



THE USE OF PROBIOTICS IN LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX

Z.R. Khairuddinova

Republican Central Consultative and Diagnostic Polyclinic

zulya_ent@mail.ru

G.S. Khaidarova

Tashkent Medical Academy

dr_khaydarova@mail.ru

ABOUT ARTICLE

Key words: laryngopharyngeal reflex, probiotic, pharyngotonsillitis.

Received: 05.01.22

Accepted: 12.01.22

Published: 17.01.22

Abstract: The laryngopharyngeal reflex (LPR) is associated with many diseases of the ear, nose, and throat. LPR is characterized by a retrograde flow of gastric contents into the larynx and pharynx, which leads to a recurrent course of otolaryngological symptoms. Proton pump inhibitors (PPIs) are currently the gold standard for LPR. However, there is increasing evidence that not all patients respond satisfactorily to PPIs. 30-35% of patients with LPR require additional intervention to control the symptoms of the disease. Oral probiotics show promise in the treatment of LPR, but evidence is still lacking. Further research is needed to evaluate the impact of oral probiotics on oral, pharyngeal, and laryngeal health.

LARINGOFARINGEAL REFLYUKSIYADA PROBIYOTIKLARDAN FOYDALANISH

Z.R. Xayruddinova

Respublika markaziy konsultativ-diaagnostika poliklinikasi

G.S. Haydarova

Toshkent tibbiyot akademiyasi

MAQOLA HAQIDA

Kalit so'zlar: laringofaringeal refleks, probiotik, faringotonzillit.

Annotatsiya: Laringofaringeal refleks (LFR) quloq, burun va tomoqning ko'plab kasalliklari bilan bog'liq. LFR oshqozon tarkibining halqum va hiqildoqqaga retrograd oqimi bilan tavsiflanadi, bu esa otorinolaringologik simptomlarning takroriy kechishiga olib keladi. Proton nasos ingibitorlari (PNI) hozirgi vaqtda LFR uchun oltin standart hisoblanadi. Biroq, barcha bemorlar PNIGa qoniarli javob bermasligi haqida ko'p dalillar mavjud. LFR bilan og'rigan bemorlarning 30-35% kasallik belgilarini nazorat qilish uchun qo'shimcha aralashuvni talab qiladi. Probiyotiklar LFRni davolashda yaxshi samara berishi haqida ma'lumotlar keltirilgan, ammo dalillar hali ham yo'q. Probiyotiklarining og'iz bo'shlig'i, halqum va hiqildiqa ta'sirini baholash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНОМ РЕФЛЮКСЕ

З.Р. Хайруддинова*Республиканская центральная консультативно-диагностическая поликлиника***Г.С. Хайдарова***Ташкентская медицинская академия*

О СТАТЬЕ

Ключевые
ларингофарингеальный
пробиотик, фаринготонзиллит.**слова:**
рефлекс,**Аннотация:** Ларингофарингеальный рефлекс (ЛФР) связан со многими заболеваниями уха, носа и горла. ЛФР характеризуется ретроградным поступлением желудочного содержимого в гортань и глотку, что приводит к рецидивирующему течению отоларингологической симптоматики. В настоящее время основой (золотым стандартом) при ЛФР являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако появляется все больше доказательств того, что не все больные удовлетворительно реагируют на прием ИПП. 30-35% пациентов с ЛФР нуждаются в дополнительном вмешательстве для контроля симптомов заболевания. Оральные пробиотики демонстрируют многообещающие результаты при лечении ЛФР, но данных по-прежнему недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния пероральных пробиотиков со здоровьем полости рта, глотки и гортани.

ВВЕДЕНИЕ

Ларингофарингеальный рефлекс (ЛФР) - распространенное воспалительное заболевание верхних отделов пищеварительного тракта, связанное с прямым или косвенным действием рефлюкса гастродуоденального содержимого, которое вызывает морфологические изменения слизистой оболочки. ЛФР связан со многими заболеваниями уха, носа и горла. Например, острый или хронический средний отит, дисфункция евстахиевой трубы, хронический риносинусит, доброкачественные поражения голосовых складок и нефункциональные нарушения гортани связаны с забросом желудочного содержимого в мезо- и гипофарингеальную область. Однако, и симптомы, и признаки ЛФР неспецифичны, что затрудняет постановку клинического диагноза ([Lechien JR, De Vos N, Everard A, Saussez S, 2020](#)).

