

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Всероссийское общество
оториноларингологов
ООО «Яртек Медикал»

ВЕСТНИК ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

VESTNIK OTORINOLARINGOLOGII

5'2008

МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

«Вестник оториноларингологии» —
медицинский научно-практический журнал.
Выходит 6 раз в год.
Основан в 1936 году.
«Вестник оториноларингологии» —
цитируется и индексируется
в "Index Medicus" и "Current Contents"

«Vestnik otorinologologii»
is a peer reviewed journal referenced
in "Index Medicus" and "Current Contents".
«Vestnik otorinologologii»
is published 6 times a year
by MEDIA SPHERA publishing Group.
Founded in 1936.

Издательство МЕДИА СФЕРА:
127238 Москва, Дмитровское ш., 46,
корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы: (495) 488-6000
Отдел подписки: (495) 488-6637
E-mail: mediasph@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Зав. редакцией А.В. Николаева
Тел: (495) 248-7601
Оригинал-макет изготовлен
Издательством МЕДИА СФЕРА
Компьютерный набор и верстка:
М.Л. Калужнин, Е.Л. Коган
Корректоры: Е.А. Папоян, В.Ю. Глазунова,
И.В. Корягина

Индекс 71412
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71413
для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8
Усл. печ. л. 9,5
Заказ
Отпечатано в ООО «Стрит Принт»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор В.Т. Пальчун

В.Ф. Антонив (отв. секретарь),
М.Р. Богомилский, В.В. Вишняков,
В.П. Гамов, Л.Б. Дайняк, Н.П. Константинова,
А.И. Крюков (зам. главного редактора), Н.Л. Кунельская,
А.С. Лопатин, Л.А. Лучихин, М.М. Магомедов,
Г.И. Марков, Ю.М. Овчинников, В.О. Ольшанский,
В.Б. Панкова, А.Н. Петровская, М.С. Плужников,
Г.А. Таварткиладзе, Ю.К. Янов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.И. Абабий (Кишинев)	С.А. Лихачев (Минск)
Х. Абдулкеримов (Екатеринбург)	К.Д. Мирязилов (Ташкент)
Н.А. Арефьева (Уфа)	Т.Х. Насретдинов (Самарканд)
С.Б. Безшапочный (Полтава)	В.А. Насыров (Бишкек)
Г.И. Буренков (Красноярск)	Л.Г. Петрова (Минск)
А.Г. Волков (Ростов-на-Дону)	С.З. Пискунов (Курск)
Г.А. Гаджимирзаев (Махачкала)	А.И. Проскурин (Астрахань)
Г.А. Георгиади (Владикавказ)	Р.М. Рзаев (Баку)
В.Р. Гофман (Санкт-Петербург)	С.В. Руденко (Хабаровск)
В.П. Григорьев (Актюбинск)	Л.Г. Сватко (Казань)
Г.М. Григорьев (Екатеринбург)	Ф.В. Семенов (Краснодар)
И.П. Енин (Ставрополь)	С.Е. Тайбогаров (Алма-Ата)
Н.В. Еремина (Самара)	А.М. Талышинский (Баку)
Р.А. Забиров (Оренбург)	Р.К. Тулебаев (Астана)
Д.И. Заболотный (Киев)	Г.А. Фейгин (Бишкек)
А.И. Извин (Тюмень)	С.Н. Хечинашвили (Тбилиси)
Е.И. Каманин (Смоленск)	Н.С. Храппо (Самара)
Е.П. Карпова (Москва)	Е.В. Хрусталева (Барнаул)
О.И. Коноплев (Благовещенск)	Э.А. Цветков (Санкт-Петербург)
Р.В. Кофанов (Челябинск)	А.Г. Шантуров (Иркутск)
В.И. Кошель (Ставрополь)	А.В. Шахов (Нижний Новгород)
А.П. Кравчук (Ижевск)	А.К. Шукурян (Ереван)
В.Н. Красножен (Казань)	И.А. Шульга (Оренбург)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Вестник оториноларингологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Пальчун В.Т.
Клинические формы неотложного состояния в оториноларингологии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кожанов Л.Г., Шацкая Н.Х., Лучихин Л.А.
Принципы ранней диагностики злокачественных новообразований ЛОР-органов

Алиев Д.А., Рзаев Р.М.
Современные подходы к организации онкологической помощи больным с опухолями верхних дыхательных путей

Мустафаев Д.М., [Ашууров З.М.], [Зенгер В.Г.], Осипенко Е.В., Массарыгин В.В., Копченко О.О.

Эндоларингеальная лазерная микрохирургия доброкачественных новообразований гортани и объективная оценка ее функциональных результатов

Маркова Т.Г., Поляков А.В., Кунельская Н.Л.
Практика медико-генетического консультирования при врожденной и ранней детской тугоухости

Барашков Н.А., Джемилева Л.У., Федорова С.А., Максимова Н.Р., Хуснутдинова Э.К.

Мутации гена коннексина 26 (GJB2) у больных наследственной несиндромальной сенсоневральной тугоухостью в Республике Саха (Якутия)

Волошина И.А., Жуховицкий В.Г., Туровский А.Б., Драбкина И.В., Шашева Э.Э.

Анализ адекватности бактериологического исследования при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, явившихся причиной летального исхода

Коленчукова О.А., Игнатова И.А., Смирнова С.В., Капустина Т.А., Кин Т.И.

Особенности микрофлоры слизистой оболочки носа у больных аллергическим риносинуситом

Нагоев Б.С., Нагоева М.Х.
Состояние показателей свободнорадикального окисления липидов у больных бактериальной ангиной

Полунина Н.В., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Волошина И.А.
Комплекс мер по профилактике осложненного течения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Соколов В.В., Елисеенков Г.В.
Новые возможности лечения стеноза гортани и трахеи после резекции органа и ларингэктомии по поводу распространенного рака гортани и гортаноглотки

Ольшанский М.С., Коротких Н.Г., Щербинин А.С., Степанов И.В.

Комплексный подход к лечению сосудистых новообразований ушной раковины

Крюков А.И., Ильин В.К., Истранов Л.П., Кирюхина Н.В., Морозова Ю.А.

Влияние краткосрочного применения лактосодержащего пробиотика на микрофлору глотки здоровых лиц

Магомедов Х.Р.
Стафилококковый антифагин в комплексном лечении больных хроническим гнойным синуситом

Cooper A.J., Scott M.F., Rollnick S.A.

Диагностика и подходы к лечению при инфекционном воспалении глотки

4 Palchun V.T.
Clinical forms of exigent circumstances in otorhinolaryngology

ORIGINAL PAPERS

7 Kozhanov L.G., Shatskaya L.Kh., Luchikhin L.A.
Principles of early diagnosis of malignant neoplasms in ENT organs

11 Aliev D.A., Rzaev R.M.
Modern approaches to the organization of oncological care for patients with tumours of upper respiratory tract

14 Mustafayev D.M., [Ashurov Z.M.], [Zenger V.G.], Osipenko E.V., Massarygin V.V., Kopchenko O.O.
Endolaryngeal laser-assisted microsurgery of benign pharyngeal neoplasms: objective evaluation of functional outcome

18 Markova T.G., Polyakov A.V., Kunelskaya N.L.
Practical medico-genetic counseling for congenital and early loss of hearing in children

23 Barashkov N.A., Dzhemileva L.U., Fedorova S.A., Maksimova N.R., Khusnutdinova E.K.
Connexin gene 26 (GJB2) mutations in patients with hereditary non-syndromic sensorineural loss of hearing in the Republic of Sakha (Yakutia)

29 Voloshina I.A., Zhukhovitsky V.G., Turovsky A.B., Drabkina I.V., Shasheva E.E.
Adequacy analysis of bacteriological studies of pyo-inflammatory diseases of ENT organs with fatal outcome

33 Kolenchukova O.A., Ignatova I.A., Smirnova S.V., Kapustina T.A., Kin T.I.
Properties of nasal mucosal microflora in patients with allergic rhinosinusitis

36 Nagoev B.S., Nagoeva M.Kh.
Profiles of lipid oxidation by a free radical mechanism in patients with bacterial sore throat

41 Polunina N.V., Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Voloshina I.A.
A system of measures for the prevention of complications of pyo-inflammatory diseases of ENT organs

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

44 Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M., Sokolov V.V., Eliseenkov G.V.
New possibilities for the treatment of pharyngeal and tracheal stenoses following resection of an organ and laryngectomy in patients with disseminated laryngeal and laryngopharyngeal cancer

48 Olshansky M.S., Korotkikh N.G., Shcherbinin A.S., Stepanov I.V.
Combined treatment of auricular vascular neoplasms

51 Kryukov A.I., Ilyin V.K., Istranov L.P., Kiryukhina N.V., Morozova Yu.A.
Effect of short-term application of a lactate-containing probiotic on the pharyngeal microflora in healthy subjects

54 Magomedov Kh.R.
Staphylococcal antifagin in combined therapy of chronic purulent sinusitis

57 Cooper A.J., Scott M.F., Rollnick S.A.
Diagnosis and treatment of infectious pharyngeal inflammation

Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б.

Эффективность и безопасность ступенчатой терапии наружного грибкового отита препаратом экзодерил

Кремлев С.Л., Ростовцев В.Н., Злобина Н.А.

Биопарокс в лечении заболеваний верхних дыхательных путей в условиях стационара

ИЗ ПРАКТИКИ

Туровский А.Б., Талалайко Ю.В.

Наблюдение гигантского мукоцеле лобной пазухи

ИЗ ИСТОРИИ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Овчинников Ю.М.

К 100-летию Первого Всероссийского съезда ото-ларингологов, состоявшегося 26—30 декабря 1908 г. в Санкт-Петербурге

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Нина Петровна Константинова (К 85-летию со дня рождения)

Георгий Абелович Таварткиладзе (К 60-летию со дня рождения)

Памяти Владимира Георгиевича Зенгера

59 *Kunelskaya V.Ya., Shadrin G.B.*

The efficiency and safety of stepwise exoderil therapy for otitis external mycotica

63 *Kremlev S.L., Rostovtsev V.N., Zlobina N.A.*

Bioparox in the treatment of upper respiratory tract diseases in the inpatient setting

CASE REPORTS

65 *Turovsky A.B., Talalaiko Yu.V.*

A case of giant mucocele in the frontal cavity

FROM THE HISTORY OF OTORHINOLARINGOLOGY

67 *Ovchinnikov Yu.M.*

On the 100th anniversary of the First All-Russian Congress of otolaryngologists (Sankt-Peterburg, 26—30 December 1908)

JUBILEES

69 Nina Petrovna Konstantinova (on her 85th birthday)

70 Georgy Abelovich Tavartkiladze (on his 60th birthday)

72 In memory of Vladimir Georgievich Zenger

Клинические формы неотложного состояния в оториноларингологии

Член-корр. РАМН, засл. деятель науки РФ проф. В.Т. ПАЛЬЧУН (Москва)

Clinical forms of exigent circumstances in otorhinolaryngology

V.T. PALCHUN

До настоящего времени принято считать, что понятие «неотложное состояние» означает катастрофически быстро наступающее поражение жизненно важных функций, ведущее к гибели пациента в течение нескольких секунд, минут, но не более нескольких часов. Однако лечебная практика показывает, что неотложные диагностические и лечебные меры обязательны не только при прогнозируемой угрозе быстрой гибели пациента, но и в тех более многочисленных случаях, когда те или иные заболевания — острые и обострения хронических, а также различного рода травмы, не угрожая немедленно и непосредственно жизни больного, при непринятии неотложных мер могут привести (имеют объективные симптомы) к осложнению еще более тяжелым новым заболеванием или приобрести затяжную форму течения (хронизация) с отягощающими последствиями.

Таким образом, неотложное состояние мы предлагаем подразделять по клиническим характеристикам и прежде всего симптомам и синдромам, а также по прогнозируемому развитию заболевания на первую и вторую формы течения, называя их условно: 1-я форма — экстренная катастрофическая и 2-я — затяжная с потенциальными (прогнозируемыми) осложнениями или тяжелым течением, или хронизацией.

Первая (экстренная) форма неотложного состояния хорошо известна врачам скоротечностью нарастания симптомов и синдромов грубого нарушения жизненно важных функций (сознания, дыхания, кровообращения) с динамикой к быстрому ухудшению и гибели пациента. Времени для дополнительной диагностики перед началом оказания помощи больному часто в этих случаях просто нет. При наличии таких симптомов и синдромов необходимо экстренно начинать лечение. Нередко приходится производить в краткие сроки минимально достаточные исследования для уточнения необходимых деталей диагноза, например с помощью рентгеновского исследования, ЭКГ, анализов крови, ликвора и др.

Обычно при 1-й экстренной форме неотложного состояния врачу приходится действовать максимально быстро, не теряя ни секунды, например при асфиксии, шоке той или иной природы, кровотечении и др. Немногим больше времени есть у врача при отогенном менингите, тромбозе сигмовидного синуса, отогенном сепсисе, назальной флегмоне орбиты, инородном теле верхних дыхательных путей и др.

Таким образом, 1-я (экстренная) форма неотложного состояния действительно представляет собой происходя-

щую в динамике катастрофу в деятельности тех или иных жизненно важных органов, когда еще можно успеть спасти жизнь посредством неотложных экстренных лечебных мер.

Неотложное состояние 1-й (экстренной) формы характеризуется быстрой (уже наступающей) гибелью пациента, в то время как неотложное состояние 2-й (затяжной) формы имеет активный патологический процесс с симптомами быстрого прогрессирования и прогнозируемыми осложнениями в виде нового заболевания, тяжелого течения или течения, переходящего в хроническое. Развитие 2-й формы неотложного состояния наступает в том случае, если не проводятся своевременно, т.е. в ближайшие часы и дни, диагностические и лечебные меры (см. таблицу).

2-я затяжная форма неотложного состояния при отсрочке или отсутствии адекватного лечения характеризуется, как правило, преобразованием и прогрессированием острого патологического процесса, закономерное и прогнозируемое развитие которого в этом случае приводит либо к осложнению, либо к тяжелому течению, либо к хронизации. Объективно прогнозируемое в таких случаях возможное продолжение развития острого заболевания в различных вариантах отягощения патологического процесса безусловно является неотложным состоянием 2-й (затяжной) формы с потенциальными осложнениями, относящимися часто уже к 1-й экстренной форме со всеми атрибутами необходимости экстренных неотложных диагностических и лечебных мер.

В течение многих десятилетий не уменьшается число больных хроническим адгезивным и гнойным средним отитом, хроническим гнойным гайморитом, хроническим ларингитом, паратонзиллитом и многими другими, которые в свою очередь часто осложняются еще более тяжелой воспалительно-гнойной патологией внутричерепной, сосудистой, в области шеи или обшири заболеваниями (ревматизм, сепсис). Высокий уровень этой заболеваемости и отсутствие тенденции к ее уменьшению напрямую зависит от неправильной лечебной тактики в первый острый период болезни, непридания заболеванию статуса неотложного состояния. Следствием этого является запоздалое или недостаточно адекватное начальное лечение различных форм острых заболеваний ЛОР-органов, а также запоздалый переход к более радикальному (хирургическому) лечению.

Симптомы и синдромы острого воспаления и травм ЛОР-органов отражают особенности динамики патогенеза заболевания, поэтому позволяют прогнозировать продолжение развития патологии в различных вариантах отягощения, что характеризует неотложное состояние 2-й (затяжной) формы, требует неотложных диагностических и адекватных лечебных мер для быстрой элиминации острого патологического процесса и тем самым предотвращает его прогрессирование.

© В.Т. Пальчун, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 4—6

Клинические формы неотложного состояния в оториноларингологии

Формы неотложного состояния	Характеристика	Диагноз. Лечебная тактика
1-я — экстренная, катастрофическая	Катастрофически нарастающие симптомы и синдромы прогрессирующего нарушения жизненно важных функций с прогнозируемой быстрой гибелью пациента (в течение нескольких секунд или часов)	Предварительным диагнозом часто является сам симптом. Иногда возможно при крайней необходимости провести до начала лечения быстрое исследование, уточняющее диагноз. Лечебные меры должны применяться экстренно.
2-я — затяжная с прогнозируемым развитием тяжести заболевания	Симптомов, угрожающих немедленной гибелью пациента, нет. Острое заболевание (обострение хронического) характеризуется симптомами преобразования и прогрессирования патологического процесса. Объективно прогнозируются различные варианты отягощения в виде нового заболевания, тяжелого течения или хронизации	Используются минимально достаточные диагностические исследования. Применяется неотложная лечебная тактика в полном объеме в ближайшие часы и дни

Сложилась психологическая установка и у врачей, и у пациентов, что многие острые заболевания, такие, как острый гайморит, острый отит, ангина и др. не очень опасны, поскольку не нарушают жизненно важных функций, они так или иначе все равно пройдут, поэтому лечить их можно по возможности. В результате у многих неотложное лечение не проводится с достаточной интенсивностью с самого начала, поэтому наступают осложнения или тяжелое течение, или хронизация с обременительными последствиями, например такими, как отогенный менингит, абсцесс мозга, евстахиит, хронический средний отит, флегмона орбиты, ревматизм и т.д.

Все это с очевидностью указывает на необходимость придать острому воспалению, обострению хронических заболеваний и любым травмам статус неотложных состояний 2-й (затяжной) формы: (если они не относятся к 1-й форме) и соответственно этому проводить неотложные диагностические и лечебные мероприятия, не теряя времени и в полном объеме. Недооценка врачами перспективной тяжести 2-й (затяжной) формы неотложного состояния в практике проявляется, в частности, тем, что среди поступающих в скорпомощной стационар больных более 50% в анамнезе заболевания имеют острое начало (или обострение хронического) патологического процесса с очевидными симптомами 2-й (затяжной) формы неотложного состояния. Проведенное в начале заболевания лечение в этих случаях было либо отсроченным, либо неадекватным. Отмечается, в частности, ежегодный рост числа больных, госпитализированных на 2-й и 3-й неделе острого заболевания после недостаточного и неуспешного амбулаторного лечения или в связи с осложнением.

Примерами, подтверждающими частую недооценку врачами перспективной (прогнозируемой как возможной) тяжести развития острого заболевания, может служить клинический анализ больных, поступивших в стационар с различными осложнениями или тяжестью затянувшегося острого процесса. При этом в анамнезе заболевания таких больных, как правило, имелись симптомы 2-й (затяжной) формы неотложного состояния, которые позволяли прогнозировать наступившие варианты отягощения, что требовало своевременных неотложных и адекватных лечебных мер, которые не были проведены.

Наиболее часто ургентной патологией в таких случаях являются заболевания околоносовых пазух — 35,8% в

структуре неотложной патологии носа (по данным ЛОР клиники ГКБ №1, Москва, 2004—2006 гг.). Без неотложной адекватной помощи (утвержденной стандартами лечения) острый синусит нередко переходит в затяжную хроническую форму или осложняется крайне опасными для глаз внутриорбитальными воспалительными процессами. Это прежде всего бывает при гайморите, который сочетается с этмоидитом и при фронтите. Следует отметить серьезную опасность развития известных тяжелых осложнений фурункула носа (2-я форма неотложного состояния) при отсутствии в первые дни заболевания неотложной помощи, адекватной стадии развития фурункула. Чаще всего избегают своевременно вскрывать фурункул, что нередко ведет к осложнениям: распространению инфильтрата, тромбозу вен, сепсису и др. Теоретические предположения относительно опасности разреза гнойника фурункула носа (или уха) в связи с возможностью увеличения инфильтрата, тромбоза вен и др. преувеличены. В нашей практике и в литературе таких наблюдений мы не встречали.

Одним из распространенных заболеваний у детей и взрослых является острый средний отит, который при несвоевременном или не в полном объеме лечении является основной причиной развития адгезивного среднего отита и тугоухости, хронического среднего отита и тяжелых осложнений. Такие осложнения, являясь самостоятельными заболеваниями, в свою очередь очень часто дают новые, еще более тяжелые осложнения, такие как отогенный менингит и абсцесс головного мозга, отогенный тромбоз сигмовидного синуса и сепсис. Поэтому даже легкое течение острого среднего отита следует расценивать как неотложное состояние 2-й формы, требующее немедленно всей полноты лечения согласно медицинским стандартам.

Длительное относительно спокойное течение хронического гнойного среднего отита с кариесом стенок среднего уха имеет лишь внешнее благополучие — боли в ухе и повышение температуры тела являются редкостью и появляются только во время обострений, а выделение гноя из слухового прохода становится привычным. Однако это заболевание, безусловно, необходимо относить ко 2-й (затяжной) форме неотложного состояния, поскольку кариозный процесс всегда и постоянно направлен на разрушение костных стенок, что в определенный момент без

новых симптомов открывает инфекции дорогу в полость черепа. Это обстоятельство позволяет объективно прогнозировать обычно как бы внезапное появление очень тяжелых осложнений, таких как менингит, тромбоз синусовидного синуса, сепсис, абсцессы мозга.

Масштаб этой проблемы весьма значителен. По данным ЛОР-клиники ГКБ №1 Москвы, поступившие в 2007 г. в стационар больные с острым средним отитом, обычно имели осложненное течение, что, как правило, было связано с отсроченным или неадекватным лечением в начальный период заболевания. Хронический кариозный средний отит обычно является продолжением острого воспаления, которое неадекватно или запоздало лечили; это новое заболевание (осложнение) также относится к 2-й (затяжной) форме неотложного состояния. Здесь необходимы безотлагательное обследование больного и хирургическая элиминация очага инфекции в среднем ухе.

Одним из частых заболеваний является острая сенсоневральная тугоухость, на которую приходится 65% в структуре заболеваний внутреннего уха. Потеря слуха при этом резко выражена, а надежда на улучшение слуха напрямую зависит от продолжительности времени от начала заболевания до назначения лечения: чем меньше этот пе-

риод времени, тем лучше результаты лечения. Лечение на 1-й неделе заболевания дает улучшение слуха у 96% больных, а полное восстановление у 33%, в то время как запоздалое начало лечения (спустя 1—2 нед) резко ухудшает эти показатели — 17 и 0% соответственно.

Эти данные с очевидностью указывают на то, что появление острой сенсоневральной тугоухости следует относить ко 2-й форме неотложного состояния — больного необходимо срочно госпитализировать, обследовать и начинать лечение в первые часы после поступления в стационар.

Термин «неотложное состояние» вошел в медицину, в частности, потому, что сразу мобилизует внимание врача на катастрофическое — быстрое (1-я форма) или затяжное, отсроченное (2-я форма) развитие осложнений заболевания. Эти две клинические формы неотложного состояния характеризуют критический уровень развития патологического процесса, который в одном случае ведет к немедленному поражению жизненно важных физиологических функций, в другом — к развитию новой патологии, поражающей те же функции в ближайшие часы и дни. Такая оценка развития острых заболеваний и травм должна ложиться в основу лечебной тактики.



Принципы ранней диагностики злокачественных новообразований ЛОР-органов

А.Г. КОЖАНОВ, Н.Х. ШАЦКАЯ, Л.А. ЛУЧИХИН

Principles of early diagnosis of malignant neoplasms in ENT organs

L.G. KOZHANOV, L.KH. SHATSKAYA, L.A. LUCHIKHIN

Московский городской онкодиспансер №1 (гл. врач — проф. А.М. Сдвижков), кафедра ЛОР-болезней (зав.— член-корр. РАМН проф. В.Т. Пальчун) лечебного факультета РГМУ, Москва

По данным Московского горонкодиспансера, число ЛОР-онкологических больных за последние 5 лет увеличилось и данная тенденция сохраняется. В 79—84% наблюдений заболевание диагностируется в III—IV стадиях, что неблагоприятно отражается на результатах лечения. Авторы анализируют некоторые причины поздней диагностики опухолевых заболеваний ЛОР-органов, обращают внимание на необходимость формирования онконастороженности у врачей поликлинического звена. Представлены современные методы ранней диагностики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: онкологические заболевания ЛОР-органов, онконастороженность, ранняя диагностика.

According to Moscow city Oncological Dispensary, the number of patients with malignant neoplasms of ENT organs has increased during the last 5 years. In 79—84% of the patients the diseases is diagnosed at stage III—IV which leads to rather poor results of treatment. Results of analysis of causes for late diagnosis of ENT neoplasms point out to the necessity to raise oncologic alertness among ambulatory physicians. Up-to-date methods of early diagnosis of oncological diseases of ENT organs are discussed.

Key words: oncological diseases of ENT organs, oncologic alertness, early diagnosis.

Как и любая болезнь, на ранних стадиях онкологическое заболевание трудно распознается, но успешно лечится; напротив, диагностировать опухоль на поздней стадии гораздо проще, но эффективность лечения при этом резко снижается и прогноз становится значительно менее благоприятным.

По данным отделения опухолей головы и шеи при Московском городском онкодиспансере, за период 2000—2006 гг. ежегодно выявлялось 800—1190 первичных больных со злокачественными новообразованиями головы и шеи различной локализации, причем неуклонно сохраняется тенденция к росту этого показателя. К сожалению, все чаще онкологические заболевания ЛОР-органов диагностируются на поздних стадиях: в 79—84% случаев больные направляются к специалистам онкодиспансера в III—IV стадиях процесса (см. таблицу). Наиболее частая локализация поражения — гортань, гортаноглотка, ротоглотка; несколько реже отмечаются опухоли различных отделов языка, дна полости рта, верхней челюсти, носоглотки, редко — уха [1, 4, 5, 7].

Неудовлетворительное состояние ранней диагностики существенно образом отражается на отдаленных результатах лечения. Так, по данным института им. П.А. Герцена, при I стадии рака гортани клиническое излечение без рецидивов и метастазов продолжительностью свыше 5 лет после проведенного лучевого лечения достигается у 83—95% больных, при II стадии — у 70—76%, 5-летняя выживаемость при T3N0M0 после комбинированного лечения составляет 60%, при T4 — 34,0% [9]. Од-

нако только 14% больных, впервые обратившихся по поводу злокачественного новообразования, имели ранние формы опухолей.

Следует помнить, что ранняя диагностика злокачественных новообразований представляет определенные трудности в связи со сходством начальных проявлений заболеваний с доброкачественными опухолями, воспалительными и другими патологическими процессами. Давность заболевания, распространенность процесса, внешний вид опухоли не являются достаточно надежным критерием для установления диагноза [4, 7, 8]. Именно этим объясняется их позднее выявление.

И все-таки основными причинами поздней диагностики рака гортани и других ЛОР-органов являются недостаточная онкологическая настороженность врачей поликлинического звена, отсутствие необходимых диагностических навыков и должного клинического опыта для правильной оценки состояния ЛОР-органов у врачей поликлинического звена и стационаров, отсутствие должной преемственности в обследовании больных [5, 6, 9].

Совершенствование методов ранней диагностики онкологических заболеваний ЛОР-органов является актуальной задачей не только врача-оториноларинголога, но и врача общей практики, к которому пациент нередко в первую очередь обращается с определенными жалобами.

Так, ранняя диагностика рака гортани основывается не на патогномных и постоянных симптомах, а на сочетании ряда банальных признаков, которые позволяют заподозрить опухоль. Например, при развитии рака вестибулярного отдела гортани у многих больных в течение нескольких месяцев до установления диагноза отмечается сухость, першение, ощущение инородного тела в глотке. Несколько позже появляется утомляемость и глухота голоса, неловкость при глотании, а затем и болезненность.

Распределение первичных больных с онкологическими заболеваниями головы и шеи по стадиям в 2000—2006 гг. (абс./%)

Стадия	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
I	24/3,4	25/3,0	26/3,3	38/4,4	60/5,2	39/3,3	46/3,9
II	88/12,3	100/12,1	126/16,1	106/12,2	153/13,1	178/14,9	175/14,8
III	185/25,5	203/24,4	184/23,4	180/20,8	279/24,1	283/23,7	286/24,4
IV	427/58,8	501/60,5	442/56,3	531/61,4	668/57,6	692/58,1	665/56,8
Всего	724	829	785	865	1160	1192	1172

Боли вначале возникают только по утрам при глотании слюны, в последующем они усиливаются, становятся постоянными, могут иррадиировать в ухо. Схожесть указанной симптоматики с признаками хронического фарингита или ларингита нередко является причиной диагностической ошибки.

При локализации опухоли в среднем отделе гортани уже на ранних стадиях появляется охриплость и больной направляется к оториноларингологу, который, как правило, своевременно выявляет новообразование. При опухоли подгортанного отдела одним из первых симптомов может быть приступ удушья, что нередко приводит к ошибочной диагностике бронхиальной астмы. При опухолях носоглотки возможно нарушение слуха. Однако эти и другие, так называемые «малые признаки», должны насторожить врача и заподозрить опухоль на самой ранней стадии.

При выявлении жалоб и сборе анамнеза обращается внимание также на длительность течения патологического процесса, появление на этом фоне кровянистых выделений, иногда (на более поздних стадиях) — определяемых при пальпации плотных, чаще безболезненных регионарных лимфоузлов. Врача должно насторожить появление следов крови в мокроте, рецидивирующих (особенно односторонних) носовых кровотечений, когда конкретную причину кровотечения определить не удастся. Врач не должен оставить без внимания появление дисфонии, особенно нарастающей и не поддающейся обычным терапевтическим воздействиям, жалобы на расстройство глотания.

