УДК: 616.321:616.22-006:616.316-008.8-07

Д.О. МАЛЄЄВ, Д.І. ЗАБОЛОТНИЙ

ДІАГНОСТИЧНА ТОЧНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ПЕПСИНУ СЛИНИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ГОРТАНОГЛОТКИ

Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)

Злоякісні новоутворення гортаноглотки

Злоякісні пухлини гортаноглотки становлять близько 3-5% усіх злоякісних новоутворень голови та шиї і асоційовані з агресивним клінічним перебігом та несприятливим прогнозом [1]. Найчастіше уражається грушоподібний синус, рідше – задня стінка гортаноглотки та ділянка надгортанника. Основним гістологічним варіантом є плоскоклітинний рак, що становить понад 95% випадків [2].

За даними епідеміологічних досліджень, рак гортаноглотки частіше виникає в чоловіків у віці 50-70 років та асоціюється з палінням і споживанням алкоголю, що мають синергетичний канцерогенний ефект [3]. Також доведено участь вірусу папіломи людини (HPV), особливо при локалізації утворень в ділянці задньої стінки гортаноглотки, хоча його роль значно менша, ніж в патогенезі пухлин ротоглотки [4].

Однією з особливостей новоутворень гортаноглотки є зазвичай пізнє виявлення: понад 70% пацієнтів звертаються за медичною допомогою на III-IV стадії захворювання, що пов'язано з неспецифічністю ранніх симптомів і анатомічними особливостями ділянки розташування пухлини [5]. Симптоми включають дисфагію, односторонню оталгію, відчуття чужорідного тіла в горлі, а також осиплість при залученні в процес гортані. Часто захворювання маніфестує вже з наявністю метастазів у регіонарні лімфатичні вузли шиї [6].

Хронічне запалення слизової оболонки гортаноглотки розглядають як потенційний ко-фактор канцерогенезу, особливо у пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом. Тривалий вплив шлункового вмісту, що містить кислоту, пепсин і жовчні кислоти, сприяє ушкодженню слизової оболонки та активації онкогенних шляхів [7]. В останні десятиліття вивчення ролі рефлюкс-асоційованого запалення в патогенезі НРС є важливим напрямком клінічних і фундаментальних досліджень.

Ларингофарингеальний рефлюкс

Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) – запальний стан тканин верхніх відділів аеродайжестивного тракту, пов'язаного з прямим і непрямим впливом гастродуоденального вмісту, що може індукувати морфологічні та функціональні зміни. [8]. На відміну від класичного гастроезофагеального рефлюксу, при ЛФР пацієнти часто не мають печії, а основними симптомами є відчуття стороннього тіла в горлі, хронічний кашель, осиплість голосу і часті прочищення горла [9].

Фізіологічний антирефлюксний бар’єр є багатокомпонентною системою, що включає тонус верхнього та нижнього стравохідних сфінктерів, бар’єрну функцію ніжок діафрагми, вторинну перистальтику та буферні системи слини. Декомпенсація цих механізмів призводить до патологічного закиду агресивного шлункового вмісту у проксимальні відділи аеродайжестивного тракту.

При ЛФР ключову роль відіграє дисфункція верхнього стравохідного сфінктера і порушення моторики стравоходу, що дає змогу шлунковому вмісту досягати гортані та глотки. Основним агентом ушкодження слизової оболонки гортані та гортаноглотки вважають пепсин, активний за pH ≤ 6, а також соляну кислоту і жовчні кислоти, які руйнують епітелій та ініціюють хронічне запалення [10]. Повторні епізоди кислого і некислого рефлюксу призводять до активації прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF-α), що сприяє фіброзу і гіперплазії слизової оболонки верхніх відділів аеродайджестивного тракту [11].

Хронічне рефлюкс-асоційоване запалення розглядають як фактор ризику розвитку дисплазії та карциноми в ділянці гортані та глотки. Згідно з даними експериментальних досліджень, тривалий вплив пепсину в поєднанні з кислотою спричиняє генні мутації та посилює проліферацію епітеліальних клітин [12]. У клінічних дослідженнях частота ЛФР у пацієнтів з передраковими захворюваннями та ранніми стадіями плоскоклітинного раку гортані перевищує таку в контрольних групах більш ніж удвічі (OR = 2,3; 95% ДІ 1,5-3,5) [13].

Велике популяційне дослідження, проведене Langevin та співавторами, показало, що наявність ЛФР у осіб, які не палять та не зловживають алкоголем, на 78% підвищує ризик розвитку плоскоклітинного раку гортані та гортаноглотки [14].

