

Значение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании патологии среднего уха

М.В. Комаров^{1, 2}, А.А. Федотова², Е.В. Безрукова²

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Аннотация

Изучение влияния экстраэзофагеального рефлюкса на структуры среднего уха у взрослых представляет значительный интерес. Механизм формирования ГЭРБ ассоциированного среднего отита тесно взаимосвязан с такими понятиями, как назофарингеальный рефлюкс и ларингофарингеальный рефлюкс.

В статье представлен анализ медицинской литературы, посвященной изучению механизмов формирования воспаления в полости среднего уха под воздействием компонентов желудочного содержимого. Использованы публикации в таких научных базах данных, как PubMed, eLIBRARY, Science Direct, Research Gate, с 1990 по 2024 года.

Получено развернутое представление о патофизиологических механизмах формирования воспаления в полости среднего уха под воздействием экстраэзофагеального рефлюкса. Крупные научные исследования подтверждают, что ГЭРБ выступает в роли фактора риска формирования воспаления в полости среднего уха.

Ключевые слова: средний отит, ГЭРБ, рефлюкс, пепсин, тимпаносклероз, воспаление, *H. pylori*.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Комаров М.В., Федотова А.А., Безрукова Е.В. Значение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании патологии среднего уха. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):XX-XX. <https://doi.org/10.35693/SIM633484>

Сведения об авторах

Комаров М.В. – канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, ассистент кафедры оториноларингологии. <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603> E-mail: 7_line@mail.ru

Федотова А.А. – аспирант кафедры оториноларингологии. <https://orcid.org/0000-0002-4816-2098> E-mail: vaka.713@yandex.ru

Безрукова Е.В. – канд. мед. наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры оториноларингологии. <https://orcid.org/0000-0001-9941-7006> E-mail: evgeniya.bezrukova@szgmu.ru

Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СО – средний отит; НФР – назофарингеальный рефлюкс; ЛФР – ларингофарингеальный рефлюкс; ХЭСО – хронический экссудативный средний отит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Автор для переписки

Комаров Михаил Владимирович

Адрес: Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи, ул. Бронницкая, 9, г. Санкт-Петербург, Россия, 190013. E-mail: 7_line@mail.ru

Получено: 17.06.2023

Одобрено: 13.08.2024

Опубликовано: 30.08.2024

The role of gastroesophageal reflux disease in the middle ear pathology formation

Mikhail V. Komarov^{1, 2}, Anastasiya A. Fedotova², Evgeniya V. Bezrukova²

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russian Federation)

²Mechnikov Northwest State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Abstract

The study of the extraesophageal reflux effect on the middle ear structures in adults is of considerable interest. The mechanism of formation of gastroesophageal reflux disease associated otitis media is closely related to such concepts as nasopharyngeal reflux and laryngopharyngeal reflux.

The article presents an analysis of the medical literature focusing on the mechanisms of development of inflammation mechanisms in the middle ear cavity affected by the gastric contents. The article uses publications in such scientific databases as PubMed, eLIBRARY, Science Direct, Research Gate, dated from 1990 to 2024.

A detailed understanding of pathophysiological mechanisms affecting formation of the middle ear cavity inflammation under the influence of extraesophageal reflux has been obtained. Major scientific studies confirm that gastroesophageal reflux disease acts as a risk factor for the middle ear cavity inflammation formation.

Keywords: otitis media, gastroesophageal reflux disease, GERD, reflux, pepsin, tympanosclerosis, inflammation, *H. pylori*.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Komarov MV, Fedotova AA, Bezrukova EV. The role of gastroesophageal reflux disease in the middle ear pathology formation. Science and Innovations in Medicine. 2024;9(3):XX-XX. <https://doi.org/10.35693/SIM633484>

Information about authors

Mikhail V. Komarov – PhD, Researcher of the Research Department of Pathology of the External, Middle and Inner Ear; assistant of the Department of Otorhinolaryngology. <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603> E-mail: 7_line@mail.ru

Anastasiya A. Fedotova – postgraduate student of the Otorhinolaryngology Department.
<https://orcid.org/0000-0002-4816-2098>
E-mail: vaka.713@yandex.ru
Evgeniya V. Bezrukova – PhD, Associate professor, Head of the Academic Department of the Department of Otorhinolaryngology.
<https://orcid.org/0000-0001-9941-7006>
E-mail: evgeniya.bezrukova@szgmu.ru

Corresponding Author**Mikhail V. Komarov**Address: Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech,
9 Bronnitskaya st., St Petersburg, Russia 190013. E-mail: 7_line@mail.ru

Received: 17.06.2024

Accepted: 13.08.2024

Published: 30.08.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между заболеваниями среднего уха и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) у взрослых пациентов привлекает значительное внимание в медицинских исследованиях. Несмотря на множество научных публикаций, посвященных этиологии, патогенезу и лечению среднего отита, механизмы воспаления в полости среднего уха остаются предметом активных дискуссий. Длительность неразрешенной болезни, отсутствие рационального подхода и понимания основных факторов риска значимо снижает вероятность успешного завершения лечения пациента.

