

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Болдырева Ольга Валерьевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
АТРОФИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор С.Г. Вахрушев

Красноярск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	3
ВВЕДЕНИЕ	4-9
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10-39
1.1. Этиология, патогенез и методы исследования хронического атрофического фарингита.....	10-24
1.2. Лечение хронического атрофического фарингита	25-30
1.3. Применение ОТП	30-39
Глава 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40-54
2.1. Объект исследования.....	40-47
2.2. Методы исследования.....	48-55
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56-121
3.1. Клинико-морфофункциональные изменения слизистой оболочки задней стенки глотки у больных до лечения.....	56-73
3.2. Клинико-морфофункциональные изменения слизистой оболочки задней стенки глотки у больных с дистрофией глотки в группах наблюдения и сравнения после лечения	74-118
3.2.1. Оценка динамики клинико-фарингоскопических показателей после лечения больных группы наблюдения.....	74-82
3.2.2. Динамика функциональных показателей и морфологической картины слизистой оболочки задней стенки глотки после лечения больных группы наблюдения.....	82-103
3.2.3. Оценка динамики клинико-фарингоскопических показателей после лечения больных группы сравнения.....	104-113
3.2.4. Динамика функциональных показателей и морфологической картины слизистой оболочки задней стенки глотки больных группы сравнения	113-118
3.3. Сравнительная оценка динамики клинико- фарингоскопических, функциональных показателей и морфологической картины после лечения больных групп наблюдения и сравнения.....	118-121
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	122-140
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	143-172

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

КТ	компьютерная томография
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия
РФ	Российская Федерация
Флюоренат	динатриевая соль флюоресцеина
ХАФ	хронический атрофический фарингит
ИЭЛ	интраэпителиальные лимфоциты
ОТП	обогащенная тромбоцитами плазма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Хронические фарингиты, по данным ряда авторов, встречаются у 3-5% взрослого населения и занимают одно из ведущих мест в амбулаторной практике врача-оториноларинголога и других специалистов [77, 82, 85, 90]. Патогенез атрофического фарингита зависит от степени нарушения биохимических процессов, протекающих в слизистой оболочке задней стенки глотки, и истощения ее защитно-приспособительных механизмов [4, 33, 66].

Существующие на сегодняшний день классификации хронического фарингита не раскрывают этиопатогенетических аспектов заболевания, мало соответствуют клинике и недостаточно подтверждены морфологически [4, 62]. Суб- и атрофический фарингит Антонив В.Ф. (1990) рассматривает как дистрофию слизистой оболочки глотки, оценивая местную симптоматику заболевания и общие нарушения со стороны вегетативной и центральной нервной системы в виде неврозов, неврозоподобных состояний и канцерофобий. По мнению ряда авторов [21, 22, 26, 29, 34, 45, 48, 60], хронический атрофический фарингит следует рассматривать как первичное заболевание с локализацией воспалительно-дистрофического процесса в слизистой оболочке задней стенки глотки или как вторичное заболевание, связанное с воздействием ряда вредных факторов: негативным воздействием внешней среды или патологическими процессами, протекающими во внутренних органах. Выявлены взаимообусловленные причинно-следственные связи дистрофических процессов слизистой оболочки задней стенки глотки с функциональными нарушениями или патологическими состояниями дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем [62, 86, 92, 96, 124, 132].

Многообразие субъективных ощущений пациентов, скудность объективных признаков, а также отсутствие четких критериев оценки макро- и микроскопических изменений в тканях задней стенки глотки не позволяют достоверно оценить характер и степень нарушения ее функций [4, 33]. Необходимость разработки диагностических тестов, которые давали бы возможность определять стратегию и тактику лечения больных с хроническим

атрофическим фарингитом, является очевидной. На современном этапе идет непрерывный поиск прежде всего функциональных тестов и диагностических критериев, которые смогли бы определить выраженность дистрофического процесса, что поможет выбрать адекватные методы лечения хронического атрофического фарингита [5, 8, 14, 27, 37, 49, 59, 66, 68, 70, 121, 124, 135, 159, 163, 173].

Существующие на сегодняшний день исследования не раскрывают всех механизмов нарушения функциональной активности слизистой оболочки задней стенки глотки у пациентов с хроническим атрофическим фарингитом и не объясняют процесса регенерации, происходящего на фоне лечения. В связи с этим одним из приоритетных способов обследования пациентов является комплексная диагностика, включающая функциональные и морфологические методы исследования.

В связи с этим становится очевидной необходимость использования информативных функциональных показателей, определяемых с помощью простых и доступных тестов, и разработки четких критериев оценки состояния слизистой оболочки задней стенки глотки для диагностики хронического атрофического фарингита, которые были бы полезны при динамическом мониторинге лечения. Проблема хронического атрофического фарингита, несмотря на имеющиеся методы его диагностики и лечения, далека от своего решения. Большинство из существующих объективных и субъективных признаков хронического атрофического фарингита остаются недостаточно информативными, поэтому поиск методов диагностики хронического атрофического фарингита является актуальным.

В настоящее время существующие методы лечения ХАФ направлены на купирование воспалительного процесса в глотке. Оказывают они, однако, кратковременный лечебный эффект. Все вышеизложенное подтверждает обоснованность использования обогащенной тромбоцитами плазмы, способной активизировать процесс регенерации слизистой оболочки глотки под влиянием факторов роста и других биологически активных веществ, содержащихся в альфа-

гранулах тромбоцитов, которые стимулируют ангиогенез. Обогащенная тромбоцитами плазма – это аутоплазма, в которой концентрация тромбоцитов составляет до 1000000 мкл плазмы крови. Проведение настоящего исследования предопределило широкое применение ОТП в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, пластической хирургии и других направлениях, безопасность использования, легкость в приготовлении, а также небольшое количество работ в российской оториноларингологии.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики и лечения больных хроническим атрофическим фарингитом путем применения обогащенной тромбоцитами плазмы

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-функциональное состояние слизистой оболочки задней стенки глотки у больных с хроническим атрофическим фарингитом.
2. Установить характеристику функциональных критериев при I, II, III степени дистрофии глотки и их соответствие клинико-фарингоскопической картине хронического фарингита.
3. Определить информативность метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния слизистой оболочки задней стенки глотки при хроническом атрофическом фарингите.
4. Провести сравнительную оценку клинической эффективности терапии хронического атрофического фарингита с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы и традиционного способа лечения.

Научная новизна.

Впервые установлено соответствие субъективно-объективных симптомов и функциональных критериев при I степени дистрофии глотки клинико-фарингоскопической картине хронического катарального фарингита. Подтверждено соответствие субъективно-объективных симптомов и функциональных критериев при II – III степени дистрофии глотки клинико-фарингоскопической картине хронического атрофического фарингита.

Впервые по результатам лазерной доплеровской флоуметрии исследован характер функциональных изменений слизистой оболочки задней стенки глотки при ХАФ и выраженность дистрофического процесса в ней.

Впервые представлено комплексное обследование больных с хроническим атрофическим фарингитом, включающее сравнительную оценку клинико-фарингоскопической картины, показатели микроциркуляции, сорбционной способности и морфометрических изменений слизистой оболочки задней стенки глотки.

Впервые предложен новый способ лечения ХАФ обогащенной тромбоцитами плазмы, обладающий пролонгированным лечебным эффектом при дистрофических процессах в слизистой оболочке задней стенке глотки (заявка на изобретение № 2016108065/15 (012750), приоритет от 04.03.2016 г., решение о выдаче патента от 12.01.2017 г.).

Практическая значимость.

Внедрение в схему обследования пациентов с ХАФ клинико-функциональных методов визуализации для повышения качества диагностики в выявлении выраженности дистрофических изменений в слизистой оболочки задней стенке глотки.

Апробирован новый способ взятия биологического материала со слизистой оболочки глотки (Патент РФ на полезную модель № 51477 от 27.02.2006 г. МПК А61В 10/00) и взятия микробиопсии слизистой оболочки задней стенки глотки (Патент РФ на полезную модель № 99313 от 22.11.2010 г. МПК А61В 10/02), что позволяет повысить качество дифференциальной диагностики морфофункционального состояния слизистой оболочки задней стенки глотки.

Усовершенствование диагностики ХАФ за счет включения доплеровской флоуметрии, как дополнительного уточняющего объективного критерия при дифференциальной диагностике и мониторинге лечения, для улучшения клинического течения и вторичной профилактики.

Впервые доказаны эффективность и преимущество лечения ОТП путем введения в слизистую оболочку глотки у пациентов с ХАФ в сравнении с

традиционным методом за счет более быстрого и пролонгированного достижения ремиссии в срок от 3 месяцев до года.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Комплексный метод анализа клинико-фарингоскопических данных в совокупности с оценкой микроциркуляции, сорбционной способности и морфометрических показателей слизистой оболочки задней стенки глотки позволяют достоверно установить выраженность дистрофического процесса при хроническом атрофическом фарингите.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия является диагностическим информативным методом, так как позволяет оценить состояние микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки при разных степенях дистрофии глотки.
3. Применение ОТП позволяет улучшить микроциркуляцию и стимулирует процесс регенерации в слизистой оболочке задней стенке глотки за счет купирования воспаления в ней при I степени дистрофии и достижения длительной ремиссии при II - III степени дистрофии глотки.

Внедрение результатов исследования в практику.

Комплексный метод диагностики и лечения ХАФ широко используется в ЛОР – отделение: КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканская больница им. Г.Я. Ремишевой», НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Красноярск ОАО РЖД, ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, а также внедрен в программу преподавания ЛОР-болезней с курсом ПО у клинических ординаторов и врачей-курсантов общего усовершенствования по специальности «оториноларингология».

Апробация работы.

Основные положения работы были представлены и обсуждены на Краевой научно-практической конференции врачей-оториноларингологов «Достижения науки в практику» (г. Красноярск, 2004 г.), на 55-й научно-практической конференции молодых ученых-оториноларингологов (г. Санкт-Петербург, 2008 г.), на заседаниях Красноярского научно-практического общества ЛОР-врачей

(2010, 2011, 2014, 2015 гг.), устный доклад на XVIII съезде оториноларингологов России (г. Санкт-Петербург, 2011 г.), на научно-практической конференции оториноларингологов Сибири с международным участием (г. Красноярск, 2012 г.), на IV Петербургском международном форуме оториноларингологов России (г. Санкт-Петербург, 2015 г.).

Диссертация заслушана на заседании кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО (протокол № 3 от 03.11.2016 г.), а также на заседании Проблемной комиссии «Стоматология и оториноларингология» протокол № 65 от 15.11.2016 г. ФГБОУ ВО «КрасГМУ» им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии Минобразования и науки Российской Федерации. Получены 3 патента Российской Федерации на полезную модель (№ 51477 от 27.02.2006 г., № 99313 от 22.11.2010 г.) и заявка на изобретение № 2016108065/15 (012750), приоритет от 04.03.2016 г., решение о выдаче патента от 12.01.2017 г.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 172 страницах. Она состоит из введения, обзора литературы, глав описания методологии и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 24 рисунка, 28 таблиц, 3 схемы. Список литературы включает 263 источника: из них – 146 отечественных и 117 зарубежных работ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология, патогенез и методы исследования хронического атрофического фарингита

Хронический атрофический фарингит – полиэтиологическое заболевание, часто встречающееся на амбулаторном приёме врача-оториноларинголога и терапевта, приводящее к снижению качества жизни, а при обострении – к утрате трудоспособности [10, 52, 77, 189]. Заболевание, определяемое как хронический фарингит, известно со времен Гиппократов. В его трудах, а позднее в трактатах Авиценны, даны рекомендации о полоскании горла настоями различных трав при ощущении боли. В XIX столетии данное заболевание рассматривали как «хронический катар горла», возникающий при длительном воздействии химических и механических раздражителей, таких, как никотин, алкоголь, громкая речь и другие. Авторы обращали внимание, что заболевание чаще возникает у лиц с «истонченной» слизистой оболочкой после перенесенного острого воспалительного процесса в глотке либо на фоне заболеваний легких, венозного застоя, туберкулеза, «золотухи», сифилиса. У лиц пожилого возраста наблюдали сухой или «раздражающий» фарингит. Постепенно расширялись знания об этиологии хронических фарингитов.

В настоящее время не существует единой классификации хронических фарингитов. Классификация И.Г. Козловой (1959) основана на морфологической картине, при этом автор выделяет хронический субатрофический и атрофический фарингит, а также комбинированный атрофико-дистрофический фарингит.

По мнению В.Ю. Хмелевского и П.В. Винничука (1989), данная классификация имеет ряд недостатков: в оценке фарингоскопической картины имеет место элемент субъективизма, а состояние слизистой оболочки не всегда соответствует предъявляемым жалобам, термины «субатрофический» и «атрофический фарингит» неточны.

Понятие «хронический фарингит» Б.С. Преображенский (1963), А.И. Цыганов с соавт. (1984), J. Bouche (1978), А.Ю. Овчинников с соавт. (1983)

считают ошибочным, так как термин подразумевает инфекционный этиопатогенез заболевания. Поскольку состав микрофлоры, высеваемой со слизистой оболочки глотки, при данной патологии мало чем отличается у лиц с нормальным состоянием слизистой оболочки ротоглотки, данное заболевание расценивают как «фарингопатия».

А.Ю. Овчинников (1983) выделил по этиологическому фактору классификацию «фарингопатии», не освещая клинико-морфологических критериев.

В зарубежной литературе мы чаще сталкиваемся с термином «хронический неспецифический фарингит» [208, 254].

Спорной остаётся гипотеза, что атрофия в глотке является первичным процессом без предшествующей стадии гипертрофии, а не последней стадией гипертрофии.

Впервые Ю.А. Джамалутдинов (1998) предложил обобщённую классификацию, выделяя отдельную форму атрофического фарингита у пожилых людей, инволюционную и смешанную, при которой на фоне атрофии слизистой оболочки наблюдаются гранулы лимфоидной ткани. В этиологическом аспекте автор выделяет первичный атрофический фарингит как самостоятельное заболевание с локализацией воспалительно-дистрофического процесса в слизистой оболочке задней стенки глотки, связанное с воздействием целого ряда вредностей экзогенного характера. Вторичная форма фарингита рассматривается как симптом другого заболевания, являющегося причиной атрофического фарингита. Значение имеет выяснение степени нарушения функций различных органов, систем и их коррекция. Следовательно, в диагностике необходимо участие невропатолога, гастроэнтеролога и других специалистов.

Не указывая, по каким критериям необходимо дифференцировать степени дистрофии, хронический атрофический фарингит делят на ограниченный и распространенный.

В.Ф. Антонив с соавт. (1999) предлагают рассматривать атрофический фарингит как местное возрастное дистрофическое поражение глотки,

происходящее во взаимосвязи с состоянием других органов и центральной нервной системы. Авторы выделяют три степени течения фарингита и рекомендуют рассматривать субатрофический и атрофический фарингит как дистрофию слизистой оболочки глотки:

1. Первая степень проявляется только местной симптоматикой, больной предъявляет жалобы на сухость, першение, ощущение инородного тела, лёгкую болезненность при глотании слюны. После своевременно проведённого лечения симптомы исчезают.

2. Вторая степень характеризуется местными изменениями и симптоматикой, к которым присоединяется функциональное нарушение нервной системы (невроз), приводящее иногда к развитию канцерофобии. У больного появляется ощущение инородного тела в глотке, которое не исчезает.

3. При третьей степени выявляется стойкая канцерофобия, когда обычное лечение у врача-оториноларинголога не даёт эффекта, а требуется помощь психотерапевта и психоневролога.

При оценке дистрофии рекомендуют учитывать как местное изменение слизистой оболочки глотки, так и функциональное нарушение нервной системы (неврозы, канцерофобии).

Рассматривая вопрос онтогенеза, исследователи выявили существование определенной структурной и гистохимической характеристики эпителия и лимфоидных скоплений глотки, которая заслуживает особого внимания [81, 137, 114]. Так, эпителиальный покров глотки формируется в результате многократной перестройки эпителия головной кишки. Эпителий всех отделов глотки, будучи единым по происхождению, дифференцируется в различных направлениях в зависимости от функциональных и возрастных особенностей. У пожилых субъектов покровный эпителий характеризуется слабыми защитными свойствами.

Литературные данные [4, 28, 33, 103] свидетельствуют, что дистрофические процессы верхних дыхательных путей чаще встречаются в возрасте 50-70 лет, реже в 35-49 лет, и рассматриваются как возрастные изменения слизистой

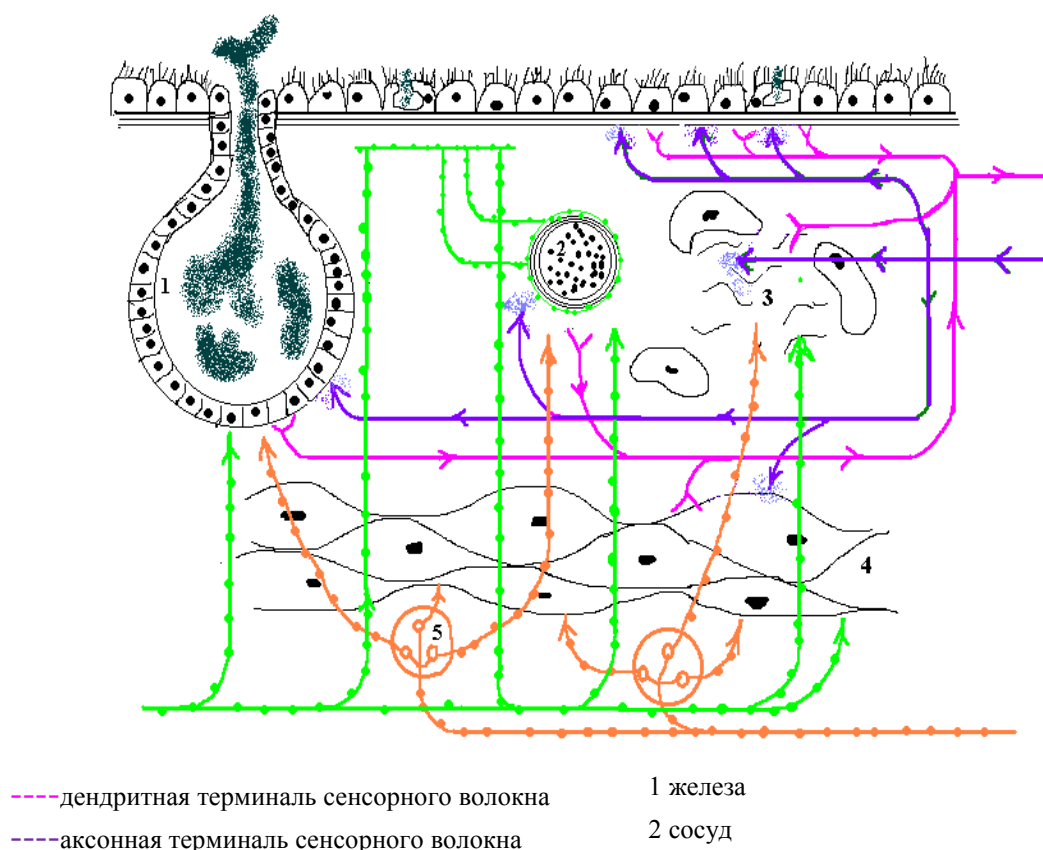
оболочки глотки. Выраженность дистрофических изменений слизистой оболочки у пациентов усугубляется имеющимися у них соматическими заболеваниями.

Глотка как орган взаимосвязана с другими органами и системами. Имеет большое значение непосредственное и опосредованное единство их иннервации (блуждающий нерв, симпатические нервы от верхне-шейного сплетения, языкоглоточный нерв), М.С. Лурье (1962).

Можно предположить, что возникающие при хроническом фарингите изменения в глотке провоцируют кашлевой рефлекс в виде упорного кашля. Ряд авторов выявили психические расстройства [234], функциональные нарушения центральной нервной системы в виде неврозов, канцерофобий, парестезий [4, 41, 23].

Клиника, диагностика и характеристика глоточных парестезий освещена в работах авторов [23, 41, 50].

По мнению Т.И. Шустовой, А. Ю. Юркова (2004), дисфункция высшей нервной системы способствует неадекватным изменениям гемодинамики и трофического состояния тканей, что красочно изображено авторами (Рисунок 1).



- | | |
|---|--|
| -----адренергические волокна | 3 Межуточная ткань |
| -----холинергические нервные волокна | 4 мышца |
|выброс нейрпептидов из сенсорных волокон | 5 интрамуральный парасимпатический ганглий |

Рисунок 1 – Иннервация слизистой оболочки глотки и гортани

Авторы видят, что в таких случаях патологический процесс в слизистой оболочке глотки может развиваться по следующей схеме: «дисфункция ВНС \Rightarrow неадекватная деятельность иннервационных механизмов эфферентного звена регуляции функций и трофического состояния слизистой оболочки глотки и гортани \Rightarrow гиперпластически-дистрофические тканевые изменения \Rightarrow гиперактивность клеточных элементов слизистой оболочки \Rightarrow усиление импульсации по чувствительным волокнам \Rightarrow активация корковых проекционных зон \Rightarrow появление необычных ощущений – парестезий».

По мнению S.Q. Xu (1988), у больных с данной патологией выявлена взаимосвязь с функционированием вегетативной нервной системы.

А.Ю. Овчинников (1983) указывает на повышение антихолинэстеразной активности у больных атрофической формой фарингита.

Благодаря работам Т.А. Машкова (1996), М.С. Лурье (1962), Овчинников Ю.М. (1978), учению И.А. Павлова, установлено эмбриологическое и анатомическое единство органов желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей и языка, а также сделан вывод об их тесном взаимоотношении. Анатомо-физиологические особенности среднего и нижнего отделов глотки, сформировавшиеся в результате единого с пищеварительным трактом эмбриогенеза, придают глотке статус начала пищеварительной трубки, и в связи с этим ведущая этиопатогенетическая роль в развитии хронического фарингита отводится патологии органов пищеварения. Данная концепция нашла своё отражение в исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов [54, 81, 92, 139, 176].

Л.И. Кальштейн (1966), Ю.М. Овчинников с соавт. (1978, 1984), З.М. Шерешкова (1990), Т.А. Машкова с соавт. (1996) выявили хроническое заболевание глотки у больных с патологией печени.

Л.А. Червяков (1982) отметил одновременно морфологические изменения в слизистой оболочке глотки и желудка у детей.

Проведение рентгенокинематографии глотки обеспечивает понимание патофизиологических процессов, происходящих при хроническом неспецифическом фарингите, хроническом ларингите [254].

Н.А. Графская (2003) выявила закономерность нарастания дисбактериоза слизистой оболочки глотки при атрофическом фарингите параллельно нарастанию стадии дисбактериоза кишечника, микробный дисбаланс слизистой оболочки задней стенки глотки, ассоциированный с дисбактериозом кишечника.

У больных с хроническим фарингитом, протекающим на фоне хронического гастрита, в глотке выявлен высокий уровень *Helicobacter pylori* методом флуоресцентной поляризации [198], ИФА [240] и ПЦР [175]. У здоровых людей данные бактерии в глотке не обнаружены.

Подчеркивается необходимость гастроэнтерологического обследования пациентов с упорным течением хронического воспаления слизистых оболочек глотки и гортани [26], так как при обследовании данной категории пациентов выявлен патологический гастроэзофагеальный рефлюкс [7, 53, 187, 208, 219, 221, 242, 245]. Проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является ларингофарингеальный рефлюкс, диагностика которого сложна [153, 165, 207, 232].

При наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с хроническим атрофическим фарингитом, сопряженным с фарингомикозом, выявлено смещение уровня pH слизистой глотки в кислую сторону, а также у 87% пациентов обнаружены грибы рода *Candidae* в виде монофлоры и у 13,2% – в виде микробной и грибковой ассоциации [132].

Факторами риска у пациентов Китая в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни может быть функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника и инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей [188]. Определенную роль в развитии и прогрессировании

данного заболевания играют психологические и соматические факторы, а также нарушение механизмов реализации психосоматических связей [195]. Больным в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ларингофарингеальными проявлениями необходимо проводить 24-часовой рН - мониторинг пищевода [190].

Быстрым, безопасным и эффективным диагностическим тестом для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ЛОР заболеваниями, у детей является диагностическая эзофагоскопия с биопсией [260].

J.H. Wang (2004) выявил наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса у 37% пациентов с жалобами на ощущение “комка” в горле, а у 21,5% был выявлен выраженный рефлюкс-эзофагит.

Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет и гипотиреоз) могут способствовать возникновению атрофических процессов в верхних дыхательных путях [49].

Атрофический фарингит у женщин в постклимактерическом возрасте наблюдал A. Becker (1957).

М. Исакбаев (1988) установил, что у людей, страдающих атрофическими процессами верхних дыхательных путей, в сыворотке крови имеет место нарушение йодного баланса, снижение концентрации железа. У 23,4 % пациентов определена положительная реакция на С-реактивный протеин.

Определенную роль в развитии атрофической формы фарингита играет остеохондроз шейного отдела позвоночника, феномен обызвествления шилоподъязычной связки [48, 151]. При этом на фоне нарушения гемодинамики в вертебро-базиллярном бассейне ухудшается трофическая функция мягких тканей глотки, снижается чувствительность слизистой оболочки глотки, наблюдается полиартроз. Болевые ощущения в глотке приводят к контрактуре мышц. Болезненные ощущения в горле, которые расцениваются иногда как проявление суб- и атрофического фарингита, могут быть вызваны удлиненным шиловидным

отростком или оссификацией шилоподъязычной складки, что приводит к раздражению языкоглоточного нерва; отмечается чрезмерное давление этих структур на внутреннюю и наружную сонные артерии. У 2 пациентов в возрасте 72 и 75 лет с клиникой хронического фарингита обнаружена аномалия внутренней сонной артерии [150]. При тромбофлебите внутренней яремной вены выявлялся хронический фарингит [259].

Описан клинический случай пациентки 18 лет с постоянной болью в горле, при обследовании которой выявлен синдром Лемьера [224].

По мнению ряда авторов, существенное значение в развитии атрофической формы фарингита имеют аллергические и инфекционно-аллергические заболевания [52, 56]. Так, для больных аллергическим фарингитом характерны положительный аллергологический анамнез, положительные кожные пробы, эозинофилия или лимфоцитоз в крови, а также табакокурение в анамнезе.

По мнению S.H. Zaidi (1990, 1991), в развитии хронического фарингита играют определенную роль H₂-гистаминовые рецепторы.

Быстрые темпы развития промышленности ведут к появлению новых производственных мощностей, где избежать вредного влияния производственных факторов очень трудно. По мнению ряда авторов, развитию атрофического фарингита могут способствовать табакокурение, перепады температуры окружающей среды, различные виды пыли: цементная, угольная, древесная, металлическая [60, 77, 108]. Разнообразные химические вещества красильного, печатного, фармацевтического производств: комплексные медьсодержащие моноазотсоединения группы винилсульфона [70; 74; 77; 97, 120, 203, 236], а также фенол, явились причиной развития субатрофических ринофарингитов [22]. При действии производственных факторов на дыхательные пути в начальной стадии изменения носят катаральный характер, при длительном воздействии катаральный процесс переходит в гипертрофический, а в дальнейшем – в атрофический. Однако такая последовательность изменений слизистой оболочки глотки наблюдается не всегда. При более высоких концентрациях указанных производственных ядов в воздухе рабочей зоны могут развиваться атрофические

изменения слизистой оболочки глотки, минуя стадию гипертрофии. Производство стекловолокна, а также специфичность географической зоны Ферганской долины, эндемичность данного района по зобу, сухой и жаркий климат являются факторами провокации хронического воспалительного процесса в глотке [33].

Зарубежные авторы в своих работах указывают на увеличение заболеваемости назофарингеальной карциномой и хронических фарингитов [203]. В связи с этим необходима ранняя эндоскопическая диагностика первично-множественного рака верхних дыхательных путей [142].

И.В. Ткачук (1998) в своих исследованиях выявила морфологические признаки корреляционной связи хронического воспаления слизистой оболочки глотки и околоносовых пазух. Обнаруженные койлоциты и такие изменения, как лимфоидная инфильтрация, акантоз, метаплазия позволили выдвинуть гипотезу о ведущей роли вирусной агрессии в формировании хронического воспалительного процесса.

Определенную роль в развитии атрофических изменений верхних дыхательных путей играют заболевания и хирургические вмешательства на ЛОР-органах [211].

И.М. Джамалутдинов (1998) в своей работе отметил, что хирургические вмешательства на носовых раковинах (резекция нижних носовых раковин), на перегородке носа (подслизистая резекция) с одновременной резекцией увеличенной носовой раковины, обширная травма слизистой оболочки полости носа с последующим рубцеванием, тонзиллэктомия, выполненная в детстве или в молодом возрасте, могут привести к атрофическим изменениям полости глотки и носа. При этом выраженность дистрофии прямо пропорциональна сроку после тонзиллэктомии.

В.А. Попа (1981) расценивает субатрофию слизистой оболочки глотки как одно из противопоказаний к тонзиллэктомии. Оказалось, что частота выявления хронического фарингита прямо пропорциональна срокам наблюдения после хирургического вмешательства, тогда как у лиц, лечившихся консервативными методами, выявлена обратная зависимость. А.К. Расулова (1968), И.Г. Козлова

(1959) считают, что тонзиллэктомия не способствует развитию атрофического фарингита, что операция приводит даже к некоторой нормализации слизистой оболочки, 70% случаев явления хронического атрофического фарингита исчезли, а в 20% случаев ослабли. По мнению авторов, причиной улучшения состояния слизистой оболочки глотки после тонзиллэктомии является ликвидация очага поражения, содержащего патогенные микробы, экссудат, гнойные пробки, и прекращение рефлекторной передачи раздражения с нервных рецепторов поражённых миндалин по ветвям глоточного сплетения на окружающую ткань.

С.В. Филатова с соавт. (2002) установили, что после тонзиллэктомии имеет место положительная динамика иммунологических показателей. По литературным данным, выявлена связь между распространенностью хронического фарингита и отдельными формами хронического тонзиллита. При хроническом декомпенсированном тонзиллите хронический фарингит обнаруживается чаще [133, 159]. Эти факты согласуются с известным представлением о роли небных миндалин в осуществлении местного иммунитета глотки. Глубокие морфологические изменения небных миндалин приводят к ослаблению их функциональной активности, в результате этого происходит снижение защитных свойств слизистой оболочки глотки [5, 218]. Выявлено снижение уровня Ig G и увеличение обсемененности ротоглотки патогенными микроорганизмами через год после тонзиллэктомии, обусловленное нарушением формирования клеток иммунологической памяти [31].

По литературным данным, для клинической диагностики хронического атрофического фарингита предложены методы иммунологического, бактериологического и морфофункционального исследования глотки, которые достоверны в комплексе обследования пациентов [12, 13, 244].

С помощью сбора информационно-значимых симптомов с использованием «деревя классификации и регрессии» авторы [14, 83, 84, 119] усовершенствовали диагностику хронического фарингита и тонзиллита.

У пациентов с хроническими фарингитами выявлен дисбаланс активности протеолитических и защитных ферментов, изменения уровня калликреина и киназы, что говорит о тяжести воспалительного процесса в глотке [135].

При нейрогистологическом исследовании ротоглотки человека И.Г. Козлова (1959) обнаружила в подэпителиальном покрове и в подслизистом слое язычка, передней и задней дужек, боковых и задней стенок глотки нервные концевые аппараты разнообразного строения и нервные сплетения, которые богато снабжают нервами слизистые железы.

Морфогенез при хроническом атрофическом эпифарингите представляется достаточно сложным и многокомпонентным процессом и требует проведения диагностической прецизионной эндоскопической микробиопсии слизистой оболочки с гистохимическим, свето- и электронно-микроскопическим исследованием биологического материала носовой части глотки [66]. Авторы обнаружили «максимальную степень нарушений морфофункционального состояния слизистой оболочки носовой части глотки, обусловленную прогрессивным истощением компенсаторно-приспособительных механизмов, проявляющихся переходом от метаплазии к атрофии с выраженным склерозом покровного эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки, склеротической редукцией микрогемодикуляторного русла, значительным угнетением тканевых биосинтетических процессов», что и отражает понятие «дистрофии» в работах В.Ф. Антонив с соавт. (1999). Гистологическое и гистохимическое исследование слизистой оболочки глотки при атрофических процессах позволило установить огрубение и коллагенизацию аргирофильных волокон, появление очагов фибриноидного некроза, бета метакромазию в адвентиции сосудов [107].

При атрофической форме фарингита в подслизистом слое соединительно-тканые волокна утолщены и частично замещают лимфоидную ткань, при этом нарушается функция желез слизистой оболочки глотки, появляется сухость слизистых оболочек, вязкая слизь, образуются корки [30].

Для оценки функционального состояния слизистой оболочки глотки используют цитоскопию смывов со слизистой оболочки глотки путём последовательных полосканий определённым количеством тёплого физиологического раствора и последующего подсчёта клеток после центрифугирования промывной жидкости. Данные «локальных» смывов со слизистой оболочки глотки, мазков-отпечатков, мазков-перепечатков, полученных различными способами, позволяют выяснить функциональное состояние эпителиального слоя слизистой оболочки глотки [8, 13, 37, 49, 59, 64]. Оно проявляется усилением процесса слущивания эпителиальных клеток и дистрофическими изменениями, усилением эмиграции лейкоцитов на поверхность слизистой оболочки глотки. Полученные данные позволяют установить качественные и количественные их изменения.

Для оценки степени иммунодефицита при инфекционно-воспалительном процессе верхних дыхательных путей обязательным и главным компонентом иммунодиагностического алгоритма является определение уровня секреторных иммуноглобулинов и лизоцима в секрете верхних дыхательных путей [16, 27, 37, 99, 160, 202]. Обнаружены достоверные изменения в показателях местного иммунитета, характеризующиеся снижением содержания SIgA в ротоглоточном секрете, а также лизоцима в смывах ротоглотки.

Существуют особенности иммунитета слизистых оболочек [17, 112, 129, 145, 170, 201]. Особое место в многокомпонентной организации иммунной системы занимает так называемая лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT – mucosa associated lymphoid tissue, англ.) [99, 256]. В силу своего топографического положения слизистая оболочка задней стенки глотки, располагаясь на пересечении воздухоносных и пищеводных путей, обеспечивает функцию «сторожевого поста», активно подвергается атаке патогенов и взаимодействует с антигенами. Первой линией защиты считается секрет, который покрывает слой эпителиоцитов. В состав слизи, помимо муцинов, входят антибактериальные неспецифические защитные факторы (лизоцим,

лактоферрин, низкомолекулярные катионные пептиды, компоненты комплемента, гликопротеиды и другие), а также иммуноглобулины классов IgA, IgM и IgG, относящиеся к факторам иммунитета. Неспецифические реакции связаны не только с гуморальными, но и с клеточными факторами. Нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие из кровеносного русла, способны проходить между эпителиоцитами, выходить на поверхность слизистой оболочки и уничтожать микроорганизмы путем фагоцитоза. Полиморфно-ядерные лейкоциты в процессе фагоцитоза выделяют во внеклеточную среду различные медиаторы воспаления. В пределах эпителиального пласта и непосредственно под ним имеются антиген-презентирующие клетки: дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты. Известно, что SIgA ингибирует способность вирусов и бактерий к адгезии, в меньшей степени усиливает фагоцитоз патогенов и ещё слабее активирует каскад комплемента. Секреторный IgM мощно активирует каскад комплемента, IgG проходит в состав секрета главным образом по межклеточным пространствам, его появление в составе секрета является скорее следствием повышения проницаемости эпителиального пласта в условиях воспаления. Он придаёт наибольшую специфичность иммунным реакциям, усиливает фагоцитоз и комплементзависимый лизис [57, 99, 121]. Эффекторные зоны слизистых оболочек представляют собой скопления лимфоидных клеток в слое рыхлой соединительной ткани, т.е. в собственной пластинке (*Lamina propria*). Она содержит В-лимфоциты и Ig-продуцирующие плазматические клетки, а также CD4 и CD8, Т-лимфоциты. Цитотоксичные клетки CD8 могут циркулировать между индукторными и эффекторными зонами слизистых оболочек респираторного тракта [176, 215]. Благодаря перемещению В-лимфоцитов и Т-клеток памяти в пределах мукозальной иммунной системы, обеспечивается перекрёстная иммунная защита разных отделов слизистой оболочки [163]. Помимо скоплений лимфоидных клеток в собственной пластинке под эпителием слизистые оболочки располагают ещё одним резервуаром иммунокомпетентных клеток, играющим важную роль в их защите в качестве клеток первой линии обороны. Интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ), располагаются

непосредственно в слое эпителия, между эпителиоцитами [99, 252]. Секреторные антитела слюны относятся к классам IgA и IgM и имеют, в основном, местное происхождение, являясь продуктами плазматических клеток *Lamina propria* под базальной мембраной. В формировании секреторного IgA участвуют эпителиальные клетки, синтезирующие так называемый секреторный компонент. Встраиваясь в молекулу IgA, секреторный компонент повышает ее устойчивость в секрете. Антитела класса IgA хорошо нейтрализуют вирусные и бактериальные антигены, предупреждают прикрепление бактерий к эпителию, абсорбцию ксенобиотиков.

Определение клеточного состава смешанной слюны у пациентов с хроническими воспалительными процессами на слизистых оболочках предложили Н.В. Бобкова с соавт. (2000).

Кровоснабжение верхней (*epipharynx*) и средней (*mesopharynx*) частей глотки осуществляется восходящей глоточной артерией, которая является ветвью наружной сонной артерии, также к верхней части глотки кровь доставляют восходящая небная артерия - ветвь лицевой артерии и нисходящая небная артерия - ветвь верхнечелюстной артерии. Васкуляризация нижней части глотки происходит за счет глоточных ветвей из нижней щитовидной артерии. Поэтому в патогенезе хронического атрофического фарингита важную роль играет состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки задней стенки глотки. Эта область исследований в фарингологии недостаточно широко отражена в литературе. Уточнить состояние и компенсаторные возможности микроциркуляции в области слизистой оболочки задней стенки глотки и боковых валиков позволяет лазерная доплеровская флоуметрия. Данный метод эффективно применяется при изучении тонзиллярной проблемы [13, 51], ринологии [93], а также в стоматологии при исследовании пародонта [3, 61].

Ряд авторов полагают, что микрофлоре не принадлежит решающее значение в развитии фарингита [40, 133]. По их мнению, хронизация патологического процесса в глотке связана с несостоятельностью компенсаторных и адаптационных реакций защиты за счёт снижения общей и местной

резистентности организма, а также нерационально проводимой антибактериальной терапией. Однако Е.Г. Кривенцова (2005), исследуя микробный пейзаж слизистой оболочки задней стенки глотки, выявила значительное увеличение доли микробных ассоциаций, появление устойчивых форм возбудителей, сочетание золотистого стафилококка с грибами рода *Candida*, а также наличие *Chlamydia pneumoniae* [45; 173]. Причем хламидийная инфекция способствует пролиферативным, метапластическим и диспластическим изменениям слизистой оболочки глотки, которые могут рассматриваться как фоновые и предраковые процессы [45]. Полученные результаты диктуют необходимость длительной санации очагов хронических заболеваний глотки, вплоть до достижения стойкой ремиссии.

