ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

«АНТИРЕФЛЮКСНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ГОРТАНІ»

КІЗІМ Ярослав Володимирович – доктор філософії, молодший науковий співробітник відділу ринології, алергології з групою рентгенології

Актуальність дослідження

Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) – патологічний стан організму, під час якого відбувається регургітація та вплив шлункового рефлюктата на позастравохідні структури (*Belafsky et al., 2008*).

Термін «ларингофарингеальний рефлюкс» описує анатомічне розташування захворювання, а також його причину. Цей термін був прийнятий Американською Академією Отоларингології - хірургії голови та шиї в 2002 році і в даний час є загальноприйнятим (*Koufman, 2002*).

Актуальність дослідження

- Пошкоджуючі властивості рефлюктата проявляються, перш за все, в дії соляної кислоти і пепсину на слизову оболонку стравоходу, глотки і гортані. Це є ключовою відмінністю від гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), при якій патологічні зміни реалізуються переважно в стравоході (*Belafsky, 2008*).

ЛФР	ГЕРХ
Захриплість **Кашель** Печія (**17%**)	Печія
Езофагіт (**6%**)	Езофагіт
Денний, «вертикальний»	Нічний, «горизонтальний»
Нормальна моторика стравоходу	Порушена моторика стравоходу

1. Stavroulaki. Intern J of Ped Otol 2006

2. Koufman JAPrevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope 2002;112:1606-9.

Актуальність дослідження

- Ларингофарингеальний рефлюкс є однією з причин виникнення поліпів і гранульом гортані (*І.В. Добронравова, 2014; К.О. Юренко, 2015; Кио, 2019*).
- Також висувається гіпотеза що ларингофарингеальний рефлюкс є одним з причинних факторів ризику розвитку раку гортані (*Deganello et. al., 2015*).
- Ларингофарингеальний рефлюкс суттєво корелює із споживанням алкоголю та палінням. Висока частота ларингофарингеального рефлюксу при раку гортані вказує на те, що ларингофарингеальний рефлюкс можна розглядати як один з факторів ризику розвитку раку гортані (*Tamin et. al., 2019*).

Актуальність дослідження

Рак гортані в Україні

- У структурі загальної захворюваності на злоякісні новоутворення рак гортані, за різними даними, посідає **4-те–8-ме** місце та становить 1–8% від усіх локалізацій. За даними Національного канцер-реєстру України, захворюваність на рак гортані протягом останніх років в Україні залишається відносно стабільною і сягає **4,7–5,2** на 100 000 населення.
- Незважаючи на покращення локального контролю та виживання з застосуванням комбінованого лікування, локальні рецидиви реєструється у ≈ 30–40% пацієнтів, а в 20–30% випадків виникає метастазування.

Мета дослідження

- ✓ Підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії $T_{1-2}N_0M_0$ на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

Завдання дослідження (1)

1. Вивчити частоту прояву ларингофарингеального рефлюксу у хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії $T_{1-2}N_0M_0$ з використанням скринінг-діагностики і добового pH-моніторингу.
2. Удосконалити візуально-аналогові шкали The Reflux Symptom Index і The Reflux Finding Score з метою скринінг-діагностики ларингофарингеального рефлюксу у хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії $T_{1-2}N_0M_0$.
3. Вивчити особливості патоморфологічної картини плоскоклітинних карцином гортані I-II стадії $T_{1-2}N_0M_0$ на фоні ларингофарингеального рефлюксу з використанням маркерів Т-клітин (CD3), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8), Т-регуляторних клітин (FOXP3), М1-макрофагів (CD68), М2-макрофагів (CD163).

Завдання дослідження (2)

4. Вивчити вплив ларингофарингеального рефлюксу на перебіг захворювання у хворих на рак гортані I-II стадії $T_{1-2}N_0M_0$.
5. Провести порівняльну оцінку впливу антирефлюксної терапії на частоту виникнення рецидивів пухлини у хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії $T_{1-2}N_0M_0$ на фоні ларингофарингеального рефлюксу.
6. Оцінити ефективність запропонованої антирефлюксної терапії хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії $T_{1-2}N_0M_0$ на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

Матеріали та методи

- Матеріали, представлені в роботі, були отримані при обстеженні та лікуванні 200 хворих на плоскоклітинний рак гортані на базі відділу онкопатології ЛОР-органів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Після скинінг-тестування для подальшого дослідження були відібрані **103** хворих із яких в подальшому були сформовані групи спостереження.

- ✓ *Клінічні:* збір скарг та анамнезу з використанням оцінювальних шкал **The Reflux Symptom Index, The Reflux Finding Score**;
- ✓ *Інструментальні методи дослідження:* відеоларингоскопія, фіброларингоскопія; **внутрішньостравохідний pH-моніторинг**;
- ✓ *Клініко-лабораторні*
- ✓ *Променеві методи діагностики* (КТ і МРТ, ультразвукове дослідження шиї);
- ✓ *Морфологічні:* патоморфологічні дослідження біоптату і операційного матеріалу; імуногістохімічні дослідження з використанням маркерів Т-клітин (CD3), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8), Т-регуляторних клітин (FOXP3), М1-макрофагів (CD68), М2 макрофагів (CD163);
- ✓ *Статистичні методи:* оцінки результатів лікування і їх достовірності.

Тест RSI (Reflux Symptom Index)

Оцінка симптомів проводилася за 5-ти бальною шкалою. Максимальна сума балів, яку міг отримати пацієнт при додаванні цифр, становить «40», мінімальна «0». Таким чином, в разі індексу RSI більш «13», у пацієнта можна запідозрити наявність ЛФР.

	0	1	2	3	4	5
Захриплість						
Бажання прополоскати горло						
Велика кількість слизу в горлі						
Утруднення при ковтанні їжі, рідини, таблеток						
Кашель після їжі або в положенні лежачи						
Напади кашлю або утруднення дихання						
Постійний неприємний, дратівливий кашель						
Відчуття «комка» в горлі						
Печія, біль за грудиною						

Тест RFS (Reflux Finding Score)

Об'єктивізація ларингоскопічної картини і динамічне спостереження здійснювалося за допомогою тесту The Reflux Finding Score (RFS) Сума оціночних балів варіювала від 0 до 26.

Набряк підскладкового простору	0 – немає; 2 – є
Облітерація гортанних шлуночків	0 – немає; 2 – часткова; 4 – повна
Гіперемія слизової оболонки	0 – немає; 2 – тільки черпакуваті відростки; 4 – дифузна
Набряк голосових складок	0 – немає; 1 – незначна; 2 – середній ступінь; 3 – важкий ступінь; 4 – дифузна
Дифузний набряк гортані	0 – немає; 1 – незначна; 2 – середній ступінь; 3 – важкий ступінь; 4 – обструктивний
Гіпертрофія міжчерпакуватого простору	0 – немає; 1 – незначна; 2 – середній ступінь; 3 – важкий ступінь; 4 – обструктивний
Гранульома та грануляції	0 – немає; 2 – є
Ендоларингеальний слиз	0 – немає; 2 – є
Всього балів	

Добовий pH-моніторинг

- ✓ Добовий pH-моніторинг стравоходу є сучасним та надійним методом діагностики ЛФР. Дана методика передбачає розташування вимірювального електрода pH-зонда нижче верхнього стравохідного сфінктера.

- ✓ Інформація, отримана при pH-моніторингу, дозволяє точно встановити, коли і протягом якого часу слизова оболонка піддається впливу соляної кислоти.
- ✓ При цьому фіксується загальний час з pH≤ 4. Рівень pH = 4 встановлено в якості порогового, оскільки, симптоми у більшості хворих виникають при значеннях pH в стравоході нижче 4, крім того, при pH нижче 4 набуває активність пепсин – найбільш агресивний фактор, що ушкоджує слизову оболонку.

