперсокращения вестибулярных складок, которые и вызывают дисфонию у пациентов с ПГ [Ross J.A., 1998].

Изменение качества и акустических характеристик голоса можно определить при субъективной оценке речи пациента, а также при проведении компьютеризированного акустического анализа голоса. Так, J.A. Ross с соавт. (1998) зафиксировали усиленное скелетно-мышечное напряжение гортани, твердую атаку голоса и дисфонию разной степени выраженности при субъективной оценке качества голоса пациентов с ПГ. При оценке характеристик голоса авторы не выявили достоверных изменений в значениях частоты основного тона (F0), однако зафиксировали высокие уровни мерцания (shimmer) голоса. Аналогичные изменения акустических параметров у 16 пациентов с ЗЛ фиксировал D.G. Hanson (1997), отмечая что при субъективной оценке качества голоса они были не столь выраженными.

В последние годы не так много работ посвящено исследованию изменений качества голоса при ПГ, несмотря на широкую распространённость. Большинство исследований касается определения акустических показателей у пациентов с ГЭР, однако в тех же работах отмечается, что наличие или отсутствие ГЭР не определяет степень их отклонения от нормы при ПГ.

Так, Н. Oguz с соавт. (2007) проводили акустический анализ голоса 48 пациентам с симптомами ГЭР (25 имели патологические показатели рН-мониторирования, 23 - без отклонений от нормы), и сравнивал акустические показатели с группой из 64 добровольцев. Авторы наблюдали значительные изменения акустических показателей частоты основного тона (F0), дрожания

(Jitter) и мерцания (Shimmer) в обеих группах относительно группы контроля. Схожие результаты получили R.H. Martins с соавт. (2012), проводя исследование акустического анализа голоса у 57 пациентов с симптомами, характерными для ГЭР, из которых 11 имели ПГ и нормальные значения пробы суточного рН-мониторирования и 14 ПГ с патологическими значениями рН-пробы.

Pribuisiene R. с соавт. (2004) также зафиксировали достоверное увеличение значений дрожания и мерцания голоса у 108 пациентов с ГЭРБ, однако значение частоты основного тона практически не менялось относительно группы контроля.

Многие авторы утверждают, что корреляция между симптомами, находками в гортани и результатами суточного рН-мониторирования слаба [Bransky R.S., 2002; Merati A.L., 2005]. Не существует специфических ларингоскопических признаков, свидетельствовавших бы о наличии у пациента ЛФР [Campagnolo A.M., 2014].

1.3 Современные взгляды на лечение пахидермии гортани

Большинство исследований по лечению хронического ларингита посвящено консервативным методам, однако эффективность их на сегодняшний момент остаётся низкой. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) рассматриваются как стандарт лечения пациентов с ЛФР и ГЭРБ. Ю.Л. Солдатский с соавт. (2008) считают, что при невозможности 24-часового рН-мониторирования пищевода для выявления ГЭРБ и ЛФР, больным с хронической патологией гортани показано эмпирическое назначение антирефлюксной терапии и необходима разработка нормативных показателей, позволяющих с высокой степенью достоверности диагностировать наличие ЛФР. В клинической практике считается, что при наличии у пациента ЗЛ, необходимо применение пролонгированных и агрессивных форм ИПП [Hanson D.G., 1995; Mercer C.D., 1997; Wo J.M., 1997; Habermann W., 1999; Rodríguez-Téllez M., 2002; Ford C.N., 2005]. В крупном исследовании, проведённом D.J. Stein с соавт. (2013), при наблюдении за 40317 пациентами с ХЛ выявлено, что в лечении применяются такие препараты, как: ИПП (79%), интраназальные глюкокортикоиды (13%), антигистаминные препараты (4%),

другие препараты (17%). 17% пациентов выполняют голосовые упражнения, а 11% пациентов не проходят лечения по поводу ХЛ.

Так как ЛФР и ГЭРБ считаются наиболее частой причиной заднего ларингита и пахидермии гортани, для пациентов существует значительный риск гипердиагностики и неправильного назначения препаратов лечения ГЭРБ [Vakil N., 2006; Kotby M.N., 2010]. S. Monini с соавт. (2006) использовали ИПП в комбинации с препаратами интерферона в лечении ПГ *ex juvantibus*, и получили статистически достоверное уменьшение симптоматики относительно группы, где применялся только ИПП.

Наоборот, несколько плацебо-контролируемых исследований с мета-анализом не подтвердили терапевтическую эффективность ИПП [Steward D.L., 2004; Vaezi M.F., 2006; Wo J.M., 2006; Mastrorarde J.G., 2009; Shaheen N.J., 2011]. Другие исследования показали, что терапия ИПП более эффективна в группе пациентов с задним ларингитом и сопутствующей ГЭРБ [Qua C.S., 2007; Sinn D.H., 2008]. Мультицентровое исследование, включавшее 145 пациентов с задним ларингитом, не доказало эффективность эзомепрозола в дозировке 40 мг в течение 4 месяцев относительно плацебо [Vaezi M.F., 2006].

Зачастую ИПП назначают даже пациентам с симптомами, которые напрямую не связаны с кислотным рефлюксом [Barry D.W., 2010]. По данным S.M. Cohen (2013), до 42,6% пациентов с ПГ получают антирефлюксную и антисекреторную терапию с использованием ИПП, несмотря на их низкую эффективность. При наблюдении за качеством жизни 122 пациентов с ЗЛ в период с 2000 по 2008 гг., которые получали курсовую антирефлюксную терапию с использованием ИПП, у 63% не наступило положительной динамики в симптоматике [Pendleton H., 2013].

S.L. Thibeault с соавт. (2007) оценивали эффективность ИПП (рабепразол 40 мг) при ЛФР ассоциированной ПГ. У 25 пациентов выполняли биопсию слизистой оболочки межчерпаловидной области с определением уровней экспрессии генов медиаторов воспаления (интерлейкин-1а, -1b, -6, -8, сосудистый фактор роста эндотелия, фактор роста фибробластов-2, фактор некроза опухоли) при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. При сравнении уровней

экспрессии генов медиаторов воспаления в группах до и после 10-недельного курса приёма ИПП, статистически достоверной разницы выявлено не было.

Е.В. Демченко с соавт. (2013) применяет индукторы интерферона (циклоферон) в лечении вирус- и микопlasма-ассоциированных ХЛ, наблюдая лечебный эффект в 57,4% случаев. Григорян С.С. с соавт. (1990) предлагает применять циклоферон по схеме: 2,0 мл 12,5% раствора Циклоферона внутримышечно 1 раз в сутки на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е, 11-е, 14-е, 17-е, 20-е, 23-е сутки. Схема приёма или введения была разработана с учетом фаз гипореактивности препарата – периода, в течение которого снижена способность организма синтезировать интерферон.

В начале и середине 19-го столетия среди клиницистов-оториноларингологов существовало мнение, что консервативное лечение ПГ является неэффективным. Однако во всех источниках, описывающих хирургический способ удаления гипертрофированного участка слизистой оболочки, уделялось особое внимание прецизионности этого вмешательства ввиду высокого риска развития рубцового процесса [Заседателев Ф.Ф., 1908; Kleinsasser O., 1968; Kambic V., 1984]. Медиальная поверхность голосовых отростков черпаловидных хрящей, межчерпаловидная область и задняя поверхность подскладкового отдела являются наиболее чувствительными к повреждению зонами гортани [Benjamin B., 2008].

Травмирование межчерпаловидной области гортани ведёт к формированию язв, грануляций, которые вскоре превращаются в рубцы, фиксирующие черпаловидные хрящи и голосовые складки. Такие рубцы вызывают дисфонию, нарушение дыхания и иногда даже приводят к трахеостомии и хроническому канюленосительству. S.R. Bogdasarian и N.R. Olson (1980) разработали классификацию рубцов межчерпаловидной области в связи с частотой их возникновения после эндоларингеальных микрохирургических вмешательств и длительной эндотрахеальной интубации. [Bogdasarian R.S., 1980; Carrat X., 2000; Gardner G.M., 2000; Colton-House J., 2011].

В течение последних десятилетий, микроларингоскопическая техника с применением высококачественных инструментов и их профессиональное использование опытными хирургами сделали много для достижения хорошего

фонохирургического эффекта при лечении гиперпластических процессов и доброкачественных новообразований гортани [Bouchayer M., 1992; Кирасирова Е.А. с соавт., 2015]. Использование лазеров в фономикрохирургии было впервые описано более тридцати лет назад [цит. по Freche Ch., 1993]. В 1967 году Jako применил CO₂-лазер на гортани трупа, а в 1972 году Strong и Jako описали его применение в клинической практике на 12 пациентах [цит. по Abitbol J., 2003]. В качестве высокоэнергетического лазерного излучения при проведении операций на гортани широко используются CO₂-лазер (длина волны 10600 нм), Nd:YAG-лазер (длина волны 1060 нм), КТР-лазер (длина волны 532 нм) и аргоновый лазер (длина волны 488-514,5 нм) [Наседкин А.Н., 1997; Плужников М.С., 2001; Лапченко А.С., 2005; Давудов Х.Ш. с соавт. 2009; Wolfgang S., 2002; Abitbol J., 2003; Gandhi S., 2007]. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. Так, при использовании CO₂-лазера, излучение к тканям доставляется по жестким кронштейнам, что крайне неудобно при проведении хирургических ЛОР манипуляций в труднодоступных зонах, которой и является межчерпаловидная область. Nd:YAG-лазер может применяться контактно, но для достижения хирургического эффекта требуется очень высокая мощность излучения, при котором происходит значительное повреждение подлежащих и окружающих лазерную рану тканей до 4-7 мм, что крайне опасно ввиду высокой чувствительности межчерпаловидной области к повреждениям. Пропуская луч Nd:YAG-лазера через кристалл титанил-фосфата калия (КТР), получается КТР лазер с длиной волны 532 нм, который отличается термическим эффектом. Такой лазер очень удобен для достижения режущего эффекта. Аргоновый лазер также является контактным, и используется для коагуляции пигментированной ткани, так как хорошо ей поглощается. Такой лазер имеет выраженный коагулирующий и слабый режущий эффекты [Abitbol J., 2003; Remacle M., 2010].

В настоящее время, широкое распространение в медицине получили полупроводниковые лазеры с длиной волны в диапазоне от 800 до 1060 нм [Рябова М.А., 2008; Карпищенко С.А. с соавт., 2014; Шумилова Н.А. с соавт., 2014]. Такое излучение хорошо поглощается гемоглобином и названо

«гемоглобинпоглощаемое» [Рябова М.А., 2008; Kohler D. et al., 2010]. Лазерное излучение с длиной волны 0,8–1,06 мкм практически не поглощается кварцем и может без потерь проводиться по стекловолокну. Световод может быть легко введен во все труднодоступные зоны ЛОР - органов [Карпищенко С.А. с соавт., 2014].

Резюме к главе 1

На основании проведенного обзора литературы можно сделать вывод о том, что в настоящее время основной теорией развития ПГ является «рефлюксная», несмотря на то, что методы регистрации регургитации желудочного содержимого остаются несовершенными. Распространённость такой теории, которая рассматривает ПГ как экстраэзофагеальное проявление ГЭР привело к тому, что лечение сводится к назначению консервативной терапии, направленной на его купирование. Анализ литературы показал, что такой подход является эффективным не более чем в 60%. Такое состояние вопроса в лечении ПГ не является удовлетворительным и требует разработки новых дифференциально-диагностических подходов к лечению данной патологии.

Несколько исследований в своих результатах указывали на то, что купирование ГЭР, зарегистрированное объективно, не приводит к регрессу гиперплазии слизистой оболочки межчерпаловидной области гортани [Steward D.L., 2004; Vaezi M.F., 2006; Wo J.M., 2006; Mastronarde J.G., 2009; Shaheen N.J., 2011]. Но в то же время, такие ларингоскопические признаки как пастозность, отёк, гиперемия слизистой оболочки межчерпаловидной области легко поддаются регрессу на фоне проводимой антирефлюксной терапии [Monini S et al., 2006; Qua C.S., 2007; Sinn D.H., 2008]. Обобщая данные литературы, мы пришли к выводу, что в определённый момент в своём развитии, ПГ теряет способность к обратному развитию. Остаётся невыясненным, существуют ли дифференциально-диагностические критерии, позволяющие выявить этот момент и определить оптимальную тактику лечения таких пациентов.

Другим актуальным вопросом остаётся способ хирургического воздействия на слизистую оболочку межчерпаловидной области. С одной стороны, она не имеет такого сложного слоистого строения в данной области, в отличие от голосовых складок, и её повреждение не приводит выраженным нарушениям голоса. С другой стороны, эта зона крайне опасна для хирурга с точки зрения вероятности развития стеноза гортани, и выбор оптимальной методики хирургического воздействия также является актуальным вопросом.

Проведя анализ современной литературы в поиске эффективного способа прецизионного воздействия на слизистую оболочку межчерпаловидной области мы не обнаружили результатов исследований, относительно эффективности и безопасности применения диодных лазеров (длина волны 980 нм) в лечении ПГ, несмотря на их неоспоримые достоинства в виде точности воздействия, удобство хирургического доступа при контактной методике.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения данной работы.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Общая характеристика пациентов

Исследование было выполнено в период с 2013 по 2016 гг. на базе ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» и клиники ООО «ЛОР-клиника профессора Иванченко Г.Ф.».

Диагноз пахидермии гортани устанавливался на основании осмотра ЛОР органов и данных ларингоскопии. После установки диагноза всех пациентов направляли на консультацию к гастроэнтерологу либо для исключения ГЭР, либо для прохождения курса лечения по поводу данного заболевания и введения пациента в состояние ремиссии. В соответствии с целью и задачами в настоящее исследование были включены 110 пациентов с ПГ, для которых лечение по поводу ГЭР не принесло достаточного эффекта, либо пациенты, у которых патология ЖКТ не была выявлена.

Критерии включения пациентов в исследование:

А) Жалобы пациентов на ощущение инородного тела в горле, поперхивание, охриплость. Для вокалистов учитывали более «тонкие» жалобы, включавшие сужение диапазона, детонацию голоса, снижение голосовой выносливости.

Б) Изолированная гипертрофия слизистой оболочки межчерпаловидной области гортани при лариноскопии.

В) Заключение гастроэнтеролога об отсутствии признаков ГЭР, либо о том, что пациент находится в стадии ремиссии по поводу данного заболевания.

Общими критериями включения в исследование послужили полученное от пациента информированное согласие, а также возможность проводить исследование и лечение пациента в стационарных и амбулаторных условиях.

Критерии исключения пациентов из исследования:

А) Острые заболевания ЛОР-органов.

Б) Наличие сопутствующих заболеваний гортани (парезы и параличи, новообразования голосовых складок).

По гендерному признаку в исследовании участвовало 59 (53,6%) мужчин и 51 (46,4%) женщина. Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

	Возрастные группы					
	До 20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	Более 60 лет
Абсолютное число	5	21	20	15	33	16
% больных	4,5	19	18	13,5	30	12

Среди всех пациентов 12 (10,9%) являлись профессионалами голоса, 76 (69,1%) представителями интеллектуального труда с повышенными требованиями к качеству голоса и 22 (20%) пациентов с невысокими требованиями к качеству голоса. Распределение пациентов по требованиям к качеству голоса представлены на рисунке 1.

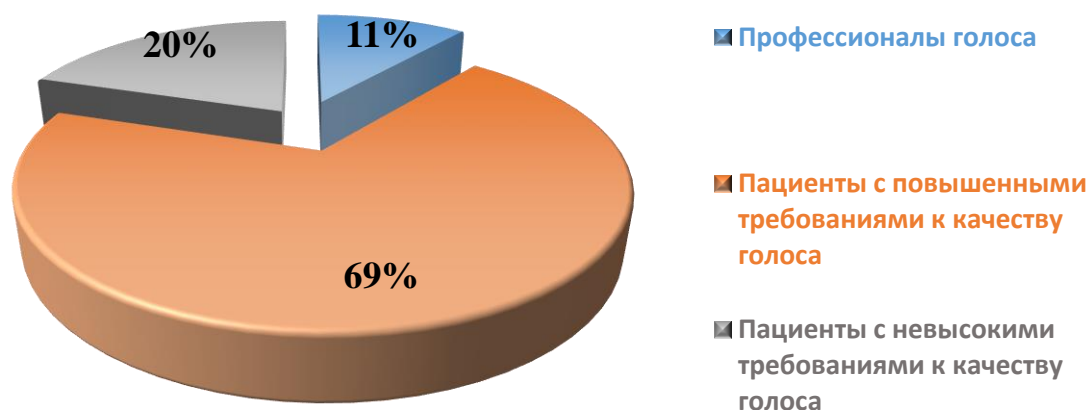


Рис. 1. Распределение пациентов по требованиям к качеству голоса.

На основании характера ларингоскопических проявлений все пациенты были разделены на 2 группы по степени гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области. Кроме того, обращали внимание на цвет, прозрачность эпителия и рельеф слизистой оболочки. Степень гипертрофии

оценивали путём деления внутренней поверхности черпаловидных хрящей на 2 равных участка. Если пахидермия не выходила за пределы середины черпаловидного хряща, то мы относили её к 1 степени. При 2 степени гипертрофии пахидермия распространялась за пределы середины черпаловидного хряща с распространением на всю межчерпаловидную область (рис.2).

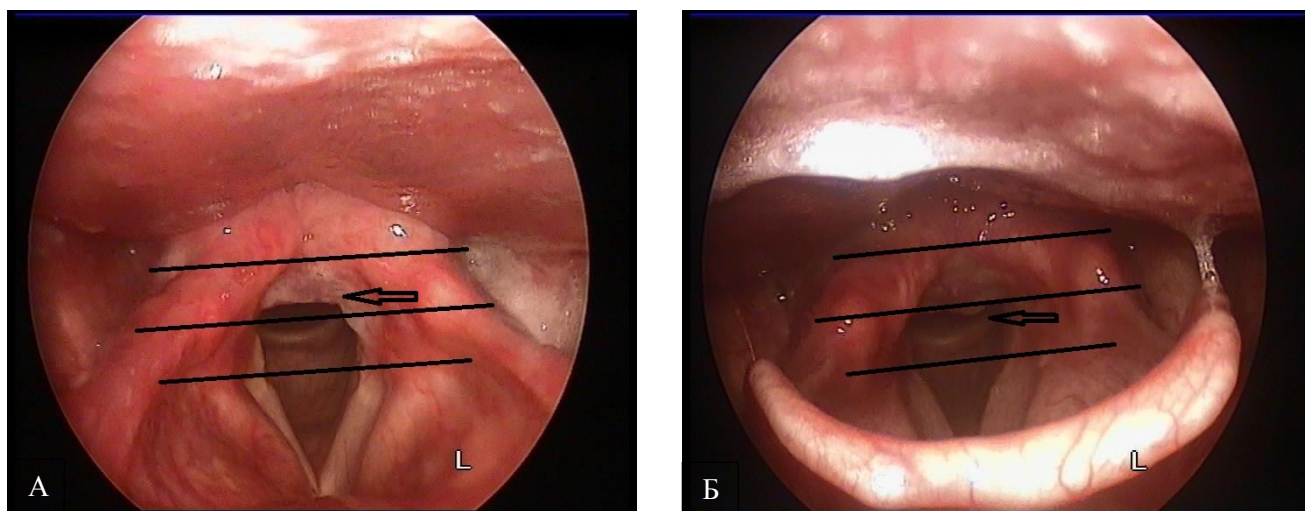


Рис. 2. Принцип деления ПГ на 2 степени гипертрофии слизистой оболочки: А – гипертрофия 1 степени; Б – гипертрофия 2 степени.

В нашем исследовании в 1 группу вошло 53 (48,2%) пациента с ПГ с 1 степенью гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области, которая характеризовалась валикообразной гипертрофией слизистой оболочки межчерпаловидной области с ровной поверхностью без признаков гиперкератоза. Во вторую группу вошло 57 (51,8%) пациентов со 2 степенью гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области, включавшей бугристое утолщение слизистой оболочки межчерпаловидной области с признаками гиперкератоза (рис.3).



Рис.3. Распределение пациентов по группам исследования.

1 группу составили 23 (43,4%) женщины и 30 (56,6%) мужчин. Среди них 8 (15,1%) являлись профессионалами голоса, 34 (64,1%) предъявляли повышенные требования к качеству голоса, и 11 (20,8%) предъявляли невысокие требования к качеству голоса. Средний возраст пациентов составлял $46,7 \pm 16,7$ года ($M = 48$ лет).

2 группу составили 28 (49,1%) женщин и 29 (50,9%) мужчин. Среди них 4 (7%) были профессионалами голоса, 42 (73,7%) предъявляли повышенные требования к качеству голоса, 11 (19,3%) предъявляли невысокие требования к качеству голоса. Средний возраст пациентов составлял $45 \pm 12,2$ лет ($M = 49$ лет).

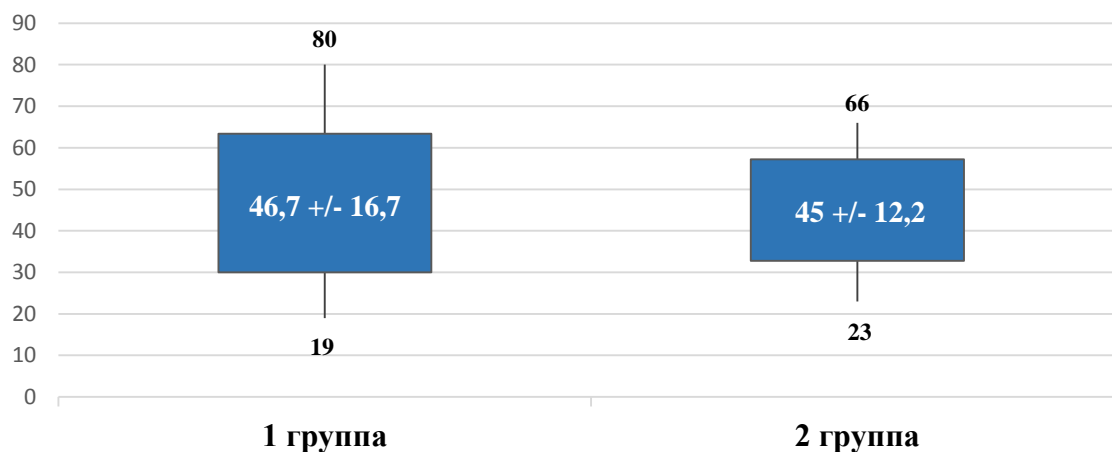


Рис.4. Средний возраст пациентов в группах.

При анализе сопутствующей патологии, патология ЖКТ в анамнезе выявлена у 99 пациентов (90%) и была представлена ГЭРБ, хроническим гастритом, хроническим гастроуденитом, язвенной болезнью желудка и 12-ти перстной кишки, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Патология сердечно-сосудистой системы была выявлена у 19 пациентов (17%) и была представлена ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, варикозной болезнью нижних конечностей. Патология органов дыхания диагностирована у 8 пациентов (7%) и была представлена хроническим бронхитом. Среди патологии эндокринной патологии у 2 пациентов (2%) встречался сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации, у 3 пациентов (3%) узловой зоб. Заболевания опорно-двигательного аппарата и мочеполовой системы были установлены у 5 (5%) и 6 (5%) пациентов соответственно (таб. 2).

Таблица 2.