При исследовании мазков со слизистой оболочки глотки при синдроме больного горла (PSIS) выявлено большое количество *Fusobacterium necrophorum* – палочка Шморля, устойчивых к пенициллину, а также умеренное количество β -гемолитического стрептококка А [157].

Полученные результаты клинико-бактериологического обследования больных с хроническим фарингитом обнаружили закономерность нарастания дисбактериоза слизистой оболочки глотки параллельно нарастанию стадии микробиологических нарушений в кишечнике, при этом доминирующими микроорганизмами при дисбактериозах глотки выявлена кишечная палочка у 23% больных [28, 29].

Снижение чувствительности слизистой оболочки задней стенки глотки, а также изменение pH глотки в кислую сторону при атрофическом фарингите описано в работе М. Исакбаева (1988).

1.2. Лечение хронического атрофического фарингита

В настоящее время существуют различные методы лечения хронических атрофических фарингитов.

Ф.Д. Евчѐв (1990) предлагает комплексный метод лечения, включающий орошение слизистой оболочки задней стенки глотки 0,9% раствором метацина,

смазывание 20% спиртово-масляным раствором прополиса и воздействие ультразвука на подчелюстную область.

Применение нейролептика – Оланзапина [221], антидепрессанта – Цитопрамма [105] эффективны в лечении невроза глотки при хроническом фарингите, а также у пациентов с маниакальным синдромом.

Для улучшения нервно-рефлекторной и трофической функции многие авторы использовали биогенные стимуляторы – экстракт алоэ для инъекций в задние нёбные дужки, боковые валики, в слизистую оболочку задней стенки глотки [2]. С этой же целью применялся раствор прозерина, который способствовал улучшению прохождения нервного импульса через синаптическую щель, усилению тонуса мышц, улучшению трофики тканей, усилению секреции желёз. Действие данного препарата основано на ингибировании антихолинэстеразы, которая гидролизует в нервных синапсах медиатор возбуждения – ацетилхолин [95].

Эффективность фармакотерапии ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, больных хроническим атрофическим фарингитом, лучше всего достигается с помощью комплексного лечения тиотриазолином (мазевая форма и парентеральное введение раствора 1%-го) [65]. Тиотриазолин – это серосодержащее вещество, которое обладает мембранокорригирующим, иммуномодулирующим и регенеративными свойствами.

В.И. Егоров (1993, 1996) успешно применил лизоцим в виде ингаляций и добился исчезновения клинических признаков атрофического фарингита в 80 - 100% случаев.

М. Olina с соавт. (2008) сообщают об использовании термальных вод в виде ингаляций, орошений глотки. Положительный терапевтический эффект связан с антимикробным, муколитическим эффектом входящих в состав таких соединений, как галогены, сульфаты, сероводорода, мышьяка и других.

Н.А. Лебедева (1999, 2000) предлагает проводить лечение препаратом природного происхождения «Фарингал», обладающим антимикробным и восстанавливающим действием на биоценоз кишечника.

Ж.Г. Романова (2012) успешно применяла местный антибактериальный препарат «Фурасол», направленный на подавление ферментных систем бактерий.

Зарубежные авторы [183] рекомендуют применять препараты на основе змеиного яда при лечении сухости в полости рта и горле.

Л.А. Лучихин (2001, 2012), в отличие от Ю.А. Джамалутдинова (1998), который рекомендует традиционную схему лечения хронического атрофического фарингита, предложил использовать иммунокорректор бактериального происхождения – «Рибомунил» или «Имудон». Использование «Имудона» в комбинированной терапии хронического фарингита показывает стабильный, длительный положительный терапевтический эффект.

Использование препарата «Тонзиллгон», который обладает иммуностимулирующим эффектом, способствует росту показателей пероксидазной активности слюны при различных формах хронических фарингитов [19].

Локальная иммунофармакотерапия при воспалительных и аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей основана на принципе доставки иммунокорректора в очаг поражения с целью воздействия на иммунокомпетентные структуры, которые находятся в нем или участвуют в его формировании и элиминации [43]. Возможными недостатками данной терапии являются трудность выбора концентрации препарата, отсутствие точного учета его количественного поступления в организм, сложность контроля изменений состояния иммунологических механизмов ее реализации.

М. Исакбаев (1986) использует перорально раствор йодистого калия 10%-й и препараты железа, смазывания слизистой задней стенки глотки витамином А, подслизистые инъекции экстракта алоэ. Автор отмечает, что лечение препаратами прополиса (ингаляции, смазывания), а также ингаляции 0,05% раствором лизоцима менее эффективно.

Б.В. Шеврыгин с соавт. (1999) в комплексном лечении хронического фарингита у детей рекомендуют использовать метод аэрозольароматерапии.

При данной патологии П.Н. Дорошенко (1975, 1981), В.П. Кивалкина (1959), П.А. Кравчук (1971) применяли прополис в виде аппликаций и ингаляций. Прополис – это уникальный продукт, содержащий почти все микроэлементы, и по составу напоминает плазму крови человека. В его состав входят важнейшие ферменты: диастаза, амилаза, каталаза, фосфатаза. За счет содержания фитонцидов обладает бактерицидным действием, в нем содержатся витамины В1, рибофлавин, пиридоксин, пантотеновая кислота, никотиновая кислота, биотин, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота.

Пациентам, страдающим упорным кашлем, при комплексном лечении хронического атрофического фарингита проводят терапию препаратом «Бромгексин», обладающим секретолитическим свойством [136].

С учётом микробиоценоза глотки и кишечника Н.А. Графская (2000, 2003) предлагает последовательно применять полоскание ротоглотки в течение 6 дней раствором лизоцима, водным раствором трипсина и Люголя в разведении 1:2 с одновременным лечением дисбактериоза кишечника бактериофагами и пробиотиками.

Успешно применен в виде полосканий ротоглотки антисептический раствор 1%-й «Вокадин», в состав которого входит йод. Антимикробный эффект его достигается путём химического связывания живых и погибших микроорганизмов, вовлечения их в реакции комплексообразования и удаления твёрдофазных конъюгатов ферментов с йодом [88].

С противовоспалительной целью П.Н. Дорошенко (1992) и Г.В. Лавренова с соавт. (1994) применяли фитотерапию.

В проспективном, рандомизированном исследовании 53 пациентов с хроническим неспецифическим фарингитом выявлено уменьшение клинических симптомов в 83,3% наблюдений при местном интраназальном применении стероидных спреев [206].

На фоне гастроэзофагеального рефлюкса проводилось лечение хронических ларингофарингитов ингибиторами протонной помпы [181, 233]. В результате лечения достигнута длительная ремиссия хронических ларингофарингитов.

Физиотерапевтические методы лечения – ультрафиолетовое облучение, дарсонвализация задней поверхности шеи на участке С2 и С6, диадинамические токи-ритм Синкопа, электрофорез с новокаином, йодистым калием и другими препаратами на область шейных симпатических узлов – использовали Р.Н. Ходанова, А.С. Шарпань (1966), А.Г. Рябинин, И.И. Архангельская (1997).

Широко используются в практическом здравоохранении ультразвуковая и микроволновая терапия [91, 127, 140], а также лазерная и радиохирургическая технологии у больных хроническим фарингитом в пожилом возрасте [73]. А.И. Цыганов, Н.П. Фейгин с соавт. (1984) применяли ультразвук с предварительным нанесением прополиса или интерферона на слизистую оболочку задней стенки глотки. Известно, что механодинамическое, физико-химическое и тепловое действие ультразвука невысокой интенсивности обуславливает стимуляцию защитно-приспособительных механизмов в тканях на клеточном уровне.

ЕСИМО- терапия – это применение при хроническом фарингите постоянного магнитного поля, приводящее к синхронизации клеток, усилению синтеза нейросекрета и выведению его из ядер гипоталамуса, что вызывает цепную реакцию активации периферических эндокринных желез-мишеней, а также к снятию боли, воспаления и нормализации функции [178].

О применении диадинамических токов – ритма Синкопа, улучшающих пассивное сокращение и нервную регуляцию мышц глотки, – докладывали Р.Н. Ходанова, А.С. Шарпань (1966).

Использование метода электропунктуры при хронических фарингитах осветили в своих работах Q.Q. Wang с соавт. (2005).

Учитывая разностороннее терапевтическое действие низкоэнергетического лазерного излучения (противовоспалительное, иммуномодулирующее, стимулирующее влияние на лимфоидную ткань и другие), авторы эффективно

используют низкоэнергетическое лазерное излучение при субатрофическом фарингите [106, 130].

И.Г. Козлова (1957), В. Pototschnig (1964) предложили внутрислизистую блокаду глотки с применением раствора новокаина, который вызывает блокирование и слабое раздражение рефлексогенных зон ротоглотки. Критерием правильного введения анестезирующего вещества именно в слизистую оболочку глотки послужило появление пузырька в месте инъекции. При сравнении результатов лечения в трех группах больных с применением раствора новокаина 0,5%-го и 2%-го и спирто-новокаинового раствора относительно большее количество выздоровлений отмечено при блокаде раствором новокаина 2%-м. Недостатками данного способа является возможное развитие вегетативной реакции различной степени, а также аллергических реакций на введение раствора новокаина.

Результаты применения иглорефлексотерапии, метода акупунктуры (корпоральный и аурикулярный) изложены в исследовательских работах Л.Б. Дайняка, А.Ш. Бузукашвили (1981), Q.Q. Wang, H.L. Chen (2005), M.A. Li, F. Wang (2010). Особенно хороший терапевтический эффект отмечался при наличии невроза, обусловленного воспалительным процессом в глотке, но при органических поражениях глотки данный метод не эффективен.

Криовоздействие – “криомассаж” слизистой оболочки задней стенки глотки – для лечения данной патологии успешно применяется в оториноларингологии [69, 110, 162]. При замораживании происходит гибель дистрофически измененных нервных окончаний и волокон слизистой оболочки глотки. Появление новых молодых аксонов способствует восстановлению нервной трофики, улучшению репаративной регенерации, стимуляции иммунного ответа организма на криовоздействие.

Г.М. Портенко, Н.А. Графская (2002) эффективно используют метод магнитолазерофореза с гепарином, обладающий трофическим, местным и общим иммунокорригирующим действием, нормализующим микробиоценоз глотки и

дающим высокий положительный клинический эффект у 83,3% больных. Лечение проводится с учетом патологического состояния желудочно-кишечного тракта.

В условиях поликлиники М. П. Николаев (1999) предлагает использовать препарат «Септолете», обладающий бактерицидным и фунгицидным действиями.

А. И. Крюков с соавт. (2008) в ходе своего исследования пришли к заключению, что краткосрочное (до 4-х раз в течение суток) применение местной формы лактосодержащего пробиотика достоверно снизил титр условно-патогенной микрофлоры в глотке, способствуя повышению содержания симбионтов глотки. Данный факт, по мнению авторов, указывает на возможность использования местных форм лактосодержащих препаратов для профилактики и комплексного лечения воспалительных заболеваний глотки.

Успешно применен метод лечения хронического фарингита лекарственным ультразвуковым орошением и кавитацией [89, 140].

Таким образом, проблема хронического атрофического фарингита, несмотря на имеющиеся методы его диагностики и лечения, далека от своего решения. Большинство из существующих объективных и субъективных признаков хронического атрофического фарингита остаются недостаточно информативными, поэтому поиск методов диагностики является актуальным.

1.3. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами

Учитывая многофакторный характер патогенеза хронического атрофического фарингита, однозначного решения вопроса его терапии нет. Новые разработанные комплексы лечения хронического фарингита разнообразны, но не могут воздействовать на все звенья патогенеза. Кроме того, кратковременность эффекта в большинстве случаев вынуждает повторять курсы терапии каждые 2-3 месяца.

Таким образом, и в настоящее время поиск комплексного метода консервативного лечения хронического атрофического фарингита остается актуальным.

В настоящий момент использование богатой тромбоцитами плазмы (ОТП, PRP) является одним из успешных направлений тканевой инженерии и клеточной

терапии в медицине. В эволюции терминологии встречается множество различных вариантов названий обогащенной тромбоцитами плазмы как конечного продукта. Наиболее распространенными среди них являются тромбоцитарный концентрат, тромбоцитарный гель, фибриновая матрица, желатино-тромбоцитарно-гелевые пены, тромбоцитарные факторы заживления раны [166, 194, 250].

Наиболее часто в литературе встречаются термины: обогащенная тромбоцитами плазма (PRP, ОТП), богатая тромбоцитами плазма. Чтобы избежать путаницы, мы также будем пользоваться этими научными терминами.

В клинической практике считается, что стимулирующий эффект обогащенной тромбоцитами плазмы возможен при концентрации тромбоцитов в ней не менее $100 \times 10^4 / \text{мкл}$. При повреждении тканей тромбоциты играют огромную роль в заживлении и регенерации тканей благодаря высвобождению факторов роста [125].

Факторы роста – это естественные полипептиды, которые обладают широким спектром биологического локального воздействия на многие клетки посредством влияния на основные звенья регенераторного процесса: хемотаксис, клеточную пролиферацию, миграцию клеток, дифференцировку, реструктуризацию и ангиогенез.

ОТП содержит такие факторы роста, как PDGF –тромбоцитарный фактор роста, TGF- β – трансформирующий фактор роста, EGF – фактор роста эпителия, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, а также адгезивные молекулы (фибрин, фибронектин и витронектин), цитокины. При центрифугировании полученная плазма содержит белки, фибриноген, питательные вещества (глюкоза, липиды), гормоны, витамины, ферменты, промежуточные и конечные продукты обмена веществ, неорганические ионы, которые участвуют в каскаде процесса регенерации тканей [178, 227].

Учитывая, что ОТП является неотъемлемой частью собственной крови пациента, ее преимуществом является отсутствие риска парентеральной передачи ВИЧ инфекции, вирусного гепатита или возникновения иммунных реакций [199].

Существуют различные протоколы получения ОТП – путем центрифугирования цельной крови в 1 или 2 этапа, после или без добавления антикоагулянта с получением различных конечных продуктов [18, 147, 212, 214, 220, 223, 225].

Концентраты тромбоцитов для местного и инфильтративного применения (обогащенная тромбоцитами плазма или обогащенная тромбоцитами фибрином) используются в качестве дополнительных к хирургической терапии или регенеративным препаратом в большинстве областей медицины. В зарубежной литературе имеются данные об эффективном применении этих препаратов в терапевтической практике, но их клиническое значение во многом спорно, так как полученные результаты часто сомнительны и противоречивы [177].

В последние 40 лет исследовательской работы было много противоречий, связанных с отсутствием общего понимания относительно терминологии, характеристики конечных продуктов и их классификации.

В настоящее время существует простая классификация, основанная на характеристике молекул фибрина и содержания клеток (главным образом лейкоцитов), в которой выделяют 4 основных группы: 1) чистая обогащенная тромбоцитарная плазма (P-PRP); 2) обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами плазма (L-PRP); 3) чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF); 4) обогащенный тромбоцитами и лейкоцитами фибрин (L-PRF). Эти 4 группы имеют различные способы получения, механизмы действия, соответствующие области применения [177].

Существуют мнения исследователей, что многие параметры получения ОТП, такие, как количество оборотов и длительность центрифугирования, выбирались эмпирически и оценить их результаты объективно в сравнении с другими не представляется возможным [192, 255, 226].

При использовании ОТП у ряда исследователей возникла дискуссия о возможном влиянии ее клеточного состава. Так, некоторые авторы утверждают, что при инъекционном введении ОТП присутствие лейкоцитов может

отрицательно влиять на клинические исходы из-за риска стимуляции воспалительного процесса [247].

Другие авторы оспаривают этот взгляд и говорят о выработке противоболовых медиаторов и действии лейкоцитов с естественной противовоспалительной способностью как регулятора процесса заживления [154, 243, 248].

Наибольшее применение ОТП нашла в стоматологической имплантологии с использованием различных остеозамещающих материалов. Так, применяя ОТП для костной пластики [227] и профилактики атрофии челюстей перед дентальной имплантацией, авторы добились формирования костной ткани в ранние сроки [46].

Одним из основных механизмов регенерации является усиление кровоснабжения в тканях за счет стимуляции ангиогенеза при разрушении тромбоцитов и выделении ими факторов роста. В ОТП эти полипептидные факторы роста находятся в биологически predetermined соотношениях [15].

С целью повышения качества и количества вновь формирующейся костной ткани при процедуре увеличения костного объема альвеолярной области верхней челюсти предложено использовать ОТП в сочетании с трансплантацией аутологичной кости и различными остеозамещающими материалами [172, 185, 238, 241].

Описано наблюдение тяжелой клинически проявляющейся фиброзной дисплазии лобно-глазничной области, по поводу которой проведена реконструкция с помощью ОТП [216]. Была достигнута длительная ремиссия симптомов и раннее формирование костной ткани. Сочетание введения ОТП с аллотрансплантацией или трансплантацией измельченной кости является безопасным, простым методом лечения.

В челюстно-лицевой реконструктивной медицине успешно используют гель из тромбоцитарной аутоплазмы, а также L-PRF мембраны, в том числе у детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба [25, 171, 223].

Ряд зарубежных авторов [172, 239] указывают на отсутствие доказательных данных в поддержку использования ОТП в сочетании с костными имплантатами, обладающими недостаточными остеоиндуктивными свойствами во время процедуры аугментации. Авторы подчеркивают необходимость проведения спланированных, контролируемых исследований, позволяющих получить доказательства её эффективности.

Для подтверждения эффективности использования ОТП проводились эксперименты на животных. В экспериментальных работах авторов [235] местное применение ОТП статистически значимо увеличило активность костной регенерации в областях размещения имплантата во время фазы раннего заживления, причем это зависело от времени и области применения препарата [222], а также способствовало регенерации нерва и мышцы вследствие травмы в эксперименте у мышей [24].

В экспериментальных работах добавление ОТП к костным трансплантатам усиливает регенерацию кости при заживлении лунки зуба, способствует сохранению альвеолярного гребня, закрытию костных дефектов [152, 179, 204].

Плазма, обогащенная тромбоцитами, нашла широкое применение в пародонтологии [171, 182, 197].

Описан инъекционный метод локальной стимуляции регенеративных процессов с применением ОТП, полученной после центрифугирования в пробирках Plasmolifting ТМ. В ходе исследования доказаны регенерационные свойства ОТП в виде снижения степени воспаления, уменьшения количества воспалительно-клеточных инфильтратов и воспалительных клеток в очаге воспаления тканей десны [123].

В медицинской практике применение ОТП не ограничивается лишь стоматологией и челюстно-лицевой хирургией.

Многочисленные исследования, направленные на изучение эффективности использования ОТП в сердечно-сосудистой хирургии, доказали её положительное влияние... у пациентов после кардиохирургических операций [155, 258].

Реинфузия аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы улучшает гемостаз после искусственного кровообращения и может позволить снизить кровопотерю [174, 180], проводить операцию без переливания гомологичной крови [146, 184, 246], а также купировать ряд гематологических нарушений [156, 229].

Использование фибриновых герметиков улучшает исходы хирургических вмешательств, ускоряет гемостаз, снижает кровопотери и число осложнений [164]. В США всех доноров плазмы тщательно отбирают, а образцы плазмы перед обработкой проверяют на инфицирование вирусами. В результате тщательно контролируемого и мониторируемого исследования не выявлено ни одного подтвержденного случая передачи вируса, связанного с использованием фибриновых герметиков [205].

В сравнительном исследовании различных биологических клеев экспериментальной модели хирургического кровотечения у крыс оказался более эффективным клей-герметик на основе ОТП с более высоким содержанием фибриногена [168].

Результаты клинических исследований в абдоминальной хирургии подтвердили эффективность клея с высоким содержанием фибрина при пластике по Лихтенштейну у пациентов с коагулопатиями на фоне заболеваний печени, а также длительно получавших антикоагулянты [22].

Ряд авторов [169] определили, что концентрация тромбоцитов в ОТП коррелировала с количеством тромбоцитов в цельной крови донора. Однако какой-либо статистически значимой корреляции между количеством тромбоцитов в ОТП и в цельной крови донора выявлено не было.

Было обнаружено значимое, но не имеющее клинического значения, влияние пола обследуемых на концентрацию тромбоцитов. Влияние возраста обнаружено не было.

Проведенное лечение 18 больных с трофическими язвами на нижних конечностях ишемического характера с использованием тромбоцитарных факторов роста методом обкалывания ОТП на более глубокие слои тканей, а

также в виде белково-тромбоцитарного покрытия для непосредственного аппликационного воздействия на поверхностные слои язвы показало высокую эффективность предложенной методики. Сроки лечения с применением ОТП составляли 6-8 недель в отличие от традиционного лечения [94].

Новые возможности в лечении пациентов с незаживающими язвами диабетической стопы аутологичным обогащенным тромбоцитами гелем позволяют управлять процессом заживления, чтобы избежать потери конечности [149]. Аналогичный лечебный эффект установили авторы [191] в экспериментальной модели диабетической стопы на мышах с использованием лиофилизированной ОТП.

П.А. Попов с соавт. (2014) успешно применяли ОТП с высоким содержанием фибрина и факторов роста, которые позволяли ускорить заживление заведомо инфицированных ран в лечении осложнений после операций на органах брюшной полости, предупредить воспалительные реакции у плановых пациентов, сократить сроки лечения и период восстановления.

Полученные результаты экспериментального гистологического исследования структурно-функциональной организации при заживлении асептических ран мягких тканей на фоне применения ОТП показали, что данный метод лечения стимулирует процессы коллагенизации, эпидермизации, васкуляризации, происходит более быстрое формирование рубца [1, 6, 122, 228]. Ряд авторов все же полагают, что клиническая значимость ОТП при лечении хронических смешанных ран во многом дискутабельна, так как полученные результаты работ основаны на небольшом количестве материала и часто сомнительны [156].

В практике успешно применяют ОТП при хирургических и консервативных видах лечения воспалительных заболеваний суставов [217].

Положительное влияние внутрисуставного введения тромбоцитарного геля на искусственно созданной модели остеоартроза коленного сустава у крыс [196], а также использование ОТП в виде основного и дополнительного методов (после

хирургического вмешательства) в лечении травм мягких тканей опорно-двигательного аппарата (надрыв связок, мышц, сухожилий, тендопатий) подвергается сомнению [230].

По мнению Л. Ю. Широковой с соавт. (2012) наблюдаются достоверные улучшения функционального состояния коленных суставов при локальном применении ОТП у пациентов гонартрозом с начальными проявлениями остеоартроза. При типичном гонартрозе II-III стадий ОТП оказывает кратковременное положительное влияние лишь в первый месяц наблюдений, тогда как при тяжелом гонартрозе, осложненном синовитом, лечение неэффективно.

Интраартикулярное введение ОТП в экспериментальной модели дефекта суставной поверхности коленного сустава на кроликах – «оказывает стимулирующее влияние на регенерацию гиалинового хряща, улучшая как качественные, так и количественные его характеристики» [143], что согласуется с результатами других авторов [226].

Особый интерес приобретает вопрос использования конечных продуктов ОТП в эстетической пластической хирургии [213, 249].

Имеются публикации об использовании ОТП в оториноларингологии для стимуляции регенерации барабанной перепонки при маленьких дефектах и после тимпаноластики [126]. Использование ОТП для герметизации пространства вокруг протеза при поршневой стапедопластике уменьшает риск развития сенсоневральной тугоухости по сравнению с использованием жировой клетчатки или свободным положением протеза. Вместе с тем уменьшается вероятность появления и интенсивность ушного шума после поршневой стапедопластики [118].

На основе проведенных исследований пациентов с хроническим гнойным средним отитом с применением ОТП при одновременном проведении saniрующей операции и тимпаноластики в качестве опоры для неотимпанального трансплантата отмечалось более быстрое заживление послеоперационной полости, восстановление слуха [44], а также применение ОТП

предупреждает возникновение осложнений таких как: перфораций, атрофических изменений барабанной перепонки и развитие рубцов во вновь сформированной барабанной полости [116].

В результате экспериментального изучения функционального состояния звукопроводящей системы среднего уха и морфологических изменений в барабанной полости после заполнения ее ОТП у 6 свиней – «определена сохранность вентиляционной функции слуховой трубы, полная элиминация сгустка из барабанной полости, без образования рубцов и спаек» [115].

Облитерация лобной пазухи с помощью трансплантата большеберцовой кости и введение ОТП после промывания и кюретажа пазухи может быть эффективным методом лечения хронического остеомиелита лобной пазухи [193].

Использование фибринового клея более эффективно, чем тампонада полости носа гемостатической губкой, а также применение химической и диатермокоагуляции у пациентов с носовым кровотечением [251].

Однако при применении ОТП после эндоназальных эндоскопических хирургических вмешательств никакого благоприятного влияния не выявлено, исследование было прекращено досрочно [237].

Выполненные у 257 пациентов ринопластические и септопластические операции с использованием белково-тромбоцитарных свертков из обогащенной тромбоцитами плазмы показали их существенное преимущество над другими покровными материалами [9].

Местное применение ОТП после тонзиллэктомии позволяет существенно снизить вероятность послеоперационного кровотечения, уменьшает интенсивность болевых ощущений в глотке, а также снижает бактериальную обсемененность раневой поверхности в глотке, ускоряя процесс регенерации тканей [144, 148].

Таким образом, ОТП является новой биотехнологией в клинической практике.

Учитывая многофакторный характер патогенеза хронического атрофического фарингита, а также наличие воспалительно-дистрофических

изменений слизистой оболочки задней стенки глотки, мы направили свои усилия на разработку метода лечения, обладающего пролонгированным терапевтическим действием, эффективность которого оценивали по параметрам основных функциональных тестов.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

За период с 2011 по 2016 гг. на базе ЛОР-клиники Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения Краевой клинической больницы Красноярск (главный врач – Е.В. Корчагин) и Дорожной клинической больницы на ст. Красноярск (директор – Г.Э. Карапетян) было проведено обследование и лечение 180 больных с дистрофическими изменениями слизистой оболочки задней стенки глотки, из них 108 (60%) женщин и 72 (40%) мужчины, трудоспособного возраста, также здоровые 30 человек. Отбор больных осуществлялся на амбулаторном приеме в ЛОР-кабинетах поликлиник, после их письменного информированного согласия на проводимое обследование и лечение. Получено разрешение на проведение данной исследовательской работы на комиссии этического комитета КрасГМУ.

В ходе рандомизированного, протективного, открытого, простого, сравнительного клинко-инструментального исследования 180 обследуемых, 140 (77,8%) из них проживали в Красноярском крае, имели сельскохозяйственные профессии (колхозники, трактористы, доярки и другие), тогда как 40 (22,2%) больных были городскими жителями.

Критерии включения: 1) взрослые от 18 до 65 лет, обоего пола с верифицированным диагнозом ХАФ. Пациентов с ХАФ распределяли в зависимости от степени дистрофии глотки на подгруппы согласно классификации В.Ф. Антонива с соавт. 1999 г. Так, I степень дистрофии устанавливалась на основании клинической картины: жалоб на сухость, першение, ощущение инородного тела, болезненность при глотании слюны. После своевременно проведенного лечения симптомы исчезали. II степень дистрофии характеризовалась местными изменениями слизистой оболочки глотки, к субъективной симптоматике присоединялось функциональное нарушение нервной системы (невроз), которое иногда приводило к развитию канцерофобии. У больного появлялось ощущение инородного тела в глотке, которое не исчезало.

При III степени дистрофии у больных выявлялась стойкая канцерофобия, когда традиционное лечение у врача-оториноларинголога не давало эффекта, а требовалась помощь психотерапевта и психоневролога; 2) проживание пациентов на территории г. Красноярска и Красноярского края; 3) наличие информированного согласия на участие в исследовании, обработку персонализированных данных; 4) способность выполнять процедуры протокола исследования.

Критерии исключения: беременность и кормление грудью у женщин, наличие психических заболеваний, повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость раствора новокаина 2 %-го, гепарина, алкоголизм и наркомания в настоящее время либо в анамнезе, ВИЧ инфицирование, системные заболевания крови и соединительной ткани, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны больного, а также наличие распространенных атрофических форм (ринофарингит, фаринголарингит); а также лица до 18 лет и лица с ограниченными умственными способностями.

Под нашим наблюдением находились 39 (21,7%) пациентов в возрасте от 31 до 40 лет, 35 (19,4%) – в возрасте от 41 до 50 лет, 59 (32,8%) – в возрасте от 51 до 60 лет, а также 47 (26,1%) – старше 60 лет. Во всех возрастных группах преобладали лица женского пола – 108 (60%). В возрастной группе от 51 до 60 лет выявлено наибольшее число лиц женского пола – 34 (31,5%) (Рисунок 2).

У 37 (20,5%) пациентов в возрасте от 31 до 40 лет выявлена I степень дистрофии слизистой оболочки задней стенки глотки, II степень дистрофии встречалась только у 2 (1,1%) больных, тогда как пациентов с III степенью в этой возрастной группе не было. У больных в возрастной группе от 51 до 60 лет I степень дистрофии зарегистрирована лишь у 6 (3,3%) больных, а II-III степень – у 53 (29,4%) пациентов (Таблица 2).

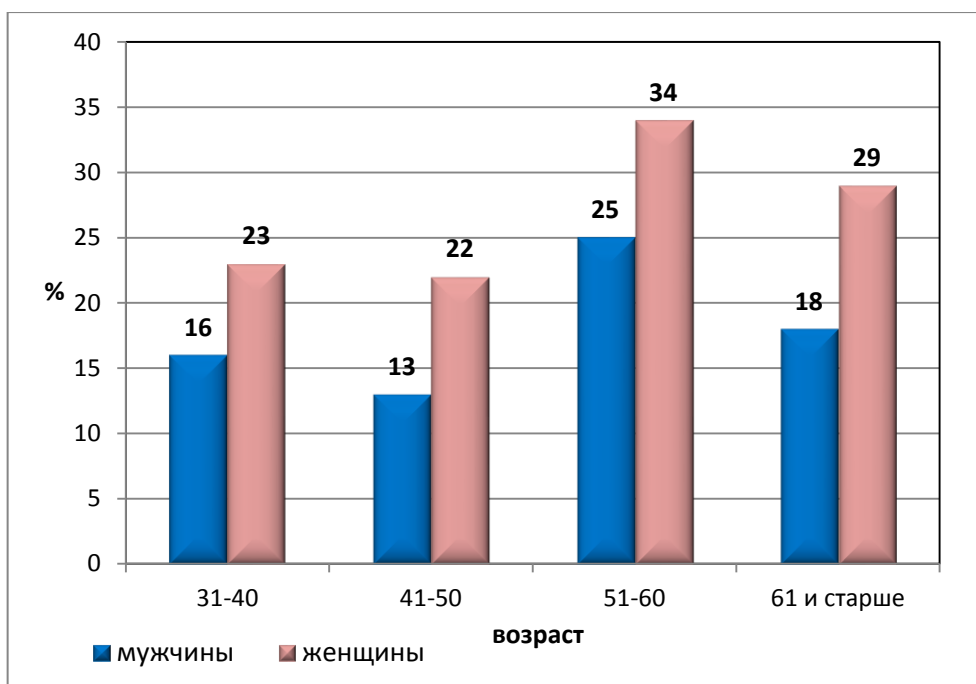


Рисунок 2– Распределение больных по возрасту и полу

У лиц старше 61 года I степень дистрофии слизистой оболочки глотки не встречалась, а чаще выявлялась III степень дистрофии – у 30 (16,7%) пациентов (Таблица 1). Выраженность дистрофических процессов в слизистой оболочке задней стенки глотки нарастала с увеличением возраста пациентов. В городе Красноярске имеются заводы по производству алюминия, медпрепаратов, и как результат, трудно избежать вдыхания вредных химических соединений.

На распространенность и манифестацию патологического процесса при II, III степени дистрофии глотки у пациентов сельской местности (66,7 %), которые имели сельскохозяйственные профессии, влияли климато-географические условия среды обитания – проживание в умеренном и холодном климатических поясах Сибири, что согласуется с литературными данными [55], а также профессиональные особенности труда. В весенний и летний периоды полевых работ работники сельского хозяйства подвергаются интенсивному воздействию неблагоприятного микроклимата и запыленности воздуха. В составе пыли, кроме частиц почвы и растений, нередко встречаются удобрения и ядохимикаты. Кроме того, неблагоприятным фактором являлся повышенный темп выполнения работ, провоцирующий нервно-эмоциональное напряжение. При работе в холодный

период года (вывоз на поля удобрений, ремонт техники и др.) на механизаторов оказывают воздействие низкие температуры воздуха. Операции по уходу за животными зачастую выполняются в условиях неблагоприятного микроклимата, постоянного загрязнения воздушной среды газообразными продуктами (аммиак, сероводород, углекислый газ, минеральная и органическая пыль, микробы, грибы).

У 74/180 (41,1%) пациентов с I, II, III степенью дистрофии имелись вредные привычки, чаще это были курильщики со стажем курения от 5 до 20 лет и более. Сочетание вредных привычек и производственных вредностей значительно усиливало отрицательное влияние каждого из этих факторов на здоровье человека, а также на состояние верхних дыхательных путей, что мы наблюдали у 41 (45,5 %) пациента.

Таблица 1 – Возрастной и половой состав пациентов с дистрофией слизистой оболочки глотки

Группа Степень дистрофии	П О Л	Возраст в годах												Абс.число	%
		31-40			41-50			51-60			61 и старше				
		Степень дистрофии													
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III		
Наблюдения	М	6	2	-	5		-	0	7	3	-	5	7	90	50
	Ж	11	-	-	5	3	3	3	7	6	-	6	11		
Сравнения	М	8	-	-	4	4	-	1	6	8	-	2	4	90	50
	Ж	12	-	-	3	5	3	2	9	7	-	4	8		
Всего		37	2	-	17	12	6	6	29	24	-	17	30	180	100

При обследовании нами учитывались объективные признаки хронического атрофического фарингита (состояние слизистой оболочки задней стенки глотки, ее цвет, влажность или сухость, наличие слизи или корочек на поверхности глотки), а также субъективные признаки (сухость и першение, жжение и боль, ощущение инородного тела в горле, сухой кашель, образование вязкой мокроты, а также признаки невроза и канцерофобии).

Помимо эндоскопии ЛОР-органов (передняя и задняя риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия, отоскопия) проводилась по показаниям КТ околоносовых пазух для выявления патологии верхних дыхательных путей. Диагностика ХАФ основывалась на целенаправленном анализе жалоб, анамнестических сведений течения заболевания, анализе эффективности проведенной ранее терапии, анамнезе жизни, выявленной сопутствующей хронической патологии и лекарственной непереносимости. Учитывая, что развитие вторичных хронических атрофических фарингитов возможно вследствие ряда патологических состояний и процессов внутренних органов, использовались результаты клинического и функционального исследования, проводимого другими специалистами (гастроэнтерологом, эндокринологом, невропатологом и т.д.) по показаниям.

При I степени поражения наблюдается только местная симптоматика, больной предъявляет жалобы на сухость, першение, ощущение инородного тела, лёгкую болезненность при глотании слюны. После своевременно проведённого лечения симптомы исчезают.

II степень характеризуется местными изменениями слизистой оболочки глотки, к субъективной симптоматике присоединяется функциональное нарушение нервной системы (невроз), которое иногда приводит к развитию канцерофобии. У больного появляется ощущение инородного тела в глотке, которое не исчезает.

При III степени дистрофии у больных выявляется стойкая канцерофобия, когда традиционное лечение у врача-оториноларинголога не даёт эффекта, а требуется помощь психотерапевта и психоневролога.

Для выполнения поставленных задач исследования все обследуемые были разделены на группы наблюдения и сравнения, в каждой по 90 человек. В каждой обследуемой группе выделили подгруппы с I, II, III степенью дистрофии, включающие по 30 больных.

У пациента проводили забор венозной крови из локтевой вены в объеме 9 мл. Аутокровь помещали в пробирку с гепарином натрия и сепарационным гелем и проводили центрифугирование пробирки с содержимым в режиме 3200об/мин в течение 5 минут. При центрифугировании аутокровь разделялась на ОТП в верхней части и осадок в нижней части пробирки. В верхней части пробирки происходило концентрирование тромбоцитов, а в нижней её части – эритроцитов и лейкоцитов. Затем дополнительно проводили автоматизированный подсчет форменных элементов: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в 1 мл аутокрови в сравнении с 1 мл ОТП.

Таблица 2 – Морфологические параметры ОТП и аутокрови в группе наблюдения

Группа наблюдения (n=90)		Количество эритроцитов	Количество лейкоцитов	Количество тромбоцитов
1 мл аутокрови (до центрифугирования)	1	$4,36 \pm 0,7$	$7,6 \pm 2,6$	188 ± 42
1 мл аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами	2	$0,05 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,2$	454 ± 167
		$P1-2 < 0,001$	$P1-2 < 0,001$	$P1-2 < 0,001$

(различия достоверны при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента)

Анализируя полученные морфологические параметры ОТП и аутокрови пациентов в группе наблюдения, следует отметить, что в результате центрифугирования количество тромбоцитов в ОТП достоверно увеличилось в 3 раза ($p < 0,001$), а также визуализируются следы эритроцитов и лейкоцитов (Таблица 2).

В группе наблюдения пациенты получали лечение обогащенной тромбоцитами плазмой. После предварительной аппликационной анестезии раствором лидокаина 2 %-м, ОТП вводили под слизистую оболочку задней стенки глотки с помощью инсулинового шприца в область каждого бокового валика по одной инъекции 0,2-0,3 мл, а в каждую верхнюю и нижнюю части глотки – по две инъекции 0,2-0,3мл, общий объем вводимой ОТП до 2мл. Инъекции проводились один раз в день в утренние часы, с перерывом в четыре-шесть дней. Перерыв в четыре-шесть дней установлен с целью полного исчезновения всех возможных реактивных явлений слизистой оболочки задней стенки глотки, а также для осуществления фаз регенерации слизистой оболочки задней стенки глотки после инъекционного введения ОТП. Таким образом, курс лечения состоял из 6 процедур.

В группе сравнения 90 пациентов получали лечение инъекциями раствора новокаина 2 %-м в объеме 2 мл по аналогичной схеме ОТП в группе сравнения.

Пациентам было разъяснено о терапевтических эффектах и возможном побочном действии раствора новокаина 2 %-го. Было получено добровольное согласие на применение ОТП, а также взятие прицельной микробиопсии слизистой оболочки задней стенки глотки для гистологического исследования.

Обследование пациентов (характеристика жалоб, данные фарингоскопии, функциональные, лабораторные методы исследования) проводилось до начала терапии и через 1, 3, 6, 12 месяцев. Полученные данные фиксировались в разработанных нами картах развернутой программы обследований. Объем различных видов обследования представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Объем проведенных исследований

Методы исследования	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Сбор жалоб и анамнеза	180	180	180	165	149
Клиническое обследование	180	180	180	165	149
Клинический анализ крови	180	180	180	165	149
Цитологическое исследование	180	180	180	165	149
Флоуметрия	180	180	180	165	149
Люминесцентная фарингоскопия	180	180	180	165	149
Морфометрическое исследование слизистой оболочки задней стенки глотки	60	60	60	60	59

2.2. Методы исследования

Для однородного распределения больных по группам и объективизации состояния учитывали данные клинического и лабораторного обследований.