Врачи-оториноларингологи регулярно сталкиваются с патофизиологическими процессами, отражающими внепищеводные проявления ГЭРБ [1]. Это распространенное заболевание характеризуется ретроградным поступлением содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод. Далее данный механизм приводит к формированию экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ [2–4]. Метаанализ, проведенный J.R. Lechien и соавт. (2019), показал, что внепищеводные проявления, такие как средний отит (СО), кашель и ларингит, являются статистически значимыми у пациентов с ГЭРБ [5]. В последние десятилетия установлено, что высокий заброс желудочного содержимого способен достигать слизистой оболочки не только гортани и носоглотки, но и барабанной полости [6, 7].

Эти результаты подтверждают, что ГЭРБ может проявляться не только типичными симптомами, но и затрагивать структуры, не связанные непосредственно с пищеводом, что требует мультидисциплинарного подхода к лечению этих пациентов.

■ ЦЕЛЬ

Анализ источников медицинской литературы в таких научных базах данных, как PubMed, eLIBRARY, Science Direct, Research Gate, с 1990 по 2024 год, которые обосновывают механизмы влияния ГЭРБ на формирование различной патологии в полости среднего уха.

**■ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ
ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА
НА СЛИЗИСТУЮ НОСОГЛОТКИ И
СРЕДНЕГО УХА**

Патологическое воздействие рефлюктата на ткани гортани обозначается термином «ларингофарингеальный рефлюкс» (ЛФР), а ретроградный заброс содержимого желудка в носоглотку – «назофарингеальный рефлюкс» [7]. Показатели распространенности ГЭРБ у пациентов с НФР и ЛФР варьируются в широких пределах – от 18 до 80% [8]. Исследовано, что эпителиальный покров всех отделов носоглотки и гортаноглотки по сравнению с эпителием пищевода недостаточно адаптирован для борьбы с каустическим химическим повреждением от ферментов и

пищеварительных кислот [7–9]. Регулярный желудочный рефлюкс оказывает непосредственное цитотоксическое воздействие на слизистую верхних дыхательных путей, а отсутствие в данной анатомической области перистальтики, характерной для стенок пищевода, позволяет кислотам и энзимам оставаться на слизистой дольше, взаимодействовать друг с другом, потенцируя негативный эффект [10–12]. Исходя из этого, формируются многочисленные клинические проявления НФР и ЛФР от рецидивирующих фарингитов до формирования неопластических процессов [13–17]. Регулярные нарушения гомеостаза эпителиальной выстилки верхних дыхательных путей ослабляют ее барьерную функцию, способствуя колонизации микроорганизмов и увеличивая вероятность хронического воспаления [18, 19]. С учетом вышеизложенного становится очевидным непосредственное влияние экстраэзофагеального рефлюкса на слизистую среднего уха.

■ ВЛИЯНИЕ ГЭРБ НА СЛУХОВУЮ ТРУБУ

N. Johnston и соавт. (2011) показали, что у пациентов с ГЭРБ нарушены функции слуховой трубы, что способствует развитию СО [20]. Метаанализ, проведенный M. Sone и соавт. (2013), также продемонстрировал, что кислотность желудочного содержимого может вызывать воспаление и нарушение функции евстахиевой трубы, способствуя развитию СО [21]. Эти данные помогают объяснить механизмы, через которые ГЭРБ может способствовать развитию СО. Патогенетический механизм берет свое начало в носоглотке, в области глоточных устьев слуховых труб. Химическое воздействие рефлюктата на данную область приводит к повреждению клеток мерцательного эпителия, что вызывает отек, воспаление и нарушение мукоцилиарного клиренса. Далее запускается механизм тубарной дисфункции, следствием чего служит изменение интратимпанального давления и нарушение дренажной функции [22].

