

# LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX AND ITS RELATIONSHIP WITH CHRONIC HYPERPLASTIC LARYNGITIS

N.Z.Khushvakova<sup>1</sup>, F.M.Khamidova<sup>1</sup>  D.B.Burieva<sup>1</sup>

1. Samarkand State medical University, Samarkand, Uzbekistan.

## Abstract.

**Relevance.** Chronic hyperplastic laryngitis (CHL) is one of the most common pathologies of the larynx, affecting up to 10% of patients with ENT diseases. In 5% of cases, it precedes the development of laryngeal cancer, making early diagnosis and timely treatment critical criteria for preventing malignant transformation of tissues. The main risk factors for CHL have been described, including smoking, alcohol consumption, exposure to carcinogenic substances, and chronic inflammatory processes of the upper respiratory tract. A review of modern diagnostic methods for laryngopharyngeal reflux (LPR), such as 24-hour pH monitoring, multichannel impedance analysis, and salivary pepsin testing, has been conducted. Data on the impact of LPR on vocal function, including increased acoustic and aerodynamic disturbances in patients with chronic inflammatory laryngeal diseases, are presented. The aim of the study is to investigate the influence of laryngopharyngeal reflux (LPR) on the development of chronic hyperplastic laryngitis (CHL) and precancerous conditions of the larynx, as well as to evaluate modern methods of diagnosis and treatment of this pathology.

**Results of the study.** Chronic hyperplastic laryngitis (CHL) is a pathological process characterized by hyperplasia of the laryngeal mucosa and changes in its structure, creating favorable conditions for tissue malignancy. **Conclusion.** Modern diagnostic methods (pH-impedance monitoring, pepsin analysis, videolaryngostroboscopy) play a key role in identifying LPR, but there is still no single gold standard for diagnosis, which complicates the diagnosis and choice of treatment strategy.

**Key words:** laryngitis, hyperplasia, reflux, larynx, chronic.

**Введение.** Проблема хронических воспалительных заболеваний гортани остается актуальной вследствие их высокой распространенности и риска малигнизации клеток в зоне воспаления. Согласно данным научной литературы, на гиперпластический ларингит приходится 10% всех заболеваний ЛОР-органов, при этом в 5% случаев он служит фоном для развития рака гортани. В связи с этим своевременная диагностика и лечение данной патологии приобретают особую значимость и являются ключевым звеном в профилактике злокачественных новообразований гортани [2,4,9,29,34].

Развитие хронического ларингита обусловлено воздействием ряда экзогенных факторов, таких как длительное вдыхание холодного или горячего воздуха, курение, употребление спиртных напитков, контакт с пылью, химическими веществами, вредными примесями в воздухе, а также чрезмерное голосовое напряжение. Кроме того, заболевание может быть связано с патологиями верхних и нижних дыхательных путей, нарушениями эндокринной системы и расстройствами желудочно-кишечного тракта. Однако до настоящего времени терапия хронического ларингита проводится без учета особенностей его патогенеза, что значительно снижает ее эффективность [5,6,17,23,35]. Дополнительными факторами риска являются инфекционные агенты (бактериальные, грибковые, вирусные инфекции), травмы шеи и гортани (включая осложнения после интубации), значительная голосовая нагрузка (особенно у певцов, лекторов, преподавателей), неблагоприятная экологическая обстановка в городах (загазованность, запыленность).

Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают влияние ряда факторов на развитие злокачественных новообразований гортани. К основным этиологическим

причинам относят курение, употребление алкоголя, воздействие канцерогенных веществ, хронический стресс, а также длительно протекающие воспалительные процессы верхних дыхательных путей [30,37].

Клинические проявления заболевания включают изменения голоса (охриплость, осиплость, афония), ощущение кома в горле, кашель, не связанный с инфекционными заболеваниями, и одышку при физической нагрузке. Большинство пациентов длительно находятся на диспансерном учете (медиана — 5 лет), однако диагностика и лечение заболевания остаются недостаточно эффективными. Основная проблема заключается в отсутствии морфологического подтверждения диагноза, что приводит к назначению неэффективных консервативных методов терапии [3,7,8,14].