Во многих случаях развитию злокачественных опухолей гортани предшествуют доброкачественные заболевания, длящиеся многие месяцы, а иногда и годы. К таковым большинство авторов относят папилломы, пахидермии, хронические гиперпластические ларингиты и другие заболевания. Согласно классификации комитета по изучению опухолей головы и шеи при Всесоюзном обществе онкологов, различают предраковые заболевания с высокой и низкой частотой злокачественных изменений. К предраковым заболеваниям с высокой частотой озлокачествления (облигатные) относят лейкоплакию, пахидермию, папиллому у взрослых, а к предраковым заболеваниям с низкой частотой озлокачествления — контактную фиброму, рубцовые процессы после хронических специфических инфекционных заболеваний (силифис, туберкулез, склерома) и ожогов. Период предракового состояния у человека считается равным одному—двум десятилетиям. При раке гортани он несколько меньше: по наблюдениям В.О. Ольшанского — от 2—4 лет до 11—12 лет [4].

Возможность перерождения доброкачественных заболеваний в рак указывает на чрезвычайную важность раннего выявления любых патологических процессов в

гортани и их эффективное лечение, что можно рассматривать как вторичную профилактику рака. В то же время следует помнить, что одной из важных причин позднего распознавания рака гортани в ряде случаев является ошибочная диагностическая тактика. Она заключается в том, что врач длительное время наблюдает за больным, проводя неадекватное лечение (противовоспалительное, физиотерапевтическое), и выжидает, пока признаки опухоли будут настолько типичны, что диагноз перестанет вызывать сомнение. В литературе [4, 8, 9] имеются сведения о том, что врачи-оториноларингологи поликлиник наблюдали за 20,4% больных раком гортани от 1 до 2 мес и за 50% — от 2 до 8 мес.

При обследовании больного, обратившегося с любым заболеванием ЛОР-органов, и при проведении профилактического осмотра врачу-оториноларингологу следует соблюдать четкую последовательность, чтобы независимо от наличия или отсутствия жалоб были осмотрены все ЛОР-органы. Обязательным является также осмотр и пальпация шеи с целью выявления метастазов. Осматривая тот или иной орган, следует придерживаться определенной схемы, чтобы не пропустить малейшие отклонения от нормы. Например, при мезофарингоскопии последовательно обращают внимание на состояние слизистой оболочки глотки, осматривают сначала справа, затем слева передние и задние небные дужки и сами небные миндалины, мягкое небо и язычок. Затем оценивают состояние задней и боковых стенок глотки. Если имеется гипертрофия небных миндалин, то для осмотра задней дужки и боковой стенки глотки справа и слева либо смещают миндалину с помощью второго шпателя, либо используют носоглоточное зеркало, а при необходимости — эндоскоп [6]. Кроме того, проводится пальпация шеи и элементор ротоглотки.

Оториноларинголог при осмотре любого пациента, независимо от наличия или отсутствия субъективных проявлений заболевания, в обязательном порядке должен выполнить непрямую ларингоскопию, осмотреть носоглотку. Последнее особенно важно у детей и подростков, если у них не удается эпифарингоскопия, проводится пальцевое исследование, эндоскопия с помощью фиброскопа или ригидного эндоскопа, при необходимости — рентгенография свода носоглотки, КТ или МРТ.

В ранней диагностике рака гортани важнейшее значение имеет ларингоскопия. Осмотр гортани должен быть выполнен таким образом, чтобы последовательно были обозримы все ее отделы: валлекулы и корень языка, надгортанник, черпало-надгортанные складки, грушевидные синусы, вестибулярные и голосовые складки, черпала и межчерпаловидное пространство, комиссура, подголосовое пространство. Ларингоскопия, в особенности при локализации новообразования на голосовой складке, позволяет установить наличие опухоли даже в тех случаях, когда размеры ее минимальны. В этих случаях на одной

из голосовых складок, чаще всего на середине ее, заметно утолщение, которое часто выступает в просвет голосовой щели (экзофитный рост). Основание опухоли шире, чем верхушка. Это обстоятельство имеет очень большое диагностическое значение. Также важно ограничение подвижности голосовой складки, зависящее от раковой инфильтрации внутренней голосовой мышцы. Оно появляется особенно быстро при эндофитном росте новообразования. *Эти два признака — широкое основание опухоли и ограничение подвижности складки — со значительной долей вероятности позволяют заподозрить злокачественное новообразование гортани*, диктуют необходимость неослабного наблюдения за больным и гистологического исследования опухоли. Еще до ограничения подвижности гортани с помощью стробоскопии можно выявить нарушение вибрации голосовой складки.

Однако информативная ценность ларингоскопии снижена при локализации опухоли в области фиксированного отдела надгортанника, в подголосовой области. Затруднен осмотр гортани при некоторых анатомических особенностях: свернутый или деформированный надгортанник, большой язык и маленький рот, наличие тризма и т.п.

Фиброларингоскопия позволяет детально осмотреть все труднодоступные отделы гортани, выявить опухолевый процесс на ранней стадии, прицельно выполнить биопсию. Это исследование проводится через нос, рот или ретроградно при наличии трахеостомы. Однако возможности этого метода снижены при эндофитном росте опухоли.

С целью выявления предраковых изменений в гортани применяется непрякая и прямая микроларингоскопия. Это исследование позволяет выявлять более точно эндофитный компонент опухоли за счет характерных микроларингоскопических признаков злокачественной опухоли: исчезновение прозрачности покрывающего опухоль эпителия, нарушения сосудистой архитектоники, утолщения эпителия в виде шипов и сосочков, кровоизлияний, микроизъязвлений [2].

Применение пробы с толуидиновым синим [10] значительно повышает информативность этого метода для выявления раннего рака гортани. Толуидиновый синий имеет большую тропность к аминокислотам, содержащимся в ядрах клеток. При злокачественном перерождении ядра клеток содержат большое количество РНК и ДНК, что приводит к интенсивному окрашиванию этих клеток. Методика заключается в следующем. Под местной анестезией область гортани, подозрительную на опухоль, окрашивают 2% раствором толуидинового синего. Через 2 мин окраску смывают физиологическим раствором и оценивают выраженность окрашивания. Злокачественная опухоль интенсивно окрашивается в фиолетовый цвет, с этих участков прицельно выполняется биопсия. Информативность этой пробы составляет 91%.

Немало полезной информации может представить применение дополнительных методов исследования, расширяющих возможности врача по выявлению и верификации новообразований. Речь идет о проведении осмотра с использованием эндоскопов — жестких или гибких, операционного микроскопа, выполнении рентгенографии, компьютерной томографии — рентгеновской или магнито-резонансной, УЗИ шеи.

В настоящее время в горнокодиспансере Москвы разработана методика эхосонографии для ранней диагностики рака гортани. Ультразвуковое исследование отличается неинвазивностью, отсутствием лучевой нагрузки, возможностью проведения неограниченного количества исследований у одного пациента. Важным достоинством метода явилась возможность выявления эндофитных форм рака гортани (у 37% обследованных больных), а также определение распространенности опухоли, что крайне важно при выборе объема хирургического вмешательства. Кроме того, этот метод позволяет провести пункционную биопсию опухоли под контролем ультразвукового монитора [2].

Не рассматривая специально вопросы клиники и диагностики отдельных форм новообразований ЛОР-органов, следует отметить, что любое новообразование подлежит удалению и должно быть направлено на гистологическое исследование. Однако в ряде случаев для выработки оптимальной лечебной тактики необходимо до операции определить характер образования. В частности, очень важно дифференцировать пролиферативный воспалительный и опухолевый процесс, а в последнем случае — доброкачественный или с элементами малигнизации. С этой целью в специализированном лечебном учреждении (онкодиспансер) выполняется дооперационная биопсия или проводится цитологическое исследование.

Гистологическое исследование биопсированного материала нередко сочетается с цитологическим исследованием. В связи с этим целесообразно до погружения иссеченного кусочка ткани в фиксирующий раствор взять с его поверхности отпечаток или мазок для цитологического исследования. Такая методика особенно ценна при экстренной биопсии, когда срочное гистологическое исследование невозможно или требуются специальные гистохимические реакции. В этом случае цитологическое исследование не подменяет, а дополняет гистологическое исследование.

Гистологическое исследование нередко позволяет уточнить и даже изменить клинический диагноз. Заключением этапом диагностики является биопсия опухоли для гистологического или цитологического исследования первичной опухоли или метастазов. Однако диагностическая ценность результатов биопсии не является абсолютной, многое зависит от того, насколько удачно взят материал для исследования. Отрицательный результат биопсии при наличии соответствующих клинических данных не позволяет полностью отвергнуть диагноз опухоли.

В комплексе мероприятий, способствующих раннему выявлению онкологических заболеваний ЛОР-органов, важная роль принадлежит диспансеризации. Больные с папилломатозом гортани, хроническим ларингитом, особенно гиперпластической его формой, с лейкоплакией, рецидивирующим полипозом носа и околоносовых пазух и другими доброкачественными новообразованиями ЛОР-органов должны находиться на диспансерном наблюдении, раз в полгода их следует осматривать, фиксируя изменения в течении заболевания. При неблагоприятном, по мнению врача, течении заболевания пациент должен быть без промедления направлен на консультацию к ЛОР-онкологу в специализированное лечебное учреждение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абызов Р.А.* Лоранкология. С-Петербург 2004;256.
2. *Кожанов Л.Г.* Ларингофиброскопия и микроларингоскопия при комбинированном лечении рака гортани с выполнением экономных операций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1983;23.
3. *Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Мулярец М.В., Романова Е.С.* Вестн оторинолар 2008;2:56—58.
4. *Матякин Е.Г.* Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. В кн.: Оториноларингология, национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М 2008;502—512.
5. *Ольшанский В.О.* Рак гортани. В кн.: Оториноларингология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М 2008;801—811.
6. *Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Магомедов М.М.* Практическая оториноларингология. М 2006;77—94.
7. *Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи. М 2000;324—332.
8. *Чиссов В.И., Дарьялова С.А.* Избранные лекции по клинической онкологии. М 2000;76, 225.
9. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2004 г. М 2005;227.
10. *Raavolainen M., Lanerma S.* Minerva Otolaryng 1976;26:4:219—221.

Современные подходы к организации онкологической помощи больным с опухолями верхних дыхательных путей

Д.А. АЛИЕВ, Р.М. РЗАЕВ

Modern approaches to the organization of oncological care for patients with tumours of upper respiratory tract

D.A. ALIEV, R.M. RZAEV

Национальный центр онкологии (дир. — акад. РАМН проф. Д.А. Алиев) Минздрава Азербайджанской республики, Отделение оториноларингологии — хирургии головы и шеи (зав. — д-р мед. наук Р.М. Рзаев) Азербайджанской центральной дорожной больницы, Баку

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении онкологических заболеваний, значительное число больных обращаются в лечебные учреждения поздно. У большинства больных доминирует плоскоклеточный рак. Среди умерших пациентов у 60% не обнаруживаются клинические признаки метастазов, несмотря на наличие у них местного распространения опухоли. Наиболее частые причины смерти среди этих больных: обструкция верхних дыхательных путей, инвазия опухоли в головной мозг, метастазирование опухоли, оказывающее не только местное, но и общее влияние на организм. Сделан вывод о том, что улучшение ранней диагностики злокачественных новообразований верхних дыхательных путей и организация специализированной помощи больным с предопухолевыми процессами — общая цель онкологов и оториноларингологов, достижение которой позволит эффективно лечить данных больных.

Ключевые слова: опухоли верхних дыхательных путей, эпидемиология, ранняя диагностика, перспективы лечения.

Despite reports of successful treatment of oncological diseases of the upper respiratory tract, many patients with this pathology still apply for medical aid too late. Squamous cell carcinoma remains the predominant problem. Clinical symptoms of metastases are absent in 60% of the lethal cases with locally spreading tumours. The most common causes of death among these patients are obstruction of the upper air passages, invasion of tumour cells into the brain, local and systemic metastasis. It is concluded that the improvement of early diagnosis of malignant neoplasms of the upper respiratory tract and organization of specialized care for subjects with pretumor processes requires joint efforts of oncologists and otorhinolaryngologists. The achievement of this goal would enhance the effectiveness of the treatment of this pathology.

Key words: tumours of the upper respiratory tract, epidemiology, early diagnosis, prospects of treatment.

Глобальный устойчивый рост заболеваемости и смертности населения всех стран мира от злокачественных опухолей и связанные с этим значительные социально-экономические потери обоснованно позволяют рассматривать противораковую борьбу как одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Хотя и отмечается снижение смертности от некоторых опухолей, в целом летальность от рака характеризуется медленным, но стабильным увеличением. В то же время задачи, стоящие перед онкологическими службами всех стран, настолько сложны и масштабны, что в настоящее время даже самое экономически развитое государство не в состоянии самостоятельно решить проблему профилактики и лечения злокачественных новообразований (ЗН). Поэтому одним из наиболее действенных путей в решении этой проблемы являются сотрудничество и объединение совместных усилий для проведения кооперированных исследований и разработки эффективных программ по профилактике и лечению рака. Страны СНГ имеют значительный опыт в решении этой проблемы, располагают уникальной системой организации своей деятельности в рамках Содружества.

Несмотря на огромную работу онкологов республики в борьбе со ЗН, начиная с 2001 г., динамика заболеваемости ЗН в Азербайджане по сравнению с предыдущими годами (1991—2000) характеризуется тенденцией к повышению [2]. При этом по-прежнему превалирует позднее обращение больных в лечебные учреждения, когда диагностика заболевания легка, а лечение представляет значительные трудности. Это, несомненно, ухудшает течение заболевания, требует применения комбинированных методов лечения с проведением сложных хирургических вмешательств, нередко приводящих больного к инвалидности, в то время как своевременное выявление истинного характера заболевания способствовало бы излечению больного с сохранением функций пораженных органов.

Координация этой многопрофильной работы в Азербайджанской республике осуществляется методическим центром — отделом эпидемиологии Национального центра онкологии (НЦО), в компетенцию которого входит выявление уровня заболеваемости и смертности с определением частоты различных форм ЗН в нашей республике.

Так, у большинства больных со ЗН верхних дыхательных путей (ВДП) морфологически доминирует плоскоклеточный (эпидермальный) рак. Среди пациентов, умерших от рака рассматриваемых анатомических структур, у 60% не обнаруживаются клинические признаки метастазов, несмотря на наличие у них местного распространения опухоли. Наиболее частые причины смерти этих больных:

© Д.А. Алиев, Р.М. Рзаев, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 11—13

обструкция ВДП, инвазия опухоли в головной мозг, метастазирование опухоли, оказывающее не только местное, но и общее влияние на организм.

В последние годы достоверно установлен рост заболеваемости ЗН ВДП. Это наиболее отчетливо прослеживается на примере рака гортани, который встречается в 60—70% случаев. Возрастание заболеваемости раком гортани отмечено преимущественно на территории России, Украины, Белоруссии и Закавказских республик. Уровень заболеваемости в республиках Средней Азии остается стабильно низким: грубые интенсивные показатели возросли на 27,9%, стандартизованные (мировой стандарт) — на 15,5%. Увеличение заболеваемости происходит в основном за счет мужского населения в работоспособном возрасте (40—59 лет). Соотношение заболевших мужчин и женщин является стабильным и составляет 10:1, что подтверждает актуальность рассматриваемой проблемы.

В Азербайджане рак гортани встречается в 3,8% случаев всех онкологических заболеваний (3 случая на 10 000 населения) и занимает 5-е место среди прочих ЗН [3].

Как известно, ранняя диагностика рака гортани имеет большое значение. Она позволяет проводить щадящие хирургические вмешательства, которые способствуют продлению 5-летней выживаемости у 80—90% больных и сохранению всех функций гортани, нарушение которых приводит к инвалидизации пациентов. Между тем, несмотря на доступность некоторых высокоразрешающих диагностических методов (гистоморфологические, иммуногистохимические исследования, эндоскопия, КТ и др.), существующий уровень диагностики рака гортани в нашей республике все еще неудовлетворителен. У большинства больных раком гортани, обратившихся за медицинской помощью, заболевание выявляется в III и IV стадии заболевания (соответственно у 79 и 21% больных) [1, 4, 5].

Наряду с некоторыми особенностями, затрудняющими распознавание ранних стадий рака гортани, нередко причиной диагностических ошибок является отсутствие онкологической настороженности у оториноларингологов поликлинической сети, к которым больные впервые обращаются за помощью. Частота врачебных диагностических ошибок, приведших к запущенности рака гортани, составляет более 40%, рака гортаноглотки — 60—65%, рака носоглотки — 70—80%.

Недостаточная оценка порой явных клинических признаков начальных стадий онкозаболеваний ВДП и связанные с этим ошибки при лечении больных имеют место со стороны не только врачей-оториноларингологов, но и врачей онкологических учреждений, к которым обращаются больные с начальными признаками заболевания. Вместе с тем, в силу многообразия морфологических особенностей рака гортани, заслуживает особого внимания определение характера так называемого фонового процесса, а также предракового его состояния и прежде всего облигатных форм заболевания (имеющих тенденцию к малигнизации). Недостаточная информативность при этом применяемых традиционных диагностических методов диктует необходимость применения также и микроскопического исследования гортани, которое позволяет выявлять признаки, характерные для злокачественной опухоли на ранней стадии заболевания гортани (атипия сосудистого рисунка, микроизъязвления, нарушение структурности эпителиального слоя).

Что касается ЗН полости носа и околоносовых пазух (ОНП), то в силу топографо-анатомических особенностей опухолей рассматриваемых анатомических структур прогноз лечения данного контингента больных долгое время считался бесперспективным. В связи с распространением опухолей этой локализации на основание черепа и/или в переднюю черепную ямку почти все больные с данной патологией до недавнего времени погибали. Повышение эффективности лечения больных с данной патологией было достигнуто лишь благодаря внедрению в клиническую практику передней краниофациальной резекции (ПКФР) [14, 17—19]. Операция позволила улучшить результаты 5-летней выживаемости больных с ЗН указанных анатомических структур до 40—60% [10—13, 16].

Мы впервые применили данную операцию при ЗН полости носа и ОНП у нас в республике, а также внедрили ее в лечебную практику в ряде стран Содружества [6, 7, 9, 15]. Впервые эта операция была произведена в 1986 г. в отделении оториноларингологии — хирургии головы и шеи Центральной дорожной больницы совместно с нейрохирургами республики. Внедрение ПКФР в лечебную практику НЦО позволило обеспечить 5-летнюю выживаемость у половины больных, получивших комплексное лечение. Обнадеживающие результаты, полученные нами, а также результаты мировой практики открывают принципиально новые возможности эффективного лечения больных ЗН полости носа и ОНП.

Анализ причин поздней обращаемости больных с некоторыми ЗН головы и шеи позволил нам сформулировать ряд положений, отражающих имеющиеся недочеты.

1. Недостаточное знакомство врачей-оториноларингологов поликлинической сети с клиническим течением ряда ЗН ВДП, особенно с симптоматикой ранних стадий заболевания, а вследствие этого и с ранней диагностикой.

2. Недооценка рядом практических врачей имеющихся диагностических методов.

3. Слабое знакомство некоторых специалистов с современными методами лечения больных, страдающих ЗН ВДП, и недостаточно четкая оптимизация методов лечения, а также недооценка роли воспалительных явлений и/или хронических заболеваний в генезе малигнизации процесса.

В настоящее время при лечении больных со ЗН ВДП достигнуты большие успехи.

Характеризуя основные вопросы организации онкологической помощи больным с новообразованиями рассматриваемых анатомических структур, следует отметить, что целенаправленное лечение этой категории больных, как правило, проводится в отделениях опухолей головы и шеи, действующих при онкологических учреждениях. Среди больных этих отделений более половины обычно составляют ЛОР-онкологические больные, при обследовании которых требуется проведение ряда специальных исследований, принятых в оториноларингологии (отоскопия, фарингоскопия, передняя и задняя риноскопия, гипофарингоскопия, ларингоскопия прямая, микроскопия уха, носа, глотки и гортани и др.). К сожалению, хирурги общего профиля или стоматологи, из которых зачастую комплектуется врачебный персонал этих отделений, не способны обеспечить надлежащей помощью всех больных с ЗН ЛОР-органов. Вместе с тем число больных с опухолеподобными образованиями, доброкачественными опухолями, с фоновыми и предопухолевыми состояниями и процессами в 4—5 раз превышает число пациентов с ЗН.

Однако они, как правило, остаются вне поля деятельности отделений опухолей головы и шеи.

Объединяя усилия деятельности НЦО и отделения «оториноларингологии — хирургии головы и шеи» Центральной дорожной больницы, мы в Азербайджанской республике рассматриваем своевременное лечение этих больных, с последующим наблюдением за ними, как одну из эффективных форм профилактики ЗН. При фоновых заболеваниях, предопухолевых процессах и состояниях, доброкачественных опухолях (за чрезвычайно редким исключением) облучение и химиотерапия не только не рекомендуются, но и являются противопоказанными. Следовательно, при выявлении и лечении большинства ЛОР-онкологических больных наряду с онкологами должны участвовать также и оториноларингологи. Нет необходимости доказывать, насколько эффективнее, проще и легче предупредить заболевание, чем лечить больного с уже развившейся злокачественной опухолью.

Улучшение помощи больным с ЗН вышеуказанных анатомических структур — общее дело оториноларингологов и онкологов. Об этом очень важном и принципиальном положении говорили почти все специалисты, выступавшие на заседаниях секции опухоли головы и шеи на прошедшем в 2006 г. в г. Баку IV съезде онкологов и радиологов СНГ.

Осуществление перечисленных мероприятий без сомнения положительно скажется на качестве медицинской

помощи больным с ЗН ВДП. Это, в свою очередь, послужит прогрессу в решении одной из важных проблем ЛОР-онкологии в нашей республике — проблемы повышения эффективности диагностики и лечения ЗН ВДП.

Таким образом, следует отметить:

1. Врачи, к которым обращаются впервые больные (стоматологи, оториноларингологи, хирурги и другие специалисты), должны осуществлять мероприятия по улучшению ранней диагностики ЗН и организовать лечение больных с предопухолевыми процессами.

2. Своевременная диагностика ЗН должна базироваться на строгом соблюдении методики обследования пациента: сбор подробного анамнеза болезни, проведение больному тщательного инструментального, радиологического и лабораторного исследования; при необходимости — направление на консультацию к специалисту-онкологу.

3. Лечение больных с ЗН должны осуществлять только подготовленные врачи в тех отделениях и клиниках, где имеются все необходимые условия и оборудование для проведения терапии современными методами.

4. Время с момента установления диагноза до начала лечения не должно превышать 10 дней, план лечения должен выработываться на консилиуме в составе хирурга-оториноларинголога, радиолога и химиотерапевта и реализовываться в специализированных отделениях при онкологических учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амиралиев Н.М.* Рак гортани. Баку 2002.
2. *Амирасланов А.Т., Казиев Ф.Ю., Амирасланов А.А.* Съезд онкологов и радиологов СНГ, 4-й: Материалы. Баку 2006;7.
3. *Гулиев Н.А., Абдуллаев М.Н., Марданлы Ф.А.* Конгресс онкологов закавказских государств, 2-й: Материалы. Баку 2001;66.
4. *Рзаев Р.М.* Вестн оторинолар 1993;5:636—639.
5. *Рзаев Р.М.* Вестн оторинолар 2006;4:61—63.
6. *Рзаев Р.М.* Съезд онкологов и радиологов СНГ, 4-й: Материалы. Баку 2006;99.
7. *Рзаев Р.М., Вердиев Н.Д.* Вестн оторинолар 2005;5:55—57.
8. *Рзаев Р.М., Вердиев Н.Д.* Российская научно-практическая конференция оториноларингологов «Надежность и достоверность научной информации в оториноларингологии», 4-я: Материалы. М 2005;69—71.
9. *Рзаев Р.М., Вердиев Н.Д.* Всероссийская научно-практическая конференция оториноларингологов, 5-я: Материалы. М 2006;267—268.
10. *Таняшин С.В., Сдвижков А.М., Шиманский В.Н. и др.* Рос ринол 2005;4:13—20.
11. *Bilsky M.H., Kraus D.H., Strong E.W. et al.* Am J Surg 1997;174:5: 565—568.
12. *Cantu G., Solero C.L., Mariani L. et al.* Head Neck 1999;21:3:185—191.
13. *Ganly I., Snehal G.P., Bhuvanesh S. et al.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:1:73—78.
14. *Ketcham A.S., Wilkins R.H., Van Buren J.M. et al.* Am J Surg 1963;106: 698—703.
15. *Rzayev R.M., Verdiyev N.D.* Word congress of international federation of Head and Neck Oncologic Societies, 3-rd. Prague (Czech Republic) 2006;191.
16. *Salvan D., Julieron M., Marandas P. et al.* J Laryngol Otol 1998;112: 446—450.
17. *Schramm V.L., Myers E.N., Maroon J.C.* Laryngoscope 1979;89: 1077—1091.
18. *Shah J.P., Galicich J.H.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1977;103: 514—517.
19. *Smith R.R., Klopp C.T., Williams J.M.* Cancer 1954;7:991—994.

Эндоларингеальная лазерная микрохирургия доброкачественных новообразований гортани и объективная оценка ее функциональных результатов

Д.М. МУСТАФАЕВ, З.М. АШУРОВ, В.Г. ЗЕНГЕР, Е.В. ОСИПЕНКО, В.В. МАССАРЫГИН, О.О. КОПЧЕНКО

Endolaryngeal laser-assisted microsurgery of benign pharyngeal neoplasms: objective evaluation of functional outcome

D.M. MUSTAFAEV, Z.M. ASHUROV, V.G. ZENGER, E.V. OSIPENKO, V.V. MASSARYGIN, O.O. KOPCHENKO

ЛОР-клиника (руководитель — проф. В.Г. Зенгер) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Разработан новый эффективный эндоларингеальный микрохирургический метод лечения доброкачественных новообразований гортани с помощью излучения Ho:YAG- и KTP- (лазер на титанил фосфате калия) лазеров. За период с 2004 по 2007 г. проведено лечение 198 больных с различными доброкачественными новообразованиями гортани обоего пола в возрасте от 2 до 77 лет. Разработанная методика позволяет улучшить результаты лечения, проявляющиеся в статистически достоверном улучшении данных функции внешнего дыхания и акустических показателей голоса, а также положительной динамикой эндоскопической картины гортани.

Ключевые слова: доброкачественное новообразование гортани, Ho:YAG- и KTP-лазеры, эндоларингеальная лазерная микрохирургия, функция внешнего дыхания, акустический анализ голоса.

A new technique for endolaryngeal microsurgery is proposed. It is based on the irradiation of benign laryngeal tumours using Ho:YAG and potassium-titanyl-phosphate (KTP) lasers. A total of 198 patients of either sex aged from 2 to 77 years with a variety of benign laryngeal neoplasms were treated by this method between 2004 and 2007. Its application allowed the results of the treatment to be optimized as confirmed by the statistically significant improvement of the external respiration function, acoustic characteristics of the voice, and positive dynamics of laryngeal endoscopic imaging data.

Key words: benign laryngeal neoplasm, Ho:YAG- and KTP-lasers, endolaryngeal microsurgery, external respiratory function, acoustic analysis of voice.

По данным разных авторов [5, 6, 8, 14, 15], доброкачественные новообразования гортани встречаются в 55—70% случаев среди продуктивных процессов верхних дыхательных путей, а при отсутствии своевременного лечения в 3—8% могут озлокачиваться. Эти заболевания составляют 60—70% причин нарушения голоса [2, 4, 10, 12, 14, 16].

Проблема хирургического удаления доброкачественных новообразований гортани, благодаря достижениям современной микроэндоскопической техники, в настоящий момент во многом решена. В связи с этим внимание ларингологов в последние годы приковано к разработке оптимальных объемов и техники вмешательств, обеспечивающих максимальную сохранность анатомических и функционально значимых структур гортани в сочетании с адекватной радикальностью [1, 8, 9, 17, 18].

Со второй половины XX столетия для лечения доброкачественных новообразований гортани применяется лазерная хирургия. В качестве высокоэнергетического лазерного излучения при проведении операций на гортани широко используется CO₂-лазер (длина волны 10,6 мкм), Nd:YAG-лазер (длина волны 1,06 мкм) и Er:YAG-лазер (длина волны 2,94 мкм) [3, 11, 13, 19, 20]. Однако вышеуказанные лазеры имеют свои недостатки.

В отечественной и зарубежной литературе нет данных о возможностях комбинированного применения хирургических лазеров в микрохирургии гортани.

Вышеизложенное определило актуальность и цель нашего исследования: повышение эффективности хирургического лечения больных с доброкачественными новообразованиями гортани путем совершенствования методов эндоларингеальной микрохирургии с применением Ho:YAG- и KTP- (на титанилфосфате калия) лазеров и струйной чрескатетерной высокочастотной искусственной вентиляции легких через двухпросветный катетер.

Материал и методы

В основу работы легли результаты обследования и лечения 198 больных с различными доброкачественными новообразованиями гортани в возрасте от 2 до 77 лет, за период с 2004 по 2007 г. Из них 116 (58,59%) мужчин, 82 (41,41%) женщины. Все больные находились на стационарном лечении в клинике оториноларингологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В зависимости от этиологии и патогенеза доброкачественных новообразований гортани выделено 2 группы больных: 1-я группа — 54 (27,27%) пациента с респираторным папилломатозом; 2-я группа — 144 (72,73%) больных с другими различными доброкачественными новообразованиями гортани.

С целью проведения сравнительной оценки различных методов хирургического лечения доброкачественных новообразований гортани в каждой группе были сформированы две подгруппы.