Діагностика ларингофарингеального рефлюксу

Клінічна картина ларингофарингеального рефлюксу суттєво відрізняється від класичної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, оскільки домінуючою скаргою пацієнтів рідко виступає печія, що і зумовило появу терміну «тихий рефлюкс». Симптоматика захворювання зумовлена безпосереднім подразненням слизової оболонки гортані та гортанолотки агресивними компонентами шлункового вмісту і маніфестує насамперед інтермітуючою дисфонією та осиплістю голосу, що часто посилюються в ранковий час («ранковий голос»). Типовим проявом є також відчуття стороннього тіла або «клубка» в горлі (globus pharyngeus), яке не пов’язане з прийомом їжі.

Характерним також є хронічний непродуктивний кашель, що може провокуватися прийняттям горизонтального положення. Клінічну картину доповнюють нав’язлива потреба у частому відкашлюванні через відчуття наявності слизу у глотці. Варто зауважити, що неспецифічність цих симптомів значно ускладнює диференційну діагностики, в тому числі і зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки.

Найбільш поширені ендоскопічні знахідки у пацієнтів з ЛФР включають:

- у ротовій порожнині: еритема передньої стінки, еритема/набряк язичка, наліт на язику;
- у порожнині глотки: еритема носоглоткової стінки з/без запальних грануляцій, еритема задньої ротоглоткової та гіпофарингеальної стінки з/без грануляцій, гіпертрофія язикових мигдалин, контакт між епіглотитом та язиковими мигдалинами, липкий слиз у глотці;
- у задній комісурі та міжчерпалоподібній ділянці гортані: еритема, гіпертрофія задньої комісури, еритема/набряк міжчерпалоподібної ділянки;
- голосові складки: густий ендоларингеальний слиз, еритема голосових складок, утворення голосових складок (гранульоми, вузлики, поліпи, набряк простору Рейнке).

У більшості сучасних досліджень для оцінки тяжкості або наявності ознак ЛФР використовуються візуально-аналогові шкали (ВАШ). Найчастіше для діагностики та скринінгу ЛФР використовуються шкали RFS (Reflux finding score) та RSI (Reflus symptom index) [15-17].

Оцінка клінічних проявів у нашому дослідженні проводилася за допомогою індексу симптомів рефлюксу (RSI). Цей опитувальник включає оцінку пацієнтом вираженості 9 основних симптомів за 6-бальною шкалою (від 0 – «проблема відсутня» до 5 – «важка проблема»): осиплість голосу, необхідність «прочищати» горло, надлишок слизу в глотці, утруднене ковтання, кашель після їжі або в положенні лежачи, утруднене дихання, набридливий кашель, відчуття «клубка» в горлі та печія/біль у грудях. Сумарний бал RSI > 13 при-

йнято вважати результатом, що свідчить на користь ЛФР.

Для об'єктивізації ендоскопічних змін гортані використовувалася шкала ознак рефлюксу (RFS). Оцінка проводилася під час відеоларингоскопії шляхом підсумовування балів за 8 специфічними ознаками: підскладкова едема, облітерація шлуночків, еритема/гіперемія черпал, набряк голосових складок, дифузний набряк гортані, гіпертрофія задньої комісури, наявність грануль/грануляцій та густий ендоларингеальний слиз. Пороговим значенням для підозри на ЛФР вважається сумарний бал RFS > 7.

ВАШ є стандартизованим методом, що чудово себе демонструє при скринінгу ЛФР. Проте неспецифічність скарг пацієнтів та деяких ендоларингеальних проявів дещо знижують чутливість та специфічність цього методу. Крім того, дані, отримані при анкетуванні, важко застосовувати при виборі терапії ЛФР.

Для виявлення ЛФР також використовується 24 годинний pH-моніторинг, проте він не є загальновизнаним золотим стандартом діагностики ЛФР, головним чином – через відсутність стандартизованих систем оцінки та різноманітність конструктивних відмінностей самих систем моніторингу [17, 18].

В значній кількості випадків діагностика ЛФР може бути покращена за допомогою pH-імпедансного моніторингу. De Bortoli та співавтори (2012) відмітили, що діагноз ЛФР не підтверджувався при pH-імпедансному моніторингу приблизно в 40% випадків, які були клінічно діагностовані як рефлюксний ларингіт [19].

