

**А.В. Гострый¹, А.В. Симонова*², Н.А. Михайлова³,
И.А. Снимщикова⁴, Г.А. Осипов⁵, Б.В. Агафонов², В.И. Егоров²,
В.В. Пчелякова*⁶, Р.В. Горенков², С.Ю. Чудаков², А.А. Карабиненко⁷,
Н.Н. Шевцова², И.В. Архипов⁸, Д.В. Симонов⁹**

¹— Группа компаний Медицинский центр «XXI век», Санкт-Петербург, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

³— Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

⁴— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орел, Россия

⁵— Институт аналитической токсикологии. Независимая клинико-диагностическая лаборатория, Москва, Россия

⁶— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁷— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁸— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации», Москва, Россия

⁹— Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», Москва, Россия

ХРОНИЧЕСКИЙ ФАРИНГИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА

**A.V. Gostry¹, A.V. Simonova*², N.A. Mikhailova³, I.A. Snimshchikova⁴, G.A. Osipov⁵,
B.V. Agafonov², V.I. Egorov², V.V. Pchelyakova*⁶, R.V. Gorenkov², S.Yu. Chudakov²,
A.A. Karabinenko⁷, N.N. Shevtsova², I.V. Arkhipov⁸, D.V. Simonov⁹**

¹— Medical Center «XXI Century», St. Petersburg, Russia

²— Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

³— Vaccine and Serum Research Institute, Moscow, Russia

⁴— Orel State University, Orel, Russia

⁵— Scientific Institute of Analytical Toxicology. Independent clinical diagnostic laboratory, Moscow, Russia

⁶— Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

⁷— Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Moscow, Russia

⁸— Financial University under the Government of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁹— Medical Research Center «Immunculus», Moscow, Russia

CHRONIC PHARYNGITIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT. NEW APPROACHES TO THE ESTIMATION OF ETIOPATOGENESIS

*Контакты/Contacts. E-mail: mos.pchela@mail.ru; medlabnews@mail.ru

Резюме

В работе обсуждаются современные подходы к оценке этиопатогенеза, лечения хронического фарингита. Представлены результаты по применению нового метода диагностики масс-спектрометрии микробных маркеров, который позволяет выявлять микроорганизмы в биопленке, в «спящем состоянии» под защитой муцина. С помощью данного экспресс-метода возможно через 2 часа после доставки биоматериала в лабораторию проводить определение содержания в мазке из зева одновременно 57 микроорганизмов. С помощью масс-спектрометрии микробных маркеров обнаружено, что у 91% лиц с хроническим фарингитом (n= 62) увеличено суммарное содержание микроорганизмов, что говорит о необходимости проведения антибактериальной терапии; у 87% пациентов повышен уровень эндотоксина, что является признаком общей интоксикации; у 71% пациентов снижено содержание плазмалогена и данные пациенты могут попадать в группу повышенного риска по нарушению липидного обмена; у 100% обследованных пациентов с частыми обострениями хронического фарингита в зева определяется микрофлора носоглотки (кокковая), а также — новые этиопатогенетически значимые микроорганизмы (методом ПЦР и посевами не выявляемые), среди которых — 7 транзитных (в норме в зева их уровень = 0), 11 резидентных (6 — встречаются в зева в норме в минимальном уровне и 5 — в высоком содержании). Также с помощью масс-спектрометрии микробных маркеров обнаружено значительное или умеренное увеличение содержания вируса герпеса, цитомегаловируса у большинства (75%) пациентов, что указывает на важную роль вирусов группы герпеса в этиопатогенезе при хроническом фарингите рецидивирующего течения; уровень *Candida spp.* повышен у половины пациентов; содержание нормальной микрофлоры повышено у 71% пациентов, что указывает на сохранение местной резистентности у пациентов с хроническим фарингитом, обследованных авторами. Таким образом, применение масс-спектрометрии микробных маркеров при хроническом фарингите позволяет выявить новые этиопатогенетические микроорганизмы, на этой основе назначать более эффективную терапию. С применением масс-спектрометрии микробных маркеров при хроническом фарингите возможно осуществлять персонализированное, более эффективное лечение.

Ключевые слова: хронический фарингит, масс-спектрометрия, иммунитет, дисбактериоз, патогенез, лабораторная диагностика, антибактериальные препараты

Для цитирования: Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А. и др. ХРОНИЧЕСКИЙ ФАРИНГИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 32-43. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43

Abstract

The work discusses modern issues of etiopathogenesis, treatment of chronic pharyngitis. The results of the application of a modern method for the diagnosis of mass spectrometry of microbial markers (MSMM), which allows to detect the microorganisms in a biofilm, in a "sleeping state" under the protection of mucin are presented. With the help of this express method, it is possible to conduct a determination of the content in a smear from the pharynx 57 biomarkers of microorganisms at the same time 2 hours after delivery to the laboratory. It was found that 100% of the examined patients with a recurring course of HF (n = 62) increased the total content of microorganisms, which indicates the need for antibacterial therapy; 87% of patients have elevated levels of endotoxin, which is a sign of general intoxication; 71% of patients have reduced plasmalogen content and these patients may be at increased risk for lipid metabolic disturbances; in 100% of the examined patients with frequent exacerbations of CP in the pharynx the nasopharyngeal microflora (coccal) is determined, as well as new etiopathogenetically significant microorganisms (not detected by PCR and cultures), among which there are 7 transient microorganisms (normally in the orifice their level = 0), 11 resident (6- found in the throat in the norm in the minimum level and 5 in the high content). Also, with the help of MSMM, a significant or moderate increase in the content of herpes, cytomegalovirus was detected in the majority (75%) of patients, which indicates the important role of the viruses of the herpes group in the etiopathogenesis in the recurrent course of CP; level of *Candida spp.* elevated in half of patients; the content of normal microflora is increased in 71% of patients, which indicates the preservation of local resistance in patients with chronic HF, examined by the authors. Thus, the use of MSMM for chronic fever allows to identify new etiopathogenetic microorganisms, on this basis to prescribe a more effective therapy. Thus? it is possible to carry out personified, more effective treatment.

Key words: chronic pharyngitis, mass spectrometry, immunity, dysbacteriosis, pathogenesis, laboratory diagnostics, antibacterial preparations

For citation: Gostry A.V., Simonova A.V., Mikhailova N.A. CHRONIC PHARYNGITIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT. NEW APPROACHES TO THE ESTIMATION OF ETIOPATOGENESIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 32-43. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43

DOI:

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЭРБ — гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МСММ — масс-спектрометрия микробных маркеров, ОФ — острые фарингиты, П — плазмалоген, ПАС — пероксидазная активность слюны, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, СРК — синдром раздраженного кишечника, ССС — сердечно-сосудистая система, ХФ — хронический фарингит, ЭБВИ — Эпштейн-Барр вирусная инфекция

Введение

Хронический фарингит (ХФ) широко распространенное заболевание верхних дыхательных путей, характеризующееся воспалением слизистой оболочки глотки. До 7% взрослого населения в РФ и западных странах [3, 4] страдает ХФ. В амбулаторной практике врачей отоларингологов ХФ занимает ведущее ме-

сто (до 70% обращений) [19]. Пациенты с ХФ могут проходить лечение также у врачей общей практики, терапевтов, иммунологов, поэтому количество пациентов с ХФ выше, чем указано в статистических данных.