1-я — больные, которым выполнено удаление новообразования гортани инструментальным способом; 2-я —

пациенты, оперированные с помощью эндоларингеальной микрохирургии с использованием и воздействием на новообразования гортани излучения двух хирургических лазеров: Но:YAG- и КТР-лазеров.

Для оценки функционального состояния голосового аппарата у находившихся под нашим наблюдением больных использовали ларингоскопию, микроларингоскопию, фиброларингоскопию, видеофиброларингоскопию с фотодокументированием, микроларингостробоскопию, видеоларингостробоскопию, анализ покадрового воспроизведения записи фиброларингоскопической картины, оценку плотности смыкания голосовых складок и определение акустических параметров голоса.

Исследование акустических показателей голоса проводилось на базе лаборатории певческого и сценического голоса Федерального государственного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии Росздрава» с помощью программного обеспечения «Doctor Speech version 4, Tiger DRS, Inc., USA». Запись голоса проводили перед операцией, через 2 нед после хирургического вмешательства и 2 мес спустя. Если больной направлялся для фониатрической коррекции, в этот период также проводился объективный контроль голосовой функции.

Исследование функции внешнего дыхания методом электронной спирометрии осуществлялось путем оценки петли поток-объем на аппаратно-программном комплексе ЛЕСПИ, который представляет электронный спирометр, совмещенный с персональным компьютером (метод разработан в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

Разработанный в МОНИКИ новый эффективный эндоларингеальный микрохирургический метод лечения доброкачественных новообразований гортани с помощью излучения Но:YAG- и КТР-лазеров, основан на комбинированном использовании двух хирургических лазеров — Но:YAG и КТР. Данный метод является наиболее щадящим по отношению к тканям гортани и максимально сохраняет ее архитектуру.

В этой же клинике совместно с отделением анестезиологии и реаниматологии разработан новый способ анестезиологического обеспечения микроопераций на гортани и трахее с применением струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких через двухпросветный катетер.

Результаты и обсуждение

За период с 2003 по 2007 г. в клинике находились на лечении 54 (25 мужчин, 29 женщин, средний возраст от 2 до 64 лет) больных респираторным папилломатозом. С целью сравнения эффективности лазерной микрохирургии респираторного папилломатоза и инструментального метода мы провели анализ показателей длительности ремиссий и частоты рецидивов. Из 28 больных 1-й подгруппы, находившихся под нашим наблюдением в сроки до 3 лет, у 21 больного общее количество рецидивов папиллом после инструментального вмешательства составило 38. Во 2-й подгруппе у 5 больных рецидивы папиллом в послеоперационном периоде не наблюдалось, а у 21 пациента суммарное количество составило 24. Основные средние показатели, характеризующие больных обеих подгрупп, не имели статистически значимых межгрупповых различий, и применяемое лечение в группах отличалось между собой только способом удаления папилломатозных новообразований — с применением лазерной микро-

хирургии или инструментальным методом. При анализе послеоперационного периода у больных респираторным папилломатозом получено статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение длительности ремиссий и снижение частоты рецидивов во 2-й группе.

Проведенными исследованиями в 1-й группе у больных до оперативного вмешательства были выявлены типичные для респираторного папилломатоза изменения в основных акустических параметрах. Через 2 нед после удаления папилломатозных новообразований гортани инструментальным способом при акустическом анализе голоса показатель Jitter (случайные изменения фундаментальной частоты) уменьшился до значений, соответствующих нормальному голосу — $2,7 \pm 0,1\%$, отмечено удлинение времени максимальной фонации до $17,6 \pm 0,3$ с при сравнении с данными, полученными до вмешательства, разница статистически достоверна ($p < 0,05$), достоверное снижение показателей «отношение гармоник к шуму» до $23,3 \pm 0,5$ дБ, отношения s/z до $1,13 \pm 0,1$. Через 2 мес в 1-й подгруппе отмечено дальнейшее достоверное удлинение времени максимальной фонации до $19,4 \pm 0,4$ с, статистически значимое повышение силы голоса до $61,5 \pm 2,5$ дБ, показателя Shimmer (случайные изменения амплитуды голоса между соседними вибраторными циклами) до $4,4 \pm 0,3\%$, достоверное снижение параметра «нормированная шумовая энергия» до $12,7 \pm 0,6$ дБ. При сравнении полученных результатов акустического анализа в 1-й и во 2-й подгруппах оказалось, что у больных, оперированных с использованием лазерных методов, через 2 мес выявлено дальнейшее достоверное снижение показателя Shimmer до $2,8 \pm 0,3\%$, параметра «нормированная шумовая энергия» до $13,2 \pm 0,4$ дБ, «отношение гармоник к шуму» до $23,9 \pm 0,5$ дБ. Полученные данные свидетельствуют о лучшей положительной динамике акустических параметров голоса во второй подгруппе. Субъективно все больные из обеих подгрупп отмечали значительную динамику изменения качества голоса.

Получены следующие результаты исследования фонаторной функции больных 2-й группы с различными доброкачественными новообразованиями гортани.

До оперативного вмешательства в этой группе у больных при акустическом анализе голоса были выявлены статистически достоверные ($p < 0,05$) высокие значения показателей Jitter, Shimmer, достоверно низкие значения времени максимальной фонации. Статистически существенная разница в таких параметрах, как «нормированная шумовая энергия» и «отношение гармоник к шуму», была выявлена в обеих подгруппах. Через 2 нед после удаления новообразований гортани инструментальным способом при акустическом анализе голоса показатель Jitter уменьшился до значений, соответствующих нормальному голосу — $2,9 \pm 0,1\%$, отмечено удлинение параметра времени максимальной фонации до $18,8 \pm 0,3$ с при сравнении с данными, полученными до вмешательства, разница статистически достоверна ($p < 0,05$), достоверное снижение показателей «отношение гармоник к шуму» до $27,12 \pm 0,5$ дБ. Через 2 мес в 1-й подгруппе отмечена тенденция ($p > 0,05$) дальнейшего удлинения времени максимальной фонации до $19,4 \pm 0,4$ с, статистически значимое снижение показателя Shimmer до $2,7 \pm 0,3\%$, показателя Jitter до $2,5 \pm 0,1\%$, достоверное снижение параметра «нормированная шумовая энергия» до $11,7 \pm 0,6$ дБ. При сравнении полученных результатов акустического анализа голоса в 1-й и 2-й подгруппах ока-

залось, что у больных, оперированных с использованием эндоларингеальной микрохирургии с применением Ho:YAG- и KTP-лазеров, через 2 мес выявлено дальнейшее достоверное снижение показателя «отношение гармоник к шуму» до $27,1 \pm 0,3$ дБ. Субъективно все пациенты из обеих подгрупп отмечали значительную динамику изменения качества голоса, что отражалось на спектрограмме голоса. Звучность разговорного голоса восстановилась полностью в 1-й подгруппе у 87%, во 2-й у 92%.

Таким образом, данные, полученные при акустическом анализе голоса, в обеих группах свидетельствуют о лучшей положительной динамике акустических параметров голоса у больных, подвергнутых хирургическому вмешательству с помощью эндоларингеальной микрохирургии с применением Ho:YAG- и KTP-лазеров.

Одним из методов оценки выраженности нарушения дыхательной функции при различных заболеваниях респираторного тракта является исследование функции внешнего дыхания методом электронной спирографии. В нашей клинике исследование показателей функции внешнего дыхания является рутинным для больных с различными заболеваниями гортани, приводящими к ее обструкции, и для выявления признаков бронхоспазма. Для корректного сравнения результатов исследования функции внешнего дыхания у пациентов разного пола и возраста использовали не абсолютные значения определяемых показателей, а выражение в процентах к должному, что определялось автоматически с учетом пола, возраста, роста и веса пациента по таблицам должных величин [7].

Состояние функции внешнего дыхания оценивали до лечения и через 1,5–2 мес после хирургического вмешательства. Достоверность разницы средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента с точностью не менее 95%.

В результате обследования в обеих подгруппах у больных с респираторным папилломатозом до операции были выявлены умеренные изменения параметров функции внешнего дыхания, что подтверждалось клиническими данными — в данной группе не было больных с тяжелыми формами

стеноза гортани (табл. 1). В результате лечения достигнута одинаково достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика в обеих подгруппах по таким параметрам электронной спирографии, как жизненная емкость легких, пиковая объемная скорость, объем форсированного выдоха при пиковой объемной скорости, общее время выдоха форсированной жизненной емкости легких, что отражает уменьшение аэродинамического сопротивления в гортани в результате удаления папилломатозных масс независимо от метода удаления.

В табл. 2 представлены результаты исследования функции внешнего дыхания методом электронной спирографии больных 2-й группы с другими различными доброкачественными новообразованиями гортани. В обеих подгруппах по всем показателям функции внешнего дыхания, кроме параметра «форсированная жизненная емкость легких», получена достоверная разница средних величин до и после хирургического вмешательства. Выявлены нарушения скоростных показателей до операции, причем больше страдала пиковая объемная скорость ($43,32 \pm 1,5$) и мгновенная объемная скорость форсированной жизненной емкости легких, отражающие первую половину форсированного выдоха, которые составили $46,11 \pm 1,5$ и $62,29 \pm 2,5\%$ соответственно. После хирургического вмешательства прирост по скоростным показателям первой фазы форсированного выдоха составил 29,78 и 38,39% от должных величин. Нормализовался показатель «время достижения пиковой объемной скорости», составив $0,1 \pm 0,01$ с. Приблизились к нормальным значениям такие параметры, как «объем форсированного выдоха за первую секунду» ($83,14 \pm 1,6\%$), «средняя объемная скорость» ($97,46 \pm 2,5\%$) (см. табл. 2).

Таким образом, в каждой группе при сравнении полученных данных больных, оперированных инструментальным методом (1-я подгруппа), и с помощью эндоларингеальной микрохирургии с использованием излучения двух хирургических лазеров — Ho:YAG и KTP (2-я подгруппа), были выявлены одинаковые изменения.

Всем больным с доброкачественными новообразованиями гортани проводили исследование функции внеш-

Таблица 1. Результаты исследования функции внешнего дыхания у больных 1-й группы до и после операции (средние значения в % к должным величинам) ($M \pm m$)

Показатель	1-я подгруппа ($n=28$)		2-я подгруппа ($n=26$)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Жизненная емкость легких, см ³	79,43±1,7	92,68±2,1*	77,92±2,03	92,92±1,6*
Форсированная жизненная емкость легких, см ³	87,1±2,1	89,7±2,1	89,2±2,2	91,5±2,2
Объем форсированного выдоха за первую секунду, см ³	76,86±1,3	79,04±1,9	78,62±1,1	81,62±1,5
Индекс Тиффно	86,1±1,9	88,6±1,9	85,2±2,2	87,7±2,2
Пиковая объемная скорость, см ³ /с	79,68±1,5	85,61±2,1*	78,54±1,9	85,12±2,2*
Мгновенная объемная скорость на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких, см ³ /с	58,25±1,4	60,07±1,3	56,96±1,4	58,77±1,5
Мгновенная объемная скорость на уровне 50% форсированной жизненной емкости легких, см ³ /с	45,54±1,5	47,07±1,5	46,58±1,4	47,77±1,2
Мгновенная объемная скорость на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких, см ³ /с	60,04±2	63,9±1,9	59,54±1,9	65,58±2,1
Средняя объемная скорость от 25 до 75% форсированной жизненной емкости легких, см ³ /с	51,43±1,5	53,75±1,6	52,08±1,7	54,65±1,3
Время достижения пиковой объемной скорости, с	0,06±0,004	0,05±0,004	0,06±0,004	0,05±0,004
Общее время выдоха форсированной жизненной емкости легких, с	2,48±0,02	2,57±0,03*	2,41±0,02	2,51±0,03*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — Различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к показателям до операции.

Таблица 2. Результаты исследования функции внешнего дыхания у больных 2-й группы до и после операции (средние значения в % к должным величинам) ($M \pm m$)

Показатель	1-я подгруппа (n=75)		2-я подгруппа (n=69)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Жизненная емкость легких, см ³	63,61±1,6	74,29±2*	62,92±2,3	77,73±2,1*
Форсированная жизненная емкость легких, см ³	79,54±1,3	79,11±1,3	78,92±1,7	78,5±1,8
Объем форсированного выдоха за первую секунду, см ³	77,5±1,3	83,14±1,6*	76,65±1,2	82,81±1,7*
Индекс Тиффно	101,04±2,2	108,71±1,9*	102,04±2	109,15±2*
Пиковая объемная скорость, см ³ /с	43,32±1,5	77,11±1,2*	42,65±1,6	78,89±1,2*
Мгновенная объемная скорость на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких, см ³ /с	46,11±1,5	75,89±1,1*	45,19±1,2	76,27±1,7*
Мгновенная объемная скорость на уровне 50% форсированной жизненной емкости легких, см ³ /с	62,29±2,5	101,18±1,9*	61,65±1,7	102,08±1,7*
Мгновенная объемная скорость на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких, см ³ /с	115,04±2,3	87,46±1,7*	113,04±2	86,19±2,3*
Средняя объемная скорость от 25 до 75% форсированной жизненной емкости легких, см ³ /с	73,25±2,1	97,46±2,5*	74,27±1,1	96,81±1,8*
Время достижения пиковой объемной скорости, с	0,23±0,01	0,1±0,01*	0,24±0,01	0,12±0,01*
Общее время выдоха форсированной жизненной емкости легких, с	2,25±0,06	1,9±0,04*	2,17±0,09	1,88±0,04*

него дыхания с бронхолитической пробой (ингаляция беротека). Признаков скрытого бронхоспазма не было выявлено ни в одном случае.

Выводы

1. Применение эндоларингеальной микрохирургии с помощью Но:YAG- и КТР-лазеров в условиях струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких через двухпросветный катетер в хирургии доброкачественных новообразований гортани оправдано, так как одновременно является окончательным методом диагностики и определения необходимого объема оперативного вмешательства и имеет ряд несомненных преимуществ по сравнению с другими методами.

2. Разработанная методика проведения струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких через двухпросветный катетер создает максимально удобные и безопасные условия для эндоларингеальной микрохирургии с применением лазеров.

3. Разработанная методика эндоларингеальной микрохирургии с применением Но:YAG- и КТР-лазеров в условиях струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких через двухпросветный катетер позволяет улучшить результаты лечения, проявляющиеся в статистически достоверном улучшении данных функции внешнего дыхания и акустических показателей голоса, а также положительной динамикой эндоскопической картины гортани.

4. Для наиболее достоверной оценки результатов эндоларингеальной микрохирургии и повышения качества реабилитации целесообразно создание и внедрение в практику базы данных голосов, записанных на фоне здоровья, эндодото и видеодокументаций исследования гортани для определения динамики эндоскопической картины.

5. Фонопедическая коррекция служит обязательным и неотъемлемым компонентом в комплексе лечения больных с различными доброкачественными новообразованиями гортани. В послеоперационном периоде фонопедия обеспечивает уменьшение сроков реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ащуров З.М., Зенгер В.Г. Вестн оторинолар 2000;4:17—21.
2. Бачерикова Е.А. Всероссийская научно-практическая конференция «Наука и практика в оториноларингологии», 5-я. Тезисы. М 2006;319.
3. Наседкин А.Н., Грачев С.В., Зенгер В.Г. и др. Лазерная мед 1997;1:2:18—22.
4. Демченко Е.В. Этиология, клиника и лечение хронических ларингитов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001.
5. Зак Л.Р. Вестн оторинолар 1954;5:65—68.
6. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.О. и др. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М 1988.
7. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Котегов Ю.М. др. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л 1986.
8. Карпищенко С.А. Контактная лазерная фонохирургия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 2004.
9. Карпова О.Ю. Клиника, диагностика и лечение голосовых и дыхательных нарушений при функциональных и некоторых органических заболеваниях гортани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001.
10. Коноплев О.И. Эндоларингеальная контактная лазерная хирургия новообразований гортани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 1992.
11. Лапченко А.С. Общероссийская научно-практическая конференция «Надежность и достоверность научной информации в оториноларингологии», 4-я. Тезисы. М 2005;41—42.
12. Осипенко Е.В. Комплексная реабилитация больных со стойкими функциональными нарушениями голоса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2003.
13. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А. Вестн Северо-Западного регионального отделения АМТН РФ. Ст-Петербург 2001;5:167—180.
14. Улоза В.Д. Атлас болезней гортани. Вильнюс 1986.
15. Чумаков Ф.И. Доброкачественные опухоли, кисты, гиперпластические и дистрофические заболевания гортани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1973.
16. Bastian R.W. J Voice 1996;10:389—404.
17. Dikkers F.G., Nikkels P.G. Otol Rhinol Laryngol 1995;9:698—703.
18. Eckel H.E., Remacle M. The materials of the 6th European congress of otorhinolaryngology, head and neck surgery. Vienna (Austria) 2007;11.
19. Gandhi S. The materials of the 6th European congress of otorhinolaryngology, head and neck surgery. Vienna (Austria) 2007;7.
20. Wolfgang S., Jochen A.W. Lasers in otorhinolaryngology, head and neck surgery. Tuttlingen 2002.

Практика медико-генетического консультирования при врожденной и ранней детской тугоухости

Т.Г. МАРКОВА, А.В. ПОЛЯКОВ, Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ

Practical medico-genetic counseling for congenital and early loss of hearing in children

T.G. MARKOVA, A.V. POLYAKOV, N.L. KUNELSKAYA

Институт гриппа РАМН, Санкт-Петербург; Медико-генетический научный центр РАМН, Научно-практический центр оториноларингологии, Москва

Современный уровень знаний о наследственных нарушениях слуха позволяет более эффективно решать задачи диагностики и профилактики. Необходимость медико-генетического консультирования (МГК) не вызывает сомнений. Для значительного числа семей решение проблем диагностики причины тугоухости и прогноза потомства сегодня становится реальным благодаря методам молекулярной диагностики. В силу обстоятельств мы имели возможность сравнить процесс МГК семьи по поводу нарушения слуха в периоды без ДНК-диагностики и при использовании молекулярных методов. Мы хотели бы ознакомить врачей разных специальностей с собственным опытом консультирования таких семей. Большинство семей, в которых причиной врожденной тугоухости у детей оказалась мутация 35delG в гене коннексина 26 (Cx26), имеют неотягощенную по нарушению слуха родословную, а родители детей — нормальный слух. В этих семьях наследственная тугоухость может быть установлена только при проведении анализа ДНК. Нами представлены более сложные варианты проконсультированных семей и результаты ДНК-диагностики. На примере 10 семей показана важность анализа всего гена Cx26 (метод секвенирования). Тестирования одной мутации недостаточно для точной диагностики. Выявление таких семей способствует расширению групп риска по наследственной тугоухости. Эффективная диагностика обеспечивается совершенствованием методов молекулярной диагностики и тесным взаимодействием между специалистами при проспективном и ретроспективном консультировании семьи.

Ключевые слова: врожденная тугоухость, медико-генетическое консультирование, молекулярные методы диагностики.

Current knowledge of hereditary loss of hearing provides a basis for effective diagnosis and prevention of hearing disorder. There is a little doubt of the necessity of medico-genetic counseling (MGC) for families facing this with problem. New molecular methods for the detection of its causes give hope to many couples in terms of rational family planning. We had an opportunity to compare results of MGC for the loss of hearing using these methods and without DNA-diagnosis and would like to familiarize clinicians with our experience in counseling such families. The majority of the children in whom hereditary loss of hearing was due to 35delG mutation in the connexin gene 26 (Cx26) had no hearing problems in the family history and their parents had normal hearing abilities. Hereditary loss of hearing in such patients can be diagnosed only by DNA analysis. We describe more complex variants of hearing disdetection in the counseled families and illustrate the importance of whole gene Cx26 analysis in 10 of them by the DNA sequencing technique. Testing for a single mutation is insufficient for correct diagnosis. Identification of such families provides data for the extension of the group at risk of congenital loss of hearing. Effective diagnosis can be achieved by improved molecular analysis and close cooperation between specialists conducting prospective and retrospective family counseling.

Key words: congenital loss of hearing, medico-genetic counseling, molecular diagnosis.

Современный уровень знаний о наследственных нарушениях слуха позволяет более эффективно решать задачи диагностики и профилактики. Важность медико-генетического консультирования (МГК) не вызывает сомнений. Сегодня получены ответы на многие вопросы, которые ранее рассматривались только в теоретическом ключе или с определенной долей вероятности. При применении новых знаний на практике появляются и новые вопросы. Для значительного числа семей решение проблем диагностики причины тугоухости и прогноза потомства сегодня становится реальным благодаря методам молекулярной диагностики [1].

В силу обстоятельств мы имели возможность сравнить процесс МГК семей по поводу нарушения слуха в разные периоды времени. Начало нашей работы было

связано с отсутствием ДНК-диагностики для наследственной тугоухости. Современные данные об изменениях в генах, приводящих к потере слуха, и использование молекулярно-генетических методов позволили нам установить наследственные причины нарушения слуха в 52% семей, проконсультированных по поводу врожденной и ранней детской тугоухости у ребенка [2]. Мы хотели бы ознакомить врачей разных специальностей с собственным опытом МГК при использовании методов ДНК-диагностики. Большинство семей, в которых причиной врожденной тугоухости у детей оказалась мутация 35delG в гене коннексина 26 (Cx26), имеют неотягощенную по нарушению слуха родословную, а родители детей — нормальный слух. В целом в обследованной нами группе дети с неотягощенным семейным анамнезом составили 45%, а в группе гомозигот по делеции 35delG — 49%! Правильная диагностика в этих семьях возможна только при помощи генетического тестирования. Число семей с неотягощенной родословной при скрининге детей с врожденной ту-

гоухостью обычно в 2 раза превышает числоотягощенных семей.

Нами представлены наиболее характерные варианты семей с отягощенными родословными, показавших положительные результаты при ДНК-диагностике мутаций в гене *Sx26* (см. таблицу). Все отягощенные в отношении тугоухости семьи можно разделить на три группы:

1. Семьи, где дети с тугоухостью (пробанды) имеют слышащих родителей и родственников с нарушением слуха. Степень родства различна. Это могут быть братья и сестры (сисбы), дяди и тети, двоюродные сисбы, бабушки и дедушки, другие родственники (семьи 120R, 096R, 425R).

2. Семьи, где один из родителей глухого ребенка страдает нарушением слуха, других родственников с тугоухостью нет. Считается, что в данном случае в первую очередь следует думать об аутосомно-доминантном типе наследования, когда заболевание проявляется в каждом поколении семьи. Клиника тугоухости, связанной с доминантными мутациями в генах, имеет свои особенности. Возможность наследования рецессивных мутаций в данной ситуации также не исключена. Опыт нашей работы показал, что при врожденной тугоухости у ребенка и нарушении слуха у одного из родителей причиной глухоты может являться наследование рецессивных мутаций в гене *Sx26*. Причем родитель с тугоухостью имеет две одинаковые или разные патологические мутации гена, а здоровый родитель является носителем одной из них (семьи 010R, 043R, 058R). Выявление таких семей способствовало расширению групп риска по наследственной тугоухости и показаний для МГК.

3. Семьи с ассортативным браком, когда супруги выбирают друг друга по сходным фенотипическим признакам, в данном случае — нарушение слуха (семьи 037R, 422R, предки семьи 425R).

Рассмотрим генетические ситуации в семьях 1-й группы: семьи 096R, 120R, 425R. В семье 096R у пробанда с двусторонней нейросенсорной тугоухостью (НСТ) III степени обнаружены две разные мутации в гене *Sx26*: в

одном из аллелей — мутация 35delG (рис. 1, А). Наличие второй мутации установлено только благодаря дополнительному поиску. Семья является примером биаллельного наследования. Ребенок унаследовал два варианта гена, встреча которых обуславливает развитие тугоухости. Семья имеет отягощенный семейный анамнез, так как брат и сестра бабушки по матери пробанда были глухонемыми. Из анамнеза известно, что ребенок — от первой беременности, которая у матери протекала с обострением приступов бронхиальной астмы и нефропатии. Роды без патологии в срок, но ребенок выписан с диагнозом: нарушение мозгового кровообращения, перинатальная энцефалопатия. Со слов мамы, в 7 мес после прививки АКДС стал длительно болеть. Нарушение слуха заметили после года, и родители связывали его с прививкой. Из перенесенных заболеваний: частые ОРЗ, осложненные катаральным отитом, острый бронхит в 1 год, аденотонзиллотомия в 3 года. До года ребенок находился на учете у невропатолога с диагнозом: перинатальная энцефалопатия, миотонический синдром, вегетативная дисфункция. Тем не менее до ДНК-диагностики мы предполагали наследственный характер тугоухости у пробанда. Результаты тестирования это подтвердили. Важно то, что здоровые родственники пробанда могут быть гетерозиготными носителями одной из мутаций в гене *Sx26* и имеют риск развития тугоухости у потомства. Следует помнить, что при скрининге только одной мутации гена другая может быть пропущена.

Родословная семьи 120R отличается наличием двух пораженных двоюродных сисбов (см. таблицу). На момент рождения ребенка (пробанда) было известно, что его двоюродный брат страдает врожденной НСТ IV степени. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, роды в срок 39 нед приняты на дому, осложнены лицевым предлежанием. Пробанд сразу был госпитализирован с диагнозом: черепно-спинальная травма, отек мозга. Из введенных лекарственных препаратов в карте указаны клафоран, фенобарбитал, лактобактерин, верошпирон, пироксикам.

Генетическая ситуация в семьях с отягощенной родословной

№	Код семьи	Характер тугоухости у ребенка (пробанда)	Состояние слуха у родителей	Тугоухость у других родственников	Носители рецессивных мутаций (группа риска)
1	010R	НСТ II, начало после 3 лет	мать — НСТ II, отец — норма	бабушка по маме и тетка по отцу	отец и один из его родителей, брат и отец матери и др.
2	037R	НСТ I, выявлена в 5 лет	мать — НСТ IV, отец — НСТ III	сестра мамы — НСТ IV	бабушки и дедушки по обеим линиям, кто-то из сисбов отца
3	043R	НСТ IV, врожденная	мать — НСТ II, отец — норма	нет	отец и один из его родителей, родители мамы
4	058R	НСТ III—IV, начало после трех лет	мать — НСТ II, отец — норма	бабушка по маме — НСТ II, сестра отца и дальняя родственница по отцу — НСТ IV	сисб, родители отца
5	092R	НСТ IV, врожденная	норма	нет	родители и дети пробанда
6	096R	НСТ III, начало до 2 лет (доречевая)	норма	тетя и дядя матери — глухота	бабушка по маме, отец и один из его родителей
7	120R	НСТ IV, врожденная	норма	двоюродный брат — НСТ IV	Родители пробанда и его брата, кто-то из их родителей
8	422R	НСТ III, врожденная	мать — НСТ IV, отец — НСТ III	сисб — НСТ IV	бабушки и дедушки братьев
9	425R	НСТ III, доречевая	норма	бабушка и дед по маме — НСТ IV	родители, сисб, мать отца

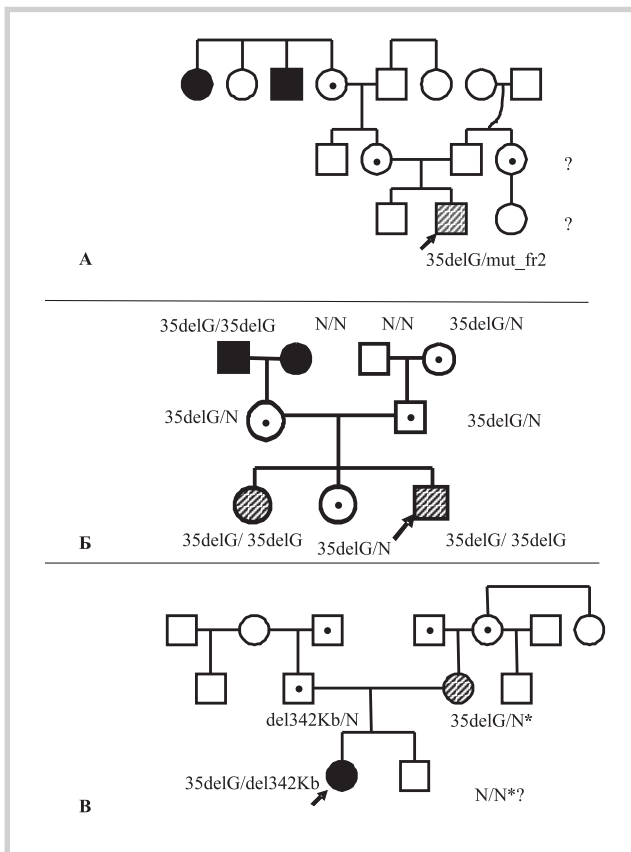


Рис. 1. Родословные при аутосомно-рецессивной тугоухости.

А — семья 096R, Б — семья 425R, В — семья 043R.

Здесь и на рис. 2 на схемах пробанд указан стрелкой, гетерозиготный носитель отмечен точкой в центре квадрата (знак мужчины) или круга (знак женщины), черный круг или квадрат обозначают глухоту или НСТ IV степени, косая штриховка — НСТ II—III степени, горизонтальная штриховка НСТ I—II степени. Знак вопроса (здесь и далее) указывает на возможных носителей мутаций, но поскольку анализ не проводился, генотип точно не известен.