Результати власних досліджень

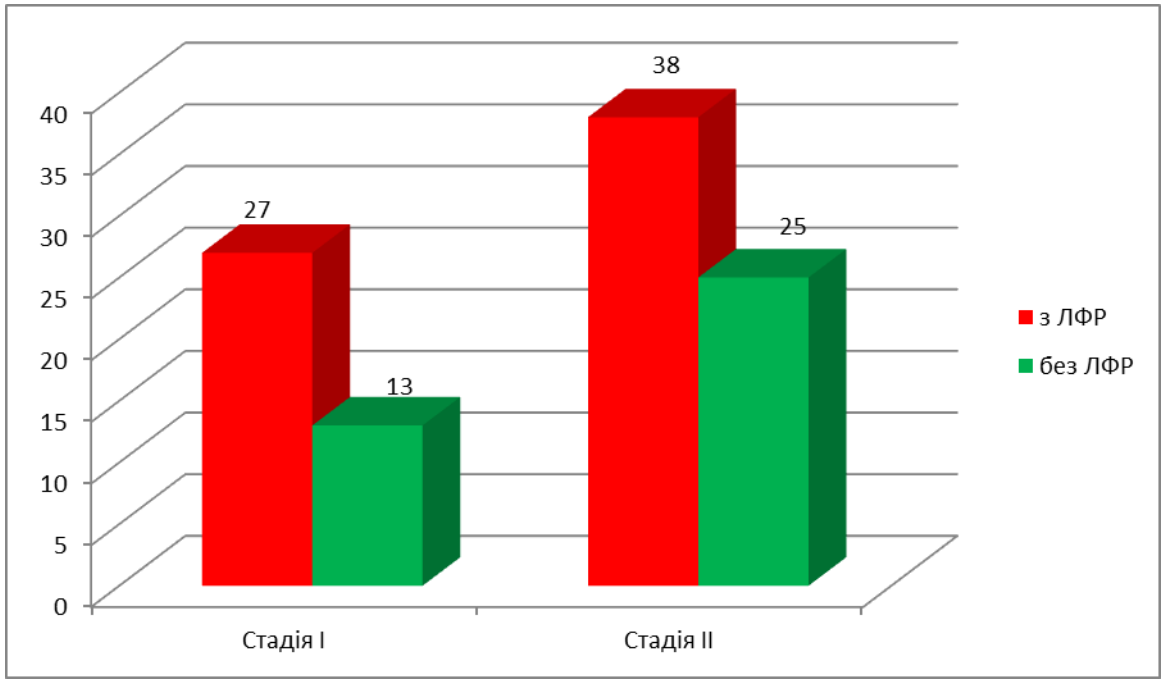
Добовий pH-моніторинг

За результатами добового pH-моніторингу ЛФР було верифіковано у **65** хворих на рак гортані.

I група (**ЛФР**) – 65 (63,1%) хворих

II група (**без ЛФР**) – 38 (36,9%) хворих

Розподіл хворих на рак гортані за стадіями злоякісного процесу в залежності від отриманих результатів добового pH-моніторингу.



Добовий pH-моніторинг

Середні показники тривалості pH<4 впродовж доби у хворих на рак гортані I-II стадії

Показники	I група (з ЛФР) 65 хворих	I група (без ЛФР) 38 хворих
Час з pH < 4, загальний, %	26,95*±14,34	1,79±1,45
Час з pH < 4, стоячи, %	12,25*±7,74	0,71±0,98
Час з pH < 4, лежачи, %	14,71*±8,65	1,07±1,33

* – p < 0,01

При порівнянні показників pH в ділянці верхнього стравохідного сфінктера у хворих на рак гортані в залежності від положення тіла, встановлено, що у всіх обстежених мав місце «змішаний» тип рефлюксу з незначним переважанням рефлюксу в положенні лежачи.

Добовий pH-моніторинг

Розподіл хворих на рак гортані відповідно до ступеню тяжкості ЛФР

Показники	Легка ступінь, n	Середня ступінь, n	Виражений рефлюкс, n
Кількість хворих	16 (24,6 ± 3,5%)	19 (29,2 ± 3,8%)	30* (46,2 ± 4,9%)
«Денний» рефлюкс	4 (25,0 ± 8,6%)	9 (47,4 ± 9,5%)	8 (26,7% ± 9,1%)
«Нічний» рефлюкс	12 (75,0 ± 3,7%)	10 (52,6 ± 3,1%)	22 (73,3 ± 4,4%)
Показник DeMeester (середнє значення)	28,50 ± 10,04	66,86 ± 13,45	116,90 ± 10,71

* – $p < 0,05$

Отриманий результат частоти прояву ЛФР вираженого ступеня тяжкості має статистично значущу відмінність в порівнянні з легкою і середньою формами ларингофарингеального рефлюксу.

Добовий pH-моніторинг

- Ларингофарингеальний рефлюкс було виявлено у 65 (63,1 ± 4,5%) хворих на рак гортані I-II стадії.
- При порівнянні показників pH в залежності від положення тіла під час обстеження впродовж доби встановлено, що серед усіх обстежених мав місце «змішаний» рефлюкс з незначним переважанням рефлюксу в положенні лежачи («нічний» рефлюкс).
- У всіх хворих на рак гортані I-II стадії першої клінічної групи критерій DeMeester був більше за 14,72, що підтверджувало наявність ларингофарингеального рефлюксу.

Тест RSI

За результатами обстеження 200 хворих на рак гортані I-II стадії, індекс RSI перевищував «13» у **103 (51,5%)** обстежених.

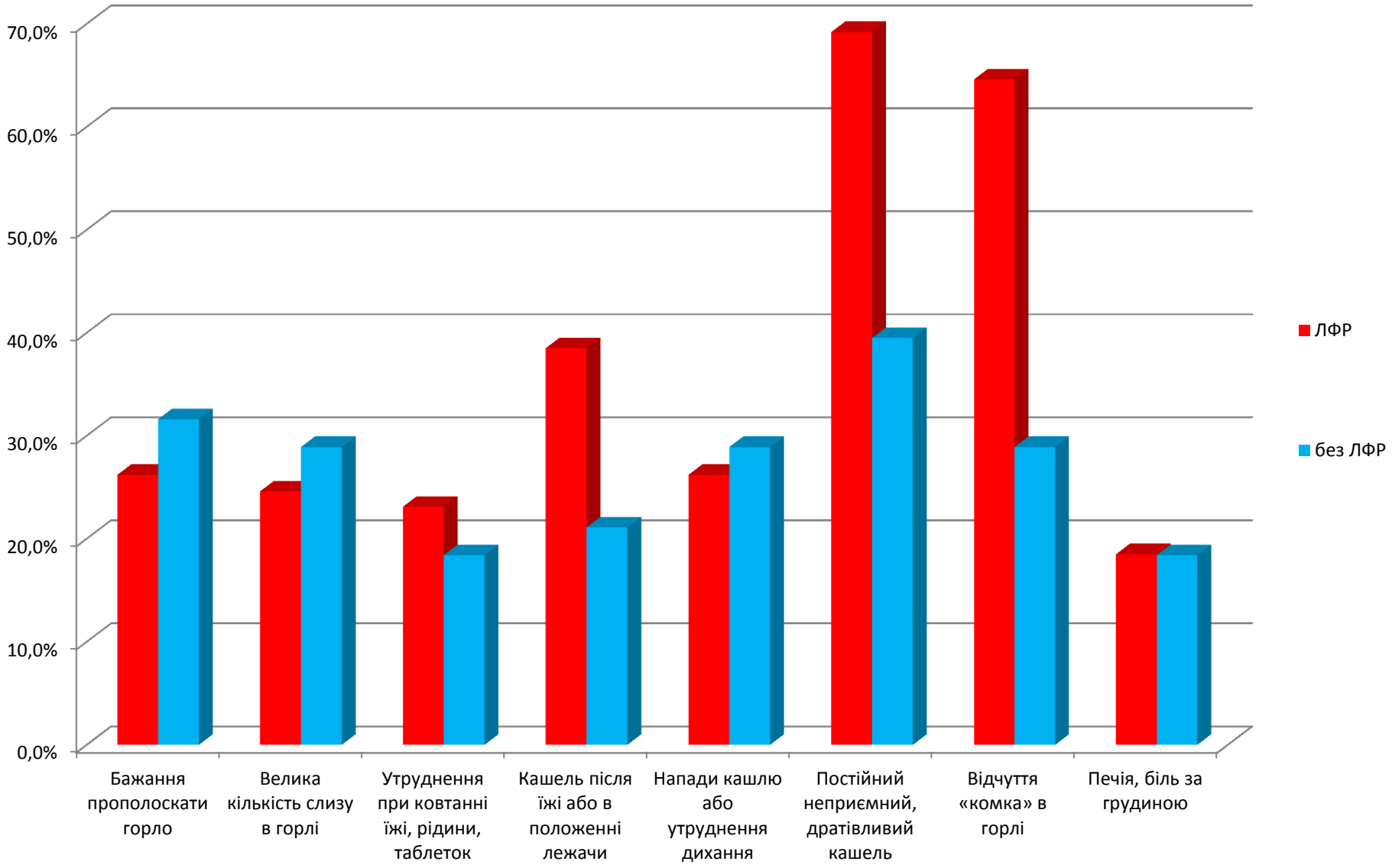
Скарги	**n, частота (%)**
Бажання прополоскати горло	29 (28,2%)
Велика кількість слизу в горлі	27 (26,2%)
Утруднення при ковтанні їжі, рідини, таблеток	22 (21,4%)
Кашель після їжі або в положенні лежачи	33 (32,0%)
Напади кашлю або утруднення дихання	28 (27,2%)
Постійний неприємний, дратівливий кашель	60 (58,3%)
Відчуття «комка» в горлі	53 (51,5%)
Печія, біль за грудиною	19 (18,4%)

Тест RSI

Групи / Скарги	I група (ЛФР)	II група (без ЛФР)
Бажання прополоскати горло	17 (26,2%)	9 (32,1%)
Велика кількість слизу в горлі	16 (24,6%)	8 (28,6%)
Утруднення при ковтанні їжі, рідини, таблеток	15 (23,1%)	4 (14,3%)
Кашель після їжі або в положенні лежачи	25* (38,5%)	5 (17,9%)
Напади кашлю або утруднення дихання	17 (26,2%)	8 (28,6%)
Постійний неприємний, дратівливий кашель	45* (69,2%)	9 (32,1%)
Відчуття «комка» в горлі	42* (64,6%)	7 (25,0%)
Печія, біль за грудиною	12 (18,5%)	5 (17,9%)

* – $p < 0,05$

Порівняння скарг за шкалою RSI у хворих на рак гортані на фоні ЛФР та без нього



Тест RFS

При оцінюванні ларингоскопічної картини хворих за шкалою RFS показник «7 та більше» було зареєстровано у **24 (23,3%)** обстежених.