■ СОСТАВ ЖЕЛУДОЧНОГО РЕФЛЮКТАТА

Следует отметить, что состав желудочного рефлюктата неоднороден. В нем содержатся протеолитический фермент пепсин и его предшественники пепсиноген, гастрин, химолин и их аналогичные проферменты [23]. Непротеолитическими компонентами желудочного сока являются лизоцим, карбоангидраза, амилаза, липаза и другие. Также к важным составным элементам относится соляная кислота и содержимое двенадцатиперстной кишки – желчные кислоты, трипсин, лизолецитин [24]. Уникальный эволюционно сформированный барьер слизистой оболочки желудка не позволяет его активному химическому содержимому расщеплять собственные клетки за счет презептальных, эпителиальных и субэпителиальных механизмов защиты, а также цитопротективного эффекта простагландинов [25]. Однако при попадании рефлюктата выше верхнего пищеводного сфинктера, в

носоглотку, слуховые трубы и барабанную полость как в составе жидкостного компонента, так и в виде аэрозоля [26] происходят важные патофизиологические нарушения функционирования эпителиальных клеток.

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ РЕФЛЮКСА НА СРЕДНЕЕ УХО

Слизистая оболочка среднего уха представлена кубическим или призматическим эпителием с диффузно рассеянными бокаловидными клетками [27]. Большая часть бокаловидных клеток расположена у тимпанального устья и формирует поверхностно-активный секрет, содержащий лецитин, липиды и мукополисахариды, уменьшающие поверхностное натяжение. Плотность ресничек увеличивается по мере приближения носоглоточного устья, что обеспечивает дренаж слизи [28–30]. pH среды среднего уха считается нейтральной, и, по-видимому, проникающие через слуховую трубу ферменты желудочного сока инактивируются в барабанной полости. Однако при частых и регулярных высоких рефлюксах содержимого верхних отделов ЖКТ происходит накопление и протеолитическая активация пепсина в барабанной полости. Более того, за счет вышеуказанного механизма происходит снижение pH среды барабанной полости, что способствует усилению каустического эффекта [31, 32]. Кроме потенциальной опасности регургитации пепсина и соляной кислоты в полость среднего уха, более прогностически неблагоприятным воздействием обладают компоненты двенадцатиперстной кишки, содержащиеся в желудочном рефлюкate. Одной из ключевых причин ухудшения состояния слизистой оболочки является воздействие растворимых желчных кислот, которые в неионизированной липофильной форме способны проникать в клетки эпителия [32]. Исследования показали, что желчь может вызывать деструкцию клеток слизистой оболочки при различных уровнях pH: таурохолевая кислота оказывает максимальный повреждающий эффект при pH 1,5, а хенодеоксихолевая кислота – при pH 7,4 [33, 34]. Кроме того, в рефлюкate могут присутствовать как пепсин, так и желчные кислоты, что усиливает повреждающее действие на слизистую оболочку [34].

На клеточном уровне пепсин, соляная кислота и билиарные компоненты вызывают истощение основных защитных белков, таких как карбоангидраза, повреждение митохондрий и повышение продукции провоспалительных цитокинов. В частности, R.C. O'Reilly и соавт. (2015) опубликовали результаты своих исследований, где был отмечен повышенный уровень экспрессии IL-8 – провоспалительного цитокина, способствующего выработке муцина клетками слизистой барабанной полости у пациентов с ГЭРБ [35]. Помимо значимой экспрессии провоспалительного цитокина IL-8, L.Lei и соавт. (2021) отметили повышение активности TNF-α в барабанной полости у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом на фоне ЛФР [31]. TNF-α синтезируется эпителиальными клетками, индуцируя острую фазу воспаления и активируя другие цитокины. В течение прогрессирования хронического заболевания TNF-α влияет на пролиферацию фибробластов и развитие хронического среднего отита. Также этой группой авторов было отмечено, что у

пациентов с хроническим экссудативным средним отитом (ХЭСО) и ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) чаще отмечалось присутствие бактериальной инфекции в полости среднего уха, чем у пациентов без сопутствующей патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [31]. Полученные данные подчеркивают феномен истощения эпителиального барьера при регулярной регургитации желудочного содержимого в барабанную полость.

Все ранее представленные механизмы способствуют формированию длительного воспаления в барабанной полости и нарушению естественной эвакуации отделяемого. Сначала воспалительный процесс охватывает непосредственно переддверный отдел барабанной полости, где слизистая представлена секреторными реснитчатыми клетками, обеспечивающими мукоцилиарный клиренс. Далее регулярное поступление в барабанную полость кислотных компонентов и их воздействие на клеточном уровне способствуют распространению воспалительной дегенерации слизистой на задневерхний отдел, расположенный над тимпанальной диафрагмой. Следствием охвата воспалением слизистого покрова в эпитимпануме, частично в ретротимпануме, пещере и ячейках сосцевидного отростка, является нарушение газообмена в структурах среднего уха, что приводит к образованию ретракционных карманов барабанной перепонки [28, 36, 37].