В работе были использованы следующие методы исследования:

1. клинический;
2. лабораторный;
3. функциональный;
4. морфологический;
5. медико-статистический.

Клиническое обследование включало традиционный осмотр ЛОР-органов:

А. Передняя риноскопия: с помощью осветителя, носового зеркала, при необходимости после анемизации оценивали состояние слизистой оболочки полости носа – отечная, атрофичная, гиперемированная, бледная, синюшная, с пятнами Воячека, влажная или сухая, наличие кровоизлияний), величину носовых раковин, состояние перегородки носа, наличие и характер отделяемого. При осмотре полости носа определяли консистенцию, форму, подвижность,

локализацию патологических образований слизистой оболочки полости носа. Осматривали средний носовой ход, в который открываются естественные отверстия верхнечелюстной, лобной пазухи, передние клетки решетчатого лабиринта.

Б. Задняя риноскопия: с помощью носоглоточного зеркала проводили осмотр сошника, хоан, глоточной миндалины, задние концы средних и нижних носовых раковин. На боковых стенках определяли глоточные устья слуховых труб.

В. Мезофарингоскопия: оценивали возможность произвольного открытия рта, а также состояние слизистой оболочки полости рта, состояние зубов, устья выводящих протоков слюнных желез. Оценивали симметричность зева, цвет, влажность слизистой оболочки, состояние нёбных миндалин, подвижность нёбной занавески. Обращали внимание на присутствие лимфоидной ткани на её задней стенке, цвет, влажность, сосудистый рисунок, наличие слизи и корочек слизистой оболочки задней стенки глотки, а также выраженность боковых лимфоидных глоточных валиков.

Г. Непрямая ларингоскопия: проводили с помощью гортанного зеркала. Гортань осматривали при спокойном дыхании, вдохе и при фонации звука «и». Последовательно осматривали состояние слизистой оболочки гортани (цвет, влажность, наличие корочек и патологического отделяемого, «+» ткани), оценивали свободный край надгортанника, гортанную и язычную поверхности надгортанника, язычно-надгортанную складку, корень языка, грушевидные карманы, область черпаловидных хрящей, голосовые складки и складки преддверия, переднюю комиссуру, межчерпаловидное пространство и подголосовое пространство, а также определяли симметричность гортани, форму голосовой щели, подвижность структур гортани.

Д. Отоскопия: на первом этапе производили осмотр и пальпацию ушной раковины, наружного отверстия слухового прохода, заушной области и лимфатических узлов. При отоскопии оценивали состояние кожи наружного слухового прохода (сужение, воспаление, характер отделяемого, наличие экзостозов, остеом, полипов). При осмотре барабанной перепонки отмечали цвет,

выраженность опознавательных пунктов, наличие перфораций, рубцов, втяжений, полипов, грануляций и холестеатомы. При наличии перфорации определяли ее размеры, расположение, форму, локализацию по квадрантам.

2. Лабораторный метод исследования оценивался по следующим параметрам: показатели развернутого анализа крови (количество гемоглобина, количество эритроцитов, количество лейкоцитов лейкограммы, СОЭ);

3. Функциональные методы включали: лазерная доплеровская флоуметрия (аппарат BLF 21 с использованием эндоскопического датчика), люминесцентная фарингоскопия слизистой оболочки задней стенки глотки.

4. Морфологические методы включали: цитологическая оценка материала, взятого со слизистой оболочки задней стенки глотки, и морфометрическое исследование биологического материала слизистой оболочки задней стенки глотки.

Для микроскопического исследования мазки, взятые со слизистой оболочки задней стенки глотки, окрашивали по Папенгейму [42, 100]. Взятие биологического материала со слизистой оболочки задней стенки глотки проводили с помощью предложенного нами устройства (рисунок 3). Получен патент РФ на полезную модель № 51477 от 27.02.2006 г., МПК А61В 10/00. Материал помещали на предметное стекло и после просушивания 1-2 минуты при комнатной температуре окрашивали по Романовскому-Гимза. Микроскопия проводилась в 10 полях зрения (объектив Х90, окуляр Х7) с последующим подсчетом в одном поле среднего количества нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и эпителиальных клеток. Подсчет производили на 100 клеток.

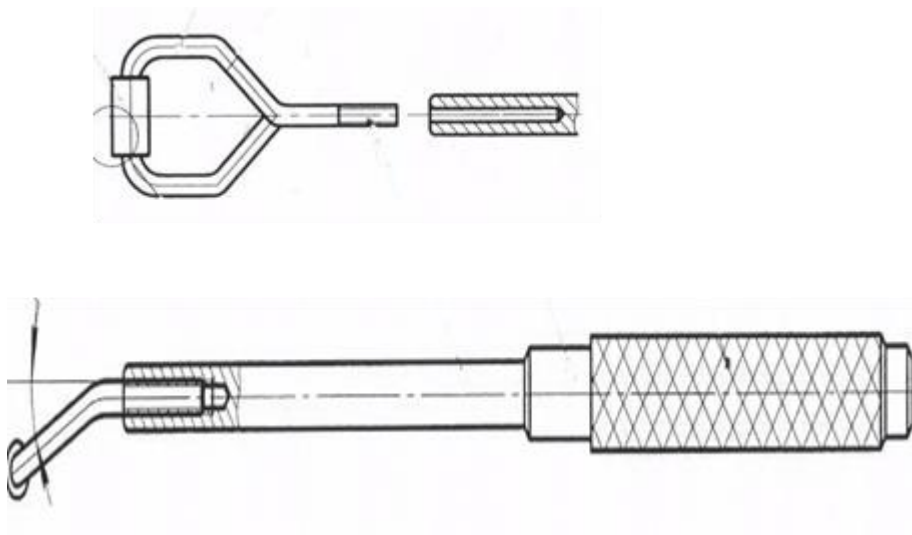


Рисунок 3 – Устройство для взятия биологического материала слизистой оболочки глотки

Для оценки состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки задней стенки глотки нами использовалась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) на аппарате «Transonic Systems Inc. BLF 21» (США). Данный метод обладает большой диагностической чувствительностью, неинвазивен, мобилен, позволяет уточнить стадии ишемии и компенсаторные возможности микроциркуляции тканей. В изученной литературе мы встречали единичные работы по применению данного метода при исследовании слизистой оболочки задней стенки глотки [11].

Монохроматическое лазерное излучение подается на исследуемый участок по световоду, происходит изменение частоты излучения лазерного луча при прохождении его через поток эритроцитов. Сдвиг частот, в соответствии с доплеровским эффектом, измеряется в относительных величинах – миллилитры в минуту / на 100 граммов ткани.

Регистрацию показателей ЛДФ осуществляли путем считывания информации с цифрового дисплея прибора или через аналоговый выход на самописец и через интерфейс на IBM-совместимый компьютер с помощью программ FLOWTRACE Software и WinDaq Playbac, которые позволяют просматривать данные потока крови на экране компьютера и обрабатывать их. Полученные нами результаты мы сравнивали с данными ЛДФ здоровых, пациентов групп наблюдения и сравнения

по абсолютной величине микроциркуляции, определенной в динамике лечения через 1, 3, 6, 12 месяцев.

Для оценки сорбционной активности на слизистую оболочку задней стенки глотки наносился гель люминесцентного препарата – динатриевая соль флюоресцеина (флюоренат). Препарат нетоксичен, широко применяется в медицине, пригоден как для внутривенного введения, так и энтерально [113].

Для выяснения характера всасывания слизистой оболочки задней стенки глотки при атрофическом фарингите гель флюорената, приготовленный по авторской методике [51], наносили с помощью устройства для взятия биологического материала со слизистой оболочки глотки, разработанного на кафедре (патент РФ на полезную модель № 51477, 27.02.2006 г., МПК А61В 10/00).

Собственную люминесценцию слизистой оболочки задней стенки глотки исследовали при помощи установки, состоящей из гелий-кадмиевого лазера ЛГ-70 с длиной волны 442 нм, снабженного интерференционным светофильтром и телеустановкой ПТУ-50. Люминесценцию фиксировали визуально и на видеопленку. Оценку проводили по длительности и интенсивности свечения:

(++) выраженная люминесценция наблюдалась без светофильтра,

(+) слабая люминесценция наблюдалась неотчетливо визуально, но отчетливо через интерференционный светофильтр.

Морфологическое обследование проведено в исследуемых группах по 10 человек в каждой. Взятие материала на гистологическое исследование проводилось после предварительной аппликационной анестезии раствором лидокаина 10%-м с помощью разработанного нами устройства для микробиопсии (патент РФ на полезную модель № 51477 от 20.11.2010 г., МПК А61В 10/02), (Рисунок 4).

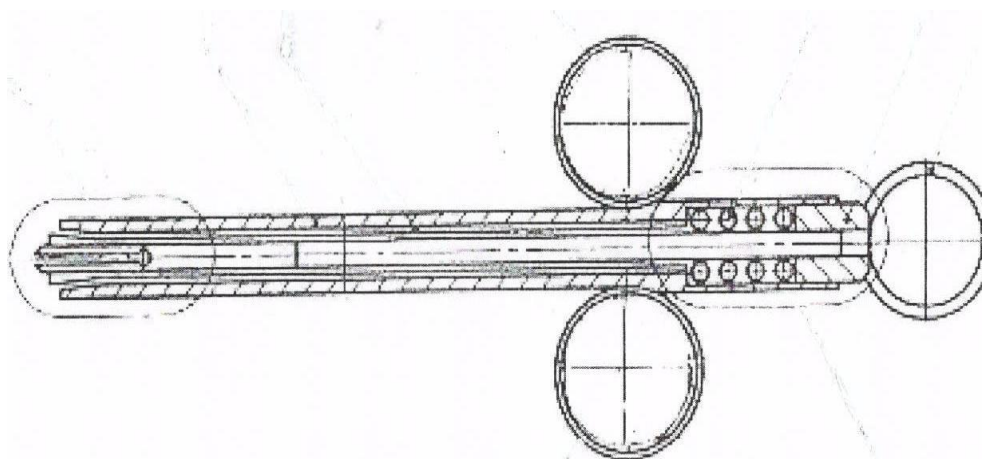


Рисунок 4 – Устройство для взятия микробиопсии слизистой оболочки задней стенки глотки

Материал фиксировали в забуференном растворе нейтрального формалина 10%-м и обрабатывали по общепринятой методике. Парафиновые срезы стандартной толщины ($5,0 \text{ мкм}^2$) окрашивались гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван-Гизон.

Микроскопическое исследование материала и фотографирование проводили с применением светового микроскопа «Leica Microsystems DMLB» (Германия) (объективы X4, X10, X40, окуляры X10) с цифровой фотокамерой Leica Microsystems AG/DC 300 v.2.0.

Фотографирование выполнялось при увеличениях микроскопа X40, X100. Дальнейший анализ проводили с применением программного обеспечения Image Tool UTHSCSA v. 3.0 для среды Windows.

Каждый из исследуемых показателей определяли в двух полях зрения при увеличении X40, при увеличении X100. Поле зрения при увеличении микроскопа X40 составляло $1724683,89 \text{ мкм}^2$, при увеличении микроскопа x100 - $244308,76 \text{ мкм}^2$. В спектр оцениваемых морфометрических параметров были включены высота эпителиального пласта при увеличении микроскопа X40, количество сосудов в поле зрения при увеличении микроскопа X100, инфильтрация подслизистого слоя при увеличении микроскопа X100.

По результатам проведенных исследований в пакете электронных таблиц MS Excel 7,0 была сформирована база данных, на основе которой с помощью программы Statistica 8,0 производился статистический анализ.

Нормальность распределения исследуемых показателей оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса при уровне значимости 0,05. При обработке количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, вычислялись медиана (Me) и интерквартильный интервал (Q_{25} —нижний процентиль, Q_{75} —верхний процентиль). Статистическая значимость различий в независимых группах определялась с помощью непараметрических критериев (U) Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса. Также в ходе анализа результатов наблюдения вычислялись числовые характеристики вариационного ряда: среднее значение (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибка среднего значения (m). Оценка значимости различий двух средних или относительных величин производилась по показателю t-критерия Стьюдента.

Сравнение зависимых (связанных) групп проводили по непараметрическому критерию Вилкоксона (T), поскольку метод рангового дисперсионного анализа Фридмана для трех и более групп при расчетах выдавал уровень значимости при $p < 0,05$.

Для исследования силы взаимосвязей количественных показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену.

Сравнение качественных признаков осуществлялось с помощью критерия χ^2 -квадрат и точного критерия Фишера для выборок с небольшим количеством вариантов. Значимыми считались отличия при доверительной вероятности $P \geq 95\%$ (5% уровень значимости). Вычисляли диагностическую: чувствительность, специфичность, точность.

Диагностическая чувствительность — это отношение числа больных с правильно установленным диагнозом к общему числу больных с данной нозологической формой.

Диагностическая специфичность – это отношение числа больных, у которых при использовании оцениваемого метода диагноз опровергнут, что в последующем подтверждено комплексом клинико-лабораторных критериев, к общему числу больных с неподтвержденным диагнозом.

Диагностическая эффективность (точность) – доля правильных результатов оцениваемого метода в общем их количестве.

Результаты статистической обработки представлены в таблицах, а также использованы в рисунках.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-морфофункциональные изменения слизистой оболочки задней стенки глотки у больных до лечения

Для определения выраженности дистрофического процесса слизистой оболочки задней стенки глотки нами была проведена сравнительная оценка клинико-фарингоскопических, функциональных показателей и морфологической картины больных до лечения.

Основными жалобами, независимо от выраженности дистрофии слизистой оболочки глотки, до начала лечения были дискомфорт в горле за счет сухости и першения, жжения, болей в горле. Жжение и боль в горле беспокоили 24 (40%) больных при дистрофии I степени и 14 (23,3%) больных при дистрофии II степени. При III степени дистрофии этих жалоб больные не предъявляли, что свидетельствует о снижении чувствительности слизистой оболочки глотки по мере усиления дистрофических процессов в ней.

Ощущение инородного тела, «комка» и «давления» в горле отмечено только у 17 (28,3%) больных при II степени и у 39 (65%) больных при III степени дистрофии, тогда как при I степени дистрофии данные жалобы не встречались. Наличие вязкой мокроты было констатировано у 24 (40%) больных при I степени дистрофии, у 14 (23,3%) - при II степени дистрофии и только у 6 (10%) больных при III степени дистрофии, что, по-видимому, связано с уменьшением количества функционирующих желез, вырабатывающих слизь в подслизистом слое слизистой оболочки глотки (Таблица 4).

Сухой кашель отмечали у 34 (56,7%) больных со II степенью дистрофии, а 50 (83,3%) больных жаловались чаще на сухой кашель - при III степени дистрофии слизистой оболочки глотки. Зачастую сухой, малопродуктивный кашель носит навязчивый и изнуряющий характер. Одновременно с локальными симптомами зарегистрированы общие симптомы со стороны поражения центральной нервной системы. Симптомы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, эмоциональная лабильность, повышенная утомляемость,

канцерофобия были выявлены нами у 25 (41,7%) больных со II степенью дистрофии и у 36 (60%) пациентов при III степени дистрофии. Это объясняется функциональными нарушениями со стороны центральной и вегетативной нервной системы, возникающими вследствие симптомов разной степени дискомфорта в глотке. Функциональные расстройства высшей нервной деятельности сводятся к нарушению соотношения «баланса» процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга в результате их перенапряжения под влиянием различных причин. Указанные симптомы были обусловлены не только функциональными нарушениями центральной нервной системы, но и отсутствием положительной динамики от проводимого ранее лечения хронического атрофического фарингита.

При мезофарингоскопии визуализированы сухость, истонченность слизистой оболочки задней стенки глотки у всех больных при I, II, III степени дистрофии (Таблица 5). С нарастанием степени дистрофии менялся цвет слизистой оболочки задней стенки глотки. Так, при I степени дистрофии на фоне отечной и гиперемизированной слизистой оболочки были видны поверхностно расположенные застойные сосуды у 30 (50%) больных.

Кроме того, у 35 (60%) больных со II степенью дистрофии слизистая оболочка задней стенки глотки была бледной, а у 40 (66,7%) больных при III степени она выглядела тусклой с синюшным оттенком.

Наличие вязкой слизи на слизистой оболочке задней стенки глотки чаще встречалось при I степени дистрофии – у 30 (50%) больных, тогда как при II степени дистрофии данный симптом встречался достоверно реже – у 18 (30%) больных ($p < 0,05$). При III степени дистрофии вязкая слизь констатирована у 9 (15%) больных ($p < 0,05$). Сухой секрет в виде корочек, как дифференциальный симптом хронического атрофического фарингита, был выявлен у 20 (33,3%) пациентов при III степени дистрофии.

**Таблица 4 – Распространенность жалоб больных при разной степени дистрофии глотки
(по автору В.Ф. Антонив, В.М. Аксёнов, Н.А. Лебедева, 1999 г.)**

Жалобы	I степень		II степень		III степень		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		
	1		2		3		
	Абс.	%	Абс.		Абс.	%	
Сухость и першение в горле	30	100	30	100	30	100	-
Жжение и боль в горле	12	40	7	23,3	0	-	P1-2<0,05
Ощущение инородного тела в горле, «комка», «давления»	0	-	8	26,7	19	63,3	P2-3<0,001
Сухой кашель	0	-	16	53,3	25	83,3	P2-3<0,001
Вязкая мокрота	12	40	7	23,3	3	10	P1-2<0,05 P2-3<0,05
Эмоциональная лабильность, повышенная утомляемость, канцерофобия	0	-	12	40	18	60	P2-3<0,05

Таблица 5 – Распространенность фарингоскопической картины больных от степени дистрофии

Состояние слизистой оболочки задней стенки глотки	I степень		II степень		III степень		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		
	1		2		3		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
-сухая	30	100	30	100	30	100	-
-отечная и гиперемированная с застойными сосудами	15	50	0	-	0	-	
-бледная, истонченная	0	-	18	60	0	-	
-тусклая с синюшным оттенком	0	0	0	0	20	66,6	
-покрыта слизью	15	50	9	30	5	16,7	P1-2<0,05 P1-3<0,001 P2-3<0,05
-корочки	0	-	0	-	10	33,3	

Полученные данные подтверждают наличие клинико-фарингоскопического комплекса, характерного для дистрофии глотки.

При хроническом атрофическом фарингите характер изменений слизистой оболочки задней стенки глотки зависит не только от возраста и пола, но и от наличия сопутствующих заболеваний. Взаимосвязь дистрофии глотки с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями представлена в таблице 6. На первом месте по частоте встречаемости среди сопутствующей патологии находятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, холецистит, дисбактериоз кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и другие), они выявлены у 156 (86,7%) больных. С увеличением степени дистрофии количество больных с патологией желудочно-кишечного тракта увеличивается. При I степени дистрофии желудочно-кишечная патология выявлена у 49 (81,7%) больных, при II степени – у 51 (85%) и при III степени – у 56 (93,3%) пациентов.

Второе место в сопряженности дистрофии глотки и сопутствующих заболеваний принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям, что отмечено у 104 (57,8%) больных, и хронической ЛОР-патологии (хронический тонзиллит, хронический синусит, искривление перегородки носа), что отмечено у 103 (57,2%) больных. Чем выраженнее дистрофические изменения слизистой оболочки задней стенки глотки, тем выше распространенность сердечно-сосудистых и хронических ЛОР-заболеваний у пациентов.

У больных с хроническим атрофическим фарингитом III степени дистрофии было сопряжение более чем с тремя сопутствующими патологиями.

Таблица 6 – Взаимосвязь дистрофии слизистой оболочки глотки с сопутствующими заболеваниями

Сопутствующие заболевания	I степень		II степень		III степень		Всего		Сравнение по группам
	1		2		3		4		
	n=30		n=30		n=30		n=90		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хронические желудочно-кишечные заболевания (гастрит, холецистит, дисбактериоз и др.), состояния после операции	24	80	25	83,3	28	93,3	77	85,5	P1-3<0,05
Остеохондроз шейного отдела позвоночника и распространённый	4	13,3	8	26,6	9	30	21	23,3	P1-3<0,05
Неврозоподобные заболевания	0	0	8	26,6	9	30	17	18,9	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3<0,001
Сердечно-сосудистые заболевания	7	23,3	19	63,3	25	83,3	51	56,7	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3<0,05
Эндокринные заболевания, а также состояния после операции на щитовидной железе	3	10	15	50	15	50	33	36,7	P1-2<0,001 P1-3<0,001
Хроническая бронхолёгочная патология (хронический бронхит и др.)	9	30	10	33,3	11	36,6	30	33,3	-
Хроническая ЛОР-патология (хронический: тонзиллит, синусит и др.)	15	50	18	60	18	60	51	56,7	-

Третье место заняли эндокринные заболевания (сахарный диабет, узловой и токсический зоб, аденома гипофиза), а также состояния после оперативных вмешательств на щитовидной железе, которые отмечены у 66 (36,7%) больных в общей выборке. При II, III степени дистрофии глотки частота встречаемости эндокринными заболеваниями была сопоставима и составляла 30 (50%) пациентов.

По мнению ряда авторов [115], тонзиллэктомия влияет на состояние слизистой оболочки глотки. Четверть пациентов из 180 обследуемых с дистрофией слизистой оболочки глотки имела в анамнезе тонзиллэктомию. У 8 (4,4%) из них дистрофия слизистой оболочки I степени констатирована через 5-10 лет после операции, дистрофия II степени у 12 (6,7%) пациентов возникала через 11-20 лет, и у 25 (13,9%) больных дистрофия III степени возникла через 20 и более лет после перенесенной тонзиллэктомии.

Таким образом, развитие дистрофических изменений слизистой оболочки глотки связано как с возрастным фактором, так не исключает влияния перенесенной тонзиллэктомии.

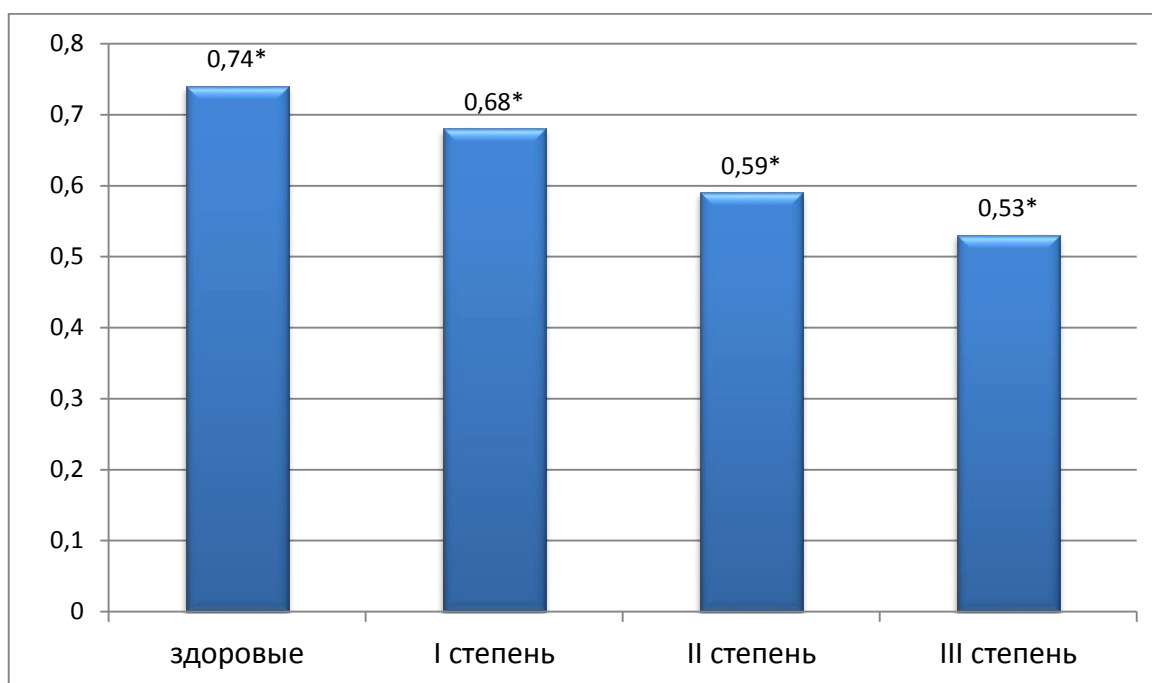


Рисунок 5 - Показатели микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки до лечения у больных с дистрофией глотки (ось Y мл в мин / на 100 гр. ткани)
(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента)

Для изучения изменений микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки при I, II, III степени дистрофии глотки использовали метод лазерной флоуметрии. Из приведенной диаграммы (Рисунок 5) видно, что высокие показатели микроциркуляции обнаружены при I степени дистрофии ($0,68 \pm 0,03$ мл/мин/100 гр. ткани) и достоверно на 8 – 14% ниже при II, III степени ($p < 0,001$). Для оценки сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки исследовали активность всасывания геля флюорената (Рисунок 6).

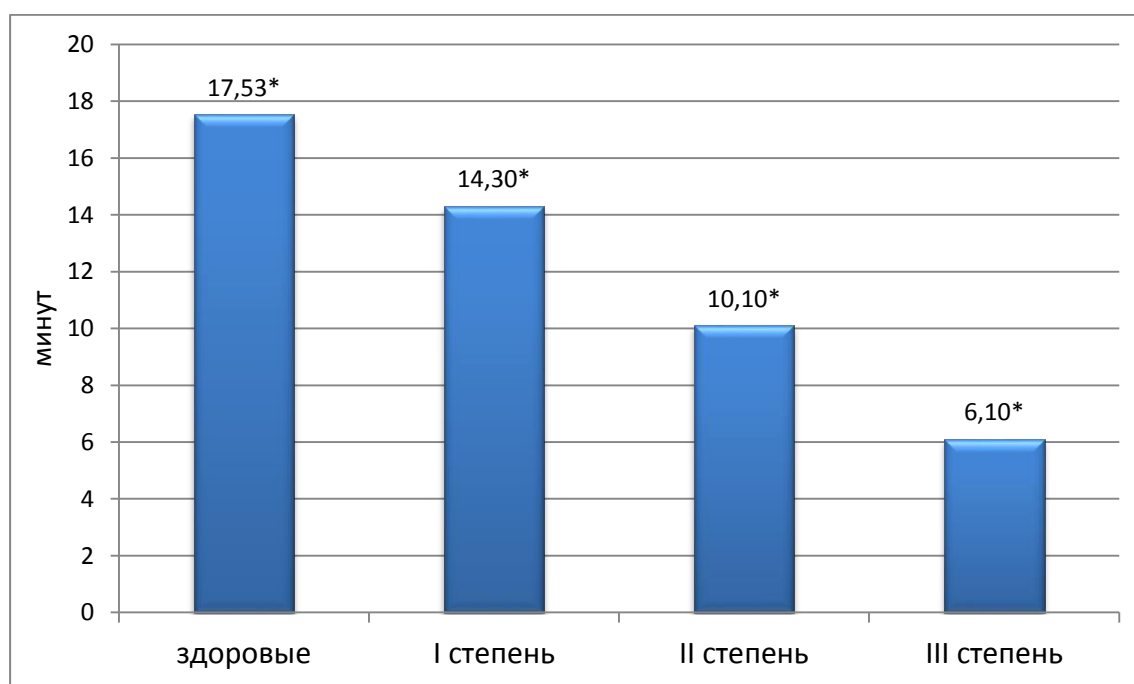


Рисунок 6 – Показатели сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки до лечения у больных с дистрофией глотки
(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента)

Максимальное время общего свечения ($14,30 \pm 0,88$ минут) было выявлено при I степени дистрофии. При нарастании дистрофических изменений в слизистой оболочке задней стенки глотки обнаружено достоверное уменьшение данного показателя при II степени дистрофии ($10,10 \pm 1,03$) минут и при III степени – ($6,10 \pm 1,32$) минут.

Цитологическое исследование мазков со слизистой оболочки задней стенки глотки показало, что максимальное количество эпителиальных клеток ($50,0 \pm 0,23$) абс. ч. и наименьшее количество лимфоцитов ($0,5 \pm 0,11$) абс. ч. было обнаружено при III степени дистрофии, тогда как при I степени удельный вес эпителиальных

клеток составил $(76,0 \pm 0,15)$ абс. ч., а количество лимфоцитов обнаружено $(2,0 \pm 0,11)$ абс. ч. ($p < 0,001$) (Рисунок 7).

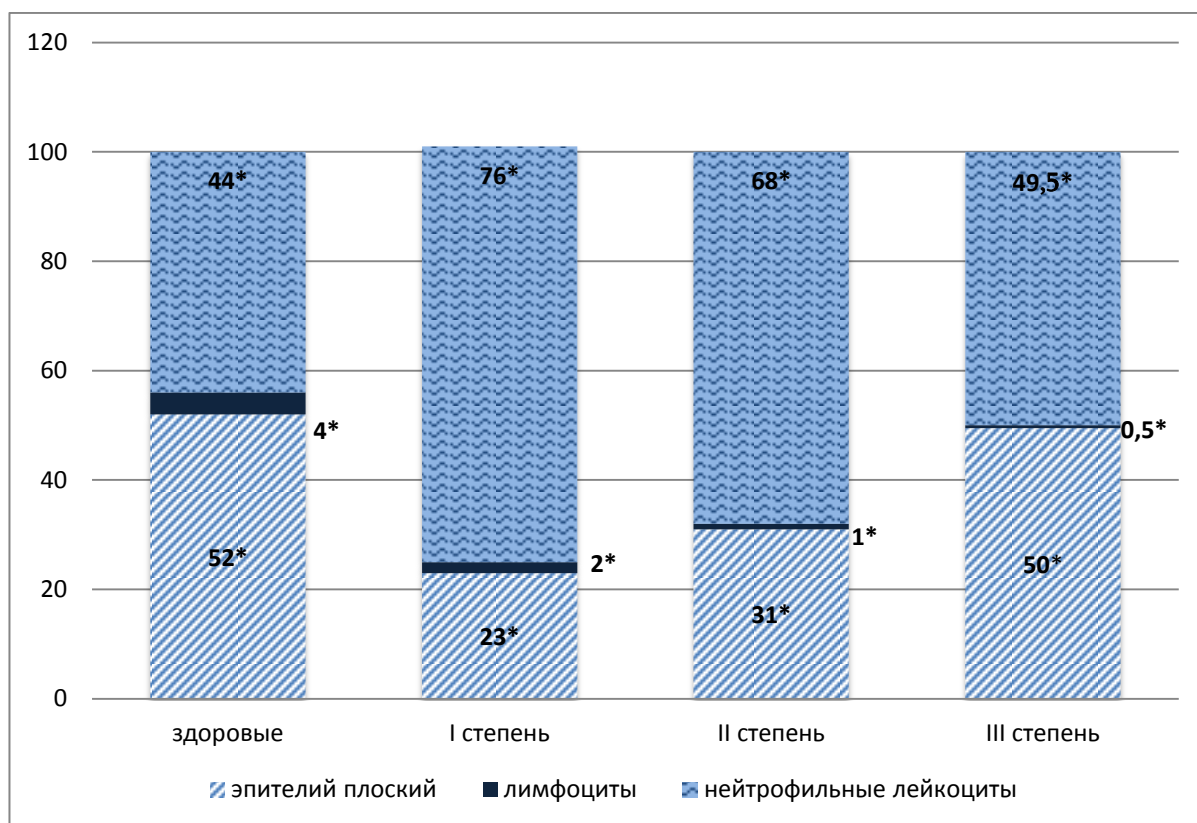


Рисунок 7 – Цитологическая картина больных при дистрофии глотки до лечения

(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента)

С целью определения выраженности дистрофического процесса слизистой оболочки задней стенки глотки было проведено морфометрическое исследование микробиоптата слизистой оболочки задней стенки глотки (Рисунок 8, 9, 10).

В результате исследования нами установлено, что при увеличении степени дистрофии истончался пласт многослойного плоского неороговевающего эпителия за счет уменьшения количества эпителиальных слоев при сохранении стратификации последних, а также наблюдались явления десквамации эпителиального слоя. Так, высота эпителия при I степени дистрофии составила $(31,25 \pm 0,29)$ мкм², а при II степени дистрофии – $(27,29 \pm 0,23)$ мкм² и при III степени – $(19,89 \pm 0,27)$ мкм² ($p < 0,001$). При этом нарастают дистрофические изменения самих эпителиоцитов, возникают явления вакуольной дистрофии с наличием вакуолей как в виде кольцевидного ободка (перинуклеарный отек), так

и виде крупной вакуоли, оттесняя ядро к периферии, которая принимает серповидную форму, вплоть до баллонизирующей дистрофии с выраженным отеком межклеточного вещества с резким уменьшением его количества, локально с полным исчезновением межклеточных мостиков. Дистрофические изменения эпителиоцитов достоверно выражены при III степени дистрофии.

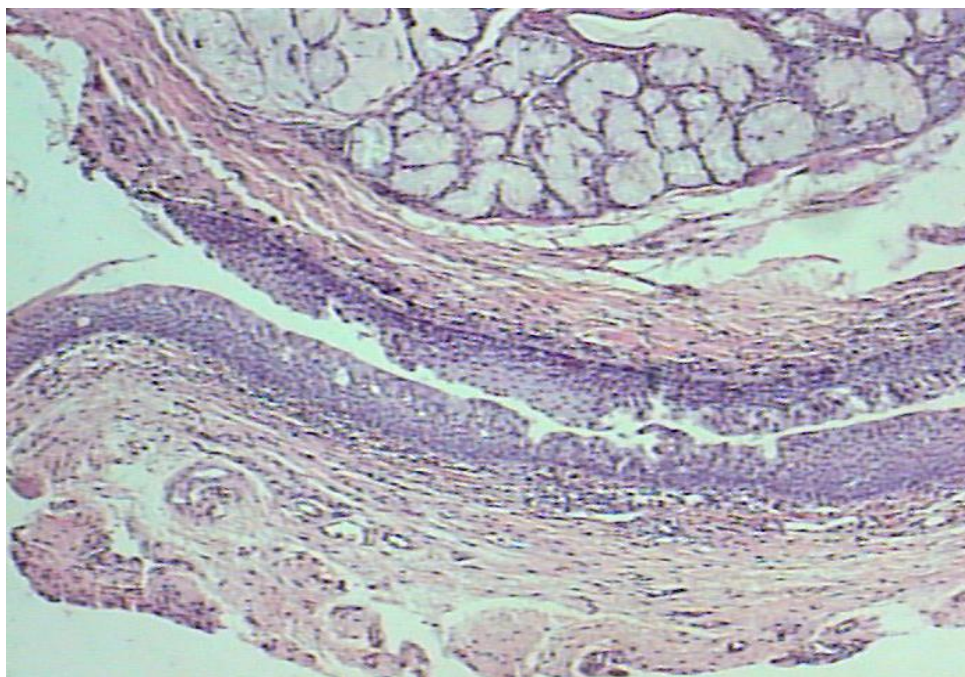


Рисунок 8 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки при I степени дистрофии

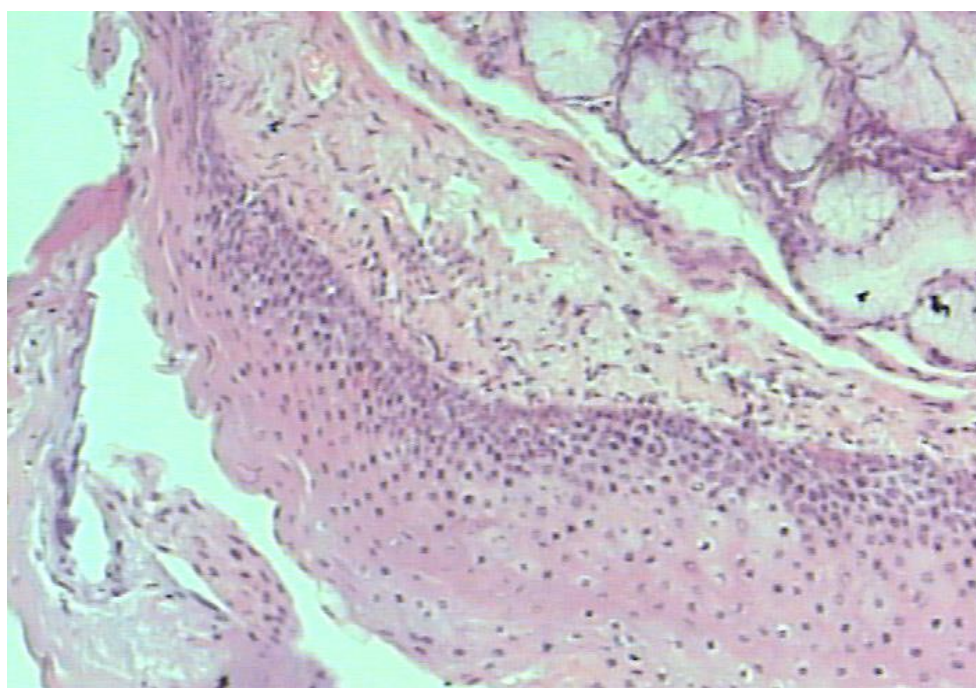


Рисунок 9 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки при II степени дистрофии

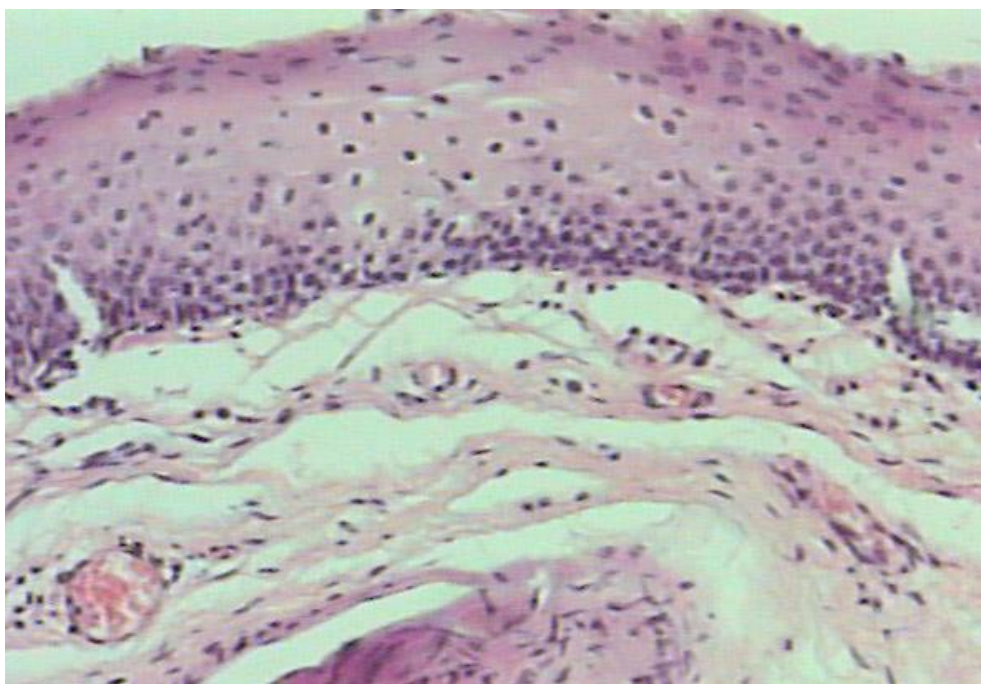


Рисунок 10 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки при III степени дистрофии

С увеличением степени атрофических изменений происходит уплотнение собственного слоя слизистой оболочки задней стенки глотки за счет утолщения самих коллагеновых волокон и уменьшения пространства между ними. Происходит замещение молодых волокон на более грубые. Также с увеличением степени дистрофии возрастали склеротические изменения слизистой пластинки с явлениями гиалиноза, уменьшением количества фибробластов. Нами установлено, что при I степени дистрофии глотки обнаруживались очаговые скопления лимфоцитов и плазматических клеток, а также гистиоцитов, расположенных периваскулярно, а также в ткани с примесью нейтрофильных лейкоцитов.