Ребенок выписан на 3-й неделе жизни в удовлетворительном состоянии. Далее развивался по возрасту. Нарушение слуха диагностировали в возрасте 9 мес. Семья была проконсультирована нами сразу после известия о том, что ребенок страдает тяжелым нарушением слуха. Наследственный характер тугоухости не вызывал сомнения, поскольку матери детей являлись однойяцовыми близнецами, а родители пробанда были кровными родственниками в третьем поколении. Первоначально семья пробанда отказалась от проведения ДНК-диагностики. Для анализа гена *Cx26* на 35-ю делецию мы вызвали семью двоюродного брата. В ходе анализа их ребенок оказался гомозиготой по мутации 35delG. Только после получения такого результата родители пробанда согласились на участие в тестировании, которое подтвердило, что он также имеет две мутации 35delG. По результатам ДНК-диагностики родители обоих детей идентифицированы как гетерозиготные носители мутации. Обращаем внимание на то, что родители пробанда, зная о тугоухости у племянника, до планирования собственного ребенка могли обратиться к генетику, но все были убеждены, что у старшего ребенка приобретенная тугоухость. В настоящее время обе семьи могут планировать рождение второго ребенка с помощью пренатальной диагностики.

При наличии родственников с нарушением слуха семья 425R была не готова к рождению двоих детей с тугоухостью (рис. 1, Б). Мать пробанда имеет нормальный слух, но происходит из семьи с двумя глухими родителями. После рождения первого тугоухого ребенка она согласилась взять на себя вину за нарушение слуха у детей, поскольку муж и его родственники были уверены, что тугоухость наследуется только по ее линии. ДНК-диагностика показала, что это утверждение не обосновано. Оба родителя оказались гетерозиготными носителями 35-й делеции в гене *Cx26*, а двое тугоухих детей — гомозиготы по делеции. «Виноваты» здесь оба родителя, точнее их генотипы. Если бы отец детей не был гетерозиготным носителем мутации, то слух детей был бы нормальным. Не всегда слышащие родители с неотягощенной родословной готовы разделить со своим партнером, имеющим отягощенный семейный анамнез, ответственность за нарушение слуха у детей. Со слов матери пробанда, муж не поверил результатам анализа и от общения с генетиком отказался. ДНК-диагностика третьего ребенка с нормальным слухом показала, что девочка является гетерозиготным носителем мутации, поэтому при прогнозе потомства она со своим избранником должна пройти МГК.

Задача по выяснению генетической ситуации во второй группе семей (семьи 043R, 058R) разрешима только с помощью ДНК-диагностики. Семья 043R демонстрирует пример дигенного наследования двух аутосомно-рецессивных мутаций, расположенных в генах *Cx26* и *Cx30* (рис. 1, В). Пробанд имеет врожденную НСТ IV степени, а ее мать страдает двусторонней НСТ II степени. Отец ребенка и сибс имеют нормальный слух. По результатам ДНК-диагностики выяснилось, что мать и дочь гетерозиготы по мутации 35delG в гене *Cx26*. Поиск второй мутации по обычной схеме не привел к ожидаемым результатам. Случайно у пробанда была обнаружена крупная делеция в гене *Cx30*. Генотип 35delG/del342Kb включает мутантные аллели двух разных генов, что, согласно данным ученых, является причиной нарушения слуха [3]. Отец пробанда оказался носителем мутации в гене *Cx30*, поэтому 35-ю делецию ребенок получил от матери. Поскольку мать пробанда имеет тугоухость, то она должна иметь вторую мутацию (на схеме — N*) в этом или другом гене. Поиск второй мутации у матери пробанда необходим для уточнения генотипа сибса и для прогноза потомства. В данной семье произошла встреча лица с нарушением слуха, имеющего мутацию 35delG в одном аллеле гена *Cx26*, и здорового носителя мутации другого гена. Таким образом, при проведении анализов только на 35-ю делецию в гене *Cx26*, не обнаружив указанных изменений, мы могли дать семейной паре неправильный прогноз. Результаты тестирования показали отсутствие мутации 35delG у второго ребенка, но не исключено, что он является носителем одной из двух других родительских мутаций. Пока не выяснится генотип ребенка, он должен входить в группу риска по наследственной тугоухости. У носителя мутации собственный слух будет нормальным, а вот его детям угрожает нарушение слуха.

Семья 058R является примером аутосомно-рецессивного наследования с наличием пораженных родственников по обоим линиям (рис. 2, А). Семейный анамнез отягощен, поскольку тугоухостью страдают мать ребенка (НСТ III степени с преимущественным нарушением восприятия высоких частот началась в школьном возраст-

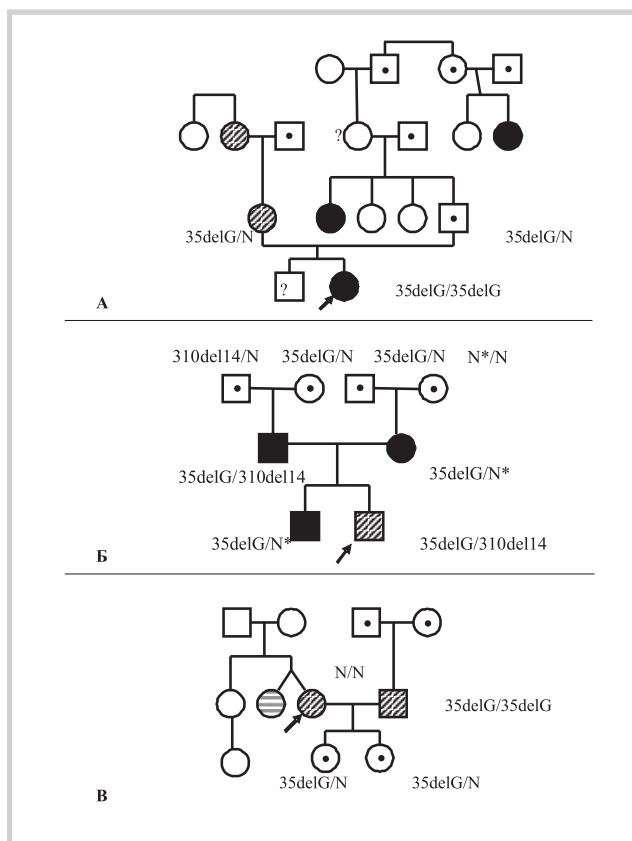


Рис. 2. Родословные при наличии родственников с нарушением слуха по материнской и отцовской линиям (А — семья 058R) и при ассортативных браках (Б — семья 422R, тугоухие дети; В — семья 092R, здоровые дети).

те), бабушка по матери и тетя по отцу (врожденная НСТ IV степени после скарлатины). Также известно, что дальняя родственница по отцу — глухонемая. ДНК-диагностика показала наличие двух мутаций 35delG у пробанда. Отец здоров по слуху и так же, как и мать пробанда, является гетерозиготным носителем данной делеции. Учитывая характер родословной, мы вправе предполагать, что бабушки и дедушки пробанда по отцу являются гетерозиготными носителями мутации, а сестра отца — гомозигота по делеции. Поскольку мать пробанда страдает нарушением слуха, то у нее следует искать вторую патологическую мутацию, но не исключено совпадение носительства 35-й делеции и доминантной мутации другого гена. Генотип брата пробанда необходимо определить, чтобы исключить риск наследования тугоухости его детьми.

Группа семей с ассортативными браками интересна тем, что, несмотря на выбор партнера по внешнему признаку, генотипы супругов могут отличаться. Семьи 037R (см. таблицу) и 422R (рис. 2, Б) являются примером ассортативного брака и наследования двух и более разных аутомно-рецессивных мутаций гена *Sx26* внутри семьи. В семье 422R у пробанда обнаружены две мутации: 35delG и 310del14. Обе мутации приводят к сдвигу рамки считывания и отсутствию нормального белка коннексиновых каналов. Брат пробанда и его мать являются гетерозиготами по 35-й делеции, но имеют более тяжелое нарушение слуха. Поэтому в данной семье предполагается наличие третьей патологической мутации (на схеме — N*).

Родители детей являются компаундными гетерозиготами по двум мутациям. Формирование генотипов у братьев различное. Младший получил от матери мутацию 35delG, а от отца — мутацию 310delG. Старший ребенок получил мутацию 35delG от отца, а от матери неизвестную пока мутацию. Бабушки и дедушки пробанда имеют нормальный слух и являются гетерозиготными носителями одной из этих мутаций. Поиск третьей мутации важен для прогноза потомства в данной семье и в будущей семье сибса. Данная семья — яркий пример необходимости анализа последовательности ДНК всего гена *Sx26* (метод секвенирования) при консультировании гетерозиготных носителей мутаций гена и их партнеров в отношении прогноза потомства.

Семья 037R (см. таблицу) по общим признакам аналогична семье 422R, но отличается наличием у детей более легкого нарушения слуха, чем у родителей. Пробанд и его сибс имеют НСТ I степени, которая была выявлена после 5 лет. Мать пробанда, ее сестра происходят из семьи со слышащими родителями и обе страдают врожденной глухотой, которую бабушка пробанда связывала с заболеваниями во время беременности. Отец пробанда происходит из семьи с неотягощенным семейным анамнезом. Снижение слуха у него заметили в 1,5 года после гриппа и введения антибиотиков. Эти причины не являются серьезным доводом в пользу приобретенного характера тугоухости. На сегодняшний день МГК семьи показало вероятность аутомно-рецессивного типа наследования, поскольку ДНК-диагностика выявила наличие мутаций в гене *Sx26*. При молекулярной диагностике у пробанда и его матери первоначально определена только одна мутация — 35delG. При дополнительных методах исследования у пробанда обнаружена вторая мутация. Секвенирование гена *Sx26* не было выполнено, поэтому мы не знаем точные характеристики второй мутации в этой семье. Поскольку родители имеют нарушение слуха, то их генотип должен содержать две патологические мутации, одну из которых каждый передал ребенку. Мать пробанда не обследована на вторую мутацию. Чтобы узнать, от кого ребенок получил мутацию 35delG, необходимо провести ДНК-диагностику отцу пробанда. Предположительно в данной семье могут быть как минимум три мутации в гене *Sx26*, две из которых обуславливают глухоту у матери и тетки пробанда.

Супружеская пара 092R обратились в 1994 г. по поводу прогноза потомства (рис. 2, В). Пробанд 092R имел неотягощенный по нарушению слуха семейный анамнез. Его жена страдала НСТ III степени и имела сестру с НСТ I степени. Сестры являлись разнояйцовыми близнецами. Со слов их родителей девочки потеряли слух после гриппа. В данной ситуации без ДНК-диагностики можно было сделать лишь ориентировочный прогноз. Учитывая все возможные варианты, риск рождения глухого ребенка для данной пары варьировал от 10 до 99%. ДНК-диагностика была проведена в 2001 г. с пятен крови, полученных ранее от пробанда и его жены. Пробанд оказался гомозиготой по делеции 35delG, а у его жены мутации в гене *Sx26* не обнаружены. То есть риск рождения ребенка с нарушением слуха для данной пары был равен общепопуляционно-му риску, не более 1%, но никак не 10% и не 99%. Тогда же мы узнали, что супруги воспитывают двух слышащих дочерей. Поэтому прогноз без ДНК-диагностики в данном случае значительно отличается от реальной ситуации. Мы

могли долго рассказывать семье о риске наследственного заболевания, поскольку один из них имеет отягощенную родословную, но на самом деле в данной семье никакого риска нет, за исключением общепопуляционного. Тем не менее, не следует забывать, что пробанд — гомозигота по 35-й делеции, поэтому оба его ребенка получили мутантный аллель и являются гетерозиготными носителями. Они должны знать, что при создании семьи и планировании детей их избранникам следует пройти ДНК-диагностику мутаций в генах *Sx26* и *Sx30*. Если мутации не обнаружат, то повода для беспокойства не будет. Если патологическая мутация будет обнаружена, то при желании возможно проведение пренатальной диагностики. Семьям необходимо предоставлять информацию о риске рождения детей с нарушением слуха. Пример подобной ситуации имел место в семье 425R (рис. 1, Б), которая на деле столкнулась с последствиями гетерозиготного носительства.

Семья 010R является примером того, что остается еще много вопросов в диагностике наследственной тугоухости (рис. 3, А). Без сомнения, НСТ в данной семье имеет наследственный характер, но для прогноза потомства этого заключения не достаточно. По клиническим характеристикам тугоухости присутствуют признаки и доминантного, и рецессивного наследования. Возраст начала нарушений слуха у пораженных лиц от 3 до 6 лет, тугоухость средней (II) степени тяжести. У пробанда обнаружены две разные неинактивирующие мутации в гене *Sx26*: М34Т и V27I. Патогенетическая роль этих мутаций обсуждается. Мнения ученых разделились: одни считают, что они способны вызвать патологию слуха, другие относят их к полиморфизмам [4, 5].

Приведенные примеры показывают, что применение секвенирования гена *Sx26* позволит не пропустить редкие мутации. В ряде случаев оправдан поиск мутаций в других генах. Необходимость и направление поиска определяется при МГК. Тестирование выявляет носителей измененных генов, что обеспечивает первичную профилактику тугоухости при планировании потомства. Эффективная диагностика обеспечивается совершенствованием мето-

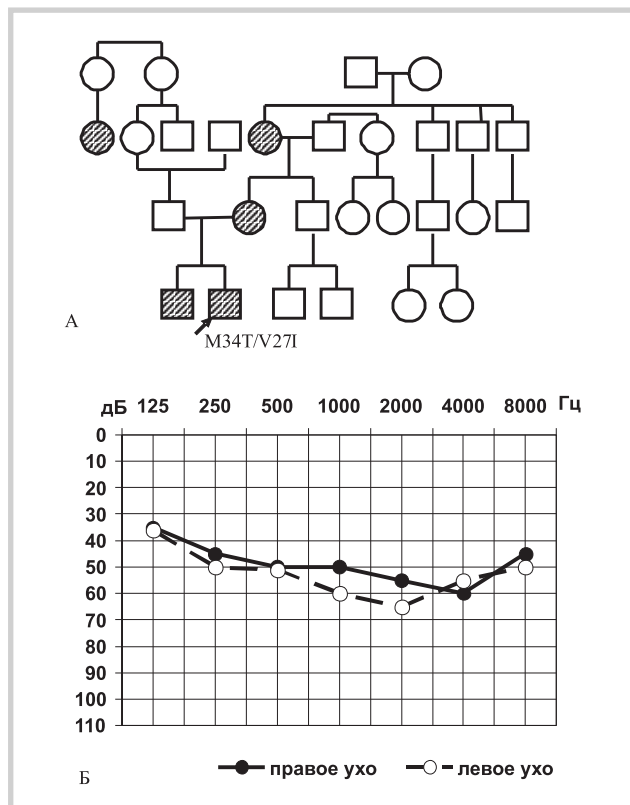


Рис. 3. Схема родословной семьи 010R: наличие родственников с нарушением слуха по материнской и отцовской линиям. Внизу: аудиограмма пробанда в возрасте 9 лет (возраст начала тугоухости после 3 лет).

дов обследования. Правильный диагноз необходим для точного прогноза возможности заболевания в семье, но только семья решает, воспользоваться ли ей полученной информацией. Никакого давления со стороны специалистов быть не должно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская оториноларингология: Руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. В 2 т. М: Медицина 2005;1:660.
2. Маркова Т.Г., Некрасова Н.В., Шагина И.А. и др. Вестн оторинолар 2006;4:9–14.
3. del Castillo I., Villamar M., Moreno-Pelayo M.A. et al. N Engl J Med 2002;346:243–249.
4. Cucci R.A., Prasad S., Kelley P.M. et al. Genet Test 2000;4:335–344.
5. Bicego M., Beltramello M., Melchionda S. et al. Hum Mol Genet 2006;15:2569–2587.

Мутации гена коннексина 26 (GJB2) у больных наследственной несиндромальной сенсоневральной тугоухостью в Республике Саха (Якутия)

Н.А. БАРАШКОВ, Л.У. ДЖЕМИЛЕВА, С.А. ФЕДОРОВА, Н.Р. МАКСИМОВА, Э.К. ХУСНУТДИНОВА

Connexin gene 26 (GJB2) mutations in patients with hereditary non-syndromic sensorineural loss of hearing in the Republic of Sakha (Yakutia)

N.A. BARASHKOV, L.U. DZHEMILEVA, S.A. FEDOROVA, N.R. MAKSIMOVA, E.K. KHUSNUTDINOVA

Лаборатория молекулярной генетики (зав.— канд. биол. наук С.А. Федорова) Якутского научного центра Сибирского отделения РАН, Якутск; Отдел геномики (зав. — д-р биол. наук, проф. Э.К. Хуснутдинова) Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН

С целью изучения причин наследственной несиндромальной сенсоневральной глухоты — одной из частых моногенных патологий в Республике Саха (Якутия), проведен поиск мутаций в кодирующей области гена коннексина 26 (GJB2 — gap-junction B2) у 79 пациентов из 65 неродственных семей с диагнозом «несиндромальная двусторонняя сенсоневральная тугоухость III—IV степени». В гене GJB2 у больных в Республике Саха (Якутия) идентифицированы пять рецессивных мутаций — 35delG, V371, 312—326del14, 333-334delAA, R127H и 3 полиморфных варианта — V271, M34T, E114G. Среди больных европеоидного происхождения (русские, украинцы, ингуши) выявлены мутации 35delG (41,7%), 312—326del14 (4,2%), 333—334delAA (4,2%). У пациентов якутов идентифицированы мутации 35delG (2,1%), V371 (2,1%), R127H (1,0%) и полиморфные варианты V271 (6,3%), M34T (1,0%), E114G (1,0%). Мутации гена GJB2 выявлены у 50,1% неродственных больных европеоидного происхождения и 7,2% — у пациентов-якутов. Низкий вклад мутаций гена GJB2 в развитие несиндромальной сенсоневральной тугоухости в популяции якутов, вероятно, определяется мутациями в других генах, контролирующих процесс звуковосприятия.

Ключевые слова: глухота, ген GJB2, мутация V371, Республика Саха (Якутия).

The aim of the study was to elucidate the causes of hereditary non-syndromic loss of hearing, a frequent monogene pathology in the Republic of Sakha (Yakutia). A search for mutations in the coding sequence of the connexin 26 gene gap-junction B2 (GJB2) was undertaken in 79 members of 65 unrelated families with the diagnosis of grade III-IV non-syndromic bilateral sensorineural loss of hearing. Five recessive mutations (35delG, V371, 312-326del14, 333-334delAA, R127H) and three polymorphic variants (V271, M34T, E114G) were identified in Yakut patients. Mutations 35delG (41.7%), 312-326del14 (4.2%), and 333-334delAA (4.2%) were found in Caucasian patients (Russians, Ukrainians, Inguish). Yakuts were carriers of mutations 35delG (2.1%), V371 (2.1%), R127H (1.0%) and sequence variants V271 (6.3%), M34T (1.0%), E114G (1.0%). GJB2 mutations were identified in 50.1% of the Caucasian patients and in 7.2% of the Yakut patients. The low frequency of GJB2 mutations in Yakuts with non-syndromic sensorineural loss of hearing testifies to the presence of mutations of other genes controlling sound perception in this population.

Key words: deafness, GJB2 gene, V371 mutation, Republic of Sakha (Yakutia).

Врожденные формы тугоухости тяжелой (III—IV) степени регистрируются в мире в среднем с частотой 1—3 на 1000 физиологических родов [1, 2]. Считается, что примерно 50—60% всех этих случаев обусловлено наследственными причинами [3]. В настоящее время известно более 60 генов и около 100 локусов, ассоциированных с наследственными формами потери слуха [4]. Среди всех идентифицированных генов наследственной тугоухости наибольшее значение имеет ген коннексин 26 (GJB2), картированный в локусе DFNB1 (13q11—q12) [5]. Экспрессия этого гена специфична, и в основном ограничена эпителием и тканями структурных компонентов улитки — сосудистой полоской, базилярной мембраной, областью спирального выступа и поддерживающими клетками [4]. Продукт гена GJB2 участвует в образовании межклеточных контактов между соседними клетками, образуя

структуру из шести белковых субъединиц — коннексин. Коннексин участвует в обмене ионов и малых молекул, в основном обеспечивая рециркуляцию ионов K^+ в тканях улитки. При дефектах коннексина 26 в тканях внутреннего уха не происходит восстановления гомеостаза эндолимфы, необходимого для нормального процесса звуковосприятия, что является причиной развития потери слуха по сенсоневральному типу [4, 6]. В настоящее время известно более 100 различных мутаций в гене GJB2 [7], большинство из которых этнически специфично. Наиболее распространенными из них являются рецессивные мутации: делеции — 35delG, 167delT и 235delC и замены — R143W, W24X. Установлен эффект основателя для мутации 35delG у населения Ближнего Востока, Европы и Северной Америки (возраст мутации оценивается \approx 10 000 лет) [8, 9]. Эффект основателя также показан для мутации 235delC в популяциях Восточной и Центральной Азии (Япония, Корея, Китай, Монголия, возраст мутации \approx 11 500 лет) [10] и W24X — в Индии (возраст мутации \approx 7880 лет) [11]. Мутация 167delT зарегистрирована с высокой

© Коллектив авторов, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 23—28

частотой в популяции евреев ашкенази [12], а мутация R143W — в некоторых популяциях Африки (Гана) [13].

В Республике Саха (Якутия) наследственная сенсоневральная тугоухость является одной из пяти наиболее частых наследственных патологий с распространенностью 6,2 на 10^5 населения, наряду с такими частыми моногенными заболеваниями, как спиноцеребеллярная атаксия I типа и миотоническая дистрофия Россолимо—Куршмана—Штейнерта—Баттена [14]. В связи с этим в Якутии особенно актуальным является проведение молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск мутаций в генах, контролирующих процесс звуковосприятия

Материал и методы

В качестве материала были использованы образцы ДНК 79 пациентов из 65 не родственных семей с диагнозом несиндромальная двусторонняя сенсоневральная тугоухость (преимущественно III—IV степени) наследственной этиологии, а также образцы ДНК членов их семей (всего 86). Материал для исследования предоставлен Медико-генетической консультацией, Сурдологопедическим центром Республиканской больницы №1 — Национального центра медицины Республики Саха (Якутия), а также получен в ходе выездов в специализированные (коррекционные) школы-интернаты для глухих и слабослышащих детей. Все пациенты были осмотрены врачами сурдологами-оториноларингологами и генетиками. Больные прошли тональные аудиометрические исследования по костному и воздушному проведению, в некоторых случаях по показаниям была проведена импедансометрия и РКТ (рентгеновская компьютерная томография) височных костей. В ходе исследования уточнялись данные об этнической принадлежности больных путем опроса и выяснения национальной принадлежности родителей. Возраст пациентов варьировал от 4 до 22 лет. По этническому составу больные распределились следующим образом: 59 якутов из 48 семей, 11 русских из 10 семей, 1 украинец, 3 ингуша из 1 семьи, 1 эвенк, 1 эвен и 4 метиса из 3 семей от смешанных браков.

Популяционная выборка. В качестве популяционного контроля были использованы образцы ДНК 120 здоровых доноров с нормальным слухом из 2 этногеографических групп якутов (центральные и вилюйские якуты), этническая принадлежность которых учитывалась до третьего поколения. Для определения частоты гетерозиготного носительства мутации 35delG использовались вышеперечисленные образцы ДНК и «случайная» выборка якутов ($n=127$), в которой этническая принадлежность не учитывалась до третьего поколения, а также выборка из популяции русских ($n=53$), проживающих на территории Якутии.

Молекулярно-генетический анализ. ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [15]. Поиск мутаций в кодирующей области гена GJB2 проводили методом SSCP-анализа [16] с использованием праймеров Cx26A-U/Cx26U-L [17], Cx342U/Cx739-L [18] и 5'-TAT-GTC-ATG-TAC-GAC-GGC-T3', 5'-TCT-AAC-AAC-TGG-GCA-ATG-C-3' [19] с последующим определением последовательности нуклеотидов на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems) с помощью набора реагентов

Big DYEamic™ ET terminator cycle sequencing premix kit (Amersham Pharmacia Biotech, Sweden).

Статистический анализ. Доверительные интервалы частот мутаций на 95% уровне значимости рассчитаны с помощью программы Sampling, любезно предоставленной V. Macaulay и адаптированной M. Metspalu.

Результаты

В исследованной выборке больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью идентифицировано 5 рецессивных мутаций — 35delG, V37I, 312—326del14, 333—334delAA, R127H и 3 полиморфных варианта — V27I, M34T, E114G. У пациентов европеоидного происхождения (русских, украинцев и ингушей) выявлены мутации 35delG, 312—326del14 и 333—334delAA, встречающиеся, в основном, среди пациентов в Европе и Северной Америке [18—23]. У больных якутов идентифицированы мутации и полиморфные варианты, встречающиеся как в популяциях Азии — V37I, V27I, E114G, R127H [11, 24—28], так и в популяциях Европы — 35delG, M34T [18, 20, 22, 23]. Мутации V37I, R127H, а также полиморфные варианты E114G и V27I обнаружены только у пациентов якутов и не идентифицированы у больных европеоидного происхождения. Мутация 35delG была зарегистрирована во всех этнических группах пациентов. Однако частота данной мутации у больных европеоидного происхождения достоверно превышает значения частоты 35delG у пациентов якутов. Частоты идентифицированных мутаций и полиморфных вариантов представлены в табл. 1. Аминокислотные замены в полипептидной цепи коннексина 26 представлены на рисунке.

Вклад мутаций гена GJB2 в изученной выборке больных составил 50,1% у не родственных пациентов европеоидного происхождения и 7,2% у пациентов якутов. Генотипы пациентов представлены в табл. 2.

В популяционной выборке якутов с нормальным слухом в гене GJB2 выявлены высокие частоты мутации V37I — 2,1% и полиморфного варианта V27I — 6,3%, специфичных для популяций Азии, и низкие частоты мутации 35delG — 0,2% и полиморфного варианта M34T — 0,4%, распространенных в Европе (табл. 3). В популяционной выборке русских с нормальным слухом ($n=53$) частота мутации 35delG составила 2,8%, частота гетерозиготного носительства 1/18 (данные не включены в табл. 3).

Обсуждение

Мутации гена GJB2 у больных европеоидного происхождения

Наиболее частой мутацией, идентифицированной на 41,7% хромосом больных европеоидного происхождения (русские, ингуши, украинцы), оказалась делеция гуанина в 35-м положении. Полученный результат согласуется с данными литературы [9, 17, 18, 20—23] о специфичности мутации 35delG для популяций Европы, Ближнего Востока и Северной Америки. Наличие 35delG у якутов свидетельствует о европеоидном происхождении данной мутации в якутской популяции, что может быть связано как с древним южно-сибирским компонентом в генофонде якутов [29, 30], так и являться следствием относительно недавней метисации (XVII—XX вв.) с некоренным населением Якутии. Относительно высокая частота мутации

Таблица 1. Частота мутаций в гене GJB2 у больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью в Якутии

Мутация		Белковый домен	Пациенты — русские, украинцы, ингуши (n=12)			Пациенты — якуты (n=48)		
Нуклеотидная	Аминокислотная		Генотип	m/n	Частота мутации (ДИ 95%)	Генотип	m/n	Частота мутации (ДИ 95%)
35delG [17, 19]	L10	IC1	+/+	8/24	0,417 (0,244—0,613)	+/+	0/96	0,021 (0,006—0,073)
			+/-	2/24		+/-	2/96	
109G>A [18]	V37I	TM1	+/+	0/24	0 (0,010—0,137)	+/+	2/96	0,021 (0,006—0,073)
			+/-	0/24		+/-	0/96	
312—326del14 [31]	K105	IC2	+/+	0/24	0,042 (0,010—0,204)	+/+	0/96	0 (0—0,037)
			+/-	1/24		+/-	0/96	
333—334delAA [18]	K112	IC2	+/+	0/24	0 (0,010—0,204)	+/+	0/96	0 (0—0,037)
			+/-	1/24		+/-	0/96	
380G>A [38]	R127H	IC2	+/+	0/24	0 (0,010—0,137)	+/+	0/96	0,010 (0,003—0,056)
			+/-	0/24		+/-	1/96	
79G>A [18]	V27I*	TM1	+/+	0/24	0 (0,010—0,137)	+/+	0/96	0,063 (0,003—0,130)
			+/-	0/24		+/-	6/96	
101T>C [17]	M34T*	TM1	+/+	0/24	0 (0,010—0,137)	+/+	0/96	0,010 (0,003—0,056)
			+/-	0/24		+/-	1/96	
341A>G [24]	E114G*	IC2	+/+	0/24	0 (0,010—0,137)	+/+	0/96	0,010 (0,003—0,056)
			+/-	0/24		+/-	1/96	

Примечание. +/+ — Гомозиготы, +/- — гетерозиготы, IC1, IC2 — внутриклеточные домены, TM1, TM2 — трансмембранные домены, * — полиморфные варианты, n — число больных, m — количество мутантных хромосом, n — общее количество хромосом, ДИ — доверительный интервал. Метисы от смешанных браков 2 — русский/якут (35delG/wt) и 1 — якут/украинец (35delG/M34T), не включены ни в одну из групп таблицы (генотипы родителей не определены).