По данным Chen X.M. и др., распространенность ЛФР составляет 5% среди общей

популяции в Китае. Распространенность ЛФР у лиц 30–39 лет значительно выше, чем у лиц 10–19 лет ([Chen X.M., Li Y., Guo W.L., Wang W.T., Lu M, 2016](#)). Частота встречаемости ЛФР среди греческого населения в целом составляет 18,8%. Возрастная группа 50-64 года показала более высокий уровень распространенности ([Spantideas, N, Drosou, E, Bougea, A, 2015](#)).

В настоящее время известно, что ЛФР связан с преходящей релаксацией нижнего и верхнего сфинктеров пищевода. Любой фактор, который может повлиять на тонус сфинктера пищевода, в том числе диетические нарушения, дисфункция вегетативной нервной системы или анатомические аномалии сфинктера пищевода, участвует в развитии ЛФР ([Lechien JR, De Vos N, Everard A, Saussez S, 2020](#)).

В патогенезе ЛФР выделяют два механизма. В первом случае желудочный сок напрямую повреждает слизистую оболочку верхних дыхательных путей, а именно, глотку, гортань, среднее ухо и носоглотку. В этих отделах слизистая оболочка отличается от дистального отдела пищевода и чувствительна к повреждающему действию пепсина и кислоты. В защитных свойствах верхних дыхательных путей важное значение имеет изофермент карбоангидразы III (CAIII). Этот фермент катализирует обратимую гидратацию диоксида углерода с образованием бикарбонат-иона. Этот процесс способствует защелачиванию среды на поверхности дыхательных путей, что приводит к дезактивации пепсина, опосредованной CAIII, и защищает слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Другой защитный барьер эпителия верхних дыхательных путей включает белок Sep70 (стресс-белок плоского эпителия), который регулирует прохождение других белков через клетки. Пепсин снижает уровни как CAIII, так и Sep 70, что приводит к нарушению функции клеток слизистой оболочки верхних дыхательных путей ([Kowalik K, Krzeski A, 2017](#)).

Второй механизм развития ЛФР — это активация рефлексов в дыхательных путях, вызванная забросом желудочного содержимого в дистальный отдел пищевода. Этот путь обеспечивается блуждающим нервом ([Poelmans J, Tack J, Feenstra L, 2004](#)).

Известно, что пищеварительный тракт заселен огромным количеством микроорганизмов, которые выполняют множество функций. Кишечные бактерии способны ферментировать питательные вещества до усвояемых форм, в том числе короткоцепочечных жирных кислот, которые имеют противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Ключевая роль микробиоты в гомеостазе хозяина привела к необходимости исследовать ее роль в развитии многих воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, включая эзофагит и метаплазию Барретта, язвенный колит, колит *Clostridium difficile*, болезни поджелудочной железы и печени ([Jetté](#)

[ME, Dill-McFarland KA, Hanshew AS, Suen G, Thibeault SL, 2016](#)).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Микробиомом является генетический материал всех резидентных микроорганизмов (комменсальных, симбиотических, патогенных), которые населяют данную нишу и функционируют как организованное сообщество. Несмотря на то, что явная роль микробиома и его связь с процессами хронических заболеваний мало изучена, имеются данные, что нарушение местной микробиоты (дисбиоз) может привести к чрезмерному росту патогенов и повышенной восприимчивости к инфекции ([Lee JT, Kim CM, Ramakrishnan V, 2019](#)).

Lechien J.R. и др. предполагают, что повреждение слизистой оболочки гортани и связанных с ними признаков и симптомов оказывают сильное влияние на гортанно-глоточную микробиоту пациента. Пациенты с измененной микробиотой более подвержены развитию симптомов и признаков, связанных с ЛФР, чем больные с нормальным микробиоценозом.

Ротовая полость - вторая по величине микробиота в организме: сегодня идентифицировано около 500 различных видов бактерий ротовой полости ([Minty M, Canceil T, Serino M, Burcelin R, Tercé F, 2019](#)).

В исследовании, проведенном Huck O. и др., оценено влияние *Akkermansia muciniphila*, полезного кишечного комменсала с известными противовоспалительными свойствами, на вызванное *Porphyromonas gingivalis* воспаление. В модели на белых мышях, учеными вызвана экспериментальная модель пародонтита и абсцесса свода черепа путем инфицирования *P. gingivalis*. Дополнительное применение *A. muciniphila* уменьшала инфильтрацию воспалительных клеток. Лечение с помощью *A. muciniphila* привело к уменьшению потери альвеолярной кости. In vitro добавление *A. muciniphila* к макрофагам костного мозга, инфицированного *P. gingivalis*, увеличивало количество противовоспалительного IL-10 и уменьшало IL-12. Это исследование продемонстрировало защитные эффекты введения *A. muciniphila*, что может стать поводом для рассмотрения его использования в качестве дополнительного терапевтического средства к лечению пародонта ([Huck O, Mulhall H, Rubin G, 2020](#)).