При нарастании степени атрофических изменений слизистой оболочки задней стенки глотки происходило уменьшение степени клеточной лимфоплазмоцитарной инфильтрации от рассеянной, густой очаговой, до умеренной очаговой, скудной, расположенной преимущественно периваскулярно.

Клеточный состав тоже претерпевал изменения, переходя по мере увеличения степени дистрофии из преимущественно лимфоплазмоцитарного в

лимфоцитарный и лимфогистиоцитарный тип инфильтрации. Показатель инфильтрации при I степени дистрофии составил $(6,04 \pm 0,22)$ мкм², а при II степени дистрофии $(5,35 \pm 0,11)$ мкм² и при III степени – $(4,11 \pm 0,10)$ мкм² ($p < 0,001$). По мере увеличения степени атрофии изменялся также сосудистый компонент: уменьшалась суммарная площадь сосудов относительно окружающей ткани за счет достоверного уменьшения их количества, также изменялся их качественный состав – сосуды капиллярного и синусоидного типа уступали место крупным сосудам со склерозированной, локально с гиалинозом, фибриноидным набуханием стенки. С увеличением степени атрофических изменений отмечалось снижение степени кровенаполнения сосудов и неравномерность их расположения. Так, количество сосудов при I степени дистрофии составило $(4,57 \pm 0,28)$ мкм², а при II степени дистрофии $(2,78 \pm 0,09)$ мкм² и при III степени – $(1,96 \pm 0,10)$ мкм² ($p < 0,001$).

По данным статистического анализа, доплеровская флоуметрия в комплексной диагностике обладает достоверно более высокими показателями информативности (чувствительностью – 87,0 %, специфичностью – 89,0 %, точностью – 88,0 %). Этот метод неинвазивен, мобилен и прост в использовании и может успешно применяться в амбулаторной практике оториноларинголога (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели информативности диагностических методов исследования глотки

Показатели информативности	ЛДФ	Люминесцентная мезофарингоскопия	Цитология	Морфометрия
Чувствительность (%)	87%	70%	93%	79%
Специфичность (%)	89%	53%	69%	53%
Точность (%)	88%	63%	86%	73%

Анализируя полученные результаты исследования, можно предположить, что использованные методы диагностики, такие как лазерная доплеровская флоуметрия, цитологическое и морфометрическое исследование биологического

материала слизистой оболочки задней стенки глотки, а также оценка сорбционной способности в совокупности с полученными результатами клинко-фарингоскопической картины позволяют достоверно оценить функциональное состояние и выраженность дистрофических процессов слизистой оболочки задней стенки глотки.

В результате комплексного исследования слизистой оболочки задней стенки глотки зарегистрированы клинко-фарингоскопические и функциональные особенности развития дистрофических изменений в ней (Схема 1, 2, 3).

Жалобы на сухость и першение в горле выявлены у 100% больных, жжение, боль и образование вязкой мокроты у 24 (40%) при I степени дистрофии глотки. При мезофарингоскопии слизистая оболочка задней стенки глотки у больных с I степенью дистрофии визуализировалась сухой в 100% наблюдений, отечной и гиперемированной с застойными сосудами и покрытая слизью у 30 (50%) больных. Данные жалобы возникли у 8 (4,4%) больных через 5-10 лет после тонзиллэктомии. В ходе исследования у 49 (81,7%) больных обнаружена хроническая желудочно-кишечная патология, у 30 (50%) больных зарегистрирована хроническая ЛОР-патология и у 18 (30%) больных выявлены хронические бронхо-легочные заболевания. При оценке функционального состояния слизистой оболочки задней стенки глотки показатели микроциркуляции составили $(0,68 \pm 0,03)$ мл в мин/ на 100 гр. ткани, сорбционная способность выражалась в общем времени свечения $(14,30 \pm 0,88)$ минут, и при морфометрическом исследовании выявлены достоверные наименьшей степени выраженности дистрофические изменения слизистой оболочки задней стенки глотки (высота эпителия составила $(31,25 \pm 0,29)$ мкм², лимфоплазмоцитарная инфильтрация – $(6,04 \pm 0,22)$ мкм², количество сосудов – $(4,57 \pm 0,28)$ мкм²).

При II степени дистрофии клинко-фарингоскопическая картина имела свои особенности. Так, сухость и першение в горле встречались у 60 (100%) больных, жжение, боль и образование вязкой мокроты у 14 (23,3%) больных, ощущение инородного тела в горле у 17 (28,3%), сухой кашель у 34 (56,7%) больных. Эмоциональная лабильность, канцерофобия выявлена у 25 (41,7%) больных.

При мезофарингоскопии слизистая оболочка задней стенки глотки у больных со II степенью дистрофии визуализировалась сухой в 100% наблюдений, бледной и истонченной у 35 (60%) больных, наличием слизи на слизистой оболочке задней стенки глотки у 18 (30%) больных. Данные жалобы возникли у 12 (6,7%) больных через 11-20 лет после тонзиллэктомии.

В ходе исследования у 51 (85%) больных обнаружена хроническая желудочно-кишечная патология, у 36 (60%) больных зарегистрирована хроническая ЛОР-патология и у 39 (65%) больных выявлены сердечно-сосудистые заболевания.

При оценке функционального состояния слизистой оболочки задней стенки глотки показатели микроциркуляции составили $(0,59 \pm 0,03)$ мл в мин/ на 100 гр. ткани, сорбционная способность выражалась в общем времени свечения $(10,10 \pm 1,03)$ минут и при морфометрическом исследовании выявлены достоверные дистрофические изменения слизистой оболочки задней стенки глотки в виде уменьшения высоты эпителия до $(19,89 \pm 0,27)$ мкм², лимфоплазмоцитарная инфильтрация – $(5,35 \pm 0,11)$ мкм², количество сосудов – $(2,78 \pm 0,09)$ мкм².

При III степени дистрофии клинико-фарингоскопическая картина характеризовалась сухостью и першением в горле у 60 (100%) больных, сухой кашель у 50 (83,3%) больных, ощущение инородного тела в горле у 39 (65%) больных, канцерофобия у 36 (60%) больных и образование вязкой мокроты лишь у 6 (10%) больных.

При мезофарингоскопии слизистая оболочка задней стенки глотки у больных с III степенью дистрофии визуализировалась сухой в 100% наблюдений, тусклой с синюшным оттенком у 40 (66,7%) больных, наличием слизи у 9 (15%) и корочек на слизистой оболочке задней стенки глотки – у 20 (33,3%) больных. Данные жалобы возникли у 25 (41,7%) больных через 20 лет и более после тонзиллэктомии.

В ходе исследования у 56 (93,3%) больных обнаружена хроническая желудочно-кишечная патология, у 50 (83,3%) больных выявлены сердечно-

сосудистые заболевания, у 37 (61,7%) больных зарегистрирована хроническая ЛОР-патология.

При оценке функционального состояния слизистой оболочки задней стенки глотки показатели микроциркуляции составили $(0,53 \pm 0,02)$ мл в мин/ на 100 гр. ткани, сорбционная способность выражалась в общем времени свечения $(6,10 \pm 1,32)$ минут, и при морфометрическом исследовании выявлены достоверные дистрофические изменения слизистой оболочки задней стенки глотки в виде уменьшения высоты эпителия до $(19,89 \pm 0,27)$ мкм², инфильтрация – $(4,11 \pm 0,10)$ мкм², количество сосудов – $(1,96 \pm 0,10)$ мкм².

Таким образом, полученные данные подтверждают наличие клинико-фарингоскопического комплекса, характерного для дистрофии глотки (I степень дистрофии соответствует хроническому катаральному фарингиту, тогда как II и III степени дистрофии соответствуют атрофическому процессу слизистой оболочки глотки).

К особенностям выявленных дистрофических изменений можно отнести то, что изменения вначале носят катаральный характер (I степень дистрофии) и переходят в атрофический, минуя стадию гипертрофии (II, III степени дистрофии).

Схема 1 – субъективно-объективные критерии при I степени дистрофии глотки

Жалобы	Мезофарингоскопия	Сопутствующие заболевания	Возраст/пол	Зона проживания	Функциональные критерии	
Сухость, першение (100%) Жжение и боль в горле, вязкая мокрота (40%)	Сухая (100%) Отечная и гиперемизированная с застойными сосудами, покрытая слизью (50%)	Хронические желудочно-кишечные заболевания (80%) Хроническая ЛОР-патология (50%) Хроническая бронхолегочная патология (30%)	31-40 лет (56,7%) 41-50 лет (43,3%) Женщины 19 (63,3%)	Красноярский край (33,3%) Город (66,7%)	Допплер 0,68±0,006 Морфология: высота эпителия 31,26; Инфильтрация 5,99±0,05 Количество сосудов 4,64±0,04	Цитология: нейтрофильные лейкоциты 28,8±0,17; лимфоциты 4,97±0,3; эпителий плоский 44,5±0,18 Сорбционная способность 14,30±0,17

Схема 2 – субъективно-объективные критерии при II степени дистрофии глотки

Жалобы ↓	Мезофарингоскопия ↓	Сопутствующие заболевания ↓	Возраст ↓	Пол ↓	Зона проживания ↓	Функциональные критерии ↓
Сухость, першение (100%) Сухой кашель (53,3%) Эмоциональная лабильность, повышенная утомляемость, канцерофобия (40%) Жжение и боль в горле, вязкая мокрота (23,3%) Ощущение инородного тела в горле (26,7%)	Сухая (100%) Бледная, истончена (60%), Покрыта слизью (30%)	Хронические желудочно-кишечные заболевания (83,3%) Хронические сердечно-сосудистые заболевания (63,3%) Хронические ЛОР заболевания (60%)	31-40 лет (6,7%) 41-50 лет (33,3%) 51-60 лет (46,7%) 61 и старше (13,3%)	Женщины 19 человек (63,3%)	Город (33,3%) Красноярский край (66,7%)	Допплер (0,59±0,004) Цитология: нейтрофильные лейкоциты 28,8±0,17; лимфоциты 4,97±0,3; эпителий плоский 44,5±0,18 Сорбционная способность 14,30±0,17 Морфология: высота эпителия 27,26±0,04; Инфильтрация 5,37±0,02 Количество сосудов 2,79±0,03

Схема 3 – субъективно-объективные критерии при III степени дистрофии глотки

Жалобы ↙	Мезофарингоскопия ↙	Сопутствующие заболевания ↙	Возраст ↓	Пол ↓	Зона проживания ↓	Функциональные критерии ↘
Сухость, першение (100%) Сухой кашель (83,3%) Эмоциональная лабильность, повышенная утомляемость, канцерофобия (60%) Ощущение инородного тела в горле (63,3%)	Сухая (100%) Тусклая с синюшным оттенком (66,6%) Покрыта корочками (33,3%) и слизью (16,7%)	Хронические желудочно-кишечные заболевания (93,3%) Хронические сердечно-сосудистые заболевания (83,3%) Эндокринные заболевания, хроническая ЛОР патология (50 – 60%) Сочетание нескольких сопутствующих заболеваний	41-50 лет (26,7%) 51-60 лет (40%) 61 и старше (33,3%)	женщины (66,7%)	Город (40%), Красноярский край (60%)	Допплер (0,53±0,004) Цитология: нейтрофильные лейкоциты 8,67±0,15; Лимфоциты 0,53±0,1; Эпителий плоский 89,43±0,19 Сорбционная способность 6,10±0,26 Морфология: выс. эп. 19,88±0,02; Инфильтр. 4,12±0,02 Кол-во сосудов 1,96±0,01

3.2. Клинико-морфофункциональные изменения слизистой оболочки задней стенки глотки у больных в группах наблюдения и сравнения после лечения

3.2.1. Оценка динамики клинико-фарингоскопических показателей после лечения больных группы наблюдения

Эффективность применения инъекций в слизистую оболочку задней стенки глотки ОТП у больных, страдающих дистрофией глотки I, II, III степени, оценивалась методом сравнительного анализа показателей клинических и морфофункциональных исследований, полученных до лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Подслизистое введение инъекций в слизистую оболочку задней стенки глотки ОТП благоприятно сказалось на клинико-фарингоскопической картине дистрофии глотки. Так, при осмотре через 1 и 3 месяца после лечения с I и II степенью дистрофии глотки жалобы на сухость и першение в горле исчезли у всех больных, а через 6 месяцев выявлены у 1 (3,57%) пациента при I, II степени дистрофии и у 4 (14,3%) больных при III степени дистрофии. Через год данные жалобы встречались лишь у 4 (16%) больных при I степени и у 6 (24%) пациентов при II, III степени дистрофии, что лучше исходных данных. Жжение и боль в горле у пациентов достоверно отсутствовали в течение 6 месяцев, а через год вновь появились лишь у 1 (4%) больного (Таблица 8, 9, 10). Образование вязкой мокроты у больных группы наблюдения через 1 месяц после лечения достоверно увеличилось у 20 (66,7%) больных при I степени, у 15 (50%) - при II степени и у 10 (33,3%) обследуемых - при III степени дистрофии ($p < 0,05$). При дальнейшем наблюдении выделения вязкой слизи оставалось у большинства больных группы наблюдения до 3 месяцев, постепенно выделительная функция угасала и была на исходном уровне через год.

Таблица 8 – Динамика жалоб больных с I степенью дистрофии глотки в группе наблюдения после лечения

Жалобы	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=25		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сухость и першение в горле	30	100	0	-	0	-	1	3,57	4	16	P1-4<0,001 P1-5<0,001
Жжение и боль в горле	12	40	0	-	0	-	0	-	1	4	P1-5<0,001
Образование вязкой мокроты	12	40	20	66,7	15	50	12	42,85	3	12	P1-2<0,05 P1-5<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,001 P3-5<0,01

Таблица 9 – Динамика жалоб больных со II степенью дистрофии глотки в группе наблюдения

Жалобы	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=25		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сухость и першение в горле	30	100	0	-	0	-	1	3,57	6	24	P1-4<0,001 P1-5<0,001
Повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, плохой сон, канцерофобия	13	43,3	0	-	0	-	0	-	4	16	P1-5<0,05
Ощущение инородного тела, «комка», «давления» в горле	12	40	0	-	0	-	0	-	4	16	P1-5<0,05
Жжение и боль в горле	7	23,3	0	-	0	-	0	-	1	4	P1-5<0,05
Образование вязкой мокроты	7	23,3	15	50	12	40	9	32,14	1	4	P1-2<0,05 P1-5<0,001 P2-5<0,001
Сухой кашель	18	60	0	-	0	-	3	10,71	4	16	P1-4<0,001 P1-5<0,001

Таблица 10 – Динамика жалоб больных с III степенью дистрофии глотки в группе наблюдения

Жалобы	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=25		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сухость и першение в горле	30	100	0	-	0	-	4	14,3	6	24	P1-4<0,001 P1-5<0,001
Повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, плохой сон, канцерофобия	18	60	0	-	0	-	3	10,71	4	16	P1-4<0,001 P1-5<0,001
Образование вязкой мокроты	4	13,33	10	33,3	8	26,67	4	14,3	3	12	P1-2<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
Ощущение инородного тела, «комка», «давления» в горле	20	66,67	0	-	0	-	3	10,71	4	16	P1-4<0,001 P1-5<0,001
Сухой кашель	26	86,67	0	-	0	-	3	10,71	6	24	P1-4<0,001 P1-5<0,001

При наблюдении через год пациентов со II степенью дистрофии ощущение инородного тела, «комка» в горле, сухого кашля, а также повышенная утомляемость, плохой сон, канцерофобия вновь возникли лишь у 4 (16%) больных, а с III степенью дистрофии – лишь у 3 (10,71%) больных. Полученные результаты характеризуют благоприятное течение хронического атрофического фарингита за весь период наблюдения и подтверждают высокую терапевтическую эффективность применения ОТП.

Фарингоскопическая картина у лиц группы наблюдения с I и II степенью дистрофии слизистой оболочки глотки в течение года оставалась достоверно лучше исходной картины в первые 12 месяцев наблюдения (Таблица 11, 12, 13).

Так, слизистая оболочка задней стенки глотки выглядела розовой через год после лечения у четверти больных при I степени дистрофии, более чем у половины больных при II степени дистрофии слизистой оболочки глотки ($p = 1 - 2, 3, 4, 5 < 0,001$). Тогда как у больных с III степенью дистрофии фарингоскопическая картина оставалась подобной у трети больных до 6 месяцев ($p = 1 - 2, 3, 4 < 0,001$). При осмотре глотки через год исчезла отечность и гиперемия с застойными сосудами слизистой оболочки задней стенки глотки у половины больных при I степени дистрофии ($p < 0,001$), а при II степени дистрофии отсутствовала бледность слизистой оболочки задней стенки глотки до 6 месяцев у 26 (92,8%). При проведении мезофарингоскопии у больных с III степенью дистрофии обнаружился клинический положительный результат в виде уменьшения тусклости с синюшным оттенком слизистой оболочки задней стенки глотки до года наблюдения у четверти больных ($p < 0,05$), выявлен дополнительный сосудистый рисунок у 5 (16,7%) больных, а также исчезли корочки со слизистой оболочки задней стенки глотки до 6 месяцев у 24 (85,7%) больных с ХАФ.

Таким образом, полученные данные клинико-фарингоскопической картины свидетельствуют об улучшении регенераторной способности слизистой

Таблица 11 – Динамика фарингоскопической картины больных с I степенью дистрофии глотки в группе наблюдения

Состояние слизистой оболочки задней стенки глотки	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=25		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
-сухая	30	100	0	-	0	-	1	3,57	6	24	P1-4<0,001 P1-5<0,001 P4-5<0,01
-отечная и гиперемированная с застойными сосудами	15	50	0	-	0	-	4	14,3	6	24	P1-4<0,01 P1-5<0,05
-покрыта слизью	15	50	22	73,3	18	60	12	42,85	11	44	P1-2<0,05 P2-4<0,01 P2-5<0,05
-розовая	0	-	30	100	30	100	18	64,3	6	24	P2-5<0,001 P3-5<0,001 P4-5<0,01
-выраженная сосудистая сеть	0	-	22	73,3	22	73,3	18	64,3	11	44	P2-5<0,05 P3-5<0,05 P4-5<0,001

Таблица 12 – Динамика фарингоскопической картины больных с II степенью дистрофии глотки в группе наблюдения

Состояние слизистой задней стенки глотки	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=25		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
-сухая	30	100	0	-	1	3,33	2	7,14	13	52	P1-3<0,001 P1-4<0,001 P1-5<0,001 P3-5<0,001 P4-5<0,001
-бледная, истончена	18	60	0	-	1	3,33	2	7,14	10	40	P1-3<0,001 P1-4<0,001 P3-5<0,001 P4-5<0,01
-покрыта слизью	8	26,7	15	50	12	40	9	32,14	4	16	P1-2<0,05 P2-5<0,001 P3-5<0,01
-розовая	0	-	30	100	28	93,3	22	78,57	13	52	P2-5<0,001 P3-5<0,001
-выраженная сосудистая сеть	0	-	12	40	12	40	10	35,7	4	16	P2-5<0,05 P3-5<0,05

Таблица 13 – Динамика фарингоскопической картины больных с III степенью дистрофии глотки в группе наблюдения

Состояние слизистой задней стенки глотки	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=25		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
-сухая	30	100	0	-	5	16,67	12	42,85	19	76	P1-3<0,001 P1-4<0,001 P1-5<0,01 P3-4<0,05 P3-5<0,001
-тусклая с синюшным оттенком, истончена	20	66,7	0	-	0	-	6	21,42	6	24	P1-4<0,01 P1-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01
-покрыта слизью	5	16,67	12	40	10	33,3	6	21,42	3	12	P1-2<0,05 P2-5<0,05
-корочки	11	36,67	0	-	0	-	4	14,3	9	36	P1-4<0,05
-розовая	0	-	25	83,33	25	83,33	10	35,71	2	8	P2-5<0,001 P3-5<0,001 P4-5<0,001 P2-4<0,001 P3-4<0,001
-выраженная сосудистая сеть	0	-	10	35,71	8	26,67	5	16,67	1	4	P2-5<0,01 P3-5<0,05

оболочки задней стенки глотки и улучшении функции желез покровного эпителия до года наблюдения при I, II степени дистрофии и до 6 месяцев при III степени дистрофии глотки.

3.2.2. Динамика функциональных показателей и морфологической картины слизистой оболочки задней стенки глотки после лечения больных группы наблюдения

Для оценки состояния слизистой оболочки задней стенки глотки и эффективности лечения в группе наблюдения нами использованы методы диагностики, позволяющие оценить функциональное состояние. Перед лечением у обследованных в группе наблюдения и сравнения достоверных различий цитологии, микроциркуляции, сорбционной способности и морфологических показателей не зарегистрировано.

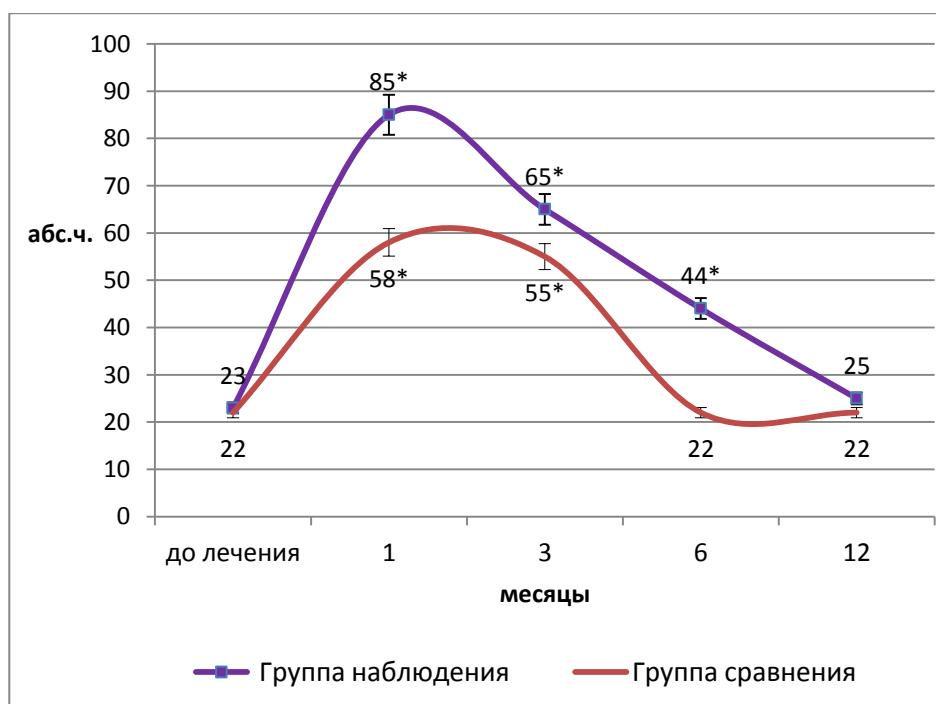


Рисунок 11 – Показатели плоского эпителия слизистой оболочки задней стенки глотки больных при I степени дистрофии глотки на фоне лечения
(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,05$ по Т- критерию Вилкоксона)

Функциональная активность слизистой оболочки задней стенки глотки в группе наблюдения с I, II, III степенью дистрофии глотки оценивалась методом цитологии (Рисунок 11, 12, 13).

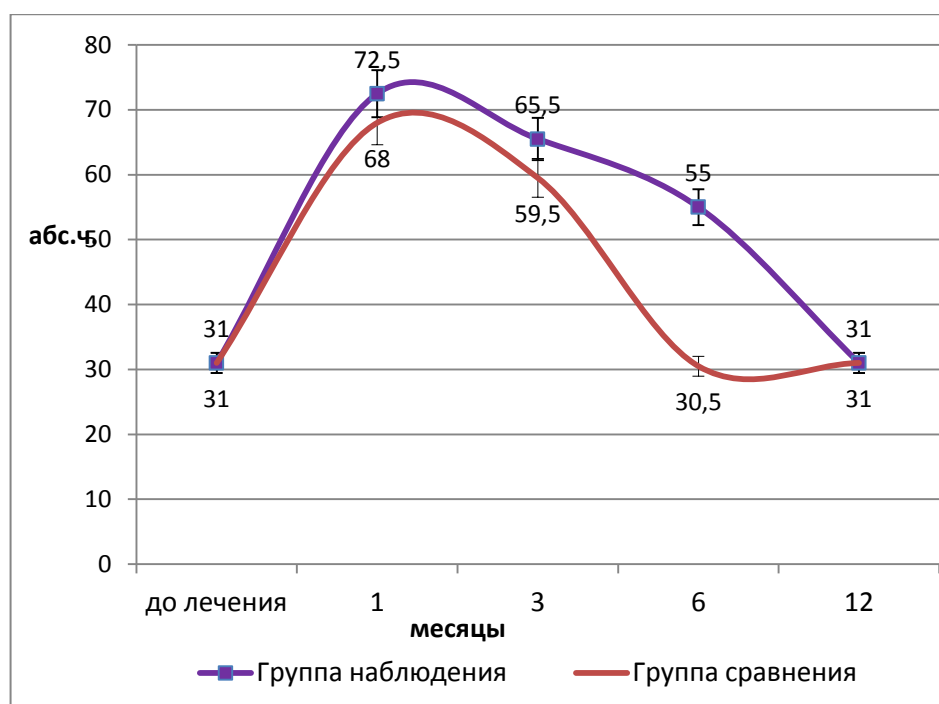


Рисунок 12 – Показатели плоского эпителия слизистой оболочки задней стенки глотки больных при II степени дистрофии глотки на фоне лечения

(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,05$ по Т- критерию Вилкоксона)

Через 1 месяц после лечения у пациентов с I степенью дистрофии, получавших лечение ОТП, наблюдался наибольший рост эпителиальных клеток с 23 [22;23] до 85 [84;86] ($p < 0,0001$), что говорит об улучшении регенераторной способности слизистой оболочки задней стенки глотки.

Постепенное снижение количества эпителиальных клеток наблюдалось после 6 месяцев лечения - 44 [44;45], и к году показатели оставались выше исходного уровня 25 [25;25,5] ($p_{1, 2, 3, 4, 5} < 0,0001$).

У пациентов со II степенью дистрофии через 1 месяц после лечения также наблюдался активный рост эпителиальных клеток с 31 [31;32] до 73 [71-73], который сохранялся до 6 месяцев после лечения, и к году показатель вернулся к исходному уровню ($p_{1, 2, 3, 4} < 0,0001$). При III степени дистрофии достоверное увеличение эпителиальных клеток обнаружено лишь в первый месяц после лечения с 51 [50;51] до 84 [83;85] ($p_1 < 0,0001$), и к 3 месяцам после лечения показатели вернулись к исходному уровню.

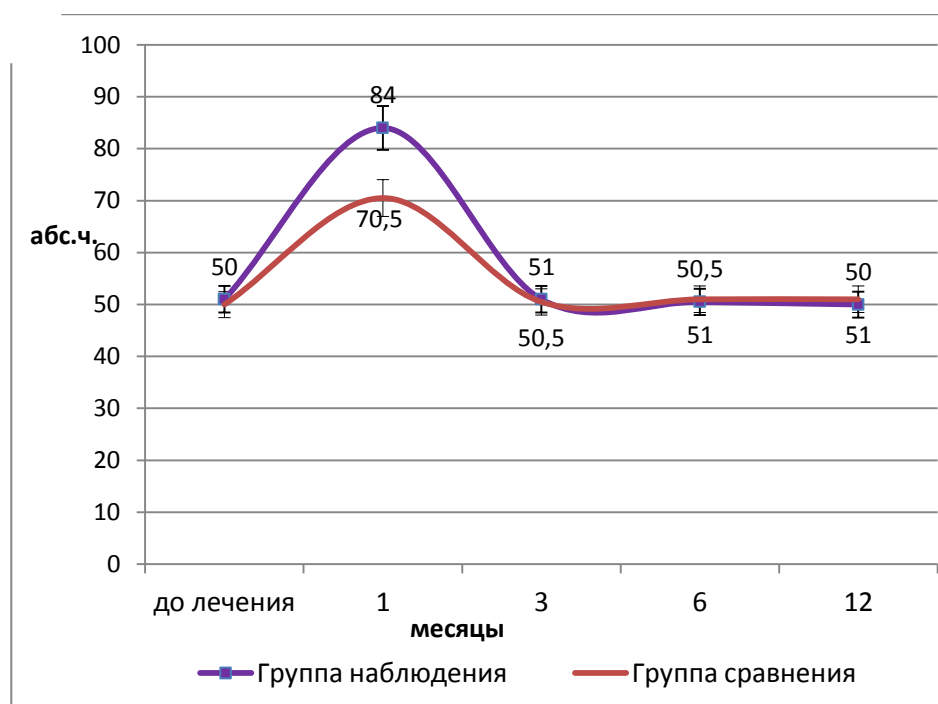


Рисунок 13 – Показатели плоского эпителия слизистой оболочки задней стенки глотки больных при III степени дистрофии глотки на фоне лечения

(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,05$ по Т- критерию Вилкоксона)

Уменьшение воспалительных изменений слизистой оболочки задней стенки глотки зарегистрировано при всех степенях дистрофии при использовании ОТП, что подтверждается снижением количества нейтрофильных лейкоцитов (Рисунок 14, 15, 16). Так, через месяц после лечения количество данных клеток снизилось при I степени дистрофии с 76 [75;77] до 12 [11;12], при II степени с 68 [67;68] до 25 [25;26] и при III степени – с 49 [48;50] до 14 [14;14] ($p < 0,0001$). Через 6 месяцев после лечения при I степени дистрофии отмечается постепенное увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов до 53 [52;54], и к году данный показатель оставался достоверно ниже исходного уровня ($p_{1, 2, 3, 4, 5} < 0,0001$), тогда как при II степени дистрофии положительная динамика в виде уменьшения нейтрофильных лейкоцитов сохранялась до 6 месяцев после лечения ($p < 0,0001$).

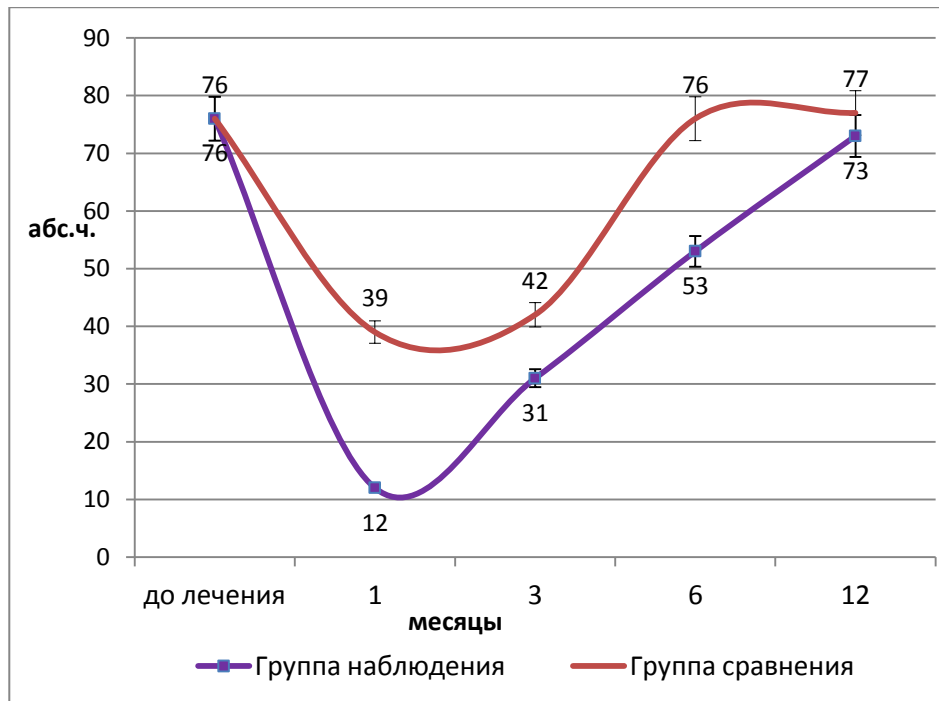


Рисунок 14 – Показатели нейтрофильных лейкоцитов слизистой оболочки задней стенки глотки больных с I степенью дистрофии глотки на фоне лечения

(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,05$ по Т- критерию Вилкоксона)

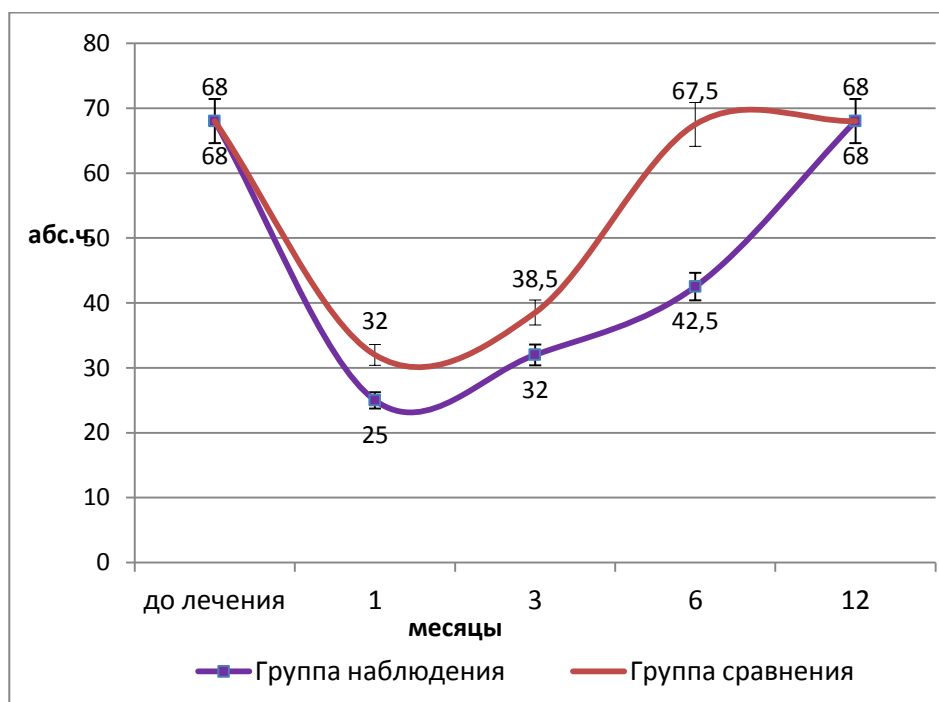


Рисунок 15 – Показатели нейтрофильных лейкоцитов слизистой оболочки задней стенки глотки больных со II степенью дистрофии глотки на фоне лечения

(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,05$ по Т- критерию Вилкоксона)

У больных с III степенью дистрофии также зарегистрирован стойкий терапевтический эффект лишь в первый месяц наблюдения с 49 [48;50] до 14 [14;14] ($p < 0,0001$).

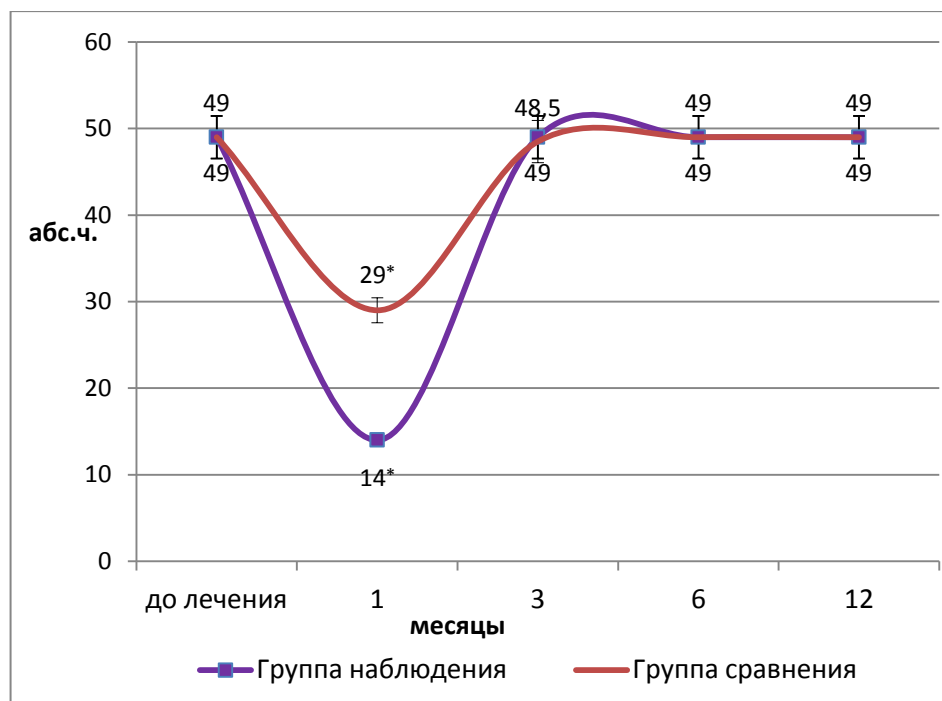


Рисунок 16 – Показатели нейтрофильных лейкоцитов слизистой оболочки задней стенки глотки больных с III степенью дистрофии глотки на фоне лечения

(Примечание: *- различия достоверны при $p < 0,05$ по Т- критерию Вилкоксона)

Увеличение количества лимфоцитов выявлено у пациентов группы наблюдения при I степени дистрофии с 2 [1;2] до 2 [1;2,5] ($p < 0,0001$; 0,01) и с 1 [1;1] до 2 [1;3] при II степени дистрофии первые 6 месяцев после лечения ($p < 0,0001$; 0,01), что свидетельствует об активном местном иммунном ответе. При III степени дистрофии данная положительная динамика сохранялась в течение первого месяца после лечения с 0,5 [0;1] до 2 [2;4] ($p < 0,0001$). Однако в остальные периоды наблюдения количество лимфоцитов соответствовало исходному уровню.

В результате цитологического исследования пациентов с хроническим атрофическим фарингитом на фоне применения ОТП во все периоды наблюдения выявлено уменьшение воспалительно-дистрофических изменений слизистой

оболочки задней стенки глотки, что подтверждается выявленными обратными высокими и умеренными корреляционными связями: по мере уменьшения количества нейтрофильных лейкоцитов через 1, 3, 6 месяцев после лечения увеличивается количество клеток плоского эпителия через 1, 3, 6 месяцев наблюдения ($r=-0,44$; $r=-0,65$; $r=-0,68$ $p<0,001$) при I степени дистрофии, через 1, 3, 6, 12 месяцев ($r=-0,87$; $r=-0,82$; $r=-0,51$; $r=-0,95$; $p<0,001$) при II степени, а также через 1, 3, 6, 12 месяцев ($r=-0,56$; $r=-0,36$; $r=-0,43$; $r=-0,60$ $p<0,001$; 0,01) при III степени дистрофии.