Таблица 2. Генотипы больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью из Республики Саха (Якутия)

Генотип	Пациенты (n=79) (65)	Степень снижения слуха	Этническая принадлежность
35delG/35delG	7 (4)	I—III, 2 — III—IV, 4 — IV	русский — 3 (2), ингуш — 3 (1), украинец — 1
35delG/M34T	1	IV	украинец/якут
V37I/V37I	1	IV	якут
312—326del14/wt	1	IV	русский
333—334delAA/wt	1	III—IV	русский
R127H/wt	1	IV	якут
35delG/wt	7 (6)	2 — III—IV, 5 — IV	русский — 2 (2), якут 2 (2), русский/якут — 3 (2)
V27I/wt	5 (5)	IV	якут
V27I+E114G	1	IV	якут
M34T/wt	1	II—III	якут

Примечание. В скобках — количество неродственных индивидов, wt — нормальные аллели.

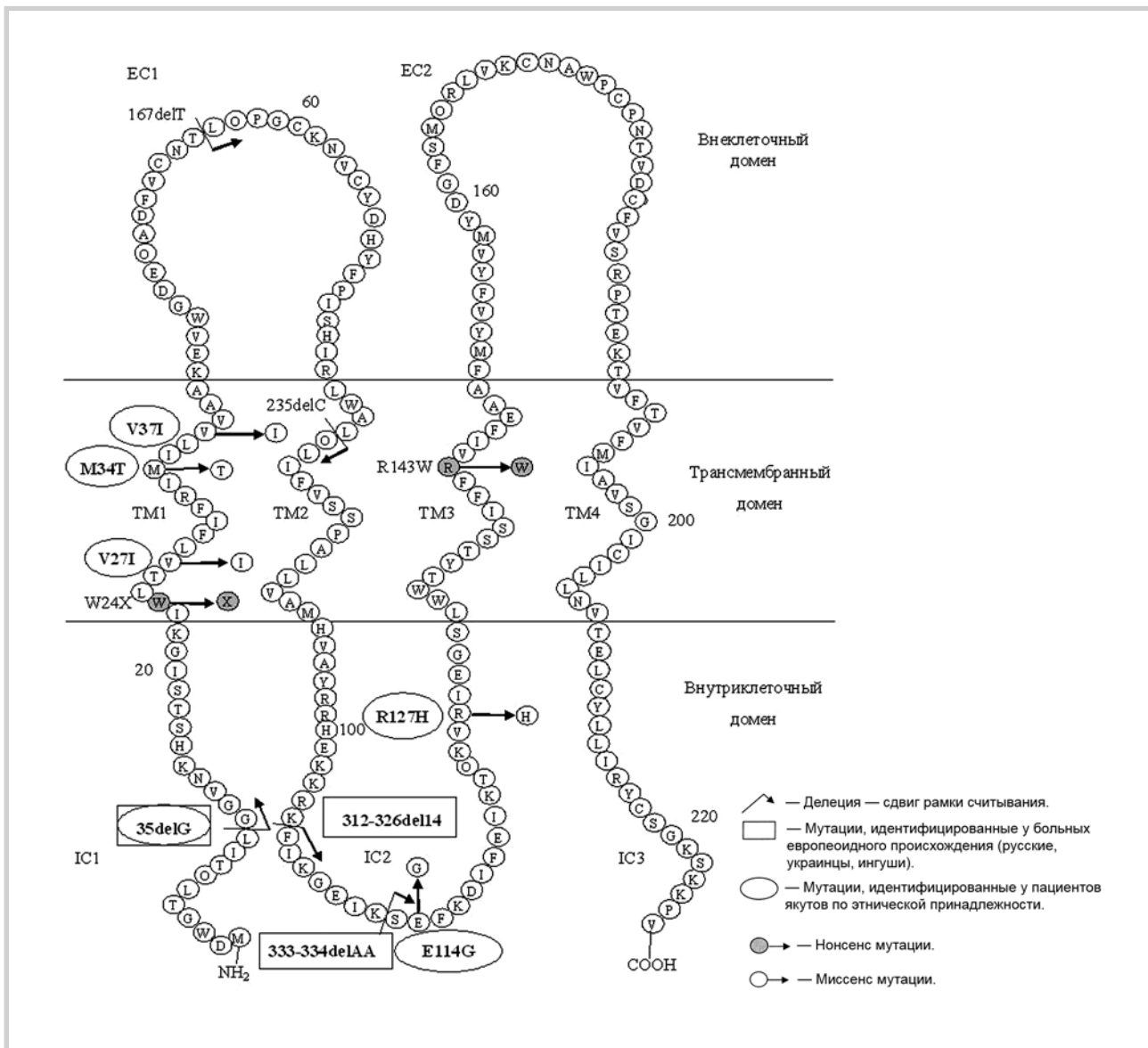
35delG у больных европеоидного происхождения и в популяционной выборке русских Якутии предполагает возможность проведения как дифференциальной, так и пренатальной ДНК-диагностики, а также скрининга данной мутации среди широких групп населения.

Кроме того, у 2 пациентов европеоидного происхождения были выявлены две делеции — 312—326del14 и 333—334delAA в гетерозиготном состоянии. Мутации 312—326del14 и 333—334delAA были описаны в конце 90-х годов XX века как рецессивные [18, 31]. Идентификация этих двух мутаций в гетерозиготном состоянии и выраженная потеря слуха у данных пациентов может свиде-

тельствовать о наличии мутаций в генах других коннексинов — GJB6 (Cx30), GJB3 (Cx31), GJB1 (Cx32), GJA1 (Cx43), участвующих в образовании гетерологичных коннексинов в тканях внутреннего уха [7].

Мутации и полиморфные варианты гена GJB2 у пациентов якутов

Мутация V37I была идентифицирована в гомозиготном состоянии у одного пациента якута. Впервые мутация V37I была описана Р. Kelley и соавт. [18] в 1998 г. как нейтральный полиморфизм. В настоящее время V37I относят к рецессивным патологическим мутациям гена GJB2 [7, 32, 33]. У пациентов европеоидного происхождения дан-



Строение белка коннексина 26 [18, 36].

IC1, IC2, IC3 — внутриклеточные домены, TM1, TM2, TM3, TM4 — трансмембранные домены, EC1 и EC2 — внеклеточные домены.

ная мутация не зарегистрирована. Низкая частота V37I в изученной выборке больных, несмотря на относительно высокую частоту гетерозиготного носительства этой мутации в популяции якутов — 1/24 (см. табл. 3), вероятно, объясняется ее клиническим эффектом. Мутация V37I в гомозиготном состоянии описывается как причина тугоухости I—II степени [32, 33], а группа пациентов была сформирована преимущественно из лиц с врожденной тугоухостью III—IV степени. Интересно, что мутация 235delC, распространенная в Восточной и Центральной Азии, у больных и в популяционной выборке якутов не обнаружена, а идентифицированная мутация V37I с относительно высокой частотой в популяционной выборке якутов наиболее распространена в некоторых популяциях Юго-Восточной Азии. Данная мутация регистрируется с высокой частотой (от 7,5 до 15%) в Индонезии [34], Малайзии [35], Таиланде [27] и Китае [26], реже встречается в Японии [36], на Ближнем Востоке [37] и в Европе [23].

У одного пациента якута идентифицирована замена гуанина на аденин в 380-м положении гена GJB2 в гетерозиготном состоянии. Впервые мутация R127H была описана X. Estivill и соавт. [38] в 1998 г. как нейтральный полиморфизм. В последующих исследованиях была показана и патогенетическая значимость данной замены [39]. В литературе сообщается не только о компаунд-гетерозиготном положении R127H с другими мутациями гена GJB2 (M34T/R127H, W24X/R127H) у больных сенсоневральной тугоухостью [23], но и о дигенном варианте мутации R127H гена GJB2 (Cx26) и мутации V41L гена GJA1 (Cx43), ассоциированных с эктодермальной дисплазией [40]. Рядом авторов отмечено, что R127H спорадически встречается среди больных глухотой в Европе [23, 38], Турции [41] и на Ближнем Востоке [37]. Однако наиболее часто данная мутация регистрируется в популяциях Индии с частотой от 17,5 [11] до 36,5% [42], где она описана как полиморфный вариант.

Таблица 3. Частота мутаций и полиморфных вариантов гена GJB2 в популяционных выборках населения Якутии

Мутация	Популяционная выборка											
	якуты (центральные)				якуты (вилюйские)				якуты (суммарная)			
	<i>n</i>	Число гетерозигот	Частота гетерозиготного носительства	Частота мутации (ДИ 95%)	<i>n</i>	Число гетерозигот	Частота гетерозиготного носительства	Частота мутации (ДИ 95%)	<i>n</i>	Число гетерозигот	Частота гетерозиготного носительства	Частота мутации (ДИ 95%)
35delG	60	0	1/127	0,004 (0,001—0,022)	60	0	0/120	0 (0—0,015)	120	1	1/247	0,002 (0—0,011)
	67*	1			60**	0			127**			
V37I (109G>A)	60	2	1/30	0,016 (0,005—0,058)	60	3	1/20	0,025 (0,009—0,071)	120	5	1/24	0,021 (0,009—0,048)
V27I* (79G>A)	60	7	1/8,5	0,058 (0,029—0,116)	60	8	1/7,5	0,067 (0,035—0,126)	120	15	1/8	0,063 (0,038—0,101)
M34T* (101T>C)	60	0	0,60	0 (0—0,030)	60	1	1/60	0,008 (0,002—0,045)	120	1	1/120	0,004 (0,001—0,023)

Примечание. * — полиморфные варианты, *n* — число больных, ** — случайная выборка, ДИ — доверительный интервал.

На хромосомах больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью якутов были выявлены три различные замены, известные как полиморфные варианты — V27I, M34T, E114G. В настоящее время их патогенетическая значимость рядом авторов трактуется неоднозначно [7, 18, 23, 32]. Полиморфные варианты V27I и E114G рассматриваются как нейтральные замены, специфичные для многих популяций Азии (Корея, Япония, Китай, Монголия) [7, 18, 24]. Несмотря на относительно высокую частоту гетерозигот по данным полиморфным вариантам среди нормально слышащих индивидов во многих азиатских популяциях, у больных сенсоневральной тугоухостью в Корее зарегистрирован генотип E114G/E114G, что свидетельствует о патологической значимости данной замены в гомозиготном состоянии [25]. Кроме того, полиморфные варианты V27I и E114G, образующие группу сцепления и находящиеся в цис-положении на одной хромосоме, описаны как рецессивная мутация [7]. Среди больных сенсоневральной тугоухостью японцев, корейцев, алтайцев обнаруживается данная группа сцепления, что может косвенно указывать на их патогенетическую значимость [28, 43]. У пациентов якутов замена V27I выявлена с относительно высокой частотой — 6,3%. Однако полиморфный вариант E114G (1,0%) был идентифицирован лишь у одного больного в сочетании с заменой V27I (см. табл. 1).

Полиморфный вариант M34T в гетерозиготном состоянии идентифицирован у одного пациента якута, а у другого пациента-метиса (украинец/якут) в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией 35delG, что, вероятно, свидетельствует о патогенности M34T. Несмотря на то что функциональной значимости данной замены посвящены многие работы, среди исследователей не су-

ществует единого мнения по поводу роли M34T в возникновении потери слуха [17, 44, 45]. В настоящее время считается, что в гетерозиготном состоянии M34T является причиной тугоухости I—II степени [32], а в исключительных случаях может быть причиной тугоухости III—IV степени (гомозиготы и компаунд-гетерозиготы с мутациями 35delG, R143W) [23, 32]. Однако в некоторых популяциях Европы данный полиморфный вариант регистрируется с достаточно высокой частотой среди нормально слышащих индивидов. Например, частота данной замены в популяциях Франции — 2,3% [23].

Выводы

У больных европеоидного происхождения в гене GJB2 идентифицированы три мутации: 35delG, 312—326del14 и 333—334delAA с преобладанием мутации 35delG (41,7%), встречающейся с высокой частотой в Европе. В популяционной выборке русских частота гетерозиготного носительства 35delG составила 1/18. У больных и в популяционной выборке якутов идентифицированы мутации и полиморфные варианты, специфичные как для азиатских (V27I, V37I, E114G), так и для европейских популяций (35delG, M34T). Мутация 235delC, распространенная в Восточной и Центральной Азии, у больных и в популяционной выборке якутов не обнаружена. С достаточно высокой частотой гетерозиготного носительства в популяционной выборке якутов (1/24) зарегистрирована мутация V37I, распространенная преимущественно в странах Юго-Восточной Азии. Низкий вклад мутаций гена GJB2 в развитие несиндромальной сенсоневральной тугоухости в популяции якутов, вероятно, определяется мутациями в других генах, контролирующих процесс звуковосприятия.

Авторы выражают признательность врачам Республиканской больницы №1— Национального центра медицины Республики Саха (Якутия) Ноговицыной А.Н., Федотовой Э.Е., Сухомясовой А.Л., Терютину Ф.М., Гуриновой Е.Е., а также ст. науч. сотр. Института цитологии и генетики

СО РАН Посух О.Л. за оказанную методическую помощь в написании данной статьи.

Работа выполнена при частичном финансировании из грантов РГНФ (№05-06-0622 1А) и РФФИ (№08-04-90730-моб ст).

ЛИТЕРАТУРА

- Mehl A.L., Thompson V. *Pediatrics* 2002;109:1—8.
- Greeg R.B., Wioreck M.A., Arvedson J.C. *Pediatric Rev* 2004;25:224—234.
- Marazita M.L., Ploughman L.M., Rawlings B. et al. *Am J Med Genet* 1993;46:486—491.
- Morton C., Nance W.E. *New Engl J Med* 2006;354:2151—2164.
- Mignon C., Fromaget C., Mattei M.G. et al. *Cytogenet Cell Genet* 1996;72:185—186.
- Kikuchi T., Kimura R.S., Paul D.L., Adams J.C. *Anat Embriol (Berl)* 1995;191:101—118.
- Ballana E., Ventayol M., Rabionet R. et al. *Connexins and deafness* Homepage. World wide web URL. <http://www.crg.es/deafness>.
- Van Laer L., Coucke P., Mueller R.F. et al. *J Med Genet* 2001;38:515—518.
- Shahin H., Walsh T., Sobe T. et al. *Hum Genet* 2002;110:284—289.
- Yan D., Park H.-J., Ouyang X.M. et al. *Hum Genet* 2003;114:44—50.
- RamShankar M., Girigajan S., Dagan O. et al. *J Med Genet* 2003;40:1—6.
- Morell R.J., Kim H.J., Hood L.J. et al. *Nat Engl J Med* 1998;339:1500—1505.
- Brobbly G.W., Muller-Myhsok B., Horstmann R.D. *New Eng J Med* 1998;338:548—550.
- Тарская Л.А., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И. и др. *Генетика* 2004;40:1530—1539.
- Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. *Methods in Molecular Biology*. Ed. Walker J.M.Y.L. Human Press 1984;2:31—34.
- Orita M., Iwahana H., Kanazawa H., Sekya T. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2766—2770.
- Kelsell D.P., Dunlop J., Stevens H.P. et al. *Nature* 1997;387:80—83.
- Kelley P.M., Harris D.J., Comer B.C. et al. *Am J Hum Genet* 1998;62:792—799.
- Zelante L., Gasparini P., Estivill X. et al. *Hum Mol Genet* 1997;6:1605—1609.
- Rabionet R., Zelante L., Lopez-Bigas N. et al. *Hum Genet* 2000;106:40—44.
- Gasparini P., Rabionet R., Barbujani G. et al. *Eur J Hum Genet* 2000;8:19—23.
- Kupka S., Braun S., Aberle S. et al. *Human Mutat* 2002;512:1—7.
- Roux A-F, Pallares-Ruize N., Vielle A. et al. *BMC Med Genet* 2004;5:1—10.
- Fuse Y., Doi K., Hasegawa T. et al. *Neuroreport* 1999;10:1853—1857.
- Park H.-J., Hahn S.-H., Chun Y.-M. et al. *Laryngoscope* 2000;110:1535—1538.
- Xiao Z.-A., Xie D.-H. *Chin Med J* 2004;117:1797—1801.
- Wattanasirichaigoon D., Limwongse C., Jariengraert C. et al. *Clin Genet* 2004;66:452—460.
- Posukh O., Pallares-Ruiz N., Tadinova V. et al. *BMC Med Genet* 2005;6:1—7.
- Fefelova V.V. *Am J Hum Genet* 1990;47:294—301.
- Федорова С.А., Бермишева М.А., Виллемс Р. и др. *Мол биол* 2003;37:643—653.
- Denoyelle F., Weil D., Maw M.A. et al. *Hum Mol Genet* 1997;12:2173—2177.
- Snoeckx R.L., Huygen P., Feldmann D. *Am J Hum Genet* 2005;77:945—957.
- Huculac C., Bruyere H., Nelson T.N. et al. *Am J Med Genet* 2006;140A:2294—2400.
- Snoeckx R.L., Djelantik B., Van Laer L. et al. *Am J Med Genet* 2005;135A:126—129.
- Ruszymah B.H., Wahida I.F., Zakinah Y. et al. *Med J Malaysia* 2005;3:269—274.
- Ohtsuka A., Yuge I., Kimura S. et al. *Hum Genet* 2003;112:329—333.
- Hashemzadeh Chalestori M., Farhud D., Patton M. *Iranian J Publ Helth* 2007;36:1—14.
- Estivill X., Fortina P., Surrey S. et al. *Lancet* 1998;351:394—398.
- Wang H.-L., Chang W.-T., Li A.H. et al. *J Neurochem* 2003;84:735—742.
- Kellermayer R., Keller M., Ratajczak E. et al. *Eur J Dermatol* 2005;15:75—79.
- Uyguner O., Emiroglu M., Uzumcu A. et al. *Clin Genet* 2003;64:65—69.
- Ramchander P.V., Nandur V.U., Dwarakanath K. et al. *Int J Hum Genet* 2005;5:241—246.
- Pandya A., Tekin M., Erdenetungalag R. et al. *Eur J Hum Genet* 2001;9:388.
- Scerrett I.M., Di W.-L., Kasperek E.M. et al. *FASEB J* 2004;18:860—862.
- Bicego M., Beltramello M., Melchionda S. et al. *Hum Mol Genet* 2006;15:2569—2587.

Анализ адекватности бактериологического исследования при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, явившихся причиной летального исхода

И.А. ВОЛОШИНА, В.Г. ЖУХОВИЦКИЙ, А.Б. ТУРОВСКИЙ, И.В. ДРАБКИНА, Э.Э. ШАШЕВА

Adequacy analysis of bacteriological studies of pyo-inflammatory diseases of ENT organs with fatal outcome

I.A. VOLOSHINA, V.G. ZHUKHOVITSKY, A.B. TUROVSKY, I.V. DRABKINA, E.E. SHASHEVA

Московский научно-практический центр оториноларингологии (дир. – проф. А.И. Крюков) Департамента здравоохранения Москвы, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (гл. врач — проф. В.Н. Яковлев)

Приведены выборочные результаты анализа историй болезней лиц, умерших вследствие осложненной гнойно-воспалительной патологии уха, горла и носа в многопрофильных больницах Москвы за 10 лет. Рассмотрено проведение микробиологического исследования в течение всего периода нахождения больного в стационаре. Выявлено, что бактериологическое исследование назначается недостаточно часто. Как правило, посев выполняется пациентам в реанимационных отделениях в среднем не ранее 16-х суток пребывания больного в стационаре. При этом бактериологическому исследованию подвергаются биологические жидкости, а не патологическое отделяемое первичных очагов воспаления.

Ключевые слова: микробиологическая диагностика, посев, очаг инфекции, антибактериальная резистентность, лечение.

Results of analysis of the case history patients that died from complications of pyo-inflammatory diseases of ear, nose, and throat in multifield hospitals of Moscow during the last 10 years are presented. Data of microbiological studies for the entire period of each patient's stay in the hospitals are extracted. They indicate that bacteriological studies are not prescribed as frequently as needed. As a rule, seeding is conducted after a patient is transferred to the intensive therapy department in 16 or more days following admission to the hospital. The materials seeded are largely biological fluids rather than pathological excreta from primary inflammatory foci.

Key words: microbiological diagnosis, seeding, infection focus, antibacterial resistance, treatment.

Современная микробиологическая диагностика позволяет идентифицировать выделенные культуры бактерий, оценивать их резистентность к антибактериальным средствам, своевременно оптимизировать схемы лечения и намечать меры профилактики внутрибольничной инфекции [1–4]. Поэтому ее проведение при нахождении больного в стационаре очень актуально. Посев из очага инфекции, взятый до начала лечения больного, позволяет в случае неэффективности эмпирической терапии после получения результата заменить препарат на более эффективный. При ухудшении течения заболевания для коррекции антибактериальной терапии возможно проведение повторных бактериологических исследований из очага инфекции [5–7].

Целью нашего исследования стал анализ адекватности результатов бактериологического исследования у больных, умерших в результате гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа в трех крупных многопрофильных стационарах Москвы (ГКБ №67, ГКБ №1 и больница им. С.П. Боткина). За период 1993–2003 гг. нами выявлено 196 медицинских карт больных, умерших от гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. При этом отогенные внутричерепные осложнения (ОВО) на фоне острого и хронического процесса в среднем ухе

имели место в 53,1% случаев, риногенные внутричерепные осложнения (РВО) на фоне острого и хронического воспалительного процесса в околоносовых пазухах, а также после фурункула носа, встречались в 32,1%. Флегмоны шеи на фоне паратонзиллярного абсцесса и заболеваний гортани выявлены в 14,8% случаев.

Бактериологическое исследование материала, отобранного непосредственно из очага воспаления, выполнялось лишь в 21,5%. Чаще всего исследовалось отделяемое из уха и из послеоперационной раны в 13,8% случаев. Содержимое паратонзиллярного абсцесса и верхнечелюстной пазухи исследовались в 4,1 и 2,8% случаев соответственно, реже всего изучалось содержимое лобной пазухи (0,8%). По завершении курса антибактериальной терапии бактериологическое исследование выполнялось лишь в 1 (0,4%) случае и еще в 1 (0,4%) оно выполнялось при клиническом ухудшении течения заболевания.

При анализе результатов бактериологического исследования было выявлено, что наиболее часто проводилось исследование мокроты и мочи (27,0 и 20,7% случаев соответственно), реже исследовалась кровь на наличие патогенных микроорганизмов (19%) и ликвор (11,8%). Как правило, эти исследования назначались больным, находящимся в отделениях реанимации на искусственной вентиляции легких.

При расчете количества проведенных микробиологических исследований на 100 больных в одном стационаре выявлено, что в среднем за 10 лет выполнено всего 40,2 посевов. Исходя из положений нормативно-методических

© Коллектив авторов, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 29–32

Таблица 1. Видовой состав выделенных культур (n=222)

Вид микроорганизма	Содержимое верхнечелюстной пазухи	Содержимое лобной пазухи	Содержимое параназального абсцесса	Мазок из раны	Отделяемое из уха	Кровь	Ликвор	Мокрота	Моча	абс.	%
Грамположительные кокки											
<i>Staphylococcus aureus</i>		1				3	7	4		15	6,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>					1	25	4	9		39	17,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>					1					1	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>						1	5			6	2,7
<i>Enterococcus faecalis</i>			1			3				4	1,8
Грамотрицательные палочки											
<i>Escherichia coli</i>	7				4			9	3	23	10,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1						16	20	37	16,7
<i>Enterobacter</i> spp.				6						6	2,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>				6	5			4		15	6,7
<i>Serratia marcescens</i>									4	4	1,8
<i>Proteus mirabilis</i>					4					4	1,8
<i>Providencia alcalifaciens</i>							2			2	0,9
Неферментирующие бактерии											
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			3	5				23	15	46	20,7
<i>Pseudomonas ceratia</i>								2		2	0,9
<i>Acinetobacter</i> spp.			6			2				8	3,7
Прочие результаты											
Грамположительная палочка					1				9	10	4,5
Всего	7	2	10	17	16	34	18	67	51	222	100

Таблица 2. Резистентность к антибактериальным препаратам (n=189)

Группа препаратов	Препараты	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Providencia alcalifaciens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas serratae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	Грамположительная палочка	абс.	%
Природные пенициллины	пенициллин	3	5		1			1		1							1	12	6,3
Пенициллины, резистентные к пенициллиназе	оксациллин	2	4			1		1									1	9	4,8
Аминопенициллины	ампициллин	2	3					1		1							1	8	4,2
Цефалоспорины I поколения	цефазолин		3				2	1		2				4		1		13	6,9
Цефалоспорины II поколения	цефокситин, цефамандол	1	3				4	6	1	2		1		7	1	2	1	29	15,3
Цефалоспорины III поколения	цефотаксим, цефтриаксон		3	1			3	4	1	1	1			6		1	1	22	11,7
Цефалоспорины IV поколения	цефепим							2		1				1			1	5	2,6
Карбапенемы	имипенем, меропенем		2										1	1		1		5	2,6
Комбинированные препараты	амоксциллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат		3				1	4	1	1				5		1		16	8,5
Аминогликозиды	амикацин, гентамицин	1	2				5	2	1	1	1	2	1	8		2	1	27	14,3
Макролиды	эритромицин		1	3					1									5	2,6
Линкозамыны	линкомицин		1					1										2	1,1
Гликопептиды	ванкомицин	1						1										2	1,1
Рифамицины	рифампицин	1	1			1				1								4	2,1
Фторхинолоны	ципрофлоксацин, левофлоксацин		2				5	7	1	1	1			8	1	1		27	14,3
Другие антибактериальные препараты	фузидиевая кислота, хлорамфеникол	1						1										1	0,5
Всего		13	36	1	1	2	20	33	5	12	3	3	2	40	2	9	7	189	100

документов, устанавливающих как минимум парное бактериологическое исследование каждого пациента (т.е. каждый пациент обследуется бактериологически не менее 2 раз: до начала антибактериальной терапии и по ее завершении), на 100 пациентов стационара стандартами медицинской помощи предусматривается не менее 200 бактериологических исследований [8, 9].

Микробиологическое исследование в большинстве случаев (113; 45,8%) проводилось при нахождении больного в стационаре 16 сут и более, на 8–15-е сутки — 88 (35,6%), на 1–7-е сутки — в 46 (18,6%).

Видовой состав культур, выделенных за время нахождения больных в стационаре, представлен в табл. 1. Из табл. 1 видно, что преобладающими видами высеваемой микрофлоры были *Pseudomonas aeruginosa* — 46 (20,7%) культур; удельный вес от всех полученных результатов микробиологического исследования во всех стационарах за 10 лет — 18,6; *Staphylococcus epidermidis* — 39 (17,6%) культур; удельный вес — 15,8; *Klebsiella pneumoniae* — 37 (16,7%), удельный вес — 15,0; *Escherichia coli* — 23 (10,4%); удельный вес — 9,3. Роста микроорганизмов не было получено в 25 (10,1%) случаях.

Резистентность идентифицированных микроорганизмов к антибактериальным препаратам отражена в табл. 2. В 32 (14,4%) случаях чувствительность флоры к антибактериальным препаратам не определялась. В 1 (0,5%) случае идентифицированный микроорганизм был чувствительным ко всем тест-препаратам.

Из полученных нами результатов видно, что резистентность выделенной бактериальной флоры к антимикробным препаратам распределялась следующим образом: наиболее высокий уровень резистентности был отмечен к цефалоспорином II поколения (29 культур; 15,3%; удельный вес — 13,1), далее — к фторхинолонам и аминогликозидам (по 27 культур соответственно; 14,3%;

удельный вес — 12,2) и к цефалоспорином III поколения (22 культуры; 11,7%; удельный вес — 9,9).

При прогрессивно ухудшающемся течении заболевания зачастую высевались *Enterococcus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* в ассоциации. Эти возбудители были резистентны к природным и синтетическим пенициллинам, аминопенициллинам, цефалоспорином I—III поколений и комбинированным препаратам. В 2 (0,9%) случаях были выделены дрожжеподобные грибы.

Таким образом установлено, что бактериологическое исследование «тяжелых» больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, находящихся на стационарном лечении, назначается недостаточно часто. Количество проведенных бактериологических исследований на 100 больных приблизительно в 5 раз меньше необходимого исходя из того, что такому контингенту больных исследование микрофлоры должно проводиться не менее 2 раз. Сроки проведения бактериологического исследования также не соответствуют принятым требованиям. Как правило, исследование микрофлоры выполняется пациентам реанимационных отделений, находящимся на искусственной вентиляции легких в среднем не ранее 16-х суток, считая от момента перевода их в реанимационные отделения. При этом бактериологическому исследованию, как правило, подвергаются биологические жидкости (кровь, моча, мокрота, ликвор), но не патологическое отделяемое первичных очагов воспаления.

Подобное пренебрежение требованиями действующих нормативно-методических документов способствует росту частоты осложнений, ассоциированных с присутствием внутрибольничной бактериальной флоры, характеризующейся высоким уровнем приобретенной резистентности к широко применяющимся антибактериальным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. и др. Антибактериальная химиотерапия. М 2001;12–23.
2. Дерюгина О.В., Савицкая К.И., Русанова Е.В., Черенькая Т.В. Рос ринолог 1996;5:40.
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М 2002;211–218.
4. Крюков А.И., Жуховицкий В.Г. Вестн оторинолар 2004;1:3–4.
5. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М: Медицина 1990.
6. Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А., Нестеров М.В. Вестн оторинолар 2001;4:31–35.
7. Mayhall C.G. Hospital epidemiology and infection control. Baltimore 1996.
8. Vandepitte J., Engbaek K., Piot P., Heuck C.C. (eds.). Basic laboratory procedures in clinical bacteriology. World Health Organization (Geneva) 1991.
9. Waites K.B., Saubolle M.A., Talkington D.F. et al. Cumitech 10A: Laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. Ed. S.E. Sharp. Washington 2006.