Сопутствующая патология в группах

	Патология ЖКТ	Патология ССС	Патология органов дыхания	Патология эндокринной системы	Патология опорно-двигательного аппарата	Патология мочеполовой системы
1 группа	83% (n=44)	17% (n=9)	8% (n=4)	4% (n=2)	8% (n=4)	4% (n=2)
2 группа	96% (n=55)	18% (n=10)	7% (n=4)	5% (n=3)	2% (n=1)	7% (n=4)

В связи с тем, что 90% пациентов прошли лечение по поводу сопутствующей патологии ЖКТ и находились под наблюдением гастроэнтеролога, на момент настоящего исследования все пациенты соблюдали режим питания.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Жалобы и анамнез

Исследование начинали с выявления жалоб больных. Выясняли вероятные причины этих нарушений, характер работы пациента, наличие сопутствующих заболеваний и вредных привычек, режим питания. Особое внимание уделялось изучению голосовой функции, при этом пациента просили субъективно оценить качество своего голоса и последствия нарушения голоса в повседневной, социальной и профессиональной сферах жизни. Пациента сначала просили оценить качество собственного голоса (Vo) в баллах от 0 до 100, а затем указать значение снижения качества голоса в жизни и профессиональной деятельности (Дис). При этом, чем больше баллов выставлял пациент, тем ниже было качество голоса и более значимым было это снижение для пациента (30/100 = граница от слабого до умеренного; 50/100 = погранично от умеренных до тяжелых). Несмотря на субъективность, собственная оценка пациента имеет большое значение в клинической практике.

2.2.2 Стандартный оториноларингологический осмотр

Стандартный оториноларингологический осмотр включал в себя риноскопию, фарингоскопию, отоскопию. Задняя риноскопия и ларингоскопия, как правило, не проводились, так как в план дальнейшего обследования обязательно включались микроэндоскопические методы исследования.

2.2.3 Видеоларингостробоскопия

Всем пациентам проводилась ригидная эндоскопия гортани, которую выполняли при помощи телеларингофарингоскопа «Hopkins» 8706 SA – 70° фирмы Karl Storz, ксеноновым осветителем GH Heinemann (рис. 5).

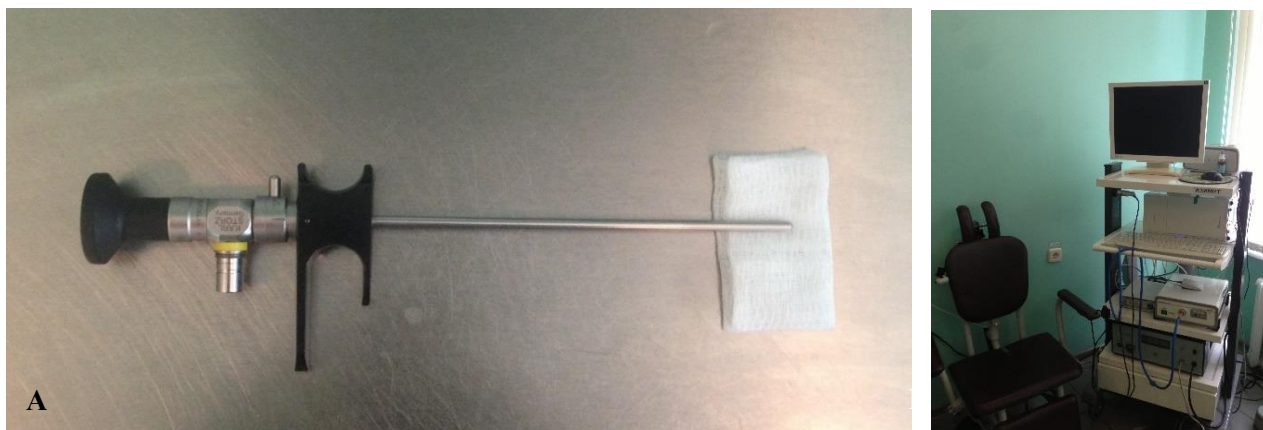


Рис. 5. А - Видеоларингоскоп Karl Storz «Hopkins» 8706 СА – 70°; Б - эндовидеокамера, сопряженная с персональным компьютером.

Так же проводилась фиброларингоскопия с помощью фиброназоларингоскопа фирмы Olympus.

При помощи ларингостробоскопа Bruel and Kjaer всем пациентам выполнялась ларингостробоскопия. Для оценки характера вибрации голосовых складок использовали следующие параметры:

- Наличие или отсутствие фонаторных колебаний голосовых складок;
- Равномерность и синхронность колебаний по амплитуде и частоте;
- Особенность смыкания (частичное либо полное);
- Форму голосовой щели при фонации (в виде узкой полоски, овала, треугольника и т.д.);
- Наличие или отсутствие смещения слизистой оболочки по свободному краю голосовых складок;

Производилась видео и фото архивация данных с помощью видеоэндокamеры фирмы KARL STORZ с компактной архивирующей 65 системой «AIDA DVD M», сопряженной с персональным компьютером Intel(R) Celeron(R) CPU 560 @ 2.13 GHz, изображение выводили на экран монитора и производили видеозапись.

2.2.4 Непрямая микроларингоскопия

Всем пациентам выполняли непрямую микроларингоскопию при помощи гортанного зеркала и хирургического микроскопа OPMI Pico Carl Zeiss. Во время микроларингоскопии выполняли тщательный осмотр всех внутренних анатомических структур гортани: надгортанника, черпалонадгортанных складок, вестибулярных и голосовых складок, передней комиссуры, черпаловидных хрящей, межчерпаловидной области и подскладочного отдела гортани. Оценивалось состояние соседних с гортанью отделов – грушевидных синусов, валлекул, входа в пищевод. Особое внимание уделялось форме, подвижности и тону голосовых складок, состоянию слизистой оболочки гортани, цвету и сосудистому рисунку, наличию воспалительных изменений.

2.2.5 Аэродинамический анализ

Аэродинамический анализ воспроизведения голоса включал в себя измерение потока и давления воздуха и их связь во время фонации путём определения среднего значения объёмной скорости воздушного потока при фонации - коэффициента фонации (КФ). Несмотря на то, что значение КФ значительно варьирует у здоровых людей, а диапазон нормальных значений широко пересекается с диапазоном значений при дисфонии, измерение КФ до и после хирургического вмешательства является способом оценки терапевтического эффекта.

Проводилось измерение максимального времени фонации (МВФ), для чего пациенту требовалось совершить глубокий вдох и как можно дольше фонировать звук /a/ на спонтанном выдохе с комфортной высотой и громкостью. Измерение МВФ проводилось трижды, при этом для сравнения выбирали самый длинный отрезок. Затем при помощи ручного спирометра определялась жизненная ёмкость лёгких (ЖЁЛ) – максимальный объём воздуха, получаемый при полном выдохе после глубокого вдоха.

Среднее значение объёмной скорости воздушного потока при фонации $KФ = \frac{ЖЁЛ (мл)}{МВФ (сек)}$.

2.2.6 Субъективный метод анализа качества голоса (GRBAS)

Субъективная оценка голоса проводилась согласно стандартному алгоритму до и после лечения. Для этого использовалась упрощённая шкала GRB (в англоязычных странах) схожая с таковой RBH (в германоязычных странах), в которой оценивается степень дисфонии (G – grade of disfonia), грубость (R – rough), охриплость (B – breathiness) голоса в баллах от 0 до 3. Градация производилась на основании разговорной речи и чтения короткого текста.

Таким образом для трактовки результатов использовалась четырехбальная система оценки с четырьмя вариантами ответов (0 = норма или отсутствие отклонения, 1 = небольшое отклонение, 2 = умеренное отклонение, 3 = большое отклонение).

2.2.7 Компьютерный акустический анализ голоса

Для получения точных численных значений параметров голоса использовалась фонетография. Исследование проводилось с соблюдением рекомендаций Союза Европейских Фониатров. Для записи голосов пациентов использовался измеритель шума Sound Level Meter (ATMOS, Германия), который имеет встроенный микрофон, позволяющий регистрировать уровень шумовых эффектов в помещении. Микрофон находился на расстоянии 30 см от говорящего. Обычный окружающий шум не превышал 40 дБ. Исследование проводилось в звукоизолированном помещении, оборудованном персональным компьютером с установленной в него программой LingWaves (Heinemann Medizintechnik). Данная программа позволила исследовать разговорный профиль и определить основные акустические характеристики голоса, такие как частота основного тона (F_0 , Гц), время максимальной фонации (Maximal Phonation Time, MPT, в сек.), пертурбация основного тона (Jitter, в %), максимальная (F_{max}) и минимальная (F_{min}) частота голоса и разница между ними, т.е. частотный диапазон (F_{delta} в Гц), максимальная (SPL_{max}) и минимальная (SPL_{min}) сила голоса и разница между ними (SPL_{delta} , в дБ). В качестве объективного критерия для отражения основных показателей свойств голоса использовался индекс тяжести дисфонии (Dysphonia

Severity Index, DSI (ИТД). Он основан на взвешенном сочетании отобранных измеряемых вышеперечисленных параметров и рассчитывается автоматически. В среднем DSI достигается от +5 при нормальном голосе до -5 при сильной дисфонии. Чем хуже качество голоса пациента, тем более негативным становится DSI (таб.3).

Таблица 3.

Классификация DSI в системе LingWaves

Группа	Диапазон значений DSI	Описание
0	< -2	Тяжелая стойкая афония: голос отсутствует, фонация невозможна
1	от -1,9 до +0,3	Постоянная дисфония: единичные периоды фонации, возможны периоды афонии
2	от +0,4 до +2,2	Умеренная дисфония: голосообразование возможно, однако отмечаются частые периоды дисфонии
3	от +2,3 до +3,3	Дисфония лёгкой/средней степени: нечастые периоды нарушения фонации или лёгкая постоянная дисфония
4	от +3,4 до +4,3	Лёгкая дисфония: единичные кратковременные эпизоды дисфонии
5	>4,4	Дисфонии нет

2.2.8 Морфологическое исследование

Всем пациентам в обязательном порядке проводили биопсию слизистой оболочки межчерпаловидной области гортани. Методика являлась стандартной: выполняли под местной анестезией 10% раствором лидокаина при непрямой микроларингоскопии либо под контролем видеоларингоскопа. Материал для гистологического исследования забирали с помощью гортанных микрощипцов с участков изменённой слизистой оболочки межчерпаловидной области гортани (рис. 6). При высоком глоточном рефлексе выполняли фиброларингоскопию. Фрагменты ткани гортани, полученные при биопсии, фиксировали в 10% растворе

нейтрального формалина в течение 24 часов, затем по стандартной методике заливали в парафин. Срезы толщиной 5 микрон окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон. Оценку результатов проводилаи на микроскопе «Axioskop 40», фирмы Carl Zeiss.

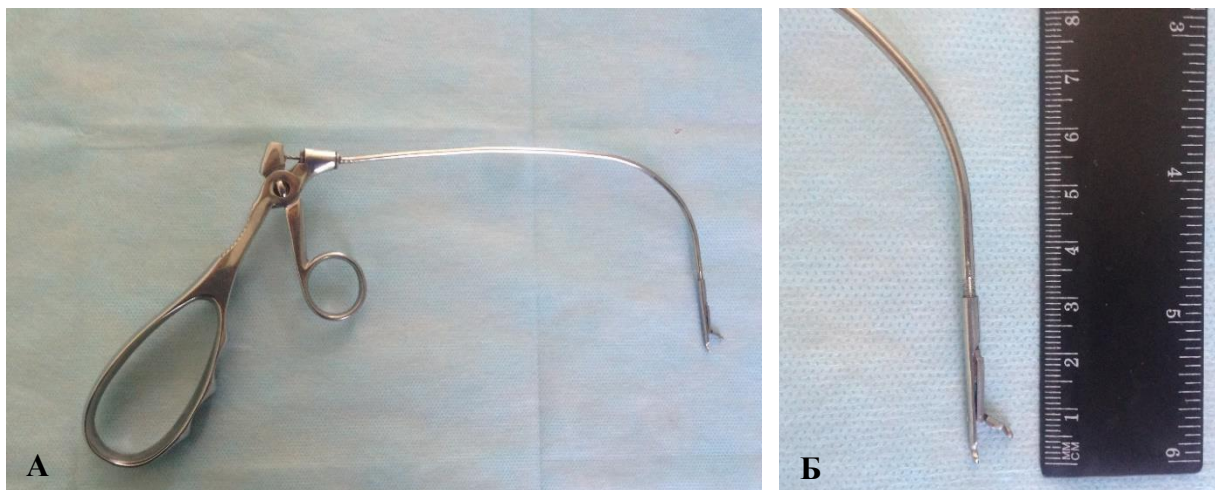


Рис. 6 (А,Б). Гортанные микрощипцы, использовавшиеся для выполнения биопсии изменённой слизистой оболочки гортани.

2.2.9 Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) представляет собой метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление в них искомым веществ и основанный на обработке срезов маркированными специфическими антителами к выявляемому веществу, которое в данной ситуации служит антигеном.

Ki-67 – это антиген, являющийся наиболее распространенным маркером пролиферации, который предположительно относят к регуляторным белкам, поскольку его появление совпадает с моментом вступления клетки в митотический цикл.

Иммуногистохимическое исследование выполняли на иммуногистостейнере «Вентана» (ROSH) с использованием универсальной поливалентной системы визуализации с DAB-хромогеном «ultraView», Вентана, США; антител к Ki-67

(клон MM1), Leica, Великобритания. Оценку результатов проводили на микроскопе «Axioskop 40», фирмы Carl Zeiss.

2.2.10 Статистическая обработка данных

При проведении статистического анализа при правильном распределении значений ряда данных мы использовали критерий Стьюдента (t) с уровнем значимости (p), равным 0,05, обеспечивающим вероятность ошибки $p < 0,05$. Для выявления связи между показателями применяли различные методики корреляционного анализа. Все расчеты производились с помощью статистических программ MS Excel, SPSS 17.0.

Глава 3. Клинико-функциональное состояние гортани при пахидермии межчерпаловидной области

3.1 Анализ жалоб, анамнестических данных и результаты общего оториноларингологического осмотра

Сопутствующая патология ЛОР-органов была выявлена у 65,3% (51 пациент). Выявленная в процессе сбора анамнеза и общего оториноларингологического осмотра патология представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Сопутствующая патология ЛОР-органов

Патология	Количество случаев	
	1 группа	2 группа
Хронический тонзиллит	12 (23%)	18 (32%)
Хронический ринит	12 (23%)	14 (25%)
Искривление перегородки носа	10 (19%)	7 (12%)
Хронический риносинусит	5 (9%)	6 (11%)

На основании опроса и анкетирования пациентов, нами был проведён анализ жалоб пациентов. Так, в 1 группе, основными жалобами являлись проявления дискомфорта в области глотки, такие как: ощущение «кома» в горле, покашливание, ощущение стекания слизи, першение. У пациентов 2 группы доминировали жалобы, связанные с ухудшением качества и характеристик голоса, снижением голосовой выносливости. Распределение жалоб по частоте в группах представлено на рисунке 7.

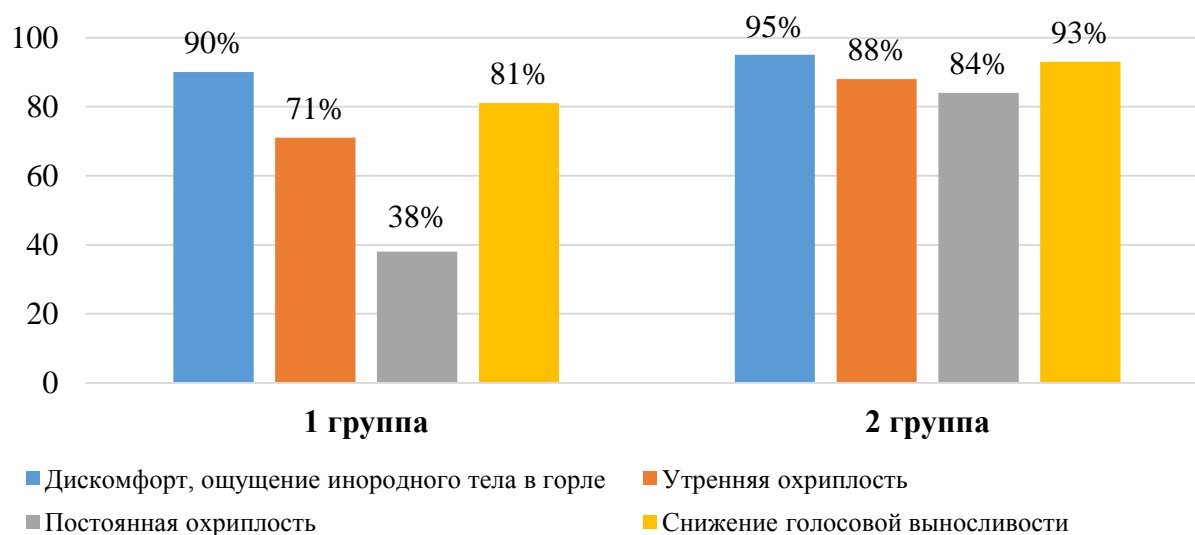


Рис.7. Распределение жалоб по частоте в группах.

Длительность заболевания у пациентов 1 группы была существенно ниже, чем у пациентов 2 группы, о чем свидетельствуют данные, представленные в таблице 5.

Таблица 5.

Данные о длительности заболевания в 1 и 2 группах

	1 группа		2 группа	
	n	%	n	%
До 1 месяца	0	0	0	0
До 3 месяцев	13	25	0	0
До 6 месяцев	31	59	8	14
До 1 года	9	17	12	21
До 2 лет	0	0	22	39
Более 2 лет	0	0	15	26

Все пациенты 1 группы отмечали появление симптомов заболевания в сроки до 12 месяцев. Длительность заболевания у большинства пациентов 2 группы составляла более 1 года (рис.8).

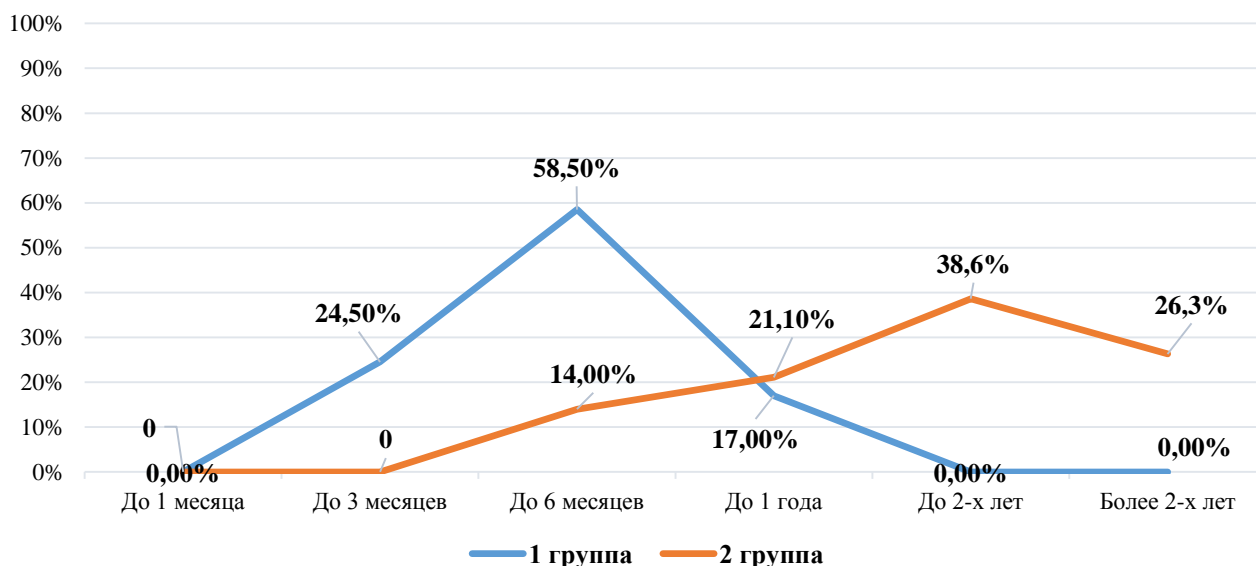
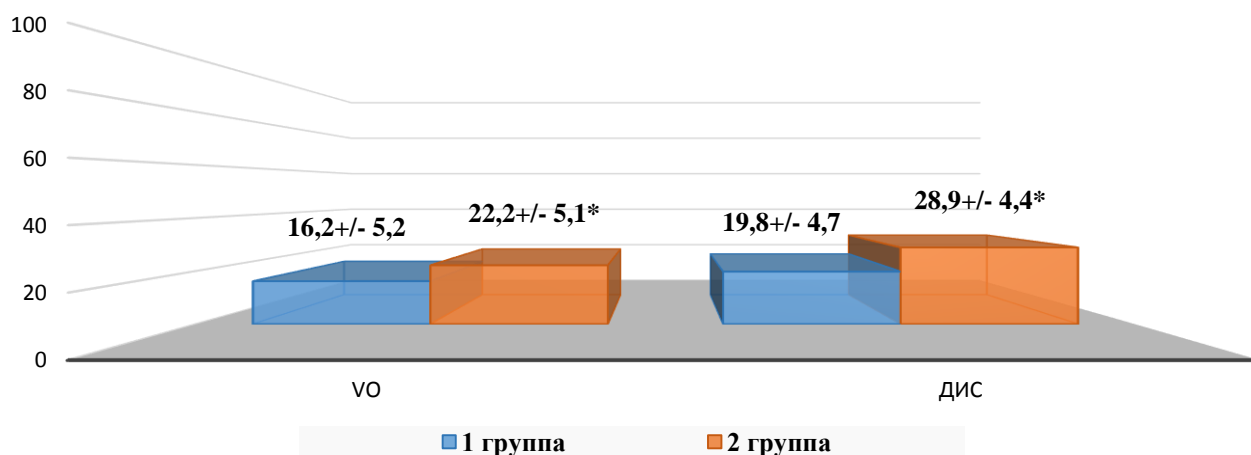


Рис.8. Длительность симптомов ПГ в группах.

При субъективной оценке качества собственного голоса, у пациентов 2 группы отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение средних значений Vo и Дис относительно пациентов 1 группы. Средние значения Vo и Дис в группах представлены на рисунке 9.



$p < 0,05$ – достоверность различий установлена по отношению к 1 группе аналогичного периода наблюдения.

Рис.9. Результаты субъективной оценки качества голоса пациентами в группах в баллах от 0 до 100.

3.2 Анализ данных непрямой микроларингоскопии, видеоларингостробоскопии

При выполнении непрямой микроларингоскопии у всех пациентов обеих групп отмечалось сохранение подвижности хрящей гортани, голосовых складок. Ни у одного из пациентов не было выявлено органической патологии, локализованной в области голосовых и вестибулярных складок, подскладкового пространства. Обращала на себя внимание гиперемия и пастозность слизистой оболочки задних отделов голосовых и вестибулярных складок, сочетавшаяся с гипертрофией слизистой оболочки межчерпаловидной области. У всех пациентов 2 группы можно было визуально определить наличие гиперкератоза в межчерпаловидной области белого цвета с «матовой» бугристой поверхностью, в то время как у пациентов 1 группы поверхность пахидермии оставалась гладкой и блестящей (рис. 10-11).