Головною перевагою pH моніторингу, окрім виявлення та кількісної оцінки епізодів рефлюксу, є визначення якісних характеристик рефлюктату: склад (газоподібний, рідкий або змішаний), типи (кислий, слабко кислий або некислий) та місце виникнення (у вертикальному або лежачому положенні). Виявлення особливостей ЛФР може сприяти більш персоналізованому лікуванню з урахуванням доцільності інгібіторів протонної помпи (ІПП) – кислий/слабко кислий проти лужного рефлюксу, а також часу прийому ліків – в залежності від характерного часу виявлення рефлюксних епізодів у пацієнта [20, 21].

Проте сама процедура проведення 24-годинного pH-моніторингу важко переноситься пацієнтами. Проведення такого дослідження потребує додаткових навичок медичного персоналу. Крім того, проведення pH-моніторингу у пацієнтів зі злоякісними новоутворення гортаноглотки може бути неможливим при певних локалізаціях пухлини, а інколи – несе ризики ятрогенії.

Виявлення пепсину в слині є ще одним діагностичним методом, який досліджувався в останнє десятиліття [23, 24]. Згідно з останнім систематичним оглядом, проведеним Guo та співавторами (2021), об'єднана чутливість і специфічність діагностики ЛФР за допомогою Peptest® (>16 нг/мл) становили 62% і 74%, відповідно [24]. Автори оцінювали чутливість, специфічність та прогностичну цінність Peptest щодо різних порогових значень пепсину в слині в порівнянні з моніторингом pH. Завдяки простоті, економічності та атравматичності забору слини, аналіз пепсину в слині є перспективним методом діагностики ЛФР, в тому числі у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Не існує узгодженого порогового значення пепсину в слині як діагностичного маркера ЛФР, ймовірно, через значну варіабельність рівнів пепсину в слині, про які повідомляється в різних дослідженнях [24].

Метою нашого дослідження стало вивчення доцільності виявлення пепсину слини в діагностиці ЛФР у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження

Було проведено проспективне одноцентрове дослідження точності діагностичних методів на базі відділення онкопатології ЛОР-органів Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України».

Дослідження було сплановано як порівняльне, із застосуванням парного дизайну, де кожен пацієнт проходив повний цикл обстеження двома індексними тестами (Візуально-аналогові шкали та визначення пепсину слини) та референтним стандартом (24-годинний pH-моніторинг). Це дозволило

уникнути необхідності формування окремої контрольної групи, оскільки верифікація діагнозу проводилася шляхом зіставлення результатів індексних тестів з референтним стандартом у кожного окремого хворого (рис. 1).