Ларингоскопічна ознака	**n,Частота (%)**
Набряк підскладкового простору	7 (6,8%)
Облітерація гортанних шлуночків	9 (8,7%)
Гіперемія слизової оболонки	68 (66,0%)
Набряк голосових складок	61 (59,2%)
Дифузний набряк гортані	2 (1,9%)
Гіпертрофія міжчерпакуватого простору	49 (47,6%)
Гранульома та грануляції	1 (0,9%)
Ендоларингеальний слиз	32 (31,1%)

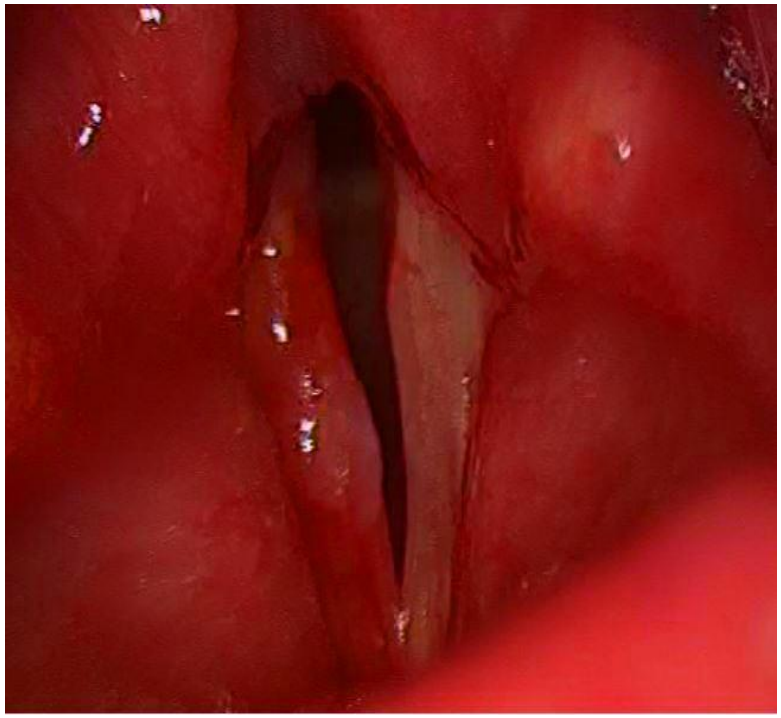
* – $p < 0,05$

Тест RFS

Групи / Ларингоскопічна ознака	I група (ЛФР)	II група (без ЛФР)
Набряк підскладкового простору	5 (7,7%)	2 (5,3%)
Облітерація гортанних шлуночків	6 (9,2%)	3 (7,9%)
Гіперемія слизової оболонки	51* (78,5%)	17 (44,7%)
Набряк голосових складок	41 (63,1%)	20 (52,6%)
Дифузний набряк гортані	1 (1,5%)	1 (2,6%)
Гіпертрофія міжчерпакуватого простору	38* (58,5%)	11 (28,9%)
Гранульома та грануляції	1 (1,5%)	0
Ендоларингеальний слиз	21 (32,3%)	11 (28,9%)

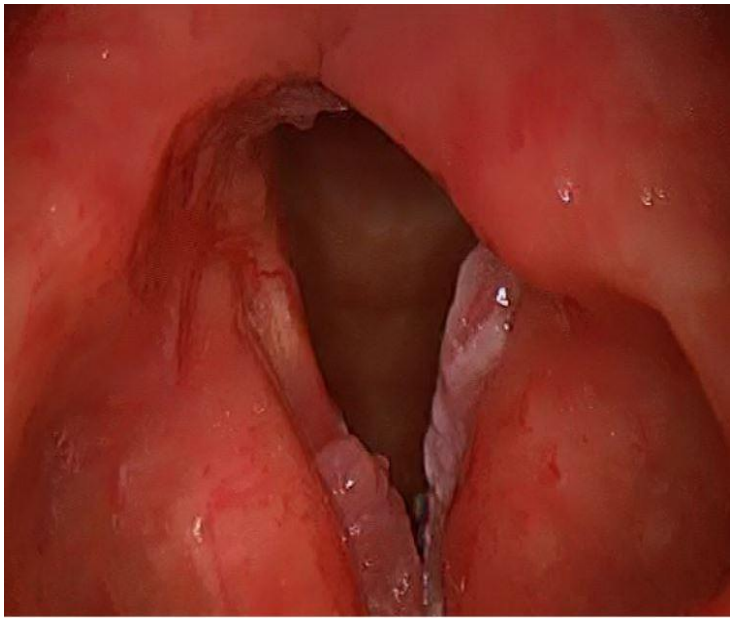
* – $p < 0,01$

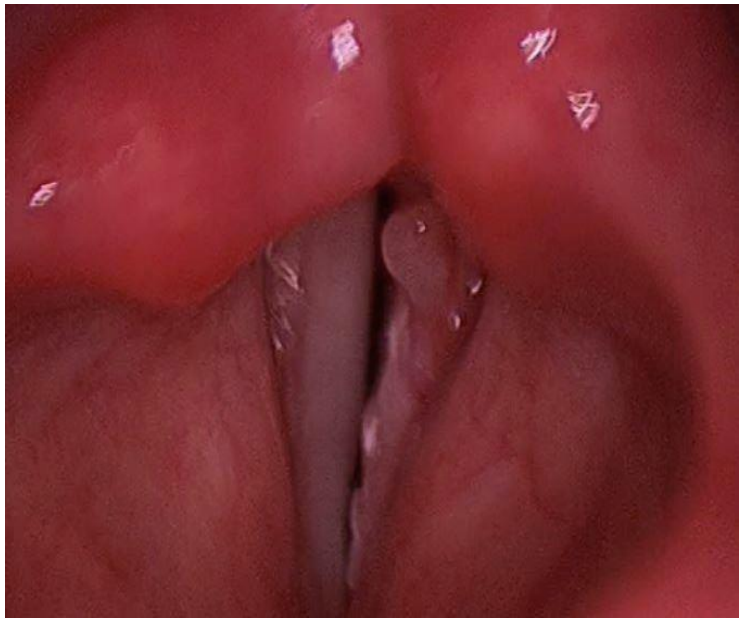
Тест RFS
Хворі на рак гортані на фоні ЛФР



Ларингоскопічна картина хворих на рак гортані I групи (ліве зображення RFS=12; праве зображення RFS=8).