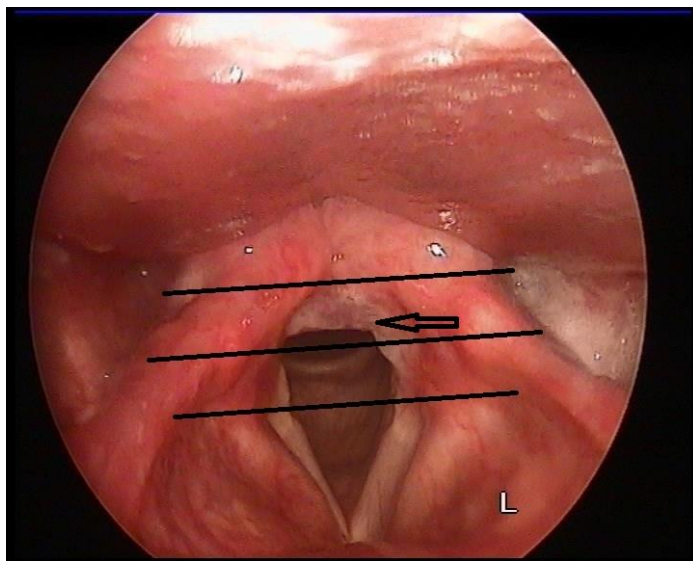


Рис.10. Пациентка В., 52 года. 1 степень гипертрофии слизистой оболочки при ПГ. Пример ларингоскопической картины пациента 1 группы.

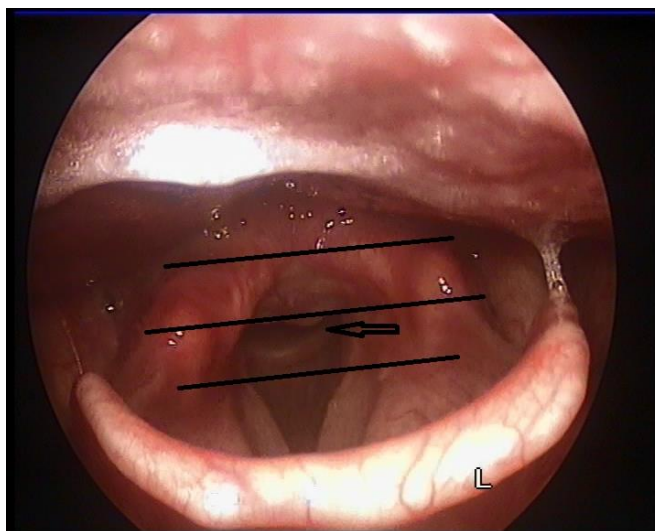


Рис.11. Пациент Г., 52 года. 2 степень гипертрофии слизистой оболочки пр ПГ. Пример ларингоскопической картины пациента 2 группы.

Анализ данных видеоларингостробоскопии показал, что гипертрофия слизистой оболочки межчерпаловидной области может приводить к неполному смыканию голосовых складок при фонации. Так, среди пациентов 1 группы неполное закрытие голосовой щели при фонации отмечалось у 49,1% пациентов (n=26). Во 2 группе неполное закрытие голосовой щели при фонации встречалось в 91,2% случаев (n=52). Характеристика стробоскопических феноменов в группах представлена в таблице 6.

Таблица 6.

Стробоскопические феномены, наблюдаемые у пациентов в группах

	1 группа	2 группа
Симметричность колебаний	Полная	Полная
Регулярность	Полная	Полная
Закрытие голосовой щели	Неполное в 47,6% (n=26)	Неполное в 91,2% (n=52)
Амплитуда колебаний	Снижена в задней трети в 52,8% (n=28)	Снижена в задней трети в 100% (n=57)
«Слизистая волна» в задней трети голосовых складок	Отсутствует или снижена в 50,9% (n=27)	Отсутствует или снижена в 100% (n=57)

Вариантами формы голосовой щели при её неполном закрытии при фонации являются: линейная, треугольная и в форме овала. В 1 группе при неполном смыкании голосовых складок во всех случаях отмечалась голосовая щель в виде треугольника в заднем отделе (рис.12). Во 2 группе при неполном смыкании голосовых складок во всех случаях также отмечалась голосовая щель в виде треугольника, однако в 10,5% случаев (n=6) треугольник выходил за пределы задней трети голосовых складок (рис.13).

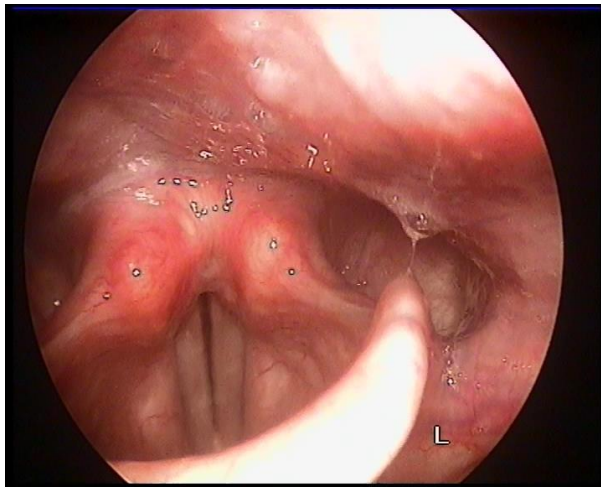


Рис.12. Пациент М., 54 года. Пример голосовой щели в виде треугольника в заднем отделе при фонации.

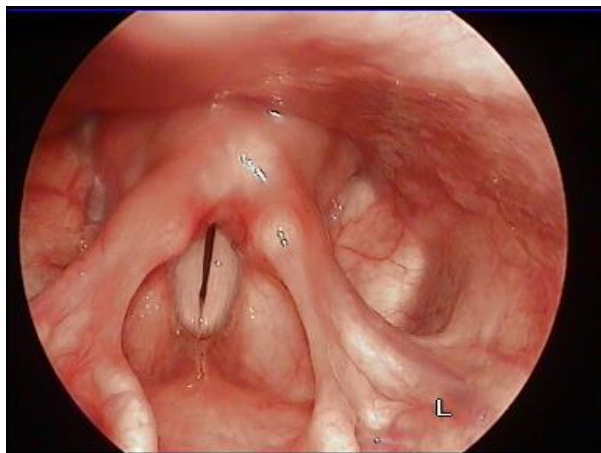


Рис.13. Пациентка С., 53 года. Пример голосовой щели при фонации в виде треугольника по всей длине.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что степень гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области напрямую коррелирует со степенью несмыкания голосовых складок при фонации. При этом, гипертрофия слизистой оболочки 1 степени может не вызывать неполное смыкание голосовых складок при фонации, по-видимому за счет компенсаторных механизмов нервно-мышечного аппарата гортани. Так, среди пациентов 1 группы 52,8% (n=28) имели линейную формы голосовой щели при фонации, что является нормой (рис.14).

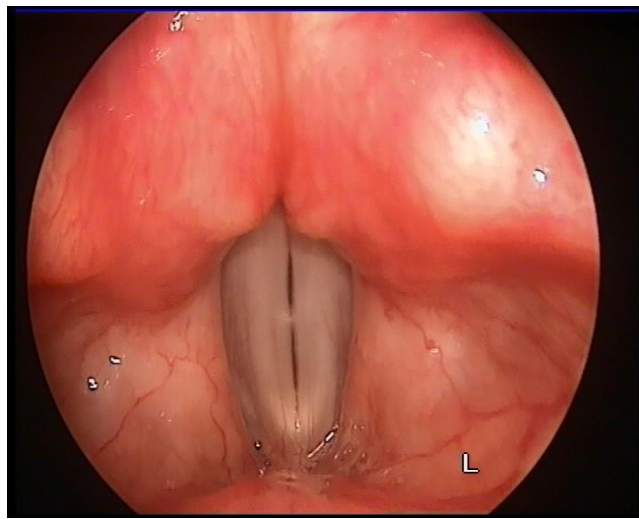
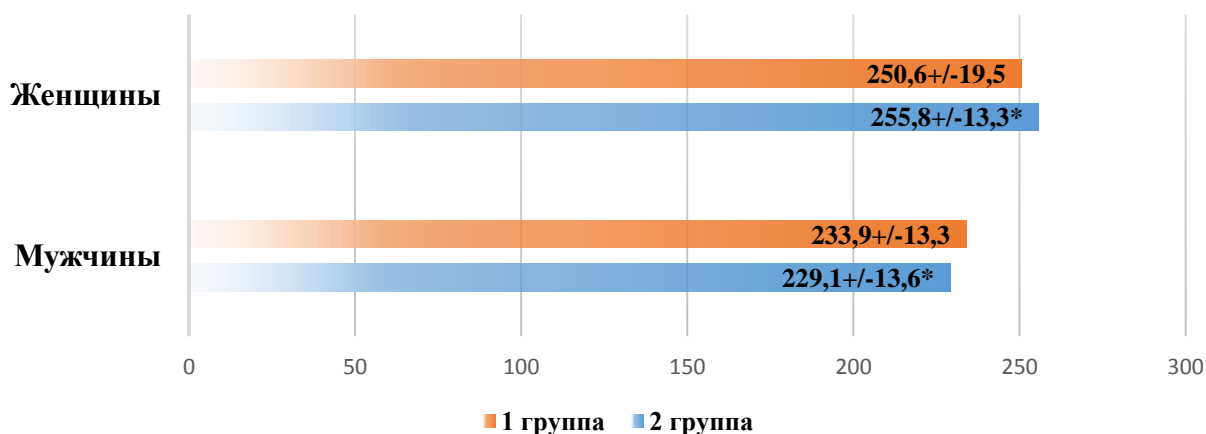


Рис.14. Пациентка С., 27 лет. Пример линейной формы голосовой щели при фонации, являющийся нормой.

3.3 Результаты аэродинамического анализа

Аэродинамический анализ проводился всем пациентам обеих клинических групп. Нами не ставилась задача провести сравнение аэродинамических показателей в разных группах, так как диапазон значений коэффициента фонации (КФ) может значительно варьировать даже у здоровых людей и зачастую пересекается с диапазоном значений при дисфонии. Средние значения КФ в группах представлены на рисунке 15.



$p > 0,05$ – достоверность различий не установлена по отношению к 1 группе аналогичного периода наблюдения.

Рис.15. Средние значения КФ в группах с распределением по полу пациентов.

Для женщин 1 и 2 групп средние значения КФ составляли 250,6 +/- 19,5 мл/с и 255,8 +/- 13,3 мл/с. Статистически достоверного различия признака не выявлено ($p > 0,05$). Для мужчин 1 и 2 групп средние значения КФ составляли 233,9 +/- 13,3 мл/с и 229,1 +/- 13,6 мл/с. Статистически достоверного различия признака не выявлено ($p > 0,05$).

3.4 Результаты субъективного метода анализа качества голоса (GRBAS)

Оценку качества голоса проводили по 4-х балльной системе (0 = норма или отсутствие отклонения, 1 = небольшое отклонение, 2 = умеренное отклонение, 3 = небольшое отклонение) всем пациентам.

Так, в 1 группе в 83% случаев ($n=44$) дисфония не была выявлена, что соответствовало G0, а в остальных случаях выявлена 1 степень тяжести дисфонии за счёт предыхательного компонента (G1).

Во 2 группе в 100% случаев ($n=57$) отмечалась охриплость разной степени выраженности. Так, 1 степень тяжести дисфонии (G1) была выявлена в 93% случаев ($n=53$), а в остальных случаях была выявлена 2 степень тяжести дисфонии.

Результаты субъективного метода анализа качества голоса представлены в таблице 7.

Степень тяжести дисфонии по частоте в клинических группах (GRBAS)

	Степень тяжести дисфонии			
	G0	G1	G2	G3
1 группа	83% (n=44)	17% (n=9)	0	0
2 группа	0	93% (n=53)	7% (n=4)	0

Учитывая результаты субъективного метода анализа качества голоса, можно сделать вывод о том, что существует прямая связь между выраженностью гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области и степенью тяжести дисфонии, определяемую при субъективном анализе качества голоса. Полученные результаты использовались нами для оценки результатов лечения.

3.5 Анализ результатов компьютерного акустического анализа голоса

Компьютерный акустический анализ голоса проводился всем пациентам обеих групп. Результаты акустического анализа голоса в группах представлены в таблице 8.

Данные компьютерного акустического анализа голоса до лечения

	N	Муж./ жен.	Частота основного тона (F0, Гц)	Самая высокая фундаменталь ная частота (F0-высокая, Гц)	Дрожание (Jitter, %)	Наименьшая интенсивность для уровня звукового давления (L- низкая, дБ(А)	Время максимальной фонации (Maximal phonation time, MPT, с)	Индекс тяжести дисфонии (Dysphonia Severity Index, DSI)	DSI общий
1 группа	53	30	133,98 +/- 36,1	492,12 +/- 70,44	0,42 +/- 0,4	50,9 +/- 2,2	19,9 +/- 3	4,0 +/- 0,4	4,0 +/- 0,4
		23	241,5 +/- 46,9	633,9 +/- 87,3	0,64 +/- 0,54	49,4 +/- 2,5	15,1 +/- 1,8	3,9 +/- 0,4	
2 группа	57	30	119,51 +/- 21,55	518,09 +/- 43,26	0,98 +/- 0,26	52,1 +/- 1,1	20,3 +/- 1,9	3,2 +/- 0,3	3,3 +/- 0,4*
		27	220,70 +/- 31,83	690,51 +/- 70,54	1,30 +/- 0,31	50,3 +/- 1,6	14,8 +/- 0,89	3,4 +/- 0,4	

*p<0,05 – достоверность различий установлена по отношению к 1 группе аналогичного периода наблюдения.

Среднее значение «дрожания» голоса в 1 группе составляло 0,51 +/- 0,48 при норме менее 0,5. Среднее значение «дрожания» голоса во 2 группе составляло 1,11 +/- 0,33.

На основании полученных акустических характеристик голоса, всем пациентам автоматически выполнялся расчёт индекса тяжести дисфонии (ИТД). Он сочетает в себе максимальную основную частоту (F0) (Гц), минимальную интенсивность фонации, МВФ и величину «дрожания» голоса.

Среди пациентов 1 группы в 15,1% случаев (n=8) ИТД был более 4,4, что является нормой. Легкая степень дисфонии выявлена в 84,9% случаев (n=45).

Среди пациентов 2 группы максимальным значением ИТД являлось 4, что соответствует легкой степени дисфонии. В 47,3% случаев (n=27) значение ИТД составляло от +3,4 до +4,3, что соответствовало легкой степени дисфонии. Умеренная дисфония выявлена у 1 пациента (1,7%). Значения ИТД в группах представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Распределение пациентов обеих групп в зависимости от значения ИТД

Индекс тяжести дисфонии	Группы	
	1 группа	2 группа
Дисфонии нет	15,1% (n=8)	0
Лёгкая дисфония: единичные кратковременные эпизоды дисфонии	79,3% (n=42)	47,3% (n=27)
Дисфония лёгкой/средней степени: нечастые периоды нарушения фонации или лёгкая постоянная дисфония	5,6% (n=3)	51% (n=29)
Умеренная дисфония: голосообразование возможно, однако отмечаются частые периоды дисфонии	0	1,7% (n=1)
Постоянная дисфония: единичные периоды фонации, возможны периоды афонии	0	0
Тяжелая стойкая афония: голос отсутствует, фонация невозможна	0	0
Значение DSI	4,0 +/- 0,4	3,3 +/- 0,4*

*p<0,05 - достоверность различий установлена по отношению к 1 группе аналогичного периода наблюдения.

Проведенное исследование дает нам представление об акустических характеристиках голоса у пациентов с ПГ. Несмотря на то, что полученные нами отклонения не являются специфичными для ПГ, нами выявлена прямая зависимость между выраженностью патологического процесса в межчерпаловидной области и степенью тяжести дисфонии, определенной на основании расчета ИТД. Так, среднее значение ИТД во 2 группе было статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов 1 группы.

3.6 Результаты гистологического исследования

При гистологическом исследовании биопсийного материала пациентов 1 группы отмечалось неравномерное умеренное утолщение многослойного плоского эпителия без четких границ, переходящее в окружающие участки слизистой оболочки (Рис.16).

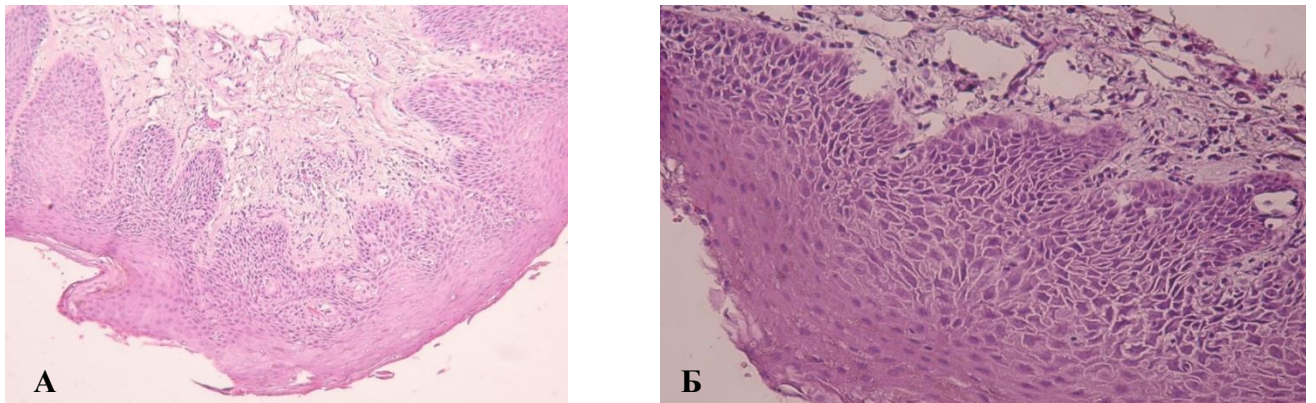


Рис.16. Пахидермия. Выраженное утолщение многослойного плоского эпителия, хроническое воспаление. Окраска Гематоксилином и эозином. А – Увеличение X100; Б - Увеличение X200

Степень воспалительной (лимфоплазмоцитарной) инфильтрации определялась от слабой до умеренной. Отмечался отек и очаговый склероз стромы с признаками эпидермизации протоков слизистых желез в двух наблюдениях у пациентов 2 группы (Рис. 17).

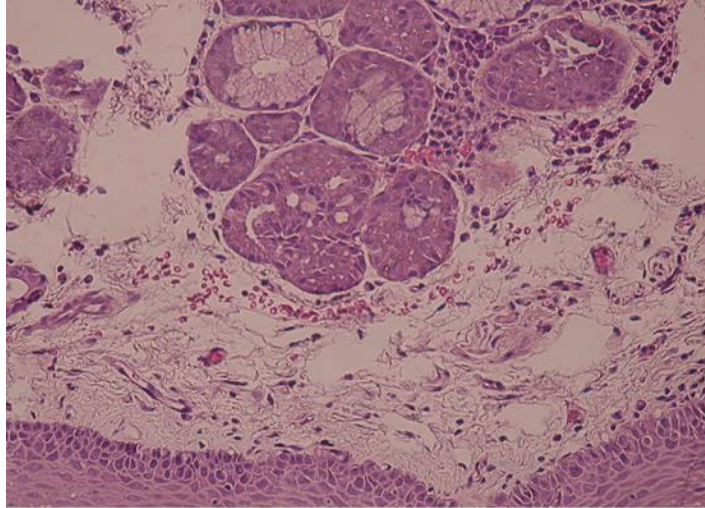


Рис.17. Пахидермия. Эпидермизация протоков слизистых желез. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение X200.

Во всех наблюдениях пациентов 2 группы отмечали признаки акантоза, пара- и гиперкератоза, явления пролиферации клеток базального слоя (Рис. 18).

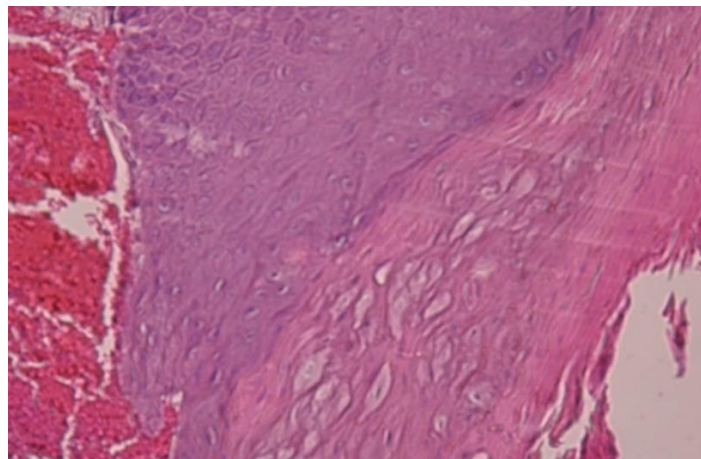


Рис.18. Пахидермия. Утолщенный многослойный плоский эпителий, пара- и гиперкератоз. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение X200.

В 25 наблюдениях (23%) были выявлены признаки койлоцитоза (Рис. 19).

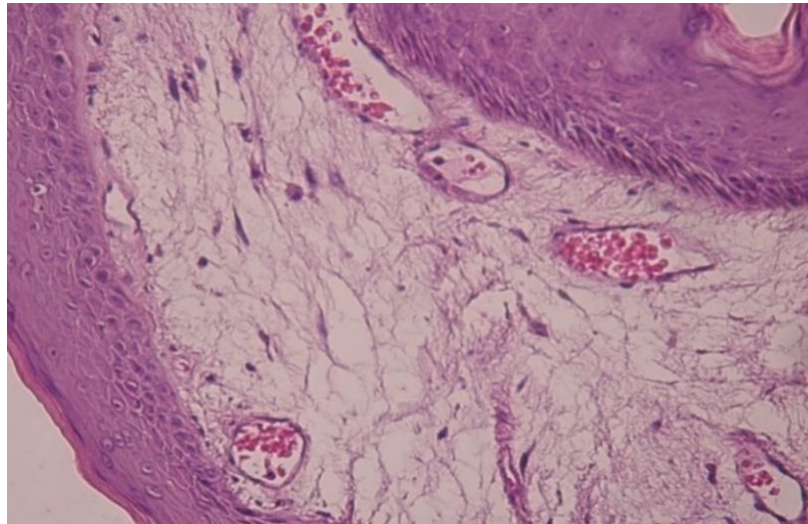


Рис.19. Пахидермия. Многослойный плоский эпителий с признаками пара- и гиперкератоза, койлоцитоз, полнокровие, отек стромы. Окраска Гематоксилином и эозином. Увеличение X100.

Признаки атипии не были выявлены ни в одном из наблюдений.

Таким образом, на основании изучения биопсийного материала пациентов с пахидермией, следует отметить, что для нее характерно утолщение многослойного плоского эпителия с явлениями акантоза, пара- и гиперкератоза, переходящее в окружающие участки слизистой без четких границ, слабая или умеренная воспалительная инфильтрация и склероз стромы стромы. Обращает на себя внимание присутствие койлоцитов в отдельных наблюдениях.

С учетом выявленных при гистологическом исследовании признаков пролиферации многослойного плоского эпителия, акантоза, было выполнено иммуногистохимическое исследование с целью определения пролиферативной активности клеток на основании уровня экспрессии Ki-67.

Наши исследования показали, что пролиферативная активность при пахидермии является низкой, так как экспрессия Ki-67 была низкой (Рис.20).