Описанный авторами эффект активации кровотока в регенерирующих тканях на фоне применения ОТП подтверждается результатами доплеровской флоуметрии. Уровень микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки при I степени дистрофии через месяц после лечения достоверно повысился с 0,68 [0,65;0,70] до 0,78 [0,77;0,80] (мл в минуту на 100гр. ткани) и при II степени дистрофии с 0,59 [0,57;0,61] до 0,69 [0,65;0,72] (мл в минуту на 100 гр. ткани) и оставался высоким в течение всего периода наблюдения при I степени дистрофии (p 1, 2, 3, 4, 5 $<0,0001$) и до 6 месяцев после лечения при II степени дистрофии (p 1, 2, 3, 4 $<0,0001$; 0,001) (Таблица 14, 15, 16), (Рисунок 17).

Таблица 14 – Показатели микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки при I степени дистрофии глотки во всех группах (мл в мин/ на 100 гр.ткани), Me (Q₂₅ - Q₇₅)

Сроки наблюдения		Группа наблюдения		Группа сравнения		Сравнение по группам
		n	1	n	2	
до лечения	1	30	0,68 (0,65-0,70)	30	0,68 (0,66-0,70)	-
Ч/з 1 мес.	2	30	0,78 (0,77-0,80)	30	0,77 (0,74-0,78)	P1-2=0,019
ч/з 3 мес.	3	30	0,75 (0,74-0,77)	30	0,71 (0,70-0,73)	P1-2<0,0001
ч/з 6 мес.	4	28	0,74 (0,72-0,76)	28	0,69 (0,68-0,70)	P1-2<0,0001
ч/з 12 мес.	5	25	0,70 (0,69-0,72)	25	0,68 (0,67-0,71)	P1-2<0,01
Достоверность различий (p)			P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P1-4<0,0001 P1-5<0,001 P2-3<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-4<0,0001 P3-5<0,0001 P4-5<0,0001		P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P2-3<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-4<0,0001 P3-5<0,0001 P1-4=0,021	

Таблица 15 – Показатели микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки при II степени дистрофии глотки во всех группах (мл в мин/ на 100 гр.ткани), Me (Q₂₅ - Q₇₅)

Сроки наблюдения		Группа наблюдения		Группа сравнения		Сравнение по группам
		n	1	n	2	
до лечения	1	30	0,59 (0,57-0,61)	30	0,59 (0,58-0,60)	-
Ч/з 1 мес.	2	30	0,69 (0,65-0,72)	30	0,65 (0,61-0,68)	-
ч/з 3 мес.	3	30	0,67 (0,64-0,70)	30	0,64 (0,59-0,67)	P1-2<0,01
ч/з 6 мес.	4	28	0,63 (0,60-0,66)	28	0,58 (0,57-0,60)	P1-2<0,0001
ч/з 12 мес.	5	25	0,59 (0,59-0,62)	26	0,59(0,58-0,59)	-
Достоверность различий (p)			P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P1-4<0,0001 P2-3<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-4<0,001 P3-5<0,0001 P4-5<0,0001		P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P2-3<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-4<0,0001 P3-5<0,0001	

Таблица 16 – Показатели микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки при III степени дистрофии глотки во всех группах (мл в мин/ на 100 гр.ткани), Me (Q₂₅ - Q₇₅)

Сроки наблюдения до лечения		Группа наблюдения		Группа сравнения		Сравнение по группам
		n	1	n	2	
	1	30	0,53 (0,51-0,55)	30	0,53 (0,52-0,55)	-
Ч/з 1 мес.	2	30	0,62 (0,60-0,65)	30	0,60 (0,58-0,61)	P1-2<0,0001
ч/з 3 мес.	3	30	0,54 (0,52-0,61)	30	0,53 (0,52-0,55)	-
ч/з 6 мес.	4	28	0,53 (0,51-0,55)	25	0,53 (0,50-0,55)	-
ч/з 12 мес.	5	25	0,53(0,52-0,54)	23	0,53 (0,51-0,54)	-
Достоверность различий (p)			P1-2<0,0001 P1-3<0,01 P2-3<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-4<0,01 P3-5=0,028		P1-2<0,001 P2-3<0,001 P2-4<0,001 P2-5<0,001	

Положительная динамика показателей микроциркуляции при III степени дистрофии сохранялась до 3-х месяцев после лечения с 0,53 [0,51;0,55] до 0,54 [0,52;0,61] ($p<0,001$; 0,01), и в 6-12 месяцев наблюдения показатели не отличались от исходного уровня.

Выявленная обратная умеренная корреляционная связь подтверждает эффект улучшения кровотока по мере уменьшения воспалительных изменений слизистой оболочки глотки (уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов), при I степени дистрофии глотки через 3 месяца после лечения ОТП ($r = -0,40$, $p<0,02$), а также при II степени дистрофии глотки через 1 месяц после лечения ОТП ($r = -0,42$, $p<0,02$).

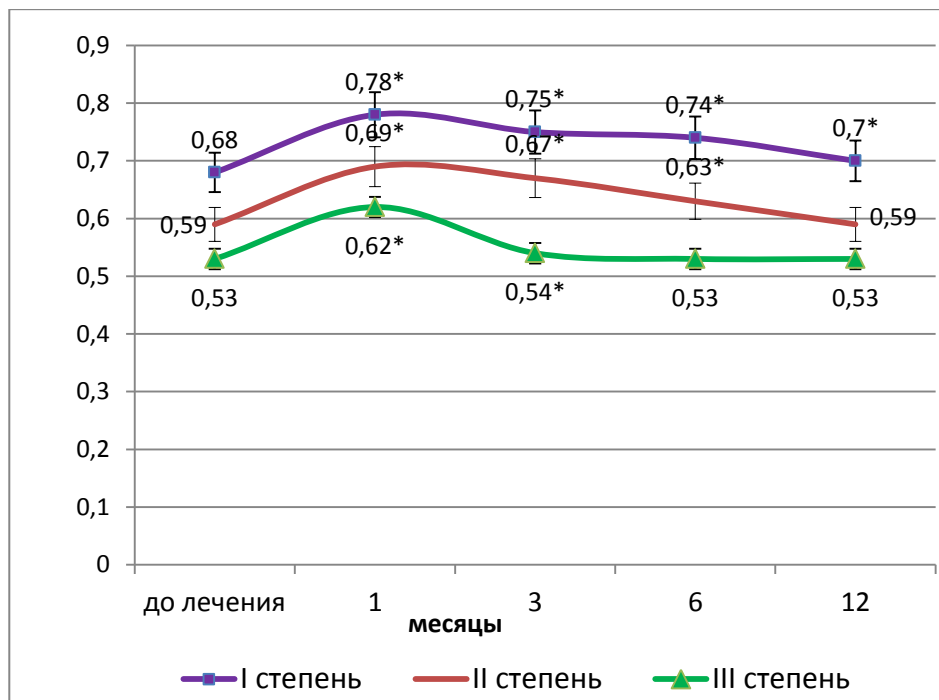


Рисунок 17 – Показатели микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки в группе наблюдения (ось Y мл в мин / на 100 гр. ткани)
(Примечание: *- различия достоверны при $p<0,05$ по T- критерию Вилкоксона)

Сорбционная способность слизистой оболочки задней стенки глотки у пациентов группы наблюдения повысилась и сохранялась на высоком уровне в течение всего периода лечения, что выражалось в повышении интенсивности свечения с (+) до (++), увеличении времени общего свечения с 14 [14-15] до 16

[15-17] минут у больных при I степени дистрофии ($p_{1, 2, 3, 4, 5} < 0,0001$) и с 10 [9-11] до 11 [11-11] мин при II степени дистрофии ($p_{1, 2, 3, 4, 5} < 0,0001$).

У обследованных при III степени дистрофии зарегистрировано достоверное повышение сорбционной активности до трех месяцев наблюдения с 6 [5-7)] до 6,5 [5-7] мин ($p_{1, 2, 3} < 0,001$). В 6, 12 месяцев после лечения эти показатели не отличались от исходных данных.

**Таблица 17 – Показатели сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки
при I степени дистрофии глотки во всех группах (мин.), Ме (Q₂₅ - Q₇₅)**

Сроки наблюдения		Группа наблюдения			Группа сравнения			Сравнение по группам
		n	1		n	2		
			свечение			свечение		
			интенсивность	общее время		интенсивность	общее время	
до лечения	1	30	+	14 (14-15)	30	+	14 (14-15)	-
Ч/з 1 мес.	2	30	++	18 (17-19)	30	++	16 (16-17)	P1-2<0,0001
ч/з 3 мес.	3	30	++	17 (16-17)	30	+ / ++	16 (15-17)	P1-2<0,01
ч/з 6 мес.	4	28	++	16,5 (15-17)	28	+	14,5 (14-15)	P1-2<0,0001
ч/з 12 мес.	5	25	+	16 (15-17)	25	+	14 (14-15)	P1-2<0,0001
Достоверность различий (p)				P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P1-4<0,0001 P1-5<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-5<0,01 P4-5<0,01			P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P2-3<0,01 P2-4<0,0001 P3-4<0,0001 P3-5<0,0001	

Таблица 18 – Показатели сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки при II степени дистрофии глотки во всех группах (мин.), Me (Q₂₅ . Q₇₅)

Сроки наблюдения		Группа наблюдения			Группа сравнения			Сравнение по группам
		n	1		n	2		
			свечение			свечение		
			интенсивность	общее время		интенсивность	общее время	
до лечения	1	30	+	10 (9-11)	30	+	10 (9-11)	-
Ч/з 1 мес.	2	30	++	15 (14-16)	30	++	12,5 (12-13)	P1-2<0,0001
ч/з 3 мес.	3	30	++	13,5 (13-14)	30	+ / ++	12 (12-13)	P1-2<0,0001
ч/з 6 мес.	4	28	++	11,5 (11-12)	28	+	10 (9-11)	P1-2<0,0001
ч/з 12 мес.	5	25	+	11 (11-11)	26	+	10 (9-11)	P1-2<0,0001
Достоверность различий (p)				P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P1-4<0,0001 P1-5<0,0001 P2-3<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-4<0,0001 P3-5<0,0001			P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-4<0,0001 P3-5<0,0001	

Таблица 19 – Показатели сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки при III степени дистрофии глотки во всех группах (мин.), Me (Q₂₅ - Q₇₅)

Сроки наблюдения		Группа наблюдения			Группа сравнения			Сравнение по группам
		п	1		п	2		
			свечение			свечение		
			интенсив ность	общее время		интенсив ность	общее время	
До лечения	1	30	+	6 (5-7)	30	+	6 (5-7)	-
Ч/з 1 мес.	2	30	++	10 (9-11)	30	++	9 (8-9)	P1-2<0,01
ч/з 3 мес.	3	30	++	6,5 (5-7)	30	+	6 (6-7)	-
ч/з 6 мес.	4	28	++	6 (5-6)	25	+	6 (5-8)	-
ч/з 12 мес.	5	25	+	6 (5-7)	23	+	6 (5-8)	-
Достоверность различий (p)				P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P1-4<0,001 P2-3<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001 P3-4<0,01			P1-2<0,0001 P2-4<0,0001 P2-5<0,0001	

Выявленные умеренные линейные уровни прямой корреляционной взаимосвязи для показателей высоты эпителия и количества лимфоцитов ($r=0,73$ $p<0,02$), а также показателя лимфоплазмочитарной инфильтрации и количества лимфоцитов при I степени дистрофии ($r=0,75$ $p<0,01$), при III степени дистрофии ($r=0,62$ $p<0,05$), через месяц после лечения, и умеренная обратная корреляционная взаимосвязь количества клеток плоского эпителия и показателя лимфоплазмочитарной инфильтрации при III степени дистрофии глотки через месяц после лечения ($r= -0,63$ $p<0,05$) свидетельствуют об активном иммунном ответе слизистой оболочки задней стенки глотки.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о восстановлении сорбционной способности слизистой оболочки глотки в группе наблюдения (Таблица 17, 18, 19).

Оценка динамики морфологических показателей является одним из ключевых аспектов в исследовании эффективности терапии хронического атрофического фарингита.

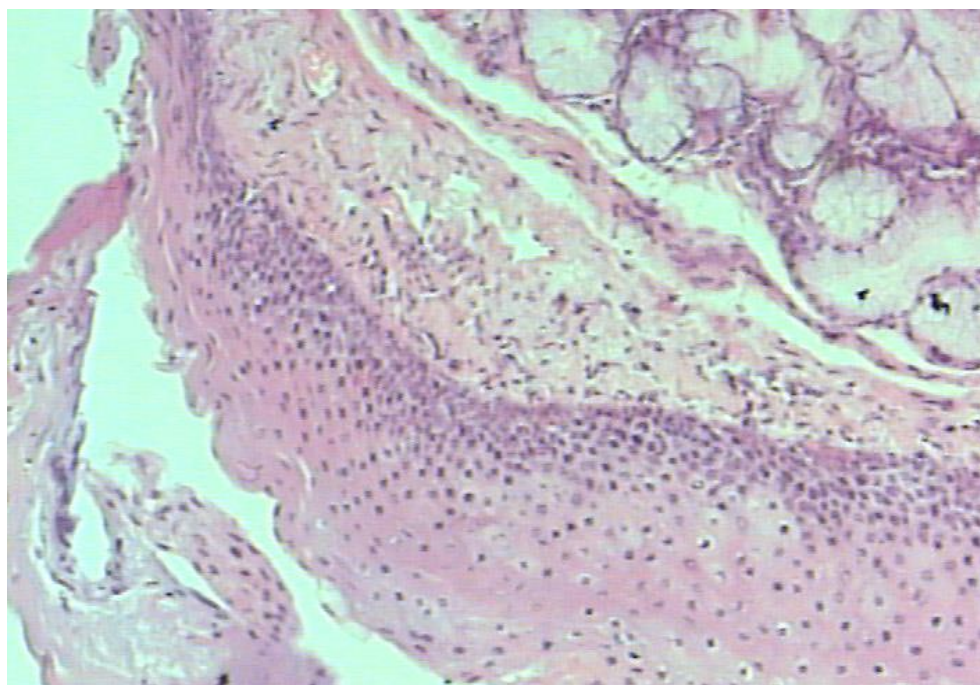


Рисунок 18 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки в группе наблюдения до лечения

Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки на фоне лечения ОТП подтверждает эффективность проводимого лечения (табл. 20, 21, 22), (Рисунок 18, 19, 20).

Таблица 20 – Морфологические изменения элементов слизистой оболочки задней стенки глотки больных с дистрофией глотки I степени во всех группах, Ме (Q₂₅ - Q₇₅)

Сроки наблюдения		Кол-во в группах (n)		Высота эпителия (мкм ²)		Инфильтрация (мкм ²)		Количество сосудов (мкм ²)		Сравнение по группам
				Группа наблюдения	Группа сравнения	Группа наблюдения	Группа сравнения	Группа наблюдения	Группа сравнения	
		I	II	1	2	3	4	5	6	
До лечения	1	30	10	31,10 (30,87-31,40)	31,30 (31,15-31,40)	6,04 (5,88-6,14)	6,04 (5,94-6,11)	4,52 (4,41-4,91)	4,59 (4,55-4,79)	-
ч/з 1 мес.	2	30	10	47,69 (47,17-48,15)	32,04 (31,99-32,18)	12,09 (11,32-12,56)	9,18 (9,08-9,26)	8,38 (8,02-8,69)	6,57 (6,43-6,74)	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001 P5-6<0,0001
ч/з 3 мес.	3	30	10	43,84 (43,72-43,91)	32,01 (31,88-32,06)	11,90 (11,42-12,35)	7,19 (7,11-7,32)	7,64 (7,27-8,04)	5,16 (5,11-5,27)	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001 P5-6<0,0001
ч/з 6 мес.	4	28	10	37,81 (37,38-38,44)	31,29 (31,14-31,39)	11,01 (10,87-11,24)	6,04 (5,86-6,11)	7,11 (6,13-7,74)	4,71 (4,61-4,74)	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001 P5-6<0,0001
ч/з 12 мес.	5	25	10	36,67 (36,59-36,99)	31,28 (31,13-31,41)	8,89 (8,46-9,06)	6,03 (5,88-6,10)	5,71 (5,59-6,09)	4,58 (4,46-4,78)	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001 P5-6<0,0001
				P1-2<0,01 P1-3<0,01 P1-4<0,01 P1-5<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P4-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P1-4<0,01 P1-5<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P1-4<0,01 P1-5<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01	

Таблица 21 – Морфологические изменения элементов слизистой оболочки задней стенки глотки больных с II степенью дистрофии во всех группах, Me (Q₂₅ - Q₇₅)

Сроки наблюдения		Кол-во в группах (n)		Высота эпителия (мкм ²)		Инфильтрация (мкм ²)		Количество сосудов (мкм ²)		Сравнение по группам
				Группа наблюдения	Группа сравнения	Группа наблюдения	Группа сравнения	Группа наблюдения	Группа сравнения	
		I	II	1	2	3	4	5	6	
До лечения	1	30	10	27,35 (27,24-27,53)	27,33 (27,13-27,38)	5,35 (5,26-5,43)	5,35 (5,33-5,41)	2,77 (2,71-2,80)	2,79 (2,74-2,84)	-
ч/з 1 мес.	2	30	10	40,70 (40,32-41,06)	29,03 (28,86-29,12)	9,11 (9,01-9,05)	8,27 (8,21-8,32)	5,32 (5,25-5,42)	3,81 (3,79-3,84)	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001 P5-6<0,0001
ч/з 3 мес.	3	30	10	40,22 (40,07-40,44)	28,01 (27,98-28,08)	8,18 (8,03-8,57)	6,23 (6,14-6,38)	5,26 (4,99-5,37)	3,78 (3,68-3,80)	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001 P5-6<0,0001
ч/з 6 мес.	4	28	10	35,47 (35,27-35,66)	27,17 (27,00-27,32)	7,86 (7,78-7,89)	5,36 (5,33-5,39)	4,66 (4,59-4,75)	2,81 (2,78-2,82)	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001 P5-6<0,0001
ч/з 12 мес.	5	25	10	27,12 (27,06-27,56)	27,15 (27,00-27,26)	5,23 (5,14-5,50)	5,36 (5,32-5,39)	2,50 (2,20-3,10)	2,78 (2,78-2,80)	-
				P1-2<0,01 P1-3<0,01 P1-4<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01 P4-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P1-4<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01 P4-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01 P4-5<0,01	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P1-4<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01 P4-5<0,01		

Таблица 22 – Морфологические изменения элементов слизистой оболочки задней стенки глотки больных с III степенью дистрофии глотки, Ме (Q₂₅ - Q₇₅)

Сроки наблюдения		Кол-во в группах (n)		Высота эпителия (мкм ²)		Инфильтрация (мкм ²)		Количество сосудов (мкм ²)		Сравнение по группам
				Группа наблюдения	Группа сравнения	Группа наблюдения	Группа сравнения	Группа наблюдения	Группа сравнения	
		I	II	1	2	3	4	5	6	
До лечения	1	30	10	19,82 (19,70-19,99)	19,88 (19,82-19,96)	4,11 (4,05-4,14)	4,14 (4,06-4,18)	1,94 (1,91-2,10)	1,96 (1,93-2,00)	-
ч/з 1 мес.	2	30	10	28,78 (28,72-28,93)	20,01 (19,97-20,08)	8,92 (8,77-9,06)	5,40 (5,30-5,68)	3,91 (3,86-3,99)	2,78 (2,29-3,09)	P1-2<0,001 P3-4<0,001 P5-6<0,001
ч/з 3 мес.	3	30	10	19,80 (19,15-19,89)	19,99 (19,96-20,00)	4,12 (4,00-4,26)	4,17 (4,12-4,17)	1,97 (1,93-2,00)	1,99 (1,96-2,02)	P1-2<0,001
ч/з 6 мес.	4	28	10	19,80 (19,69-19,98)	19,82 (19,76-19,85)	4,10 (4,04-4,17)	4,13 (4,06-4,17)	1,96 (1,87-1,99)	1,97 (1,94-2,00)	-
ч/з 12 мес.	5	25	10	19,86 (19,77-19,94)	19,81 (19,79-19,84)	4,10 (4,04-4,18)	4,14 (4,12-4,17)	1,97 (1,87-1,98)	1,95 (1,94-1,98)	-
				P1-2<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01	P1-2<0,01 P2-3=0,03 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01 P3-5<0,01	P1-2<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-4<0,01	P1-2<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01	P1-2<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01	P1-2<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,01	

При исследовании отмечалось достоверное увеличение высоты эпителия в течение всего периода наблюдения при I степени дистрофии ($p_{1, 2, 3, 4, 5} < 0,01$) и до шести месяцев при II степени дистрофии ($p_{1, 2, 3, 4} < 0,01$), что подтверждалось утолщением пласта многослойного плоского неороговевающего эпителия за счет увеличения количества эпителиальных пластов при сохранении стратификации слоев, увеличением клеточности собственного слоя слизистой оболочки за счет возрастания количества фибробластов. Таким образом, введение данного препарата вызывает стимуляцию процесса регенерации в слизистой оболочке глотке.

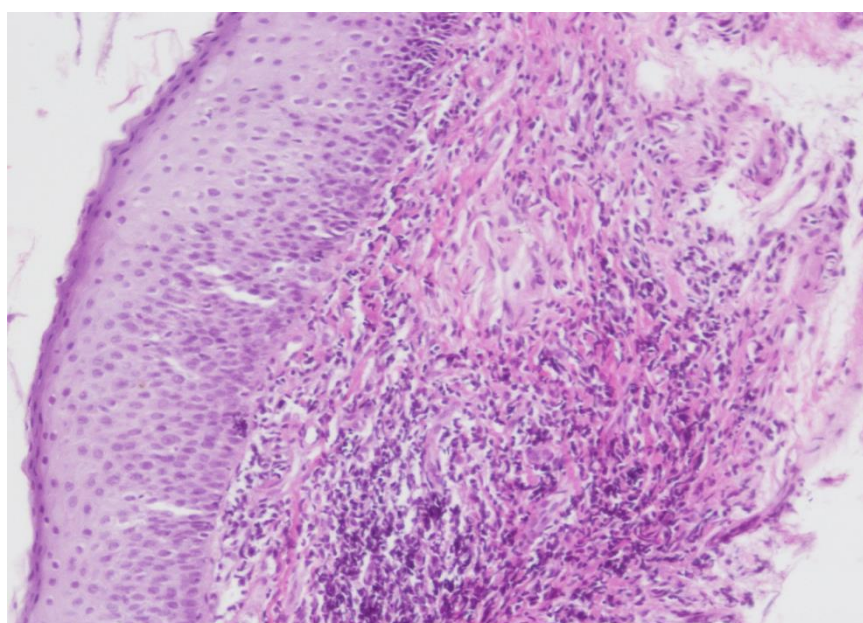


Рисунок 19 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки в группе наблюдения через 1 месяц после лечения

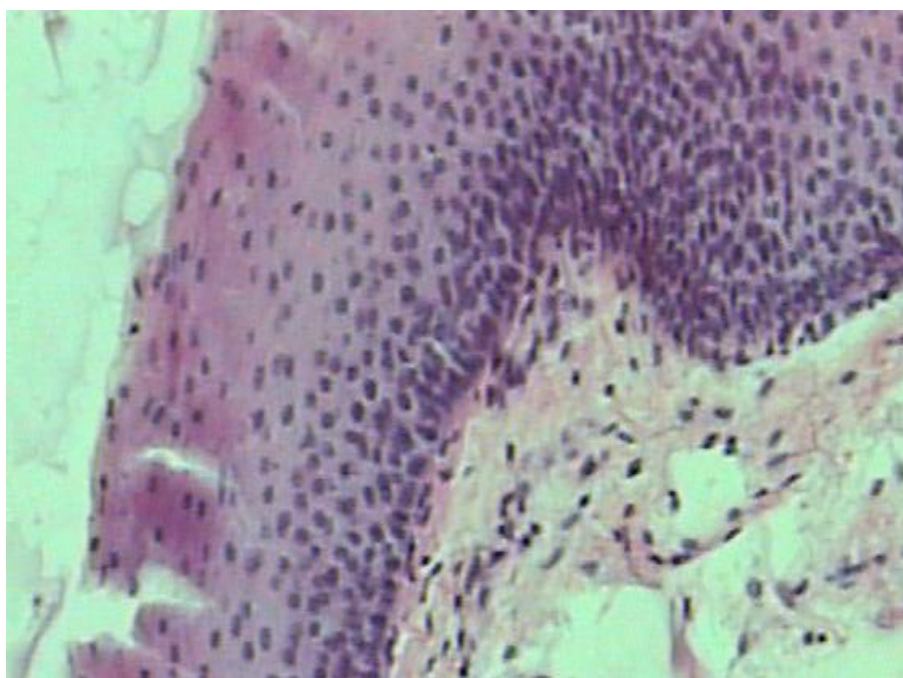


Рисунок 20 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки в группе наблюдения через 6 месяцев после лечения

Лимфоплазмоцитарная инфильтрация (густая и диффузная) у больных группы наблюдения нарастала и сохранялась такой в течение всего периода наблюдения при I степени дистрофии (р 1, 2, 3, 4, 5<0,01) и до шести месяцев после лечения при II степени дистрофии (р 1, 2, 3, 4<0,01). Определяется умеренная прямая положительная взаимосвязь высоты эпителия и количества сосудов ($r =$ от 0,72 $p < 0,02$), умеренная обратная взаимосвязь количества нейтрофильных лейкоцитов и лимфоплазмоцитарной инфильтрации ($r = -0,67$ $p < 0,03$), при II степени дистрофии через 3 месяца наблюдения, а также сорбционной способности и высоты эпителия ($r = -0,64$ $p < 0,05$) при III степени дистрофии глотки через 6 месяцев после лечения ОТП. Полученные результаты корреляционного анализа свидетельствуют об улучшении процесса регенерации слизистой оболочки глотки при использовании ОТП.

При III степени дистрофии данная морфологическая картина сохранялась лишь первый месяц после лечения (р 1 <0,01).

У пациентов, получавших лечение ОТП в течение всего времени наблюдения, нами зарегистрировано увеличение количества сосудов

капиллярного и синусоидного типа, увеличение кровенаполнения сосудов при I-II степени дистрофии ($p_1, 2, 3, 4, 5 < 0,01$), что подтверждает стимулирующий эффект ОТП на микроциркуляцию слизистой оболочки задней стенки глотки за счет увеличения сосудистой проницаемости, активации лимфоотока и диапедеза, а также усиленной фагоцитарной функции лейкоцитов. У обследованных с III степенью дистрофии подобная морфологическая картина сохранялась только первый месяц после лечения ($p_1 < 0,01$).

Полученные нами данные цитологии, микроциркуляции, сорбционной способности и морфологического исследования подтверждают эффективность использования ОТП в лечении дистрофии глотки.

3.2.3. Оценка динамики клинико-фарингоскопических показателей после лечения у больных группы сравнения

При заболеваниях глотки авторами [63, 64, 231] успешно применяется с давних времен новокаиновая блокада, которая обладает благоприятным воздействием на слизистую оболочку задней стенки глотки. Слизистая оболочка ротоглотки имеет богатый и разнообразный рецепторный аппарат, много периферически-расположенных рецепторов. Это позволило рассматривать 2% раствор новокаина в лечении хронического атрофического фарингита в группе сравнения. Пациенты с непереносимостью раствора новокаина не включены в группу сравнения.

При оценке клинико-фарингоскопической картины после лечения 2% раствором новокаина выявлена положительная динамика таких симптомов, как сухость и першение в горле, которые исчезли у 50% пациентов до 6 месяцев после лечения при I степени дистрофии и у 60% обследуемых до 3 месяцев после лечения при II, III степени дистрофии. Однако у 88% пациентов при I степени дистрофии в 12 месяцев после лечения и через 6 месяцев наблюдения при II, III степени дистрофии данные симптомы вновь возникли. Жалобы на боль и жжение в горле предъявляли только больные с I и II степенью дистрофии слизистой оболочки глотки. После проведенного лечения через месяц они отсутствовали у 97% пациентов при I степени дистрофии и у 87% больных со II степенью, а через 3 месяца не предъявляли их 87% и 83% соответственно. Через 6 месяцев чувство жжения и боли в горле вновь стало беспокоить прежнее количество больных. Жалобы на сухой кашель оставались у 8 (26,6%) человек вместо 17 (56,6%) до лечения при II степени дистрофии, а также через месяц и 3 месяца после лечения (Таблица 23, 24, 25).

Таблица 23 – Динамика жалоб больных с I степенью дистрофии глотки в группе сравнения

Жалобы	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=25		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сухость и першение в горле	30	100	8	26,67	12	40	14	50	22	88	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P1-4<0,001 P2-5<0,001 P3-5<0,01
Жжение и боль в горле	12	40	2	6,67	4	13,33	13	46,4	11	44	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-4<0,001 P2-5<0,001 P3-4<0,01 P3-5<0,01
Вязкая мокрота	12	40	3	10	3	10	14	50	14	56	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-4<0,001 P2-5<0,001 P3-4<0,01 P3-5<0,001

Таблица 24 – Динамика жалоб больных со II степенью дистрофии глотки в группе сравнения

Жалобы	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=26		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сухость и першение в горле	30	100	9	30	12	40	25	89,28	23	88,46	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-4<0,001 P2-5<0,001 P3-4<0,001 P3-5<0,001
Повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, плохой сон, канцерофобия	13	43,3	4	13,33	5	16,66	10	35,7	13	50	P1-2<0,01 P1-3<0,05
Сухой кашель	17	56,6	8	26,6	8	26,6	14	50	14	53,85	P1-2<0,05 P1-3<0,05
Ощущение инородного тела, «комка», «давления» в горле	12	40	5	16,6	5	16,6	9	32,14	9	34,62	P1-2<0,05 P1-3<0,05
Жжение и боль в горле, образование вязкой мокроты	7	23,3	1	3,3	1	3,3	3	10,71	6	23,08	P1-2<0,05 P1-3<0,05

Таблица 25 – Динамика жалоб больных с III степенью дистрофии глотки в группе сравнения

Жалобы	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=25		n=23		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сухость и першение в горле	30	100	12	40	14	46,67	22	88	22	95,65	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-4<0,05 P2-5<0,001 P3-4<0,05
Повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, плохой сон, канцерофобия	18	60	8	26,67	12	40	10	40	15	65,2	P1-2<0,01
Образование вязкой мокроты	5	16,67	0	-	1	3,3	3	12	3	13,04	-
Ощущение инородного тела, «комка», «давления» в горле	20	66,67	8	26,67	10	33,3	16	64	15	65,2	P1-2<0,01 P1-3<0,01
Сухой кашель	25	83,3	14	46,67	19	63,34	16	64	17	73,91	P1-2<0,01

У больных с III степенью дистрофии слизистой оболочки глотки указанные выше симптомы через месяц после лечения наблюдались у 26,7%, через 3 месяца – у 33,3%, а через 6 месяцев – у 40% обследованных вместо 60% больных до лечения.

Таким образом, в результате анестезирующего действия 2% раствора новокаина происходит кратковременное блокирование и слабое раздражение нервных сплетений слизистой оболочки задней стенки глотки.

Одним из признаков дистрофии глотки является образование вязкой мокроты в горле, что и наблюдалось до лечения у 12 (40%) больных при I степени дистрофии, у 7 (23,3%) пациентов – при II степени и у 5 (16,67%) – при III степени дистрофии. Курс инъекций 2% раствора новокаина в слизистую оболочку задней стенки глотки уменьшил проявление данного симптома в первые 3 месяца наблюдения и встречался у 1/3 больных при I степени ($p < 0,01$), у 1 (3,3%) пациента – при II и III степени дистрофии ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после лечения у всех больных, предъявляющих жалобы на образование вязкой мокроты, при I степени дистрофии они вновь возникли у 50% больных, а при II степени дистрофии они вновь выявлены у половины их имевших, что свидетельствует о недостаточно выраженном терапевтическом действии на функцию слизообразования.

Такие симптомы, как повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, плохой сон, канцерофобия достоверно снизились в первый месяц после лечения ($p < 0,01$) и через 3 месяца наблюдались у 4 (13,3%) вместо 13 (43,3%) обследованных при II степени дистрофии ($p < 0,05$) и у 8 (26,7%) вместо 18 (60%) при III степени дистрофии ($p < 0,05$). Однако уже через 6 месяцев после лечения количество больных с данными симптомами достоверно не отличалось от исходного уровня.

Число пациентов с жалобами на ощущение инородного тела, комка в горле при II степени дистрофии через 3 месяца уменьшилось с 12 (40%) до 5 (16,6%) и при III степени – с 20 (66,7%) до 10 (33,3%) больных. Однако через 6 месяцев после лечения количество больных с данными жалобами достоверно не отличалось от их количества в начале лечения, что говорит о мало выраженном и

кратковременном действии на неврозоподобные симптомы и явления парестезий глотки.

Фарингоскопическая картина свидетельствовала о положительной динамике дистрофического процесса в первые 1–3 месяца наблюдения в группе сравнения. Слизистая оболочка задней стенки глотки через месяц после лечения оставалась сухой у 8 (27%) больных из 30 (100%) при дистрофии слизистой оболочки глотки I степени, у 9 (30%) – при II степени и у 15 (50%) – при III степени дистрофии. Слизистая оболочка стала розовой в первый месяц после лечения у 18 (60%) больных при дистрофии I степени, у 21 (70%) – при II и только у 15 (50%) при III степени дистрофии слизистой оболочки задней стенки глотки. Через 3 месяца после лечения сухой слизистая оболочка стала уже у 18 (60%) пациентов при дистрофии I степени, у 19 (63%) – при II и у 21 (70%) – при III степени дистрофии ($p < 0,001$), что свидетельствует о кратковременном терапевтическом действии 2% раствора новокаина. Отечность и гиперемия с застойными сосудами слизистой оболочки задней стенки глотки при I степени дистрофии и бледность, а также истонченность слизистой оболочки задней стенки глотки при II степени дистрофии исчезла у 11 (76%) больных в первые 3 месяца наблюдения ($p < 0,01$), а через 6 и 12 месяцев после лечения фарингоскопическая картина вернулась к исходному уровню. При фарингоскопии через месяц после лечения у больных с III степенью дистрофии тусклость с синюшным оттенком достоверно уменьшилась и встречалась у 8 (26,7%) больных, тогда как в другие периоды наблюдения данная клиническая картина соответствовала исходной (Таблица 26, 27, 28).

Таблица 26 – Динамика фарингоскопической картины больных с I степенью дистрофии глотки в группе сравнения

Состояние слизистой оболочки задней стенки глотки	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=25		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
-сухая	30	100	8	26,67	18	60	18	64,3	22	88	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P1-4<0,01 P2-3<0,01 P2-4<0,01 P3-5<0,05
-отечная и гиперемирована с застойными сосудами	15	50	7	23,3	7	23,3	10	35,7	12	48	P1-2<0,05 P1-3<0,05 P2-5<0,05 P3-5<0,05
-покрыта слизью	15	50	7	23,33	8	26,67	13	46,4	12	48	P1-2<0,05 P1-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
-розовая	0	-	18	60	12	40	6	21,42	3	11,54	P2-4<0,01 P2-5<0,001

Таблица 27 – Динамика фарингоскопической картины больных со II степенью дистрофии глотки в группе сравнения

Состояние слизистой оболочки задней стенки глотки	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=28		n=26		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
-сухая	30	100	9	30	19	63,33	18	64,3	22	84,6	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P1-4<0,01
-бледная, истончена	18	60	7	23,3	7	23,3	15	53,6	14	53,8	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-4<0,05 P2-5<0,05 P3-4<0,05 P3-5<0,05
-покрыта слизью	9	30	3	10	3	10	8	28,57	10	38,46	P1-2<0,01 P1-3<0,01 P2-5<0,01 P3-5<0,01
- розовая	0	-	21	70	18	60	6	21,42	3	11,54	P2-4<0,001 P2-5<0,001 P3-5<0,01

Таблица 28 – Динамика фарингоскопической картины больных с III степенью дистрофии глотки в группе сравнения

Состояние слизистой оболочки задней стенки глотки	До лечения		через 1 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		Сравнение по группам
	n=30		n=30		n=30		n=25		n=23		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
-сухая	30	100	15	50	21	70	22	88	20	86,95	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-4<0,01 P2-5<0,001
-тусклая с синюшным оттенком, истончена	20	66,7	8	26,7	17	56,66	14	56	13	56,5	P1-2<0,01 P2-3<0,05 P2-4<0,05 P2-5<0,05
-покрыта слизью	5	16,67	0	-	0	-	5	20	4	17,39	-
-корочки	12	40	3	10	8	26,67	7	28	7	30,43	P1-2<0,01 P2-4<0,01 P2-5<0,05 P3-4<0,01 P3-5<0,05
- розовая	0	-	15	50	13	43,33	4	16	1	4,34	P2-4<0,01 P2-5<0,01 P3-5<0,01

Слизистая оболочка задней стенки глотки была покрыта вязкой слизью через 3 месяца после лечения 2% раствором новокаина у 8 (26,7%) больных при I степени дистрофии вместо 15 (50%) до лечения, а также у 3 (10%) вместо 9 (30%) больных – при II степени дистрофии. Через 6 месяцев после лечения достоверных различий не выявлено. При III степени дистрофии слизистой оболочки до лечения на задней стенке глотки у 12 (40%) больных обнаружены корочки, которые через месяц оставались у 3 (10%), однако через 3 и 6 месяцев они вновь обнаружены более чем у 2/3 пациентов, имевших их до лечения.

Можно предположить, что в группе сравнения отмечается достоверное улучшение клинико-фарингоскопических показателей при I, II степенях дистрофии в течение 1 и 3 месяцев наблюдения. Тогда как при III степени дистрофии положительная динамика клинико-фарингоскопических показателей сохранялась лишь до 1 – 3 месяцев наблюдения.

3.2.4. Динамика функциональных показателей и морфологической картины слизистой оболочки задней стенки глотки после лечения у больных группы сравнения

На фоне лечения 2% раствором новокаина зарегистрировано достоверное снижение воспалительного процесса, характеризующегося уменьшением количества нейтрофильных лейкоцитов (Рисунок 14, 15, 16). Полученный эффект мы наблюдали в течение трех месяцев терапии у больных при I степени дистрофии: до лечения 76 [75;76] и через 3 месяца 42 [42;43], ($p<0,0001$) и при II степени дистрофии - до лечения 68 [67;68], через 3 месяца 38,5 [38;39] ($p<0,0001$). У пациентов при III степени дистрофии эффект сохранялся до 1 месяца наблюдения с 49 [49-50] до 29 [28-29] ($p<0,0001$).

В остальные периоды наблюдения количество нейтрофильных лейкоцитов вернулось к исходному патологическому уровню. В группе сравнения с уменьшением воспаления происходило увеличение количества эпителиальных клеток в слизистой оболочке задней стенки глотки, достоверное различие

показателей сохранялось до 3 месяцев наблюдения при I степени дистрофии с 22 [21;23] до 55 [54;56] ($p = 1, 2, 3 < 0,0001$) и при II степени дистрофии с 31 [30;31] до 60 [59-61] ($p = 1, 2, 3 < 0,0001$), тогда как при III степени улучшение данного показателя сохраняется лишь до 1 месяца наблюдения, с 50 [50-51] до 70,5 [70-71] ($p = 1 < 0,0001$). В остальные периоды наблюдения достоверных изменений показателей не выявлено (Рисунок 12, 13, 14).