ХФ характеризуется болями, першением, дискомфортом в горле, нарушением сна, жалобами на постоянное стекание слизи по задней стенке глотки

(«комоч слизи», подкашливание). Эти симптомы значительно ухудшают качество жизни пациентов. При ХФ рецидивирующего течения могут поражаться разные отделы глотки: носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка, часто воспалительный процесс носит нисходящий характер. Морфологические изменения слизистой оболочки при ХФ имеют преимущественную локализацию в одном из анатомических отделов глотки, что позволяет выделять отдельные нозологии, например, хронический назофарингит [42].

Профессиональные вредности, длительная нагрузка на голосовой аппарат (певцы, преподаватели), климатические условия, патология внутренних органов способствуют рецидивирующему течению ХФ. Необходимо учитывать, что глотка и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — это единая система: носоглотка — начальный отдел ЖКТ. Кислая среда при ГЭРБ (гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь) может попадать из желудка в глотку (в норме в полости рта — рН щелочная), в том числе во время сна [44]. Поддерживают рецидивирующее течение ХФ и другие заболевания ЖКТ: гастрит, синдром избыточного бактериального роста (СИБР), синдром раздраженного кишечника (СРК). Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), женской половой сферы, шейный остеохондроз, апноэ способствуют хроническому течению воспалительного процесса в носоглотке [7].

ХФ рецидивирующего течения, как правило, трудно поддается лечению. Проводимая неоднократно терапия у оториноларингологов, иммунологов приводит к временной ремиссии заболевания. В связи с вышеизложенным, изучение этиопатогенеза, разработка новых подходов к диагностике и лечению ХТ — актуальны.

Этиология и классификация хронического фарингита

Хронические фарингиты часто вызываются инфекционными агентами: вирусные, бактериальные, грибковые, смешанные ХФ могут быть аллергические, травматические (вследствие попадания инородного тела или хирургического вмешательства). ХФ могут возникать на фоне воздействия раздражающих факторов (горячей жидкости или пара, кислот, щелочей, облучения и др.), заболеваний ЖКТ, ССС, и др.

Хронические фарингиты обычно классифицируют по характеру развивающихся в слизистой оболочке изменений: катаральный (простой), атрофический или субатрофический и гипертрофический (гиперпластический, гранулезный). Указанные формы хронического воспаления часто сочетаются. Так, наличие диффузных атрофических изменений в слизистой оболочке может сочетаться с очаговой гиперплазией лимфоидной ткани задней стенки глотки

или тубофарингеальных валиков (развивается гиперпластический процесс).

Вирусное инфицирование при ОРВИ часто является первой фазой ХФ, оно «прокладывает путь» для последующей бактериальной инфекции [24]. Распространенной формой острого воспаления слизистой оболочки глотки является катаральный фарингит при ОРВИ. Около 70% острых фарингитов (ОФ) вызываются вирусами, среди которых чаще обнаруживают риновирусы, коронавирусы, респираторный синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа. Наиболее типичными возбудителями ОФ являются риновирусы [34]. Если представить вирусы при остром фарингите [45], в порядке убывания частоты встречаемости, то это будут:

- риновирусы
- коронавирусы
- аденовирусы
- вирус гриппа
- вирус парагриппа

Редкие вирусы:

- респираторный синцитиальный вирус
- вирусы простого герпеса (типы 1 и 2)
- энтеровирусы
- вирус Коксаки
- вирус Эпштейна–Барра
- цитомегаловирус
- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), клиническое значение ВИЧ в развитии ХФ значительно возрастает в последние годы [39].

В настоящее время показано, что риновирусы ответственны более чем за 80% случаев ОРВИ в период осенних эпидемий.

Среди бактериальных возбудителей при ОФ ведущая роль принадлежит β -гемолитическому стрептококку группы А: 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% случаев у взрослых. Относительно редко (менее 5%) ОФ или обострения ХФ могут вызывать стрептококки групп С и G [32]. В 90% случаев бактериальная флора задней стенки глотки представлена ассоциациями из 2–3 видов микроорганизмов [33].

Классификацию фарингитов можно представить следующим образом.

По остроте проявления:

- острый
- хронический

По этиологическому фактору:

- вирусный
- бактериальный
- грибковый
- аллергический
- травматический, в том числе после тонзиллэктомии
- вызванный воздействием раздражающих факторов, в том числе табакокурением.
- вызванный заболеваниями ЖКТ (ГЭРБ, грыжи пищевода, отверстия, хр. гастрит, в том числе атрофический, СИБР, СРК, функциональные нарушения ЖКТ, хронический холецистит, панкреатит)

Встречаются фарингиты, связанные со специфическими возбудителями:

- вирус Эпштейна–Барра при инфекционном мононуклеозе
- *Yersinia enterocolitica* при иерсиниозном фарингите
- гонококк при гонорейном фарингите
- *Leptotrix buccalis* при лептотрихозе глотки.

По характеру воспаления:

- гипертрофический (гранулезный)
- атрофический (указывает на инволюционные изменения в глотке, патологию внутренних органов и систем (ЖКТ, снижение обмена веществ)
- катаральный
- смешанная форма.

Клиническая картина хронического фарингита, основные механизмы патогенеза

Клиническая картина хронического фарингита характеризуется першением, сухостью, дискомфортом и болями в горле при глотании. Больные жалуются на «комочек слизи» в горле, что вызывает желание откашляться. При воспалении тубофарингеальных валиков боль обычно иррадирует в уши. При пальпации может отмечаться болезненность и увеличение верхних, передних или/и заднешейных лимфоузлов. При фарингоскопии видны гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, отдельные воспаленные лимфоидные гранулы, при этом может отмечаться гиперплазия миндалин. Характерные для ангины признаки воспаления небных миндалин чаще отсутствуют. Обострение хронического фарингита или острый фарингит могут быть первыми проявлениями некоторых инфекционных болезней: кори, скарлатины, коревой краснухи. В ряде случаев требуется проведение дифференциальной диагностики с болезнью Кавасаки и синдромом Стивенса–Джонсона [23].

Для клинической картины хронического фарингита не характерно значительное повышение температуры и существенное ухудшение общего состояния (слабость, ознобы). Пациенты отмечают частые ОРВИ, заложенность носа, длительный, сухой, иногда приступообразный кашель. При этом нарушается качество жизни: дискомфорт в горле связан с необходимостью постоянно проглатывать находящуюся на задней стенке глотки слизь, утяжеляется дыхание во сне, это делает пациентов раздражительными, заставляет обращаться к врачам.

Течение хронического воспалительного процесса на задней стенке глотки зависит от характера микрофлоры, ее вирулентности, степени обсеменения, состояния — макроорганизма, местного иммунитета, самой слизистой оболочки: ее иннервации, кровообращения, степени увлажненности [28]. Слизистая оболочка глотки имеет сложный состав: мышечный, нервный, сосудистый, секреторный и лимфоидный

отделы. Глотка является важным регулятором рефлекторных стимулов, торможения дыхательного акта, задержки глотания. С помощью глотки осуществляется голосообразование, речь, дыхательный акт, проведение пищи по пищеводу.