**Цель исследования** является изучение влияния ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) на развитие хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) и предраковых состояний гортани, а также оценка современных методов диагностики и лечения данной патологии. Особое внимание уделяется выявлению патогенетической связи между ЛФР и гиперпластическими изменениями слизистой оболочки гортани, анализу факторов риска малигнизации и разработке эффективных подходов к ранней диагностике и терапии ХГЛ с учетом влияния рефлюкса.

**Результаты исследования.** Хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ) представляет собой патологический процесс, характеризующийся гиперплазией слизистой оболочки гортани и изменением ее структуры, что создает благоприятные условия для малигнизации тканей. Исследования, проведенные в Республике Беларусь за период 2010–2021 гг., показали, что ХГЛ чаще диагностируется у лиц трудоспособного возраста, причем наибольшая заболеваемость наблюдается в возрастных группах 36–40 и 51–55 лет.

ХГЛ относится к предраковым заболеваниям гортани, среди которых выделяют облигатные (с высокой вероятностью перехода в рак) и факультативные (малигнизирующиеся реже). Среди доброкачественных новообразований, наиболее подверженных озлокачествлению, выделяют папилломы, фибромы, дискератозы, тогда как полипы, гранулемы и кисты имеют меньший риск малигнизации [29].

Предраковые заболевания гортани характеризуются хроническим течением, частыми рецидивами, быстрой утомляемостью голоса и низкой эффективностью консервативного лечения. Симптоматика варьируется от легкой охриплости до афонии, ощущения кома в горле, боли и одышки, в отдельных случаях болезнь может протекать бессимптомно [36].

Ранняя диагностика рака гортани остается одной из наиболее сложных медицинских задач, что связано с отсутствием специфической симптоматики на начальных стадиях, длительным удовлетворительным самочувствием пациентов, наличием воспалительных процессов, маскирующих опухолевый процесс, сложностью визуализации гортани, недостаточной онкологической настороженностью врачей первичного звена.

Основной принцип лечения ХГЛ и предраковых состояний гортани — индивидуальный подход с учетом степени распространенности процесса и онкологической настороженности. При отсутствии эффективности консервативной терапии показано хирургическое удаление гиперплазированных участков слизистой, а также биопсия для исключения злокачественного процесса [1,10,11,12,14].

Основные меры профилактики предраковых заболеваний гортани включают: отказ от вредных привычек (курения, алкоголя), соблюдение голосового режима (особенно для профессионалов голоса), устранение профессиональных вредностей (контроль условий труда, снижение воздействия канцерогенов), лечение хронических воспалительных процессов (ринита, синусита, тонзиллита, фарингита, трахеобронхита), коррекцию анатомических дефектов (например, исправление искривленной носовой перегородки для нормализации дыхания).

Хронический гипертрофический ларингит может сопровождаться лейкокератозом и лейкоплакией, что требует особого онкологического наблюдения. Для ранней диагностики и контроля динамики заболевания целесообразно использовать комплекс современных методов, включая NBI-эндоскопию, видеостробоскопию и цитологические исследования [2,15,18].

Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают влияние ряда факторов на развитие злокачественных новообразований гортани. К основным этиологическим причинам относят курение, употребление алкоголя, воздействие канцерогенных веществ, хронический стресс, а также длительно протекающие воспалительные процессы верхних дыхательных путей [29,30].

Кроме того, причиной ХГЛ может быть ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР). Он представляет собой внепищеводную форму гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), при которой желудочное содержимое проникает в гортань и глотку, вызывая воспаление и характерные симптомы: хронический кашель, осиплость голоса, дисфонию, ощущение комка в горле и частое прочищение горла. Из-за неспецифичности симптомов диагностика ЛФР остаётся сложной задачей, требующей комплексного подхода, включая ларингоскопию, рН-мониторинг и оценку базового импеданса гипофарингеальной области (НМII). Это приводит к воспалению слизистой оболочки гортани, глотки и верхних дыхательных путей [27].