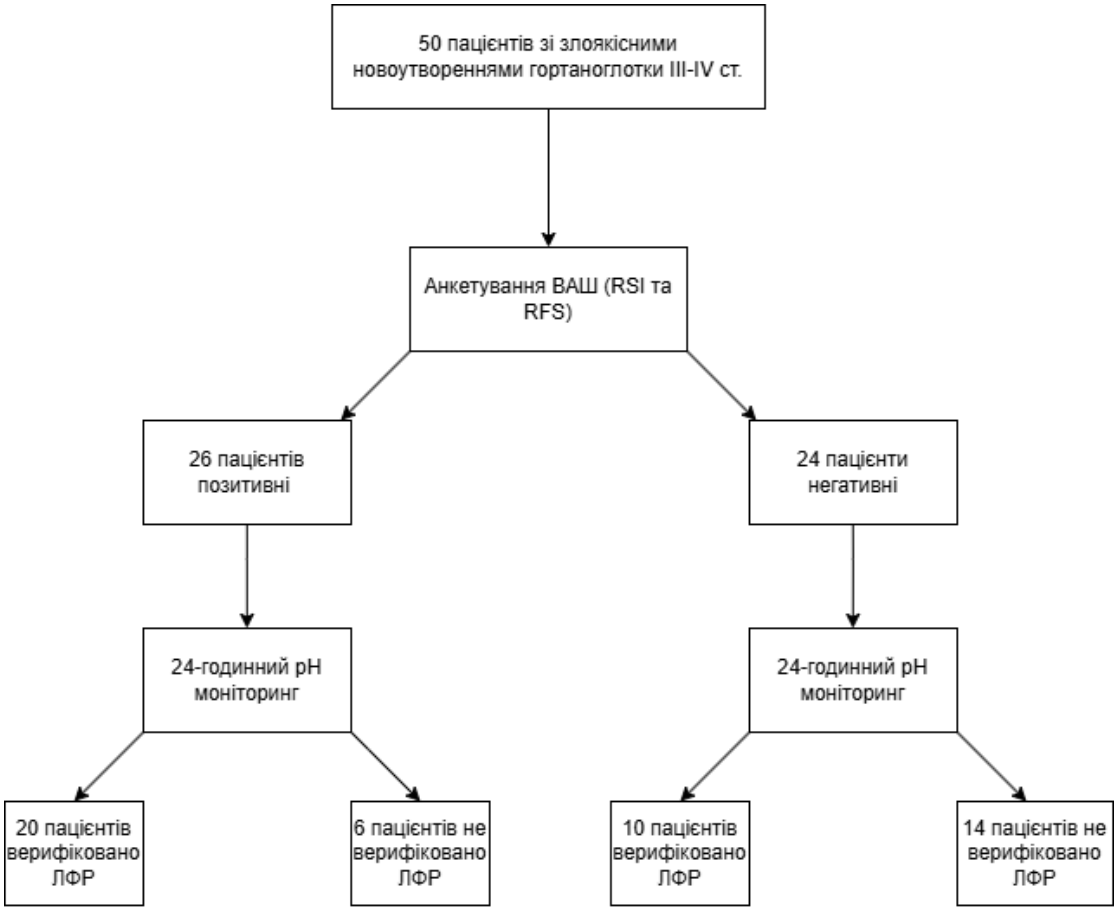

Рис. 1. Дизайн дослідження.

Характеристика когорти та умови участі

У дослідженні взяли участь 50 пацієнтів, вік – від 51 до 76 років з гістологічно верифікованим діагнозом злоякісне новоутворення гортаноглотки III-IV ст.

Критерії включення: наявність у пацієнта гістологічно підтвердженого злоякісного новоутворення гортаноглотки III-IV ст., згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік більше 80 років, використання пацієнтом назогастрального зонду, неможливість проведення pH-моніторингу у пацієнта через локалізацію пухлини, наявність тяжкої соматичної патології, наявність у пацієнта фарингостоми, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Індексні тести

1. Візуально-аналогові шкали (ВАШ)

Пацієнти були анкетовані з використанням візуально-аналогових шкал RSI та RFS.

Пороговими значеннями для позитивного результату вважалися RSI ≥ 13 балів та RFS ≥ 7 балів.

2. Визначення пепсину слини

Зразки слини збирали о 8:00 ранку натщесерце, що, згідно з літературними даними, є оптимальним часом для виявлення

ЛФР [25]. Збір матеріалу проводили у стандартні пробірки об'ємом 30 мл, що містили 0,5 мл розчину лимонної кислоти для збереження протеолітичної активності пепсину. Отримані зразки центрифугували при 4000 об/хв протягом 5 хвилин. Після центрифугування за допомогою автоматичної мікропіпетки відбирали 80 мкл надосадової рідини для проведення імуноферментного аналізу. Для усунення упередженості оцінка наявності пепсину проводилася лаборантом «сліпим методом», без доступу до клінічних даних пацієнтів та результатів анкетування.»

Референтний стандарт: 24-годинний pH-моніторинг

У всіх пацієнтів подальша верифікація або виключення ЛФР була проведена за допомогою 24 годинного pH-моніторингу.

Статистичний аналіз

Діагностичну цінність індексних тестів оцінювали шляхом побудови таблиць спряженості. Були розраховані чутливість, специфічність, позитивна (ППЦ) та негативна (НПЦ) прогностична цінність. Для кількісної оцінки точності отриманих показників були розраховані 95% довірчі інтервали (ДІ) з використанням точного методу Клоппера-Пірсона, який є доцільним для малих вибірок.

Результати

Характеристика пацієнтів та поширеність ЛФР

У дослідженні взяли участь 50 пацієнтів з гістологічно підтвердженим раком гортаноглотки III-IV стадії. За результатами референтного стандарту, 24-годинного pH-моніторингу ЛФР було діагностовано у 31 пацієнта, що становить поширеність 62% у досліджуваній когорті (табл. 1 та 2).

Отримані нами показники чутливості, специфічності та позитивної прогностичної цінності корелюють з даними сучасної літератури [22-24].

На сьогоднішній день немає стандартизованих протоколів для відбору слини для діагностики ЛФР. Враховуючи данні дослідження Na та співавторів (2016), яке продемонструвало найбільший рівень песину слини у пацієнтів з підтвердженим ЛФР після пробудження, а не після прийому їжі – відбір біоматеріалу у пацієнтів обох груп проходив о 8:00 натщесерце [25].