Болевой синдром при остром фарингите и обострении ХФ объясняется богатством иннервации глотки [3]. Глотка получает чувствительную, двигательную и вегетативную иннервацию из глоточного сплетения, располагающегося на наружной поверхности среднего сфинктера глотки под щечно-глоточной фасцией. Это сплетение формируется за счет ветвей языкоглоточного и блуждающего нервов, а также симпатических волокон верхнего шейного ганглия. Чувствительная иннервация глотки, в основном, осуществляется языкоглоточным нервом, однако в области глоточных устьев слуховых труб имеются нервные связи со второй ветвью тройничного нерва. В иннервации гортаноглотки также принимает участие верхний гортанный нерв («ветвь вагуса»). Богатство нервных связей объясняет возможность иррадиации боли при заболеваниях глотки в ухо, нижнюю челюсть [46].

При атрофическом фарингите слизистая оболочка глотки выглядит истонченной, сухой, нередко покрыта засохшей слизью. На блестящей поверхности слизистой оболочки могут быть видны инъецированные сосуды. Курение и тонзиллэктомия часто приводят к развитию атрофических изменений в слизистой оболочке глотки [24].

При гипертрофической форме фарингоскопия выявляет очаги гиперплазированной лимфоидной ткани, беспорядочно разбросанной на задней стенке глотки или увеличенные тубофарингеальные валики, расположенные за задними небными дужками.

В момент обострения ХФ указанные изменения сопровождаются гиперемией и отеком слизистой оболочки. При ХФ объективные изменения могут быть менее выражены, чем симптомы, беспокоящие больных.

Постоянно затрудненное носовое дыхание способствует развитию хронического фарингита. ХФ может быть вызван не только переходом на дыхание через рот, но и злоупотреблением сосудосуживающими каплями, которые стекают из полости носа в глотку и оказывают избыточный анемизирующий эффект [39]. Симптомы фарингита могут присутствовать при «постназальном синдроме», в этом случае дискомфорт в горле связан со стеканием патологического секрета из полости носа или околоносовых пазух по задней стенке глотки. Помимо постоянного покашливания данное состояние может вызывать, чаще у детей, появление свистящих хрипов, что требует дифференциальной диагностики с бронхиальной астмой.

Способствуют развитию хронического фарингита:

- конституциональные особенности строения слизистой оболочки глотки и всего желудочно-кишечного тракта;

- длительное воздействие экзогенных факторов (пыль, горячий сухой или задымленный воздух, химические вещества);
- затрудненное носовое дыхание (дыхание через рот, злоупотребление деконгестантами);
- курение и злоупотребление алкоголем;
- аллергические заболевания (поллинозы, пищевая аллергия);
- эндокринные расстройства (менопауза, гипотиреоз, метаболический синдром);
- авитаминоз (вит А);
- сахарный диабет;
- сердечная, легочная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- нарушения в системе микроэкологии кишечника (СИБР, СРК, др.).

Нарушения в системе микроэкологии кишечника (дисбактериозы) и глотки играют существенную роль в развитии и поддержании хронических воспалительных процессов задней стенки глотки [20, 22]. Формирование дисбактериоза в разных отделах пищеварительного тракта возможно в случае дисбаланса в системе физиологического равновесия между факторами резистентности и агрессии. Развитию микроэкологических нарушений способствуют: несоблюдение санитарно-гигиенических норм, применение определенных лекарственных средств (антибиотиков и др.), наличие тяжелых хронических, аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояний.

Хронический фарингит может сочетаться с патологиями ЖКТ: хроническим гастритом (атрофическим), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), холециститом, панкреатитом. Попадание кислого желудочного содержимого в глотку во время сна при ГЭРБ и грыжах пищеводного отверстия диафрагмы нередко является скрытой причиной развития хронического катарального фарингита, в этом случае без устранения основной причины заболевания лечение неэффективно [27].

Количественный и качественный состав нормальной микрофлоры (полости рта, верхних дыхательных путей, кишечника) здорового человека достаточно стабилен. Микроэкологический фенотип человека формируется под влиянием генотипических особенностей и факторов среды. При ХФ выявлены нарушения микроэкологии слизистой зева. В нормальных условиях микроорганизмы, живущие на слизистой оболочке ротоглотки, не могут проникать в глубокие слои ткани и развивать инфекционно-воспалительный процесс. Инвазия, обусловленная синтезом ферментов, возможна при развитии дисбиоза слизистой оболочки зева, связанной с угнетением специфических и неспецифических факторов естественной реактивности макроорганизма. Это проявляется местным нарушением мукоцилиарного барьера, кровообращения, повышением проницаемости сосудистой стенки, на первом этапе воспаления — повышением, а в последующем — снижением

уровня нейтрофилов, лимфоцитов, фагоцитирующих клеток — развитием местной и общей иммуносупрессии, активацией транзитной и условно патогенной резидентной микрофлоры, с развитием хронического воспаления в тканях задней стенки глотки, небных миндалин [8]. При хроническом воспалении в слизистой оболочке полости носа, околоносовых пазух, гортани и трахеи происходит очаговая или диффузная метаплазия многоядерного цилиндрического эпителия в многослойный, лишенный ресничек. Такой измененный эпителий утрачивает способность удалять со своей поверхности бактерии и вирусы путем активного мукоцилиарного транспорта.

При упорном, не поддающемся терапии течении ХФ и наличии жалоб проводится дифференциальная диагностика с рядом синдромов, развивающихся при некоторых системных заболеваниях и болезнях нервной системы. Синдром Plummer–Vinson, возникает у женщин в возрасте от 40 до 70 лет на фоне железодефицитной анемии. Синдром Шегрена — аутоиммунное заболевание, сопровождающееся, помимо выраженной сухости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, диффузным увеличением слюнных желез. Для синдрома Eagle (стигалгии) характерны сильные, постоянные, часто односторонние боли в горле, вызванные удлинением шиловидного отростка, который расположен на нижней поверхности височной кости и может прощупываться над верхним полюсом небной миндалины. Целый ряд невралгий (языкоглоточного или блуждающего нерва) также может быть причиной болей в горле, особенно у пожилых людей.

Таким образом, хронический фарингит часто является не самостоятельным заболеванием, а следствием патологического состояния других органов и систем и это делает задачу его лечения иногда весьма сложной.

Диагностика хронического фарингита

Диагностика ХФ проводится с помощью комплекса современных методов:

1. опроса-выявления жалоб, клинических симптомов (боль в горле, першение, стекание слизи по задней стенке глотки, дополнительные симптомы — сухость во рту, сухой, приступообразный кашель)
2. объективного обследования: осмотра задней стенки глотки (фарингоскопия), пальпации, УЗИ лимфоузлов шеи (подчелюстных, передне- и заднешейных), наиболее часто на задней стенке глотки при ХФ выявляется гиперемия, отек, атрофия слизистой, образование разного размера гранул (гиперплазия слизистой),
3. лабораторного обследования. Стандартом лабораторной диагностики при ХФ является посев мазка,

взятого с задней стенки глотки для определения этиологически значимой микрофлоры (бактериальной, грибковой), также проводится диагностика с помощью ПЦР: диагностика хламидийной, микоплазменной, вирусной микрофлоры (вирусов группы герпеса — 1, 2, 6 типов, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вирус) [35].