Отсутствие золотого стандарта диагностики и гетерогенность клинических проявлений затрудняют своевременное выявление заболевания и выбор оптимальной тактики лечения. У детей ЛФР часто сочетается с ГЭРБ, вызывая пищеварительные, респираторные и ЛОР-симптомы. У младенцев рефлюкс может быть связан с хроническим средним отитом, ларингомалляцией и апноэ [24]. У детей ЛФР часто сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и может приводить к дисфонии, хроническому кашлю, отитам и апноэ. Wertz et al. (2020) выявили повышение показателей рVHI, джиттера и мерцания у детей с ЛФР, что требует ранней диагностики и лечения. В отличие от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ЛФР не всегда вызывает типичные симптомы изжоги, что затрудняет его диагностику и лечение [26]. ЛФР может вызывать различные нарушения голосовой функции, включая дисфонию, осиплость, усталость голоса и потерю диапазона, особенно у певцов и профессиональных пользователей голоса [21]. Исследования показывают следующие изменения перцептивного анализа - у пациентов с ЛФР часто выявляются повышенные значения по шкале GRBASI, особенно грубость (G) и напряжённость (S) голоса [22]. Акустический анализ - у пациентов с ЛФР отмечается повышение показателей джиттера, мерцания, APQ и PPQ, что свидетельствует о нестабильности голосовых складок (23,24). Аэродинамические параметры - исследования показывают снижение максимального фонаторного времени и повышение субглоточного давления, что связано с повышенным напряжением голосовых связок [19-24]. Особенно уязвимы к ЛФР певцы, для которых даже минимальные изменения голосовых характеристик могут привести к значительному снижению профессиональной продуктивности [15].

ЛФР является распространённым состоянием среди пациентов с голосовыми расстройствами. Исследования показывают, что до 50% пациентов, обращающихся к отоларингологу с жалобами на голос, могут страдать от ЛФР [34]. Среди певцов, особенно современных коммерческих музыкантов (СММ), этот показатель ещё выше — до 64%, что связано с вокальной нагрузкой, стрессом, неправильным питанием и поздними приёмами пищи [27].

У детей ЛФР также может быть причиной дисфонии, что подтверждают результаты исследования Wertz et al. (2020), где у 72% пациентов были выявлены изменения голосовых складок, а у 64% — характерная «брусчатка» на слизистой глотки.

Точная распространённость ЛФР остаётся неизвестной. Согласно обзору Lechien (2023), ЛФР встречается у 10–30% пациентов, обращающихся в ЛОР-практику, причём частота варьирует в зависимости от возраста, пола, веса, уровня стресса и сопутствующих заболеваний. У детей Р-LPR чаще сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и может быть связана с хроническим средним отитом, ларингомалляцией и апноэ [24]. У певцов и профессиональных пользователей голоса ЛФР может привести к усталости голоса, снижению диапазона и потере качества вокала, а также развитие ХГЛ [16].

Шкала дискомфорта голосового тракта (VTDS) и шкала голосовых симптомов (VoiSS): Часто используются у певцов и профессиональных пользователей голоса. Шкала Sataloff и шкала Wu: Их сочетание повышает специфичность до 100% и чувствительность до 71,45% [32].

К инструментальным методам 24-часовой рН-импедансный мониторинг (МII-pH), который является золотым стандартом диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, но его эффективность при ЛФР ограничена, особенно для некислотных эпизодов [22,25,26]. Гипофарингеальный многоканальный импедансный рН-мониторинг (HEMII-pH) - наиболее надёжный метод, позволяющий выявить гипофарингеальный рефлюкс (HRE). Он фиксирует кислотные, слабокислотные и некислотные эпизоды, их частоту, продолжительность и состав. Исследования показывают, что >1 эпизод HRE в день является диагностически значимым [13]. Restech pH-monitoring - Тестирование рН в глотке демонстрирует высокую чувствительность к общему времени рефлюкса, но менее эффективно при определении кислотных эпизодов (32), а также Видеоларингостробоскопия - позволяет выявить воспалительные изменения слизистой гортани, такие как эритема, отёк, утолщение эпителия и наличие «брусчатки».