Особенности микрофлоры слизистой оболочки носа у больных аллергическим риносинуситом

О.А. КОЛЕНЧУКОВА, И.А. ИГНАТОВА, С.В. СМIRНОВА, Т.А. КАПУСТИНА, Т.И. КИН

Properties of nasal mucosal microflora in patients with allergic rhinosinusitis

O.A. KOLENCHUKOVA, I.A. IGNATOVA, S.V. SMIRNOVA, T.A. KAPUSTINA, T.I. KIN

Лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии (зав.— проф. А.А. Савченко) НИИ медицинских проблем Севера (директор — член-корр. РАМН В.Т. Манчук) СО РАМН, Красноярск

Изучен микробный состав слизистой оболочки полости носа у больных аллергическим ринитом (АР). Результаты исследования показали существенные изменения микрофлоры слизистой оболочки носа в группе больных по сравнению с контролем. При изучении стафилококкового носительства при АР выявлено снижение видового разнообразия стафилококков при увеличении численности золотистого стафилококка относительно контрольной группы. В то же время возрастает количество штаммов с патогенными и персистентными свойствами в группе с АР.

Ключевые слова: микробиоценоз, слизистая оболочка носа, аллергическая риносинусопатия, стафилококки, патогенные и персистентные свойства.

Analysis of microbial composition of nasal mucosa in patients with allergic rhinitis revealed marked changes in microflora compared with healthy subjects. Specifically, the overall diversity of staphylococci decreased while the abundance of *S. aureus* increased. The number of strains with pathogenic and persisting properties in patients with allergic rhinitis was greater than in controls.

Key words: microbiocenosis, nasal mucosa, allergic rhinosinusopathy, staphylococci, pathogenic and persistent properties.

Известно, что аллергический риносинусит (АР) характеризуется поражением слизистой оболочки носа, обусловленным сенсибилизацией организма к одному или нескольким аллергенам. Заболевание отличается длительностью течения и часто осложняется присоединением вторичной инфекции [1]. Бессимптомные формы вторичной персистентной инфекции, в том числе и стафилококковое бактерионосительство, часто приводят к развитию гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных нарушением количественного и качественного состава микрофлоры [2–4].

Наиболее общим качественным определением, характеризующим способность микроорганизмов взаимодействовать с макроорганизмом с последующим развитием инфекционного процесса, является патогенность [5, 6]. Патогенность микроорганизма определяется сочетанным действием многообразных особенностей возбудителя, способствующих формированию в макроорганизме патологических изменений. С другой стороны, патогенность рассматривают как функцию приспособления микроорганизма к организму хозяина, базисом которой является перестройка метаболизма самого возбудителя, адекватная новым условиям его существования. Такое явление описывают как «персистенцию» [7–9].

Целью настоящего исследования явилось изучение количественного и качественного состава микрофлоры слизистой оболочки носа, в том числе и стафилококкового носительства у больных АР.

Материал и методы

Обследованы 75 человек в возрасте от 15 до 60 лет, в том числе 38 больных АР и 37 практически здоровых лиц. Применялись методы специфической аллергологической диагностики (аллергологический анамнез, оценка клинической картины заболева-

ния, данных риноскопии, кожное тестирование, определение общего и специфических IgE в сыворотке периферической крови) [1, 5]. Изучалась микрофлора, полученная со слизистой оболочки носа во время обострения заболевания. Посев микроорганизмов проводили на четырех питательных дифференциально-диагностических средах: кровяном агаре (КА), желточно-солевом агаре (ЖСА), агаре Эндо и энтерококкагаре (ГНЦПМ, Москва) методом серийных разведений. Подсчитывали микроорганизмы по формуле Коха:

$$N = \frac{\bar{x} \cdot 10^n}{V},$$

где \bar{x} — среднее число колоний на чашке, n — количество разведений, V — объем суспензии, N — количество микроорганизмов в КОЕ/мл.

В качестве основы КА использовали сухой питательный агар. Готовили 2% агар, pH 7,4–7,6. К расплавленному и охлажденному до 45°C агару добавляли 5 мл крови на 100 мл питательной среды дефибринированной крови человека. Смесь тщательно перемешивали, чтобы не образовалось пены, и разливали в стерильные чашки Петри.

В качестве основы ЖСА использовали элективный солевой агар. Хлористый натрий является элективным фактором. По прописи готовили 1,8–2% агар, pH 7,2–7,4. К расплавленному и охлажденному до 45–50°C агару, соблюдая правила асептики, добавляли 20% щелочной взвеси (асептически извлеченный из яйца желток взбалтывали с 200 мл изотонического раствора хлорида натрия), смешивали тщательно агар с желточной взвесью, разливали по 20 мл в чашки Петри.

Для видового определения бактерий рода *Streptococcus* использовали тест на наличие каталазной активности. Каталазоотрицательные грамположительные кокки с КА переседали на стрептококк бульон. Для идентификации стрептококков использовали тест систему Slidex strepto-kit (производство «БиоМерье», Франция). Для видовой идентификации бактерий семейства *Enterobacteriaceae* использовали агар Эндо. Колонии микроскопировали и грамтрицательные палочки переседали на скошен-

© Коллектив авторов, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 33–35

ный агар Олькеницкого штрихом и уколом. Для определения видов использовали системы для биохимической идентификации энтеробактерий. Для идентификации выделенных стафилококков определяли каталазную активность (отсутствует у бактерий рода *Micrococcus*), коагулазную активность в отношении плазмы кролика, образование кислот из маннита, мальтозы, сахарозы, лактозы и ферментацию глюкозы в анаэробных условиях, наличие уреазы и образование ацетилметилкарбинола — ацетоина. У стафилококков определяли патогенные (гемолиз, липаза, лецитиназа, фибринолизин, коагулаза, коллагеназа) и персистентные свойства (антилизоцимную и антиинтерферонную активность) [3].

Для всех полученных показателей определяли медиану распределения и интерквартильные интервалы. Проверку гипотезы о статистической значимости различий исследуемых показателей несвязанных выборок проводили с помощью критерия Манна—Уитни. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты

При изучении микрофлоры, полученной со слизистой оболочки носа, было выявлено 112 культур микроорганизмов у больных АР и 88 — в группе контроля. Среди изолятов установлено 12 родов и 16 видов бактерий при АР против 8 и 13 в группе контроля. Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2. Показатели микробиоценоза в группе больных АР свидетельствуют об увеличении общей численности микроорганизмов, относящихся к граммотрицательным палочкам семейства *Enterobacteriaceae*, которые могут являться возбудителями воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. Также наблюдается увеличение общего количества грамположительных кокков и, в частности, стафилококков относительно контрольной группы.

При определении видовой принадлежности бактерий, относящихся к роду *Staphylococcus*, было установлено увеличение относительно группы контроля общей численности и удельного веса таких видов как *S. aureus*, относящихся к коагулазопозитивным стафилококкам. Коагулазопозитивные стафилококки — высоковирулентные микроорганизмы, которые могут модифицировать течение АР [2, 11]. При этом частота встречаемости и количество коагулазонегативных стафилококков также возрастают. Выявлено видовое разнообразие данных микроорганизмов. Естественно, что при вторичном иммунодефицитном состоянии организма человека может представлять опасность не только носительство коагулазопозитивных стафилококков, но и возрастание численности коагула-

зонегативных стафилококков [9]. Это может осложнять течение различных заболеваний, причиной которых не всегда являются бактериальные агенты.

Анализ частоты встречаемости бактерий, принадлежащих к роду *Staphylococcus*, показал, что при АР чаще всего выделялись виды *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Реже *S. cohnii*, *S. warneri* и *S. hominis* (см. табл. 2).

Сравнительное изучение микробного пейзажа показало, что только в 11% случаев при АР были выделены монокультуры стафилококков (*S. aureus*), в остальных случаях микроорганизмы формировали ассоциации. При АР установлены поликомпонентные ассоциации (от 2 до 5) с преобладанием 2 и 3 компонентных — 17,5% (*S. aureus*, *S. epidermidis*) и 12,2% (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*). Анализ распределения видов внутри ассоциаций показал, что при АР ведущими по частоте встречаемости среди рода *Staphylococcus* являлись *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*. Обнаружение других стафилококков (*S. hominis*, *S. cohnii*, *S. capitis*, *S. hyicus*) находилось в зависимости от соотношения основных видов.

К факторам патогенности стафилококков относят продуцируемые ими ферменты и токсины. В данной работе были изучены такие биохимические свойства, как гемолитическая, лецитиназная, липазная, фибринолитическая активность и способность продуцировать коллагеназу.

При изучении способности продуцировать ферменты патогенности среди коагулазоположительных и коагулазоотрицательных стафилококков были получены следующие данные. Гемолитическую активность проявляли 81% коагулазоотрицательных и 100% коагулазоположительных штаммов стафилококков, в группе контроля соответственно 35 и 76%. Лецитиназная активность была отмечена у 37% коагулазоотрицательных штаммов и 100% коагулазоположительных штаммов стафилококков, в группе контроля 15 и 96%. Фермент липаза присутствовал у 43% коагулазоотрицательных штаммов и у 100% коагулазоположительных штаммов стафилококков, при этом в группе контроля соответственно 10 и 100%. При изучении фибринолитической активности все коагулазоположительные штаммы продуцировали данный фермент, так как фибринолиз идет следующим этапом после коагуляции плазмы, а среди коагулазоотрицательных такой способностью выделенные штаммы не обладали. При изучении коллагеназы наблюдали, что коагулазоположительные штаммы стафилококков не обладали данным ферментом, а среди коагулазоотрицательных стафилококков этот

Таблица 1. Частота встречаемости и численность представителей микрофлоры (КОЕ/мл), выделенной со слизистой оболочки носа в группе контроля и у больных АР

Микробный состав	Контроль		АР	
	%	n = 37	%	n = 38
	1	2	3	4
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	13,5*	10* (10;10)	23,6*	1000* (10;10)
Род <i>Neisseria</i>	16	550 (100;1000)	13	100 (10;100)
Род <i>Streptococcus</i>	21,6	1000 (100;1000)	18	10 000 (100;10 000)
Род <i>Enterococcus</i>	16	5500 (100;10 000)	10,5	1000 (117;1000)
Род <i>Micrococcus</i>	24	100 (100;100)	15,7	550 (10;1000)
Род <i>Staphylococcus</i>	62*	100* (0;2000)	71*	750* (0;10 000)

Примечание. * — достоверные различия между контрольной группой и группой больных АР; критический уровень значимости $p < 0,05$. 1, 3 — значения частоты встречаемости бактерий; 2, 4 — показатели численности бактерий.

Таблица 2. Частота встречаемости и численность бактерий рода *Staphylococcus* (КОЕ /мл), выделенных со слизистой оболочки носа в группе контроля и у больных АР

Микробный состав	Контроль		АР	
	%	n = 37	%	n = 38
	1	2	3	4
<i>S. aureus</i>	21,6*	100* (20;1000)	49,6*	2000* (40;10 000)
<i>S. epidermidis</i>	21,6	1000 (100;10 000)	31,4	15500 (100;10 000)
<i>S. hominis</i>	16,2	10 550* (100;100)	20,8	100 (10;100)
<i>S. haemolyticus</i>	10,8	550 (10;1000)	23,6	135 (100;1000)
<i>S. warneri</i>	10,8*	1550* (10;1000)	18,4*	30 000* (1000;10 000)
<i>S. cohnii</i>	2,7	10 000 (10 000;10 000)	15,8	1000 (3;1000)
<i>S. capitis</i>	2,7	1000 (1000;1000)	5,2	1000 (1000;10 000)
<i>S. chromogenes</i>	5,4	1000 (1000;1000)	2,6	5050 (100;100)
<i>S. arlettae</i>	5,2	5050* (1000;1000)	0	0
<i>S. xylosus</i>	2,6	20 000* (20 000;20 000)	0	0
<i>S. hyicus</i>	2,6	3* (3;3)	0	0

Примечание. * — достоверные различия между контрольной группой и группой больных АР; критический уровень значимости $p < 0,05$; 1, 3 — значения частоты встречаемости бактерий; 2, 4 — показатели численности бактерий.

фермент наблюдался у 53%, при этом в группе контроля в 45% случаев.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что коагулазоположительные и коагулазоотрицательные стафилококки, выделенные в группе больных АР, проявляют агрессивные свойства, продуцируя ферменты, которые расцениваются как факторы патогенности. Это может свидетельствовать об их роли в развитии воспалительного процесса слизистой оболочки носа.

Таким образом, при исследовании патогенных свойств штаммов стафилококков, выделенных со слизистой оболочки носа у больных АР, мы получили данные, свидетельствующие о том, что практически все виды микроорганизмов, которые предположительно являются этиологическими агентами, способны продуцировать ферменты патогенности. Наиболее вероятными возбудителями могут быть коагулазоположительные стафилококки и гемолитический, и эпидермальный среди коагулазоотрицательных стафилококков.

Критериями персистенции служат частота хронизации инфекционного процесса или формирование бактерионосительства. Биологические свойства микроорганизмов, обеспечивающих длительное переживание патогена в организме хозяина, обозначают как факторы персистенции, которые обеспечивают, в частности стафилококкам, устойчивость к бактерицидным системам хозяина [3, 9].

Изучение персистентных свойств среди стафилококков, выделенных у больных с АР и в контрольной груп-

пе, показало следующее. Среди коагулазоположительных стафилококков 11% обладают антилизоцимной активностью, 7% — антиинтерферонной активностью, в группе контроля — 5 и 1% соответственно. Коагулазоотрицательные штаммы в 21% случаев проявляли устойчивость к лизоциму, у 5% штаммов наблюдали интерферонную активность. В группе контроля штаммы с изучаемыми свойствами не обнаружены.

Выводы

Результаты исследования показали изменение микробиоценоза слизистой оболочки носа при аллергической риносинусопатии по сравнению с группой контроля. Выявлено увеличение общей микробной численности микроорганизмов, относящихся к условно-патогенным. При этом отмечается снижение видового разнообразия стафилококков при увеличении численности золотистого стафилококка. В группе с АР выявлено увеличение штаммов, обладающих высоковирулентными и персистентными свойствами, что позволяет рассматривать их в качестве этиологических агентов, способных вызывать вторичные воспалительные заболевания носа и носоглотки.

Для уточнения взаимосвязи патогенетических механизмов аллергического и инфекционного процессов необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение патогенности выделяемых бактерий и ответных реакций макроорганизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романенко Э.Е., Батуро А.П., Мокроносова М.А. Журн микробиол 2003;3:66—71.
2. Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А. Вестн оторинолар 2001;4:31—35.
3. Паршута Л.И., Усвятцов Б.Я. Журн микробиол 1998;1:17—21.
4. Murray P.R., Baron E.J., Tenover F.C., Tenover F.C. Manual of clinical microbiology. Washington: ASM Press 1995;12:1256—1259.
5. Смирнова С.В., Игнатова И.А. Метод. рекомендации. Красноярск 2005;18.
6. Усвятцов Б.Я., Паршута Л.И., Бухарин О.В. Журн микробиол 2002;6:65—69.
7. Бабич Е.М., Елисеева И.В., Белозерский В.И. и др. Микробиол журн 1999;3:63—69.
8. Бухарин О.В. Журн микробиол 1997;4:3—10.
9. Дерябин Д.Г., Шагинян И.А. Журн микробиол 2000;4:36—43.
10. Зубков М.Н. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004;2:6:144—148.
11. Тарасов А.А., Каманин Е.И., Крюков А.И. и др. Клин микробиол антимикроб химиотер 2002;1:70—82.

Состояние показателей свободнорадикального окисления липидов у больных бактериальной ангиной

Б.С. НАГОЕВ, М.Х. НАГОЕВА

Profiles of lipid oxidation by a free radical mechanism in patients with bacterial sore throat

B.S. NAGOEV, N.KH. NAGOEVA

Кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. Б.С. Нагоев) Кабардино-Балкарского государственного университета, Нальчик

Изучено состояние прооксидантной и антиоксидантной системы крови у 74 больных бактериальной ангиной. Полученные результаты выявили выраженные сдвиги в свободнорадикальном статусе организма у больных ангиной, носящие однонаправленный характер. Проведенные исследования показали существенное усиление прооксидантных и угнетение антиоксидантных компонентов, степень которых зависела от клинической формы, стадии болезни, характера и тяжести течения и наличия сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ангина, свободнорадикальное окисление, прооксидантная и антиоксидантная система, тамерит.

Properties of prooxidative and antioxidative systems were investigated in 74 patients with bacterial sore throat. The results suggest a noticeable unidirectional change of the free radical status with marked amplification of prooxidative and attenuation of antioxidative activities depending on the clinical form of the disease, its severity, and the presence of concomitant pathologies.

Key words: sore throat, free radical oxidation, prooxidative and antioxidative systems.

Ангина — одно из самых распространенных заболеваний в мире, с наибольшей частотой поражающее людей молодого возраста [9]. При общей заболеваемости населения ангиной, достигающей 20—30%, на больных в возрасте 17—30 лет приходится 70—80%. Большое значение приобретает то, что перенесенная ангина способствует возникновению так называемых тонзиллярных заболеваний (ревматизм, гломерулонефрит, пиелонефрит, миокардит и др.). Эти данные свидетельствуют о том, что ангина является весьма актуальной проблемой практического здравоохранения. Представляет определенный интерес разработка вопросов, связанных с патогенетическими механизмами ангины, расширением лабораторных возможностей диагностики заболевания, с современными методами лечения и критериев выздоровления [8, 9, 11].

В патогенезе острых бактериальных инфекций немаловажное значение имеет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), протекающая преимущественно в биологических мембранах и являющаяся примером свободнорадикальных процессов в организме [2, 3, 13]. В настоящее время не вызывает сомнения, что процессы свободнорадикального окисления (СРО) играют чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности клеток, так как протекают и в нормально метаболизирующих клетках [4—6]. Нарушение механизмов регулирования процессов свободнорадикального окисления сопровождается избыточным накоплением свободных радикалов, которые вызывают нарушения проницаемости, структуры и функции биомембран, повреждение липидов, белков, нуклеиновых кислот, изменение биоэнергетики, регуляторных и защитных функций иммунитета [1, 2, 12].

Представляет интерес состояние свободнорадикального окисления у больных бактериальной ангиной в зависимости от клинического варианта, стадии, степени тяжести и глубины патологического процесса.

Материал и методы

Под наблюдением находились 74 больных ангиной (38 мужчин, 36 женщин) в возрасте от 16 до 58 лет. Диагноз «бактериальная ангина» установлен на основании клиничко-лабораторных, инструментальных исследований и подтвержден бактериологически у 46 (62,2%). У подтвержденных 37 (80%) больных выявлены стрептококки группы А (гемолитический стрептококк и др.), у 8 (13,8%) одновременно высеяны стрептококк и золотистый стафилококк. Все больные поступили в остром периоде заболевания с жалобами на озноб (у 65), боль в горле (у всех больных), головную боль (у 63), слабость, боль в суставах и мышцах (у 54), тошноту и рвоту (у 19). С учетом местных изменений у 14 больных диагностирована катаральная ангина, у 22 — фолликулярная, у 28 — лакунарная и у 10 — флегмонозная. Одностороннее поражение отмечено у 26 больных, двустороннее — у 48. Длительность лихорадки составила 5,6 дня. Увеличение и болезненность лимфатических узлов наблюдались у 61 больного. Первичную ангину отмечали у 53, повторную — у 21. У 7 больных был диагностирован паратонзиллярный абсцесс. У 17 выявлены сопутствующие заболевания различной природы (очаговая пневмония, хронический бронхит, пиелонефрит, хронический холецистит, гастроэнтерит, колит). У 21 больного заболевание протекало в легкой форме, у 36 — в среднетяжелой, у 17 — в тяжелой форме.

Больные получали антибактериальную и дезинтоксикационную терапию. Антибиотики (бензилпенициллин, ампициллин по 1 млн ЕД 4—6 раз в сутки) назначались в зависимости от тяжести процесса в течение 4—5 дней.

© Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 36—40

При тяжелых формах и при наличии осложнения в виде паратонзиллярного абсцесса дезинтоксикационную терапию проводили в объеме 1—1,5 л в сутки внутривенным капельным введением физиологического раствора, 5% раствора глюкозы с 5% раствором аскорбиновой кислоты, гемодеза по 400,0 мл через день. Жаропонижающие препараты, витамины, физиопроцедуры, полоскание рта растворами риванола, фурацилина, 2% раствором гидрокарбоната натрия.

Группе больных из 30 человек (12 с фолликулярной и 18 с лакунарной ангиной) проведено противовоспалительное и иммуномодулирующее лечение с помощью относительно нового иммуномодулятора тамерит из группы аминокеталгидролизидов. Тамерит регулирует функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофилов; угнетает продукцию гиперактивированными макрофагами провоспалительных факторов и реакционно-способных радикалов, предотвращает развитие патологического процесса, одновременно способствуя восстановлению разбалансированной иммунной системы. Тамерит назначался по 100 мг, разведенный в 2 мл физиологического раствора, внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем через день еще 4—5 инъекций. Результаты лечения в основной группе (базис-терапия + тамерит) показали высокую эффективность препарата. Выписку реконвалесцентов осуществляли на 8—14-й день после заболевания при нормальной температуре и условии полного клинического выздоровления.

Больные обследованы в период разгара заболевания (1—5-й день болезни), угасания клинических симптомов (6—10-й день) и ранней реконвалесценции (11—18-й день) или перед выпиской из стационара. 16 больных обследо-

ваны в период поздней реконвалесценции (1—2 мес после выписки); это были больные, выписанные с повышенными исследуемыми показателями. В период угасания клинических симптомов, как правило, состояние больных улучшалось, стихали явления интоксикации, уменьшались местные проявления. В период ранней реконвалесценции исчезали признаки интоксикации, включая лихорадку, местные проявления заболевания; нормализовалась картина белой крови.

В качестве контрольной группы были обследованы 62 здоровых человека — доноры Республиканской станции переливания крови. Для изучения прооксидантных компонентов и состояния антиоксидантной системы у больных бактериальной ангиной определяли содержание малонового диальдегида (МДА) по М. Ushima и соавт. [16], показатели активности спонтанного НСТ-теста (реакция восстановления нитросинего тетразола) проводили по I. Stuart и соавт. [15] в модификации Б.С. Нагоева [11]. Для оценки антиоксидантной защиты исследовали уровень церулоплазмينا (ЦП) в плазме крови методом Раввина [7], активность каталазы в эритроцитах выявляли по А.И. Карпищенко [10].

Результаты

В результате проведенных исследований (табл. 1) у всех больных ангиной установлено значительное и достоверное повышение содержания малонового диальдегида в плазме крови с максимальным значением на высоте острого периода (I период).

В периоде угасания клинических симптомов (II период), наряду с улучшением общего состояния, снижением

Таблица 1. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы у больных бактериальной ангиной и здоровых людей

Исследуемые показатели	Период болезни	n	$X_{\min} - X_{\max}$	$X \pm m$	$\pm S$	p	p_1
МДА, мкмоль/л	Здоровые	62	0,5—1,9	1,5±0,04	0,5	—	—
	I	69	1,9—5,7	4,2±0,001	0,3	<0,001	—
	II	66	1,0—4,2	2,9±0,07	0,6	<0,001	<0,001
	III	63	0,4—4,0	1,8±0,09	0,7	<0,001	<0,001
Спонтанный НСТ-тест, усл.ед.	Здоровые	50	6—2,5	13±0,6	4,2	—	—
	I	55	18—46	33±0,3	6,1	<0,001	—
	II	45	16—40	25±0,7	5,0	<0,001	<0,001
	III	46	12—26	17±0,8	5,4	<0,001	<0,001
ЦП, мг/л	Здоровые	56	99—453	408±1,6	11,7	—	—
	I	53	296—493	361±3,1	22,9	<0,001	—
	II	49	296—493	371±3,2	21,5	<0,001	<0,001
	III	55	346—440	392±2,8	20,6	<0,001	<0,001
Каталаза, моль/л в мин	Здоровые	48	40—80	65±1,3	8,7	—	—
	I	45	70—132	111±3,2	14,0	<0,001	—
	II	45	52—93	78±1,4	9,3	<0,001	<0,001
	III	48	38—84	69±1,5	10,3	>0,05	<0,001

Примечание. p — достоверность различий по отношению к здоровым лицам; p_1 — достоверность различий к предыдущему показателю.

лихорадки, признаков интоксикации и нормализацией клинико-лабораторных показателей прослеживалось постепенное снижение МДА, концентрация которого была достоверно ниже по сравнению с предыдущим периодом. В период ранней реконвалесценции (III период) концентрация МДА в плазме крови имела склонность к снижению, однако по сравнению со здоровыми обнаруживали существенно более высокие цифры у всех больных. Содержание МДА в плазме крови в зависимости от клинической формы заболевания выявило существенно более высокие значения при фолликулярной и лакунарной форме, чем при катаральной (табл. 2). При флегмонозной форме выявлены существенно более высокие сдвиги уровня МДА, чем при других формах заболевания.

Уровень содержания МДА в плазме крови зависел также от степени тяжести заболевания и наличия сопутствующей патологии у обследованных больных. Так, более значительные изменения и достоверно более высокие значения МДА прослежены у больных с тяжелым течением, чем при среднетяжелой форме заболевания. При легкой форме болезни уровень малонового диальдегида в период угасания клинических симптомов и ранней реконвалесценции возвращался в пределы нормальных величин (табл. 3).

Таким образом, выявленное в ходе исследований повышенное содержание МДА с максимальным значением на высоте острого процесса и с постепенным снижением параллельно положительной динамики, свидетельствуют о возможной активации процесса перекисного окисления липидов.

НСТ-тест является весьма информативным методом оценки функционального состояния лейкоцитов при бактериальных инфекциях.

Изучение спонтанного НСТ-теста позволяет определить готовность лейкоцитов к фагоцитозу, кроме того, с помощью НСТ-теста можно выявить энзиматические факторы иммунитета, ведущие к дисфагоцитозу [11, 12].

Изучение прооксидантной системы с помощью спонтанного НСТ-теста показало, что у больных бактериальной ангиной во всех периодах заболевания имело место существенное повышение показателей НСТ-теста нейтрофильных лейкоцитов (см. табл. 1). Постепенное снижение уровня НСТ-теста в периоде угасания клинических симптомов, т.е. при улучшении общего состояния больных, статистически достоверно. У больных ангиной в период ранней реконвалесценции показатели НСТ-теста остаются существенно повышенными по сравнению с уровнем НСТ-теста здоровых людей, что свидетельствует о неполном завершении патологического процесса. В то же время у больных с катаральной ангиной, а также при легком течении заболевания в период ранней реконвалесценции происходит нормализация показателей НСТ-теста.

Свободнорадикальные процессы протекали бы бесконтрольно, если бы в организме не было антиоксидантов. В связи с этим проведено изучение содержания церулоплазмينا в плазме крови и активности каталазы эритроцитов.

Динамическое исследование церулоплазмينا в процессе заболевания бактериальной ангиной выявило закономерное угнетение этого плазменного антиоксиданта с максимальным подавлением на высоте клинических проявлений ангины (см. табл. 1).

В процессе проведенной терапии одновременно с положительной динамикой заболевания происходило постепенное приближение содержания церулоплазмينا к норме, а при легком течении — возвращение в пределы нормы (см. табл. 2, 3). Закономерные сдвиги содержания церулоплазмينا у больных ангиной зависели от периода клинического варианта, стадии заболевания, степени тяжести болезни. Более выраженное угнетение уровня церулоплазмينا отмечено при тяжелом проявлении болезни.

Одним из ферментов, защищающим клетки от воздействия активных форм кислорода, является каталаза. Она широко распространена в организме человека и жи-

Таблица 2. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы при различных клинических формах ангин

Группы обследованных	Период болезни	МДА, мкмоль/л		Спонтанный НСТ-тест, усл.ед.		ЦП, мг/л		Каталаза, моль/л в мин	
		n	X±m	n	X±m	n	X±m	n	X±m
Здоровые		62	1,5±0,04	50	13±0,6	56	408±1,6	44	65±3,3
Ангина: катаральная	I	14	1,9±0,02	14	16±0,4	10	382±2,4	8	73±2,0
	II	12	1,4±0,03*	12	13±0,8*	10	396±2,3	8	70±2,8*
	III	10	1,5±0,04*	10	12±0,7*	8	402±3,2*	7	66±1,9*
Фолликулярная	I	22	3,6±0,03	22	29±0,8	18	359±2,8	13	94±2,8
	II	20	2,6±0,04	20	26±1,0	16	362±3,1	12	73±2,4
	III	20	1,8±0,07	20	18±0,9*	14	396±3,0	13	70±2,3*
Лакунарная	I	28	4,2±0,02	28	35±1,3	20	351±2,7	16	11±2,0
	II	24	2,7±0,04	24	29±1,1	18	365±2,9	16	88±1,8
	III	23	1,8±0,06	23	20±1,4	15	392±3,2	14	76±1,9
Флегмонозная	I	10	4,8±0,05	10	42±2,1	8	346±4,0	8	118±2,7
	II	10	3,0±0,09	10	38±1,9	8	360±3,1	8	92±2,4
	III	10	2,4±0,09	10	24±1,8	8	387±4,2	7	78±2,6

Примечание.*— показатели не обнаруживают существенных различий от группы здоровых лиц.