Инновационный метод диагностики при хроническом фарингите

При постоянных жалобах, которые предъявляют пациенты с ХФ, часто в зева не выявляются этиологически значимые микроорганизмы. В связи с этим внедрение новых методов диагностики при ХФ крайне актуально. Более 20 лет назад разработан и рекомендован для диагностического применения метод масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ), позволяющий в мазке из зева выявлять 57 маркеров микроорганизмов (по уровню жирных кислот, альдегидов, для сравнения — в посевах выявляется 12-15 микроорганизмов). При проведении МСММ определяется содержание генетически стабильных биомаркеров микроорганизмов — коковой, анаэробной микрофлоры, актиномицетов, грамм-отрицательных микроорганизмов, энтеробактерий (НР, кампилобактера), грибковые, вирусные маркеры. Выдается результат и заключение, в котором представлено количество каждого микроорганизма в 1 мл биообразца. Результат может быть выдан уже через 2 часа после передачи биоматериала в лабораторию [36]. Внедрение данного метода в практику затруднено в настоящее время в связи с некоторой сложностью трактовки получаемых результатов (60 показателей). В нашей работе представлен опыт применения МСММ при хроническом фарингите.

Лечение хронического фарингита. Общие принципы

На начальных этапах развития заболевания лечение проводится у оториноларингологов, после неоднократных курсов терапии с недостаточно высоким клиническим эффектом, пациенты обращаются за помощью к иммунологам.

Оториноларингологи проводят обычно комплексное лечение — санацию носоглотки местными антисептиками, при болях используются анестетики, осуществляется промывание миндалин (при сочетании ХФ с обострением хронического тонзиллита).

После выявления патогенной микрофлоры, наличии признаков интоксикации, повышении температуры, неэффективности местных антисептиков назначается антибактериальная терапия с учетом

чувствительности — это могут быть антибиотики пенициллинового ряда или других групп, макролиды, при выявлении вирусных или грибковых агентов применяются соответственно противовирусные, антигрибковые препараты [25].

При обнаружении вирусов группы герпеса: ВПГ 1, 2, 6 типов, ЦМВ, ЭБВ (ПЦР в зеве, слюне, крови — ПЦР или ИФА, когда выявляются IgM) назначаются местно (системно) — препараты интерферона — альфа (в виде спреев, капель — генферон, гриппферон), по показаниям, системная противовирусная терапия (ацикловир, валвир, фамвир в таблетированной форме или инфузии ректально (виферон, генферон, КИПферон).

При наличии отека слизистой, аллергических реакций в терапию подключаются антигистаминные препараты, при неэффективности — топические стероиды, при инсомнии — седация.

Для проведения местной терапии (орошения, ингаляции, полоскания) имеется большой выбор препаратов с противомикробным, противовоспалительным и анестезирующим (при наличии болей) действием, препараты выбора: стрепсилс, фарингосепт, хлоргексидин, мирамистин, грамицидин С, октенисепт, йодинол, спреи — ингалипт, гексорал, тантум-верде, сиалор, также «природные антисептики» — календула, ромашка, прополис (при отсутствии аллергических реакций).

Важны при ХФ рецидивирующего течения общие рекомендации — диета, чистый воздух, лечение сопутствующей патологии, кариеса, отказ от вредных привычек (курение, прием алкоголя, употребление горячих напитков).

Учитывая, что при хроническом катаральном фарингите часто имеют место воспалительные заболевания полости носа, необходимо проводить санацию носа, околоносовых пазух (ликвидация гнойной инфекции, устранение причин нарушения носового дыхания, санация лимфаденоидных образований и, прежде всего, глоточных миндалин).

Следует обратить внимание на общее состояние организма, исключить заболевания других органов и систем, наличие аллергии, некоторые генетически обусловленные дисморфии полости рта, носа и глотки.

Таким образом, лечение хронического фарингита должно быть комплексным. Терапию важно проводить с учетом типа воспаления, обусловленного имеющейся в слоях слизистой оболочки патогенной, условно-патогенной в больших концентрациях микрофлоры, вирулентность которой поддерживается нарушенной трофикой и снижением местного клеточного и гуморального иммунитета [31].

Исходя из этого, этиотропное лечение хронического фарингита должно быть направлено на устранение патогенной, а также избыточного содержания условно патогенной микрофлоры с помощью соответствующих бактерицидных (бактериостатических) средств. Иммуотропные препараты (имудон,

ликопид, полиоксидоний, ИРС, рибомунил и др.) потенцируют действие «базисных» лекарственных препаратов. Большое значение в лечении хронического фарингита имеют препараты, повышающие общую резистентность организма (витамины С, препараты цинка, Омега-3, пробиотики, содержащие лактобактерии и др.). Применение противоаллергических, десенсибилизирующих, седативных, нормализующих метаболические процессы средств, витаминотерапия, восполнение дефицита микроэлементов играют важную роль в сохранении гомеостаза слизистой оболочки верхних дыхательных путей [13, 40].

Лечение обострений хронического фарингита: местная терапия

Выбор оптимального препарата определяется спектром его антимикробной активности, отсутствием аллергенности и токсического эффекта, т.е. местное назначение препаратов с широким спектром антимикробной активности во многих случаях является методом выбора.

Лекарственные препараты, используемые для местного лечения ХФ, можно условно разделить на семь групп: местные антибиотики, антисептики, противовирусные препараты, иммунокорректоры, местноанестезирующие, противовоспалительные препараты, гомеопатические средства [4]. При неосложненном течении ХФ обычно не требуется системного назначения антибиотиков [9]. В настоящее время в мире имеется тенденция к использованию топических препаратов для купирования воспалительных процессов при ХФ. Это обусловлено ростом аллергизации населения большинства стран, высоким процентом побочных действий системных препаратов и их невысоким эффектом в отношении воспалительных заболеваний глотки [14].

Оптимальным при болях в горле является назначение лекарственных средств, обладающих не только антисептическим эффектом, но и способных быстро купировать болевой синдром [5].

Обычно в состав препаратов для местного лечения ХФ входит одно или несколько антисептических средств: мирамистин, грамидин С, хлоргексидин (следует помнить о токсичности хлоргексидина, входящего в состав ангиангина, дрилла, себидина, элюдрила, и не допускать их неограниченного бесконтрольного приема пациентами (особенно детьми), гексетидин (гексорал), бензидамин, амбазон, тимол и его производные, спирты, препараты йода и др.), эфирные масла, реже — антибиотики (фрамицетин) или сульфаниламиды, дезодорирующие средства, природные антисептики (экстракты растений, продукты пчеловодства), синтезированные факторы неспецифической защиты слизистых оболочек, компоненты микрофлоры (лизаты, рибосомы, общие

детерминанты бактерий — глюкозамуримидпептид — препарат ликопид). Местное лечение ХФ проводится в виде полосканий, ингаляций. Препараты могут выпускаться в виде таблеток, леденцов или пастилок для рассасывания (гексализ, дрилл, септолете, фарингосепт, нео-ангин, стрепсилс плюс). Однако, эта форма лекарственных средств имеет сравнительно низкую активность и их назначение ограничено легкими формами заболевания.

Назначение ряда лекарств ограничивает их аллергенность и раздражающее действие. В эту группу можно отнести препараты, содержащие производные йода (йодиол, йокс, вокадин, повидон-йод), прополис (пропосол), сульфаниламиды (бикарминт, ингалипт). Препараты, содержащие растительные антисептики и эфирные масла, эффективны и безвредны, но их назначение противопоказано пациентам, страдающим аллергией к пыльце растений (поллинозы), а количество лиц с поллинозами в некоторых географических зонах достигает до 20% в популяции.