В работе Sereg-Bahar M. и др. отмечено влияние ЛФР на развитие карциномы гортани. Коллеги сравнили pH, уровень желчных кислот, общий пепсин и ферментативную активность пепсина в слюне у 30 пациентов с карциномой гортани T1 и в группе из 34 здоровых добровольцев. Группы значительно различались по уровню общего пепсина и желчных кислот в образце слюны. Более высокие уровни общего пепсина и желчных кислот были обнаружены в группе больных раком. Полученные

данные позволяют сделать вывод, что более высокий уровень типичных компонентов ЛФР в слюне пациентов с ранним раком гортани по сравнению с контрольной группой, предполагает возможность того, что ЛФР играет роль в развитии карциномы гортани ([Sereg-Bahar M, Jerin A, Hocevar-Boltezar I, 2015](#))

Микробные сообщества, населяющие слизистую оболочку гортани, создают стабильную среду и могут влиять на здоровье горла человека. По данным Gong H. и др., относительная численность бактерий у пациентов с раком гортани существенно отличалась от таковой в контрольной группе. Профили микробиоты гортани изменяются у пациентов с раком гортани, что позволяет предположить, что нарушение структуры микробиоты может иметь отношение к раку гортани.

Роль дисбактериоза в развитии ларингита подтверждается значительным образованием биопленок, которые образуют микроорганизмы при хроническом ларингите. Такие представители, как *S. aureus*, *H. influenzae*, *C. albicans*, *Moraxella non-liquefa*, *Propionibacterium acnes*, *Neisseria meningitis* и *S. Pneumoniae*, участвуют в образовании биопленок.

Guglielmetti S. и др. выделили штаммы *Streptococcus salivarius* RS1 и ST3 из глотки здоровых волонтеров, которые оказались прототипом орального пробиотического штамма *S. salivarius* K12. Все три штамма эффективно связывались с эпителиальными клетками глотки человека и тем самым противодействовали адгезии и росту *Streptococcus pyogenes*. Также они чувствительны к различным антибиотикам, обычно используемым для борьбы с инфекциями верхних дыхательных путей. Выбранные комменсальные стрептококки *S. salivarius* K12 представляют собой потенциальных кандидатов в глоточные пробиотики и демонстрируют хорошую степень адаптации к организму человека, обладают потенциальными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами.

Streptococcus salivarius K12 (BLIS K12) - это пробиотический штамм, противодействующий росту *Streptococcus pyogenes*, который в настоящее время является этиологическим фактором инфекций глотки у людей. Показано, что он колонизирует ротовую полость и безопасен для использования. BLIS K12 снижает количество эпизодов фаринготонзиллита у детей и взрослых с рецидивирующей стрептококковой инфекцией. По результатам исследования Di Piero F, в течение 6-месяцев частота стрептококкового тонзиллита составляла примерно 16 в группе лечения и 48% в контрольной группе. В течение 3-месячного наблюдения соответствующие уровни инфицирования составляли 15% и 26% соответственно. Никаких явных побочных эффектов не было обнаружено в основной группе ни во время лечения, ни при последующем наблюдении ([Di Piero F, Colombo M, Giuliani MG, Danza ML, 2016](#)).