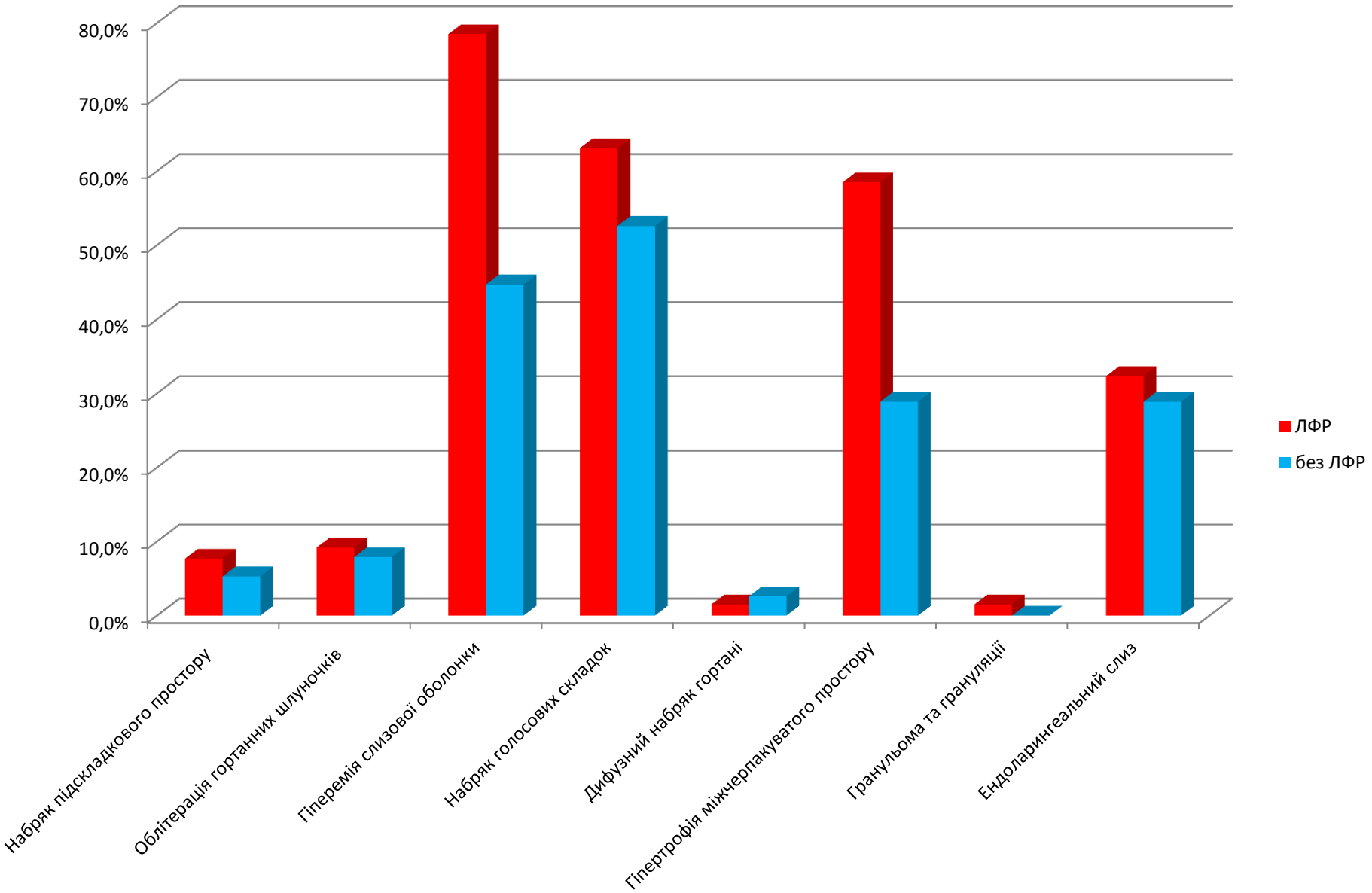
Тест RFS
Хворі на рак гортані без ЛФР





Ларингоскопічна картина хворих на рак гортані II групи (ліве зображення RFS=4; праве зображення RFS=1).

Порівняння ларингоскопічних змін за шкалою RFS у хворих на рак гортані на фоні ЛФР та без нього

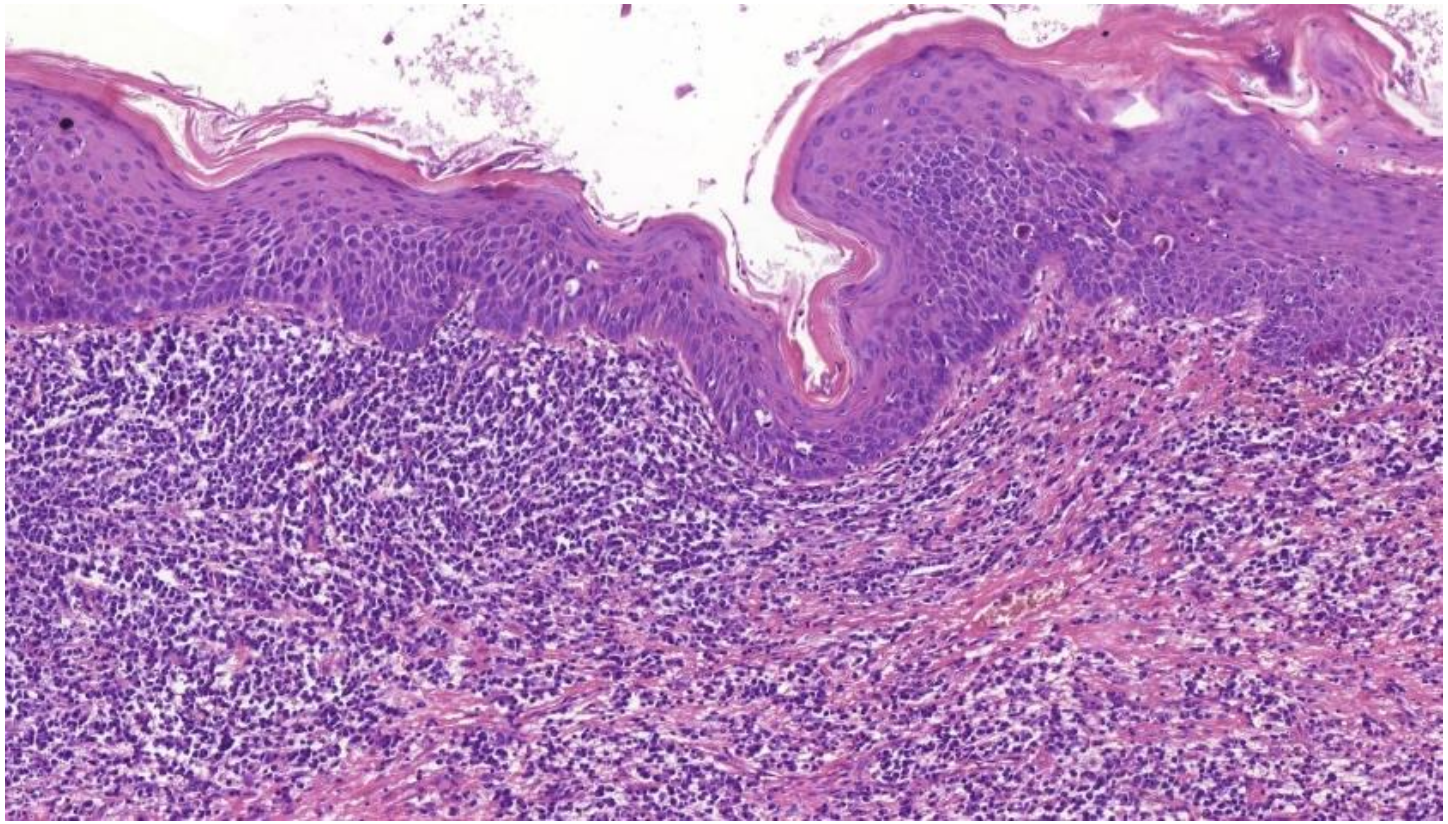


RSI та RFS

- Тест RSI має достатньо високу чутливість, що підтверджується результатами добового pH-моніторингу.
- При використанні тесту RSI у хворих на рак гортані I-II стаді чутливість тесту склала 63,1%.
- Наряду з цим, оцінювальна шкала RFS при використанні її у хворих на рак гортані продемонструвала меншу чутливість тесту, оскільки показник в «7» балів та більше був лише у 24 (23,3%) хворих відносно групи хворих з підтвердженим ЛФР за результатами добового pH-моніторингу.

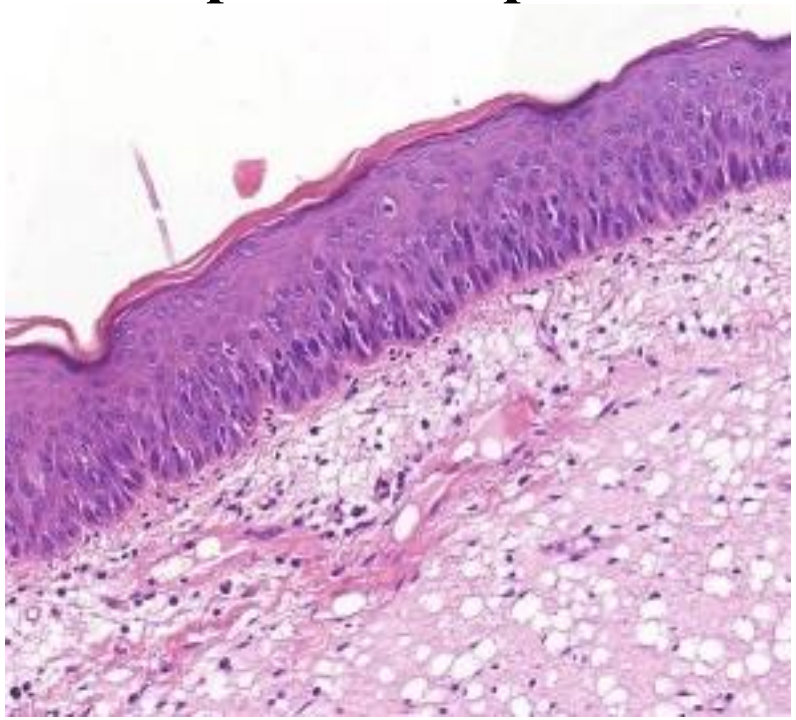
Результати морфологічних досліджень

- **Основна група** – 10 хворих на рак гортані I-II стадії з встановленим ларингофарингеальним рефлюксом на підставі добового pH-моніторингу
- **Група порівняння** – 10 хворих на рак гортані, яким ларингофарингеальний рефлюкс було виключено шляхом попередніх клінічних та інструментальних досліджень
- **Контрольна група** – 10 хворих з ларингофарингеальним рефлюксом без наявності злоякісного процесу (хворі яким виконувалось хірургічне лікування з приводу доброякісних новоутворень).