При цитологическом исследовании выявлен достоверный рост лимфоцитов при I степени дистрофии до трех месяцев после лечения с 1,9 [2;2] до 3 [2;3], ($p = 1, 2, 3 < 0,001; 0,01$) и при II степени дистрофии в течение месяца после лечения, с 1 [1;2] до 2 [1;2], тогда как в последующие сроки после лечения количество данных клеток соответствовало исходному уровню.

При III степени дистрофии достоверных различий количества лимфоцитов во все периоды наблюдения не выявлено. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии продолжительного иммуномодулирующего эффекта 2% раствора новокаина.

К году наблюдения при II степени дистрофии зарегистрировано снижение лимфоцитов до 1 [1;1], что можно расценивать как снижение иммунологической активности слизистой оболочки задней стенки глотки вследствие нарастания дистрофических изменений. Выявлена обратная умеренная взаимосвязь показателей плоского эпителия, нейтрофильных лейкоцитов в 1, 3 месяца наблюдения при I степени дистрофии ($r = -0,79; r = -0,83$ $p < 0,001$) и при II степени дистрофии - ($r = -0,74; r = -0,87$ $p < 0,001$). Тогда как при III степени дистрофии данная корреляционная взаимосвязь зарегистрирована лишь в первый месяц после лечения ($r = -0,64$ $p < 0,001$). Полученные корреляционные взаимосвязи подтверждают малоэффективность проводимой терапии по мере снижения компенсаторных и резервных возможностей слизистой оболочки задней стенки глотки.

По данным ЛДФ, улучшение показателей микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки мы наблюдали при всех степенях дистрофии (Таблица 14, 15, 16). У большинства больных в течение первых шести месяцев

после лечения зарегистрировано улучшение микроциркуляции: с 0,68 [0,66;0,70] до 0,69 [0,68;0,70] (мл в минуту на 100гр. ткани) при I степени дистрофии (р 1, 2, 3, 4 <0,0001), а также до трех месяцев – с 0,59 [0,58;0,60] до 0,64 [0,59;0,67] (мл в минуту на 100гр. ткани) при II степени дистрофии, (р 1, 2, 3<0,0001). У больных при III степени дистрофии эффект сохранялся лишь до 1 месяца наблюдения с 0,53 [0,52;0,55] до 0,60 [0,58;0,61] (мл в минуту на 100гр. ткани) (р 1<0,0001). В 6, 12 месяцев при I, II степенях дистрофии слизистой оболочки глотки и в 3, 6, 12 месяцев при III степени показатели лазерной доплеровской флоуметрии вернулись к исходному уровню, что связано с недостаточно стойким эффектом от лечения (Рисунок 21).

Зарегистрирована прямая умеренная взаимосвязь показателей микроциркуляции и количества нейтрофильных лейкоцитов ($r=0,40$ $p<0,03$), а также показателей микроциркуляции и высоты эпителия слизистой оболочки задней стенки глотки ($r=0,75$ $p<0,01$) через месяц после лечения при I степени дистрофии глотки.

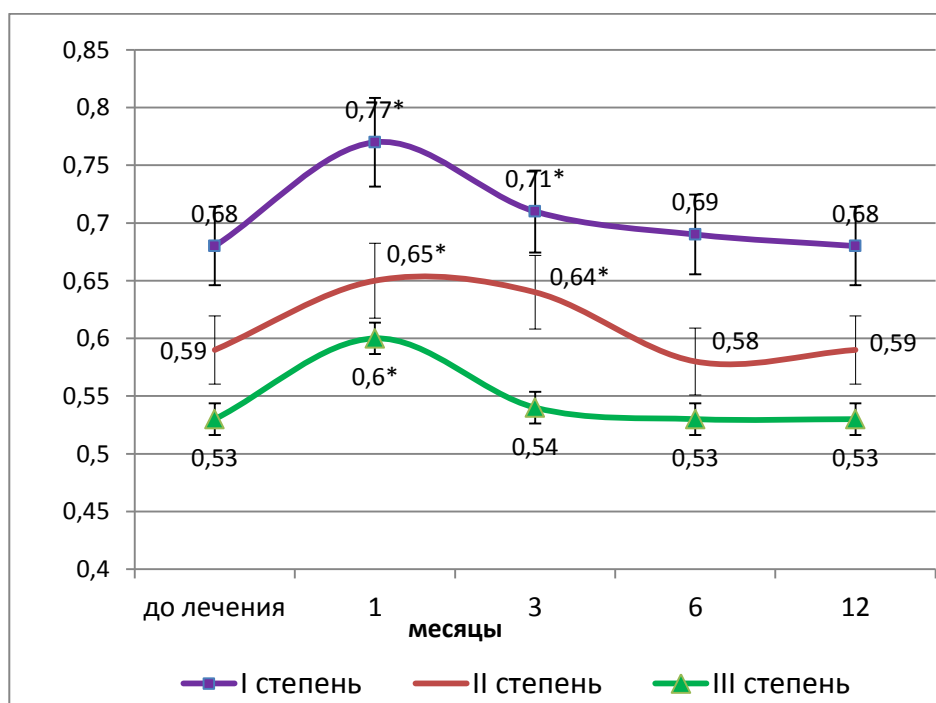


Рисунок 21 – Показатели микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки в группе сравнения (ось Y мл в мин / на 100 гр. ткани)
(Примечание: *- различия достоверны при $p<0,05$ по Т- критерию Вилкоксона)

Для оценки эффективности лечения дистрофии глотки 2% раствором новокаина исследовалась активность всасывания геля флюорената натрия. На фоне проводимого лечения в контрольной группе достоверно повысился уровень сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки в первые 3 месяца наблюдения, что выражалось в увеличении интенсивности свечения с + до ++, увеличении общего времени свечения с 14 [14;15] до 16 [15;17] минут при I степени дистрофии ($p_{1, 2, 3} < 0,0001$), при II степени дистрофии с 10 [9;11] до 12 [12;13] минут ($p_{1, 2, 3} < 0,001$). У больных при III степени дистрофии улучшение показателей сорбционной способности наблюдалось лишь в течение первого месяца с 6 [5;7] до 9 [8;9] минут ($p_1 < 0,0001$) (Таблица 17, 18, 19).

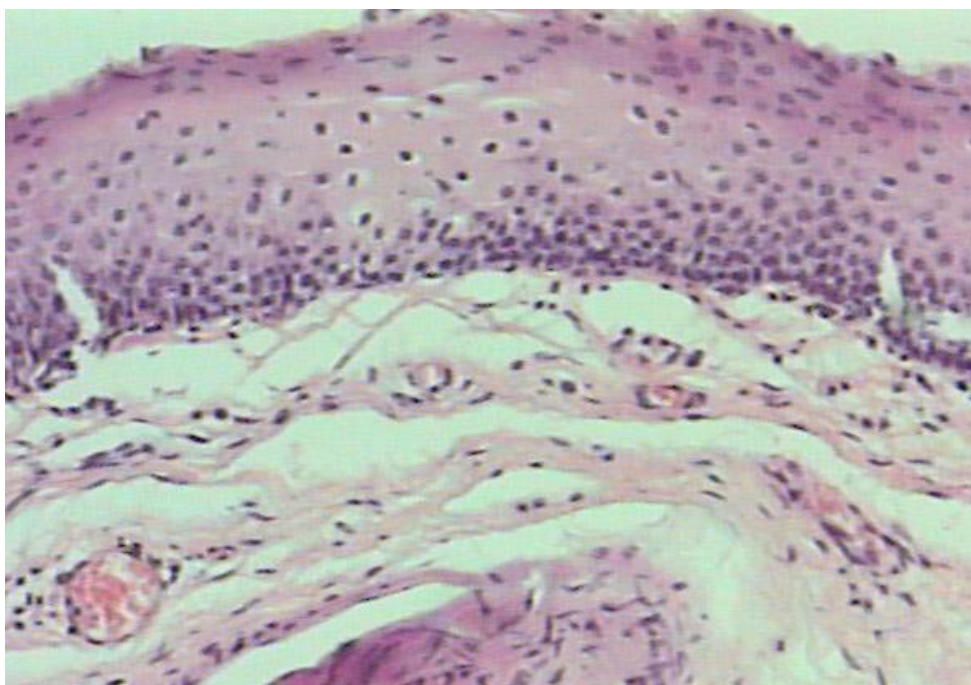


Рисунок 22 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки в группе сравнения до лечения

При морфологическом исследовании слизистой оболочки задней стенки глотки на фоне лечения 2% раствором новокаина нами установлено, что в первые 3 месяца после лечения высота эпителия увеличивается с 31,30 [31,15;31,40] до 32,01 [31,88;32,06] мкм^2 ($p < 0,01$) при I степени дистрофии, с 27,33 [27,13;27,38] до 28,01 [27,98;28,08] мкм^2 ($p < 0,01$) при II степени дистрофии с 19,88 [19,82;19,96] до 20,01 [19,97;20,08] мкм^2 ($p < 0,01$) при III степени дистрофии (Таблица 20, 21, 22), (Рисунок 22, 23, 24).

Однако через 6 месяцев наблюдения при I, II степени дистрофии и через 3 месяца наблюдения у больных высота эпителия приближается к исходному уровню.

У больных группы сравнения в первые 3 месяца при I-II степенях дистрофии выявлено нарастание очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрации: при I степени дистрофии с 6,04 [5,94;6,11] до 7,19 [7,11;7,32] мкм^2 ($p<0,01$), при II степени дистрофии с 5,35 [5,33;5,41] до 6,23 [6,14;6,38] мкм^2 ($p<0,01$), тогда как при III степени дистрофии такая положительная динамика сохранялась лишь до 1 месяца наблюдения с 4,14 [4,06;4,18] до 5,40 [5,30;5,68] мкм^2 ($p<0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о коротком положительном терапевтическом действии 2% раствора новокаина и слабом иммуностимулирующем эффекте.

Количество сосудов на фоне лечения 2% раствором новокаина при всех степенях дистрофии увеличивалось. В первые 3 месяца наблюдения происходило увеличение количества сосудов слизистой оболочки задней стенки глотки при I степени дистрофии с 4,59 [4,55;4,79] до 5,16 [5,11;5,27] мкм^2 ($p<0,01$), при II степени дистрофии с 2,79 [2,74;2,84] до 3,78 [3,68;3,80] мкм^2 ($p<0,01$).

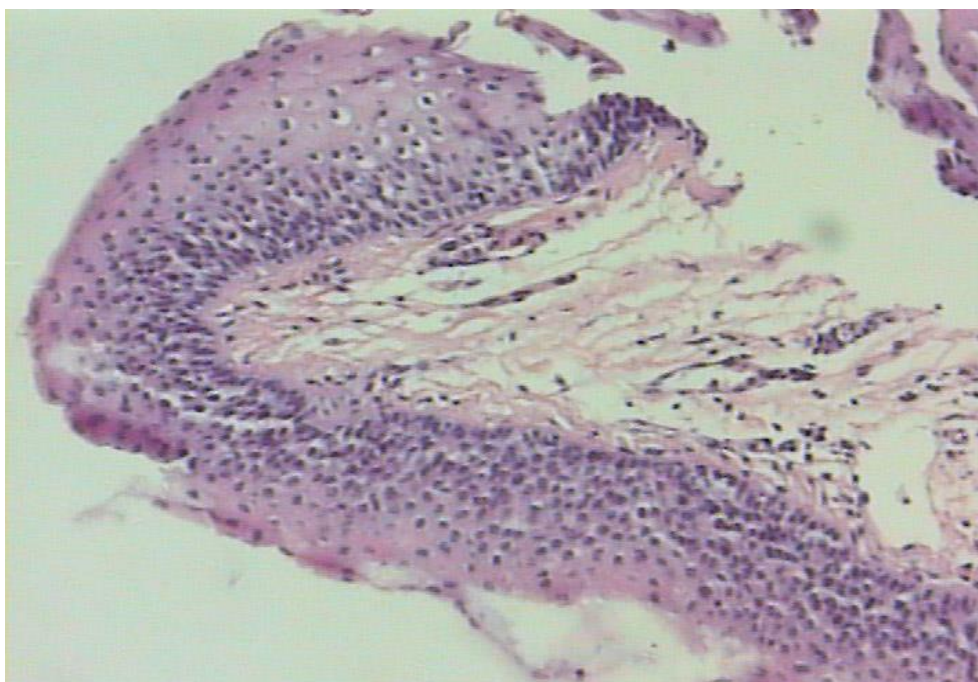


Рисунок 23 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки в группе сравнения через 1 месяц после лечения

А при III степени дистрофии улучшение данного показателя с $1,96 [1,93;2,00]$ до $2,78 [2,29;3,09]$ мкм² выявлено лишь в первый месяц наблюдения ($p < 0,01$).

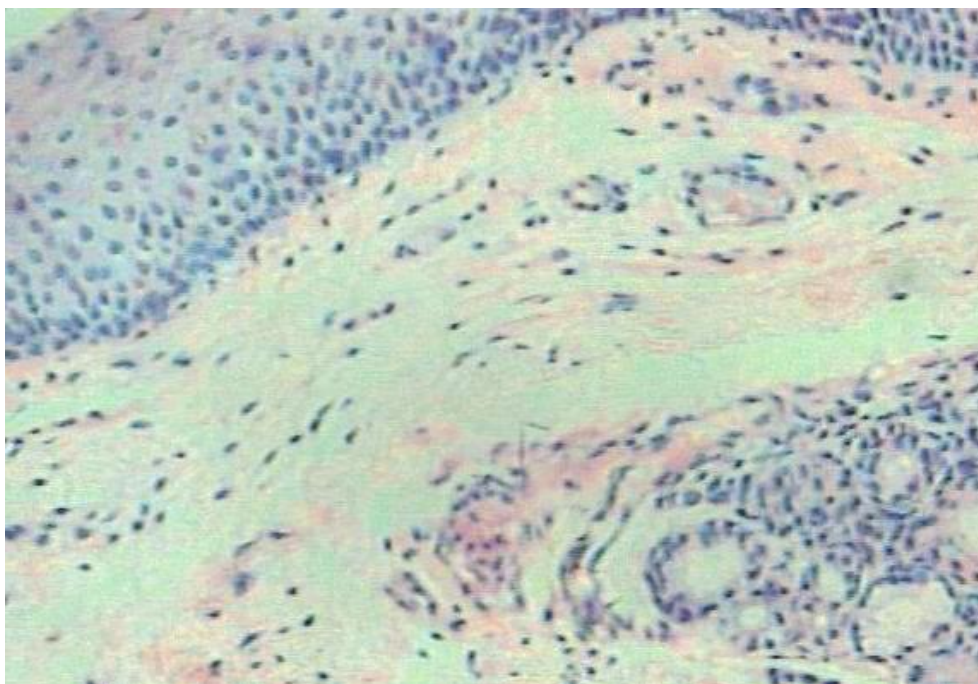


Рисунок 24 – Морфологическая картина слизистой оболочки задней стенки глотки в группе сравнения через 3 месяца после лечения

При обследовании через 6 – 12 месяцев после лечения данные показатели достоверно не отличались от исходного патологического уровня, что обусловлено недостаточно длительным эффектом, связанным с ограниченным действием лекарственного препарата, что ведет к необходимости повторных курсов терапии.

3.3. Сравнительная оценка динамики клинико-фарингоскопических, функциональных показателей и морфологической картины после лечения больных групп наблюдения и сравнения

Жалобы и объективные данные у обследованных – групп наблюдения и сравнения – до начала лечения достоверных различий не имели. На фоне лечения ОТП при I, II, III степенях дистрофии выявлена положительная динамика клинических симптомов, сохранявшаяся в течение всего периода наблюдения. Так, достоверно уменьшилось количество пациентов, у которых исчезли жалобы на сухость, першение, жжение и боль в горле, сухой кашель, а также симптомы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, наблюдаемые нами 6 – 12

месяцев после лечения при I, II, III степени дистрофии ($p < 0,001$; $0,05$). Эти данные подтверждаются результатами фарингоскопической картины пациентов. Так, в группе наблюдения при I, II, III степенях дистрофии через 12 месяцев после лечения достоверно увеличилось количество больных, при фарингоскопии которых мы видели розовую, влажную слизистую оболочку задней стенки глотки ($p < 0,001$) вместо сухости и истонченности с наличием секрета (слизи и корочек) ($p < 0,001$). Тогда как на фоне лечения 2% раствором новокаина положительная динамика клинико-фарингоскопического комплекса имела кратковременный эффект и сохранялась при I степени дистрофии до 3 – 6 месяцев после лечения, а при II, III степенях дистрофии лишь первый месяц наблюдения.

При анализе полученных результатов оценки клинико-фарингоскопической картины пациентов группы наблюдения выявлен стойкий терапевтический эффект, обусловленный нормализацией функционирования слизистой оболочки задней стенки глотки.

На фоне лечения ОТП и 2% раствором новокаина выявлена следующая динамика цитологических показателей у больных с достоверными различиями через 1, 3, 6, 12 месяцев после лечения. Достоверный рост эпителиальных клеток в группе наблюдения при I, II, III степенях дистрофии сохранялся до 6 месяцев, при этом эффект был более выраженный и продолжительный, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Уровень нейтрофильных лейкоцитов достоверно был низким у обследуемых группы наблюдения в 1, 3, 6 месяцев после лечения ($p < 0,0001$), тогда как в группе сравнения он сохранялся низким только до трех месяцев наблюдения при I, II степенях дистрофии и при III степени дистрофии лишь до месяца наблюдения. Цитологические показатели групп наблюдения и сравнения достоверно отличались не только по продолжительности проявления, но и по количеству нейтрофильных лейкоцитов, клеток плоского эпителия, которых у пациентов в группе наблюдения по сравнению с данными пациентов группы сравнения в течение всего периода наблюдения было меньше ($p < 0,0001$), что говорит о более выраженном противовоспалительном эффекте ОТП.

Активный местный иммунный ответ, по результатам цитологической картины, был более выражен также у лиц группы наблюдения, чем у обследованных группы сравнения. Так, у пациентов группы наблюдения с I-II степенью дистрофии при оценке цитоморфологической картины выявлен активный рост лимфоцитов, который сохранялся до 6 месяцев наблюдения, а у лиц группы сравнения сохранялся только в течение трех месяцев при I степени дистрофии и до месяца наблюдения при II степени дистрофии ($p < 0,0001$). При этом повышение уровня лимфоцитов в 1, 3, 6 месяцев наблюдения было больше и продолжительнее у лиц группы наблюдения, чем у лиц группы сравнения ($p < 0,0001$; $0,001$).

Кровообращение в слизистой оболочке задней стенки глотки улучшилось, о чем свидетельствовали показатели доплерографии, и было лучше у пациентов группы наблюдения, чем у лиц группы сравнения ($p < 0,0001$) в течение всего периода наблюдения. Более стойкое улучшение микроциркуляции, сохранявшееся до 1 года, зарегистрировано у пациентов, получавших лечение ОТП при I степени дистрофии, до 6 месяцев наблюдения при II степени дистрофии и лишь 1 месяц наблюдения при III степени дистрофии. Однако у лиц группы сравнения при I степени дистрофии положительная динамика показателей доплерографии установлена лишь до шести месяцев наблюдения, при II степени дистрофии до трех месяцев наблюдения и при III степени – до 1 месяца наблюдения. Показатели микроциркуляции были достоверно выше в группе наблюдения, чем в группе сравнения при I, II степени дистрофии через 1, 3, 6, 12 месяцев наблюдения ($p < 0,0001$) и при III степени дистрофии – 1, 3 месяцев наблюдения ($p < 0,0001$), что свидетельствует об улучшении регенераторной способности слизистой оболочки задней стенки глотки.

Усиление сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки в виде увеличения интенсивности и времени общего свечения у пациентов с I, II степенью дистрофии группы наблюдения отмечалось нами в течение 12 месяцев после лечения ($p < 0,0001$) и при III степени дистрофии – в течение 3 месяцев ($p < 0,0001$). Тогда как у лиц группы сравнения подобное состояние

сохранялось при I, II степени дистрофии только первые 3 месяца наблюдения ($p < 0,0001$; 0,01), а при III степени дистрофии первый месяц наблюдения ($p < 0,0001$). Показатели всасывательной способности были достоверно выше у больных группы наблюдения, чем у лиц группы сравнения при I, II степени дистрофии через 1, 3, 6, 12 мес. после лечения ($p < 0,0001$; 0,001; 0,01) и при III степени – через 1, 3, 6 мес. ($p < 0,0001$; 0,01).

Данные морфологии, отображающие положительную динамику процессов регенерации слизистой оболочки задней стенки глотки, являются ключевыми и подтверждают более длительный терапевтический эффект ОТП. Нами установлено достоверное увеличение высоты эпителия, количества сосудов, а также нарастание лимфоплазмочитарной инфильтрации в течение года наблюдения при I степени дистрофии, до 6 месяцев после лечения при II степени дистрофии и лишь месяц после лечения при III степени дистрофии ($p < 0,0001$). Положительная динамика полученных критериев морфологической картины у пациентов, получавших лечение 2% раствором новокаина, сохранялась лишь в первые 1–3 месяца наблюдения ($p < 0,01$). В ходе лечения субъективные ощущения больных свидетельствуют о более продолжительной динамике клинических симптомов дистрофических процессов в слизистой оболочке задней стенки глотки, чем полученные данные цитологии, ЛДФ, сорбционной способности и морфологического методов обследования. Полученные результаты клинко-фарингоскопической картины и функциональных методов исследования определяют возможное применение ОТП в клинической практике врача оториноларинголога.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этиопатогенез хронического атрофического фарингита (ХАФ), по мнению ряда авторов, носит многофакторный характер, что требует поиска диагностических мероприятий, основанных на ключевых звеньях патогенеза [85, 86, 98, 186]. Патологическое состояние слизистой оболочки задней стенки глотки при ХАФ нами рассматривается как дистрофический процесс глотки, что согласуется с литературными данными [4, 33, 66]. Поэтому выявление патогенетических процессов, происходящих на различных уровнях, позволяет понять как причины развития данной патологии, так и обнаружить необратимость дистрофического процесса в слизистой оболочке задней стенки глотки, что важно для подбора адекватного метода лечения.

Традиционные методы диагностики не позволяют наблюдать и контролировать функциональные изменения в слизистой оболочке задней стенки глотки при хронических фарингитах, что приводит к кратковременным положительным результатам терапии. До настоящего времени наиболее доступным в арсенале оториноларинголога являлось эндоскопическое исследование. Однако оно макроскопически выявляет выраженность дистрофического процесса при ХАФ. Кроме того, на сегодняшний день необратимые изменения в слизистой оболочке глотки констатируются только на клинко-фарингоскопическом уровне. Такой фрагментарный характер исследований без учета взаимосвязи клинических и функциональных данных не позволяет определять степень дистрофического процесса в слизистой оболочке задней стенки глотки и её обратимости.

Консервативное лечение ХАФ направлено на ликвидацию хронического очага воспаления, а также нормализацию и сохранение морфофункциональных и защитно-приспособительных механизмов слизистой оболочки задней стенки глотки. С этой целью в практической оториноларингологии используется широкий спектр способов лечения, что доказывает отсутствие оптимального

варианта и подтверждает актуальность дальнейшего научно-практического поиска.

При выборе высокоэффективного метода лечения необходимо учитывать не только субъективно-объективные симптомы, функциональное состояние слизистой оболочки задней стенки глотки, индивидуальные особенности организма, но и состояние других органов и систем, оказывающих влияние на выраженность изучаемой хронической патологии глотки.

Целесообразность настоящего исследования заключалась в повышении эффективности диагностики и лечения больных хроническим атрофическим фарингитом путем применения обогащенной тромбоцитами плазмы.

Выбор ОТП в лечении ХАФ обусловлен воздействием высвобождающихся из тромбоцитов аутологичных факторов роста, а также адгезивных молекул, цитокинов и других, которые при инъекционном способе введения в слизистую оболочку задней стенки глотки обладают широким спектром биологического локального воздействия на ткани, посредством влияния на основные звенья регенераторного процесса: хемотаксис, клеточную пролиферацию, миграцию клеток, дифференцировку, реструктуризацию и ангиогенез [178, 227].

Под нашим наблюдением находились 180 пациентов с дистрофическими изменениями слизистой оболочки задней стенки глотки, из них 108 (60,0 %) женщин и 72 (40,0 %) мужчины трудоспособного возраста, а также 30 человек – здоровых добровольцев.

С дистрофией слизистой оболочки глотки из 180 пациентов было: 39 (21,7 %) пациентов в возрасте от 31 до 40 лет, 35 (19,4 %) пациентов – в возрасте от 41 до 50 лет, 59 (32,8 %) пациентов – в возрасте от 51 до 60 лет, а также 47 (26,1 %) пациентов – старше 60 лет. Во всех возрастных группах преобладали женщины – 108 (60,0 %), особенно в возрастной группе от 51 до 60 лет – 34 (31,5%) .

У 17 (18,8 %) пациентов в возрасте от 31 до 40 лет была выявлена I степень дистрофии слизистой оболочки задней стенки глотки, II степень дистрофии

встречалась только у 2 (2,2 %) больных, тогда как с III степенью дистрофии глотки не было констатировано больных в этой возрастной группе.

У больных в возрастной группе от 51 до 60 лет I степень дистрофии глотки не встречалась, в то время как II-III степень отмечалась у 26 (28,9 %) пациентов.

Пациенты старше 61 года чаще имели III степень дистрофии, тогда как I степень дистрофии глотки у них не была выявлена.

Таким образом, в результате собственного исследования выявлена закономерность: степень выраженности дистрофических процессов слизистой оболочки задней стенки глотки увеличивается с увеличением возраста пациентов.

При изучаемом нами заболевании характер изменений слизистой оболочки задней стенки глотки зависел не только от возраста и пола, но и от наличия сопутствующих заболеваний.

В структуре сопутствующей патологии на первом месте находились хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, холецистит, дисбактериоз кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и другие). Так, у пациентов с I степенью дистрофии глотки патология желудочно-кишечного тракта была выявлена у 49 (81,7 %) пациентов, со II степенью дистрофии глотки – у 51 (85,0 %) пациента, с III степенью дистрофии глотки – у 56 (93,3 %) пациентов.

Второе место среди сопутствующей патологии занимали сердечно-сосудистые заболевания, которые встречались у 104/180 (57,8 %) пациента.

Хроническая ЛОР-патология (хронический тонзиллит, хронический синусит, искривление перегородки носа и другие) выявлена у 66 (55 %) пациентов при I – II степени дистрофии и у 37 (61,6%) пациентов при III степени дистрофии глотки.

При увеличении случаев одновременно верифицируемых сердечно-сосудистых и хронических ЛОР-заболеваний возрастала выраженность дистрофических изменений слизистой оболочки задней стенки глотки при ХАФ. Так, при сочетании более трех сопутствующих заболеваний констатировалась III степень дистрофии слизистой оболочки глотки.

На третьем месте в спектре сопутствующих заболеваний установлены эндокринные заболевания (сахарный диабет, узловой и токсический зоб, аденома гипофиза), а также состояния после оперативных вмешательств на щитовидной железе – 66 (36,7 %) пациентов.

Выявленные неврозоподобные состояния у больных при II-III степени дистрофии глотки можно объяснить функциональными нарушениями со стороны центральной нервной системы вследствие дисфункции высшей нервной системы и, как результат, неадекватными изменениями гемодинамики и трофического состояния тканей глотки [141].

У $\frac{1}{4}$ обследуемых (45/180 человек) с дистрофией слизистой оболочки глотки имела место в анамнезе тонзиллэктомия.

На распространенность и манифестацию исследуемого заболевания (II, III степени дистрофии глотки) среди жителей сельского населения влияют экзогенные факторы: проживание в умеренном и холодном климатических поясах Сибири и профессиональные особенности труда. Вероятным объяснением может явиться тот факт, что в период полевых работ работники сельского хозяйства подвергаются интенсивному воздействию неблагоприятного микроклимата и запыленности воздуха. В составе пыли, кроме частиц почвы и растений, нередко встречаются удобрения и ядохимикаты, а также повышенный темп выполнения работ и, как результат, нервно-эмоциональное напряжение. При работе в холодный период года (вывоз на поля удобрений, ремонт техники и др.) на механизаторов оказывают воздействие низкие температуры воздуха. Операции по уходу за животными зачастую выполняются в условиях неблагоприятного микроклимата, постоянного загрязнения воздушной среды газообразными продуктами (аммиак, сероводород, углекислый газ, минеральная и органическая пыль, микробы, грибы).

Комплексное воздействие производственных вредностей усугублялось отрицательным влиянием вредных привычек. В 74 (41,1%) случаях пациенты с I, II, III степенью дистрофии являлись курильщиками от 5 до 20 лет и более стажем

курения. Вышеуказанные результаты в отношении макроорганизма, при воздействии этиологического фактора, провоцируются влиянием неблагоприятных экзогенных факторов окружающей среды.

Таким образом, развитие дистрофических изменений слизистой оболочки глотки связано с эндогенными и экзогенными факторами. К эндогенным факторам можно отнести и наличие сопутствующих заболеваний, обладающих общностью патогенеза, и в течение 5–20 лет ранее перенесенную тонзиллэктомию.

Основными жалобами, независимо от выраженности дистрофии слизистой оболочки глотки, до начала лечения были сухость и першение в горле. Жжение и боль в горле беспокоили 24 (40,0 %) больных при дистрофии I степени и 14 (23,3 %) больных при дистрофии II степени. При III степени дистрофии этих жалоб больные не предъявляли, что свидетельствует о снижении чувствительности слизистой оболочки глотки по мере усиления дистрофических процессов в ней.

Ощущение инородного тела, «комка» и «давления» в горле установлено у 17 (28,3 %) пациентов при II степени и у 39 (65,0 %) – при III степени дистрофии, тогда как при I степени дистрофии данные жалобы отсутствовали.

Наличие вязкой мокроты мы наблюдали у 24 (40,0 %) пациентов при I степени дистрофии, у 14 (23,3 %) – при II степени дистрофии и только у 6 (10,0 %) пациентов при III степени дистрофии глотки. Снижение выделительной функции слизистой оболочки задней стенки глотки при усугублении степени дистрофии глотки закономерно, по нашему мнению, связано с уменьшением количества функционирующих желез, вырабатывающих слизь в подслизистом слое слизистой оболочки глотки.

При изучении частоты сухого кашля при ХАФ нами отмечена разнонаправленная тенденция по отношению к наличию вязкой мокроты.

На сухой кашель жаловались 34 (56,7 %) пациента со II степенью дистрофии, а при III степени дистрофии слизистой оболочки глотки сухой кашель беспокоил чаще – 50 (83,3 %) пациентов. С точки зрения объективной оценки,

кашель являлся хроническим, влажным при II степени дистрофии глотки и малопродуктивными и сухим, чаще ночью, при III степени дистрофии глотки.

Симптомы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, такие как эмоциональная лабильность, повышенная утомляемость, канцерофобия выявлены нами у 25 (41,7 %) больных со II степенью дистрофии и у 36 (60,0%) пациентов при III степени дистрофии.

В целом, при ХАФ изменение количества и характера жалоб при разных степенях дистрофии обладало прогрессивной способностью развития в ассоциации с особенностями динамики фарингоскопической картины.

При мезофарингоскопии пациентов слизистая оболочка задней стенки глотки выглядела сухой при I, II, III степени дистрофии. С нарастанием степени дистрофии менялся цвет слизистой оболочки задней стенки глотки, отображающий трофику тканей. При I степени дистрофии на фоне гиперемизированной и отечной слизистой оболочки были визуализированы поверхностно расположенные расширенные, извитые сосуды у 30 (50,0 %) пациентов. Кроме того, у 35 (60,0 %) пациентов со II степенью дистрофии слизистая оболочка задней стенки глотки была бледной, а при III степени она выглядела отечной с синюшным оттенком у 40 (66,7 %) пациентов этой группы.

При ЛОР - осмотре определялась вязкая слизь на слизистой оболочке задней стенки глотки, которая чаще встречалась при I степени дистрофии – у 30 (50,0 %) пациентов, тогда как при II степени дистрофии глотки данный показатель встречался достоверно реже – у 18 (30,0 %) пациентов ($p < 0,05$), а при III степени дистрофии глотки – у 9 (15,0 %). Корочки обнаруживались у 20 (33,3 %) пациентов при III степени дистрофии.

Для каждой степени дистрофии глотки наличие характерного клинко-фарингоскопического комплекса позволило выделить и подтвердить форму хронического фарингита. Так, I степень дистрофии глотки была характерна для хронического катарального фарингита, а II и III степени дистрофии клинически

соответствовали хроническому атрофическому процессу слизистой оболочки глотки.

К особенностям выявленных дистрофических изменений можно отнести этапность изменений (вначале они носили катаральный характер и соответствовали I степени дистрофии глотки), затем, минуя стадию гипертрофии, происходили трансформация и формирование атрофического характера изменений слизистой оболочки задней стенке глотки, соответствующих II, III степени дистрофии глотки.

При детальном изучении трофики слизистой оболочки задней стенки глотки методом ЛДФ и сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки регистрировались высокие показатели микроциркуляции и активности всасывания геля флюорената при I степени дистрофии и на 8-14% ниже при II, III степени ($p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о низкой сорбционной способности слизистой оболочки задней стенки глотки при дистрофии, что объясняет кратковременность и малоэффективность существующих методов лечения в виде смазывания слизистой оболочки глотки и закапывания масел в полость носа.

Использование в качестве диагностики лазерной доплеровской флоуметрии показало высокую чувствительность (87%) и высокую специфичность (89%), точность (88%). По полученным показателям информативности данный метод позволяет проводить раннюю диагностику дистрофических изменений и выявлять компенсаторные возможности микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки в амбулаторных условиях. Этот метод не инвазивен, мобилен и прост в использовании.

Взятие биологического материала для цитологического исследования слизистой оболочки задней стенки глотки проводилось запатентованным нами инструментом, который удобен в применении, атравматичен.

При цитологическом исследовании слизистой оболочки задней стенки глотки были выявлены воспалительно-дегенеративные изменения. Так, максимальное

количество эпителиальных клеток ($51,0 \pm 0,23$) абс. ч. и наименьшее количество лимфоцитов ($0,51 \pm 0,11$) абс. ч. было обнаружено при III степени дистрофии, тогда как при I степени дистрофии глотки количество нейтрофильных лейкоцитов было максимальным и составило ($76,0 \pm 0,15$) абс. ч., а количество лимфоцитов почти в 3 раза больше – ($2,0 \pm 0,11$) абс. ч. Получены высокие показатели диагностической чувствительности (93,0 %), специфичности (69,0 %), точности (86,0 %) цитологического метода исследования, который можно рекомендовать в комплексной диагностике исследуемого заболевания.

Для проведения микробиопсии слизистой оболочки задней стенки глотки при морфологическом исследовании использовано запатентованное нами устройство, которое позволяло прицельно взять ткань с сохранением целостности анатомии слоев. Однако взятие биоптата сопровождается инвазивностью и травматичностью слизистой оболочки глотки.

Полученный материал требует гистологического исследования, что не всегда возможно на амбулаторном приеме оториноларинголога.

Следовательно, необходимо использовать гистологическое исследование слизистой оболочки задней стенки глотки для объективизации, дифференциальной диагностики выраженности дистрофического процесса слизистой оболочки глотки, при сомнительном диагнозе, а также для верификации диагноза с целью исключения злокачественного новообразования.

При морфометрическом исследовании выявлена следующая закономерность: с увеличением степени дистрофии истончается пласт многослойного плоского неороговевающего эпителия вследствие уменьшения количества эпителиальных слоев с сохранением стратификации, а также выявлялись явления десквамации эпителиального слоя.

При этом в самих эпителиоцитах выраженность дистрофических изменений констатирована при увеличении ее степени. С увеличением степени атрофии происходило уплотнение собственного слоя слизистой оболочки за счет утолщения самих коллагеновых волокон и уменьшения пространства между ними, с замещением молодых волокон на более грубые. Также с увеличением

степени дистрофии возрастали склеротические изменения собственно пластинки с явлениями гиалиноза, уменьшением количества фибробластов, с максимальной выраженностью при III степени дистрофии глотки. Установлено, что при I степени дистрофии глотки обнаруживались очаговые скопления лимфоцитов, плазматических клеток, периваскулярно гистиоцитов и тканевых нейтрофильных лейкоцитов, что характеризовало типовой воспалительный процесс. Выявлена следующая закономерность: при уменьшении клеточной лимфоплазмоцитарной инфильтрации возрастала степень атрофии.

В нашем исследовании определено, что сосудистый компонент претерпевал свои изменения. Во-первых, в зависимости от степени дистрофии глотки уменьшалась суммарная площадь сосудов за счет уменьшения количества сосудов относительно окружающей ткани.

Во-вторых, сосуды капиллярного и синусоидного типа уступали место более крупным склерозированным сосудам с гиалинозом и фибриноидным набуханием стенки.

В-третьих, с увеличением степени атрофии отмечалось снижение степени кровенаполнения сосудов и неравномерность их расположения.

При этом выявленные дистрофические изменения слизистой оболочки задней стенки глотки при III степени дистрофии глотки можно расценивать как необратимые.

Следовательно, при лечении дистрофических изменений слизистой оболочки задней стенки глотки необходимо учитывать выявленную клиническую форму и стадию патологического процесса.

В комплексном лечении ХАФ обязательным компонентом должна проводиться коррекция хронической желудочно-кишечной патологии, заболеваний сердечно-сосудистой и других систем у пациентов с I, II, III степенью дистрофии глотки специалистами по профилю нозологии. Коррекция неврозоподобных симптомов должна заключаться в нормализации режима: сна/бодрствования, режима питания, адекватной физической нагрузки, исключения алкоголя и курения, назначения успокоительных фиточаев и настоев.

При канцерофобиях необходима медикаментозная коррекция по рекомендации психотерапевта.

Одной из наиболее важных современных проблем биологии и медицины является изучение закономерностей, лежащих в основе регуляции репарации повреждений, возникающих под влиянием различных факторов (травм, нарушений нервной трофики, гемодинамики и других). По мнению Т.И. Шустовой, А. Ю. Юркова (2004), дисфункция высшей нервной системы способствует неадекватным изменениям гемодинамики и трофического состояния тканей, что мы наблюдаем у пациентов с атрофическими процессами в глотке в разных возрастных группах [141].

Следует отметить, что необходимо раннее выявление дистрофических изменений слизистой оболочки задней стенки глотки с помощью разработанного оптимального набора диагностических тестов, применяемых на приеме врача-оториноларинголога, для оценки функционального состояния слизистой оболочки задней стенки глотки и назначения лечения с учетом выявленных изменений.

Выявленные особенности слизистой оболочки глотки при ХАФ обуславливали возможное применение ОТП.