Варто уваги, що за даними Hayatt та співавторів, для пацієнтів з гастроезофагеально рефлюксною хворобою (ГЕРХ) характерні найвищі рівні пепсину слини після прийому їжі [26].

Результати визначення пепсину слини представлено в табл. 3 та 4.

Таблиця 1

Результати анкетування ВАШ та pH моніторингу

Результат pH моніторингу	**Кількість пацієнтів**		
	RSI/RFS+	RSI/RFS -	Всього
pH моніторинг +	21	10	31
pH моніторинг -	6	13	19
Всього	26	24	50

Діагностична цінність анкетування за шкалами RSI/RFS та тесту на пепсин у слині була оцінена шляхом побудови таблиць спряженості. Були розраховані такі діагностичні показники:

1) чутливість: можливість правильно ідентифікувати пацієнтів з підтвердженим ЛФР;

2) специфічність: здатність правильно ідентифікувати пацієнтів, у яких ЛФР не підтверджено;

3) позитивна прогностична цінність (PPV): ймовірність наявності ЛФР при позитивному результаті тесту;

4) негативна прогностична цінність (NPV): Ймовірність відсутності ЛФР при негативному результаті тесту.

Таблиця 2

Діагностичні показники ВАШ

Показник	Значення
Чутливість	67,7%
Специфічність	68,4%
Позитивна прогностична цінність	77,8%
Негативна прогностична цінність	56,5%

1. Чутливість: Показує частку пацієнтів із фактично підтвердженим ЛФР, у яких анкети дали позитивний результат (підозру).

$$\text{Чутливість} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} = \frac{21}{21 + 10} = \frac{21}{31} \approx 0{,}677 \text{ (або } 67{,}7\%)$$

2. Специфічність: Показує частку пацієнтів, у яких ЛФР не підтверджений, і анкети дали негативний результат (відсутність підозри).

$$\text{Специфічність} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} = \frac{13}{13 + 6} = \frac{13}{19} \approx 0{,}684 \text{ (або } 68{,}4\%)$$

3. Позитивна прогностична цінність (Positive Predictive Value, PPV): Показує ймовірність того, що ЛФР дійсно присутній, якщо анкети дали позитивний результат (підозру).

$$\text{PPV} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} = \frac{21}{21 + 6} = \frac{21}{27} \approx 0{,}778 \text{ (або } 77{,}8\%)$$

4. Негативна прогностична цінність (Negative Predictive Value, NPV): Показує ймовірність того, що ЛФР дійсно відсутній, якщо анкети дали негативний результат (відсутність підозри).

$$\text{NPV} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FN}} = \frac{13}{13 + 10} = \frac{13}{23} \approx 0{,}565 \text{ (або } 56{,}5\%)$$

Таблиця 1

Результати визначення пепсину слини

Результат визначення пепсину	**Кількість пацієнтів**	
	ЛФР + (n = 31)	**ЛФР – (n = 19)**
Позитивний тест на пепсин	True positive (TP) = 23	FP = 4
Негативний тест на пепсин	False negative (FN) = 8	TN = 15

Таблиця 2

Діагностичні показники для визначення пепсину слини

Показник	Значення
Чутливість	74,2%
Специфічність	78,9%
Позитивна прогностична цінність	85,2%
Негативна прогностична цінність	65,2%

1. Чутливість: Показує частку пацієнтів із фактично підтвердженим ЛФР, у яких тест на пепсин дав позитивний результат.

$$\text{Чутливість} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} = \frac{23}{23 + 8} = \frac{23}{31} \approx 0{,}742 \text{ (або 74,2\%)}$$

2. Специфічність: Показує частку пацієнтів, у яких ЛФР не підтверджений, і тест на пепсин дав негативний результат (відсутність підозри).

$$\text{Специфічність} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} = \frac{15}{15 + 4} = \frac{15}{19} \approx 0{,}789 \text{ (або 78,9\%)}$$

3. Позитивна Прогностична Цінність (Positive Predictive Value, PPV): Показує ймовірність того, що ЛФР дійсно присутній, якщо тест на пепсин дав позитивний результат.

$$\text{PPV} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} = \frac{23}{23 + 4} = \frac{23}{27} \approx 0{,}852 \text{ (або 85,2\%)}$$

4. Негативна Прогностична Цінність (Negative Predictive Value, NPV): Показує ймовірність того, що ЛФР дійсно відсутній, якщо тест на пепсин дав негативний результат.

$$\text{NPV} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FN}} = \frac{15}{15 + 8} = \frac{15}{23} \approx 0{,}652 \text{ (або 65,2\%)}$$

Обговорення

У проведеному дослідженні оцінювалась діагностична точність визначення пепсину в слині як маркера ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) у когорти пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки. Отримані результати демонструють, що тест на пепсин має вищу чутливість (74,2% проти 67,7%) та специфічність (78,9% проти 68,4%) порівняно з традиційним анкетуванням за шкалами RSI та RFS.