В комплексной терапии хронических фарингитов также широко применяются разнообразные полоскания (настои ромашки, шалфея, отвар коры дуба, эвкалипта, бикарминт, октенисепт и др.), ингаляции (щелочные, с лизоцимом, трипсином), смазывания (раствор Люголя на глицерине, таннин-глицерин, колларгол, протаргол, сиалор и др.), бактериальные лизаты (ИРС, имудон, рибомунил и др.). В комплексе лечебных средств используется ряд гомеопатических средств (энгистол, лимфомиазот и др.) и фитопрепаратов (ротокан), также методы ароматерапии (масла пихты, кедр, сосны, имеются отечественные спреи из эфирных масел безаллергенные серии Латта био) [43]. Таким образом, главными требованиями к наносимым на слизистую оболочку лекарственным средствам являются:

- широкий спектр антимикробного действия, желательно включающий противовирусную и противомикробную активность;
- отсутствие токсического эффекта;
- низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- низкая аллергенность;
- отсутствие раздражающего действия на слизистую.

Применение системной антибактериальной терапии при хроническом фарингите

Потребность в системном введении антибиотиков при обострениях ХФ обусловлена появлением патогенных микроорганизмов, например, бета-гемолитического стрептококка, признаков общей интоксикации с повышением температуры, сочетанной бактериально-вирусной, грибковой микрофлоры.

Антибактериальную терапию обычно назначают с учетом чувствительности к антибиотикам, выявленной патогенной микрофлоры [26, 30, 34, 38, 41] при посеве мазка из зева. Эффективными препаратами при ХФ являются антибиотики пенициллинового ряда (однако они наиболее часто вызывают аллергические реакции, дисбактериоз, повышенный рост грибковой микрофлоры), макролиды (например, эффективным препаратом при ХФ является кларитромицин (биноклар, клабакс, кларицин, клацид, фромилит), применяемый per os, этот препарат активен в отношении многих внутриклеточных микроорганизмов, грамположительных и грамотрицательных бактерий [14, 15, 17, 18].

Физиотерапия при хроническом фарингите

Физиотерапевтические методы являются эффективными в комплексном лечении ХФ. Действие большинства из них основано на расширении периферических сосудов, перераспределении тока крови и лимфы, усилении питания тканей, стимуляции окислительно-восстановительных процессов. Наиболее часто используют диатермию, кварц, УВЧ, магнитотерапию, грязелечение, электро- и фонофорез с витаминами, йодистыми, базисными препаратами, гидрокортизоном, гелий-неоновый лазер [21, 29].

Осложнения при хроническом фарингите

Наиболее частыми сопутствующими состояниями и заболеваниями при ХФ рецидивирующего течения являются лимфаденопатия шейных лимфоузлов (в 80% случаев), хронические — тонзиллит, конъюнктивит, отит, синусит, гайморит, лабиальная форма герпес вирусной инфекции, ЭБВИ (Эпштейн-Барр вирусная инфекция), ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, паратонзиллярный абсцесс (чаще вызывается стрептококковой инфекцией). Тяжелыми системными осложнениями ХФ при сочетании с хроническим тонзиллитом являются [10] ревматическая лихорадка, ревматическое поражение сердца, гломерулонефрит (вызывается часто грамотрицательными бактериями), гематурия, псориаз, крапивница, инсомния, артриты.

Иммунитет при хроническом фарингите

При ХФ рецидивирующего течения, в случае неэффективности комплексного лечения, назначаемого оториноларингологами, пациенты обращаются к иммунологам. Ряд авторов отмечает угнетение местного иммунитета слизистой оболочки глотки —

снижение продукции секреторного иммуноглобулина А в слюне. Эта особенность чаще выявляется при гиперпластическом процессе в слизистой глотки [12]. При катаральной форме ХФ выявляется снижение фагоцитоза [11].

Проведена оценка пероксидазной активности слюны (ПАС) при разных формах ХФ (катаральной, гиперпластической, атрофической), выявлено повышение при катаральной форме ХФ, снижение — при гиперпластической форме. С помощью местной терапии удается восстанавливать ПАС — повысить исходно низкий уровень пероксидазной активности, при этом снижается частота обострений ХФ [4].

Показатели системного иммунитета при ХФ меняются не часто: в 90% случаев уровни 4-х классов иммуноглобулинов А, М, G, E, субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов в крови находятся в пределах нормы. Интерфероновый статус у 70% пациентов нарушен: при стимуляции лейкоцитов — продукция α - и γ -интерферонов снижена. При этом сыровоточное содержание интерферонов в норме. Врач-иммунолог может назначить обследование — определение чувствительности к различным иммунным препаратам в тесте «интерфероновый статус», с учетом выявленной чувствительности составляется схема лечения с включением иммунных препаратов [5].

Для восстановления местного иммунитета при ХФ активно используются препараты с иммунонаправленным эффектом, обладающие и противовоспалительным действием. Наиболее широко применяемыми иммунными препаратами при ХФ являются ликопад (сублингвально или внутрь), полиоксидоний, лизоцим, генферон, гриппферон (препараты, содержащие рекомбинантный α -интерферон), имудон, рибомунил, ИРС-19 (последние три препарата содержат бактериальные лизаты, рибосомы бактериальных клеток), иммуномодуляторы растительного происхождения (например, тонзилгон Н оказывает противовоспалительное и антисептическое действие, в том числе противовирусное, стимулирует фагоцитоз, в его состав входит корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, трава дуба, трава одуванчика лекарственного).

Многолетний опыт применения иммунных препаратов при ХФ рецидивирующего течения показывает, что ремиссия может удлиняться до 3-6 и более месяцев, затем вновь наступает обострение, т.е. проведение иммунотерапии при ХФ должно быть курсовым. В работах профессора-гистолога Быковой В.П. убедительно показано, что длительное применение стимуляторов иммунитета местно при заболеваниях верхних дыхательных путей приводит к развитию гиперплазии лимфоидной ткани в носоглотке, т.е. избыточная стимуляция местного иммунитета не рекомендуется [6].

Новые подходы к оценке этиопатогенеза при ХФ рецидивирующего течения

Современным методом диагностики при ХФ является газовая хромато-масс-спектрометрия (масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ)). МСММ позволяет в мазке из зева через 2 часа после доставки образца в лабораторию выявлять по уровню стабильных маркеров 57 микроорганизмов (видоспецифичных жирных кислот, альдегидов): 7 видов кокков, 21 вид анаэробных бактерий, 9 видов актинобактерий, 3 вида энтеробактерий, видов грамотрицательных бактерий, вирусов (герпеса, ЭБВ, ЦМВ), разновидности микроскопических грибов (2 вида — *Candida*, *Aspergillus spp.*). Определяемая методом МСММ микробиота включает резидентные (постоянно представленные в зеве) и транзиторные микроорганизмы (у здоровых лиц в зеве их содержание равно 0, при ХФ значительно увеличивается).

Особенностью МСММ является возможность выявлять микроорганизмы в биопленке — в «спящем состоянии», при этом микроколонии могут находиться под защитой муцина, полисахаридной капсулы.

Более 20 лет проводилась апробация этого метода в ЛПУ РФ. С 2010 года Роспотребнадзором разрешено его применение в качестве новой медицинской технологии в диагностике (Разрешение ФС 2010 /038 от 24.12.20110 «Оценка микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии»). Однако до настоящего времени высокоинформативный метод МСММ мало знаком оториноларингологам, терапевтам и иммунологам, и редко применяется на практике из-за сложности в трактовке полученных результатов.

В работе И.А. Снимщиковой с соавторами [24] проведено обследование 62 пациентов с ХФ рецидивирующего течения с применением метода МСММ. Ниже представляем вашему вниманию полученные результаты.