Лабораторные методы диагностики включают Peptest - Анализ пепсина в слюне. При пороге  $\geq 16$  нг/мл тест демонстрирует чувствительность 76,9% и специфичность 75%, но его диагностическая ценность остаётся спорной [17]. ИГХ-окрашивание пепсином -Высокочувствительный метод для диагностики ЛФР, особенно при подозрении на онкологические заболевания (33). Анализ ферментов слюны (Sep70/Pepsin) - Исследование Horro et al. (2018) показало, что низкое соотношение Sep70/Pepsin коррелирует с хроническим повреждением тканей при ЛФР.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении ЛФР, остаются нерешённые вопросы - индивидуальный подход исследования показывают, что эффективность лечения зависит от профиля пациента, включая пол, возраст, уровень стресса и образ жизни [17,21,28,31]. Роль некислотного рефлюкса- традиционные методы диагностики (рН-мониторинг) не всегда выявляют некислотный рефлюкс, что требует более широкого применения HEMII-pH и анализа пепсина. Влияние ЛФР на голос -необходимо дальнейшее изучение акустических и аэродинамических показателей для объективной оценки эффективности лечения.

ХГЛ и ЛФР может способствовать развитию идиопатического лёгочного фиброза (ИЛФ). Horro et al. (2014) показали, что проксимальный рефлюкс выявлен у 54% пациентов с ИЛФ, преимущественно в вертикальном положении, несмотря на отрицательные показатели по шкале DeMeester. Baqir et al. (2021) выявили повышенный риск ГЭРБ у пациентов с ИЛФ по сравнению с контрольной группой (OR = 1,78; P = 0,02), что подтверждает необходимость диагностики и лечения ГЭРБ у таких пациентов. ЛФР рассматривается как потенциальный фактор риска для развития лёгочных заболеваний, включая ИЛФ.

Доказано, что ЛФР также рассматривается как фактор, способствующий развитию гипертрофических заболеваний гортани, таких как лейкоплакия и рак голосовых связок. В ретроспективном анализе Han et al. (2022) среди 154 пациентов положительные показатели RSI/RFS выявлены у 83,1%, причём они были выше при полипах (89,8%) и лейкоплакии (92,2%), чем при карциноме гортани (69,8%). Wang et al. (2018) подтвердили, что патологический ЛФР выявлен у 28,6% пациентов с раком гортани и у 29,6% с лейкоплакией голосовых связок.

Связь ЛФР с развитием рака гортани подтверждена несколькими исследованиями. Li et al. (2014) обнаружили, что ЛФР выявлен у 26,3% пациентов с ранним раком голосовой щели, а частота кислотного рефлюкса была значительно выше по сравнению с контрольной группой. Исследование Tan et al. (2016) показало, что экспрессия пепсина была максимальной у пациентов с карциномой гортани, что свидетельствует о его возможной роли в канцерогенезе.

Таким образом, развитие эффективных методов ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований гортани остается приоритетным направлением современной медицины. Комплексный подход к лечению и своевременное выявление предраковых процессов позволяют снизить риск малигнизации и улучшить прогноз заболевания.

#### Выводы

1. ЛФР является значимым этиологическим фактором в развитии хронического гиперпластического ларингита, предраковых состояний гортани и ряда других ЛОР-заболеваний, включая дисфонию, хронический кашель и ощущение кома в горле.

2. Современные методы диагностики (рН-импедансный мониторинг, анализ пепсина, ви-

деоларингостробоскопия) играют ключевую роль в выявлении ЛФР, но до сих пор не существует единого золотого стандарта диагностики, что затрудняет постановку диагноза и выбор тактики лечения.

3. ЛФР может способствовать злокачественной трансформации тканей гортани, что подтверждается повышенной экспрессией пепсина у пациентов с карциномой гортани и лейкоплакией голосовых складок.