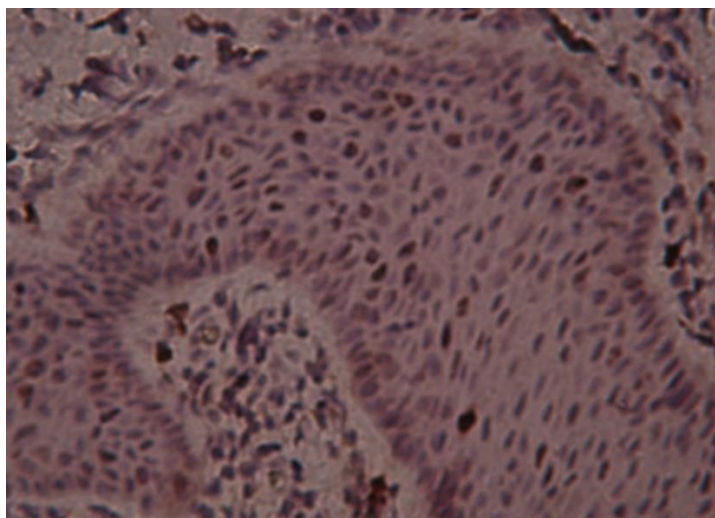


Рис.20. Пахидермия. Иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67. Экспрессия Ki-67 в ядрах отдельных клеток многослойного плоского эпителия. Увеличение X 400.

Резюме к главе 3

Проведено комплексное обследование пациентов с ПГ, по результатам которого можно сделать вывод о рациональности деления пахидермии гортани по степени гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области. Доказана роль ПГ в формировании голосовых нарушений, а также различных проявлений орофарингеальной сенестопатии. При гистологическом исследовании слизистой оболочки межчерпаловидной области у всех пациентов выявлено неравномерное утолщение многослойного плоского эпителия с акантозом и паракератозом. Среди пациентов 2 группы у всех выявлен гиперкератоз. Койлоцитоз обнаружен в 25 (23%) наблюдениях, из них 12 пациентов 1 группы, и 13 пациентов 2 группы, что является признаком присутствия внутриклеточной инфекции.

Учитывая результаты гистологического и иммуногистохимического исследований, свидетельствовавших о наличии выраженных гипер- и паракератоза, акантоза, отсутствии дисплазии и атипии во всех случаях, и низкой пролиферативной активности эпителия, нами сделан вывод о низкой вероятности развития первичного рака на фоне пахидермии в данной области. Эти данные

позволили нам отобрать пациентов для дальнейшего лечения без проведения морфологического контроля после лечения.

Глава 4. Дифференцированный подход к лечению пациентов с пахидермией межчерпаловидной области гортани

4.1 Консервативное лечение

Всем 110 пациентам проводилось консервативное лечение согласно рекомендациям Национальной Медицинской Ассоциации Оториноларингологов Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению гиперластических форм хронического ларингита.

Основой консервативного лечения хронических ларингитов является ингаляционная терапия. Для ингаляций нами применялись антибактериальные и муколитические препараты, глюкокортикостероиды, растительные препараты с противовоспалительным и антисептическим эффектом, а также минеральная вода. Ингаляции с антибиотиками не проводились.

Ингаляционную процедуру начинали с ингалирования муколитических средств и после этого, через 20 минут, назначали аэрозоли других лекарственных препаратов. После ингаляции кортикостероида и антисептика через 20 минут проводили ингаляцию минеральной воды для увлажнения слизистой оболочки. Такие ингаляционные процедуры проводили 2 раза в сутки. Курс лечения составлял 10 дней.

Для создания условий для физиологической фонации и увлажнения слизистой оболочки, ингаляции с минеральной водой назначались по 2 раза в сутки, на срок до 1 месяца.

Десенсибилизирующую терапию антигистаминными препаратами 3 поколения назначали при выраженном отёке слизистой оболочки гортани.

У пациентов, с выявленным при гистологическом исследовании койлоцитозом, применяли препарат индуктор интерферона – «Циклоферон». Препарат назначали по схеме: 2,0 мл 12,5% раствора Циклоферона вводили внутримышечно 1 раз в сутки на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е, 11-е, 14-е, 17-е, 20-е, 23-е сутки. Схема приёма или введения была разработана с учетом фаз гипореактивности препарата – периода, в

течение которого снижена способность организма синтезировать интерферон [Григорян С.С. с соавт., 1990].

Обязательным было соблюдение пациентом диеты, предписанной гастроэнтерологом. Обычно такая диета подразумевала сокращение потребления жирной, острой и жареной пищи, газированных напитков, ограничение питания за 4 часа до сна.

4.1.1 Результаты консервативного лечения

Эффективность консервативной терапии оценивали по регрессу жалоб, результатам объективных и функциональных методов исследований. Клиническое обследование проводили через 1 месяц после начала лечения.

Анализ динамики жалоб указывал на улучшение состояния пациентов 1 группы после проведенного курса консервативной терапии. Так, из 53 пациентов, 7 (13,2%) предъявляли жалобы на проявления дискомфорт в горле, из них у 4 (7,5%) сохранялись жалобы на утреннюю охриплость и снижение выносливости голоса (рис. 21).

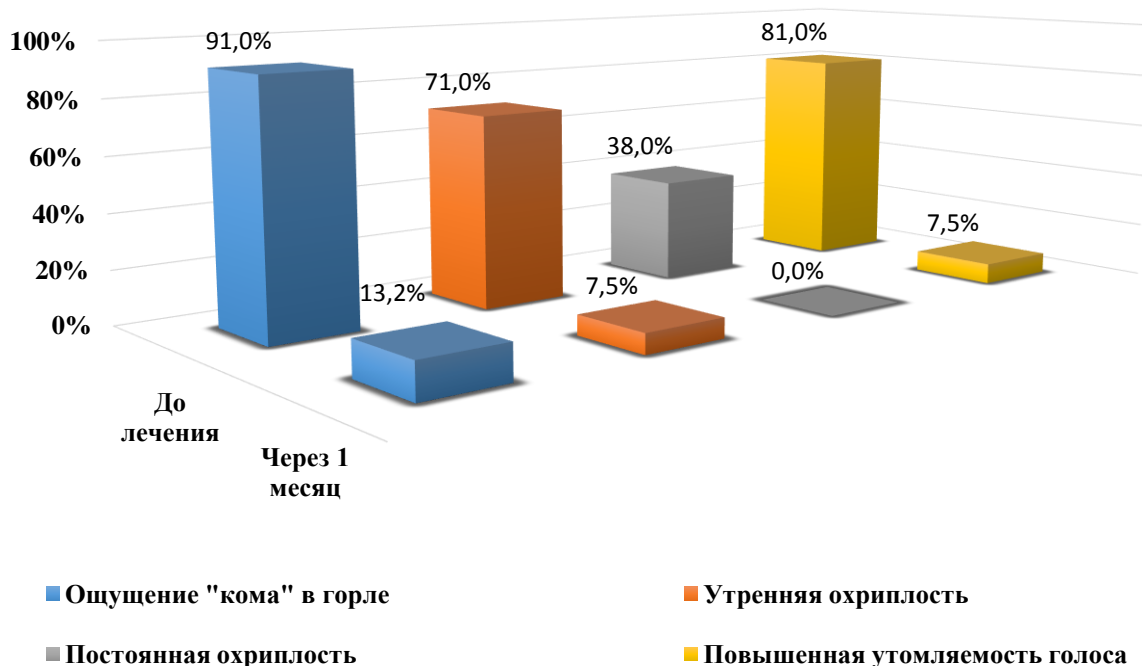


Рис.21. Динамика жалоб через 1 месяц после начала лечения в 1 группе.

При анализе жалоб пациентов 2 группы после консервативного лечения, было выявлено, что клиническое улучшение наступило у 3 пациентов (5,3%) из 57. При этом, лишь 1 пациент (1,8%) отметил субъективное улучшение качества голоса (рис. 22).

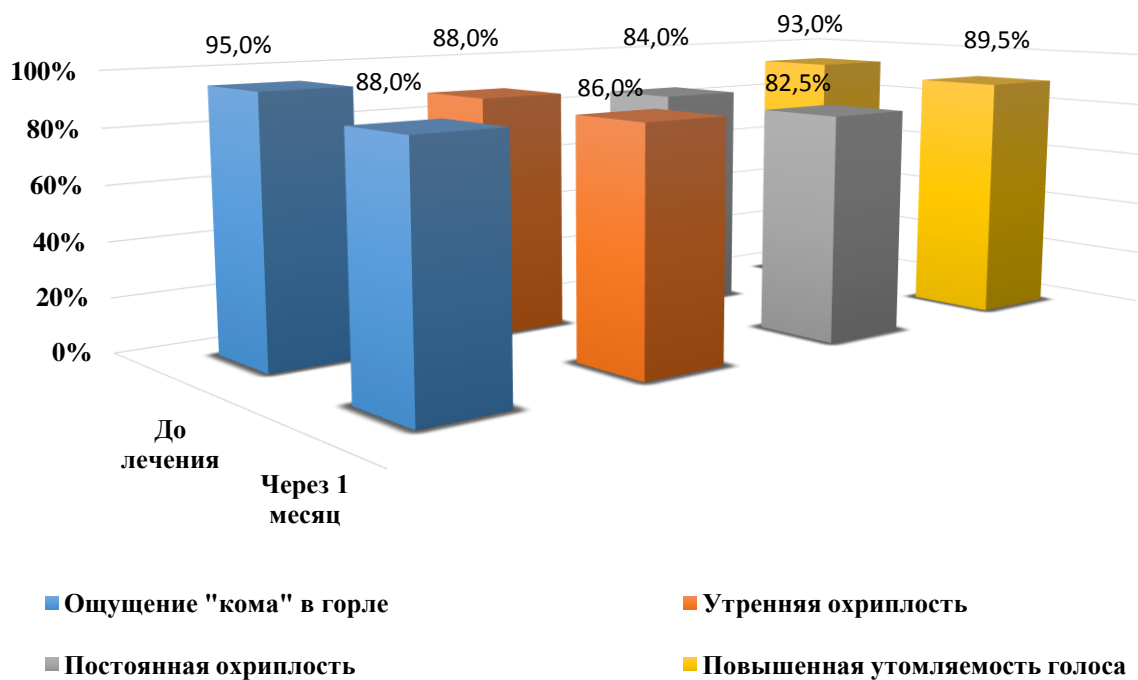
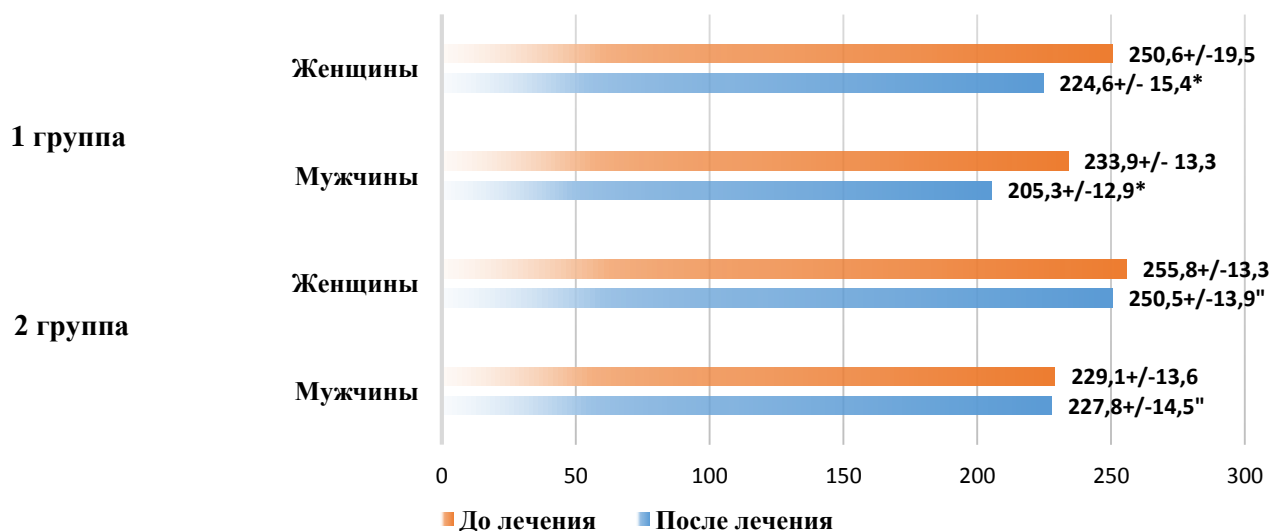


Рис.22. Динамика жалоб через 1 месяц после начала лечения во 2 группе.

При субъективной оценке качества своего голоса и последствий нарушения голоса в повседневной, социальной и профессиональной сферах жизни в баллах, пациенты 1 группы указали статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение средних значений V0 и Дис относительно показателей до лечения. Изменения средних значений V0 и Дис во 2 группе не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Анализ данных аэродинамического исследования и сравнение значений коэффициента фонации до и после консервативного лечения показал, что у пациентов 1 группы среднее значение КФ существенно снизилось в отличие от пациентов 2 группы. Средние значения КФ до и после лечения представлены на рисунке 23.



* $p < 0,05$ - достоверность различий установлена по отношению к среднему значению до консервативного лечения.

" $p > 0,05$ - достоверность различий не установлена по отношению к среднему значению до консервативного лечения.

Рис.23. Динамика средних значений КФ в группах до и после проведенного консервативного лечения.

Благодаря видеодокументированию результатов ларингоскопии и ларингостробоскопии, мы проводили сравнение ларингоскопической картины до и после проведенного консервативного лечения. В 1 группе отмечали положительную динамику. «Валик», образованный слизистой оболочкой межчерпаловидной области во всех случаях приобретал уплощенную форму, при этом при непрямой микроларингоскопии признаков кератоза не было выявлено ни в одном из случаев. При видеоларингостробоскопии во всех случаях определяли линейную форму голосовой щели, однако сохранялось снижение феномена «слизистой волны» и амплитуды колебания в задней трети голосовых складок (рис.24).

Во 2 группе данных за регресс ларингоскопических признаков ПГ не выявили ни в одном из случаев (рис.25). Сохранялись объем, форма, рельеф гипертрофированной слизистой оболочки. При видеоларингостробоскопии изменений относительно данных, полученных до лечения, не установлено.

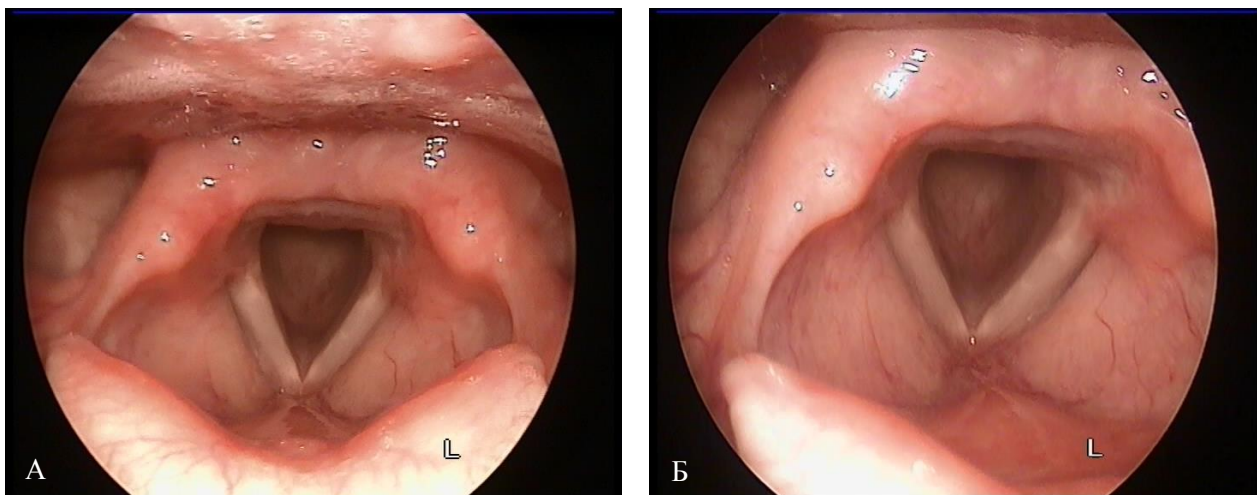


Рис.24. Пациентка К., 43 года. Пример положительной динамики ларингоскопических признаков у пациента 1 группы. А – ларингоскопическая картина до лечения; Б – ларингоскопическая картина после лечения.

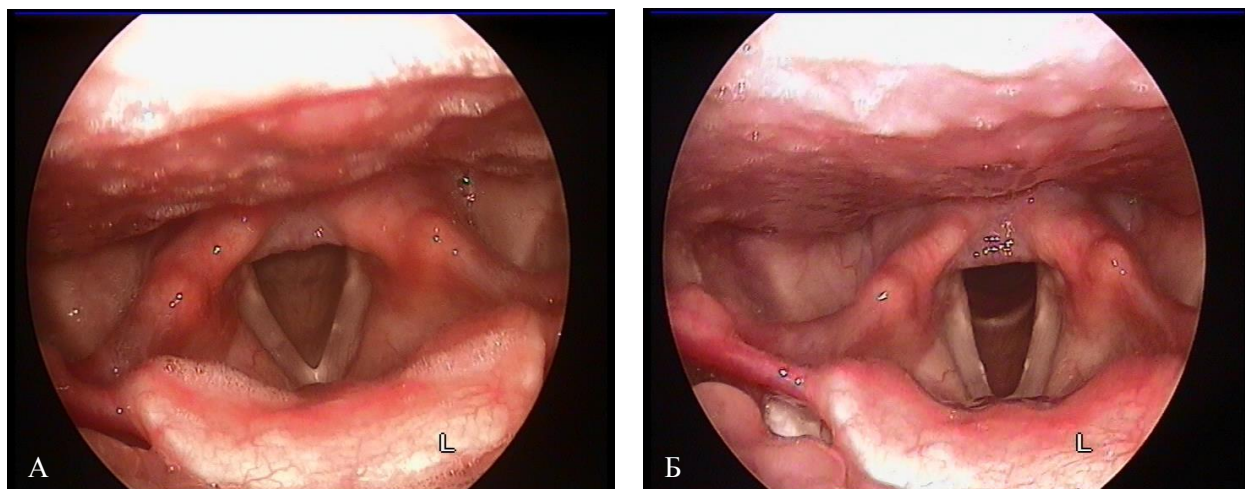


Рис.25. Пациентка Д., 32 года. Пример отсутствия положительной динамики ларингоскопических признаков у пациента 2 группы. А – ларингоскопическая картина до лечения; Б – ларингоскопическая картина после лечения.

При проведении субъективного метода анализа качества голоса (GRBAS) после консервативного лечения, в 1 группе дисфония не отмечена ни в одном из

наблюдений. Во 2 группе в 100% случаев (n=57) сохранялась охриплость разной степени выраженности (таб.10).

Таблица 10.

Степень тяжести дисфонии в группах после консервативного лечения.

	Степень тяжести дисфонии			
	G0	G1	G2	G3
1 группа	100% (n=53)	0	0	0
2 группа	0	96,5% (n=55)	3,5% (n=2)	0

Динамика акустических показателей голоса при компьютерном анализе коррелировала с динамикой видеоларингоскопической картиной и субъективными методами оценки качества голоса. Результаты компьютерного акустического анализа голоса в группах после консервативного лечения представлены в таблице 11.

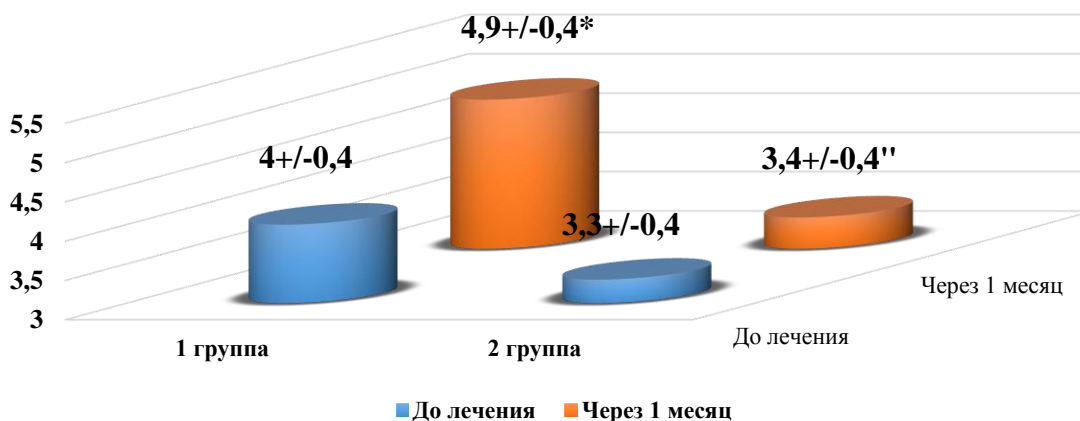
Данные компьютерного акустического анализа голоса после консервативного лечения

	N	Муж./ жен.	Частота основного тона (F0, Гц)	Самая высокая фундаментальн ая частота (F0- высокая, Гц)	Дрожание (Jitter, %)	Наименьшая интенсивность для уровня звукового давления (L- низкая, дБ(А)	Время максимальной фонации (Maximal phonation time, MPT, с)	Индекс тяжести дисфонии (Dysphonia Severity Index, DSI)	DSI общий
1 группа	53	30	139,90 +/- 42,09	502,25 +/- 71,68	0,17 +/- 0,15	48,8 +/- 2,3	20,6 +/- 2,4	4,8 +/- 0,4	4,9 +/- 0,4*
		23	247,0 +/- 46,78	643,64 +/- 93,07	0,20 +/- 0,18	48,6 +/- 1,7	17,1 +/- 1,2	5,0 +/- 0,4	
2 группа	57	30	123,51 +/- 25,55	521,15 +/- 48,26	0,94 +/- 0,29	51,8 +/- 1,3	20,8 +/- 2,1	3,3 +/- 0,4	3,4 +/- 0,4*
		27	228,10 +/- 35,13	697,33 +/- 68,76	1,24 +/- 0,35	50,1 +/- 1,9	14,9 +/- 1,2	3,4 +/- 0,4	

* $p < 0,05$ – достоверность установлена по отношению к среднему значению в 1 группе до консервативного лечения

“ $p > 0,05$ – достоверность не установлена по отношению к среднему значению во 2 группе до консервативного лечения

Среднее значение ИТД (DSI) в 1 группе статистически достоверно повысилось, что свидетельствовало об улучшении качества голоса пациентов. Изменения акустических показателей голоса и ИТД во 2 группе оказалось статистически недостоверным. Средние значения ИТД до и после консервативного лечения представлены на рисунке 26.



* $p < 0,05$ - достоверность различий установлена по отношению к среднему значению до консервативного лечения.

'' $p > 0,05$ - достоверность различий не установлена по отношению к среднему значению до консервативного лечения.

Рис.26. Средние значения ИТД в группах до и после консервативного лечения.

Резюме к параграфу 4.1

Проведено консервативное лечение 110 пациентов с ПГ по общепринятой схеме лечения пациентов с ХЛ, с включением местных противовоспалительных, антибактериальных препаратов. Пациентам, с выявленным при гистологическом исследовании койлоцитозом, в схему лечения включен препарат индуктор интерферона. Произведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов через месяц.

Среди пациентов 1 группы полная редукция жалоб наступила у 46 пациентов (86,8%). Среди пациентов 2 группы частичную редукцию жалоб отметили 4 пациента (7%).

При оценке ларингостробиоскопической картины после консервативного лечения у всех пациентов 1 группы определялась линейная форма голосовой щели,

однако сохранялось снижение феномена «слизистой волны» и амплитуды колебания в задней трети голосовых складок. Анализ ларингосторбоскопической картины пациентов 2 группы не выявил значимых различий относительно результатов до начала лечения.

При субъективной оценке качества голоса (GRBAS), дисфония не была выявлена ни одного из пациентов 1 группы после консервативного лечения. Среди пациентов 2 группы у двоих (3,5%) наблюдалась положительная динамика в виде перехода дисфонии из степени G2 в G1.