Методика получения ОТП проста и заключалась в заборе венозной крови из локтевой вены в объеме 9 мл. Аутокровь помещали в пробирку с гепарином натрия и сепарационным гелем и проводили центрифугирование пробирки с содержимым в режиме 3200об/мин в течение 5 минут. При центрифугировании аутокровь разделялась на ОТП в верхней части и осадок в нижней части пробирки. В верхней части пробирки происходило концентрирование тромбоцитов, а в нижней ее части - эритроцитов и лейкоцитов [123]. Анализируя полученные морфологические параметры ОТП и аутокрови пациентов в группе наблюдения, следует отметить, что в результате центрифугирования количество тромбоцитов в ОТП достоверно увеличивалось в 3 раза ($p < 0,001$), а также визуализировались следы эритроцитов и лейкоцитов. В группе наблюдения пациенты получали лечение плазмой, обогащенной тромбоцитами. Инъекционное

введение ОТП создавало максимальную концентрацию в месте введения и способствовало быстрому распределению в слизистой оболочке глотки. Так, после предварительной аппликационной анестезии раствором лидокаина 2 %-м ОТП вводили под слизистую оболочку задней стенки глотки с помощью инсулинового шприца в область каждого бокового валика по одной инъекции 0,2-0,3 мл, а в каждую верхнюю и нижнюю части глотки - по две инъекции 0,2-0,3мл, общий объем вводимой ОТП до 2 мл. Инъекции проводились один раз в день в утренние часы, с перерывом в четыре – шесть дней. Перерыв в четыре – шесть дней установлен с целью полного исчезновения всех возможных реактивных явлений слизистой оболочки задней стенки глотки, а также для осуществления фаз регенерации слизистой оболочки задней стенки глотки после инъекционного введения ОТП. Таким образом, курс лечения состоял из 6 процедур.

Динамика жалоб в разных группах наблюдения на фоне лечения ОТП имела однонаправленную тенденцию, как и изменение фарингоскопической картины. Так, при осмотре через 1 и 3 месяца после лечения пациентов с I и II степенью дистрофии глотки жалобы на сухость и першение в горле купированы у всех больных, а через 6 месяцев выявлены у 1 (3,57%) пациента при I, II степени дистрофии и у 4 (14,3%) больных при III степени дистрофии. Через год данные жалобы встречались лишь у 4 (16%) больных при I степени и у 6 (24%) пациентов при II, III степени дистрофии, что лучше исходных данных.

Жжение и боль в горле у пациентов достоверно отсутствовали в течение 6 месяцев, а через год вновь появились лишь у 1 (4%) больного (табл. 6, 7, 8). Образование вязкой мокроты у больных группы наблюдения через 1 месяц после лечения достоверно увеличилось у 20 (66,7%) больных при I степени, у 15 (50%) - при II степени и у 10 (33,3%) обследуемых - при III степени дистрофии ($p < 0,05$). При дальнейшем наблюдении выделения вязкой слизи оставались у большинства больных группы наблюдения до 3 месяцев, постепенно выделительная функция угасала и была на исходном уровне через год. При наблюдении через год пациентов со II степенью дистрофии ощущение инородного тела, «комка» в

горле, сухого кашля, а также повышенная утомляемость, плохой сон, канцерофобия вновь возникли лишь у 4 (16%) больных, а с III степенью дистрофии – лишь у 3 (10,71%) больных. Эти данные подтверждаются результатами фарингоскопической картины пациентов. Так, слизистая оболочка задней стенки глотки выглядела розовой через год после лечения у четверти больных при I степени дистрофии, более чем у половины больных при II степени дистрофии слизистой оболочки глотки ($p_{1-2, 3, 4, 5} < 0,001$). Тогда как у больных с III степенью дистрофии фарингоскопическая картина оставалась подобной у трети больных до 6 месяцев ($p_{1-2, 3, 4} < 0,001$). При осмотре глотки через год исчезла отечность и гиперемия с застойными сосудами слизистой оболочки задней стенки глотки у половины больных при I степени дистрофии ($p < 0,001$); при II степени дистрофии отсутствовала бледность слизистой оболочки задней стенки глотки до 6 месяцев у 26 (92,8%). При проведении мезофарингоскопии у больных с III степенью дистрофии обнаружился клинический положительный результат в виде уменьшения тусклости с синюшным оттенком слизистой оболочки задней стенки глотки до года наблюдения у четверти больных ($p < 0,05$), выявлен дополнительный сосудистый рисунок у 5 (16,7%) больных, а также исчезли корочки со слизистой оболочки задней стенки глотки до 6 месяцев у 24 (85,7%) больных с ХАФ.

Следует отметить, что оценка динамики жалоб и фарингоскопической картины не позволила составить полное представление о функциональном состоянии слизистой оболочки задней стенки глотки и влиянии того или иного метода лечения на исследуемую область.

При проведении цитологического исследования у пациентов группы наблюдения, получавших ОТП, нами установлено уменьшение дегенеративно-воспалительных изменений слизистой оболочки задней стенки глотки при I степени дистрофии до 12 месяцев после лечения, при II степени дистрофии – до 6 месяцев и III степени – 1 месяц после лечения. Так, через 1 месяц после лечения у пациентов с I степенью дистрофии, получавших лечение ОТП, наблюдался

наибольший рост эпителиальных клеток с 23 [22;23] до 85 [84;86] ($p < 0,0001$) и снижение количества нейтрофильных лейкоцитов с 76 [75;77] до 12 [11-12], что говорит об улучшении регенераторной способности слизистой оболочки задней стенки глотки. Постепенное снижение количества эпителиальных клеток наблюдалось после 6 месяцев лечения - 44 [44;45], а также увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов до 53 [52;54], и к году данные показатели оставались достоверно лучше исходного уровня ($p_1, 2, 3, 4, 5 < 0,0001$). У пациентов со II степенью дистрофии через 1 месяц после лечения также наблюдался активный рост эпителиальных клеток с 31 [31;32] до 73 [71-73] и постепенное снижение количества нейтрофильных лейкоцитов с 68 [67;68] до 25 [25;26], которое сохранялось до 6 месяцев после лечения, и к году показатели вернулись к исходному уровню ($p_1, 2, 3, 4 < 0,0001$). При III степени дистрофии достоверное увеличение эпителиальных клеток обнаружено лишь в первый месяц после лечения с 51 [50;51] до 84 [83;85] и снижение количества нейтрофильных лейкоцитов с 49 [48;50] до 14 [14;14] ($p_1 < 0,0001$), а к 3 месяцам после лечения показатели вернулись к исходному уровню.

При цитологическом исследовании количество лимфоцитов у пациентов, получавших ОТП, с I - II степенью дистрофии через 6 месяцев после лечения достоверно было выше, чем до лечения. Однако к году количество лимфоцитов соответствовало исходному уровню. У пациентов с III степенью дистрофии количество лимфоцитов на слизистой оболочке задней стенки глотки достоверно стало выше только через 1 месяц после лечения, но в последующие периоды исследования эти показатели соответствовали исходному уровню.

Сравнительная оценка микроциркуляторного русла и сорбционной способности у пациентов, получавших лечение ОТП, при I-II степени дистрофии выявила увеличение показателей доплерографии и всасывания геля флюорената слизистой оболочки задней стенки глотки, которые оставались высокими в течение всего периода наблюдения при I, II степени дистрофии ($p < 0,001; 0,01$), а при III степени дистрофии в течение трех месяцев после лечения с 0,53 [0,51;0,55]

до 0,54 [0,52;0,61] ($p<0,001$; 0,01), и в 6-12 месяцев наблюдения показатели не отличались от исходного уровня.

При гистологическом исследовании у пациентов, получавших лечение ОТП, в течение всего периода наблюдения нами регистрировалось увеличение количества сосудов капиллярного и синусоидного типа с 4,52 [4,41;4,91] до 5,71 [5,59;6,09] и высоты эпителия с 31,10 [30,87;31,40] до 36,67 [36,59;36,99], густая и диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с 6,04 [5,88;6,14] до 8,89 [8,46;9,06] при I степени дистрофии ($p<0,01$), до шести месяцев после лечения при II степени дистрофии – увеличение количества сосудов капиллярного и синусоидного типа с 2,77 [2,71;2,80] до 4,66 [4,59;4,75] и высоты эпителия с 27,35 [27,24;27,53] до 35,47 [35,27;35,66], густая и диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с 5,35 [5,26;5,43] до 7,86 [7,78;7,89], ($p<0,01$). У обследованных пациентов с III степенью дистрофии достоверное улучшение морфологической картины сохранялась только в течение месяца после лечения ($p<0,01$).

По результатам нашего исследования при III степени дистрофии происходят необратимые дистрофические изменения в слизистой оболочке задней стенки глотки, что диктует применение только симптоматической терапии.

С давних времен при заболеваниях глотки авторами [63, 64, 231] успешно применяется новокаиновая блокада, которая обладает благоприятным воздействием на слизистую оболочку задней стенки глотки. Слизистая оболочка ротоглотки имеет богатый и разнообразный рецепторный аппарат, много периферически-расположенных рецепторов. Это позволило рассматривать 2% раствор новокаина в лечении хронического атрофического фарингита в группе сравнения.

При оценке клинико-фарингоскопической картины после лечения 2% раствором новокаина выявлена положительная динамика таких симптомов, как сухость и першение в горле, которые исчезли у 50% пациентов до 6 месяцев после лечения при I степени дистрофии и у 60% обследуемых до 3 месяцев после

лечения при II, III степени дистрофии. В остальные периоды наблюдения количество пациентов с жалобами на сухость и першение в горле не отличалось от исходного патологического уровня. Жалобы на боль и жжение в горле отсутствовали через 3 месяца после лечения у 26 (86,7%) пациентов при I степени дистрофии и у 1 (96,7%) больных со II степенью, а через 6, 12 месяцев данные жалобы стали беспокоить 12 (42,8%) больных при I степени дистрофии и 3 (10,7%) больных при II степени дистрофии глотки. Жалобы на сухой кашель оставались у 8 (26,6%) человек вместо 17 (56,6%) до лечения при II степени дистрофии, а также через месяц и 3 месяца после лечения не отличались от исходного патологического уровня. У больных с III степенью дистрофии слизистой оболочки глотки указанные выше симптомы через месяц после лечения наблюдались в 26,7%, через 3 месяца - у 33,3%, а через 6 месяцев - у 40% обследованных вместо 60% больных до лечения. Курс инъекций 2% раствора новокаина в слизистую оболочку задней стенки глотки уменьшил проявление симптома – образование вязкой мокроты в глотке в первые 3 месяца наблюдения и встречался у 1/3 больных при I степени ($p < 0,01$), у 1 (3,3%) пациента – при II и III степени дистрофии ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после лечения жалобы на образование вязкой мокроты, при I степени дистрофии они вновь возникли у 50% больных, а при II степени дистрофии они вновь выявлены у половины их имевших. Такие симптомы, как повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, плохой сон, канцерофобия достоверно снизились в первый месяц после лечения ($p < 0,01$) и через 3 месяца наблюдались у 4 (13,3%) вместо 13 (43,3%) обследованных при II степени дистрофии ($p < 0,05$) и у 8 (26,7%) вместо 18 (60%) при 3 степени дистрофии ($p < 0,05$). Однако уже через 6 месяцев после лечения количество больных с данными симптомами достоверно не отличалось от исходного уровня. Число пациентов с жалобами на ощущение инородного тела, комка в горле при II степени дистрофии через 3 месяца уменьшилось с 12 (40%) до 5 (16,6%) и при III степени - с 20 (66,7%) до 10 (33,3%) больных. Однако через 6 месяцев после лечения количество больных с данными жалобами достоверно не отличалось от их количества в начале лечения, что говорит о мало выраженном и

кратковременном действии на неврозоподобные симптомы и явления парестезий глотки.

Фарингоскопическая картина свидетельствовала о положительной динамике дистрофического процесса в первые 1-3 месяца наблюдения у пациентов, получавших лечение 2% раствором новокаина. Слизистая оболочка задней стенки глотки через месяц после лечения оставалась сухой у 8 (27%) больных из 30 (100%) при дистрофии слизистой оболочки глотки I степени, у 9 (30%) – при II степени и у 15 (50%) - при III степени дистрофии. Слизистая оболочка стала розовой в первый месяц после лечения у 18 (60%) больных при дистрофии I степени, у 21 (70%) - при II и только у 15 (50%) при III степени дистрофии слизистой оболочки задней стенки глотки. Через 3 месяца после лечения сухой слизистая оболочка стала уже у 18 (60%) пациентов при дистрофии I степени, у 19 (63%) - при II и у 21 (70%) - при III степени дистрофии ($p < 0,001$), что свидетельствует о кратковременном терапевтическом действии 2% раствора новокаина. Отечность и гиперемия с застойными сосудами слизистой оболочки задней стенки глотки при I степени дистрофии и бледность, а также истонченность слизистой оболочки задней стенки глотки при II степени дистрофии исчезла у 11 (76%) больных в первые 3 месяца наблюдения ($p < 0,01$), а через 6 и 12 месяцев после лечения фарингоскопическая картина вернулась к исходному уровню. При фарингоскопии через месяц после лечения у больных с III степенью дистрофии тусклость с синюшным оттенком достоверно уменьшилась и встречалась у 8 (26,7%) больных, тогда как в другие периоды наблюдения данная клиническая картина соответствовала исходной. Слизистая оболочка задней стенки глотки была покрыта вязкой слизью через 3 месяца после лечения 2% раствором новокаина у 8 (26,7%) больных при I степени дистрофии вместо 15 (50%) до лечения, а также у 3 (10%) вместо 9 (30%) больных – при II степени дистрофии. Через 6 месяцев после лечения достоверных различий не выявлено. При III степени дистрофии слизистой оболочки до лечения на задней стенке глотки у 12 (40%) больных обнаружены корочки, которые через месяц

оставались у 3 (10%), однако через 3 и 6 месяцев они вновь обнаружены более чем у 2/3 пациентов, имевших их до лечения.

При проведении динамического цитологического исследования у пациентов, получавших лечение 2% раствором новокаина, зарегистрировано достоверное уменьшение дегенеративно-воспалительных изменений слизистой оболочки задней стенки глотки в течение трех месяцев после лечения, выражающееся в уменьшении количества нейтрофильных лейкоцитов у больных при I степени дистрофии с 76 [75;76] до 42 [42;43], ($p < 0,0001$) и увеличении количества эпителиальных клеток с 22 [21;23] до 55 [54;56], ($p\ 1, 2, 3 < 0,0001$), при II степени дистрофии уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов с 68 [67;68] до 38,5 [38;39], ($p < 0,0001$) и увеличение количества эпителиальных клеток с 31 [30;31] до 60 [59-61] ($p\ 1, 2, 3 < 0,0001$). У пациентов при III степени дистрофии положительный эффект сохранялся до 1 месяца наблюдения – увеличение количества эпителиальных клеток с 50 [50-51] до 70,5 [70-71], ($p\ 1 < 0,0001$) и уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов с 49 [49-50] до 29 [28-29], ($p < 0,0001$). В остальные периоды наблюдения достоверных изменений показателей не выявлено. При изучении клеточного состава мазка со слизистой задней стенки глотки выявлен достоверный рост лимфоцитов при I степени дистрофии до трех месяцев после лечения с 1,9 [2;2] до 3 [2;3], ($p\ 1, 2, 3 < 0,001; 0,01$) и при II степени дистрофии - в течение месяца после лечения, с 1 [1;2] до 2 [1;2], тогда как в последующие сроки после лечения количество данных клеток соответствовало исходному уровню.

Положительная динамика показателей микроциркуляции в виде увеличения колебаний кровотока в слизистой оболочке задней стенки глотки методом ЛДФ констатирована в течение первых шести месяцев после лечения с 0,68 [0,66;0,70] до 0,69 [0,68;0,70] (мл в минуту на 100гр. ткани) при I степени дистрофии ($p\ 1, 2, 3, 4 < 0,0001$), а также до трех месяцев – с 0,59 [0,58;0,60] до 0,64 [0,59;0,67] (мл в минуту на 100гр. ткани) при II степени дистрофии, ($p\ 1, 2, 3 < 0,0001$). У больных при III степени дистрофии эффект сохранялся лишь до 1 месяца наблюдения с

0,53 [0,52;0,55] до 0,60 [0,58;0,61] (мл в минуту на 100гр. ткани), ($p < 0,0001$). В 6, 12 месяцев при I, II степенях дистрофии слизистой оболочки глотки и в 3, 6, 12 месяцев при III степени показатели лазерной доплеровской флоуметрии вернулись к исходному уровню, что связано с недостаточно стойким эффектом от лечения.

Улучшение показателей активности всасывания геля флюорената слизистой оболочки задней стенки глотки обнаружено в первые 3 месяца наблюдения, что выражалось в увеличении интенсивности свечения с + до ++, увеличении общего времени свечения с 14 [14;15] до 16 [15;17] минут при I степени дистрофии ($p < 0,0001$), при II степени дистрофии с 10 [9;11] до 12 [12;13] минут ($p < 0,001$). У больных при III степени дистрофии улучшение показателей сорбционной способности наблюдалось лишь в течение первого месяца с 6 [5;7] до 9 [8;9] минут ($p < 0,0001$).

Положительная динамика морфометрических показателей у пациентов, получавших лечение 2% раствором новокаина, сохранялась лишь в первые 3 месяца наблюдения при I, II степени дистрофии глотки. Так, зафиксировано увеличение морфометрических показателей: высоты эпителия с 31,30 [31,15;31,40] до 32,01 [31,88;32,06] ($p < 0,01$), нарастание очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрации с 6,04 [5,94;6,11] до 7,19 [7,11;7,32] мкм^2 ($p < 0,01$), количества сосудов с 4,59 [4,55;4,79] до 5,16 [5,11;5,27] мкм^2 ($p < 0,01$), при I степени дистрофии глотки. При II степени дистрофии глотки – увеличение высоты эпителия с 27,33 [27,13;27,38] до 28,01 [27,98;28,08] мкм^2 ($p < 0,01$), нарастание очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрации с 5,35 [5,33;5,41] до 6,23 [6,14;6,38] мкм^2 ($p < 0,01$), количества сосудов при с 2,79 [2,74;2,84] до 3,78 [3,68;3,80] мкм^2 ($p < 0,01$).

Используемый 2% раствор новокаина не имеет направленного воздействия на процессы регенерации и не способен закрепить наметившиеся позитивные сдвиги. При оценке клинко-фарингоскопической картины он проявляет свою

активность за счет подавления афферентной импульсации от рецепторов слизистой оболочки в короткий период при I, II степени дистрофии от трех до шести месяцев после лечения и может успешно применяться при хроническом катаральном фарингите.

Анализ научной литературы по применению ОТП в клинической практике, а также полученные результаты нашей исследовательской работы показывают, что концепция процесса регенерации под действием ОТП основана на воздействии циркулирующих элементов, содержащихся в ОТП (тромбоцитов, факторов роста, лейкоцитов, биологически активных молекул и других клеток). Локальное, в predetermined соотношении высвобождение аутологичных факторов роста – естественных пептидов, которые обладают высокой степенью аффинности, воздействуя на мембранные клеточные рецепторы посредством влияния на хемотаксис, дифференцировку, ангиогенез, митогенез, стимулируют тем самым процесс регенерации [125, 177, 212, 214].

Результаты изучения процессов регенерации слизистой оболочки глотки у пациентов в динамике лечения ОТП на структурно-функциональном уровне показали высокую эффективность при I и II степени дистрофии глотки.

Использование ОТП из собственной крови пациента исключает риск передачи инфекционных заболеваний (ВИЧ, вирусный гепатит) или возникновение аллергических, аутоиммунных реакций.

Таким образом, предложенный нами способ лечения дистрофии глотки ОТП более приемлем, безопасен, так как позволяет улучшить морфофункциональное состояние слизистой оболочки задней стенки глотки до 1 года при I, II степени дистрофии глотки и до 3 месяцев после лечения при III степени дистрофии глотки.

ВЫВОДЫ

1. Хронический атрофический фарингит характеризуется сочетанием особенностей клинико-функционального состояния слизистой оболочки задней стенки глотки в виде сухости и першения в горле, снижением показателей микроциркуляции менее $0,59 \pm 0,03$ мл в мин/ на 100гр. ткани и сорбционной способности менее $10,10 \pm 1,03$ минут при максимальном свечении, воспалительно-дистрофическими изменениями при цитоморфологическом исследовании.
2. Оценка функциональных критериев дистрофии слизистой оболочки глотки позволила установить, что I степени дистрофии глотки соответствует клинико-фарингоскопическая картина хронического катарального фарингита, II–III степени дистрофии глотки соответствует клинико-фарингоскопическая картина хронического атрофического фарингита.
3. В комплексной диагностике хронического атрофического фарингита определен наиболее точный, информативный, неинвазивный способ оценки состояния микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки лазерной доплеровской флоуметрией с высокими показателями чувствительности (87%), специфичности (89%), точности (88%).
4. Обогащенная тромбоцитами плазма при лечении хронического атрофического фарингита обеспечивает пролонгированное улучшение процессов регенерации в слизистой оболочке глотки от 3 месяцев до 12 месяцев после лечения. Использование традиционного метода при лечении хронического атрофического фарингита обеспечивает улучшение клинических и функциональных характеристик слизистой оболочки задней стенки глотки на 1 - 3 месяца и требует повторных курсов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хроническим атрофическим фарингитом рекомендуется в комплексное обследование включить уточняющее исследование состояния микроциркуляции слизистой оболочки задней стенки глотки для оценки выраженности дистрофических процессов в ней.
2. При ХАФ с целью верификации сопутствующих соматических заболеваний рекомендовать консультацию специалиста по профилю сопутствующей нозологии.
3. В лечение хронического атрофического фарингита для пролонгированного лечебного эффекта рекомендовать проведение подслизистых инъекций ОТП в слизистую оболочку верхней и нижней части задней стенки глотки по две инъекции 0,2-0,3 мл и в область каждого бокового валика по одной инъекции 0,2-0,3 мл, общим объемом до 2мл. Инъекции проводить один раз в день в утренние часы, с перерывом в четыре-шесть дней, курсом 6 процедур.
4. При I, II степени дистрофии рекомендовать повторный курс ОТП через год, а при III степени – через 3 месяца, с учетом клинических признаков выраженности заболевания.

Список литературы

1. Алексеева, Н. Т. Гистопланиметрическая характеристика асептического раневого процесса при различных методах регионального воздействия / Н. Т. Алексеева // Фундам. исслед. – 2014. – № 10-5. – С. 817–821.
2. Алексеева, И. В. О внутриносовом применении настоя алоэ при атрофических назофарингитах и озене / И. В. Алексеева // Вестн. оториноларингологии. – 1956. – № 1. – С. 22–24.
3. Алямовский, В. В. Новый подход к оценке и интерпретации данных метода лазерной доплеровской флоуметрии на ранних стадиях воспалительных заболеваний пародонта / В. В. Алямовский, С. А. Нарыкова // Сиб. мед. обозрение. – 2006. – № 1. – С. 30–33.
4. Антонив, В. Ф. Субатрофический и атрофический фарингит как проявление дистрофии слизистой оболочки глотки у лиц пожилого, старческого возраста и у долгожителей / В. Ф. Антонив, В. М. Аксёнов, Н. А. Лебедева // Вестн. оториноларингологии. – 1999. – № 3. – С. 38–39.
5. Атнашева, Р. Р. Показатели иммунной системы у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом в сочетании с разными формами хронического фарингита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04, 14.00.36 / Атнашева Рената Рашитовна. – СПб., 2005. – 15 с.
6. Бадьин, И. Ю. Эффективность локальной терапии язвенно-некротического дефекта кожи аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой / И. Ю. Бадьин, И. К. Бабова, С. Ю. Волченко // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2015. – № 3-4. – С. 31–34.
7. Балабанцев, А. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, особенности проявлений в лор-органах / А. Г. Балабанцев, В. В. Богданов, Н. В. Лукашник // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 2005. – № 5. – С. 43–51.
8. Барсук, В. П. Цитоморфология в контроле состояния слизистой оболочки глотки и повышение ее резистентности при фарингитах / В. П. Барсук,

М. Г. Сандра // Материалы региональной науч.-практ. конф. оториноларингологов и расширенного пленума РНОЛО. – Иркутск, 1990. – С. 142–143.

9. Белково-тромбоцитарные покрытия в реконструктивной хирургии носа / И. В. Крайник, В. Н. Балин, В. В. Михайлов [и др.] // Анналы пластич., реконструктив. и эстет. хирургии. – 2012. – № 3. – С. 29–42.

10. Бобровский, Н. А. Фарингит, его лечение, профилактика / Н. А. Бобровский, В. П. Николаевская // Мед. сестра. – 1966. – № 6. – С. 9–13.

11. Болдырева, О. В. Информативность комплексного метода диагностики для оценки состояния слизистой оболочки задней стенки глотки при хроническом атрофическом фарингите / О. В. Болдырева, С. Г. Вахрушев, Л. А. Торопова // Материалы IV Петербургского форума оториноларингологов России. – СПб., 2015. – С. 224–225.

12. Болдырева, О. В. Особенности морфологической картины слизистой оболочки глотки при атрофическом фарингите / О. В. Болдырева, Г. И. Буренков, Л. А. Торопова // Рос. оториноларингология. – 2010. – № 1 (Прил.). – С. 269–272.

13. Болдырева, О. В. Изучение функционального состояния слизистой оболочки задней стенки глотки методом доплеровской флоуметрии и цитоморфологии у пациентов с хроническим атрофическим фарингитом / О. В. Болдырева // Рос. оториноларингология. – 2008. – № 1. – С. 70–73.

14. Брин, А. В. Операционные характеристики симптомов хронического тонзиллита и хронического фарингита для усовершенствования их дифференциальной диагностики / А. В. Брин, В. Б. Токарь, Е. З. Мирзоева // Тверской мед. журн. – 2016. – № 2. – С. 41–44.

15. Буллаников, А. С. Повышение эффективности костной пластики при использовании богатой тромбоцитами плазмы для восполнения дефектов костной ткани человека / А. С. Буллаников, В. П. Семенов // Мед. помощь. – 2007. – № 1. – С. 22–25.

16. Быкова, В. П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В. П. Быкова // Рос. ринология. – 1999. – № 1. – С. 5–9.

17. Быкова, В. П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек / В. П. Быкова // Архив патологии. – 1995. – № 1. – С. 11–16.
18. Вавилов, В. В. Обогащенная тромбоцитами плазма: получение, применение и практический эффект / В. В. Вавилов // Инъекционные методы в косметологии. – 2016. – № 2. – С. 70–74.
19. Васяева, А. А. Иммуноterapia при хронических фарингитах: показания, результаты / А. А. Васяева, Н. А. Арефьева // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 30. – С. 1864–1869.
20. Влияние краткосрочного применения лактосодержащего пробиотика на микрофлору глотки здоровых лиц / А. И. Крюков, В. К. Ильин, Л. П. Истратов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – № 5. – С. 51–53.
21. Влияние патологии желудочно-кишечного тракта на состояние слизистой оболочки глотки и гортани / Т. А. Машкова, О. П. Бакулина, О. П. Логачевская [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 1996. – № 2. – С. 31–33.
22. Габдулин, Н. Т. Влияние фенола на слизистую оболочку верхних дыхательных путей / Н. Т. Габдулин, Р. А. Шариков, А. Н. Даянов // Вопросы неотложной и скорой помощи при катастрофах и неблагоприятных экологических ситуациях : сб. науч. работ респ. клинич. больницы им. Г. Г. Куватова / Башкир. гос. мед. ин-т. – Уфа, 1986. – С. 49–50.
23. Гаджимирзаев, Г. А. Клиника, диагностика парестезий глотки / Г. А. Гаджимирзаев, Ю. А. Джамалудинов // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1985. – № 2. – С. 10–13.
24. Гайович, В. В. Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на восстановление нерва и мышцы после их травматического повреждения / В. В. Гайович // Український нейрохірургічний журн. – 2014. – № 3. – С. 79–83.
25. Гончаков, Г. В. К вопросу о тактике хирургического лечения детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба / Г. В. Гончаков // Врожденная и

наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения. – М.: МГМСУ, 2002. – С. 60–62.

26. Горбаносов, И. В. Связь патологического гастроэзофагеального рефлюкса с некоторыми симптомами хронического воспаления глотки и гортани / И. В. Горбаносов, Ф. В. Семенов // Вестн. оториноларингологии. – 2002. – № 6. – С. 43–45.

27. Горбачевский, В. Н. Концентрация иммуноглобулинов в секрете ротоглотки у здоровых людей, больных хроническим тонзиллитом и у лиц с удаленными небными миндалинами / В. Н. Горбачевский, Ю. А. Гриневич // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1976. – № 3. – С. 10–14.

28. Графская, Н. А. Возрастно-половые аспекты у больных хроническим фарингитом с учётом дисбактериоза кишечника / Н. А. Графская, Г. М. Портенко, О. А. Лаздин // Возрастно-половые аспекты патологических состояний : тез. докл. конф. – Тверь, 1998. – С. 58–59.

29. Графская, Н. А. Профилактика обострений хронических фарингитов у гастроэнтерологических больных / Н. А. Графская // Рос. оториноларингология. – 2003. – № 1. – С. 46–47.

30. Григорьева, И. Ф. Лечение детей, страдающих длительным кашлем при фарингите / И. Ф. Григорьева // Вестн. оториноларингологии. – 1985. – № 4. – С. 13–16.

31. Гриневич, Ю. А. Содержание сывороточных иммуноглобулинов у больных тонзиллитом и у лиц с удаленными миндалинами / Ю. А. Гриневич, В. Н. Горбачевский // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1975. – № 6. – С. 63–67.

32. Дайняк, Л. Б. Применение иглорефлексотерапии для обезболивания после тонзиллэктомии и лечения больных хроническим фарингитом / Л. Б. Дайняк, А. Ш. Бузукашвили // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1981. – № 3. – С. 28–32.

33. Джамалутдинов, Ю. А. Дистрофические процессы глотки (фарингиты). Клиника, диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. ...

канд. мед. наук : 14.00.04 / Джамалудинов Юнускари Асхабалиевич. – М., 1998. – 12 с.

34. Дорошенко, Л. Н. Комплексный метод лечения рабочих сахарных заводов при хроническом фарингите / Л. Н. Дорошенко // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1992. – № 5/6. – С. 46–51.

35. Дорошенко, П. Н. Применение прополиса при ЛОР заболеваниях / П. Н. Дорошенко // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1981. – № 6. – С. 54–55.

36. Дорошенко, П. Н. Прополис и хронические фарингиты / П. Н. Дорошенко // Пчеловодство. – 1975. – № 4. – С. 28.

37. Драгомирецкий, В. Д. Показатели местного иммунитета слизистой оболочки ротовой части глотки у больных хроническим фарингитом / В. Д. Драгомирецкий, Ф. Д. Евчев, Ю. А. Бажора // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1989. – № 6. – С. 21–33.

38. Евчев, Ф. Д. Комплексный способ лечения хронического фарингита в амбулаторных условиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / Евчев Федор Дмитриевич. – Киев, 1990. – 20 с.

39. Егоров, В. И. Особенности течения хронического фарингита у лиц пожилого возраста / В. И. Егоров // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных в условиях многопрофильного госпиталя. – М., 1993. – Т. 1. – С. 70–71.

40. Егоров, В. И. Применение лизоцима в лечении фарингитов / В. И. Егоров, М. М. Никулова, В. В. Горбаков // Современные методы диагностики и лечения в оториноларингологии. – М., 1991. – С. 36–37.

41. Елин, М. Х. О парестезиях глотки / М. Х. Елин, М. И. Гаршин // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1960. – № 2. – С. 29–31.

42. Ермолова, Т. П. Методики окраски цитологических препаратов: пособие для врачей / Т. П. Ермолова, В. А. Липова, В. А. Котов. – СПб. : [б. и.], 1994. – 20 с.

43. Заболотный, Д. И. Локальная иммунофармакотерапия при воспалительных и аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников, Д. Д. Заболотная // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 2005. – № 5. – С. 7–11.
44. Завьялов, Ф. Н. Результаты применения аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы у больных, перенесших операции на среднем ухе / Ф. Н. Завьялов, О. Г. Гончарова // Вестн. оториноларингологии. – 2011. – № 1. – С. 28–30.
45. Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки / И. В. Нуралова, Н. А. Панькина, В. И. Линьков [и др.] // XV съезд оториноларингологов России : тез. докл. – СПб., 1995. – Т. 2. – С. 167–171.
46. Иванов, П. Ю. Применение богатой тромбоцитами плазмы для профилактики атрофии челюстей перед дентальной имплантацией / П. Ю. Иванов, В. П. Журавлев, О. Г. Макеев // Вестн. Уральск. мед. акад. наук. – 2011. – № 1. – С. 76–78.
47. Иммунный статус больных хроническим тонзиллитом до и после тонзиллэктомии / С. В. Филатова, А. В. Симонова, М. Е. Артемьев [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2002. – № 1. – С. 18–21.
48. Йондемли, Ф. Феномен обызвествления шилоподъязычной связки / Ф. Йондемли, О. Г. Павлихин, А. Арслан // Вестн. оториноларингологии. – 2004. – № 4. – С. 40–41.
49. Исакбаев, М. Комплексное лечение больных атрофическим ринофарингитом / М. Исакбаев // Вестн. оториноларингологии. – 1986. – № 3. – С. 78–79.
50. Испуганов, И. М. К вопросу о парестезиях глотки / И. М. Испуганов // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1963. – № 6. – С. 67–71.
51. Исследование дренажной и всасывательной функции небных миндалин / С. Г. Вахрушев, Г. И. Буренков, А. В. Полевщиков [и др.] // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2000. – № 4. – С. 17–23.

52. Исхаки, Ю. Б. Хронические фарингиты / Ю. Б. Исхаки, Л. И. Кальштейн // Детская оториноларингология. – Душанбе : Мариор, 1984. – С. 131–133.
53. Кіцера, О. О. Гастроезофагальна рефлюксна хвороба як одна з причин хронічного фарингіту / О. О. Кіцера, Р. В. Сай, М. Є. Артюшенко // Журн. ушних, носових, горлових болезней. – 2003. – № 6. – С. 75–76.
54. Кальштейн, Л. И. Лечение гастроэнтерологических больных с патологическими изменениями глотки в условиях поликлиники / Л. И. Кальштейн // Здравоохранение Таджикистана. – 1966. – № 3. – С. 24–28.
55. Капустина, Т. А. Вклад эколого-популяционных факторов в эпидемиологию хронических воспалительных заболеваний глотки у взрослых жителей Сибири / Т. А. Капустина, Т. М. Максимова, В. С. Погосов // Основные направления формирования здоровья человека на Севере : материалы науч. конф., Красноярск, 3-4 ноября 1999 г. – Красноярск, 1999. – С. 127–131.
56. Кашинкас, Р. Ю. Хронический фарингит и аллергия / Р. Ю. Кашинкас // Вестн. оториноларингологии. – 1969. – № 3. – С. 52–57.
57. Кашкин, К. П. Молекулярно-клеточные технологии регуляции иммунного ответа / К. П. Кашкин // Клинич. лабораторная диагностика. – 2004. – № 9. – С. 2–3.
58. Кивалкина, В. П. Противомикробное действие прополиса / В. П. Кивалкина // Пчеловодство. – 1959. – № 10. – С. 50–52.
59. Клеточный состав осадка смешанной слюны у пациентов с хроническими воспалительными процессами на слизистых оболочках / Н. В. Бобкова, М. П. Лебедев, Е. Н. Кологривова [и др.] // Цитология. – 2000. – № 5. – С. 441–443.
60. Князева, Л. И. Влияние производственных факторов на заболеваемость острыми фарингитами и тонзиллитами / Л. И. Князева // Актуальные вопросы медицинской науки : сб. науч. тр., посвящ. 60-летию КГМУ. – Курск, 1997. – С. 312–316.

61. Козлов, В. И. Состояние гемомикроциркуляции в тканях пародонта при пародонтите / В. И. Козлов, Е. К. Кречина, О. А. Терман // Новое в стоматологии. – 1993. – № 4. – С. 31–36.
62. Козлова, И. Г. Влияние полного удаления небных миндалин на течение хронического фарингита и его излечение / И. Г. Козлова // Избранные вопросы клинической оториноларингологии. – М., 1959. – С. 53–63.
63. Козлова, И. Г. Концевые нервные аппараты ротоглотки человека (нейрогистологическое исследование) / И. Г. Козлова // Вестн. оториноларингологии. – 1955. – № 6. – С. 39–41.
64. Козлова, И. Г. Методика и практические результаты применения внутрислизистой блокады глотки при хроническом фарингите и хроническом тонзиллите / И. Г. Козлова // Вестн. оториноларингологии. – 1957. – № 2. – С. 60–68.
65. Коляда, Т. И. Иммуномодулирующий эффект тиотриазолина при хроническом атрофическом фарингите у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Т. И. Коляда, Н. О. Шушляпина // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 2007. – № 5. – С. 38–44.
66. Кот, Л. В. Морфогенез хронического неспецифического эпифарингита по данным эндоскопического и биопсийного исследования / Л. В. Кот, Т. И. Шевченко // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 2003. – № 1. – С. 35–45.
67. Кравчук, П. А. Прополис и его применение в практике оториноларингологии / П. А. Кравчук, П. Г. Кравчук // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1971. – № 1. – С. 87–89.
68. Кривенцова, Е. Г. Исследование микробного пейзажа задней стенки глотки и его роль в оптимизации схем антибактериального лечения хронического фарингита / Е. Г. Кривенцова // Актуальные проблемы современной оториноларингологии : сб. тр., посвящ. 70-летию Новосиб. гос. мед. акад. и кафедры ЛОР-болезней. – Новосибирск, 2005. – С. 37–38.

69. Кривохирургия в оториноларингологии / О. В. Дюмин, С. М. Пухлик, А. И. Манюта [и др.] // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 2005. – № 3. – С. 55–60.
70. Лазутка, П. А. Цитодиагностика поражений слизистой оболочки глотки у рабочих химического завода / П. А. Лазутка, К. А. Вабулас, А. А. Арлаускайте // Вестн. оториноларингологии. – 1977. – № 3. – С. 70–72.
71. Лебедева, Н. А. Применение «Фарингала» при лечении хронических фарингитов / Н. А. Лебедева, И. С. Пушкарь // Материалы I съезда оториноларингологов Кыргызской республики, 15-16 октября 1999 г. – Бишкек, 1999. – С. 56–61.
72. Лебедева, Н. А. Динамика показателей бактериологических исследований при лечении «Фарингалом» у больных хроническим фарингитом / Н. А. Лебедева, Т. А. Тимофеева // Материалы I съезда оториноларингологов Кыргызской республики, 15-16 октября 1999 г. – Бишкек, 1999. – С. 52–55.
73. Лейзерман, М. Г. Применение лазерной и радиохирургической технологий у больных хроническим фарингитом в пожилом возрасте / М. Г. Лейзерман // Клинич. геронтология. – 1998. – № 4. – С. 27–28.
74. Лечение и профилактика заболеваний верхних дыхательных путей у работников, имеющих контакт с аммиаком и его производными / О. В. Дюмин, В. Д. Драгомирецкий, А. И. Акулин [и др.] // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1991. – № 2. – С. 44–47.
75. Лечение осложнений после операций на органах брюшной полости с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы / П. А. Попов, Ю. П. Попов, Л. А. Магомедова [и др.] // Хирург. – 2014. – № 6. – С. 4–11.
76. Локальная терапия гонартроза аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмой / Л. Ю. Широкова, С. М. Носков, Т. И. Бахтиярова [и др.] // Соврем. технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 97–100.
77. Лопатин, А. С. Лечение острого и хронического фарингита / А. С. Лопатин // Рус. мед. журн. – 2001. – № 16 /17. – С. 694–698.