4. Лечение пациентов с ХГЛ и ЛФР должно быть комплексным, включающим антирефлюксную терапию, голосовую реабилитацию и онкологический мониторинг. В случае неэффективности консервативных методов необходимо хирургическое вмешательство.

5. Необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения патогенеза ЛФР и его влияния на голосовую функцию, а также для разработки оптимальных методов диагностики и лечения.

### List of references

- [1] Krivopalov A. A. et al. Surgery of benign and tumor-like formations of the larynx using a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm. *Russian Otolaryngology*. 2021; 20 (6): 102–108.
- [2] Nasretdinova M. T. et al. Use of inhalation therapy for inflammatory diseases of the larynx // *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. - 2014. - No. 2-3. - P. 78-79.
- [3] Ushakov V. S. et al. A modern approach to the diagnosis of chronic laryngitis *Russian Otolaryngology*. 2019. Vol. 18. No. 4 (101). P. 62-67.
- [4] Khamidova F M. et al. Endocrine apparatus of the larynx in the occurrence of metaplastic processes against the background of experimental chronic laryngitis in rabbits.// *Scientific Impulse*. 2024/1/30. Vol. 2. No. 17. P. 435-444.
- [5] Khamidova F M., Zhovlieva M. B. Experimental improvement of morphofunctional properties of bronchiectasis // *IMRAS*. - 2024. - Vol. 7. - No. 1. - P. 17-24.
- [6] Khushvakova N. Zh., Iskandarov Sh. Kh., Boliev I. B. Causes of acute laryngitis, treatment measures and their differential features // *Eurasian Journal of Academic Research*. – 2024. – Vol. 4. – No. 2-2. – P. 7-14.
- [7] Shamatov I. Ya., Khushvakova N. Zh., Iskhakova F. Sh. Complex treatment of acute laryngitis // *Collection of scientific articles based on the results of the International Scientific Forum*. – 2019. – Vol. 98.
- [8] Shlyaga I. D. et al. Analysis of diagnosis and treatment of chronic hyperplastic laryngitis in the Republic of Belarus using the example of patients from the Dobrush district of the Gomel region. *Russian Otolaryngology*. 2022; 21 (4): 73–81.
- [9] Akhmedov Y. A. et al. Morphorangenological characteristics in early diagnosis of children with inflammatory pulmonary diseases // *American Journal Of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation*. – 2024. – Vol. 4. – No. 06. – pp. 31-40.
- [10] Han H, Lyu Q, Zhao J. Laryngopharyngeal Reflux in Hypertrophic Laryngeal Diseases. *Ear Nose Throat J*. 2022 May;101(4):NP158-NP163.
- [11] Hoppo T, Komatsu Y, Jobe BA. Gastroesophageal reflux disease and patterns of reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. *Dis Esophagus*. 2014 Aug;27(6):530-7.
- [12] Hoppo T. et. al/Pepsin expression in hypopharynx combined with hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance increases diagnostic sensitivity of laryngopharyngeal reflux. *Surg Endosc*. 2018 May;32(5):2434-2441.
- [13] Hou C, et. al. Study on laryngopharyngeal and esophageal reflux characteristics using 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in healthy volunteers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Oct;277(10):2801-2811.
- [14] Kosztyła-Hojna B, et. al. Multidimensional assessment of voice quality in patients with

laryngopharyngeal reflux disease. *Otolaryngol Pol.* 2023 Aug 31;78(1):20-30.

[15] Kosztyła-Hojna B, Zdrojkowski M, Duchnowska E. Application of High Speed Digital Imaging (HSDI) technique in the diagnosis of dysphonia in patients with laryngopharyngeal reflux disease (LPR). *Otolaryngol Pol.* 2021 Feb 2;75(3):1-5.

[16] Krause AJ, Walsh EH, Weissbrod PA. An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Ann N Y Acad Sci.* 2022 Apr;1510(1):5-17.

[17] Lechien JR, Bobin F. Saliva pepsin measurements in the detection of gastroesophageal reflux disease in laryngopharyngeal reflux patients: a cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023 Aug;280(8):3765-3771.