Компьютерный акустический анализ голоса выявил статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение среднего значения ИТД в 1 группе относительно результатов до консервативного лечения. Различие среднего значения ИТД во 2 группе до и после лечения было статистически недостоверным ($p > 0,05$).

Такие результаты позволили нам сделать вывод о низкой эффективности консервативного лечения для пациентов со 2 степенью гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области гортани.

Для дальнейшего исследования нами было отобрано 54 пациента 2 группы. Показаниями к проведению микрохирургического вмешательства были:

1. Сохранение жалоб после проведения консервативного лечения
2. Гипертрофия слизистой оболочки межчерпаловидной области 2 степени.

4.2 Микрохирургическое лечение пациентов с пахидермией гортани с применением «холодного» инструмента

Эндоларингеальное микрохирургическое удаление ПГ с применением «холодного» инструмента проводилось 26 пациентам, которые составили группу сравнения (ГС). После премедикации 1 мл 0,1% раствором атропина внутримышечно проводили местную аппликационную анестезию 10% раствором лидокаина. Пациент находился в сознании в положении сидя. Визуализацию гортани проводили при помощи гортанного зеркала и операционного микроскопа ОРМІ PICO Carl Zeiss с линзой с фокусным расстоянием 400 мм. В полость гортани

заходили гортанные микрощипцы и максимально тщательно и поверхностно проводили удаление кератотических очагов межчерпаловидной области (рис.27).

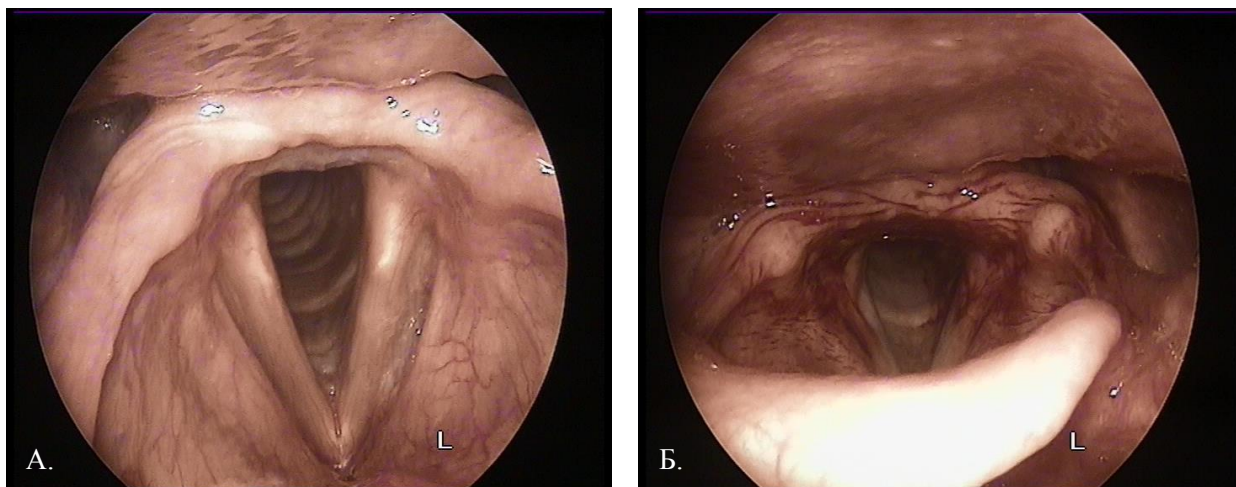


Рис.27. Видеоларингоскопическое изображение. А – Интраоперационно; Б – Через 2 недели после операции.

После завершения удаления очагов кератоза, межчерпаловидную область обрабатывали 0,4% раствором дексаметазона аппликационно при помощи изогнутого зонда с ватной навивкой.

В послеоперационном периоде в течение месяца пациенты соблюдали режим ограничения голосовых нагрузок, в течение двух недель получали щелочные ингаляции, ингаляции с противовоспалительными, бактерицидными и протеолитическим средствами. Обязательным было соблюдение предписанной гастроэнтерологом диеты с ограничением питания за 4 часа до сна.

Максимальную выраженность реактивных явлений наблюдали на 3-4 сутки после операции в виде отёка и фибринового налёта в межчерпаловидной области. Затруднение дыхания в послеоперационном периоде не было зафиксировано ни в одном из наблюдений.

4.3 Метод микрохирургического лечения пациентов с пахидермией гортани с применением полупроводникового лазера с длиной волны 980 нм

4.3.1 Характеристика прибора «Лазермед-10-01» и выбор режима лазерного воздействия при хирургическом лечении пахидермии гортани

Для хирургического лечения ПГ нами использовали лазерный хирургический импульсно-периодический полупроводниковый аппарат «Лазермед-10-01», который предназначен для бескровного рассечения и удаления мягких тканей, коагуляции кровотечений, удаления сосудистых новообразований, а также биологической сварки тканей. Аппарат построен на базе двух полупроводниковых лазеров: рабочего и пилотного. Рабочий лазер генерирует невидимое инфракрасное излучение в непрерывном, импульсно-периодическом, суперимпульсном режимах и в режиме одиночных импульсов. Чтобы наводить невидимое излучение в точку воздействия, на излучение рабочего лазера наложено красное излучение пилотного лазера. Оба лазера расположены внутри лазерного блока. Доставка излучения происходит по гибкому кварц-полимерному световоду диаметром 0,6 мм, что упрощает работу хирурга в труднодоступных участках. Лазерный аппарат имеет компактные габариты и прост в обращении и обслуживании. На данный момент это наиболее доступный лазерный аппарат по соотношению цена / функциональность. Излучение осуществляется ножной педалью. Максимальная мощность лазера составляет 10 Вт, длина волны 0,98 мкм.

Известно, что максимальная глубина проникновения излучения в биологические ткани у такого лазера составляет до 6-8 мм. При хирургии гортани такая глубина является неприемлемой, в связи с чем подбор оптимального режима проводили экспериментально, на тканях свиных гортаней (рис. 28).



Рис.28. Препарат свиной гортани.

Проводили лазерное воздействие на ткань свиной гортани в непрерывном и импульсном режимах на мощностях от 2 до 5 Вт. При импульсном режиме межимпульсный интервал и длительность импульса составляли 10 мс. Контакт световода с тканью гортаноглотки, покрытой многослойным плоским неороговевающим эпителием, производили под острым углом 20 гр. Выполняли коагуляцию квадратных участков ткани размерами 5x5 мм. Проводили визуальную оценку, после чего вырезали препарат размерами 10x10x5мм и направляли на гистологическое исследование в патолого-анатомическую лабораторию ФГБУ НКЦО ФМБА России (рис. 29).

Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов, затем по стандартной методике и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 микрон окрашивали гематоксилином и эозином.

При гистологическом исследовании проводили оценку глубины карбонизации и термического повреждения мягких тканей. Примеры гистологической картины представлены на рисунках 30-33.



Рис.29. Лазерное воздействие на ткань свиной гортани под острым углом 20 градусов.

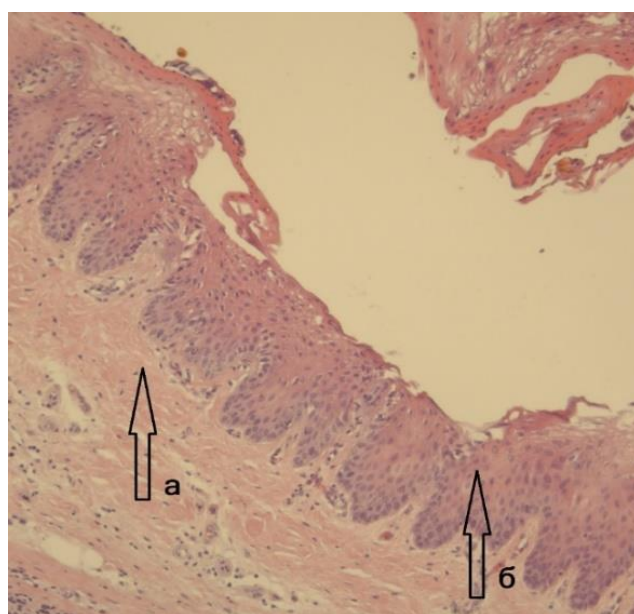


Рис.30. Гистологический срез пластинчатого препарата гортани свиньи после воздействия на него диодным лазером 980 нм в импульсном режиме, 2 Вт, 10 мс, межимпульсный интервал 10 мс. Увел. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином. Стрелка «а» - сохранённая базальная мембрана эпителия, стрелка «б» - зона коагуляции не распространяется за пределы эпителиальной выстилки.

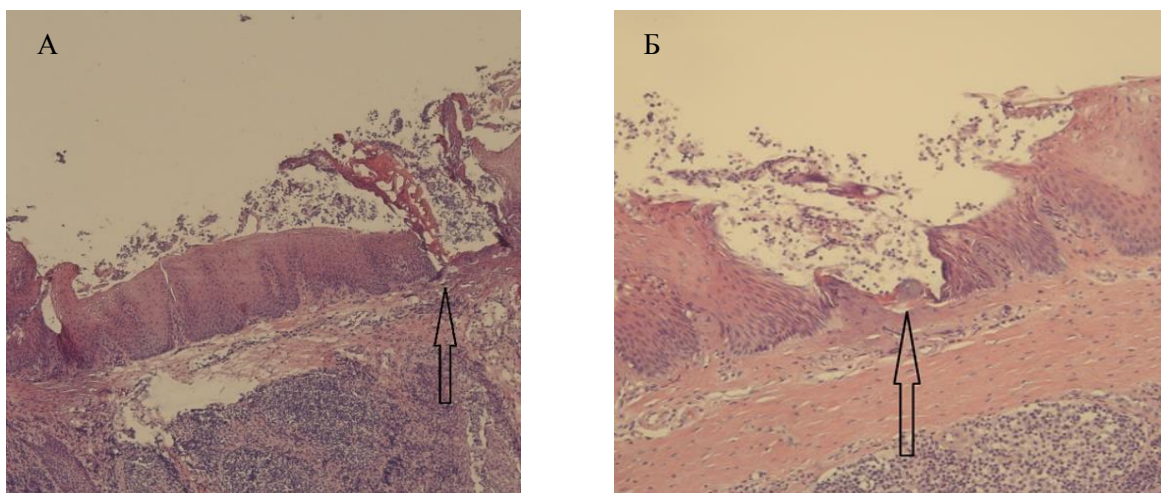


Рис.31. Гистологические срезы пластинчатых препаратов гортани свиньи при воздействии на них диодным лазером 980 нм в импульсном режиме: А - 2,5 Вт, 10 мс, межимпульсный интервал 10 мс; Б - 3,0 Вт, 10 мс, межимпульсный интервал 10 мс. Увел. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками указаны участки повреждения базальной мембраны эпителия.

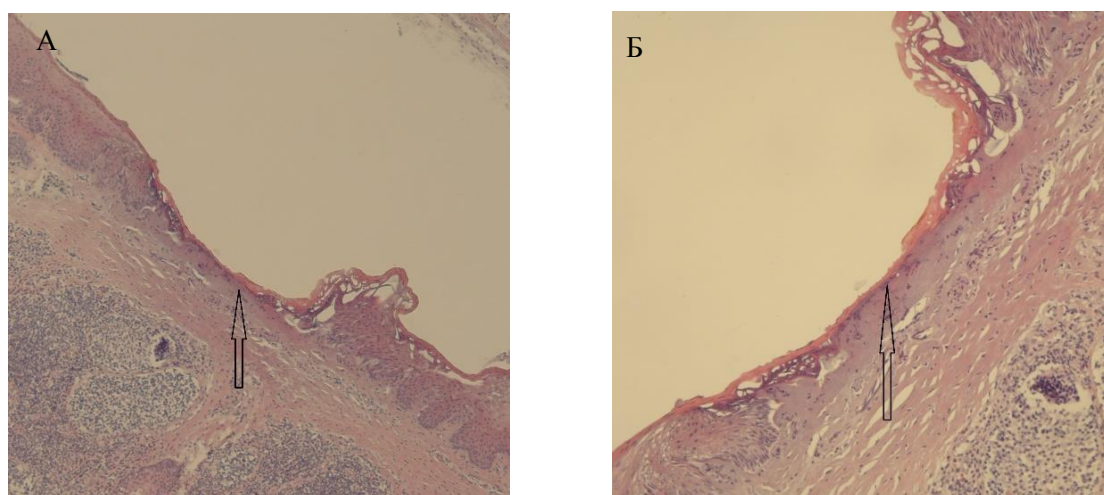


Рис.32. Гистологические срезы пластинчатых препаратов гортани свиньи при воздействии на них диодным лазером 980 нм в импульсном режиме с мощностью 3,5 Вт, 10 мс, межимпульсный интервал 10 мс. А – Увел. $\times 50$; Б - Увел. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками указаны участки повреждения базальной мембраны эпителия.

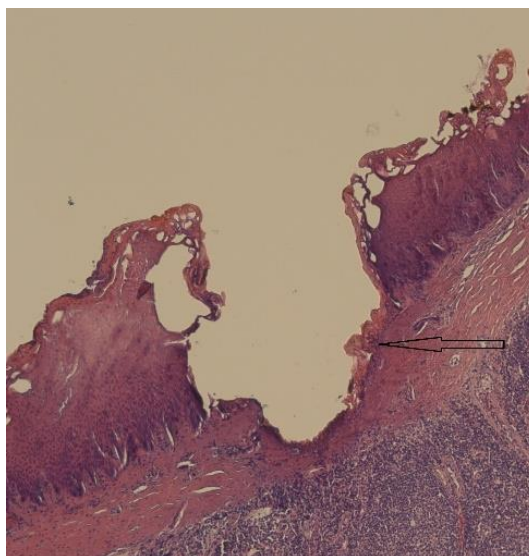


Рис.33. Гистологический срез пластинчатого препарата гортани свиньи при воздействии на него диодным лазером 980 нм в импульсном режиме мощностью 5 Вт, 10 мс, межимпульсный интервал 10 мс. Увел. x 50. Окраска гематоксилином и эозином. Стрелкой указан участок повреждения базальной мембраны эпителия.

При анализе данных гистологического исследования пластинчатых препаратов гортани свиньи после воздействия на них диодным лазером, импульсный режим с длительностью воздействия 10 мс, межипульсным интервалом 10 мс и мощностью 2,0 Вт был отобран нами как оптимальный, так как при таких характеристиках глубина коагуляции минимальна и повреждающего действия на базальную мембрану эпителия не определяли.

4.3.2 Методика микрохирургического лечения пациентов с пахидермией гортани с применением контактного полупроводникового лазера с длиной волны 980 нм

Нами разработана методика лазерной деструкции ПГ с применением контактного диодного лазера с длиной волны 980 нм (патент на изобретение РФ № 2591762, «Способ восстановления голоса при пахидермии межчерпаловидной области гортани»). С целью премедикации пациентам вводили 1 мл 0,1% раствора атропина внутримышечно за 40-50 минут до местной анестезии. Для местной

анестезии аппликационно применяли 10% раствор лидокаина. Пациент находился в сознании в положении сидя. В целях соблюдения мер безопасности на пациента надевались специальные очки, прилагаемые к прибору для защиты глаз от лазерного излучения (рис.34).



Рис.34. Методика проведения лазерного воздействия при пахидермии гортани.

Визуализацию гортани проводили при помощи гортанного зеркала и операционного микроскопа OPMI PICO Carl Zeiss с линзой с фокусным расстоянием 400 мм. После анестезии в полость гортани заводили световод и при помощи пилотного красного лазера контактно подводили к очагам пахидермии. Важно отметить что для контроля глубины воздействия лазера, световод должен контактировать со слизистой оболочкой под острым углом, практически по касательной. При таком контакте излучение не проходит вглубь тканей и минимизируется риск повреждения базальной мембраны эпителия межчерпаловидной области. После контакта световода с очагами пахидермии при помощи педали выполняли их послойную деструкцию в импульсном режиме с длительностью импульса 10 мс, межимпульсным интервалом 10 мс и мощностью 2 Вт (рис.35).

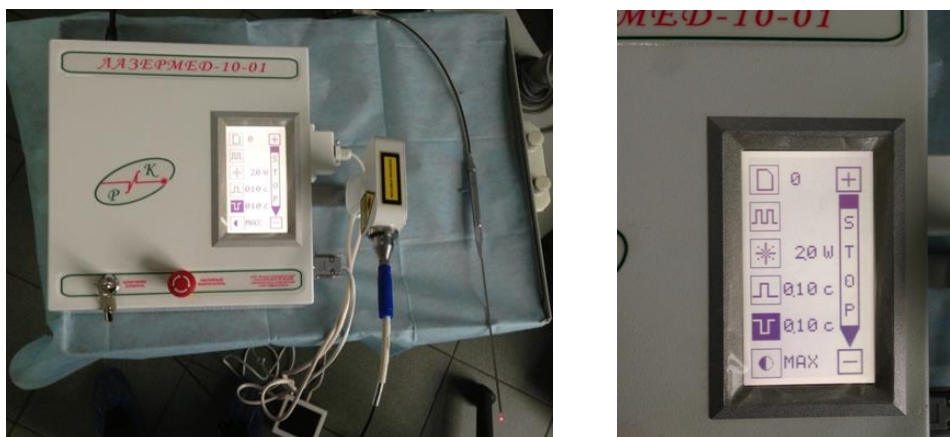


Рис.35. Импульсно-периодический режим работы лазера с длительностью импульса 10 мс, мощностью 2,0 Вт.

При воздействии луча на слизистую оболочку образовывалось белесоватое пятно. Повторными импульсами, смещая конец световода не наслаивая пятна коагуляции одно на другое, обрабатывали изменённые ткани (рис.36).

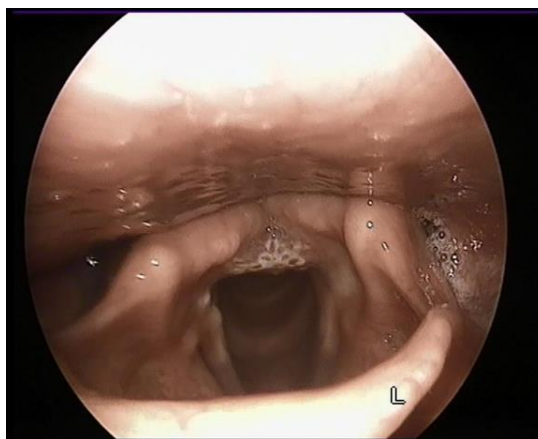


Рис.36. Интраоперационное видеоларингоскопическое изображение.

После завершения лазерной деструкции межчерпаловидную область обрабатывали 0,4% раствором дексаметазона при помощи изогнутого зонда с ватной навивкой.

В послеоперационном периоде, в течение месяца пациенты соблюдали режим ограничения голосовых нагрузок, в течение двух недель получали щелочные ингаляции, ингаляции с противовоспалительными, бактерицидными и протеолитическим средствами. Обязательным было соблюдение предписанной гастроэнтерологом диеты с ограничением питания за 4 часа до сна.

Максимальную выраженность реактивных явлений наблюдали на 3-4 сутки после операции и проявлялась в виде отёка и фибринового налёта в межчерпаловидной области. Затруднение дыхания в послеоперационном периоде не было зафиксировано ни в одном из наблюдений.

Резюме к главе 4

Проведено консервативное лечение 110 пациентов с ПГ по общепринятой схеме лечения пациентов с ХЛ, с включением местных противовоспалительных, антибактериальных препаратов. Пациентам, с выявленным при гистологическом исследовании койлоцитозом, в схему лечения включен препарат индуктор интерферона. Произведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов через месяц.

Среди пациентов 1 группы полная редукция жалоб наступила у 46 пациентов (86,8%). Среди пациентов 2 группы частичную редукцию жалоб отметили 4 пациента (7%).

Результаты субъективных и объективных методов исследования позволили нам сделать вывод о низкой эффективности консервативного лечения для пациентов со 2 степенью гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области гортани и отобрать 54 пациента для хирургического лечения.

Микрохирургическое лечение ПГ с применением «холодного» инструмента было проведено 26 пациентам, из которых 13 женщин и 13 мужчин, которые составили группу сравнения (ГС). При выполнении эндоларингеального удаления ПГ, наиболее сложной для хирурга задачей являлся контроль объёма удаляемой ткани.

Микрохирургическое лечение ПГ с применением контактного диодного лазера с длиной волны 980 нм было проведено 28 пациентам, из которых 13 женщин и 15 мужчин, которые составили основную группу (ОГ). Режим воздействия был отработан экспериментально на ткани свиной гортаноглотки. Основным критерием выбора оптимального режима служила глубина коагуляционного некроза, развивавшаяся в результате лазерного воздействия. Наименьшая глубина некроза наблюдалась при импульсном режиме с длительностью межимпульсного интервала и импульса 10 мс, при мощности 2 Вт. При выполнении лазерной деструкции очагов ПГ удавалось добиться полного удаления их с минимальным повреждением окружающих тканей.

Опыт использования контактного диодного лазера с длиной волны 980 нм показал, что данный способ позволяет осуществлять дозированное воздействие на слизистую оболочку гортани. Применение данной методики возможно осуществлять в амбулаторных условиях.

Для сравнительной оценки эффективности микрохирургических методов требуется выполнение субъективных и объективных методов исследования.

Глава 5. Сравнительная характеристика результатов микрохирургического лечения пахидермии гортани

5.1. Анализ жалоб пациентов и результатов обследования пациентов после хирургического лечения

В нашем исследовании для хирургического лечения ПГ было отобрано 54 пациента, для которых консервативное лечение оказалось неэффективным. В основную группу (ОГ) вошло 28 пациентов, которым выполнялась лазерная деструкция очагов пахидермии, из которых 13 женщин и 15 мужчин. Группу сравнения (ГС) составили 26 пациентов, из которых 13 женщин и 13 мужчин, которым выполнялось микрохирургическое удаление очагов ПГ с использованием «холодного» инструмента. Все хирургические манипуляции выполнялись амбулаторно под местной анестезией.

Анализ жалоб пациентов свидетельствовал о субъективном улучшении состояния пациентов и редукции клинической симптоматики как в ОГ, так и в ГС. Через 1 месяц после эндоларингеальной лазерной деструкции, ПГ 2 пациента предъявляли жалобы на ощущение инородного тела в горле, из них 1 пациент отмечал сохранение утренней охриплости и быстрой утомляемости голоса при голосовых нагрузках. Через 6 месяцев после операции нами зафиксирована полная редукция симптомов, связанных с ПГ в основной группе. Анализ жалоб пациентов через 1 год показал, что у 3 пациентов ОГ возобновились симптомы ПГ. Динамика жалоб пациентов в ОГ представлена на рисунке 37.

При динамическом наблюдении у пациентов в ГС также отмечалось субъективное улучшение состояния. Через 1 месяц после эндоларингеальной лазерной деструкции ПГ, 3 пациента предъявляли жалобы на ощущение инородного тела в горле, из них 2 пациента отмечали сохранение утренней охриплости и быстрой утомляемости голоса при голосовых нагрузках. Через 6 месяцев после операции нами зафиксирована полная редукция симптомов, связанных с ПГ в группе сравнения. Анализ жалоб пациентов через 1 год показал,

что у 4 пациентов ГС возобновились симптомы ПГ. Динамика жалоб пациентов в ГС представлена на рисунке 38.