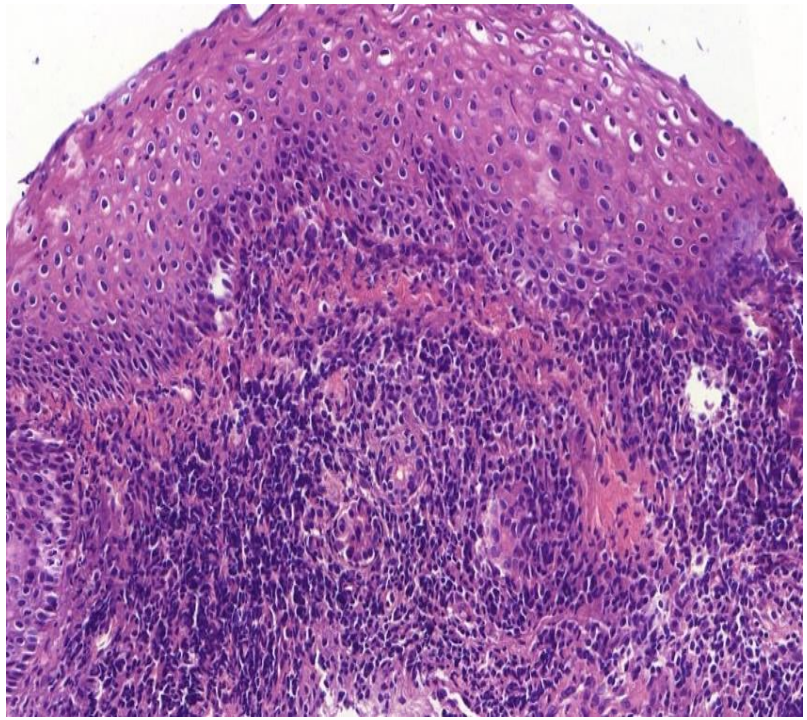


- Слизова оболонка гортані за умов ЛФР. Покривний епітелій з ознаками гіперплазії та гіперкератозу. Власна пластинка слизової з ознаками вираженої лімфогістіоцитарної інфільтрації.
- Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 100.

Патогістологічне дослідження плоскоклітинних карцином гортані в залежності від наявності ЛФР

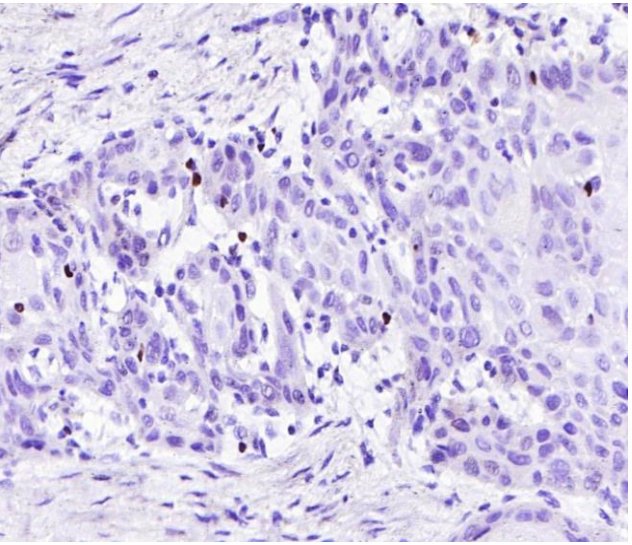


Ділянки інтактної слизової оболонки гортані поза межами плоскоклітинної карциноми у хворих **без ЛФР**. У власній пластинці слизової оболонки гортані виявляються набряк та слабка лімфогістіоцитарна інфільтрація.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200.

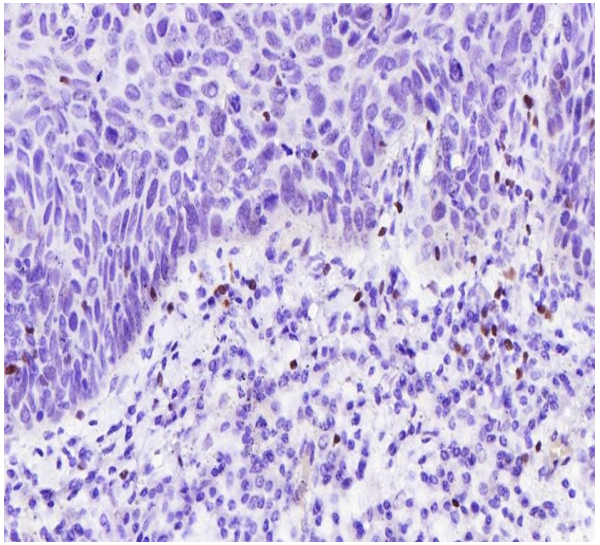


Ділянки інтактної слизової оболонки гортані поза межами плоскоклітинної карциноми у хворих **з ЛФР**. Виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200.

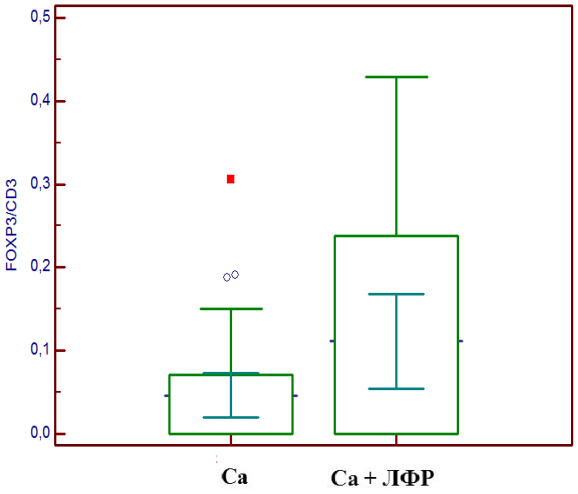
Аналіз кількості та розподілу різних популяцій Т-лімфоцитів у хворих на рак гортані в залежності від наявності ларингофарингеального рефлюксу



Поодинокі Т-супресори у межах плоскоклітинної карциноми хворих **без ЛФР.** Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до FOXP3. Зб. 400.

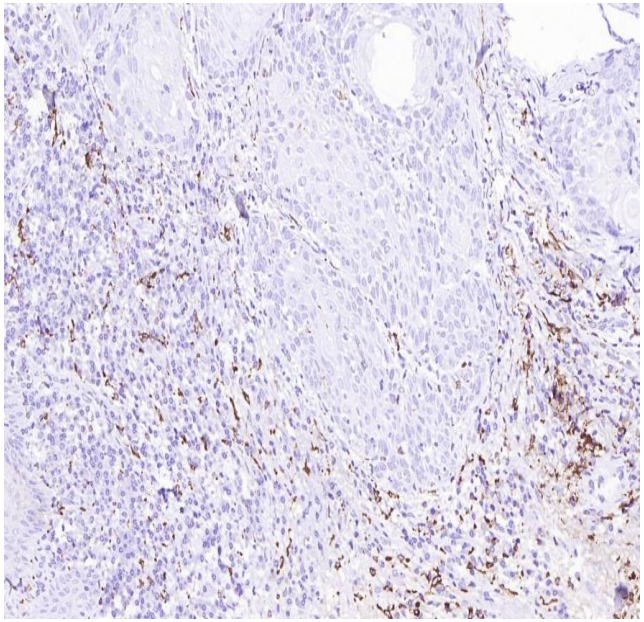


Т-супресори у межах слизової оболонки гортані у хворих на рак гортані на **фоні ЛФР**. Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до FOXP3. Зб. 400.

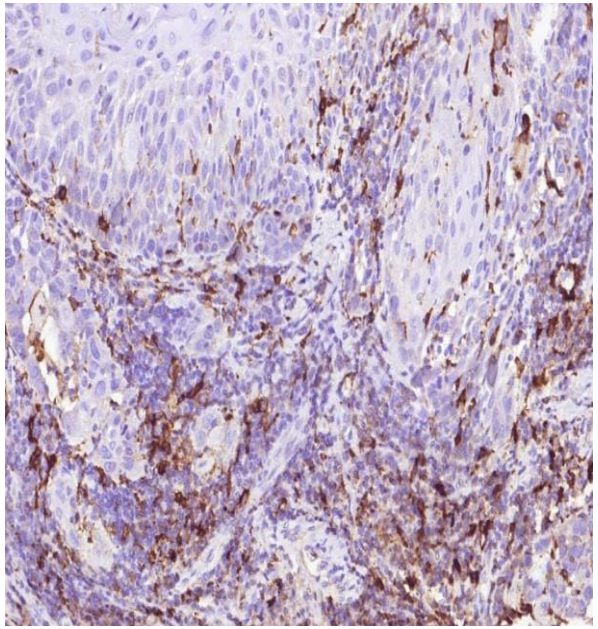


Співвідношення Т-супресорів до загальної популяції Т-лімфоцитів у межах плоскоклітинних карцином у пацієнтів різних груп.