С учетом полученных данных роль ГЭРБ, а особенно ее рефрактерных к терапии форм, становится крайне важной в патогенезе формирования как острого, так и затяжного воспаления в полости среднего уха. Исследование J.R. Lechien и соавт. (2012) показало, что у пациентов с ГЭРБ частота развития СО была на 15% выше по сравнению с контрольной группой [38]. Эти данные согласуются с результатами исследования M.A. Qadeer и соавт. (2005), которые обнаружили, что у пациентов с ГЭРБ частота хронического среднего отита была значительно выше [39]. Оба исследования подчеркивают важность мониторинга состояния уха у пациентов с ГЭРБ.

■ ВЛИЯНИЕ ГЭРБ НА ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

В изучении причин формирования различных форм хронического среднего отита (ХСО) также играет немаловажную роль фактор воздействия экстраэзофагеального рефлюкса [40, 41]. Так, по мнению отечественных и зарубежных исследователей, регургитация желудочных компонентов в барабанную полость приводит к альтерации слизистой оболочки, формированию мукозита и поддержанию процесса воспаления [42, 43]. При изучении причинно-следственных связей ГЭРБ и ХСО установлено, что высокий рефлюкс не только усиливает дегенеративные процессы в полости среднего уха, но и снижает эффективность реконструктивного оперативного лечения ХСО [44, 45].

Рассматривая вопрос о патогенетическом влиянии ГЭРБ на формирование воспаления в полостях среднего уха, E. Viliušytė и соавт. (2015) опубликовали данные о наличии взаимосвязи между периферическим головокружением и внепищеводным рефлюксом. Согласно их гипотезе, соляная кислота, пепсин и желчные кислоты способны оказывать повреждающее воздействие не только на слизистую, но и на цепь слуховых косточек, вызывая их кариес и

склеротическую фиксацию. В результате у пациента может отмечаться низкочастотный шум, а также нарушение вестибулярной системы в виде появления периферического головокружения [45].

■ ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС И ТИМПАНОСКЛЕРОЗ

Теорию возникновения и развития тимпаносклероза у пациентов с ХСО также ассоциируют с патофизиологическим воздействием ГЭРБ. Тимпаносклеротические бляшки формируются в результате фибропластических и дегенеративных изменений мукоперистоа в зонах серозного воспаления [46, 47]. Регулярный рефлюкс агрессивных компонентов из верхних отделов ЖКТ поддерживает высокий уровень провоспалительных цитокинов и оказывает прямое цитотоксическое действие на подэпителиальный соединительнотканый слой слизистой оболочки, выстилающей костные стенки среднего уха и слуховые косточки [48, 49]. Однако большое количество авторов исследований в данной области связывают возникновение тимпаносклеротических изменений не с химическим воздействием рефлюктата, а в большей степени с персистенцией в полости среднего уха *H. pylori*.

■ ВЛИЯНИЕ *H. PYLORI* НА ПАТОГЕНЕЗ СО

Ранее предполагалось, что желудок является единственным источником обитания данной бактерии. С течением времени было выявлено присутствие *H. pylori* в структуре зубных наложений, в ротовой полости, слюне, миндалинах и аденоидной ткани, на поверхности слизистой оболочки околоносовых пазух, полипов полости носа, а также в барабанной полости [50]. Большинство авторов сходится во мнении, что *H. pylori* – спиралевидная грамтрицательная бактерия – способна инициировать и поддерживать длительный воспалительный процесс в полости среднего уха, как и любой микроорганизм, что подтверждается обширными исследованиями в данной области [51]. Вместе с тем имеются научные работы, где при изучении гистологических образцов тимпаносклеротических бляшек и слизистой барабанной полости на наличие *H. pylori* методом ПЦР был получен отрицательный результат [52].

В научной литературе роль *H. pylori* отмечена не только в формировании тимпаносклеротических изменений. Р. Du и соавт. (2020) провели систематический обзор литературы среди 10 крупных исследований «случай – контроль». Анализ клинических данных показал, что у пациентов с секреторным средним отитом концентрация *H. pylori* в образцах отделяемого из среднего уха и в желудке была значительно выше, чем у пациентов без экссудативного среднего отита. Эти данные указывают на возможное участие *H. pylori* в патогенезе формирования воспаления в полости среднего уха [53]. Однако другие исследователи, такие как А. Jeyakumar и соавт. (2018), используя метод амплификации гена 16S рРНК, присутствия *H. pylori* в экссудате из среднего уха не обнаружили [54]. В свою очередь М.А. Damghani и соавт. (2020) в своем исследовании доказали, что *H. pylori* является одной из важных бактерий, играющих роль в патогенезе экссудативного среднего отита [55].