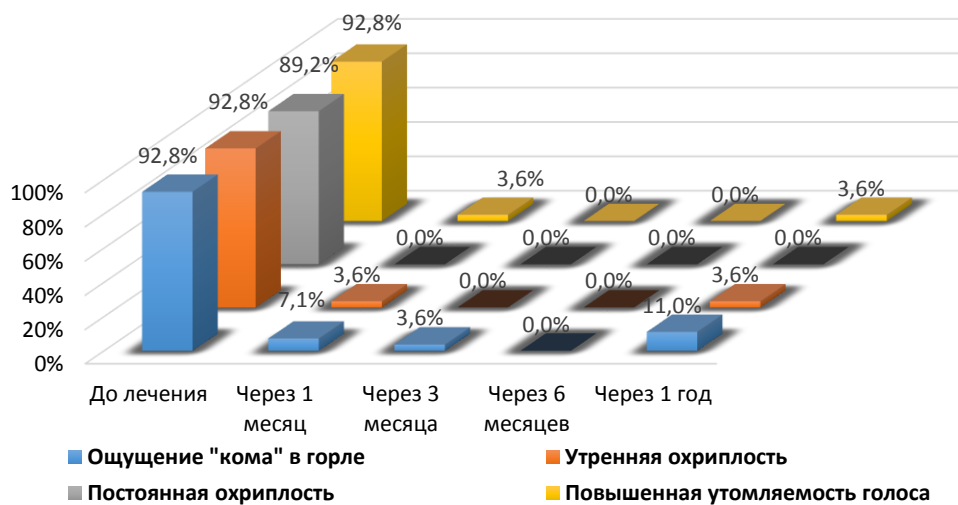


Рис.37. Динамика жалоб после хирургического лечения в ОГ.

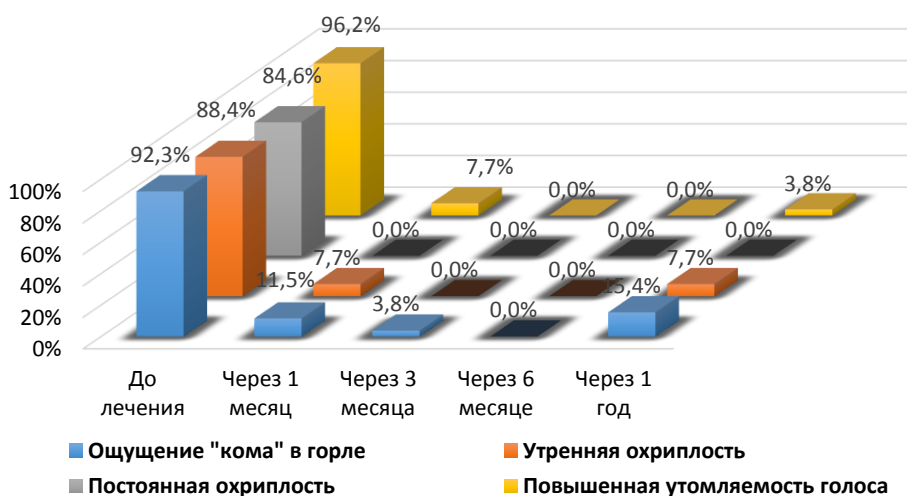
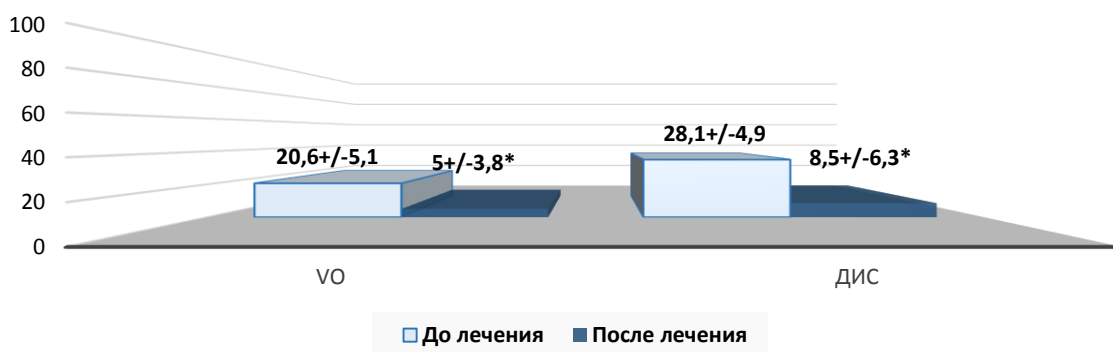


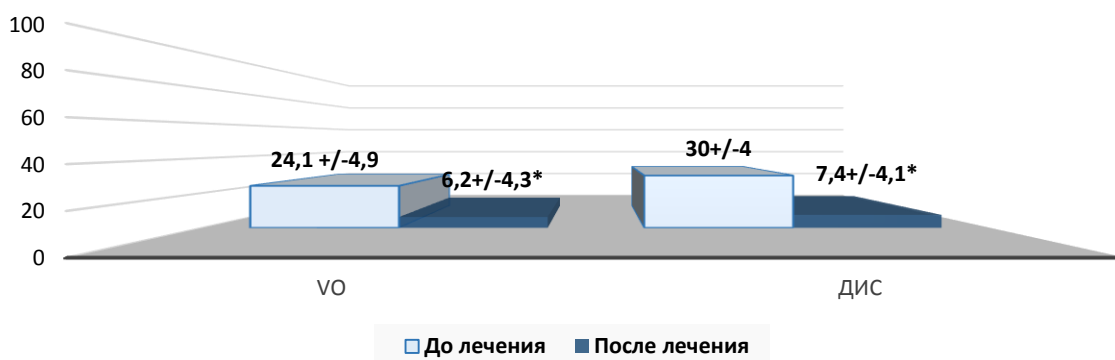
Рис.38. Динамика жалоб после хирургического лечения в ГС.

При субъективной оценке качества своего голоса (V_0) и последствий нарушений голоса в повседневной, социальной и профессиональной сферах жизни (Дис) в баллах от 0 до 100, отмечалось достоверное снижение средних значений этих показателей ($p < 0,05$). Средние значения V_0 и Дис через 3 месяца после операции представлены на рисунках 39-40.



$p < 0,05$ – достоверность различий установлена относительно результатов до хирургического лечения.

Рис.39. Средние значения субъективной оценки голоса пациентами ОГ в баллах до и после лечения.



$p < 0,05$ – достоверность различий установлена относительно результатов до хирургического лечения.

Рис.40. Средние значения субъективной оценки голоса пациентами ГС в баллах до и после лечения.

При осмотре пациентов через 2 недели после операции, во всех случаях наблюдали реактивные явления со стороны слизистой оболочки межчерпаловидной области, проявлявшиеся в виде отёка, налётов фибрина разной степени выраженности. У всех пациентов эти явления «стихали» в период с 3 по 4 недели послеоперационного периода на фоне местного противовоспалительного лечения. Окончательную ларингостробоскопическую картину оценивали через 3 месяца после операции. Так, при видеоларингостробоскопии неполное смыкание

голосовых складок не было отмечено ни в одном из случаев как в основной, так и в группе сравнения. Наблюдалось снижение амплитуды колебаний голосовых складок в задних отделах в ОГ и ГС в 10,7% и 15,4% соответственно. Такую динамику мы оценивали как положительную, относительно результатов предоперационного исследования. Стробоскопические феномены, наблюдавшиеся у пациентов представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Стробоскопические феномены в группах через 3 месяца после операции

	Основная группа	Группа сравнения
Симметричность колебаний	Полная	Полная
Регулярность	Полная	Полная
Закрытие голосовой щели	Полное в 100% (n=28)	Полное в 100% (n=26)
Амплитуда колебаний	Снижена в задней трети в 10,7% (n=3)	Снижена в задней трети в 15,4% (n=4)
«Слизистая волна» в задней трети голосовых складок	Снижена в 14,2% (n=4)	Снижена в 19,2% (n=5)

При субъективной оценке качества голоса GRBAS через 3 месяца после операции ни у одного из пациентов обеих групп дисфония не выявлена (Таб.13).

Таблица 13.

Степень тяжести дисфонии по частоте в группах исследования (GRBAS).

	Степень тяжести дисфонии			
	G0	G1	G2	G3
ОГ	100% (n=28)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
ГС	100% (n=26)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)

Средние значения основных акустических показателей в группах через 3 месяца после операции представлены в таблице 14.

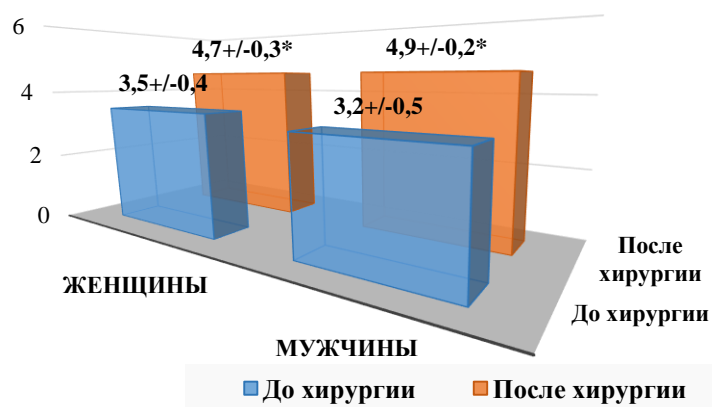
Данные компьютерного акустического анализа голоса после лечения

	N	Муж./ жен.	Частота основного тона (F0, Гц)	Самая высокая фундаментальна я частота (F0- высокая, Гц)	Дрожание (Jitter, %)	Наименьшая интенсивность для уровня звукового давления (L- низкая, дБ(А)	Время максимальной фонации (Maximal phonation time, MPT, с)	Индекс тяжести дисфонии (Dysphonia Severity Index, DSI)	DSI общий
ОГ	28	15	117,06 +/- 20,9	516,74 +/- 51,98	0,24 +/- 0,09	50,8 +/- 1,6	23,3 +/- 0,8	4,7 +/- 0,3	4,8 +/- 0,4*
		13	205,96 +/- 44,52	726,92 +/- 64,37	0,33 +/- 0,17	49,8 +/- 1,4	16,3 +/- 1,1	4,9 +/- 0,4	
ГС	26	13	123,33 +/- 24,9	532,81 +/- 33,02	0,28 +/- 0,11	50,6 +/- 1,6	21,5 +/- 1,2	4,5 +/- 0,4	4,6 +/- 0,3**
		13	214,41 +/- 40,55	684,18 +/- 56,19	0,30 +/- 0,14	49,7 +/- 1,2	16,1 +/- 0,7	4,6 +/- 0,3	

*p<0,05 – достоверность установлена по отношению к основной группе до хирургического лечения

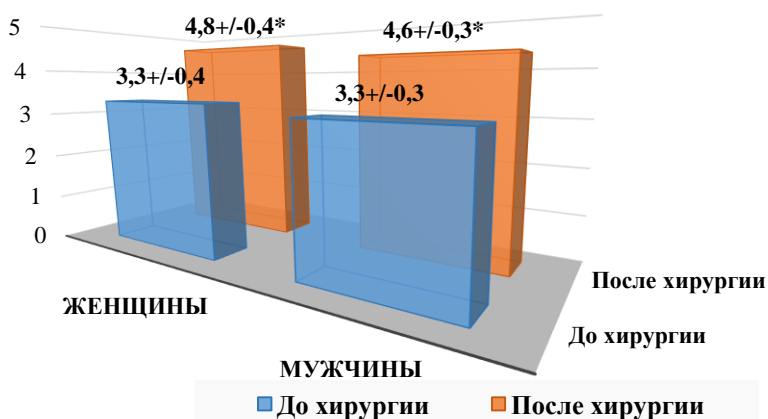
**p<0,05 – достоверность установлена по отношению к группе сравнения до хирургического лечения

При анализе результатов компьютеризованного акустического анализа голоса через 3 месяца после операции отмечалось достоверное снижение показателей дрожания голоса (Jitter, %) и повышение среднего значения ИТД в обеих группах относительно значений до лечения, при этом статистически достоверной разницы между группами не выявлено. Так, среднее значение ИТД в основной группе после лечения составляло $4,8 \pm 0,4$, в то время как до лечения составляло $3,4 \pm 0,5$. В группе сравнения среднее значение ИТД после лечения составляло $4,6 \pm 0,3$ при среднем значении $3,3 \pm 0,3$ до хирургического лечения (рис.41-42).



$p < 0,05$ – достоверность различий установлена относительно результатов до хирургического лечения.

Рис.41. Средние значения ИТД в основной группе до и после хирургического лечения.



$p < 0,05$ – достоверность различий установлена относительно результатов до хирургического лечения.

Рис.42. Средние значения ИТД в группе сравнения до и после хирургического лечения.

В 3 случаях (11,5%) нами было отмечено формирование рубца в межчерпаловидной области. Все эти случаи были отмечены у пациентов ГС, которым применялось эндоларингеальное удаление ПГ холодным инструментом и составили 11,5%. Несмотря на то, что ни в одном из случаев рубец не вызывал никакой симптоматики, а пациенты отмечали субъективное улучшение состояния, мы рассматривали такое состояние как осложнение проведенного хирургического вмешательства (рис.43).

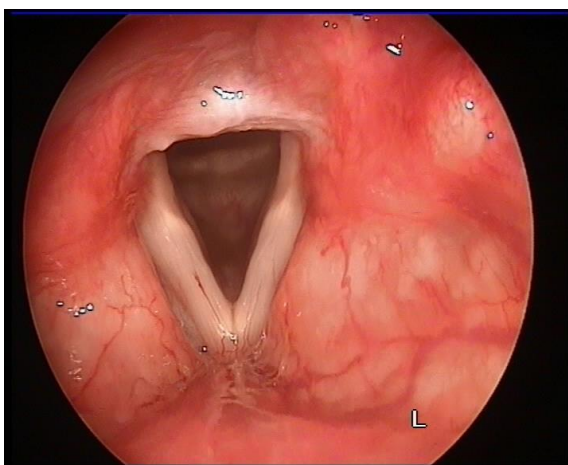


Рис.43. Видеоларингоскопическая картина пациентки С., 47 лет, через 3 месяца после эндоларингеального удаления ПГ «холодным» инструментом. Рубец в межчерпаловидной области.

5.2 Клинические примеры

I клинический пример

Пациент П., 23 года, студент театрального училища. Обратился с жалобами на постоянное ощущение инородного тела в горле, утреннюю охриплость, быструю утомляемость голоса. Вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение 1 года. При осмотре оториноларингологом по месту жительства патологии ЛОР органов выявлено не было. 3 месяца назад обратился в клинику ФГБУ НКЦО. Во время осмотра была выявлена ПГ, после чего пациент был направлен на консультацию к

гастроэнтерологу. После обследования у гастроэнтеролога пациенту был установлен диагноз: ГЭРБ, 2 стадия, и назначен курс лечения препаратами групп ИПП и H₂-гистаминовых блокаторов. Через 3 месяца пациент обратился в клинику ФГБУ НКЦО повторно, в связи с недостаточным эффектом от проведённого лечения.

При видеоларингоскопии у пациента выявлена «выраженная» ПГ с бугристой поверхностью, с признаками гиперкератоза (рис.44).

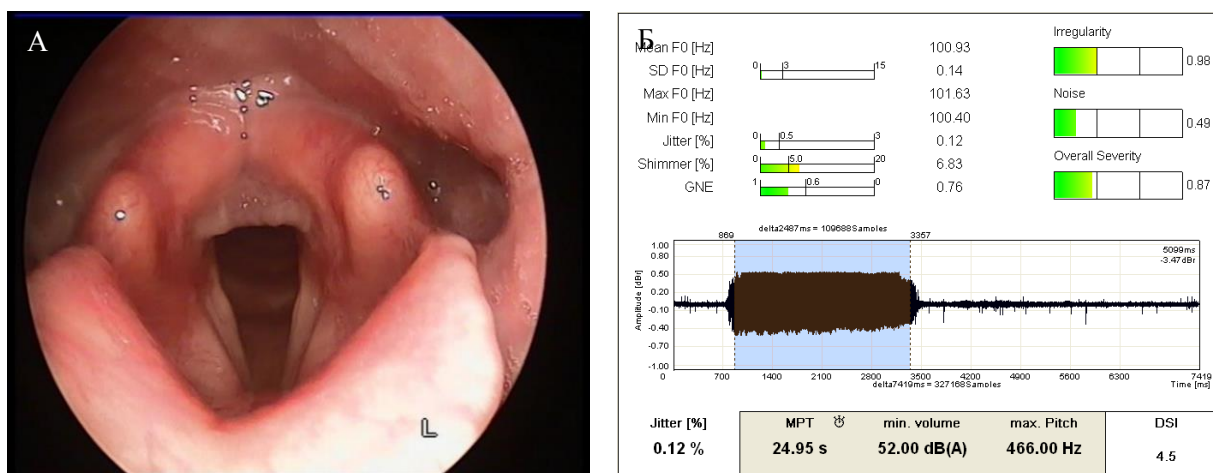


Рис.44. Пациент П., 23 года. А - Видеоларингоскопическое изображение до лечения; Б – Компьютерный акустический анализ голоса до лечения.

При субъективной оценке качества собственного голоса и влияние его ухудшения на сферы своей жизни пациент выставил оценки: Vo – 15/100, Дис – 30/100.

При субъективной оценке качества голоса по системе GRBAS дисфония зафиксирована не была.

Компьютерный акустический анализа голоса также не выявил отклонений от нормы. Такую диссоциацию между жалобами и результатами акустического анализа голоса мы связали с «тренированностью» пациента. Результаты компьютерного акустического анализа голоса пациента представлены на рисунке 44.

Пациенту было выполнено удаление ПГ согласно предложенной нами методике с использованием диодного полупроводникового лазера «Лазермед-10-01» с длиной волны 0,98 мкм при непрямой микроларингоскопии. В течение 10 дней после операции пациент выполнял ингаляции с противовоспалительными и антибактериальными средствами, назначали строгий голосовой режим, а также соблюдение диеты, предписанной гастроэнтерологом.

Через 30 дней пациент отметил редукцию симптомов заболевания, субъективное улучшение. При видеоларингоскопии сохранялись реактивные явления в межчерпаловидной области гортани.

Окончательную оценку эффективности проводили через 3 месяца после операции. Пациент отмечал стойкое субъективное улучшение состояния, отсутствие жалоб на дискомфорт в горле, повышение голосовой выносливости. Результаты видеоларингоскопии и акустического анализа голоса представлены на рисунке 45.

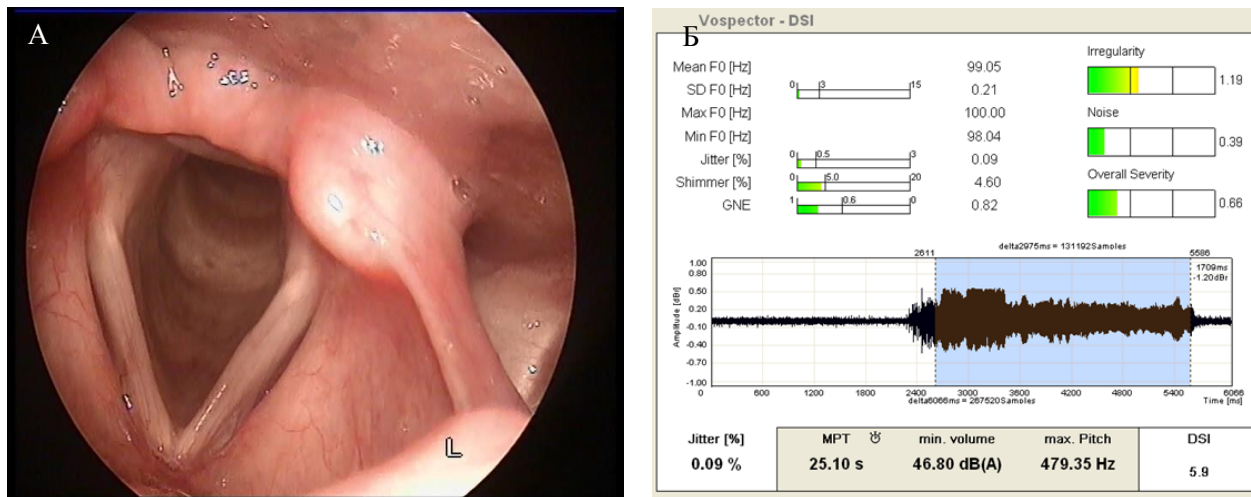


Рис.45. Пациента П., 23 года, через 3 месяца после эндоларингеального удаления ПГ с применением лазера. А - Видеоларингоскопическое изображение после лечения; Б – Компьютерный акустический анализ голоса после лечения.

После лечения отмечено снижение показателя дрожания голоса, увеличение голосового поля, повышение ИТД.

В настоящее время пациент находится под наблюдением гастроэнтеролога и в отделе патологии гортани ФГБУ НКЦО.

II клинический пример

Пациент Г., 52 года, по профессии менеджер, обратился в клинику с жалобами на постоянное ощущение инородного тела в глотке, покашливание, охриплость, значительно усиливающуюся в конце рабочего дня. В течение дня испытывает длительные голосовые нагрузки. Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает хроническим гастритом, ГЭРБ. Проходит регулярные курсы лечения по поводу данных заболеваний с включением препаратов ИПП. При выполнении не прямой микроларингоскопии в межчерпаловидной области определяли утолщение слизистой оболочки с признаками кератоза. Остальные отделы и области гортани без патологических изменений (рис.46)

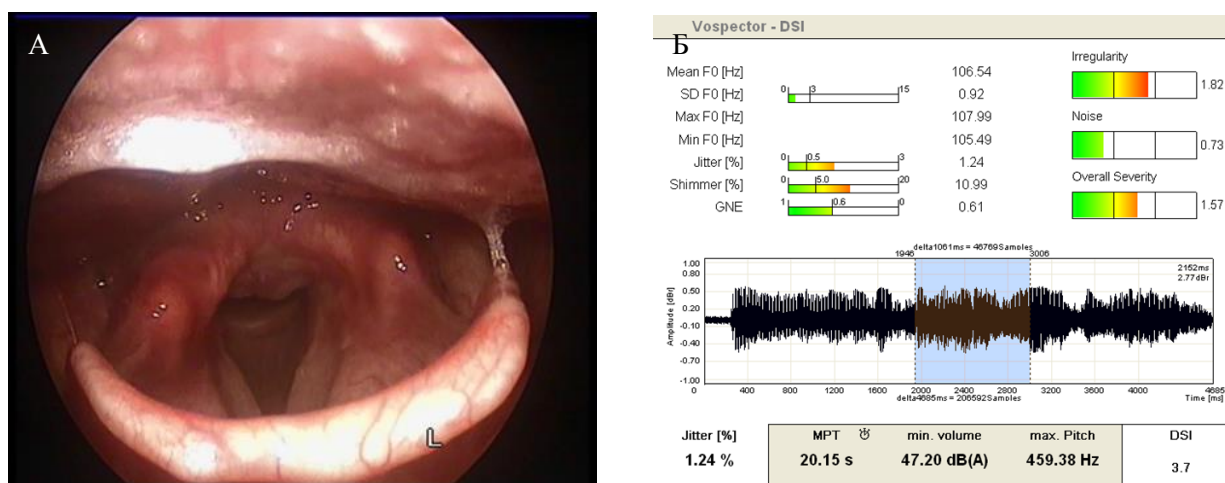


Рис.46. Пациент Г., 52 года. А - Видеоларингоскопическое изображение до лечения; Б – Компьютерный акустический анализ голоса до лечения.

По результатам компьютерного акустического анализа голоса у пациента выявлена дисфония легкой степени (рис.46).