Таблица 3. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы организма у больных ангиной в зависимости от степени тяжести заболевания

Исследуемые показатели	Период болезни	Формы болезни											
		легкая				средней тяжести				тяжелая			
		<i>n</i>	$X \pm m$	<i>p</i>	<i>p</i> ₁	<i>n</i>	$X \pm m$	<i>p</i>	<i>p</i> ₁	<i>n</i>	$X \pm m$	<i>p</i>	<i>p</i> ₁
МДА, мкмоль/л	Здоровые	62	1,5±0,04	—	—	62	1,5±0,04	—	—	62	1,5±0,04	—	—
	I	19	1,9±0,02	<0,001	<0,001	33	3,7±0,05	<0,001	<0,001	22	4,5±0,05	<0,001	<0,001
	II	14	1,6±0,03	<0,001	<0,001	30	2,7±0,06	<0,001	<0,001	22	2,9±0,07	<0,001	<0,05
	III	12	1,5±0,02	>0,05	<0,05	31	1,8±0,05	<0,001	<0,001	20	2,0±0,08	<0,001	<0,05
Спонтанный НСТ-тест, усл. ед.	Здоровые	50	13,0±0,6	—	—	50	13±0,6	—	—	50	13±0,6	—	—
	I	19	17±0,6	<0,001	<0,001	33	30±1,4	<0,001	<0,001	22	40±2,1	<0,001	<0,001
	II	14	15±0,5	<0,001	<0,001	30	27±1,2	<0,001	<0,001	22	31±2,0	<0,001	>0,05
	III	12	14±0,6	>0,05	<0,05	31	18±1,1	<0,05	<0,05	20	20±2,1	<0,001	>0,05
ЦП, мг/л	Здоровые	56	408±1,6	—	—	56	408±1,6	—	—	56	408±1,6	—	—
	I	14	380±2,5	<0,001	<0,001	26	363±3,2	<0,001	<0,001	16	352±3,9	<0,001	<0,05
	II	13	392±3,1	<0,001	<0,001	23	377±3,0	<0,001	<0,001	16	366±4,0	<0,001	<0,05
	III	10	406±3,3	>0,05	<0,001	19	390±3,4	<0,001	<0,001	16	384±3,6	<0,001	>0,05
Каталаза, моль/л в мин	Здоровые	44	65±3,3	—	—	44	65±3,3	—	—	44	65±3,3	—	—
	I	12	74±3,1	<0,001	<0,001	20	104±2,6	<0,001	<0,001	14	115±3,2	<0,001	<0,05
	II	10	70±3,3	>0,05	<0,001	20	87±2,5	<0,001	<0,001	14	92±3,1	<0,001	>0,05
	III	8	66±4,1	>0,05	>0,05	19	72±2,1	>0,05	>0,05	14	76±3,0	<0,05	>0,05

Примечание. *p* — достоверность различий к группе здоровых; *p*₁ — достоверность различий к среднетяжелой форме заболевания.

вотных, причем наибольшие количества фермента обнаружены в эритроцитах, печени и почках. Функцией этого фермента является предотвращение накопления перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Определение активности каталазы основано на определении скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси, в которую вносят биологический материал, содержащий фермент [10].

Изучение активности каталазы эритроцитов выявило, что на высоте острого процесса, т.е. в период разгара заболевания, имеет место значительное повышение активности каталазы эритроцитов. В периоде угасания клинических симптомов параллельно с улучшением общего состояния и клинико-лабораторных показателей прослеживалось постепенное снижение активности каталазы с возвращением к норме в периоде ранней реконвалесценции (см. табл. 1—3). При этом активность каталазы зависела от степени тяжести и наличия сопутствующих заболеваний. Достоверно более высокие значения активности каталазы наблюдались у больных с тяжелыми формами заболевания, а также при наличии сопутствующих заболеваний.

Комплексная терапия больных ангиной с применением противовоспалительного, иммуномодулирующего и антиоксидантного препарата тамерит показала положительное влияние на клинико-лабораторные показатели. Происходило более быстрое по сравнению с группой больных, не получавших препарат, купирование общеток-

сического синдрома на высоте гнойно-воспалительного процесса в миндалинах при фолликулярной и лакунарной ангине, снижение риска развития осложнений, сокращение сроков пребывания больных в стационаре. Указанное положительное влияние тамерита на больных ангиной подтверждается более быстрой динамикой нормализации компонентов прооксидантной системы организма. В результате клинических наблюдений отмечено сокращение продолжительности интоксикационного синдрома, лихорадки, воспалительных изменений в глотке, на миндалинах, сокращение продолжительности пребывания в стационаре.

Проведенное исследование выявило выраженные сдвиги в свободнорадикальном статусе организма у больных бактериальной ангиной, носящие односторонний характер. Отмечено существенное усиление прооксидантных и угнетение антиоксидантных компонентов, степень которых зависела от клинической формы, стадии болезни, тяжести и характера течения, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Выводы

1. У больных ангиной выявлено повышение уровня прооксидантных компонентов свободнорадикального окисления: малонового диальдегида в плазме крови и спонтанного НСТ-теста лейкоцитов с максимальным значением в периоде разгара болезни и со снижением ис-

следуемых показателей в сторону нормализации в периоде реконвалесценции.

2. Изучение антиоксидантных компонентов в процессе заболевания ангиной обнаружило дисбаланс в изменении этих показателей, т.е. угнетение содержания церулоплазмينا плазмы крови в ответ на повышение активности каталазы эритроцитов.

3. Степень и длительность изменений показателей прооксидантной и антиоксидантной систем при бактериальной ангине зависели от стадии и степени тяжести па-

тологического процесса, клинических форм заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, а также полноты выздоровления.

4. Комплексная терапия больных ангиной с использованием противовоспалительного, иммуномодулирующего и антиоксидантного препарата тамерит в дозе 100 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5–8 дней приводит к более быстрой нормализации клинико-лабораторных показателей и сокращению сроков лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Т.В., Николаенко С.Л., Лиознов Д.А. Клинико-лабораторная диагностика ангины. *Вестн РАМН* 1999;7:23–24.
2. Владимиров Ю.А. *Вестн РАМН* 1998;7:43–57.
3. Волчегорский И.А., Широков В.Р., Васильев Ю.А. Клинико-лабораторная диагностика ангины. *Вестн РАМН* 2002;1:45–47.
4. Данилюк И.Г., Коган А.А., Болевич С. Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов. Сб. науч. трудов. М 1993;56–61.
5. Добротина И.Ф., Рутницкая А.Ю., Кузьмина Е.И. Иммунология 1998;5:49–50.
6. Дубинская Е.Е. *Биохимия* 1993;58:2:218–273.
7. Камышиников В.С. Справочник по клинике и биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. Минск 2000.
8. Ляшенко Ю.И. Ангина. Л 1985.
9. Ляшенко Ю.И. Ангина. Руководство по инф. болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина. Изд. 3-е. М 2003;148–155.
10. Карпищенко А.И. (ред). Медицинские лабораторные технологии. СПб 1999;2:27.
11. Нагоев Б.С. Лаб дело 1983;8:7–11.
12. Нагоев Б.С., Абидов М.Т., Понежева Ж.Б. Хронические вирусные гепатиты: иммунопатогенетические и клинико-диагностические аспекты. Майкоп 2004.
13. Покровский В.И., Малеев В.В. Эпидемиол и инфекц бол 1999;2:17–23.
14. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. и др. Инфекционные болезни: стрептококковые инфекции. М 2004;430–443.
15. Stuart I., Gordon P.A., Lee T.R. *Histochem J* 1975;7:5:471–487.
16. Ushiyama M., Michara M. *Analut Biochem* 1978;86:1:271–278.

Комплекс мер по профилактике осложненного течения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов

Н.В. ПОЛУНИНА, А.И. КРЮКОВ, Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ, И.А. ВОЛОШИНА

A system of measures for the prevention of complications of pyo-inflammatory diseases of ENT organs

N.V. POLUNINA, A.I. KRYUKOV, N.L. KUNELSKAYA, I.A. VOLOSHINA

Московский научно-практический центр оториноларингологии (дир. — проф. А.И. Крюков) Департамента здравоохранения Москвы

Несмотря на большие достижения в области диагностических методов исследования и значительное расширение арсенала антибактериальных и противовоспалительных препаратов, одной из основных причин летальности в оториноларингологии до настоящего времени продолжают оставаться осложнения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. На первом месте (26%) в структуре смертности больных оториноларингологического профиля стоят отогенные внутричерепные осложнения [1, 7, 9, 10]. Риногенные внутричерепные осложнения также встречаются нередко — в 15% случаев [2, 8]. К другим распространенным причинам смертности больных ЛОР-профиля относятся флегмоны в области лица и шеи — 6% случаев [5, 11].

Причины, способствующие развитию рецидивов и осложнений гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, многообразны: вирусная и бактериальная инфекция, устойчивая к антимикробным средствам, особенности реактивности организма, наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение воспалительного процесса [3]. С другой стороны, некоторые авторы считают, что осложнения и рецидивы гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов возникают вследствие организационных, диагностических и тактических ошибок врачей на первичном этапе оказания лечебной помощи при острых и хронических воспалительных процессах. Именно здесь упускаются сроки своевременной госпитализации больного и хирургической санации очага инфекции [4]. Понятие «качество медицинской помощи» принадлежит к числу основных в здравоохранении, так как качество работы системы здравоохранения во многом определяет уровень здоровья и жизни населения. В настоящее время во всех развитых странах большое значение придается созданию действенных механизмов обеспечения квалифицированной медицинской помощи [6]. Оказание качественной и эффективной медицинской помощи также является одним из наиболее актуальных вопросов отечественного здравоохранения. Таким образом, сегодня назрела необходимость проведения анализа причин летальности пациентов с осложненным течением гнойно-воспалительной патологии уха и верхних дыхательных путей.

С целью выработки механизмов улучшения качества оказываемой специализированной медицинской помощи

пациентам с осложненными гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, повлекшими летальный исход, нами проанализированы медицинские карты умерших в 3 многокочечных многопрофильных стационарах Москвы (ГКБ №67, ГКБ №1 и больница им. С.П. Боткина) за период 1993—2003 гг.

Изучены 196 историй болезни умерших, лиц мужского пола 115 (59,0%), женского — 81 (41,0%). Необходимо отметить, что наибольшая смертность имела место в возрастной категории лиц от 61 года и старше (т.е. среди пациентов пожилого и старческого возраста) — 78 (39,8%), на втором месте — лица в возрасте от 41 года до 50 лет — 44 (22,4%).

Все учтенные медицинские карты лиц, умерших от осложненных гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, были распределены в 3 группы: риногенные внутричерепные осложнения (РВО) — 63 (32,1%) случая; отогенные внутричерепные осложнения (ОВО) — 104 (53,1%); фаринго- и ларингогенные флегмоны шеи (ФШ) — 29 (14,8%). Наиболее частыми ото- и риногенными внутричерепными осложнениями, повлекшими летальный исход, были менингит и гнойный менингоэнцефалит.

Анализ сроков обращения больных за медицинской помощью выявил позднюю обращаемость (от 7 дней и выше) в подавляющем большинстве случаев (140 пациентов, 71,4%). По-видимому, это связано с низкой медицинской грамотностью населения (отдается предпочтение самолечению), а подчас — с отсутствием специалистов в районных поликлиниках. Из-за навязывания и разрекламированности многих фармацевтических препаратов большинство людей применяют их самостоятельно, без рекомендаций врача, часто — по совету фармацевта и порой без соответствующих показаний. Кроме того, необходимо учитывать современные социальные проблемы: больные продолжают активно работать, не обращаясь за квалифицированной медицинской помощью, так как нетрудоспособность может отразиться на их финансовом благополучии вплоть до потери работы. Плохая организация или отсутствие профилактических осмотров и диспансерного наблюдения на предприятиях ведет к хронизации заболеваний, возникновению осложнений. Даже в тех случаях, когда больные обращаются в поликлинику, они зачастую не проходят полный курс лечения и обследования: при первых признаках улучшения своего состояния они возвращаются на рабочие места.

Вследствие этого больные попадают в стационар в тяжелом состоянии с уже развившимися осложнениями.

© Коллектив авторов, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 41—43

Время, благоприятное для излечения, к этому моменту упущено и, несмотря на оказание квалифицированной стационарной помощи, неблагоприятный исход заболевания зачастую уже предрешен.

Изучение медицинских карт умерших в результате осложненных гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов показало, что у всех больных имел место ряд дефектов как в оказании им качественной медицинской помощи, так и в ведении медицинской документации (см. таблицу). Всего нами было выявлено 577 различного рода дефектов, т.е. в среднем на каждого больного приходится по 3 дефекта.

Часто встречающиеся дефекты оказания медицинской помощи, как правило, приводят к расхождению заключительного клинического диагноза с патологоанатомическим. При проведении анализа нами выявлено 44 случая, что составило 21,4%. Расхождение 1-й категории имело место в 1 (0,5%) случае, 2-й категории — 22 (11,2%).

Для проведения правильного лечения больному необходимо поставить диагноз основного заболевания; выявить осложнения и сопутствующую патологию, влияющую на течение и исход болезни. Наиболее часто имело место недообследование больного — 123 (21,3%) случая, что связано с крайне тяжелым состоянием больного при поступлении и невозможностью по этой причине провести дополнительные методы исследования. Короткий срок пребывания больного в стационаре также не позволил выполнить ряд необходимых исследований. Кроме этого, зачастую отсутствовали необходимые консультации различных специалистов, а имеющиеся заключения консультантов неверно интерпретировались. Нами отмечены

и случаи недоучета анамнестических данных больного. Это говорит о том, что в этих случаях врачи либо обладали недостаточным уровнем знаний, что не позволяло им назначать консультацию того или иного специалиста, либо имело место невнимание и небрежность в работе врачей.

Некоторые недостатки в организации работы стационара также не могут способствовать улучшению качества обследования пациента: 1) нехватка дежурных врачей — один врач на несколько отделений; 2) нехватка среднего медицинского персонала, лаборантов; 3) наличие нескольких корпусов в больнице. Все это удлиняет время проводимых диагностических мероприятий. Нами выявлено всего 11 (1,9%) недостатков в организации работы стационара: позднее проведение дополнительных методов исследования, что связано с перенагрузкой отдельных видов исследования; иногда — наличие предварительной записи (очереди) для проведения экстренных исследований; некачественное проведение дополнительных методов исследования; отсутствие (или нехватка) узких специалистов в стационаре.

Огромную роль для благоприятного исхода осложнений, возникших в результате гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, играет своевременное и полноценное проведение санации очагов инфекции. Однако, как показал наш анализ, отсутствие необходимых манипуляций или операций имело место у 24 (4,2%) больных, неправильный выбор и проведение манипуляции (операции) — у 32 (5,6%), поздний срок выполнения операции — у 82 (14,2%), ятрогенные осложнения — у 48 (8,3%).

В то же время своевременность и адекватность хирургического лечения (санация очага инфекции) не является

Дефекты оказания медицинской помощи и ведения медицинской документации умерших в результате осложненной гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов (n=577)

Недостатки	Число больных	
	абс.	%
Недостатки в ведении медицинской документации: 89 (15,4%)		
Ошибки в формулировке заключительного клинического диагноза	67	11,6
Записи в истории болезни не понятны из-за плохого почерка	22	3,8
Недостатки организации работы стационара: 11 (1,9%)		
Позднее проведение дополнительных методов исследования	1	0,2
Некачественное проведение дополнительных методов исследования	5	0,8
Отсутствие (или нехватка) узких специалистов в стационаре	4	0,7
Отсутствие результатов исследований при переводе больного в другой стационар	1	0,2
Недостатки диагностики: 150 (25,9%)		
Неполное обследование больных	123	21,3
Недоучет анамнестических данных	4	0,7
Отсутствие соответствующих консультаций, недооценка (или переоценка) заключений консультантов	23	3,9
Недостатки лечения: 327 (56,7%)		
Неадекватная антибактериальная терапия	141	24,4
Отсутствие необходимой манипуляции (операции)	24	4,2
Неправильный выбор и проведение манипуляции (операции)	32	5,6
Поздний срок выполнения операции	82	14,2
Ятрогенные осложнения	48	8,3
Всего	577	100

залогом выздоровления больного: важную роль в благоприятном исходе заболевания играет фармакотерапия и, в частности, адекватная антибактериальная терапия, т.е. использование противомикробных препаратов с учетом предполагаемых или подтвержденных микробиологическим исследованием возбудителей воспалительного процесса, фармакодинамики и фармакокинетики конкретного препарата в дозе, необходимой для каждого конкретного заболевания, с учетом особенностей физиологии пациента. В 141 (24,4%) случае имело место проведение неадекватной антибактериальной терапии (неправильная дозировка без учета степени тяжести процесса, использование препаратов недостаточно широкого спектра действия без учета результатов микробиологического исследования и т.д.).

Исходя из вышеизложенного, можно предложить следующий комплекс мер профилактики осложненного течения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, приводящих к летальному исходу:

- 1) повышение медицинской грамотности населения;
- 2) организация профилактических осмотров, активизация диспансерного наблюдения и при необходимости своевременная госпитализация больных с хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов;

3) своевременная санация хронических очагов инфекции;

4) адекватная коррекция и своевременное лечение сопутствующей патологии;

5) своевременное определение показаний для проведения и выполнения дорогостоящих дополнительных методов исследования (компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс);

6) работа по улучшению организации медицинской службы;

7) повышение уровня квалификации врачей;

8) введение должности клинического фармаколога в штатную структуру лечебного учреждения.

В заключение следует отметить, что подробное изучение медицинских карт лиц, умерших от осложненных гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов в многокочных многопрофильных специализированных стационарах крупного промышленного города, позволило выявить и проанализировать некоторые масштабные проблемы организационного характера. Полученные результаты, на наш взгляд, могут способствовать выработке действенных механизмов для обеспечения и улучшения качества оказываемой специализированной медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронкин В.Ф., Авророва О.П. Вестн оторинолар 1991;5:39—41.
2. Качков И.А., Филимонов Б.А. Consilium Medicum 2000;2:8:347—350.
3. Кузнецов В.С., Абдулхамидов Х., Курбанов С. и др. Вестн оторинолар 1994;3:23—24.
4. Крюков А.И., Жуховицкий В.Г. Вестн оторинолар 2004;1:3—4.
5. Погосов В.С., Мирошниченко Н.А., Гунчиков М.В. Вестн оторинолар 1996;5: 43—45.
6. Талалаев В.Н. Врачебные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи в оториноларингологии (медико-правовой аспект проблемы): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2005;7.
7. Чумаков Ф.И., Селин В.Н., Голубовский Г.А. Новости оторинолар и логопатол 2002;4:48—50.
8. Ali A., Kurien M., Mathews S.S., Mathew J. Singapore Med J 2005;46:10:540—544.
9. Chotmongkol V., Sangsaard S. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992;23:3:510—513.
10. Kangsanarak J., Navacharoen N., Fooanant S., Ruckphaopunt K. Am J Otol 1995;16:1:104—109.
11. Kuczkowski J., Mikaszewski B., Ozdzinski W., Bobek-Billewicz B. Acta Otorhinolaryngol Belg 1996;50:1:51—55.

Новые возможности лечения стеноза гортани и трахеи после резекции органа и ларингэктомии по поводу распространенного рака гортани и гортаноглотки

А.Г. КОЖАНОВ, А.М. СДВИЖКОВ, В.В. СОКОЛОВ, Г.В. ЕЛИСЕЕНКОВ

New possibilities for the treatment of pharyngeal and tracheal stenoses following resection of an organ and laryngectomy in patients with disseminated laryngeal and laryngopharyngeal cancer

L.G. KOZHANOV, A.M. SDVIZHKOV, V.B. SOKOLOV, G.V. ELISEENKOV

Онкологический клинический диспансер №1 (гл. врач — проф. А.М. Сдвижков) Департамента здравоохранения Москвы

Представлен опыт лечения 174 больных со стенозом оперированной гортани и трахеи, выявленным в разные сроки после операций. Применялись консервативные, хирургические и эндоскопические способы лечения. Установлено, что применение новых технологий в коррекции стеноза оперированной гортани и трахеи с использованием эндоскопической техники и физических методов значительно расширяет возможности малоинвазивных методов лечения.

Ключевые слова: стеноз гортани, стеноз трахеи, хирургическое лечение, эндоскопические вмешательства.

Results of the treatment of 174 patients with stenosis of larynx and trachea by conservative, surgical, and endoscopic methods at different periods after operation indicate that application of novel endoscopic and physical techniques substantially extends possibilities for the low-invasive correction of postoperative laryngeal and tracheal stenoses.

Key words: laryngeal stenosis, tracheal stenosis, surgical treatment, endoscopic intervention.

В настоящее время злокачественные новообразования занимают 3-е место среди причин смертности населения России (12,5%), уступая лишь сердечно-сосудистой патологии (56,1%) и травматизму (14,6%) [1, 2]. Рак гортани занимает 7-е место среди злокачественных опухолей и чаще встречается у мужчин [3]. Среди поражений верхних дыхательных путей злокачественными новообразованиями рак гортани занимает 1-е место — на его долю приходится 40—70% [4]. В структуре заболеваемости мужского населения России рак гортани занимает 11-е место (3,1%) [5]. Несмотря на широкие диагностические возможности, у 60—70% больных рак гортани диагностируют в III и IV стадиях [6].

При лечении больных раком гортани I—II стадий применяют хирургический и лучевой методы. При начальных стадиях рака гортани, возможно, применение только лучевой терапии, особенно при экзофитном росте опухоли. При III стадии опухолевого процесса предпочтение отдается комбинированному методу лечения, за исключением случаев высокой радиочувствительности опухоли. Применение лучевой терапии в качестве самостоятельного метода лечения позволяет добиться излечения при I—II стадиях у 70—80% больных, а при III стадии — у 45—52% [7—9].

У подавляющего большинства больных при местнораспространенных опухолях в III и IV стадиях применяется комбинированное лечение с выполнением ларингэктомии.

Перспективы физической и, что более важно, социальной дезадаптации вследствие потери голоса ведут за-

частую к нежелательной реакции пациентов на операцию в объеме ларингэктомии и в ряде случаев к отказу от хирургического лечения.

Из-за особенностей анатомического строения гортани и важности ее жизненных и социальных функций вопрос о выполнении органосохраняющих хирургических вмешательств при лечении рака этого органа особенно актуален.

В последнее время расширение возможностей современных методов диагностики, разработка новых модификаций функционально-щадящих операций, сочетающих принципы онкологического радикализма и максимально возможного сохранения функций органа, привело к увеличению удельного веса органосохраняющих операций. У ряда больных возможно выполнение резекции органа при III и IV стадиях заболевания.

Одной из серьезных проблем лечения распространенного рака гортани и гортаноглотки после выполнения радикальных оперативных вмешательств является сужение оперированной гортани, трахеостомы и трахеи как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Это связано с естественной реакцией организма на хирургическую агрессию — рубцеванием, а также спецификой, обусловленной своеобразием анатомо-функциональных особенностей данной области. Как правило, заживление ран в области трахеи имеет свои закономерности, обусловленные анатомо-физиологическими особенностями данной зоны, которая находится в месте постоянного механического воздействия (движение, смена трахеотомической трубки и т.д.), вследствие чего рубцевание данной области идет по законам концентрического фиброобразования.

Кроме того, длительное канюленосительство после обширных резекций гортани и ларингэктомии приводит к более или менее выраженному образованию грануляций.

После местного разрушения мерцательного эпителия и бокаловидных клеток слизистой оболочки трахеи, происходящего вследствие травматизации трахеотомической трубкой слизистой оболочки трахеи, начинается образование корок, при повторной травматизации данной области и отрыве корок возникает гранулирование, а в дальнейшем при постоянном процессе — рубцевание и развитие стеноза [11]. В результате происходит нарушение дыхательной функции, и при выполнении трахеопищеводного шунтирования с эндопротезированием с целью реабилитации голосовой функции, нарушение процесса образования псевдоголоса.

Обширные резекции по поводу распространенного рака сопровождаются утратой 40—60% внутренних и опорных структур гортани. Это зачастую приводит к нарушению голосовой, разделительной и дыхательной функций гортани, реабилитация которых представляет собой достаточно серьезную проблему. Многие пациенты, избавившись в результате комбинированного лечения от основного заболевания, нуждаются в послеоперационной коррекции частично или полностью нарушенной дыхательной функции. Основной жалобой пациентов все чаще становится инспираторная одышка, как правило, связанная с рубцовым сужением трахеостомы, трахеи или оперированной гортани (после органосохраняющих вмешательств). По данным литературы [12], стеноз гортани и трахеи после резекции органа отмечается в 22—57% случаев.

Независимо от причины, вызвавшей стеноз гортани, клиническая картина его однотипна, в ней на 1-е место выступает инспираторная одышка.

Нами разработана классификация стенозов гортани и трахеи. По генезу стенозы подразделяются на: воспалительные (отек, грануляции); рубцовые; смешанные (сочетание воспалительных изменений и рубцового процесса), инспираторные вследствие трахеомалиции; опухолевые (рецидив).

По протяженности: 1—3 мм, 4—6 мм, 7—15 мм, более 15 мм.

По локализации: в оперированной гортани (вестибулярный, голосовой, подголосовой отделы, все отделы гортани), начальный отдел трахеи.

В трахее стенозирование может быть на уровне верхнего или нижнего края трахеотомической трубки, протяженный стеноз трахеи за счет трахеомалиции (рис. 1).

Лечение стеноза гортани и трахеи — сложнейшая задача для практического врача; традиционные методы не всегда позволяют добиться удовлетворительного результата. Выбор метода лечения в первую очередь определяется его причиной, локализацией и протяженностью.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация методов лечения стенозов гортани и трахеи.

Наш опыт основан на наблюдении и лечении 174 больных со стенозом гортани и трахеи, развившимся после резекции и ларингэктомии. Используются различные методы устранения стеноза оперированной гортани и трахеи. Реконструктивно-пластические операции выполнены у 97 больных, эндоскопическое лечение проведено 57 больным, бужирование трахеи оказалось достаточным у 20 человек.

Наряду с инвазивными вмешательствами проводилось консервативное лечение, которое включало медикаментозную коррекцию патологического состояния слизистой оболочки трахеи и оперированной гортани за счет применения противовоспалительных, противоотечных и гипосенсибилизирующих препаратов.

Различные варианты иссечения рубцовой ткани в гортани либо резекции стенозированного участка подголосовой полости и трахеи с формированием просвета на эндопротезе схематично представлены на рис. 2 и 3. Особенностью хирургического вмешательства во всех случаях явилось щадящее отношение к тканям гортани и трахеи, стремление максимально сохранить хрящевую основу органа.

Среди 97 больных, которым выполнялись хирургические вмешательства, 59 (60,9%) пациентам выполнено пластическое расширение отверстия трахеостомы, 26 (26,8%) больным — фронтолатеральная резекция гортани с иссечением рубцовых тканей и формированием просвета органа на эндопротезе; иссечение рубцовых тканей гортани с оформлением ларингостомы и формированием просвета органа на Т-образной трубке произведено 8 (8,2%) больным; резекция трахеи — 4 (4,1%) пациентам.

В результате выполненных вмешательств полного восстановления просвета гортани и трахеи удалось добиться у 88,3% больных, рестенозирование просвета органа в сроки от 2 мес до 1,5—2 лет отмечено у 12,7%.

Световолоконная гибкая эндоскопическая техника последнего поколения, а также усовершенствованная лазерная аппаратура значительно расширили возможности лечения стеноза оперированной гортани и трахеи. Для ликвидации воспаления после хирургического лечения применяли эндоскопическую низкоэнергетическую лазерную терапию в желтом, красном и ближнем инфракрасном диапазоне длины волны (633, 511, 570, 890).

Эндоскопическое лечение с использованием хирургических лазеров проведено 57 (32,7%) больным: у 46 — после резекции органа (38 фронтолатеральных, 8 горизон-

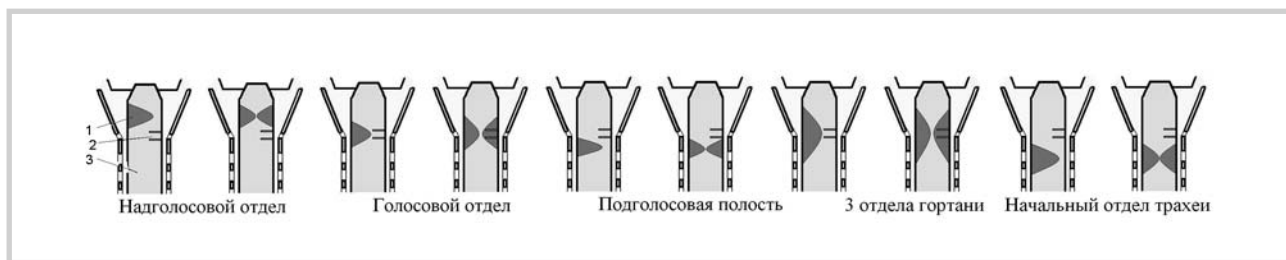


Рис. 1. Уровни стенозирования гортани и трахеи.

1 — участок стенозирования, 2 — голосовая щель; 3 — подголосовое пространство и трахея.