Полученные различными авторами довольно противоречивые результаты, касающиеся роли *H. pylori* в

патогенезе развития ХСО и тимпаносклероза, свидетельствуют о том, что в данной области требуется большее количество исследований.

■ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ГЭРБ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ СРЕДНЕГО УХА

На сегодняшний день проведено значимое количество научных трудов в области поиска и обоснования взаимосвязи между внепищеводными проявлениями ГЭРБ и формированием различных видов воспаления в полости среднего уха. По нашему мнению, важным открытием, подтверждающим патологическое влияние высокого рефлюкса, является обнаружение в полости среднего уха пепсина методом иммуноферментного анализа. Впервые это открытие было опубликовано в 2002 году А. Tasker и соавт. (2002) и позволило ученым получать более точные и достоверные данные в дальнейших исследованиях [56]. Согласно исследованию Н.Н. Luo и соавт. (2014), пепсин и пепсиноген могут присутствовать в полости среднего уха у пациентов, не страдающих лор-заболеваниями. Однако их концентрация в ухе значимо ниже [57]. R.C. O'Reilly и соавт. (2008), изучая содержимое барабанных полостей у пациентов с неперфоративным средним отитом, также обнаружили, что концентрация пепсина А в экссудате барабанной полости выше у пациентов с ГЭРБ [32]. Пепсин А встречается только в желудке, поэтому именно эта изоформа фермента считается достоверным биомаркером регургитации рефлюктата в полость среднего уха [58].

Современные диагностические методы, позволяющие выявлять фракции пепсина и *H. pylori* в полости среднего уха, подтверждают гипотезу о транстубарной регургитации желудочного содержимого в среднее ухо, что указывает на существование отофарингеального рефлюкса. Фиксация экстраэзофагеальных рефлюксов при помощи 24-рН импедансометрии, а также анализ их состава в совокупности с определением фракции пепсина в полости среднего уха дают представление о непосредственном влиянии компонентов желудочного содержимого на воспалительный процесс в полости среднего уха. Учитывая высокую повреждающую способность рефлюктата в гортаноглотке и носоглотке вплоть до формирования неопластических процессов, достаточно опростетчиво ставить под сомнение схожее цитотоксическое воздействие на клетки слизистой оболочки и подслизистого эпителия барабанной полости. Вероятно, описанные ранее нозологии от экссудативного среднего отита до тимпаносклероза являются звеньями единой патогистологической трансформации слизистой среднего уха под влиянием длительного и регулярного воздействия пепсина, соляной кислоты, а также желчных кислот.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты различных исследований однозначно свидетельствуют о том, что существует значимая связь между СО и ГЭРБ у взрослых. Метаанализы, крупные клинические и проспективные исследования подтверждают, что ГЭРБ является фактором риска для развития СО у взрослых пациентов.

Мультидисциплинарный подход к пониманию механизмов формирования воспалительных реакций, а также внедрение новых диагностических и лечебных алгоритмов помогут улучшить качество жизни пациентов с симптомами ГЭРБ и патологией среднего уха.