Низька специфічність візуально-аналогових шкал (RSI/RFS) у нашій вибірці, ймовірно, зумовлена феноменом «перехресної симптоматики». Пацієнти з пухлинами гортаноглотки часто скаржаться на дисфагію, відчуття стороннього тіла, кашель та зміну голосу, що є класичними пунктами опитувальника RSI. Це призводить до хибно позитивних результатів анкетування, оскільки симптоми основного онкологічного захворювання інтерпретуються як прояви рефлюксу. Натомість виявлення пепсину є об'єктивним біохімічним маркером, на який не впливає суб'єктивне сприйняття симптомів пацієнтом, що пояснює вищу прогностичну цінність цього методу (PPV 85,2%).

Наші дані узгоджуються з результатами метааналізу Guo та співавторів [24], які вказали на помірну чутливість тесту на пепсин у загальній популяції, проте наше дослідження підкреслює критичну важливість цього методу саме для онкологічних хворих. У пацієнтів з раком гортаноглотки проведення «золотого стандарту» діагностики – 24-годинного pH-імпедансного моніторингу – часто ускладнене через анатомічні особливості (стеноз, набряк, пухлинна інфільтрація), виражений блювотний рефлекс або загальний тяжкий соматичний стан. У таких випадках неінвазивний збір слини стає єдиною доступною альтернативою для верифікації ЛФР.

Наше дослідження має кілька обмежень. По-перше, вибірка пацієнтів (n=50) є відносно невеликою, що пов'язано з рідкісністю даної патології, проте достатньою для отримання статистично значущих висновків. По-друге, на сьогодні відсутній міжнародний консенсус щодо порогового значення (cut-off value) концентрації пепсину для встановлення діагнозу, а також оптимального часу забору слини. У нашій роботі ми використовували ранковий забір натщесерце, спираючись на дані Na та співавторів [25], хоча деякі автори (Hayat та співавтори [26]) пропонують постпрандіальний збір. Подальша стандартизація протоколів забору матеріалу є необхідною умовою для широкого впровадження методики.

Підсумовуючи, визначення пепсину в слині є перспективним, неінвазивним та точнішим методом діагностики ЛФР у пацієнтів з раком гортаноглотки порівняно з клінічним анкетуванням, що дозволяє

рекомендувати його включення до алгоритму обстеження цієї складної категорії хворих.

Висновки

У пацієнтів із поширеним раком гортаноглотки (III-IV ст.) визначення концентрації пепсину в слині демонструє вищу діагностичну точність порівняно зі стандартними клінічними шкалами. Чутливість та специфічність методу становили 74,2% та 78,9% відповідно, проти 67,7% та 68,4% для комбінації шкал RSI/RFS.

Використання опитувальників RSI та RFS у даної категорії хворих має обмежену інформативність через нашарування симптомів основного онкологічного захворювання, що знижує специфічність анкетування.

Тест на пепсин є ефективним неінвазивним інструментом діагностики ларингофарингеального рефлюксу і може слугувати альтернативою 24-годинному pH-моніторингу, особливо у пацієнтів із вираженим набряком в ділянці гортаноглотки, дисфагією або тяжким соматичним статусом, які мають протипоказання до інвазивних процедур.

Метод є перспективним для включення до алгоритмів обстеження онкологічних хворих, проте потребує подальших багатоцентрових досліджень для стандартизації протоколів забору матеріалу та визначення уніфікованих порогових значень концентрації пепсину.