Увеличено суммарное содержание микроорганизмов у 91% лиц с ХФ (у 68% лиц — увеличение в 6 — 15 раз, у 23% — в 2-5 раз, у 9% — в норме). Эти данные указывают на необходимость проведения антибактериальной терапии: местной или системной (в зависимости от вида микроорганизмов, степени увеличения их содержания, наличия признаков общей интоксикации).

Уровень эндотоксина повышен у 87% пациентов: при этом у 24% лиц увеличение значительное (в 11-50 раз), у 28% — умеренное (в 6-10 раз), у 48% показатель увеличен незначительно (в 2-5 раз). Эти результаты подтверждают клинические наблюдения,

что при ХФ рецидивирующего течения у большей части пациентов (72%) не отмечаются признаки общей интоксикации, однако сохраняются постоянные жалобы, снижающие качество жизни.

Содержание плазмалогена* (П) снижено у 71% пациентов. Уровень П значительно понижен у 28% лиц (в 11-100 раз), умеренно (в 6 -10 раз) — у 11%, у 61% лиц — в легкой степени (в 2-5 раз). Учитывая, что П участвует в обмене холестерина, можно предположить, что эти пациенты могут попадать в группу повышенного риска по нарушению липидного обмена. Данное предположение требует специального исследования.

У 100% пациентов с ХФ, находившихся под наблюдением, обнаружено повышение содержания нескольких транзиторных микроорганизмов (рис. 1), которые в норме не встречаются в зеве (или встречаются в следовых количествах). Это 2 вида клостридий (*Blautia coccoides*, *Clostridium difficile*), *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus (17642)*, *Kingella spp.*, *Campylobacter mucosalis*, цитомегаловирус (ЦМВ). Новые этиопатогенетически значимые бактерии, выявленные при ХФ, являются обитателями ЖКТ: все пациенты с ХФ, находившиеся под наблюдением (62 человека) имели жалобы со стороны ЖКТ (метеоризм, запоры, диарея, изжога, отрыжка). У 79% пациентов увеличено содержание кампилобактера (микроорганизм, который играет роль в этиопатогенезе заболеваний желудка, гастроэзофагальных нарушений), обнаруженные изменения подтверждают описанные в литературе данные о том, что в патогенезе рецидивирующего ХФ, имеют значение — ГЭРБ, хронический гастрит [24].

Новые этиопатогенетически значимые микроорганизмы при ХФ, выявляемые только с помощью МСММ (у здоровых лиц их содержание в зеве равно 0). По вертикальной оси указан процент лиц с ХФ, имеющих увеличение содержания данных микроорганизмов. В скобках указано, во сколько раз увеличивается их уровень.

Вторая группа этиологически значимых при ХФ микроорганизмов (рис. 2) включает 6 резидентных, постоянно присутствующих в зеве условно-патогенных микроорганизмов. Их содержание увеличено при ХФ у 69-95% пациентов, но степень увеличения менее значительна, чем микроорганизмов из 1 группы. В эту группу вошли как ранее известные при ХФ бактерии (стрепто- и стафилококки), так и новые, выявленные только с использованием МСММ микроорганизмы (*Clostridium*, *Entamoeba histolytica*, *Bacteroides fragilis*, *Bacillus cereus*, *Nocardia asteroides*).

* Плазмалоген — альдегидогенный липид, который вырабатывается микрофлорой (эубактериями, бифидобактериями, пропионобактериями, клостридиями) в норме и защищает от окисления ненасыщенные жирные кислоты, регулирует высвобождение из клеток холестерина

Этиопатогенетически значимые при ХФ резидентные микроорганизмы присутствуют в зеве у здоровых лиц в малом количестве — до 100×10^5 клеток на 1 грамм образца. Обозначения те же, что на рис. 1.

Третья группа включает менее этиопатогенетически значимые при ХФ (рис. 3) резидентные микроорга-

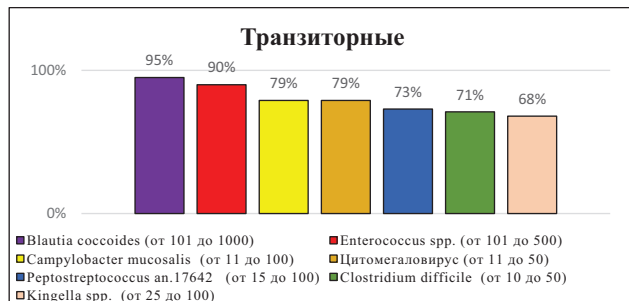


Рисунок 1. Транзиторные этиологически значимые при ХФ микроорганизмы
Figure 1. Transient etiologically significant microorganisms in CP

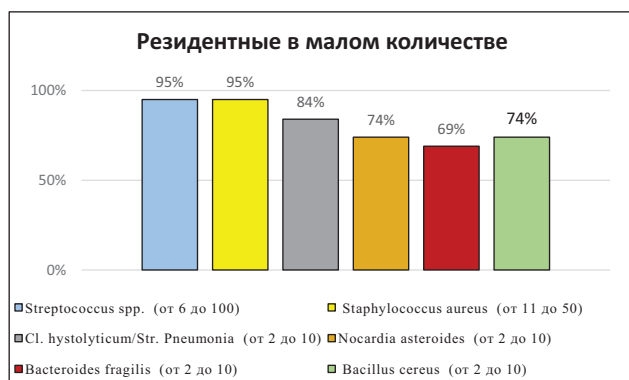


Рисунок 2. Резидентные бактерии, встречающиеся в норме в зеве малом количестве
Figure 2. Resident bacteria, detected in the throat in small quantities in normal condition

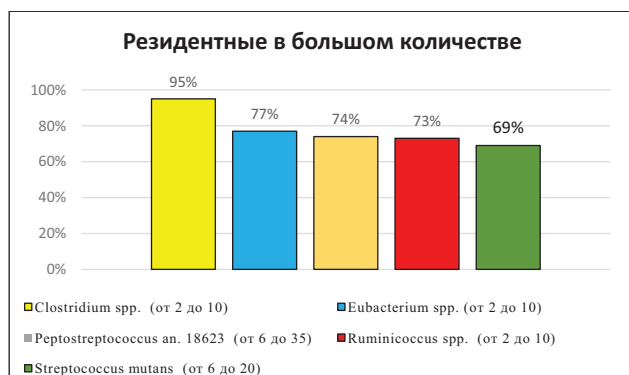


Рисунок 3. Резидентные бактерии, встречающиеся в норме в зеве большом количестве
Figure 3. Resident bacteria, detected in the throat in big quantities in normal condition

низмы, встречающиеся у здоровых лиц в зеве в больших количествах. Это 5 условно-патогенных микроорганизмов, увеличение их содержания при ХФ умеренное. В норме их уровень высокий: колеблется от 100 до 500×10^5 клеток на 1 грамм образца.

С помощью МСММ обнаружено значительное или умеренное увеличение содержания герпеса, цитомегаловируса у большинства (75%) пациентов: в 21-100 раз и 6-20 раз соответственно, у 4% лиц — увеличение уровня этих маркеров небольшое — в 2-5 раза, у четверти обследованных (25%) содержание вирусов в норме. Это наблюдение указывает на важную роль вирусов группы герпеса в этиопатогенезе при ХФ рецидивирующего течения.