Дальнейшее развитие и расширение исследований в данной области будет способствовать развитию более эффективных схем и стратегий лечения пациентов, страдающих как СО, так и ГЭРБ-ассоциированной патологией. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Комаров М.В. – концепция и дизайн исследования, анализ материала, написание текста, редактирование. Федотова А.А. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, статистическая обработка. Безрукова Е.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ материала, редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Komarov M.V. – study concept and design, material analysis, drafting of the manuscript, editing. Fedotova A.A. – study concept and design, literature review, statistical data processing. Bezrukova E.V. – study concept and design, material collection and analysis, article editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Angotseva IB, Shchepkina EV, Magomedova MM. Clinical aspects of laryngopharyngeal reflux. *Russian otorhinolaryngology*. 2022;21(1):19-26. (In Russ.). [Анготева И.Б., Щепкина Е.В., Магомедова М.М. Клинические аспекты ларингофарингеального рефлюкса. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):19-26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-19-26>
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- Komarov MV, Fedotova AA, Bezrukova EV, Goncharov OI. The role of gastrointestinal tract acid-related diseases influence in development of recurrent and irreversible chronic inflammatory diseases of the middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(6):53-61. (In Russ.). [Комаров М.В., Федотова А.А., Безрукова Е.В., Гончаров О.И. Роль кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта в формировании рецидивирующих и необратимых хронических воспалительных явлений в полости среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2023;22(6):53-61]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-6-53-61>
- Soldatsky YuL, Onufrieva EK, Pogossova IE, et al. Gastroesophageal reflux disease and pharyngolaryngeal reflux in children with chronic laryngeal pathology. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008;2:34-39. (In Russ.). [Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс у детей с хронической патологией гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2008;2:34-39]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334394>
- Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1174-1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>
- Shi D, Zhao H, Chen G, et al. The effects of treating GERD on the outcomes of otitis media with effusion: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2024;45(1):104061. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.104061>
- Angotseva IB, Kosyakov SYa, Shevkhuzheva IB. Nasopharyngeal reflux. What do we know today? *Russian Rhinology*. 2019;27(4):209-214. (In Russ.). [Анготева И.Б., Косяков С.Я., Шевхужева И.Б. Назофарингеальный рефлюкс. Что мы знаем сегодня? *Российская ринология*. 2019;4(27):209-214]. <https://doi.org/10.17116/rostrino201927041209>
- Angotseva IB, Magomedova MM. Results of the study of conservative treatment of laryngeal manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Medical Council*. 2021;(18):28-33. (In Russ.). [Анготева И.Б., Магомедова М.М. Результаты исследования консервативного лечения ларингеальных проявлений ларингофарингеального рефлюкса. *Медицинский совет*. 2021;(18):28-33]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-28-33>
- Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 2001;110(12). <https://doi.org/10.1177/000348940111001203>
- Melnik SM. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with reflux disease: is there a link between these pathologies? (Literature review). *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;(4):126-130. (In Russ.). [Мельник С.М. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с рефлюксной болезнью: есть ли связь между этими патологиями? (Обзор литературы). *Российская оториноларингология*. 2015;(4):126-130]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24087037>
- Pestakova LV. Study of rhinocytograms in patients with GERD. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;(1):96-99. (In Russ.). [Пестакова Л.В. Исследование риноцитогрaмм у больных ГЭРБ. *Российская оториноларингология*. 2015;(1):96-99]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25000873>
- Ryabova MA, Vasilevsky DI, Pestakova LV, et al. Influence of gastroesophageal reflux disease on the state of the upper respiratory tract. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(3):70-80. (In Russ.). [Рябова М.А., Василевский Д.И., Филиппов Д.И., и др. Влияние различных видов фаринголарингеального рефлюкса на состояние гортани. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(3):70-80]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27446879>
- Karpova EP, Tulupov DA, Zaviktorina TG. Changes in the microflora of the pharyngeal tonsil in children with chronic adenoiditis associated with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Rossiiskaya rinologiya*. 2009;2:61. (In Russ.). [Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Завикторина Т.Г. Изменение микрофлоры глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). *Российская ринология*. 2009;2:61]. URL: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435598>
- Angotseva IB, Muldasheva AA. Laryngopharyngeal reflux as a possible cause of adenoiditis in the adult patients. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):52-55. (In Russ.). [Анготева И.Б., Мулдашева А.А. Ларингофарингеальный рефлюкс как возможная причина аденоидита у взрослых. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):52-55]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-46682013312>
- Shilenkova VV. Gastroesophageal reflux in children. *Russian Rhinology*. 2015;23(4):34-38. (In Russ.). [Шиленкова В.В. Экстраэзофагеальный рефлюкс у детей. *Российская ринология*. 2015;23(4):34-38]. <https://doi.org/10.17116/rostrino201523434-38>