Пациенту было выполнено удаление ПГ согласно предложенной нами методике с использованием диодного полупроводникового лазера «Лазермед-10-01» с

длиной волны 0,98 мкм при непрямой микроларингоскопии. В течение 10 дней после операции пациент выполнял ингаляции с противовоспалительными и антибактериальными средствами, назначался строгий голосовой режим, а также соблюдение диеты, предписанной гастроэнтерологом.

Редукцию симптомов ПГ пациент отметил через полтора месяца после хирургического лечения.

Через 3 месяца после операции отмечалось нормализация ларингоскопической картины (рис.47).

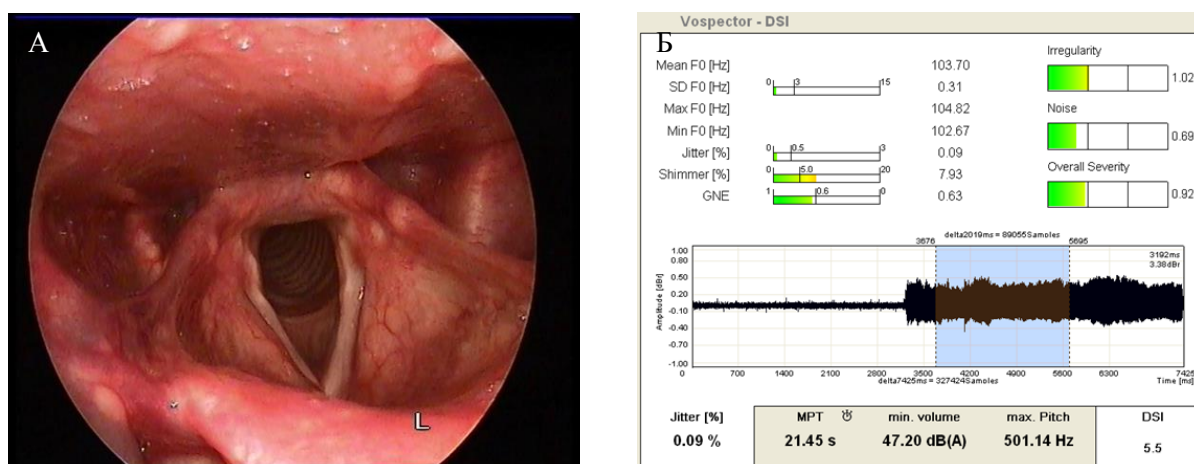


Рис.47. Пациент Г., 52 года. А - Видеоларингоскопическое изображение после лечения; Б – Компьютерный акустический анализ голоса после лечения.

При выполнении компьютерного акустического анализа голоса отмечали снижение показателей дрожания и мерцания голоса, повышение значения ИТД до нормального (рис.47).

В настоящий момент пациент не предъявляет жалоб, связанных с ПГ, и находится под динамическим наблюдением в отделе патологии гортани ФГБУ НКЦО.

Резюме к главе 5

При лечении пахидермии межчерпаловидной области гортани мы считаем целесообразным дифференцированный подход в зависимости от степени гипертрофии слизистой оболочки. Наши исследования показали, что консервативное лечение ПГ со 2 степенью гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области не является эффективным и таким пациентам следует проводить микрохирургическое лечение.

Сравнительная оценка эффективности методов микрохирургического лечения на основании субъективных и объективных методов исследований не выявила достоверной разницы показателей.

Анализ жалоб показал, что редукция жалоб наступает у большинства пациентов через 1 месяц после проведения эндоларингеального вмешательства.

В 11,5% случаев мы наблюдали осложнение в виде формирования рубца в межчерпаловидной области среди пациентов группы хирургического лечения «холодным» инструментом.

При микрохирургическом лечении с применением контактного диодного полупроводникового лазера с длиной волны 980 нм осложнения не были выявлены.

Заключение

Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы показал, что, несмотря на последние достижения в диагностике и лечении патологии гортани, ПГ является актуальной проблемой на современном этапе развития ларингологии.

Среди методов лечения пациентов указанной категории, наиболее распространённым является консервативный, который заключается в назначении ингаляционной терапии, включающей противовоспалительные и антибактериальные средства, противовирусных препаратов, а также препаратов, применяемых в лечении ГЭР, если таковой сопутствует ПГ. Другим методом лечения ПГ является хирургический, который заключается в удалении гипертрофированных участков слизистой оболочки межчерпаловидной области. Низкая популярность хирургического метода связана со сложностью хирургического доступа, высоким риском травматизации мышц межчерпаловидной области гортани. Остаётся открытым вопрос, существуют ли безопасные, позволяющие прецизионно, при наличии малого операционного угла, с минимальными реактивными явлениями в послеоперационном периоде, экономически обоснованные способы хирургического воздействия на эту анатомическую область.

Остаётся невыясненным, какие дифференциально-диагностические критерии могут позволить выбрать оптимальный метод для лечения конкретного пациента с ПГ.

Целью исследования является повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с пахидермией межчерпаловидной области за счет разработки алгоритма ведения таких больных.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить характер микроларингоскопических признаков пахидермии межчерпаловидной области гортани.
2. Оценить клиническую картину и функциональное состояние гортани при пахидермии в зависимости от характера микроларингоскопических проявлений.

3. Провести анализ данных гистологических исследований и оценить пролиферативную активность эпителия при пахидермии гортани.
4. Определить показания к консервативному и хирургическому методам лечения при пахидермии гортани.
5. Разработать способ лазерного воздействия при пахидермии гортани и оценить его эффективность.
6. Провести сравнительную оценку инструментального и лазерного методов микрохирургического лечения пахидермии гортани.
7. На основании проведенного исследования разработать алгоритм ведения пациентов с пахидермией гортани.

Исследование базируется на данных обследования и лечения 110 больных с пахидермией гортани, из которых 59 мужчин (54%) и 51 женщина (46%), в возрасте от 19 до 80 лет.

После проведения ларингоскопического и микроларингоскопического исследования были выделены 2 группы:

1 группа – пациенты с гипертрофией слизистой оболочки межчерпаловидной области без распространения в просвет гортани за пределы середины черпаловидных хрящей – 53 человека.

2 группа - пациенты с гипертрофией слизистой оболочки межчерпаловидной области с распространением в просвет гортани за пределы середины черпаловидных хрящей – 57 человек.

Средний возраст пациентов и основные клинические характеристики в группах были сопоставимы. 99 пациентов имели в анамнезе проявления ГЭР и были включены в исследование после прохождения лечения по поводу данного синдрома, либо заболевания, вызвавшего рефлюкс. В обеих группах самой частой жалобой, предъявляемой пациентами, было ощущение инородного тела в глотке, составлявшая 90% и 95% в 1 и 2 группах соответственно. 38% пациентов (n=20) 1 группы и 84% пациентов (n=48) 2 группы предъявляли жалобы на постоянную охриплость. Все пациенты 1 группы отмечали появление заболевания в сроки до 12

месяцев. Длительность заболевания у 49 пациентов (86%) 2 группы составляла 12 месяцев и более.

При субъективной оценке качества голоса пациентов просили оценить снижение качества собственного голоса (V_0) и влияние этого снижения на повседневную жизнь (Дис). В 1 и 2 группах средние значения V_0 составляли соответственно $16,2 \pm 5,2$ и $19,8 \pm 4,7$ соответственно. Средние значения Дис в 1 и 2 группах - $22,2 \pm 5,1$ и $28,9 \pm 4,4$ соответственно. Различия в средних значениях обоих признаков были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Всем пациентам в амбулаторных условиях проводили видеоларингостробоскопию с фото и видеоархивацией данных. Неполное смыкание голосовой щели было зафиксировано у 20 пациентов (47,6%) 1 группы и 52 пациентов (91,2%) 2 группы. Амплитуда колебаний голосовых складок была снижена у 28 пациентов (52,8%) 1 группы и 57 пациентов (100%) 2 группы. «Слизистая волна» в задней трети голосовых складок отсутствовала или была снижена у 27 пациентов (50,9%) 1 группы и 57 пациентов (100%) 2 группы.

Аэродинамический анализ проводили всем пациентам путём определения коэффициента фонации (КФ). Для женщин средние значения КФ в 1 и 2 группах составляли $250,6 \pm 19,5$ мл/с и $255,8 \pm 13,3$ мл/с соответственно. Для мужчин средние значения КФ в 1 и 2 группах составляли $233,9 \pm 13,3$ мл/с и $229,1 \pm 13,6$ мл/с. Различия в средних значениях признака были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

По результатам субъективного метода анализа качества голоса в 1 группе у 44 пациентов (83%) дисфония не была выявлена, у 7 пациентов (17%) определена дисфония 1 степени (G1). Во 2 группе у 53 пациентов (93%) определена 1 степень дисфонии (G1), у 4 пациентов (7%) 2 степень дисфонии (G2).

По результатам компьютерного акустического анализа голоса средние значения индекса тяжести дисфонии в 1 и 2 группах составляли соответственно $4,0 \pm 0,4$ и $3,3 \pm 0,4$. Различия в средних значениях признака были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Всем пациентам была выполнена биопсия слизистой оболочки межчерпаловидной области. При гистологическом исследовании у всех пациентов наблюдалось неравномерное утолщение многослойного плоского эпителия, отмечались признаки акантоза, паракератоза с явлениями пролиферации клеток базального слоя. Гиперкератоз выявлен у всех пациентов 2 группы исследования. Койлоцитоз определялся у 25 пациентов (23%). Дисплазия эпителия и признаки атипии не были выявлены ни в одном из наблюдений. Проллиферативная активность эпителия на основании уровня экспрессии Ki-67 являлась низкой.

Всем пациентам было проведено консервативное лечение с использованием местной противовоспалительной, антибактериальной терапии. В схему лечения пациентов, с выявленным при гистологическом исследовании койлоцитозом, был включен препарат индуктор интерферона. Все пациенты соблюдали режим частого дробного питания с ограничением потребления пищи в вечерние и ночные часы. Эффективность консервативного лечения оценивали через 1 месяц после его начала.

Анализ жалоб пациентов после консервативного лечения показал, что полная редукция жалоб произошла у 46 пациентов (86,8%) 1 группы. Частичная редукция жалоб произошла у 7 пациентов (12,3%) 2 группы.

При измерении КФ после лечения наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение его среднего значения среди пациентов 1 группы, в то время как во 2 группе оно было статистически недостоверным ($p > 0,05$).

При сравнении результатов видеоларингостробоскопии до и после консервативного лечения в 1 группе отмечалась положительная динамика в виде формирования линейной формы голосовой щели и восстановлении амплитуды колебаний голосовых складок с сохранением феномена «слизистой» волны в 86,8% ($n=46$) случаев. Во 2 группе положительной динамики в стробоскопической картине не было выявлено ни в одном из наблюдений.

Результаты субъективных и объективного методов акустического анализа после консервативного лечения констатировали статистически достоверное ($p > 0,05$) улучшение качества голоса у пациентов 1 группы. Статистически достоверного

улучшения акустических показателей голоса пациентов 2 группы после консервативного лечения не было.

Отсутствие эффекта от проведенного консервативного лечения у пациентов 2 группы позволило отобрать 54 пациента для хирургического лечения, из которых 26 женщин (48%) и 28 мужчин (52%). Пациенты были разделены на 2 статистически сопоставимые группы:

Основная группа (ОГ) – 28 пациентов, которым применялась лазерная методика деструкции пахидермии гортани по авторской методике, с использованием контактного диодного лазера с длиной волны 980 нм.

Группа сравнения (ГС) – 26 пациентов, которым применялось удаление пахидермии гортани «холодным» инструментом.

Все хирургические манипуляции проводили под местной анестезией 10% раствором лидокаина под контролем операционного микроскопа. Выбор режима лазерного воздействия выполнен экспериментально, путем апробации методики на тканях свиной гортаноглотки.

Сравнительную оценку эффективности хирургических способов проводили через 3 месяца после операции.

Анализ жалоб после хирургического лечения показал, что их полная редукция произошла у 27 пациентов (96,4%) ОГ и 25 пациентов (96,2%) ГС.

При субъективной оценке качества собственного голоса в баллах, пациенты отметили статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшения его качества как в ОГ, так и в ГС.

При видеоларингостробоскопии у всех пациентов ОГ и ГС определялась линейная форма голосовой щели. Восстановление амплитуды колебания голосовых складок наблюдалось у 25 пациентов (89,3%) ОГ и 22 (84,6%) ГС. Феномен смещения «слизистой волны» был снижен у 4 пациентов (14,2%) ОГ и 5 пациентов (19,2%) ГС. У 3 пациентов (11,5%) ГС зафиксировано формирование рубца в межчерпаловидной области, не препятствующего актам дыхания и фонации.

При субъективном методе анализе качества голоса (GRBAS) дисфония не была выявлена ни в одном из наблюдений в группах хирургического лечения.

Компьютерный акустический анализ голос позволил документально зафиксировать статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей дрожания голоса «Jitter» и повышение ИТД, что расценивалось как положительная динамика. Так, средние значения ИТД в ОГ до и после лечения составили $3,3 \pm 0,4$ и $4,8 \pm 0,4$ соответственно. Средние значения ИТД в ГС до и после лечения составляли $3,3 \pm 0,30$ и $4,6 \pm 0,3$ соответственно.

Таким образом, в представленном исследовании показана целесообразность выделения 2 форм ПГ, в зависимости от степени гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области.

Разработан метод лазерной деструкции пахидермии гортани диодным лазером с длиной волны 980 нм (патент Российской Федерации «Способ восстановления голоса при пахидермии межчерпаловидной области» № 2591762).

Целесообразно применение метода лазерной деструкции при лечении ПГ со 2 степенью гипертрофии слизистой оболочки. Такой метод позволяет добиться восстановления качества голоса и снизить вероятность развития послеоперационных осложнений на 11,5%.

Проведенное исследование позволило разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ПГ и повысить эффективность её лечения (рис. 48).

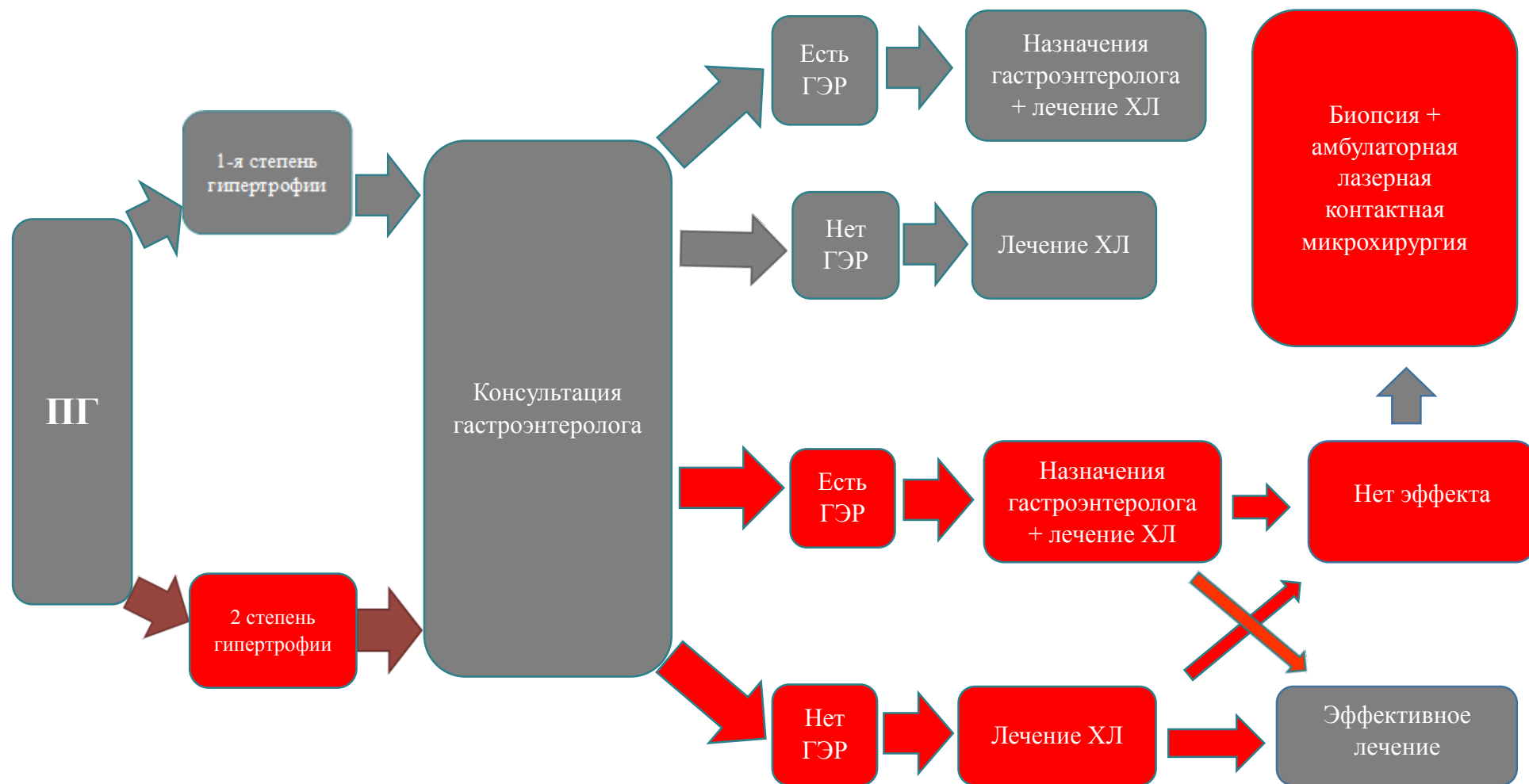


Рис.48. Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов при выявлении ПГ.

Выводы

1. Пахидермия гортани имеет характерные клинические проявления, локализацию и микроларингоскопические признаки, позволяющие дифференцировать 2 степени тяжести течения.

2. 17% пациентов с легкой степенью тяжести и 100% пациентов с тяжелой степенью ПГ имеют нарушения голосовой функции, проявляющиеся охриплостью легкой и средней степени тяжести.

3. При гистологическом исследовании у 23% пациентов с ПГ в покровном эпителии присутствует койлоцитоз. Дисплазия и признаки атипии отсутствуют. Пролиферативная активность эпителия при ПГ низкая.

4. Показаниями к хирургическому лечению ПГ является 2 степень тяжести, стойкое течение на фоне проводимого консервативного лечения при отсутствии данных за наличие активной формы ГЭР.

5. Использование разработанной методики лазерной деструкции ПГ приводит к достоверному улучшению качества голоса пациентов и редукции жалоб, связанных с ПГ.

6. Разработанная методика позволяет снизить вероятность осложнений в виде формирования рубцов в межчерпаловидной области гортани на 11,5%, по сравнению с общепринятой методикой удаления ПГ «холодным» инструментарием.

7. Разработанный алгоритм ведения пациентов с использованием контактного диодного лазера с длиной волны 980 нм, позволяет повысить эффективность диагностики и лечения ПГ.

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с пахидермией гортани необходимо проводить комплексное оториноларингологическое, видеоларингостробиоскопическое и гастроэнтерологическое обследование на предмет присутствия активной формы ГЭР.

2. Клиническая классификация ПГ по степени гипертрофии слизистой оболочки выраженности ларингоскопических признаков позволяет выделить 2 степени тяжести пахидермии гортани.

3. Биопсия слизистой оболочки межчерпаловидной области целесообразна в случаях 2 степени тяжести пахидермии гортани, после купирования ГЭР и проведения консервативного лечения.

4. Все хирургические манипуляции в межчерпаловидной области следует проводить под микроларингоскопическим контролем специалистами, владеющими навыками микрохирургии гортани.

5. Контактная лазерная деструкция является методом выбора в лечении пахидермии гортани и показана пациентам со 2 степенью гипертрофии слизистой оболочки межчерпаловидной области гортани как более безопасная.

Список литературы

1. Анготоева И.Б., Мулдашева А.А. Современные представления о проблеме ларингофарингеального рефлюкса // Медицинский совет. - 2015. - №15. - С. 44-47.
2. Агаев И.Н. Учебное пособие Онкология 2-е издание – СПб., 2005. – С. 138
3. Барадулина М.Г., Гош Т.Е., Орлов Г.М. Пахидермия гортани с переходом в рак // Вестник оториноларингологии – 1980. - №5. - С. 49-51.
4. Барсук В.П. Дискератозы гортани как предраковые заболевания в патоморфологическом аспекте // Вестник оториноларингологии. – 1975. - №2. – С. 63-65
5. Барсук В.Л. Предраковые заболевания и ранний рак гортани / Барсук В.Л. Ольшанский В.О. Сандул М.Г. – Кишинев: Штиинца. 1989. - 138 с.
6. Бойкова Н.Э., Рамазанова Г.А., Красников В.В. Наш опыт лечения экстраэзофагеального рефлюкса препаратом Релцер // Библиотека практического врача. Сборник статей по гастроэнтерологии. – М. – 2006. - С. 37–42.
7. Григорян С.С., Иванова А.М., Ходжаев Ш.Х. с соавт. Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус // Вопросы Вирусологии – 1990. - №1. – С.61-64
8. Давудов Х.Ш., Акопян К.В., Нажмудинов И.И. Эндоларингеальная резекция опухолей гортани T1 при помощи CO₂-лазера // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Том 20, №2. – С. 73
9. Дайхес Н.А. Клиническая патология гортани: Руководство-атлас для последипломного обучения специалистов научных, лечебных и учебных медицинских учреждений / Дайхес Н.А., Быкова В.П., Пономарёв А.Б., Давудов Х.Ш. – М.: ООО «Медицинское информационное общество», 2009. – 160 с.
10. Державина Н.А. Ларингофарингеальный рефлюкс при нарушении голоса у лиц голосо-речевых профессий: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 98 с

11. Завикторина Т.Г., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е. и др. Фаринголарингеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хроническими заболеваниями гортани // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Том 18, №3. – С.34-40
12. Заседателев Ф.Ф. Болезни голоса певцов и их лечение. С включ. муз. акустики, физиологии и гигиены голоса. С 12-ю рис. в тексте. - М.: Отделение московской типо-литографии Ю. Прок, 1908. – 136, II с.
13. Карпищенко С.А. Контактная лазерная фонохирургия / С.А. Карпищенко: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб, 2004.
14. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Улупов М.Ю. Лазерная хирургия в оториноларингологии на современном этапе // Consilium medicum. – 2014. – Т. 15, №11. – С. 73-76.
15. Кирасирова Е.А., Жайсакова Д.Е., Джаркинбекова Г.К., Калтаева М.Б. Комплексный подход к лечению больных с респираторным папилломатозом гортани // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015.- №2 – С. 117 – 119.
16. Коваленко С.Н. Клинико-морфологические аспекты гиперпластических процессов гортани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / С.Н. Коваленко – М., 2008. – 25 с.
17. Краевский Н. А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2-х томах / Н. А. Краевский, А. В. Смоляников, Д.С. Саркисов - М.: Медицина, 1993. - 560с.
18. Крюков А.И. Дифференциальная диагностика и лечение различных форм хронического ларингита / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, С.Г. Романенко // Клинические рекомендации. – М., 2014. – С.4
19. Лапченко А.С. Общероссийская научно-практическая конференция «Надежность и достоверность научной информации в оториноларингологии», 4-я: Тезисы. – М., 2005. – С. 41—42.