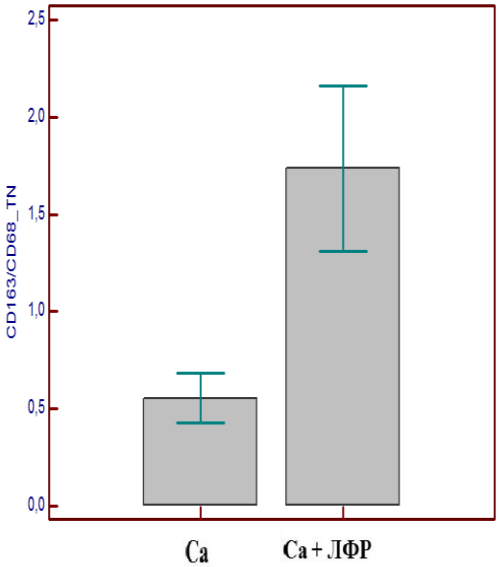
Аналіз кількості та розподілу макрофагів у хворих на рак гортані в залежності від наявності ЛФР



Кількість та розподіл М2-макрофагів у межах плоскоклітинної карциноми у пацієнтів без ЛФР
Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до CD163. Зб. 200



Кількість та розподіл М2-макрофагів у межах плоскоклітинної карциноми на фоні ЛФР
Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до CD163. Зб. 200



Співвідношення між кількістю М2 макрофагів у межах плоскоклітинних карцином у пацієнтів різних груп.

- Ларингофарингеальний рефлюкс асоційований з розвитком хронічного запалення та гіперплазію покривного (багатошарового плоского) епітелію слизової оболонки гортані.

- Зареєстрована за умов ЛФР інфільтрація слизової оболонки асоційована з формуванням специфічного імунного мікрооточення з превалюванням М2-макрофагів та збільшенням кількості Т-супресорів.

- Превалювання М2-макрофагів та зростання кількості Т-регуляторних лімфоцитів (Т-супресорів) при ЛФР може сприяти розвитку та прогресуванню плоскоклітинних карцином гортані.

Лікування хворих на рак гортані I-II стадії

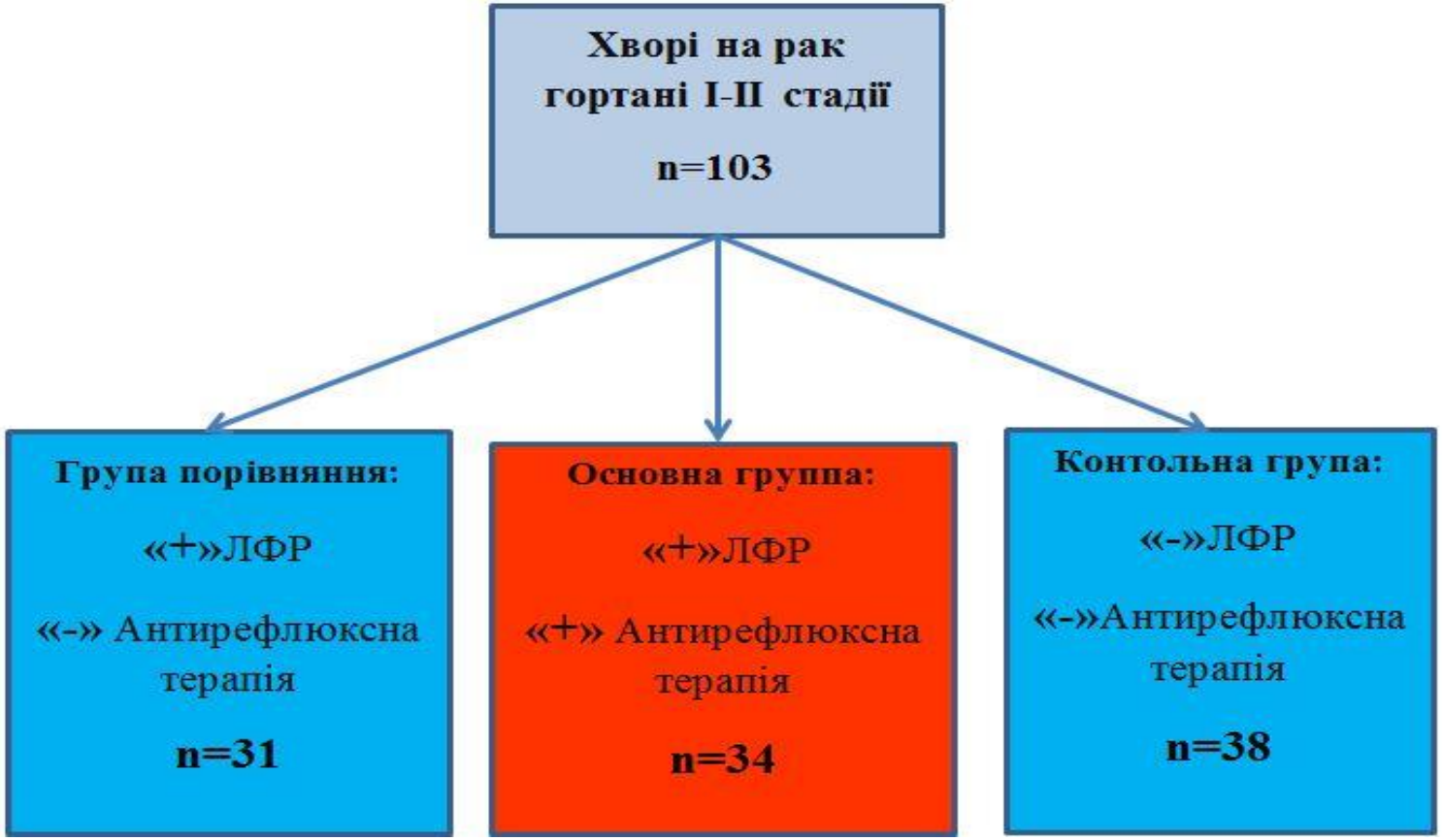
Хірургічне лікування

Вид хірургічного втручання	Стадія		Всього
	I ($T_1N_0M_0$ 40 хворих	II ($T_1N_0M_0$) 63 хворих	103 хворих
Хордектомія	25 (62,5%)	7 (11,1%)	32 (31,1%)
Бокова резекція гортані	---	27 (42,9%)	27 (26,2%)
Переднє-бокова резекція гортані	4 (10,0%)	17 (27,0%)	21 (20,4%)
Передня резекція гортані	6 (15,0%)	12 (19,0%)	18 (17,5%)
Ендоскопічна хордектомія	5 (12,5%)	---	5 (4,8%)

Структура хірургічних втручаннь у хворих на рак гортані в заложності від стадії

Антирефлюксна терапія

- ***ІПП*** (Омепразол, Пантопразол) призначали по 20 мг двічі на добу, за 30-60 хвилин до прийому їжі
- ***Прокінетики (***Домперидон***)*** призначали по 10 мг тричі на добу, за 30-60 хвилин до прийому їжі
- ***Антацидні препарати*** (після їжі та на ніч)