16. Tumgor G, Midilli R, Yuksekkaya HA, et al. Laryngopharyngeal reflux in patients with severe adeno-tonsil hyperplasia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(4):761-762. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.12.014>
17. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2002;127(1):32-35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>
18. Karoui S, Zouiten L, Matri S, et al. Findings of 24-hour esophageal pH monitoring in patients with respiratory and otorhinolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Tunis Med*. 2006;3(84):165-169. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16755957/>
19. Angotoeva IB, Magomedova MM. Analysis of the microbiota from the surface of the tonsils in patients with laryngopharyngeal reflux. *Russian otorhinolaryngology*. 2022;21(2):8-15. (In Russ.). [Анготоева И.Б., Магомедова М.М. Анализ микробиоты с поверхности небных миндалин у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом. *Российская оториноларингология*. 2022;21(2):8-15]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-8-15>
20. Johnston N, Pearson JP, et al. Review article: reflux and its consequences—the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;1(33):1-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04581.x>
21. Sone M, Kato T, Nakashima T. Current concepts of otitis media in adults as a reflux-related disease. *Otol Neurotol*. 2013;34(6):1013-7. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e318299aa52>
22. Zubareva AA, Karpishchenko SA, Yaremenko AI, et al. Otitis media with effusion and persistent Eustachian tube dysfunction in a patient with an infratemporal fossa tumor. *Head & Neck. Russian Journal*. 2023;11(4):39-45. (In Russ.). [Зубарева А.А., Карпищенко С.А., Яременко А.И., и др. Случай длительного течения экссудативного отита с дисфункцией слуховой трубы при новообразовании подвисочной ямки. *Голова и шея. Российское издание*. 2023;11(4):39-45]. <https://doi.org/10.25792/HN.2023.11.4.39-45>
23. Embutnieks YuV, Valitova ER, Bordin DS. The New Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: the Protection of the Esophageal Mucosa. *Effective pharmacotherapy*. 2019;18(15):16-22. (In Russ.). [Эмбутьниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;18(15):16-22]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22>
24. Li Y, Xu G, Zhou B, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(6):2743-2752. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07201-w>
25. Samsonov AA, Golubev NN, Andreev NG, et al. The protective barrier of the gastric mucosa and the possibility of drug cytoprotection. *Directory of a polyclinic doctor*. 2018;6:40-48. (In Russ.). [Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Андреев Н.Г., и др. Защитный барьер слизистой оболочки желудка и возможности лекарственной цитопroteкции. *Справочник поликлинического врача*. 2018;6:40-48]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36782021>
26. Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:646901. <https://doi.org/10.1155/2012/646901>
27. Krotov SYu, Pomorgailo EG, Kononov AV, Krotov YuA. Morphological features of mucous membrane of tympanic cavity in exudative otitis media and its changes under ultrasound regional lymphotropic therapy. *Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(4):46-51. (In Russ.). [Кротов С.Ю., Поморгайло Е.Г., Кононов А.В., Кротов Ю.А. Морфологическая особенность слизистой оболочки барабанной полости при экссудативном среднем отите и ее изменения на фоне ультразвуковой региональной лимфотропной терапии. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):46-51]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-46-51>
28. Komarov MV, Michurina AP. Morpho-functional assessment of mucous membrane of supratubal recess and anterior epitympanic recess. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(1):8-12. (In Russ.). [Комаров М.В., Мичурина А.П. Морфофункциональная оценка слизистой оболочки надтубарного кармана и переднего эпитимпанального синуса. *Российская оториноларингология*. 2024;23(1):8-12]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-8-12>
29. Padurariu S, Rösli C, Røge R, et al. On the functional compartmentalization of the normal middle ear. Morpho-histological modeling parameters of its mucosa. *Hear Res*. 2019;378:176-184. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.0234>
30. Ars B, Wuyts F, Van de Heyning P, et al. Histomorphometric study of the normal middle ear mucosa. Preliminary results supporting the gas-exchange function in the postero-superior part of the middle ear cleft. *Acta Otolaryngol*. 1997;117(5):704-707. <https://doi.org/10.3109/00016489709113463>
31. Lei L, Yu Z, Yu R, et al. Correlation of pathogenic effects of laryngopharyngeal reflux and bacterial infection in COME of children. *Acta Otolaryngol*. 2021;141(5):454-458. <https://doi.org/10.1080/00016489.2021.1883732>
32. O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope*. 2008;118(S116):1-9. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31817924a3>
33. Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, et al. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:192-197. <https://doi.org/10.1177/000348940511400304>
34. Southwood JE, Hoekzema CR, Samuels TL, et al. The impact of pepsin on human nasal epithelial cells in vitro: a potential mechanism for extraesophageal reflux induced chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(12):957-964. <https://doi.org/10.1177/0003489415593556>
35. O'Reilly RC, Soundar S, Tonb D, et al. The role of gastric pepsin in the inflammatory cascade of pediatric otitis media. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(4):350-7. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.3581>
36. Stol K, Diavatopoulos DA, Graamans K, et al. Inflammation in the middle ear of children with recurrent or chronic otitis media is associated with bacterial load. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(11):1128-1134. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182611d6b>
37. Komarov MV, Anikin IA, Dvoryanchikov VV. Classification of pathological epidermization (cholesteatoma) of the middle ear NMAO. Medical Council. 2023;(7):102-111. (In Russ.). [Комаров М.В., Аникин И.А., Дворянчиков В.В. Классификация патологической эпидермизации (холестеатомы) среднего уха НМАО. *Медицинский Совет*. 2023;(7):102-111]. <https://doi.org/10.21518/ms2023-074>
38. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1174-1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>
39. Qadeer MA, Colabianchi N, Vaezi MF. Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? *Laryngoscope*. 2005;115(3):486-91. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000157851.24272.41>
40. Baïke EV, Vitkovskii YuA. Cytokine status and the specific features of the course of chronic purulent otitis media. *Russian otorhinolaryngology*. 2016;6(85):27-32. (In Russ.). [Байке Е.В., Витковский Ю.А. Цитокиновый статус и особенности течения хронического гнойного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2016;6(85):27-32]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-6-27-32>
41. To the 100th anniversary of the birth of Nina Petrovna Konstantinova – an outstanding doctor, teacher, scientist. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(3):139-145. (In Russ.). [К 100-летию со дня рождения Нины Петровны Константиновой – выдающегося врача, педагога, ученого. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(3):139-145. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(3):119-145]. <https://doi.org/10.17116/otorino202288031139>
42. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol*. 2001;22(4):447-50. <https://doi.org/10.1097/00129492-200107000-00005>
43. Komarov MV, Anikin IA, Goncharov OI. On the issue of preoperative preparation of patients with chronic suppurative otitis media. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(7):132-137. (In Russ.). [Комаров М.В., Аникин И.А.,