20. Лапченко А.С. Возможность применения микроспектрофотометрии в диагностике хронического гиперпластического ларингита / А.С.Лапченко, С.Н.Коваленко, Д.Л.Муратов // Материалы XVII съезда оториноларингологов России. - СПб., 2006. - С.193
21. Литвиненко И.В. Роль лучевых методов в дифференциальной диагностике гиперпластических процессов и рака гортани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2010. – 24 с.
22. Мирошникова Л.С. Пахидермия и папилломы гортани / Л.С. Мирошникова, Л.А. Черкасский. – Киев: Здоров'я. 1982. – С.22-23
23. Мустафаев Д.М. Эндоларингеальная лазерная микрохирургия доброкачественных новообразований гортани и объективная оценка ее функциональных результатов / Д.М. Мустафаев, З.М. Ашуров, В.Г. Зенгер, Е.В. Осипенко, В.В. Массарыгин, О.О. Копченко // Вестник оториноларингологии – 2008. - № 5. – С.14-17
24. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология / В.Т. Пальчун, А.И. Крюков. – М., 1997 – 512 с.
25. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: рук / А.И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с.
26. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А. // Вестник Северо-Западного регионального отделения АМТН РФ. – 2001. - №5. – С.167—180
27. Плужников М.С. Контактная лазерная фонохирургия / М.С. Плужников, С.А. Карпищенко, М.А. Рябова - СПб.: Эскулап. 2005. – 194 с.
28. Погосов В.С. Доброкачественные и злокачественные опухоли гортани / В.С. Погосов, И.Г. Триантафилиди - Москва. 1967. – 151 с.
29. Погосова И.Е., Завикторина Т.Г., Солдатский Ю.Л., Кириллов В.И. Гастроэзофагеальный и фаринголарингеальный рефлюкс // Вестник оториноларингологии. – 2007. №5. – С. 83-87
30. Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Елисеев О.В. Роль этиопатогенетического подхода в терапии заболеваний голосового аппарата // Вестник оториноларингологии. – 2007. - №5. – Приложение. – С. 243-244.

31. Рябова М.А. Роль изучения эффектов лазерного излучения на биологическую ткань в разработке методов лазерной хирургии в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. – 2008. - №4. – С. 13–17.
32. Солдатов И.Б. Оториноларингология / И.Б. Солдатов, В.Р. Гофман – СПб. 2000. – 472 с.
33. Солдатский Ю.Л., Погосова И.Е., Онуфриева Е.К. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хронической патологией гортани // Вестник оториноларингологии. – 2006. - №5. – Приложение. – С. 342.
34. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е. и др. Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и фаринголарингеального рефлюкса у детей с хронической патологией гортани // Вестник оториноларингологии. – 2007. - №5. – Приложение. – С.244-245.
35. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е. с соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс у детей с хронической патологией гортани. // Вестник оториноларингологии - 2008.- №2.- С. 17 – 22.
36. Тохми А.Х. Клиника, диагностика и лечение хронического гиперпластического ларингита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.
37. Чирешкин Д.Г. Использование лазерного излучения в эндоларингеальной микрохирургии (Заболевания гортани у детей). М.: Медицина, 1982. – С. 88-92.
38. Чумаков Ф.И. Кератозы гортани // Вестник оториноларингологии – 1981. - № 5. - с. 54-58.
39. Шептулин А.А., Киприанис В.А. «Внепищеводные» проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РЖГГН. – 2005. - №5. – С. 10-15.
40. Шляга И.Д. Хронический гиперпластический ларингит, классификация и лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1995. - 16с

41. Шляга И.Д. Садовский В.И. Тимошенко П.А. Классификация хронического гиперпластического ларингита // *Здравоохранение*. — 1995. — № 12. — С. 34–38
42. Шумилова Н.А., Федотова Ю.С., Рябова М.А. Сравнение биологических эффектов контактного действия полупроводниковых лазеров с длиной волны 1470 и 810 нм в эксперименте // *Современные технологии в медицине*. – 2014. – Том 6, №4. – С. 62-67.
43. Abitbol J., Benninger M. History, laser safety, techniques of laryngoscopy and complications // 8th International workshop on laser voice surgery and voice care. – 2003 – P.5
44. Akbayir N., Sökmen H.M., Caliş A.B. et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus: could this play a role in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux in a subgroup of patients with posterior laryngitis? // *Scand J Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 40, N10. – P. 1149-1156
45. Andersson O., Ylitalo R., Finizia C. et. al. Pharyngeal reflux episodes at pH 5 in healthy volunteers // *Scand J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 41, N2. – P. 138–143
46. Anze G.O., Brandt M.L., Liptak G.S. et al. Diagnosis and treatment gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring // *J Pediatr Surg*. – 1991. – Vol.26, N3. – P. 295-299.
47. Axford S.E. Sharp N., Ross P.E. et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. // *Ann Otol Rhinol Laryngol*.- 2001. – Vol. 110, N12. - P. 1099-1108.
48. Barish C.F., Wu W.C., Castell D.O. Respiratory complications of gastroesophageal reflux // *Arch Intern Med*. - 1985. – Vol. 145. - P. 1882-1888.
49. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS) // *Laryngoscope*. – 2001. – Vol. 111, N8. – P. 1313–1317
50. Benjamin B., Holinger L. D. Laryngeal complications of endotracheal intubation // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 2008. – Vol. 117, N9. – P. 1–20
51. Bogdasarian R.S., Olson N. R. Posterior glottic laryngeal stenosis // *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. – 1980. – Vol. 88, N6. – P. 765–772

52. Bouchayer M., Cornut G. Microsurgical treatment of benign vocal fold lesions: indications, technique, results // *Folia Phoniatr. Basel.* – Vol. 44, N3-4. – P. 155-184
53. Branski R.C., Bhattacharyya N., Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease // *Laryngoscope.* – 2002. – Vol. 112. – P. 1019–1024
54. Bumm R., Feussner H., Hölscher A.H. et. al. Interaction of gastroesophageal reflux and esophageal motility // Evaluation by ambulatory 24-hour manometry and pH-metry. *Dig Dis Sci.* - 1992. – Vol. 37, N8. – P. 1192–1199.
55. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H. et al. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research // *Int Arch Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 18, N2. – P. 184–191
56. Cardesa A., Zidar N., Alos L. et. al. The Kaiser's cancer revisited: was Virchow totally wrong? // *Virchows Archiv* – 2011. - Vol. 458, N6. - P. 649-657
57. Carrat X., Pescio P., Verhulst J. et. al. Postintubation interarytenoid adhesion // *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology.* – 2000. – Vol. 109, N8. – P. 736–740
58. Carrau R.L, Khidr A., Crawley J.A. et. al. The impact of laryngopharyngeal reflux on patient-reported quality of life // *Laryngoscope.* – 2004. – Vol. 114, N4. – P. 670-674
59. Cohen S.M., Kim J., Roy N. et. al. Prevalence and causes of dysphonia in a large treatment-seeking population // *Laryngoscope.* – 2012. – Vol.122. – P. 343–348
60. Cohen S.M., Kim J., Roy N., Courey M. Assessing factors related to the pharmacologic management of laryngeal diseases and disorders // *Laryngoscope.* – 2013. – Vol.123. – P. 1763–1769
61. Colton House J., Noordzij J.P., Murgia B., Langmore S. Laryngeal injury from prolonged intubation: a prospective analysis of contributing factors // *The Laryngoscope.* – 2011. – Vol. 121, N3. – P. 596–600.
62. de Bortoli N., Nacci A., Savarino E. et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? // *World J Gastroenterol.* – 2012. - Vol. 18, N32. – P. 4363-4370

63. Demchenko E.V., Romantsov M.G., Grigorian S.S., Kovalenko A.L. Cycloferon in complex therapy management of chronic laryngitis // *Antibiot Khimioter.* – 2013. – Vol.58, N5-6. – P. 24-31
64. DeMeester T.R., Johnson L.F. The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management // *Surg Clin North Am.* – 1976. – Vol.56, N1. – P. 39–53
65. Dent J., Dodds W.J., Friedman R.H. et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects // *J Clin Invest.* - 1980. – Vol.65, N2. – P. 256–267.
66. Dimitrijević M., Beljin V., Petrović V., Dukić V. Gastroesophageal reflux disease correlation with posterior laryngitis // *Vojnosanit Pregl.* – 2009. – Vol. 66, N5. – P. 383-387
67. Domeracka-Kołodziej A., Grabczak E.M., Dabrowska M. et. al. Warsaw A-E scale of endoscopic pharyngo-laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux. Correlation with reflux finding score (RFS) // *Otolaryngol Pol.* – 2014. –Vol. 68, N4. – P. 189-195
68. Dymek A., Dymek L., Starczewska-Dymek L. et al. Laryngopharyngeal Reflux (LPR) in patients with persistent hoarseness // *Otolaryngol Pol.* – 2012. – Vol. 66, N1. – P. 33-38
69. Eckley C.A., Costa H.O. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 72, N1. – P. 55–60
70. Elsenbruch S., Rosenberger C., Enck P. et. al. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study // *Gut.* – 2010. – Vol.59, N4. – P. 489–495
71. el-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 113 – P. 755–760
72. Eren E., Arslanoğlu S., Aktaş A. et. al. Factors confusing the diagnosis of laryngopharyngeal reflux: the role of allergic rhinitis and inter-rater variability of

- laryngeal findings // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2014 – Vol. 271, N4. – P. 743-747
73. Farrokhi F., Vaezi M.F. Laryngeal disorders in patients with gastroesophageal reflux disease // *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2007. – Vol. 53, N2. – P. 181-187
 74. Fiorucci S., Santucci L., Chiucchiú S., Morelli A. Gastric acidity and gastroesophageal reflux patterns in patients with esophagitis // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103, N3. – P. 855–861.
 75. Ford C.N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294 – P. 1534–1540
 76. Freche Ch., Piquet J.J., Trassac L. et al. *Le Laser ORL.* - 1993. Arnette, Paris
 77. Gandhi S. Applications of CO₂ laser in phonosurgery // *The materials of the 6th European congress of oto-rhino-laryngology, head and neck surgery.* Vienna, Austria, 2007. - P. 7
 78. Gardner G. M. Posterior glottic stenosis and bilateral vocal fold immobility: diagnosis and treatment // *Otolaryngologic Clinics of North America.* – 2000. – Vol. 33, N4. – P. 855–877
 79. Grigorian S.S., Romantsov M.G., Demchenko E.V., Kovalenko A.L. Cycloferon in therapy of hyperplastic laryngitis for decrease of the number of relapses // *Eksp Klin Farmakol.* – 2013. – Vol.76, N7. – P. 39-42
 80. Habermann W., Eherer A., Lindbichler F. et. al. Ex juvantibus approach for chronic posterior laryngitis: results of short-term pantoprazole therapy // *J Laryngol Otol.* – 1999. – Vol.113, N8. – P. 734-739
 81. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1995. – Vol.104, N7. – P. 550-555
 82. Hanson D.G., Jiang J.J., Chen J., Pauloski B.R. Acoustic measurement of change in voice quality with treatment for chronic posterior laryngitis // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1997. – Vol.106, N4. – P. 279-285

83. Hirschowitz B.I. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis // *Gastroenterology*. -1991. – Vol.101, N5 – P. 1149–1158
84. Hopkins C., Yousaf U., Pedersen M. Acid reflux treatment for hoarsness // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2006. - Vol.25, N1. - CD005054
85. Hungin A.P., Whorwell P.J., Tack J., Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects // *Aliment Pharm Ther*. – 2003. – Vol.17, N5. – P. 643-650
86. Issing W.J., Gross M., Tauber S. Manifestations of gastroesophageal reflux in the otorhinolaryngology tract // *Laryngorhinootologie*. – 2001. – Vol.80, N8. – P. 464-469.
87. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J. et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2003. –Vol.17. – P. 1515–1520
88. Jetté M.E., Gaumnitz E.A., Birchall M.A. et al. Correlation between Reflux and multichannel intraluminal impedance pH monitoring in untreated volunteers // *Laryngoscope*. – 2014. – Vol.124, N10. – P. 2345-2351
89. Johnson L.F., DeMeester T.R. Twenty-four hour pH-monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux // *Am J Gastroenterol*. – 1974. – Vol.62. – P. 325-332.
90. Kahrilas P.J., Hughes N., Howden C.W. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut*. – 2011 – Vol.60, N11. – P. 1473–1478
91. Kambic V., Radsel Z. Acid posterior laryngitis: Aetiology, histology, diagnosis and treatment // *J Laryngol Otol*. – 1984. – Vol.98 – P. 1237-1240
92. Katsinelos P., Kountouras J., Chatzimavroudis G. et al. Should inspection of the laryngopharyngeal area be part of routine upper gastrointestinal endoscopy? A prospective study // *Dig Liver Dis*. – 2009. – Vol.41, N4. – P. 283-288
93. Katz P.O. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness // *Am J Gastroenterol*. – 1990. – Vol.85, N1. – P. 38–40

94. Khan A.M., Hashmi S.R., Elahi F. et al. Laryngopharyngeal reflux: A literature review // *Surgeon.* – 2006. – Vol.4, N4. – P. 221-225
95. Khrustaleva E.V. A comparative analysis of immune status in laryngeal cancer and chronic hyperplastic laryngitis // *Vestn Otorinolaringol.* - 2005. - N2 – P. 25-27
96. Kleinsasser O. Microlaryngoscopy and endolaryngeal microsurgery / trans. by Hoffman P.W – Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders company, 1968. – 128 p.
97. Köhler B., Kissel H., Flament M. et al. High-power diode laser modules from 410 nm to 2200 nm // *Proc. SPIE.* - 2010. - Vol.7583. - P. 75830F
98. Kotby M.N., Hassan O., El-Makhzangy A.M. et al. Gastroesophageal reflux/laryngopharyngeal reflux disease: a critical analysis of the literature // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol.267. – P. 171–179
99. Kotby M.N., Kamal E., El-Makhzangy A. et al. The posterior glottis: structural and clinical considerations // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol.269, N11. – P. 2373-2379.
100. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury // *Laryngoscope.* – 1991. – Vol.101(4 Pt 2 Suppl 53). – P. 1-78.
101. Koufman J.A., Cummins M.M. The prevalence and spectrum of reflux in laryngology: a prospective study of 132 consecutive patients with laryngeal and voice disorders // *RJ Reynolds report.* - 1995 April 03. – 5p.
102. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R. 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 Head Neck Surg.* – 2002. – Vol.127, N1. – P. 32–35.
103. Koufman J.A., Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2000. – Vol.123, N4. – P. 385–388.

104. Leden H.V. The history of Phonosurgery / Leden Y.V., Ford C.N., Bless D.M. - Philadelphia: Raven Press, 1991.
105. Martins R.H., Branco A., Tavares E.L. et al. Laryngeal and voice disorders in patients with gastroesophageal symptoms. Correlation with pH-monitoring // *Acta Cir Bras.* – 2012. – Vol.27, N11. – P. 821-828
106. Mastronarde J.G., Anthonisen N.R., Castro M. et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.360. – P. 1487–1499.
107. Merati A.L., Lim H.J., Ulualp S.O. et al. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2005. – Vol.114. – P. 177–182.
108. Mercer C.D. Treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // *Can J Gastroenterol.* – 1997. – Vol.11. – P. 103-105
109. Milstein C.F., Charbel S., Hicks D.M. et al. Prevalence of laryngeal irritation signs technique (rigid vs. flexible laryngoscope) // *Laryngoscope.* – 2005. – Vol.115. – P. 2256-2261.
110. Monini S., Di Stadio A., Vestri A. et al. Silent reflux: ex juvantibus criteria for diagnosis and treatment of laryngeal disorders // *Acta Otolaryngol.* – 2006. – Vol.126, N8. – P. 866-871
111. Nostrant T.T. Gastroesophageal reflux and laryngitis: a skeptic's view // *Am J Med.* – 2000. – Vol.108. – P. 149–152
112. Oguz H., Tarhan E., Korkmaz M. et al. Acoustic analysis findings in objective laryngopharyngeal reflux patients // *J Voice.* – 2007. – Vol.21, N2. – P.203-210.
113. Orlando R.C. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. – Vol.24, N6. – P. 873-882.
114. Pearson J.P., Parikh S., Orlando R.C. et al. Review article: reflux and its consequences--the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human

- Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21–23 April 2010 // *Aliment Pharm Ther.* – 2011. – Vol.33(Suppl 1). – P. 1–71.
115. Pendleton H., Ahlner-Elmqvist M., Olsson R. et al. Posterior laryngitis: a disease with different aetiologies affecting health-related quality of life: a prospective case-control study // *BMC Ear Nose Throat Disord.* – 2013. – Vol.13, N1. – P. 11
116. Pendleton H., Alm R., Nordin Fredrikson G. et al. Antibodies against gonadotropin-releasing hormone in patients with posterior laryngitis // *Drug Target Insights.* – 2013. – Vol.7. – P. 1-8
117. Pribuisiense R., Virgilijus U., Kupcinskas L. et al. Perceptual and acoustic characteristics of voice changes in reflux laryngitis patients // *J Voice.* – 2004. – Vol.20, N1. – P. 128-136.
118. Qua C.S., Wong C.H., Gopala K. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in chronic laryngitis: prevalence and response to acid-suppressive therapy // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol.25. – P. 287–295
119. Qadeer M.A., Swoger J., Milstein C. et al. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux // *Laryngoscope.* – 2005. – Vol.115 – P. 1947-1952.
120. Remacle M. *Surgery of larynx and trachea* / Remacle M., Eckel H.E. – Berlin: Springer, 2010 – 368 p.
121. Richter J.E., Barish C.F., Castell D.O. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain // *Gastroenterol.* – 1986. – Vol.91, N4. – P. 845–852
122. Richter J.E. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastro-esophageal reflux disease: an increasing conundrum // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2004. – Vol.16. – P. 837–845
123. Ringel Y., Drossman D.A., Leserman J.L. et al. Effect of abuse history on pain reports and brain responses to aversive visceral stimulation: an FMRI study // *Gastroenterol.* – 2008. – Vol.134, N2. – P. 396-404
124. Rodríguez-Téllez M., Galera-Ruiz H., Argüelles-Arias F. et al. Posterior laryngitis: effects of treatment with omeprazole alone // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2002. – Vol.94, N3. – P. 123-130

125. Ross J.A., Noordzij J.P., Woo P. Voice disorders in patients with suspected laryngopharyngeal reflux disease // *J Voice*. – 1998. – Vol.12. – P. 84-88.
126. Rouev P., Chakarski I., Doskov D. et al. Laryngopharyngeal symptoms and gastroesophageal reflux disease // *J Voice*. – 2005. – Vol.19, N3. – P. 476-480
127. Sataloff R.T., Hawkshaw M.J., Johnson J.L. et al. Prevalence of abnormal laryngeal findings in healthy singing teachers // *J Voice*. – 2012. - Vol.26, N5. – P. 577-583.
128. Schwartz L., Musinger J., Noyek A.M.: Hypertrophic changes in the interarytenoid space // *Arch. Otolaryng.* – 1965 - Vol.82. – P. 287-291
129. Sethom A., Akkari K., Riahi K. et al. Clinical and phmetric evaluation of gastroesophageal reflux impact on upper airways in adult // *Tunis Med.* – 2012. – Vol.90, N3. – P. 242-246.
130. Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D. et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol.33. – P.225–234
131. Shaw G.Y., Searl J.P. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux before and after treatment with omeprazole // *South Med J.* – 1997. – Vol.90, N11. – P.1115–1122.
132. Sinn D.H., Kim J.H., Kim S. et al. Response rate and predictors of response in a short-term empirical trial of high-dose rabeprazole in patients with globus // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol.27 – P. 1275–1281
133. Silva C.E., Niedermeier B.T., Portinho F. Reflux Laryngitis: Correlation between the Symptoms Findings and Indirect Laryngoscopy // *Int Arch Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol.19, N3. – P.234-237
134. Silverman D.H., Munakata J.A., Ennes H. et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain // *Gastroenterol.* – 1997. – Vol.112, N1. – P. 64–72.
135. Siupsinskiene N., Adamonis K., Toohill R.J. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients // *Laryngoscope.* – 2007. – Vol.117, N3. – P. 480–484.

136. Smit C.F., Tan J., Mathus-Vliegen L.M. et al. High incidence of gastropharyngeal and gastroesophageal reflux after total laryngectomy // *Head Neck*. – 1998. – Vol.20, N7. – P. 619–622.
137. Stein D.J., Noordzij J.P. Incidence of chronic laryngitis // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 2013. – Vol.122, N12. – P. 771-774.
138. Steward D.L., Wilson K.M., Kelly D.H. et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2004. – Vol.131. – P. 342–350.
139. Sun G., Muddana S., Slaughter J.C. et al. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values // *Laryngoscope*. – 2009. – Vol.119, N8. – P. 1639–1643.
140. Szczesniak M.M., Williams R.B., Brake H.M. et al. Upregulation of the esophago-UES relaxation response: a possible pathophysiological mechanism in suspected reflux laryngitis // *Neurogastroenterol Motil*. – 2010. – Vol.22, N4. – P. 381-386.
141. Thibeault S.L., Smith M.E., Peterson K. et al. Gene expression changes of inflammatory mediators in posterior laryngitis due to laryngopharyngeal reflux and evolution with PPI treatment: a preliminary study // *Laryngoscope*. – 2007. – Vol.117, N11. – P. 2050-2056.
142. Ulualp S.O., Toohill R.J., Hoffmann R. et al. Pharyngeal pH-monitoring in patients with posterior laryngitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 1999. – Vol.120, N5. – P. 672–677.
143. Urschel H., Paulson D.L. Gastroesophageal reflux and hiatal hernias complicating therapy // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1967. – Vol. 53. – P. 21-32.
144. Vaezi M.F., Hicks D.M., Abelson T.I. et al. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association // *Clin Gastroenterol Hepatol*. - 2003. – Vol.1. – P. 333-344.
145. Vaezi M.F., Richter J.E., Stasney C.R. et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole // *Laryngoscope*. – 2006. – Vol.116. – P. 254–260.
146. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – Vol.101. – P. 1900–1920.

147. Vavricka S.R., Storck C.A., Wildi S.M. et al. Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol.102, N4. – P. 716-722.
148. Vázquez de la Iglesia F., Fernández González S., Gómez MdeL. Laryngopharyngeal reflux: correlation between symptoms and signs by means of clinical assessment questionnaires and fibroendoscopy. Is this sufficient for diagnosis? // *Acta Otorrinolaringol Esp.* – 2007. – Vol.58, N9. – P. 421–425.
149. Wang L., Liu X., Liu Y.L. et al. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2010. – Vol.143, N6. – P. 765–771.
150. Watson M.G. Review article:laryngopharyngeal reflux-the ear, nose and throat patient // *Aliment Pharm Ther.* – 2011. – Vol.33 (Suppl 1). – P. 53–57.
151. Williams R.B., Szczesniak M.M., Maclean J.C. et al. Predictors of outcome in an open label, Therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – Vol.99. – P. 777-785.
152. Wo J.M., Grist W.J., Gussack G. et al. Empiric trial of high-dose omeprazole in patients with posterior laryngitis: a prospective study // *Am J Gastroenterol.* – 1997. – Vol.92, N12. – P. 2160-2165.
153. Wo J.M., Koopman J., Harrell S.P. et al. Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101 – P.1972–1978
154. Wolfgang S., Jochen A.W. *Lasers in otorhinolaryngology, head and neck surgery.* Tuttlingen: Endo-Press, Germany, 2002. - 76 p.
155. Ylitalo R., Lindestad P.A., Ramel S. Symptoms, laryngeal findings, and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux // *Laryngoscope.* – 2001. – Vol.111, N10. – P. 1735-1741