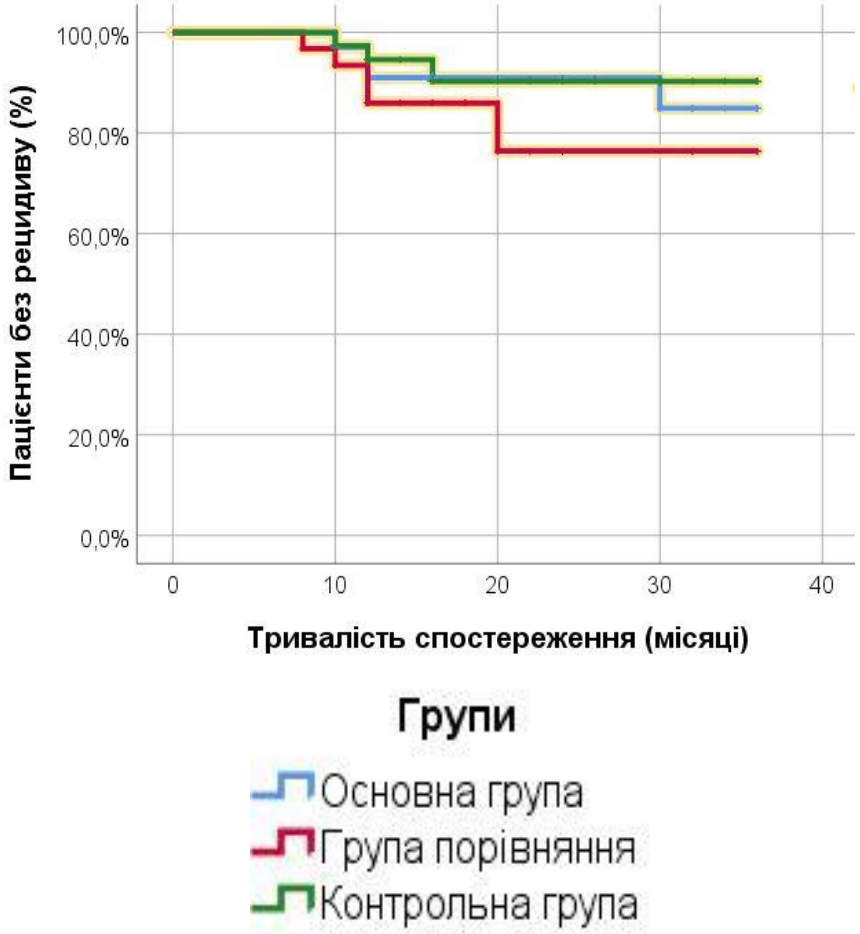
Лікування

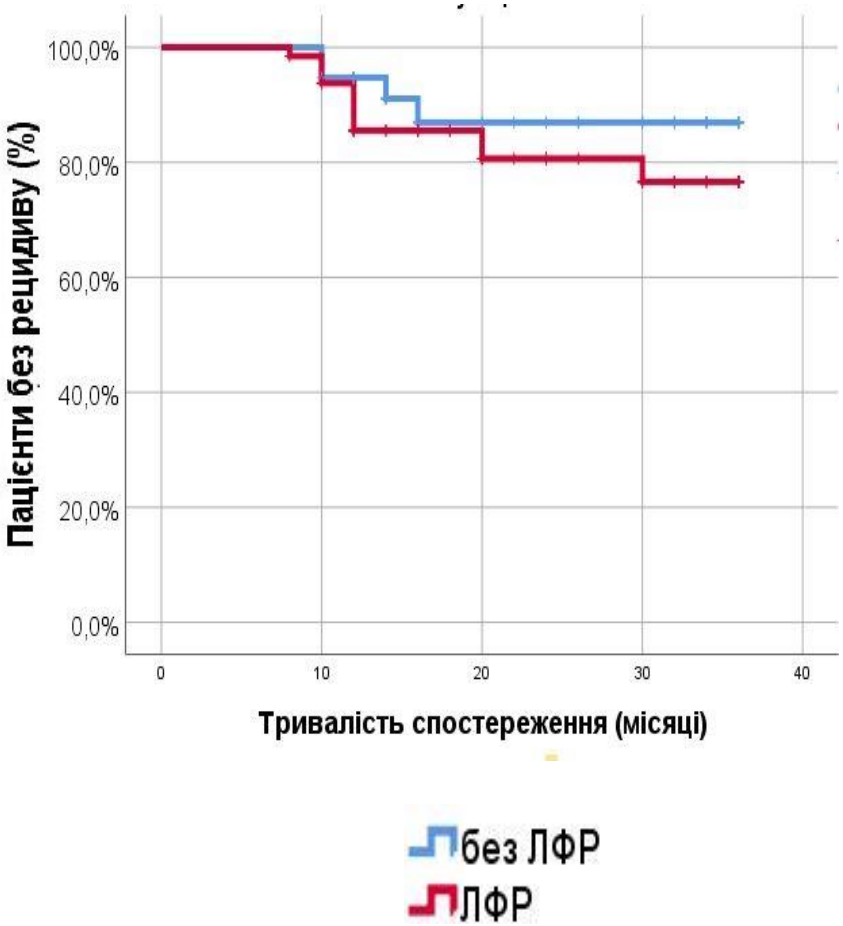
Досліджувалась частота та час до розвитку рецидиву захворювання, метастазування та смерті в групах дослідження. Додатково було проведено аналіз виживаності в групі пацієнтів.

Частота виникнення рецидиву раку гортані

Рік спостереження	Основна група	Група порівняння	Контрольна група	**Всього**
Наявність рефлюксу	На фоні ЛФР		Без ЛФР	
1 рік	4 (11,8%)	4 (12,9%)	3 (7,9%)	11 (10,7%)
2 рік	1 (2,9%)	1 (3,2%)	2 (5,3%)	4 (3,9%)
3 рік	0	1 (3,2%)	0	1 (1,0%)
За 3 роки	5 (14,7%)	6 (19,4%)	5 (13,2%)	16 (15,5%)

Криві Каплана-Мейєра для розвитку рецидиву раку гортані протягом 3 років спостереження при розподілі хворих за групами.

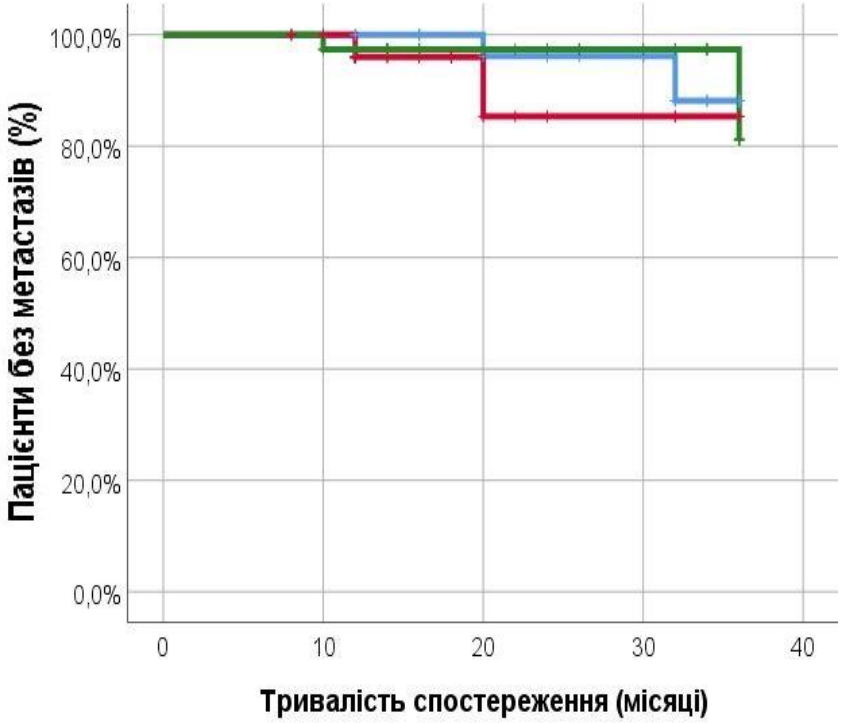


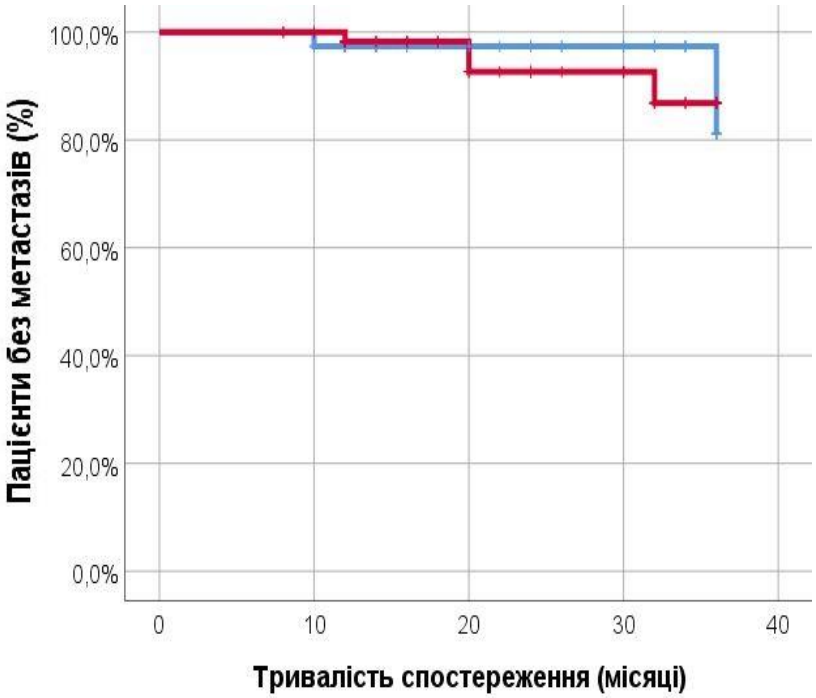


Частота виникнення метастазів гортані

Рік спостереження	Основна група	Група порівняння	Контрольна група	**Всього**
Наявність рефлюксу	На фоні ЛФР		Без ЛФР	
1 рік	0	1 (3,2%)	1 (2,6%)	2 (1,9%)
2 рік	1 (2,9%)	1 (3,2%)	0	2 (1,9%)
3 рік	1 (2,9%)	0	1 (2,6%)	2 (1,9%)
За 3 роки	2 (5,9%)	2 (6,5%)	2 (5,3%)	6 (5,8%)