Уровень *Candida spp.* повышен незначительно: у 45% пациентов в 2-5 раз, у 55% находится в пределах нормы.

Содержание нормальной микрофлоры (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Propionibacterium freudenreichii*), в среднем, повышено у 71% пациентов, что указывает на сохранение местной резистентности у пациентов с ХФ, обследованных авторами. Таким образом, применение МСММ при ХФ позволяет выявить новые этиопатогенетические микроорганизмы, на этой основе назначать более эффективную терапию.

Основные выводы

1. Хронический фарингит (ХФ) рецидивирующего течения — это хронический инфекционно-воспалительный процесс, имеющий сложный этиопатогенез, обусловленный комплексом патогенных факторов;
2. Основные факторы, поддерживающие ХФ рецидивирующего течения:
 - 2.1. этиологически значимые микроорганизмы, приобретающие вирулентные свойства и повышенную инвазивность при снижении резистентности, иммунитета пациента;
 - 2.2. наличие сопутствующих хронических заболеваний у пациента, недостаточно скомпенсированных;
 - 2.3. действие сопутствующих патогенетически значимых факторов (профессиональные вредности, особенности питания и др.);
3. Новый метод диагностики МСММ является высокоинформативным при ХФ и может быть рекомендован для широкого применения при заболеваниях верхних дыхательных путей;
4. На основе применения МСММ при ХФ выявлены новые этиопатогенетически значимые микроорганизмы;
5. На основе результатов МСММ при ХФ можно разрабатывать более эффективные, персонализированные схемы лечения с включением иммунотерапии.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунные аспекты хронического тонзиллита. Вестник отоларингологии. 2013; 4: 4-9. Aznabaeva L.F., Arefieva N.A. Immune aspects of chronic tonsillitis. Bulletin of Otolaryngology. 2013; 4: 4-9 [In Russian].
2. Акулич И.И., Лопатин А.С. Лечение острых и хронических фарингитов препаратом имудон. Лечащий Врач. 2005; 9: 90–91. Akulich I.I., Lopatin A.S. Treatment of acute and chronic pharyngitis with Imudon. Attending doctor. 2005; 9: 90–91 [In Russian].
3. Арцимович Н.Г., Корнев А.В., Чугунов В.С. и др. Фарингит как один из ранних симптомов синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Материалы Всероссийского симпозиума «Проблемы иммунологии в оториноларингологии». СПб. 1994; 55–56. Artsimovich N.G., Kornev A.V., Chugunov V.S. Pharyngitis as one of the earliest symptoms of chronic fatigue syndrome and immune dysfunction. Materials of the Russian symposium «Problems of immunology in otorhinolaryngology». SPb. 1994; 55–56 [In Russian].
4. Адеишвили П.С., Шамшева О.В., Осипов Г.А. Дисбиотические нарушения микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки и их роль в этиопатогенезе инфекционного мононуклеоза. Вестник РГМУ. 2013; 3: 44–47. Adeishvili P.S., Shamsheva O.V., Osipov G.A. Dysbiotic disorders of the microbiocenosis of the mucous membranes of the oropharynx and their role in the pathogenesis of infectious mononucleosis. Bulletin of Russian State Medical University. 2013; 3: 44–47 [In Russian].
5. Андриянова И.В., Вахрушев С.Г., Каширцева И.А. и др. Исследование состава микробиоты носоглотки детей с хроническим аденоидитом с использованием метода масс-спектрометрии по микробным маркерам. Российская ринология. 2014; 1: 16–19. Andriyanova I.V., Vakhrushev S.G., Kashirtseva I.A. et al. Research in the microbiota of the nasopharynx of children with chronic adenoiditis using the method of mass spectrometry. Russian Rhinology. 2014; 1: 16–19 [In Russian].
6. Быкова В.П. Аденоидная гиперплазия глоточной миндалины у детей, получавших иммуномодулирующую терапию. Российское общество патологоанатомов. 2017; 56–57. Bykova V.P. Adenoid hyperplasia of the pharyngeal tonsil in children who received immunomodulatory therapy. Russian Society of Pathologists. 2017; 56–57 [In Russian].
7. Васяева А.А. Иммунотерапия при хронических фарингитах: показания. РМЖ. 2010; 30: 112–118. Vasyaeva A.A. Immunotherapy in chronic pharyngitis: indications. RMJ. 2010; 30: 112–118 [In Russian].
8. Гофман В.Р., Смирнов В.С. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов. В кн.: Иммунодефицитные состояния, под ред. Смирнова В.С., Фрейдлин И.С. СПб, Фолиант. 2000; 163–187. Hoffman V.R., Smirnov V.S. The state of the immune system in acute and chronic diseases of the Otorhinolaryngologist organs. Immunodeficiency States, ed. Smirnova V.S., Freidlin I.S. SPb. Foliant. 2000; 163–187 [In Russian].
9. Графская Н.А., Портенко Г.М., Стрелец Е.В. Лечение и вторичная профилактика хронических фарингитов с учетом микробиоценоза глотки. Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи. 2001; 356–358. Grafskaya N.A., Portenko G.M., Strelets E.V. Treatment and secondary prevention of chronic pharyngitis, taking into account the pharyngeal microbiocenosis. Proceedings of the XVI Congress of Otolaryngology RF. Sochi. 2001; 356–358 [In Russian].
10. Драгомирецкий В.Д., Евчев Ф.Д., Бажора Ю.Н. Показатели местного иммунитета слизистой оболочки ротовой части глотки у больных хроническим фарингитом. ЖУНГБ. 1989; 6: 21–23. Dragomiretsky V.D., Evchev F.D., Bazhora Yu.N. Indicators of local immunity of the mucous membrane of the oral part of the pharynx in patients with chronic pharyngitis. GUNBB. 1989; 6: 21–23 [In Russian].
11. Егоров В.И. Клинико-иммунобиологическое обоснование применения лизоцима в лечении хронических фарингитов. Диссертация доктора медицинских наук. СПб. 1996. Egorov V.I. Clinical and immunobiological rationale for the use of lysozyme in the treatment of chronic pharyngitis. The dissertation of the doctor of medical sciences. Spb. 1996 [In Russian].
12. Егоров В.И. Особенности течения хронического фарингита у лиц пожилого возраста. Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных в условиях многопрофильного госпиталя. 1993; 1: 70–71. Egorov V.I. Features of the course of chronic pharyngitis in the elderly. Current issues of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients in a multidisciplinary hospital. 1993; 1: 70–71 [In Russian].
13. Кладова О.В., Фомина В.Л., Фельдфикс Л.И. и др. Современные методы иммунореабилитации часто болеющих детей с острым обструктивным ларингитом. Педиатрия, 2009; 87(2): 72–77. Kladova O.V., Fomina V.L., Feldfiks L.I. et al. Modern methods of immunorehabilitation of frequently ill children with acute obstructive laryngitis. Pediatrics. 2009; 87 (2): 72–77 [In Russian].
14. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. РМЖ. 2001; 9: 16–17. Lopatin A.S. Treatment of acute and chronic pharyngitis. RMJ. 2001; 9: 16–17 [In Russian].
15. Магомедов М.М., Крюков А.И., Узденников А.А. Стрепсилс плюс в лечении воспалительных заболеваний глотки. Вестник оториноларингологии. 1999; 1: 51–52. Magomedov M.M., Kryukov A.I., Uzdennikov A.A. Strepils plus in the treatment of inflammatory diseases of the pharynx. Bulletin of Otorhinolaryngology. 1999; 1: 51–52 [In Russian].
16. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М. ГЭОТАР–Медиа. 2007; 288 с. Palchun V.T., Luchikhin L.A., Kryukov A.I. Inflammatory diseases of the pharynx. M. GEOTAR — Media. 2007; 288 p. [In Russian].
17. Парфёнов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Коррекция микрофлоры кишечника пробиотиками у больных антибиотико-ассоциированной диареей. Справочник поликлинического врача. 2006; 4(2): 13–19. Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. Correction of intestinal microflora with probiotics among the patients with antibiotic-associated diarrhea. Directory polyclinic doctor. 2006; 4 (2): 13–19 [In Russian].
18. Парфёнов А.И., Ручкина И.Н. Активатор местного иммунитета Гепон в комплексной терапии дисбиотических нарушений кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 3: 66–69.