78. Лурье, М. С. К вопросу о клинической связи некоторых невротических реакций оториноларингологической локализации с заболеваниями желудочно-кишечной системы / М. С. Лурье // Вестн. оториноларингологии. – 1962. – № 3. – С. 40–43.

79. Лучихин, Л. А. Иммунокоррекция в комплексном лечении воспалительных заболеваний глотки / Л. А. Лучихин // Вестн. оториноларингологии. – 2012. – № 5. – С. 48–51.

80. Лучихин, Л. А. Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки / Л. А. Лучихин, О. В. Мальченко // Вестн. оториноларингологии. – 2001. – № 3. – С. 62–64.

81. Малишевская, В. А. Развитие желез глотки в онтогенезе человека / В. А. Малишевская // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1964. – Т. 47, № 11. – С. 58–60.

82. Медикаментозная терапия при фарингите / В. Т. Пальчун, Т. С. Полякова, Л. В. Беякова [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 1994. – № 4. – С. 36–41.

83. Мирзоева, Е. З. Информационный профиль заболеваний глотки: хронического тонзиллита и хронического фарингита / Е. З. Мирзоева, Е. Г. Портенко, Г. П. Шматов // Рос. оториноларингология. – 2015. – № 3. – С. 84–94.

84. Мирзоева, Е. З. Способ отбора информационно-значимых симптомов хронического тонзиллита и хронического фарингита / Е. З. Мирзоева // Рос. оториноларингология. – 2015. – Т. 75, № 2. – С. 60–63.

85. Михайлов, Ю. Х. Хронический фарингит: причины и диагностика / Ю. Х. Михайлов, И. В. Михайлова // Рос. оториноларингология. – 2014. – Т. 71, № 4. – С. 78–80.

86. Михайлов, Ю. Х. Этиология хронического фарингита / Ю. Х. Михайлов, И. В. Михайлова // Теоретические и практические проблемы

современной медицины : сб. науч. тр. по итогам науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию БУ «Центральная городская больница»

87. Некоторые данные к характеристике отдаленных результатов тонзилэктомии в возрастном аспекте / К. Г. Шукурян, Г. А. Бабаян, Г. А. Арутюнян [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 1978. – № 2. – С. 97.

88. Нестерчук, В. І. Досвід використання препарату «Вокадин» 1% виробництва «Вокхардт лімітед» у пацієнтів з хронічними захворюваннями глотки / В. І. Нестерчук, О. Ф. Мельников // Журн. ушних, носових, горлових болезней. – 2004. – № 3. – С. 67–70.

89. Николаев, М. П. Метод топической терапии хронического фарингита лекарственным ультразвуковым орошением и кавитацией в амбулаторных условиях / М. П. Николаев // Московский мед. журн. – 2000. – № 5–6. – С. 42–43.

90. Николаев, М. П. Септолете как одно из эффективных средств лечения острых и хронических фарингитов в поликлинических условиях / М. П. Николаев, Л. А. Шикина // Московский мед. журн. – 1999. – № 6. – С. 5–6.

91. Николаевская, В. П. Применение физико-химических методов в лечении различных форм хронического фарингита / В. П. Николаевская // Сб. научных трудов Московского НИИ уха, горла и носа. – М., 1984. – Вып. 30. – С. 24–29.

92. О взаимосвязи хронического фарингита и хронического гастрита / А. Ю. Овчинников, В. П. Гамов, Л. Ю. Жаворонкова [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 1984. – № 4. – С. 31–34.

93. О доплерографическом исследовании слизистой оболочки полости носа / М. А. Меншутина, В. Ю. Васина, М. А. Рябова [и др.] // Рос. оториноларингология. – 2004. – № 5. – С. 112–115.

94. Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении трофических язв / И. В. Крайник, А. С. Ремизов, И. Н. Сонькин [и др.] // Вестн. неотложной и восстановит. медицины. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 83.

95. Овчинников, А. Ю. Эффективность антихолинэстеразных препаратов в лечении больных хроническим фарингитом / А. Ю. Овчинников, В. П. Гамов // Вестн. оториноларингологии. – 1983. – № 3. – С. 42–45.
96. Овчинников, Ю. М. О значении патологии органов пищеварения в патогенезе хронического фарингита / Ю. М. Овчинников, К. А. Савельева, И. В. Лазаревич // Вестн. оториноларингологии. – 1978. – № 5. – С. 53–55.
97. Осетрова, В. И. Заболеваемость респираторной системы у рабочих и служащих при производстве магния : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. И. Осетрова. – Пермь, 1993. – 20 с.
98. Пальчун, В. Т. Оториноларингология : учеб. для мед. вузов / В. Т. Пальчун, М. М. Магомедов, Л. А. Лучихин. – М.: Медицина, 2002. – 576 с.
99. Полевщиков, А. В. Иммунная система слизистых оболочек: молекулы, клетки и основные кооперативные взаимодействия / А. В. Полевщиков // Рос. ринология. – 2004. – № 1. – С. 22–25.
100. Пономарев, Л. Е. Цитологическое исследование содержимого крипт миндалин при хроническом тонзиллите / Л. Е. Пономарев, О. В. Боровиков, Р. А. Ханеферян // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2000. – № 4. – С. 63–66.
101. Попа, В. А. Значение тонзиллэктомии и некоторых других факторов в генезе хронического фарингита / В. А. Попа // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1981. – № 4. – С. 16–20.
102. Портенко, Г. М. Магнитолазерофорез с гепарином в лечении больных хроническим фарингитом / Г. М. Портенко, Н. А. Графская // Вестн. оториноларингологии. – 2002. – № 5. – С. 28–30.
103. Потапов, И. И. О фарингите у пожилых / И. И. Потапов // Сборник трудов Московского НИИ уха, горла и носа. – М., 1977. – Вып. 23. – С. 63–66.
104. Преображенский, Б. С. Вегетоневротические (вазомоторные) и аллергические поражения различных участков верхних дыхательных путей / Б. С. Преображенский // Вестн. оториноларингологии. – 1963. – № 1. – С. 3–13.

105. Применение антидепрессанта циталопран при лечении хронического фарингита и фарингонеvroза / И. В. Милиневский, Е. В. Шабалдина, И. П. Шамова [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2011. – № 2. – С. 58–61.

106. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения для лечения хронического тонзиллита, хронического фарингита и ринита : метод. рекомендации / М-во здравоохранения СССР, Гл. управление лечеб.-профилакт. помощи / Н. А. Преображенский [и др.]. – М. : [б. и.], 1988. – 10 с.

107. Расулова, А. К. Влияние тонзиллэктомии на атрофические и гипертрофические фарингиты у больных хроническим тонзиллитом / А. К. Расулова // Мед. журн. Узбекистана. – 1968. – № 10. – С. 71–73.

108. Родин, В. И. Профессиональные заболевания уха, горла и носа / В. И. Родин. – Киев : Здоровья, 1977. – 127 с.

109. Романова, Ж. Г. Применение препарата Фурасол в лечении острого и при обострении хронического фарингитов / Ж. Г. Романова // Оториноларингология Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 107–114. 2

110. Рудня, П. Г. Устройство для криовоздействия при субатрофических и атрофических ринитах и фарингитах / П. Г. Рудня, Л. С. Тарлычева // Мед. техника. – 1976. – № 3. – С. 31–32.

111. Рябинин, А. Г. Применение флюктуирующего тока при лечении хронических фаринголарингитов / А. Г. Рябинин, И. И. Архангельская // Вопросы практической фониатрии : материалы междунар. симп., 27–29 мая 1997. – М., 1997. – С. 187–188.

112. Рязанцев, С. В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов / С. В. Рязанцев, Н. М. Хмельницкая, Е. В. Тырнова // Вестн. оториноларингологии. – 2000. – № 3. – С. 60–64.

113. Самойлов, В. О. Прижизненная флюориметрия в физиологии и клинике / В. О. Самойлов, И. Я. Барский, Е. В. Бигдай // Мед. техника. – 1997. – № 3. – С. 3–7.

114. Сапин, М. Р. Анатомия и топография лимфоидных скоплений в стенках глотки человека в постнатальном онтогенезе / М. Р. Сапин, Д. А. Шаршембиев // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1992. – Т. 102, № 5. – С. 99–105.
115. Семенов, Ф. В. Морфологические и функциональные изменения в барабанной полости после заполнения ее обогащенной тромбоцитами плазмой (экспериментальное исследование) / Ф. В. Семенов, Т. В. Банашек-Мещерякова, В. Ф. Семенов // Вестн. оториноларингологии. – 2011. – № 4. – С. 43–45.
116. Семенов, Ф. В. Отоэндоскопическая оценка отдаленных результатов тимпанопластики, выполненной с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы / Ф. В. Семенов // Рос. оториноларингология. – 2013. – № 3(64). – С. 132–135.
117. Семенов, Ф. В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в качестве гемостатического и анальгезирующего средства при тонзиллэктомии / Ф. В. Семенов, И. Ю. Якобашвили // Вестн. оториноларингологии. – 2007. – № 6. – С. 48–50.
118. Семенов, Ф. В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы для профилактики кохлеовестибулярных расстройств при поршневой стапедопластике / Ф. В. Семенов, Т. В. Банашек-Мещерякова // Вестн. оториноларингол. – 2011. – № 3. – С. 47–50.
119. Современная информационная технология - помощник врача в диагностике хронического тонзиллита и хронического фарингита / Е. З. Мирзоева, Е. Г. Портенко, Г. М. Портенко [и др.] // Рос. оториноларингология. – 2015. – № 4. – С. 74–78.
120. Состояние верхних дыхательных путей у рабочих современного красильного (хлопчатобумажного) производства / Б. С. Лопатин, А. С. Власова, Д. Ю. Стародумов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 1996. – № 1. – С. 29–31.

121. Состояние неспецифических факторов иммунной системы организма при хроническом фарингите / Х. Э. Шайхова, А. А. Хаджиметов, М. М. Каримов [и др.] // Рос. оториноларингология. – 2009. – № 4. – С. 140–144.
122. Структурно-функциональные особенности заживления асептических ран мягких тканей при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы крови / А. А. Глухов, А. П. Остроушко, С. Н. Семенов [и др.] // Вестн. эксперим. и клинич. хирургии. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 210–213.
123. Технология «Plasmolifting™» – инъекционная форма тромбоцитарной аутоплазмы для лечения хронических пародонтитов I-II степени тяжести / Р. Р. Ахмеров, М. В. Овечкина, Д. Э. Цыплаков [и др.] // Пародонтология. – 2013. – № 1. – С. 45–52.
124. Ткачук, И. В. Морфологические проявления хронического фарингита риносинусогенной этиологии / И. В. Ткачук, А. С. Киселев, С. А. Повзун // Материалы XVI Съезда оториноларингологов РФ "Оториноларингология на рубеже тысячелетий", Сочи 21-24 марта 2001 г. – СПб., 2001. – С. 414–417.
125. Толстов, Д. А. Тромбоцитарные концентраты: классификация, технологии получения, биологические эффекты / Д. А. Толстов, В. Г. Богдан // Воен. медицина. – 2012. – № 3. – С. 141–144.
126. Торопова, Л. А. Возможности восстановления эластичности и целостности барабанной перепонки с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы / Л. А. Торопова, И. В. Андриянова, Т. В. Жуйкова // Рос. оториноларингология. Прил. «Материалы конференции оториноларингологов и сурдологов ФМБА России, 28-29 ноября 2013, Красноярск». – 2013. – С. 34.
127. Ультразвук и фонофорез в лечении хронических фарингитов / А. И. Цыганов, Н. П. Фейгин, Я. Л. Поволоцкий [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 1979. – № 5. – С. 32–34.
128. Фито-иммунокоррекция при хронических ринофарингитах у шахтёров-угольщиков / Г. В. Лавренова, Н. П. Трофименко, У. Я. Кузьменко [и др.] // Рос. ринология. – 1994. – № 2. – С. 32–33.

129. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
130. Хмелевский, В. Ю. Лечение больных хроническим ринитом и фарингитом импульсным лазерным излучением / В. Ю. Хмелевский, П. В. Винничук // VII съезд оториноларингологов Украинской ССР : тез., Одесса 4-6 окт. 1989 г. – Киев, 1989. – С. 27.
131. Ходанова, Р. Н. О применении диадинамических токов при суб- и атрофических фаринголарингитах / Р. Н. Ходанова, А.С. Шарпань // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1966. – № 2. – С. 71–72.
132. Хрусталева, Е. В. Клинико-диагностические характеристики грибкового хронического атрофического фарингита у пациентов с кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ) / Е. В. Хрусталева, Н. М. Шишкина // Коморбидные проблемы в оториноларингологии : материалы VII межрегион. науч.-практ. конф. оториноларингологов, посвящ. 80-летию ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России. – Новосибирск, 2015. – С. 98–102.
133. Цыганов, А. И. Лечение больных хроническими ринитами и фарингитами с помощью низкоэнергетического лазерного излучения / А. И. Цыганов, Г. Э. Тимен, В. Ю. Хмелевский // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1984. – № 3. – С. 17–20.
134. Червяков, Л. А. Состояние слизистой оболочки желудка при хроническом фарингите у детей по данным ФГС / Л. А. Червяков // Педиатрия. – 1982. – № 10. – С. 29–31.
135. Шайхова, Х. Э. Протеазная активность слюны у больных хроническим фарингитом / Х. Э. Шайхова, А. А. Хаджиметов, Л. А. Улугходжаева // Рос. оториноларингология. – 2010. – № 2. – С. 135–140.
136. Шарифбаев, А. С. Эффективность бромгексина в комплексном лечении хронического субатрофического и атрофического фарингита / А. С. Шарифбаев, Т. Ш. Джалолетдинов // Вестн. оториноларингологии. – 1988. – № 2. – С. 45–47.

137. Шаршембиев, Д. А. Анатомия и топография лимфоидных скоплений в стенках глотки человека в постнатальном онтогенезе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.02 / Шаршембиев Джолдошбек Асангазиевич. – М., 1991. – 20 с.
138. Шеврыгин, Б. В. Опыт применения натуральных эфирных масел при хроническом фарингите у детей / Б. В. Шеврыгин, Т. В. Федорова, Ф. Ф. Пекин // Вестн. оториноларингологии. – 1999. – № 2. – С. 52–53.
139. Шерешкова, З. М. Хронический фарингит и патология желудочного тракта / З. М. Шерешкова // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. – 1990. – № 5. – С. 50–54.
140. Шикина, Л. А. Клинико-иммунологические параллели больных хроническим фарингитом, леченных ультразвуковым лекарственным орошением и кавитацией / Л. А. Шикина // Новые технологии в оториноларингологии : сб. тр., посвящ. 60-летию каф. ЛОР-болезней Краснояр. гос. мед. акад. – Красноярск, 2002. – С. 168–172.
141. Шустова, Т. И. Нейровегетативная регуляция трофического состояния слизистой оболочки глотки и гортани / Т. И. Шустова, А. Ю. Юрков // Актуальные вопросы современного естествознания. – 2005. – Вып. 3. – С. 46–55.
142. Эндоскопическая диагностика первично – множественного рака верхних дыхательных путей / Н. В. Белоусова, А. А. Михайловский, Т. Р. Алексеева [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 1996. – № 2. – С. 33–35.
143. Эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении травматических дефектов хряща суставных поверхностей / А. Н. Мастыков, В. П. Дейкало, И. В. Самсонова [и др.] // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 4. – С. 3–9.
144. Якобашвили, И. Ю. Влияние местного применения обогащенной тромбоцитами плазмы на течение раневого процесса после тонзиллэктомии / И. Ю. Якобашвили, Ф. В. Семенов // Рос. оториноларингология. – 2008. – № 4. – С. 26–30.

145. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. – М. : Наука, 1999. – 608 с.
146. A comparative study of the effect of autologous platelet-rich plasma and fresh autologous whole blood on haemostasis after cardiac surgery / K. Yamamoto, J. Hayashi, H. Miyamura [et al.] // *Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 4, № 1. – P. 9–14.
147. A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: a short technical note / S. Marlovits, M. Mousavi, C. Gabler [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2004. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. S102–S106.
148. A prospective randomized double-blind trial of fibrin glue for pain and bleeding after tonsillectomy / S. J. Stoeckli, K. S. Moe, A. Huber [et al.] // *Laryngoscope.* – 1999. – Vol. 109, № 4. – P. 652–655.
149. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers / V. R. Driver, J. Hanft, C. P. Fylling [et al.] // *Ostomy Wound Manage.* – 2006. – Vol. 52, № 6. – P. 68–70, 72.
150. Acquired and congenital internal carotid artery anomalies in two cases: an important threat for the otolaryngologist / D. Bektas, R. Caylan, O. Korkmaz [et al.] // *Kulak. Burun. Bogaz. Ihtis. Derg.* – 2004. – Vol. 13, № 1-2. – P. 35–37.
151. Alaani, A. Chronic throat symptoms cured by osteophyte excision / A. Alaani, R. Hogg, A. P. Johnson // *J. R. Soc. Med.* – 2004. – Vol. 97. – P. 181–182.
152. Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma / B. Shi, Y. Zhou, Y. N. Wang [et al.] // *J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 656–665.
153. An increase in laryngeal aerosol deposition by ultrasonic nebulizer therapy with intermittent vocalization / H. Kumazawa, M. Asako, T. Yamashita [et al.] // *Laryngoscope.* – 1997. – Vol. 107, № 5. – P. 671–674.
154. Applications of leukocyte- and platelet- rich plasma (L-PRP) in trauma surgery / T. Yuan, S. C. Guo, P. Han [et al.] // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 1173–1184.

155. Autologous platelet-rich plasma in carac surgery: effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements / G. F. Giordano, S. L. Rivers, G. K. T. Chung [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1988. – Vol. 46, № 4. – P. 416–419.
156. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds / M. J. Martinez-Zapata, A. J. Marti-Carvajal, I. Sola [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 10. – CD006899.
157. Batty, A. Prevalence of *Fusobacterium necrophorum* and other upper respiratory tract pathogens isolated from throat swabs / A. Batty, M. W. Wren // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2005. – Vol. 62, № 2. – P. 66–70.
158. Becker, A. Das sogenannte Sjogren-Syndrom / A. Becker // *Z. Laryng. Rhinol. Otol.* – 1957. – Bd. 5. – S. 299–305.
159. Biomorphology of the bacterial invasion in chronic pharyngotonsillitis / A. Swidsinski, Y. Dorffel, V. Loening-Baucke [et al.] // *Laryngorhinootologie.* – 2008. – Vol. 87, № 11. – P. 776–782.
160. Bojovic, B. Immunobiologic changes in patients with chronic pharyngitis / B. Bojovic, Z. Obradović // *Med. Pregl.* – 1982. – Vol. 35, № 3-4. – P. 117–119.
161. Bouche, J. Chronic pharyngitis; pathogenesis and therapy / J. Bouche // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord).* – 1978. – Vol. 99, № 1–2. – P. 29–37.
162. Bourguesdon de, J. M. Atrophic pharyngitis and crenotherapy / J. M. de Bourguesdon // *J. Fr. Otorhinolaryngol. Audiophonol. Chir. Maxillofac.* – 1977. – Vol. 26, № 5. – P. 357–358.
163. Brandtzaeg, P. Immune functions and immunopathology of the mucosa of the upper respiratory pathways / P. Brandtzaeg, F. L. Jahnsen, I. N. Farstad // *Acta Otolaryngol.* – 1996. – Vol. 116, № 2. – P. 149–159.
164. Canonico, S. The use of human fibrin glue in the surgical operations / S. Canonico // *Acta Biomed.* – 2003. – Vol. 74, Suppl. 2. – P. 21–25.
165. Chronic pharyngitis is associated with severe acidic laryngopharyngeal reflux in patients with Reinke's edema / N. Kamargiannis, H. Gouveris, P. Katsinelos [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2011. – Vol. 120, № 11. – P. 722–726.

166. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF) / D. R. Knighton, K. F. Ciresi, V. D. Fiegel [et al.] // *Ann. Surg.* – 1986. – Vol. 204, № 3. – P. 322–330.
167. Clinical observation of qingjie liyan mixture in the treatment of 46 cases of chronic pharyngitis / B. Liu, J. Li, T. Ai [et al.] // *J. Tradit. Chin. Med.* – 1995. – Vol. 15, № 3. – P. 180–182.
168. Comparative study of different biological glues in an experimental model of surgical bleeding in anesthetized rats: platelet-rich and -poor plasma-based glue with and without aprotinin versus commercial fibrinogen-based glue / D. Sirieix, E. Chemla, Y. Castier [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 1998. – Vol. 12, № 4. – P. 311–316.
169. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report / G. Weibrich, W. K. Kleis, W. E. Hitzler [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 118–123.
170. Compartmentalisation between gut and lung mucosae in a model of secondary immunodeficiency: effect of thymomodulin / M. E. Roux, M. G. Marquez, S. Olmos [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 151–156.
171. Current Knowledge and Perspectives for the Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Oral and Maxillofacial Surgery. Part 2: Bone Graft, Implant and Reconstructive Surgery / A. Simonpieri, M. Del Corso, A. Vervelle [et al.] // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 1231–1256.
172. Danesh-Meyer, M. J. Histological evaluation of sinus augmentation using platelet rich plasma (PRP): a case series / M. J. Danesh-Meyer, M. R. Filstein, R. Shanaman // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2001. – Vol. 3, № 2. – P. 48–56.
173. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in patients with chronic pharyngitis / G. Falck, I. Engstrand, A. Gad [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 29, № 6. – P. 585–589.

174. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in patients with chronic pharyngitis / G. Falck, I. Engstrand, A. Gad [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 29, № 6. – P. 585–589.
175. Determinants of homologous blood usage utilizing autologous platelet-rich plasma in cardiac operations / G. F. Giordano, G. F. Giordano Jr., S. L. Rivers [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1989. – Vol. 47, № 6. – P. 897–902.
176. Determination of *Helicobacter pylori* in patients with chronic nonspecific pharyngitis / Z. K. Kaptan, H. Emir, H. Uzunkulaoglu [et al.] // *Laryngoscope.* – 2009. – Vol. 119, № 8. – P. 1479–1483.
177. Distinct mechanisms for cross-protection of the upper versus lower respiratory tract through intestinal priming / A. W. Zuercher, H. Q. Jiang, M. C. Thurnheer [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169, № 7. – P. 3920–3925.
178. Dohan Ehrenfest, D. M. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L- PRF) / D. M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // *Trends Biotechnol.* – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 158–167.
179. ЕСIWO - терапия в комплексном лечении хронического фарингита и заболеваний внутренних органов / Я. Н. Зайчиков, Е. И. Хоменко, Р. П. Степаненко [и др.] // Организация медицинской помощи, современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов : материалы областной науч.-практ. конф. терапевтов Амурской области. – Благовещенск, 1998. – С. 101–102.
180. Efeoglu, C. A modified method for preparing platelet-rich plasma: an experimental study / C. Efeoglu, Y. D. Akcay, S. Erturk // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2004. – Vol. 62, № 11. – P. 1403–1407.
181. Effect of autologous platelet rich plasma on adult open heart surgery / T. Misumi, I. Kiso, M. Nagumo [et al.] // *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* – 1995. – Vol. 43, № 1. – P. 6–9.
182. Effect of pantoprazole in patients with chronic laryngitis and pharyngitis related to gastroesophageal reflux disease: clinical, proximal, and distal pH monitoring

results / S. Karoui, N. Bibani, S. Sahtout [et al.] // *Dis. Esophagus*. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 290–295.

183. Effectiveness of a combination of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of mandibular grade II molar furcations in humans / V. Lecovic, P. M. Camargo, M. Weinlaender [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – Vol. 30, № 8. – P. 746–751.

184. Effectiveness of formula ophiopogons in the treatment of xerostomia and pharyngoxerosis / S. Sugano, I. Takeyama, S. Ogino [et al.] // *Acta Otolaryngol. Suppl.* – 1996. – Vol. 522. – P. 124–129.

185. Efficacy of autologous platelet-rich plasma in thoracic aortic aneurysm surgery / I. Kashima, T. Ueda, H. Shimizu [et al.] // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 48, № 11. – P. 708–712.

186. Efficacy of platelet rich plasma in sinus lift augmentation / R. Riaz, C. Ravindran, Ramkumar [et al.] // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 225–230.

187. Eichner, H. Pharyngeal diseases. 6. Acute and chronic inflammation in the pharyngeal region (complications of tonsillitis, chronic pharyngitis) / H. Eichner, A. A. Behbehani // *Fortschr. Med.* – 1980. – Bd. 98, № 39. – S. 1509–1511.

188. el-Serag, H. B. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans / H. B. el-Serag, A. Sonnenberg // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113, № 3. – P. 755–760.

189. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a general population-based study in Xi'an of Northwest China / J. H. Wang, J. Y. Luo, L. Dong [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, № 11. – P. 1647–1651.

190. Etio-pathogenic classification of chronic pharyngitis / J. Bouche, C. Freche, M. C. Pfauwadel // *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* – 1977. – Vol. 94, № 3. – P. 121–124.

191. Findings of 24-hour esophageal pH monitoring in patients with respiratory and otorhinolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease / S. Karoui, L. Zouiten, S. Matri [et al.] // *Tunis Med.* – 2006. – Vol. 84, № 3. – P. 165–169.
192. Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds / G. Pietramaggiore, A. Kaipainen, J. M. Czezugha [et al.] // *Wound Repair. Regen.* – 2006. – Vol. 14, № 5. – P. 573–580.
193. Freymiller, E. G. Platelet-rich plasma: ready or not? / E. G. Freymiller, T. L. Aghaloo // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2004. – Vol. 62, № 4. – P. 484–488.
194. Frontal sinus obliteration using tibial bone graft and platelet-rich plasma for the treatment of chronic osteomyelitis / M. Acosta-Feria, P. Infante-Cossio, J. M. Hernandez-Guisado, [et al.] // *Neurocirugia (Astur).* – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 351–356.
195. Gible, J. W. Fibrin glue: the perfect operative sealant? / J. W. Gible, P. M. Ness // *Transfusion.* – 1990. – Vol. 30, № 8. – P. 741–747.
196. Globus sensation: pharyngoesophageal function, psychometric and psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients / G. Moser, T.-A. Wenzel-Abatzi, M. Stelzeneder // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158, № 12. – P. 1365–1373.
197. Guner, S. Analyzing the effects of platelet gel on knee osteoarthritis in the rat model / S. Guner, O. Buyukbebeci // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 494–498.
198. Hanna, R. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial / R. Hanna, P. M. Trejo, R. L. Weltman // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol. 75, № 12. – P. 1668–1677.
199. *Helicobacter pylori* infection in the pharynx of patients with chronic pharyngitis detected with TDI-FP and modified Giemsa stain / J. P. Zhang, Z. H. Peng, J. Zhang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 468–472.

200. Horowitz, B. Estimating the pathogen safety of manufactured human plasma products: application to fibrin sealants and to thrombin / B. Horowitz, M. Busch // *Transfusion*. – 2008. – Vol. 48, № 8. – P. 1739–1753.
201. Hydrological indications in the therapy of pharyngitis / M. Olina, P. Aluffi Valletti, F. Pia [et al.] // *Recenti Prog. Med.* – 2008. – Vol. 99, № 6. – P. 314–321.
202. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa / P. Brandtzaeg, F. L. Jahnsen, I. N. Farstad [et al.] // *Folia Otorhinol. Pathol. Resp. (St. Petersburg)*. – 1996. – Vol. 2, № 1-2. – P. 22–31.
203. Immunologic study of patients with chronic pharyngitis / G. Margarino, M. Scala, E. Rossi [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 1989. – Vol. 9, № 4. – P. 399–402.
204. Increased morbidity from nasopharyngeal carcinoma and chronic pharyngitis or sinusitis among workers at a newspaper printing company / Y. H. Liu, C. L. Du, C. T. Lin [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2002. – Vol. 59, № 1. – P. 18–22.
205. Influence of platelet- rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs / W. Zechner, S. Tangl, G. Tepper [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 15–22.
206. Jackson, M. R. Fibrin sealants in surgical practice: An overview / M. R. Jackson // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 182 (2 Suppl.). – P. 1S-7S.
207. Kumari, J. O. Effect of topical nasal steroid spray in the treatment of non-specific recurrent / chronic pharyngitis - a trial study / J. O. Kumari, R. Rajendran // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 199–201.
208. Kwon, Y. S. Evaluation and treatment of laryngopharyngeal reflux symptoms / Y. S. Kwon, B. K. Oelschlager, A. L. Merati // *Thorac Surg. Clin.* – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 477–487.
209. Laryngopharyngeal reflux might play a role on chronic nonspecific pharyngitis / Z. M. Yazici, I. Sayin, F. T. Kayhan [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol. 267, № 4. – P. 571–574.

210. Lecco, V. Biochemical and morphological characteristics of the blood in atrophic pharyngitis / V. Lecco, F. Testani // *Minerva Otorinolaringol.* – 1954. – Vol. 4, № 6. – P. 310.
211. Li, M. A. Review of acupuncture treatment for chronic pharyngitis / M. A. Li, F. Wang // *Zhongguo Zhen. Jiu.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 349–351.
212. Lukomski, M. The value of cytological examination of the pharynx in patients after tonsillectomy / M. Lukomski, G. Mazur, M. Jozefowicz-Korczynska // *Otolaryngol. Pol.* – 2003. – Bd. 57, № 5. – S. 709–713.
213. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor / G. Weibrich, W. K. Kleis, M. Kunz-Kostomanolakis [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 693–699.
214. Man, D. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery / D. Man, H. Plosker, J. E. Winland-Brown // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2001. – Vol. 107, № 1. – P. 229–237.
215. Marx, R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use / R. E. Marx // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2004. – Vol. 62, № 4. – P. 489–496.
216. Medzhitov, R. Decoding the pattern of self and nonself by the innate immune system / R. Medzhitov, C. A. Janeway // *Science.* – 2002. – Vol. 296, № 5566. – P. 298–300.
217. Mendonca-Caridad, J. J. Frontal sinus obliteration and craniofacial reconstruction with plateletrich plasma in a patient with fibrous dysplasia / J. J. Mendonca-Caridad, P. Juiz-Lopez, J. P. Rubio-Rodriguez // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 88–91.
218. Mishra, A. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma / A. Mishra, T. Pavelko // *Am. J. Sports Med.* – 2006. – Vol. 34, № 11. – 1774–1778.

219. Murray, R. C. Chronic streptococcal and non-streptococcal pharyngitis / R. C. Murray, S. K. Chennupati // *Infect. Disord. Drug Targets.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 281–285.
220. Narasimhappa, G. M. Impacted esophageal foreign body mistaken for chronic pharyngitis / G. M. Narasimhappa, A. K. Baranwal, S. C. Singhi [et al.] // *Ind. J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 76, № 8. – P. 862.
221. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies / E. Anitua, M. Sanchez, A. T. Nurden [et al.] // *Trends Biotechnol.* – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 227–234.
222. Orally disintegrating olanzapine for the treatment of a manic patient with esophageal stricture plus chronic pharyngitis / Y. C. Shen, M. Y. Lee, C. C. Lin [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 31, № 2. – P. 541–542.
223. Osseous healing characteristics of three different implant types / W. Zechner, S. Tangl, G. Fürst [et al.] // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2003. – Vol. 14, № 2. – P. 150–157.
224. Pacifici, L. Platelet rich plasma (PRP): potentialities and techniques of extraction / L. Pacifici, F. Casella, C. Maggiore // *Minerva Stomatol.* – 2002. – Vol. 51, № 7-8. – P. 341–350.
225. Pecina, J. A persistent sore throat / J. Pecina, N. Jacobson, K. Bodily // *Aust. Fam. Physician.* – 2010. – Vol. 39, № 12. – P. 942–943.
226. Persidsky, M. D. Separation of platelet-rich plasma by modified centrifugal elutriation / M. D. Persidsky, N.-S. Ling // *J. Clin. Apheresis.* – 1982. – Vol. 1, № 1. – P. 18–24.
227. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review / P. Everts, J. T. Knape, G. Weibrich [et al.] // *J. Extra Corpor. Technol.* – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 174–187.
228. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I--Background and processing techniques / J. L. Lozada, N. Caplanis, P. Proussaefs [et al.] // *J. Oral. Implantol.* – 2001. – Vol. 27, № 1. – P. 38–42.

229. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing / C. A. Carter, D. G. Jolly, C. E. Worden Sr. [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2003. – V. 74. – P. 244–255.
230. Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass / A. J. DelRossi, A. C. Cernaianu, R. A. Vertrees [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1990. – Vol. 100, № 2. – P. 281–286.
231. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries / V. Y. Moraes, M. Lenza, M. J. Tamaoki [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 12. – CD010071.
232. Pototschnig, B. Intra and submucosal novocainization of the pharynx in atrophic pharyngitis. Therapeutic note / B. Pototschnig // *Otorinolaringol. Ital.* – 1964. – Vol. 33. – P. 494–496.
233. Powell, J. Mucosal changes in laryngopharyngeal reflux-prevalence, sensitivity, specificity and assessment / J. Powell, H. C. Cocks // *Laryngoscope.* – 2013. – Vol. 123, № 4. – P. 985–991.
234. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial / D. L. Steward, K. M. Wilson, D. H. Kelly [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surgery.* – 2004. – Vol. 131, № 4. – P. 342–350.
235. Psychiatric disorder profile in patients with chronic pharyngitis / H. Eyigor, G. Arihan, F. Ergin [et al.] // *Kulak. Burun. Bogaz. Ihtis. Derg.* – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 178–182.
236. Regenerative potential of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts in peri-implant defects: a histomorphometric analysis in dogs / A. Sanchez, P. J. Sheridan, S. E. Eckert [et al.] // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76, № 10. – P. 1637–1644.
237. Respiratory symptoms, skin disorders and serum IgE levels in farm workers / A. Bener, G. G. Lestringant, M. M. Beshwari [et al.] // *Allerg. Immunol. (Paris).* – 1999. – V. 31, № 2. – P. 52–56.
238. Rice, D. H. Platelet-rich plasma in endoscopic sinus surgery / D. H. Rice // *Ear. Nose Throat J.* – 2006. – Vol. 85, № 8. – P. 516–518.

239. Rosenberg, E. S. Sinus grafting using platelet-rich plasma--initial case presentation / E. S. Rosenberg, J. Torosian // *Pract. Periodont. Aesthet. Dent.* – 2000. – Vol. 12, № 9. – P. 843–850.

240. Sánchez, A. R. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review / A. R. Sánchez, P. J. Sheridan, L. I. Kupp // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 93–103.

241. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic nonspecific pharyngitis: preliminary study / I. Aladag, Y. Bulut, M. Guven [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2008. – Vol. 122, № 1. – P. 61–64.

242. Sonnleitner, D. A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note / D. Sonnleitner, P. Huemer, D. Y. Sullivan // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2000. – Vol. 15, № 6. – P. 879–882.

243. Sontag, S. J. The spectrum of pulmonary symptoms due to gastroesophageal reflux / S. J. Sontag // *Thorac. Surg. Clin.* – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 353–368.

244. Sports medicine applications of platelet rich plasma / A. Mishra, K. Harmon, J. Woodall [et al.] // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 1185–1195.

245. Stephenson, K. N. Acute and chronic pharyngitis across the lifespan / K. N. Stephenson // *Lippincotts Prim. Care Pract.* – 2000. – Vol. 4, № 5. – P. 471–489.

246. Storr, M. Pathophysiology and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease / M. Storr, A. Meining, H. D. Allescher // *Dig. Dis.* – 2000. – Vol. 18, № 2. – P. 93–102.

247. The haemostatic effectiveness of autologous platelet rich plasma sequestered after heparin administration and institution of cardiopulmonary bypass / R. L. Quigley, J. A. Perkins, J. A. Caprini [et al.] // *Perfusion.* – 1995. – Vol. 10, № 2. – P. 101–110.

248. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields / E. Anitua, M. Sanchez, G. Orive [et al.] // *Biomaterials.* – 2007. – Vol. 28, № 31. – P. 4551–4560.

249. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives / T. Bielecki, D. M. Dohan Ehrenfest, P. A. Everts [et al.] // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 1153–1162.

250. Use of autologous platelet concentrate in blepharoplasty surgery / V. L. Vick, J. B. Holds, M. E. Hartstein [et al.] // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 22, № 2. – P. 102–104.

251. Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture to seal experimental penetrating corneal wounds / A. R. Rosenthal, P. R. Egbert, C. Harbury [et al.] // *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 207, № 2. – P. 111–115.

252. Vaiman, M. The use of fibrin glue as hemostasis in endonasal operations: a prospective, randomised study / M. Vaiman, E. Eviatar, S. Segal // *Rhinology.* – 2002. – Vol. 40. – P. 185–188.

253. Villarubia, N. T gamma-delta lymphocytes and their role in hypersensitivity processes in the digestive and respiratory mucosa / N. Villarubia, F. Leon, A. Bootello // *Allergol. Immunopathol. (Madr.).* – 2002. – Vol. 30, № 5. – P. 273–282.

254. Wang, Q. Q. Therapeutic effect of acupoint-injection combined with electroacupuncture on chronic pharyngitis / Q. Q. Wang, H. L. Chen // *Zhongguo Zhen Jiu.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 37–38.

255. Ward, P. H. Observations on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis / H. P. Ward, G. Berci // *Laryngoscope.* – 1982. – Vol. 92, № 12. – P. 1377–1382.

256. What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? / P. A. Everts, A. van Zundert, J. P. A. M. Schönberger [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2008. – Vol. 85, № 4. – P. 1135–1136.

257. Wu, H.Y. Nasal lymphoid tissue (NALT) as a mucosal immune inductive site / H. Y. Wu, H. H. Nguen, M. W. Russel // *Scand. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 46, № 5. – P. 506–513.

258. Xu, S. Q. Preliminary study on the relation of yin deficiency, yang deficiency in chronic pharyngitis and the functioning of vegetative nervous system / S. Q. Xu, J. S. Tan // *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. – 1988. – Vol. 8, № 9. – P. 534–535.

259. Yamamoto, K. Reinfusion of autologous platelet-rich plasma improves hemostasis after cardiopulmonary bypass / K. Yamamoto // *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. – 1992. – Vol. 40, № 8. – P. 1203–1212.

260. Yau, P. C. Thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to pharyngitis / P. C. Yau, J. D. Norante // *Arch. Otolaryngol.* – 1980. – Vol. 106, № 8. – P. 507–508.

261. Yellon, R. F. Esophageal biopsy for the diagnosis of gastroesophageal reflux-associated otolaryngologic problems in children / R. F. Yellon, J. Coticchia, S. Dixit // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108, Suppl. 4a. – P. 131S–138S.

262. Zaidi, S. H. A study of H₂ receptor antagonists in the treatment of chronic intractable pharyngitis / S. H. Zaidi // *J. Pak. Med. Assoc.* – 1990. – Vol. 40, № 9. – P. 217–219.

263. Zaidi, S. H. The role of H₂-receptors in chronic pharyngitis / S. H. Zaidi // *J. Pak. Med. Assoc.* – 1991. – Vol. 41, № 2. – P. 25–26.