Криві Каплана-Мейєра для виникнення метастазів раку гортані протягом 3 років спостереження при розподілі хворих за групами





Групи

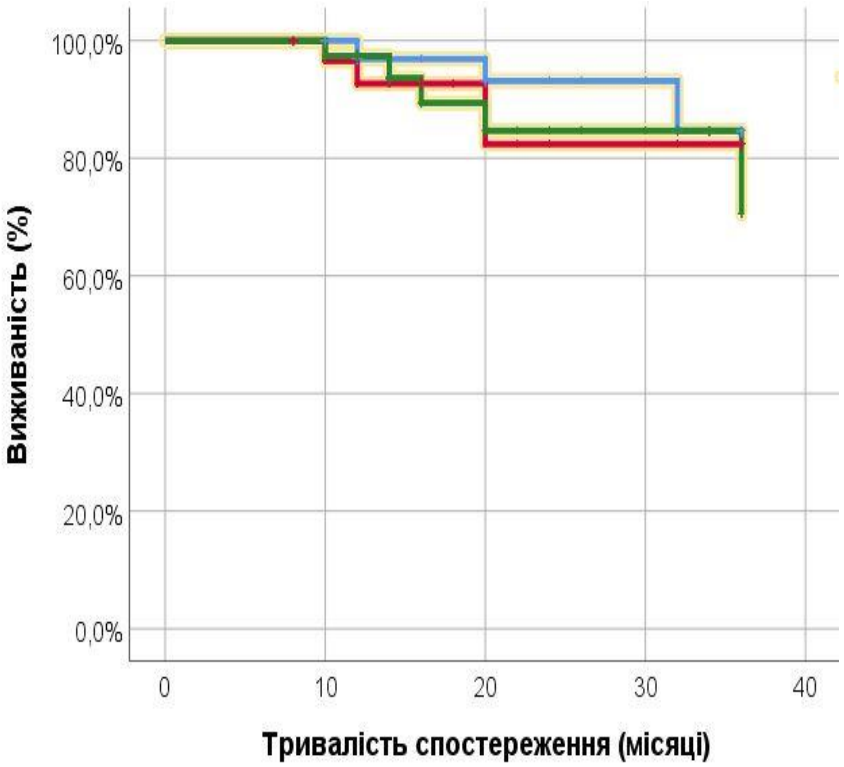
- Основна група
- Група порівняння
- Контрольна група

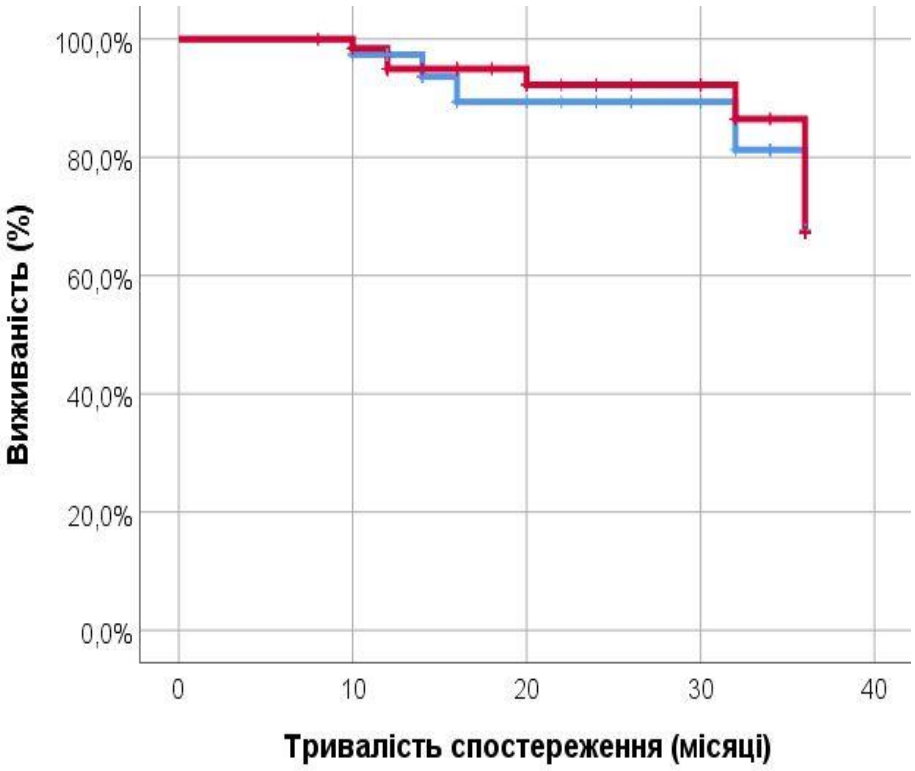
- без ЛФР
- ЛФР

Частота та час летальних випадків раку гортані I-II стадії за групами спостереження

Рік спостереження	Основна група	Група порівняння	Контрольна група	**Всього**
	На фоні ЛФР		Без ЛФР	
1 рік	1 (2,9%)	1 (3,2%)	1 (2,6%)	3 (2,9%)
2 рік	1 (2,9%)	1 (3,2%)	2 (5,3%)	4 (3,9%)
3 рік	1 (2,9%)	2 (6,5%)	3 (7,9%)	6 (5,8%)
За 3 роки	3 (8,8%)	4 (11,7%)	5 (13,2%)	12 (11,7%)

Криві Каплана-Мейєра для виживаності протягом 3 років спостереження при розподілі хворих за групами





Групи

- Основна група
- Група порівняння
- Контрольна група

- без ЛФР
- ЛФР

Висновки

1. Ларингофарингеальний рефлюкс виявлено у 65 (32,5%) хворих на рак гортані I-II стадії. За результатами добового pH-моніторингу ЛФР діагностовано у 27 (41,5%) хворих на рак гортані I стадії та у 38 (58,5%) хворих на рак гортані II стадії. Серед хворих на рак гортані I-II стадії ларингофарингеальний рефлюкс легкого перебігу визначено у 16 (24,6%) пацієнтів, ЛФР середнього ступеня тяжкості у 19 (29,2%) пацієнтів, і виражений ЛФР у 30 (46,2%) хворих.
2. Комплексне використання модифікованої нами шкали The Reflux Symptom Index та pH-моніторингу є високо достовірним методом діагностики ЛФР у хворих на рак гортані I-II стадії, при цьому специфічність при співставленні даних сягає 63,1%.

Висновки

3. У хворих на фоні ларингофарингеального релюксу, рак гортані найчастіше супроводжувався постійним неприємним, дратівливим кашлем – у 45 (69,2%) хворих. Скарги на відчуття «комка» в горлі спостерігалися у 42 (64,6%) обстежених. На кашель після їжі або в положенні лежачи скаржилися 25 (38,5%) хворих. Скарги мають статично значущу відмінність та є специфічними для хворих на рак гортані на фоні ЛФР ($p<0,05$).
4. За результатами дослідження модифікованим нами методом об’єктивізації встановлено, що найбільш вираженими ларингоскопічними змінами у хворих на рак гортані I-II ст. на фоні ларингофарингеального рефлюксу були гіперемія слизової оболонки та гіпертрофія в ділянці міжчерпакуватого простору які були зареєстровані у 51 (78,5%) та 38 (58,5%) хворих відповідно, та були достовірно специфічними в порівнянні з хворими на рак гортані без ЛФР ($p<0,05$).

Висновки

5. За результатами морфологічних досліджень нами встановлено, що ларингофарингеальний рефлюкс асоціюється з розвитком хронічного запального процесу в слизовій оболонці гортані та стимуляює гіперплазію багатошарового плоского епітелію.
6. У хворих на рак гортані I-II стадій на фоні ЛФР зареєстрована виражена інфільтрація слизової оболонки М2-макрофагами за наявності значної кількості Т-регуляторних клітин (Т-супресорів) в порівнянні з хворими на рак гортані без ЛФР ($P<0,001$). Отримані дані свідчать про вплив ларингофарингеального рефлюкса на імунне мікрооточення, що може створювати передумови для розвитку плоскоклітинних карцином гортані.

Висновки

7. Рецидив раку гортані I-II ст. на фоні ларингофарингеального рефлюксу було зареєстровано у 11 (16,9%) в порівнянні з 5 (13,1%) рецидивами у хворих на рак гортані без ЛФР ($p<0,05$).
8. Запропонована нами антирефлюксна терапія у хворих на рак гортані I-II ст. на фоні ЛФР з використанням інгібіторів протонної помпи, прокінетиків і антацидних препаратів дозволяє зменшити число рецидивів в 1,2 рази, в порівнянні з хворими які не отримували зазначену терапію ($p<0,05$).