- Parfenov A.I., Ruchkina I.N. The activator of local immunity Gepon in the treatment of intestinal dysbiotic disorders. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2003; 3: 66–69 [In Russian].
19. Плужников М.С., Панова Н.В., Левин М.Я. и др. Фарингит (клинико– морфологические аспекты и криохирургия). СПб, Диалог. 2006; 120 с.
Pluzhnikov M.S., Panova N.V., Levin M.Ya. Pharyngitis (clinical morphological aspects and cryosurgery). SPb., Dialogue. 2006; 120 [In Russian].
 20. Полякова Т.С. Этиопатогенез и лечение хронического фарингита. *Вестник отоларингологии*. 2002; 4: 45–49.
Polyakova T.S. Etiopathogenesis and treatment of chronic pharyngitis. *Bulletin of Otolaryngology*. 2002; 4: 45–49 [In Russian].
 21. Портенко Г.М., Графская Н.А. Магнитофорез с гепарином в лечении больных хроническим фарингитом. *Вестник оториноларингологии*. 2002; 5: 28–30.
Portenko G.M., Grafskaya N.A. Magnetophoresis with heparin in the treatment of patients with chronic pharyngitis. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2002; 5: 28–30 [In Russian].
 22. Рябова М.А. Боль в горле — всегда ли заболевание верхних дыхательных путей? *Справочник поликлинического врача*. 2010; 1: 32–37.
Ryabova M.A. Pain in the throat — is it always a disease of the upper respiratory tract? *Directory polyclinic doctor*. 2010; 1: 32–37 [In Russian].
 23. Семенов Ф.В., Горбонос И.В., Мелешкевич В.Б. Изменение регионарной гемодинамики при санирующих операциях на среднем ухе и ее фармакологическая коррекция. *Материалы XV Всероссийского съезда оториноларингологов*. СПб. 1995; 399–402.
Semenov F.V., Gorbosov I.V., Meleshkevich V.B. Changes in regional hemodynamics during sanitizing operations on the middle ear and its pharmacological correction. *Proceedings of the XV All-Russian Congress of Otorhinolaryngologists*. SPb. 1995; 399–402 [In Russian].
 24. Снимщикова И.А., Агафонов Б.В., Гострый А.В. Клинико-диагностическое значение метода масс-спектрометрии микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита. *Лечащий врач*. 2018; 7: 58–62.
Snimshikova I.A., Agafonov B.V., Gostry A.V. Clinical and diagnostic value of the method of mass spectrometry in the recurrent course of chronic pharyngitis. *Attending physician*. 2018; 7: 58–62 [In Russian].
 25. Струкова Е.Г., Ефремов А.А., Гонтова А.А. и др. Воздействие эфирных масел сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы. *Химия растительного сырья*. 2009; 4: 57 — 62.
Strukova E.G., Efremov A.A., Gontov A.A. et al. Effects of essential oils of the Siberian region on conditionally pathogenic microorganisms. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2009; 4: 57–62 [In Russian].
 26. Шайхова Х.Э., Одилова А. Совершенствование методов лечения больных с различными формами хронического фарингита. *Молодой ученый*. 2017; 3: 270–272.
Shaykhova Kh.E., Odilova A. Improvement of treatment methods for patients with various forms of chronic pharyngitis. *Young scientist*. 2017; 3: 270–272 [In Russian].
 27. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание, в 3-х томах. Том 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. М, Грант. 1998; 14–17.
Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition, in 3 volumes. Volume 1. Microflora of humans and animals and its functions. M, Grant. 1998; 14–17 [In Russian].
 28. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. *КМАХ*. 2007; 9(1): 20–33.
Shpynev K.V., Krechikov V.A. Current approaches to the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *КМАН*. 2007; 9 (1): 20–33 [In Russian].
 29. Alcaide A.L., Bisno A.L. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 21: 449–469.
 30. Barnett M.L., Linder J.A. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States. 2014; 174(1): 138–140.
 31. Dagnelie C.F. Sore Throat in General Practice. A Diagnostic and Therapeutic Study. Thesis. Rotterdam; 1994.
 32. Gwaltney J.M. The common cold. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., editors, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Edition. NY: ChurchillLivingstone. 1996; 6: 561.
 33. Hansaker D.H., Boone J.L. Etiology of Infectious Diseases of the Upper Respiratory Tract. *Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. 15th edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996; 69–83.
 34. Kalra M.G., Higgins K.E., Perez E.D. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2016; 94(1): 24–31.
 35. Kharseeva G.G., ed. *Diphtheriae: Microbiological and Immunological Aspects*. Moscow, Prakticheskaya meditsina; 2014. (in Russian)
 36. Kinross, J.M. von Roon, A.C., Holmes. The human- gut microbiom: implication for future health care. *Current Gastroenterology Reports*. 2008; 10: 396–403.
 37. Melker R. Prescribing patterns for respiratory tract infections: Dutch data from international perspective. In: *Program and abstracts of the 3rd International Meeting on Upper Respiratory Tract Infections*. Crete, 1997; 61.
 38. Nakhoul G.N., Hickner J. Management of adults with acute streptococcal pharyngitis: minimal value for backup strep testing and overuse of antibiotics. *J Gen Intern Med*. 2013; 28(6): 830–834.
 39. Nikolaev Yu.A., Plakunov V.K. Biofilm. «City of microbes» or an analogue of multicellular organisms? *Mikrobiologiya*. 2007; 76(2): 149–63.
 40. Otori N., Paydas G., Stiern P. The anti-inflammatory effect of fusafungine during experimentally induced rhinosinusitis in rabbit. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998; 255: 195–201.
 41. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z., Lopatin A.S. Substantiation of the use of Octenisept in acute and chronic inflammation of nasal mucosa. In: *Liber Amicorum*. Prof. Dr. E.H.Huizing. Utrecht, 1997; 5: 181.
 42. Rice D.H. Microbiology. In: Donald P.J., Gluckman J.L., Rice D.H., Editors, *The Sinuses*. New York, Raven Press, 1995; 57–64.
 43. Shaikh N., Swaminathan N., Hooper E.G. Accuracy and precision of the signs and symp-toms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012; 160(3): 487–493.
 44. Shephard A., Smith G., Aspley S. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. *Int J ClinPract*. 2015; 69(1): 59–71.
 45. Venezia J., Cassidy P.K., Marani R.P. et al. Characterization of *Corynebacterium* species in macaques. *J. Med. Microbiol*. 2012; 61: 1401.

A

Статья получена/Article received 27.11.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
14.12.2018 г.