ВЫВОД

Таким образом, ЛФР оказывает влияние на изменение микрофлоры ротоглотки и гортани. Оральные пробиотики демонстрируют многообещающие результаты при лечении ЛФР, но данных по-прежнему недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния пероральных пробиотиков на здоровье полости рта, глотки и гортани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lechien JR, De Vos N, Everard A, Saussez S. Laryngopharyngeal reflux: The microbiota theory. *Med Hypotheses*. 2021 Jan;146:110460. doi:10.1016/j.mehy.2020.110460. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33359943
2. Chen X.M., Li Y., Guo W.L., Wang W.T., Lu M. Prevalence of laryngopharyngeal reflux disease in Fuzhou region of China. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016;51:909-913.
3. Spantideas, N, Drosou, E, Bougea, A, Assimakopoulos, D. Laryngopharyngeal reflux disease in the Greek general population, prevalence and risk factors. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2015;15:7
4. Lechien JR, De Vos N, Everard A, Saussez S. Laryngopharyngeal reflux: The microbiota theory. *Med Hypotheses*. 2021 Jan;146:110460. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110460. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33359943.
5. Kowalik K, Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol*. 2017 Dec 30;71(6):7-13. doi: 10.5604/01.3001.0010.7194. PMID: 29327685.
6. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Paroxysmal laryngospasm: a typical but underrecognized supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci*. 2004 Nov-Dec;49(11-12):1868-74. doi: 10.1007/s10620-004-9585-0. PMID: 15628718.
7. Jetté ME, Dill-McFarland KA, Hanshew AS, Suen G, Thibeault SL. The human laryngeal microbiome: effects of cigarette smoke and reflux. *Sci Rep*. 2016 Oct 24;6:35882. doi: 10.1038/srep35882. PMID: 27775059; PMCID: PMC5075886.
8. Lee JT, Kim CM, Ramakrishnan V. Microbiome and disease in the upper airway. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Feb;19(1):1-6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000495. PMID: 30543547; PMCID: PMC6511373.
9. Minty M, Canceil T, Serino M, Burcelin R, Tercé F, Blasco-Baque V. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Dec;20(4):449-459. doi: 10.1007/s11154-019-09526-8. PMID: 31741266.

10. Huck O, Mulhall H, Rubin G, Kizelnik Z, Iyer R, Perpich JD, Haque N, Cani PD, de Vos WM, Amar S. Akkermansia muciniphila reduces Porphyromonas gingivalis-induced inflammation and periodontal bone destruction. *J Clin Periodontol*. 2020 Feb;47(2):202-212. doi: 10.1111/jcpe.13214. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31674689
11. Sereg-Bahar M, Jerin A, Hocevar-Boltezar I. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early laryngeal cancer. *Radiol Oncol*. 2015 Mar 3;49(1):59-64. doi: 10.2478/raon-2014-0020. PMID: 25810702; PMCID: PMC4362607.
12. Gong H, Shi Y, Xiao X, Cao P, Wu C, Tao L, Hou D, Wang Y, Zhou L. Alterations of microbiota structure in the larynx relevant to laryngeal carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Jul 14;7(1):5507. doi: 10.1038/s41598-017-05576-7. PMID: 28710395; PMCID: PMC5511217
13. Fekete S, Szabó D, Tamás L, Polony G. A mikrobiom szerepe a fül-orr-gégészetben [The role of the microbiome in otorhinolaryngology]. *Orv Hetil*. 2019 Sep;160(39):1533-1541. Hungarian. doi: 10.1556/650.2019.31451. PMID: 31544493
14. Guglielmetti S, Taverniti V, Minuzzo M, Arioli S, Stuknyte M, Karp M, Mora D. Oral bacteria as potential probiotics for the pharyngeal mucosa. *Appl Environ Microbiol*. 2010 Jun;76(12):3948-58. doi: 10.1128/AEM.00109-10. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20418429; PMCID: PMC2893495.
15. Di Pierro F, Colombo M, Giuliani MG, Danza ML, Basile I, Bollani T, Conti AM, Zanvit A, Rottoli AS. Effect of administration of Streptococcus salivarius K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov;20(21):4601-4606. PMID: 27874935.
16. Ароев, Д. Д. (2020). ОБ ОПТИМИЗАЦИИ ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ОБЪЕКТАМИ ОПИСЫВАЕМЫМ СИСТЕМОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-РАЗНОСТНЫХ УРАВНЕНИЙ. In *Научные исследования молодых ученых* (pp. 10-12).
17. Ароев, Д. Д. (2016). ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОНЯТИЙ " АРИФМЕТИЧЕСКИЕ ДЕЙСТВИЯ НАД МНОГОЗНАЧНЫМИ ЧИСЛАМИ" В МАТЕМАТИЧЕСКИХ ИГРАХ. *Актуальные научные исследования в современном мире*, (12-4), 16-18.
18. Khasanov, A. (2020). Organizing Eco Tourism Along With Uzbek National Automagistrale Way. *Solid State Technology*, 63(6), 12674-12678.
19. Khasanov, A. CONTEMPORARY DESTINATIONS SERVICE AND CREATING A SYSTEM OF HISTORICAL CARAVAN ROUTES.