- Гончаров О.И. К вопросу о предоперационной подготовке пациентов с туботимпанальной формой хронического гнойного среднего отита. *Медицинский Совет*. 2023;17(7):132-137. <https://doi.org/10.21518/ms2023-122>
44. Kryukov AI, Garov EV, Azarov PV. Surgical tactics in chronicle suppurative mesotympanitis. *Head & Neck. Russian Journal*. 2015;3:16-21. (In Russ.). [Крюков А.И., Гаров Е.В., Азаров П.В. Хирургическая тактика при хроническом гнойном среднем отите (мезотимпаните). *Голова и шея*. 2015;3:16-21]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24738898>
45. Viliūšytė E, Macaitytė R, Vaitkus A, et al. Associations between peripheral vertigo and gastroesophageal reflux disease. *Med Hypotheses*. 2015;85(3):333-335. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.007>
46. Iriz A, Eryilmaz A, Gocer C, et al. Could Helicobacter pylori play a role in the aetiopathogenesis of tympanosclerosis? *J Laryngol Otol*. 2011;125(11):1121-1124. <https://doi.org/10.1017/S0022215111002301>
47. Saki N, Jahani M, Samarbaf A, et al. Correlation Between Tympanosclerosis and Helicobacter pylori. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(10):e16069. <https://doi.org/10.5812/jjm.16069>
48. Chernushevich II, Anikin IA, Miniakhmetova RR. Tympanosclerosis: etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. *Russian otorhinolaryngology*. 2008;6(37):205-212. (In Russ.). [Чернушевич И.И., Аникин И.А., Миниакметова Р.Р. Тимпаносклероз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Российская оториноларингология*. 2008;6(37):205-212]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565069>
49. Chernushevich II, Anikin IA, Polshkova LV. Intraoperative findings and surgical treatment tactics in patients with tympanosclerosis. *Russian otorhinolaryngology*. 2010;2(45):129-135. (In Russ.). [Чернушевич И.И., Аникин И.А., Полшкова Л.В. Интраоперационные находки и тактика хирургического лечения больных тимпаносклерозом. *Российская оториноларингология*. 2010;2(45):129-135]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14568287>
50. Ozyurt M, Gungor A, Ergunay K, et al. Real-time PCR detection of Helicobacter pylori and virulence-associated cagA in nasal polyps and laryngeal disorders. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2009;141(1):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.04.005>
51. Saki N, Larijani F, Rahim F. The association of Helicobacter Pylori infection with otitis media: a meta-analysis. *Archives des sciences et compte rendu des séances de la Société*. 2013;66(4):452-470. URL: <https://www.researchgate.net/publication/237062546>
52. Dinç AE, Cömert F, Damar M, et al. Role of Chlamydia pneumoniae and Helicobacteria pylori in the development of tympanosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):889-92. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3645-2>
53. Du P, Zong S, Wen Y, et al. Association between Helicobacter pylori and otitis media with effusion in children: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;135:110091. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110091>
54. Jeyakumar A, Bégué RE. Otitis Media with Effusion and Helicobacter pylori. *OTO Open*. 2018;2(3):2473974X18792489. <https://doi.org/10.1177/2473974X18792489>
55. Damghani MA, Dehghan E. Is there any association between Helicobacter pylori and otitis media with effusion? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(2):217-221. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.11.002>
56. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, et al. Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet*. 2002;359(9305):493. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07665-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07665-1)
57. Luo HN, Yang QM, Sheng Y, et al. Role of pepsin and pepsinogen: linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children. *Laryngoscope*. 2014;124(7):E294-300.
58. Kahrilas PJ, Kia L. Pepsin: A Silent Biomarker for Reflux Aspiration or an Active Player in Extra-Esophageal Mucosal Injury? *Chest*. 2015;148(2):300-301. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0506>