References

1. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):31-50. doi: 10.3322/caac.21386.
2. Garneau JC, Bakst RL, Miles BA. Hypopharyngeal cancer: a state of the art review. Oral Oncol. 2018;86:244-250. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.025.
3. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(2):541-550. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.
4. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, McConkey C, Paleri V, Roberts S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer – systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck. 2013;35(5):747-755. doi: 10.1002/hed.22015.
5. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Laryngoscope. 2008 Aug;118(8):1362-71. doi: 10.1097/MLG.0b013e318173dc4a.
6. Talmi YP, Takes RP, Alon EE, Nixon IJ, López F, de Bree R, et al. Prognostic value of lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2018 May;40(5):1082-1090. doi: 10.1002/hed.25080.
7. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 Jul;127(1):32-5. doi: 10.1067/mhn.2002.125760.
8. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Koufman JA. Pepsin and carbonic anhydrase in laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope. 2004;114(6):106-112. doi: 10.1097/00005537-200406000-00040.
9. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice. 2002;16(2):274-277. doi: 10.1016/S0892-1997(02)00097-8.
10. Reza AI, O'Malley BW Jr, Nakajima T, Cohen S. Laryngopharyngeal reflux: pathophysiology, diagnosis, and medical management. Laryngoscope. 2010;120(8):1574-1582. doi:10.1002/lary.20933
11. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2020;115(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000000503.
12. Samuels TL, Johnston N. The role of reflux and aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. J Clin Gastroenterol. 2013;47(7):e79-e86. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827d6d07.
13. Liu J, Pan Z, Duan Z, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a case-control study. Head Neck. 2018;40(6):1156-1162. doi: 10.1002/hed.25122.
14. Langevin SM, Michaud DS, Marsit CJ, et al. Gastric reflux is an independent risk factor for laryn-

gopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(6):1061-1068. doi: 10.1158/1055-9965.
15. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). Laryngoscope. 2005 Dec;115(12):2256-61. doi: 10.1097/01.mlg.0000184325.44968.b1.
16. Lechien JR, Saussez S, Karkos PD. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 Dec;26(6):392-402. doi: 10.1097/MOO.0000000000000486.
17. Lin RJ, Sridharan S, Smith LJ, Young VN, Rosen CA. Weaning of proton pump inhibitors in patients with suspected laryngopharyngeal reflux disease. Laryngoscope. 2017;128:133-137. doi: 10.1002/lary.26696.
18. Desjardin M, Roman S, des Varannes SB, Gourcerol G, Coffin B, Ropert A, Mion F, Zerbib F. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: a study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring. United European Gastroenterol J. 2013 Dec;1(6):438-44. doi: 10.1177/2050640613513016.
19. De Bortoli N, Nacci A, Savarino E, Martinucci I, Bellini M, Fattori B, et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? World J Gastroenterol. 2012 Aug 28;18(32):4363-70. doi: 10.3748/wjg.v18.i32.4363.
20. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Mouawad F, Dequanter D, Horoi M, et al. The efficacy of a personalised treatment depending on the characteristics of reflux at multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in patients with acid, non-acid and mixed laryngopharyngeal reflux. Clin Otolaryngol. 2021 May;46(3):602-613. doi: 10.1111/coa.13722.
21. Lechien JR. Clinical update findings about pH-impedance monitoring features in laryngopharyngeal reflux patients. J Clin Med. 2022 Jun 1;11(11):3158. doi: 10.3390/jcm11113158.
22. Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín C. Is pepsin a reliable marker of laryngopharyngeal reflux? A systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Sep;157(3):385-391. doi: 10.1177/0194599817709430.
23. Zeleník K, Hránková V, Vrtková A, Staníková L, Komínek P, Formánek M. Diagnostic value of the PeptestTM in detecting laryngopharyngeal reflux. J Clin Med. 2021 Jul 5;10(13):2996. doi: 10.3390/jcm10132996.
24. Guo Z, Jiang J, Wu H, Zhu J, Zhang S, Zhang C. Salivary peptest for laryngopharyngeal reflux and gastroesophageal reflux disease: a systemic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Aug 13;100(32):e26756.
25. Na SY, Kwon OE, Lee YC, Eun YG. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope. 2016;126(12):2770-2773. doi: 10.1002/lary.26018.
26. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, Kang J-Y, Woodcock A, Dettmar P, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 2015 Mar;64(3):373-80. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307049.
27. Wood JM, Hussey DJ, Woods CM, Watson DI, Carney AS. Biomarkers and laryngopharyngeal reflux. J Laryngol Otol. 2011 Dec;125(12):1218-24. doi: 10.1017/S0022215111002234.