[18] Lechien JR, Bock JM, Akst LM. Is empirical treatment a reasonable strategy for laryngopharyngeal reflux? A contemporary review. *Clin Otolaryngol.* 2020 Jul;45(4):450-458.

[19] Lechien JR, et. al. Phonetic Approaches of Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Prospective Study. *JVoice.* 2017 Jan;31(1):119.e11-119.e20.

[20] Lechien JR, et. al. Voice Quality as Therapeutic Outcome in Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Prospective Cohort Study. *JVoice.* 2020 Jan;34(1):112-120.

[21] Lechien JR. et. al. Impact of Laryngopharyngeal Reflux on Subjective, Aerodynamic, and Acoustic Voice Assessments of Responder and Nonresponder Patients. *JVoice.* 2019 Nov;33(6):929-939.

[22] Lechien JR. et. al. Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective and objective voice assessments: a prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Nov 8;45(1):59.

[23] Lechien JR. et. al. Normative Ambulatory Reflux Monitoring Metrics for Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review of 720 Healthy Individuals. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 May;166(5):802-819.

[24] Lechien JR. Personalized Treatments Based on Laryngopharyngeal Reflux Patient Profiles: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2023 Oct 31;13(11):1567.

[25] Li X. et. al. [Role of laryngopharyngeal reflux on the pathogenesis of vocal cord leukoplakia and early glottic cancer]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2028 June;49(5):362-7.

[26] Liu P. et al. Pre-train, prompt, and predict: A systematic survey of prompting methods in natural language processing // *ACM computing surveys.* – 2023. – T. 55. – No. 9. – P. 1-35.

[27] Morawska J, Pietruszewska W, Politański P, Niebudek-Bogusz E. Population characteristics and self-assessment of speaking and singing voice in Polish contemporary commercial music singers-an exploratory, cross-sectional study. *Front Public Health.* 2024 May 15;12:1256152.

[28] Patel DA, Blanco M, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Functional Laryngeal Disorder: Perspective and Common Practice of the General Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018 Sep;14(9):512-520.

[29] Robert R. Ossof, Stanley M. Shashay et. all. *The Larynx*, Lippincott Williams & Wilkins, 560 p., Laryngitis // Mayo Clinic. 2020., Steuer C. E., El-Deiry M., Parks J. R., Higgins K. A., Saba N. F. An update on larynx cancer. *CA: A cancer journal for clinicians.* 2017;67(1):31-50.

[30] Steuer C. E., El-Deiry M., Parks J. R., Higgins K. A., Saba N. F. An update on larynx cancer. *CA: A cancer journal for clinicians.* 2017;67(1):31-50.

[31] Tan JJ, et. al. The expression and significance of pepsin in laryngeal carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2016 Aug 7;51(8):593-9. Chinese

[32] Vance D. E. et al. Cognitive intra-individual variability in breast cancer survivors: A systematic review // *Applied Neuropsychology: Adult.* – 2023. – P. 1-15.

[33] Wang J, Li J, Li X, Zhang S. Is the pepsin immunohistochemical staining of laryngeal lesions an available way for diagnosing laryngopharyngeal reflux. *Acta Otolaryngol.* 2020 Aug;140(8):702-705.

[34] Wang J, Li J, Zhao J, Wu J. Can pepsin immunohistochemical staining of laryngeal lesions accurately diagnose non-acid laryngeal reflux? *Acta Otolaryngol.* 2023 May-Jun;143(6):524-527.

[35] Wang JS, Wu MK, Li JR. [Observational study on patients with laryngeal cancer and/or vocal leukoplakia concurrent with laryngopharyngeal reflux.

[36] Wertz J. et al. Borderline symptoms at age 12 signal risk for poor outcomes during the transition to adulthood: findings from a genetically sensitive longitudinal cohort study // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2020. – T. 59. – No. 10. – pp. 1165-1177. e2.

[37] Zhukhovitskaya Alisa, Sunil P Verma. Identification and Management of Chronic Laryngitis. Otolaryngologic clinics of North America. 2019;52(4):607-616.