Надійшла до редакції 12.10.2025

© Д.О. Малєєв, Д.І. Заболотний, 2025

ДІАГНОСТИЧНА ТОЧНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ПЕПСИНУ СЛИНИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ГОРТАНОГЛОТКИ

Малєєв ДО, Заболотний ДІ
Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України»
Email: dmytromaleev@gmail.com

А н о т а ц і я

***Актуальність**:* Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) є поширеним супутнім захворюванням у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки (ЗНГ) і розглядається як ко-фактор канцерогенезу. Діагностика ЛФР у цій популяції ускладнена, оскільки методи з найвищою чутливістю, такі як 24-

годинний pH-моніторинг, є інвазивними, погано переносяться пацієнтами та часто протипоказані. В той же час, зручні у використанні візуально-аналогові шкали (ВАШ) не мають достатньої діагностичної чутливості та специфічності, що спонукає до пошуку нових методів діагностики ЛФР

***Мета**:* Оцінити та порівняти діагностичну точність визначення пепсину в слині та візуально-аналогових шкал (Reflux symptom index (RSI); Reflux finding score (RFS) для діагностики ЛФР у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки.

Матеріали та методи: У проспективному дослідженні діагностичної точності взяли участь 50 пацієнтів з гістологічно верифікованим раком гортаноглотки III-IV стадії. Усім пацієнтам було проведено анкетування за шкалами RSI/RFS (індексні тести), аналіз слини на пепсин (індексний тест) та 24-годинний pH-моніторинг (референтний стандарт).

Результати: ЛФР було підтверджено у 31 (62%) пацієнта. Визначення пепсину слини продемонструвало чутливість 74.2% (95% ДІ: 55.4%-88.1%) та специфічність 78.9% (95% ДІ: 54.4%-94.0%). Ці показники перевищували точність комбінованих шкал RSI/RFS (чутливість 67.7% [95% ДІ: 48.6%-83.3%]; специфічність 68.4% [95% ДІ: 43.4%-87.4%]).

Висновки: Визначення пепсину в слині є перспективним, неінвазивним діагностичним методом виявлення ЛФР у пацієнтів з раком гортаноглотки, що демонструє вищу діагностичну точність порівняно зі шкалами симптомів. Цей метод потребує подальшої валідації у більших дослідженнях.

Ключові слова: 24-годинний pH-моніторинг; ларингофарингеальний рефлюкс; пепсин; слина; рак гортаноглотки.

DIAGNOSTIC ACCURACY OF SALIVARY PEPSIN EVALUATION FOR THE DIAGNOSIS OF LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX IN PATIENTS WITH LARYNGOPHARYNGEAL CANCER

Maleev DO, Zabolotnyi DI
State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
Email: dmytromaleev@gmail.com

A b s t r a c t

Background: Laryngopharyngeal reflux (LPR) is a common comorbidity in patients with malignant neoplasms of the laryngopharynx and is considered a co-factor in carcinogenesis. Diagnosing LPR in this population is challenging because methods with the highest sensitivity, such as 24-hour pH monitoring, are invasive, poorly tolerated by patients, and often contraindicated. Meanwhile, user-friendly visual analog scales (VAS) lack sufficient diagnostic sensitivity and specificity, necessitating the search for new methods of LPR diagnosis.

Objective: To evaluate and compare the diagnostic accuracy of salivary pepsin determination and clinical scales (Reflux Symptom Index [RSI]; Reflux Finding Score [RFS]) for diagnosing LPR in patients with malignant neoplasms of the laryngopharynx.

Materials and Methods: A prospective diagnostic accuracy study included 50 patients with histologically verified stage III-IV laryngopharyngeal cancer. All patients underwent assessment using RSI/RFS scales (index tests), salivary pepsin analysis (index test), and 24-hour pH monitoring (reference standard).

Results: LPR was confirmed in 31 (62%) patients. Salivary pepsin evaluation had a sensitivity of 74.2% (95% CI: 55.4%88.1%) and specificity of 78.9% (95% CI: 54.4%–94.0%). These values exceeded the accuracy of the combined RSI/RFS scales (sensitivity 67.7% [95% CI: 48.6%–83.3%]; specificity 68.4% [95% CI: 43.4%–87.4%]).

Conclusions: Salivary pepsin evaluation is a promising, non-invasive diagnostic method for detecting LPR in patients with laryngopharyngeal cancer, demonstrating higher diagnostic accuracy compared to clinical scales. This method requires further validation in larger studies.

Keywords: 24-hour pH monitoring; laryngopharyngeal reflux; pepsin; saliva; laryngopharyngeal cancer.