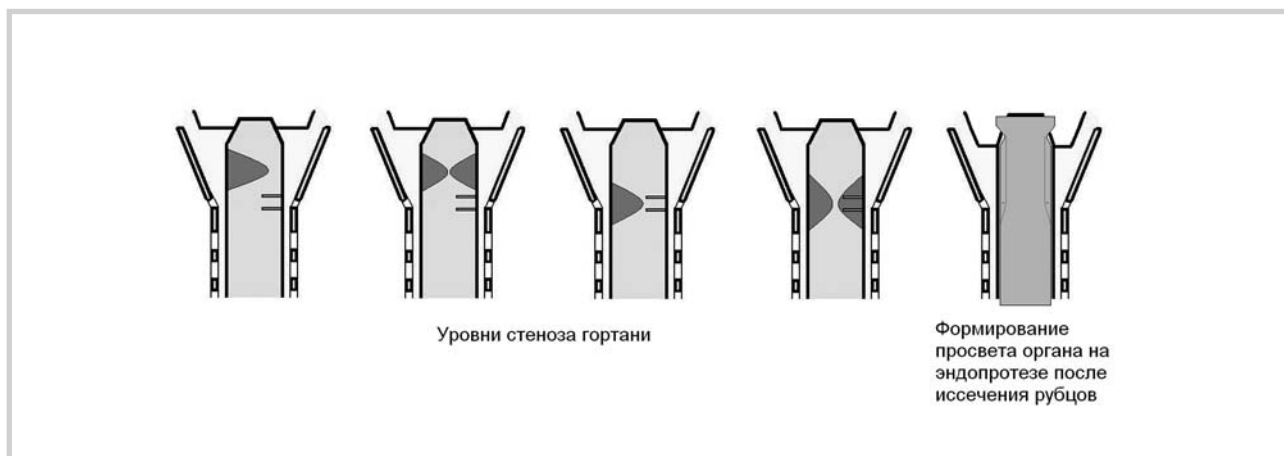


Рис. 2. Иссечение рубцовой ткани в гортани с формированием просвета на эндопротезе.

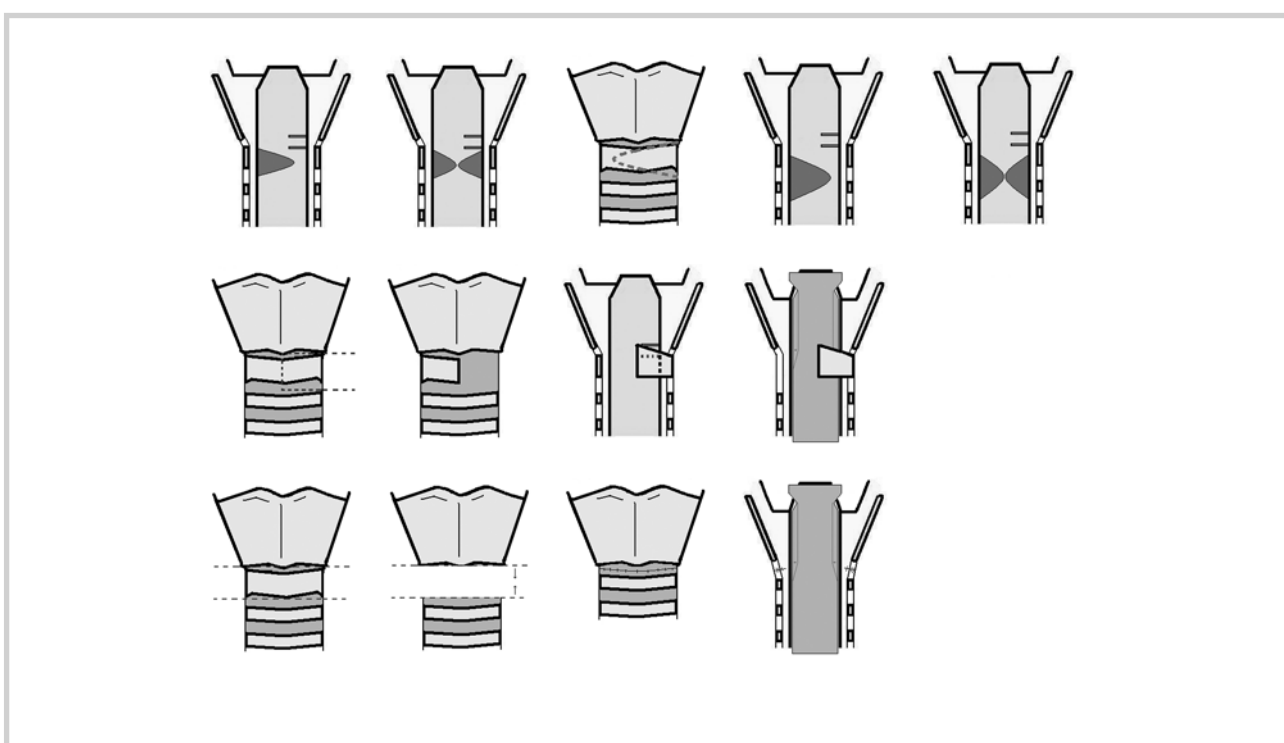


Рис. 3. Резекция стенозированного участка подголосовой полости и трахеи с формированием просвета на эндопротезе.

тальных резекций), у 11 стеноз трахеи установлен после ларингэктомии. Основные манипуляции проводили либо под местной анестезией — у 48 (84,2%) больных, либо под наркозом — у 9 (15,8%). Поднаркозные операции выполняли с использованием высокочастотной вентиляции легких. При выявлении грануляций и фиброзной ткани в трахее и гортани использовали аргоно-плазменную коагуляцию (высокочастотный электрохирургический аппарат с аргоно-плазменной коагуляцией — APC 300 фирмы ERBE (Германия), высокочастотный электрохирургический аппарат UES-10 или PSD-60 фирмы «Olympus» (Япония)). Непосредственный подвод лазерного излучения, потока плазмы к зоне рубцового стеноза осуществляли с помощью гибкого эндоскопа (бронховидеоскопы фирмы «Olympus» — BF 1T160, BF 1T180 EVIS EXERA I—II

(Япония), бронхофиброскоп BF-1T 40 фирмы «Olympus» (Япония), ригидный дыхательный бронхоскоп фирмы «Karl Storz» (Германия) с использованием кварцевых световодов (400 мс), диатермических зондов для аргоно-плазменной коагуляции).

При рубцовых стенозах гортани применяли ИАГ — неодимовый лазер (Nd:YAG-лазерная медицинская установка 1,064 нм UNILAS ML 60 фирмы «Limmer MT GmbH» (Германия)), позволяющий выполнять рассечение или выпаривание рубцов. У ряда больных после иссечения рубцов в просвет гортани устанавливались временные силиконовые гортанные, трахеальные и бронхиальные стенты (стент Дюмона фирмы «Novatech» (Франция), аналоги стента Дюмона и Т-образный стент ЗАО «Медсил» (Россия)).

Полное восстановление просвета гортани с использованием эндоскопических методов у больных со стенозом после резекции гортани отмечено у 22 (48,9%) человек, частичное — у 24 (52,1%). Деканюлированы 40 (86,9%) пациентов, не удалось деканюлировать 17 (13,1%) в связи с рестенозированием в ранние сроки — от 1 до 6 мес. Успешная реканализация трахеи после ларингэктомии достигнута у всех 11 (100%) больных, однако у 2 (18%) отмечено рестенозирование в сроки от 1,5 до 2 лет после вмешательства. Всем больным с рестенозированием после эндоскопических вмешательств впоследствии выполнено хирургическое дестенозирование.

Выводы

Ведущей причиной, препятствующей реабилитации больных раком гортани и гортаноглотки, является стенозирование просвета гортани и трахеи. Комплексный подход к лечению стеноза оперированной гортани и трахеи позволил достаточно успешно восстановить просвет органов и, как следствие, добиться реабилитации дыхательной и голосовой функций.

Применение эндоскопической техники, лазера и аргоно-плазменной коагуляции значительно расширяет возможности лечения послеоперационного стеноза гортани и трахеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванов О.А.* Всероссийский съезд онкологов, 6-й: Тезисы. М 2005;1:13.
2. *Эфендиев В.А.* Всероссийский съезд онкологов, 6-й: Тезисы. М 2005;1:49.
3. *Чиссов В.И., Дарьялова С.Л.* Избранные лекции по клинической онкологии. М 2000;76, 225.
4. *Светицкий П.В., Волкова В.П.* Всероссийский съезд онкологов, 6-й: Тезисы. М 2005;1:81.
5. *Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П., Харченко Н.В.* Всероссийский съезд онкологов, 6-й: Тезисы. М 2005;1:33.
6. *Ольшанский В.О. и др.* Вестн оторинолар 1995;4:8—10.
7. *Пачес А.И.* Злокачественные опухоли рта, глотки, гортани. М 1998;303.
8. *Ольшанский В.О. и др.* Функционально-сохранные операции у больных с распространенными формами рака гортани. Диагностика и лечение злокачественных опухолей головы и шеи: Сб. трудов МНИОИ им. П.А. Герцена. М 1987;64—69.
9. *Трапезников Н.Н.* Справочник по онкологии. М 1996;624.
10. *Светлаков М.И.* Раковые опухоли гортани. М 1964;310.
11. *Соколов В.В., Кожанов Л.Г.* Сборник трудов МНИОИ им. П.А. Герцена. М 1991;81.

Комплексный подход к лечению сосудистых новообразований ушной раковины

М.С. ОЛЬШАНСКИЙ, Н.Г. КОРОТКИХ, А.С. ШЕРБИНИН, И.В. СТЕПАНОВ

Combined treatment of auricular vascular neoplasms

M.S. OLSHANSKY, N.G. KOROTKIKH, A.S. SHCHERBININ, I.V. STEPANOV

Кафедра хирургии Института последипломного медицинского образования №2 (зав.— проф. В.Н. Эктов), кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (зав.— проф. Н.Г. Коротких) Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Представлено описание двух клинических случаев комплексного лечения сосудистых образований (артериовенозная мальформация и гемангиома) ушной раковины. В качестве первого этапа была выполнена эндоваскулярная микроэмболизация задней ушной артерии с использованием поливинилалкоголя (PVA — 300, 500 мкм), а вторым этапом осуществлялось удаление опухоли хирургическим путем. Представленные наблюдения указывают на обоснованность комплексного подхода — эндоваскулярного и традиционного хирургического лечения данной патологии. Предоперационная эндоваскулярная микроэмболизация не только останавливает кровотечение из ангиодисплазии, но и вызывает уменьшение ее в размерах и отграничивает от здоровых тканей. Выполнение эмболизации задней ушной артерии возможно только после полной ангиографической оценки характера кровотока в ангиодисплазии и близрасположенных сосудах с применением методики суперселективной катетеризации и с использованием официальных эмболов.

Ключевые слова: ангиодисплазия, гемангиома ушной раковины, эндоваскулярная микроэмболизация.

Two cases of combined treatment of auricular vascular neoplasms (arteriovenous malformation and hemangioma) are presented. Their two-step management included endovascular microembolization of the posterior auricular artery with polyvinyl alcohol (PVA 300, 500 mcm) and surgical resection of the tumour. The results confirm the feasibility of combination of traditional and endovascular surgery for the treatment of this pathology. Preoperative endovascular microembolization not only arrests hemorrhage from angiodysplasia but also decreases its size and isolates it from healthy tissues. Embolization of the posterior auricular artery can be performed only after the comprehensive angiographic evaluation of the blood flow in angiodysplasia and the adjacent vessels using superselective catheterization and official emboli.

Key words: angiodysplasia, auricular hemangioma, endovascular embolization.

Лечение аномалий развития кровеносных сосудов и сосудистых новообразований лица и шеи представляет собой одну из наиболее сложных и трудно решаемых проблем. После опубликования в 1982 г. работы J. Mulliken и J. Glowacki [6], в которой были детально рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики этих образований, большинство авторов стали использовать наряду с термином «гемангиома» другой — «артериовенозная мальформация» (АВМ) [4, 7, 8]. В современных англоязычных изданиях встречается также термин «ангиодисплазия». Эти образования, располагаясь в области ушной раковины, помимо косметических проблем, вызывают тревогу из-за быстрого роста, прорастания в окружающие ткани, кровотечений, а также они могут приводить к снижению слуха. По частоте встречаемости ангиодисплазии головы и шеи занимают первое место. Второй по частоте локализацией АВМ является ушная раковина [1, 12]. Использование традиционного хирургического лечения при данной патологии почти всегда связано с высоким риском выраженной интраоперационной кровопотери. Прорастание АВМ и гемангиомы в глубь тканей обуславливает технические трудности во время операции и последую-

щего восстановительного лечения. Неудовлетворительный эстетический результат бывает вследствие ампутации ушной раковины [9, 12]. Часто после операции наблюдаются рецидивы заболевания.

В последние годы предпочтение отдают комбинированным методам диагностики и лечения АВМ [3, 5, 10, 11]. Широкое внедрение в клиническую практику метода селективной и суперселективной ангиографии, оснащение рентгенохирургических отделений современными цифровыми аппаратами, появление новых материалов для эндоваскулярной окклюзии сосудов, питающих гемангиому, позволяет не только значительно снизить интраоперационную кровопотерю, но и в большинстве случаев осуществить этапное радикальное лечение.

Обычно вначале выполняют эндоваскулярное вмешательство, затем — хирургическое [3, 11, 12]. Селективное и суперселективное эндоваскулярное вмешательство с использованием официальных микроэмболов, строго калиброванных по диаметру, позволяет выключать из кровотока патологически измененные ткани, оставляя при этом неизменным кровоток в магистральных сосудах [2, 9, 11]. Вместе с тем использование селективной микроэмболизации в качестве первого этапа комплексного лечения ангиодисплазий ушной раковины представляет собой достаточно редкое явление [5, 8, 9]. Поэтому мы сочли целесообразным ознакомить специалистов со своими наблюдениями.

За период с 2005 по 2007 г. в клинике кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии селективная эндоваскулярная микроэмболизация задней ушной артерии в сочетании с традиционным хирургическим лечением была успешно применена у 3 пациентов (2 больных с АВМ мальформациями и 1 — с капиллярной гемангиомой ушной раковины). При этом в одном наблюдении суперселективная эндоваскулярная окклюзия применялась как самостоятельный метод для остановки кровотечения, в двух других — с целью уменьшения объема опухоли перед ее удалением и для снижения интраоперационной кровопотери.

Сущность метода заключалась в следующем. В рентгеноперационной под местной анестезией 0,5% раствором новокаина производили пункцию правой общей бедренной артерии и устанавливали в нее интрадюр — оболочечный проводниковый катетер с гемостатическим клапаном. Все дальнейшие манипуляции производили с использованием специально моделируемых катетеров и проводников, которые проводили через интрадюр ретроградно потоку крови в дугу аорты и далее — в соответствующую сонную артерию. После выполнения ангиографии общей сонной артерии (ОСА), осуществляли селективную ангиографию наружной сонной артерии (НСА), а затем суперселективную катетеризацию афферентных ветвей АВМ или гемангиомы. Во всех случаях мы стремились выполнить суперселективную ангиографию задней ушной артерии.

Для получения диагностического изображения использовали режим цифровой субтракционной ангиографии (ДСА). Введение контраста осуществлялось вручную непосредственно в сосуд, питающий опухоль, или отдельные его ветви. Следует отметить, что даже при наличии явной ангиодисплазии, обнаруживаемой визуально, диагностировать ее ангиографически достаточно сложно. Вместе с тем важно выявить все особенности сосудистого рисунка, необходимые для принятия решения о возможности выполнения эндоваскулярного вмешательства.

Приводим следующие наблюдения.

Больная К., 44 лет, обратилась 10.04.07 в клинику с жалобами на массивное кровотечение из объемного образования левой ушной раковины. В области левого наружного слухового прохода, ближе к средней линии, определялось округлое, диаметром 4 см опухолевидное образование буро-коричневого цвета с ровной поверхностью, умеренно плотное и болезненное при пальпации (рис. 1, а, см. на цв. вклейке). Опухоль (капиллярная гемангиома) на широкой ножке полностью закрывала левый наружный слуховой проход. Слух был снижен незначительно. Во время осмотра возникло капиллярное кровотечение, которое удалось остановить длительным прижатием салфетки к месту кровотечения. Учитывая трудности мобилизации ножки опухоли в связи с частыми кровотечениями, а также снижением гемоглобина до 90 г/л, принято решение выполнить ангиографию и в качестве первого этапа комбинированного лечения осуществить эмболизацию задней ушной артерии.

Перед вмешательством на поверхности кожи в проекции опухоли была установлена рентгеноконтрастная метка. При выполнении селективной ангиографии ветвей НСА было отмечено заполнение сосудистого образования размером 32×27 мм, снабжавшегося кровью через конечные ветви левой задней ушной артерии (рис. 2, а, см. на цв. вклейке). Образование располагалось по верхнему

краю ушной раковины, а также в проекции наружного слухового прохода. Венозный отток был замедлен, внутри опухоли отмечалась задержка контраста (рис. 2, б, см. на цв. вклейке). Катетер установили в устье тонкой задней ушной артерии, отходящей перед затылочной артерией. При компрессионной пробе во время пальцевого пережатия снаружи левой затылочной артерии в ней отмечался реверсивный кровоток за счет контралатеральной затылочной артерии. При этом кровоток в левой задней ушной артерии усиливался. Было принято решение выполнить эмболизацию сосуда, снабжающего опухоль, поливинилалкоголем с размером частиц 500 мкм (PVA-500, «Cook», США). Использование более мелких частиц в данном случае могло привести к нецелевой эмболизации.

После медленного введения эмболизирующих частиц в разведении 1:20 в устье левой задней ушной артерии кровоток в артерии замедлился, а ветви, питающие ангиому, перестали контрастироваться. Патологический сосудистый рисунок отсутствовал и в артериальной и венозной фазах ангиограммы (рис. 2, в, см. на цв. вклейке). При промывании катетера физиологическим раствором отмечали побеление ушной раковины с четким отграничением сосудистой ножки опухоли, которая сморщилась. Кровотечение из опухоли полностью прекратилось.

Никаких жалоб, а также осложнений в течение 1-х суток после вмешательства не было. При осмотре через сутки отмечено уменьшение опухоли в размерах и ее сморщивание.

На 5-е сутки после эндоваскулярной селективной микроэмболизации сосудов, питающих гемангиому, было выполнено иссечение опухоли (рис. 1, б, см. на цв. вклейке). Операция прошла практически бескровно. Удалось легко мобилизовать опухоль и иссечь ее ножку (рис. 1, в, см. на цв. вклейке). Также удалось избежать кожной пластики. Рана зажила первичным натяжением. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии. При контрольных осмотрах через 2 нед и через 2 мес отмечен хороший эстетический результат лечения.

Другой иллюстрацией возможностей комплексного лечения АВМ наблюдение больной У., 27 лет, обратившейся в нашу клинику 23.04.07 с жалобами на сосудистое образование, деформирующее левую ушную раковину, с частыми кровотечениями из него при микротравмировании. На левой ушной раковине в проекции *fossa triangularis* определялось округлое образование размером 1,5×1,0×0,8 см, синюшного цвета, безболезненное, при пальпации — плотноэластичной консистенции, тесно спаянное с подлежащими тканями (рис. 3, а, см. на цв. вклейке). На момент осмотра кровотечения не определялось. Как и в первом случае, было принято решение об эмболизации задней ушной артерии.

После селективной ангиографии левой задней ушной артерии отмечено заполнение сосудистого образования, располагающегося по верхнему краю ушной раковины. Венозный отток из образования был замедлен, а внутри него отмечалась задержка контраста. В качестве эмболизирующего агента был выбран поливинилалкоголь с размером частиц 300 мкм. После микроэмболизации левой задней ушной артерии, выполненной аналогичным образом, был достигнут хороший ангиографический результат. Кровоток в артерии замедлился, а ветви, питающие АВМ, перестали контрастироваться. Патологический сосудистый рисунок отсутствовал во все фазы ангиограмм. Снаружи отмечено отграничение образования от здоро-

вой ткани. Никаких жалоб, а также осложнений в течение первых суток не было. При осмотре через сутки отмечено уменьшение АВМ в размерах.

Через 4 дня выполнено иссечение АВМ (рис. 3, б, в, см. на цв. вклейке). Операция также прошла практически бескровно. Рана зажила первичным натяжением. При контрольном осмотре через 1 мес отмечен хороший эстетический результат лечения.

Выводы

Селективная катетерная микроэмболизация задней ушной артерии способствует остановке кровотечения

из АВМ или гемангиомы ушной раковины, приводит к уменьшению объема патологического образования и отграничению его от здоровых тканей. Микроэмболизацию задней ушной артерии следует выполнять только после тщательной ангиографической оценки характера кровотока в патологическом образовании и близлежащих сосудах с применением техники селективной катетеризации и с использованием только официальных эмболов. Представленные наблюдения указывают на целесообразность комплексного подхода к лечению АВМ и гемангиом ушной раковины, заключающегося в этапном выполнении эндоваскулярного и последующего традиционного хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краковский Н.И., Таранович В.А. Гемангиомы. М 1974.
2. Рабкин И.Х., Матевосов А.Л., Готман Л.Н. Рентгено-эндоваскулярная хирургия. М 1987.
3. Ситников А.В. Врач 2002;5:25—26.
4. Дан В.Н., Шеголев А.И., Сапелкин С.В. Ангиол и сосуд хир 2006;12:4:28—33.
5. Коротких Н.Г. и др. Ангиол и сосуд хир 2007;13:4:74—76.
6. Mulliken J.B., Glowacki J. Plast Reconstr Surg 1982;69:3:412—422.
7. Jackson I.T. et al. Plast Reconstr Surg 1993;91:7:1216—1230.
8. Lobato R. et al. Cirulat Pediat 1997;10:3:119—121.
9. Pham R.M. et al. Laryngoscope 2001;111:8:1390—1394.
10. Nagy M., Brodsky L. Facial Plast Surg Clin North Am 2001;9:4:551—559.
11. Bapuraj J.R. et al. J Laryngol Otol 2002;116: 42—45.
12. Wu J.K. et al. Plast Reconstr Surg 2005;115:4:985—995.

Влияние краткосрочного применения лактосодержащего пробиотика на микрофлору глотки здоровых лиц

А.И. КРЮКОВ, В.К. ИЛЬИН, Л.П. ИСТРАНОВ, Н.В. КИРЮХИНА, Ю.А. МОРОЗОВА

Effect of short-term application of a lactate-containing probiotic on the pharyngeal microflora in healthy subjects

A.I. KRYUKOV, V.K. ILYIN, L.P. ISTRANOV, N.V. KIRYUKHINA, YU.A. MOROZOVA

Московский научно-практический центр оториноларингологии (дир. — проф. А.И. Крюков) Департамента здравоохранения Москвы; Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем (дир. — академик РАН А.И. Григорьев) РАН; Отдел коллагеновых препаратов и изделий НИЦ (зав. — канд. мед. наук Р.К. Абоянц) Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Изучалась суточная динамика микрофлоры глотки испытуемых без применения профилактических мер и с применением местной формы лактосодержащего пробиотика в течение 24-часовой моделируемой микрогравитации. Исследования показали, что краткосрочное применение местной формы лактосодержащего пробиотика (4 раза в течение суток) достоверно снижает титр условно-патогенной микрофлоры в глотке, а также может способствовать повышению содержания симбионтов глотки.

Ключевые слова: моделируемая микрогравитация, пробиотики, лактобациллы, фарингеальная микрофлора.

Daily dynamics of pharyngeal microflora was evaluated in the absence of preventive treatment and using a local lactate-producing probiotic preparation during 24 hour-long simulated microgravity. The study showed that the short-term application of the local lactate-producing probiotic (four times daily) significantly reduced titers of opportunistic pathogenic microflora and increased the amount of symbionts in the pharynx.

Key words: simulated microgravity, probiotics, lactobacilli, pharyngeal microflora.

Воспалительные заболевания глотки составляют около 30% всей патологии ЛОР-органов. На современном фармацевтическом рынке представлен значительный арсенал лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний глотки. В состав этих широко применяемых препаратов входят антисептические вещества, антибактериальные и антигрибковые субстанции, противовоспалительные и анестезирующие компоненты. Неуклонно растет интерес врачей и к иммунобиологическим препаратам, применяемым в качестве местной терапии заболеваний ротоглотки [1—4]. В частности, в настоящее время в литературе [5—7] появляются данные об эффективности применения пробиотиков — препаратов, созданных на основе живых микроорганизмов, в лечении патологии ЛОР-органов, в том числе и воспалительных заболеваний глотки.

Проведенные в Финляндии и Израиле мультицентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали, что курсовой пероральный прием лактосодержащих пробиотиков помогает повысить устойчивость организма к заболеваниям верхних дыхательных путей, сократить длительность респираторных инфекций, снизить потребность в антибиотикотерапии [8, 9].

Влияние пробиотических препаратов на макроорганизм изучается в космической и экстремальной медицине.

На современном этапе ведутся исследования применения пробиотиков для профилактики дисбиотических изменений у лиц, вынужденных в силу своей профессии подолгу находиться в измененных условиях обитания (космонавты, водолазы). Результаты данных исследований показали, что пробиотические средства на основе лактобацилл помогают безопасно и эффективно скорректировать доклинические сдвиги микрофлоры (в том числе и микрофлоры верхних дыхательных путей), развивающиеся в непривычных условиях обитания вследствие снижения колонизационной резистентности [10, 11]. В связи с этим представляется перспективным дальнейшее изучение влияния пробиотиков на микрофлору верхних дыхательных путей людей в измененной среде обитания, а также изучение возможности и целесообразности применения пробиотических препаратов для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Известно, что основными представителями нормального микробиоценоза ротоглотки являются стрептококки и лактобациллы [12, 13].

Оральные лактобациллы обеспечивают микробиологический баланс и поддерживают колонизационную резистентность слизистой оболочки ротоглотки. Данные последних исследований показывают, что некоторые штаммы лактобацилл, выделенных из фекалий, являются транзитными для желудочно-кишечного тракта и аутохтонными для полости рта [14]. Вместе с тем работы некоторых авторов демонстрируют потенциальную возможность колонизации ротоглотки кишечными пробиотическими штаммами лакто- и бифидобактерий, что может способствовать оптимизации микробиоценоза

© Коллектив авторов, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 51—53

вследствие вытеснения патогенной и условно-патогенной микрофлоры [15].

Таким образом, можно предположить, что именно лактосодержащие пробиотики являются наиболее актуальными в коррекции микробиоценоза такого биотопа, как ротоглотка.

Целью настоящего исследования являлось изучение изменения количественного и видового состава микрофлоры глотки у здоровых людей без применения и с профилактическим применением местной формы лактосодержащего пробиотического препарата в условиях 24-часовой моделируемой микрогравитации.

В исследовании принимали участие 10 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 34 лет. Каждый из добровольцев в течение 24 ч находился в условиях измененной среды обитания — моделируемой микрогравитации («сухой» иммерсии) — по 2 суточных цикла с интервалом в 5–10 дней. Метод «сухой» иммерсии применяется в космической медицине для моделирования физиологических эффектов невесомости.

Эксперимент «Иммерсия» проходил на базе отдела сенсорной физиологии и профилактики ГНЦ РФ ИМБП РАН.

В течение первого цикла 24-часовой иммерсии изучалась суточная динамика микрофлоры глотки испытуемых без профилактики. В течение второго цикла исследования испытуемые проводили аппликацию местного препарата «Лактобактерин, иммобилизованный на коллагене» на слизистую оболочку.

Препарат «Лактобактерин, иммобилизованный на коллагене» был создан совместно с Отделом коллагеновых препаратов и изделий НИЦ ММА им. И.М. Сеченова. Препарат представляет собой пластины ихтиокола (коллагена плавательных пузырей осетровых рыб) с содержанием жизнеспособных лактобацилл не менее 10^7 КОЕ на одну пластину. Взвесь бактериальных клеток лактобацилл иммобилизовалась на стерильном ихтиоколе путем лиофилизации. Основой для препарата послужил широко известный отечественный пробиотик «Лактобактерин сухой», содержащий штаммы *Lactobacillus plantarum* или *Lactobacillus fermentum*, характеризующиеся высокой антагонистической активностью в отношении ряда условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Дозировка препарата: аппликация ихтиоколовых пластин по 5 штук 4 раза в сутки после еды на слизистую оболочку ротоглотки в течение второго цикла 24-часовой «сухой» иммерсии. Аппликация осуществлялась на вестибулярную поверхность верхней и нижней челюстей и на твердое небо. Препарат спонтанно рассасывался в течение 10–20 мин.

Микрофлора глотки испытуемых исследовалась до и после каждого 24-часового моделирования микрогравитации, всего — 4 раза у каждого испытуемого.

Забор материала из глотки проводился по общепринятой методике [16] с помощью транспортных сред «Амиес с углем».

Посев материала осуществлялся на следующие питательные среды: кровяной агар — для подсчета общего количества аэробов, MSA — для выделения стафилококков, агар Эндо — для выделения бактерий кишечной группы, агар Сабуро — для выделения дрожжевых грибов.

Для удобства оценки полученных результатов (изменений в микробном пейзаже глотки) выделенные микроорганизмы были разделены на 2 группы:

1-я группа — оппортунистическая и условно-патогенная микрофлора (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* spp., грибы, β -гемолитические стрептококки, *Bacillus* spp.).

2-я группа — симбиотическая аэробная микрофлора (непатогенные нейссерии, негемолитические и α -гемолитические стрептококки, непатогенные коринеформные бактерии).

Динамика изменений оппортунистической и условно-патогенной микрофлоры глотки 10 испытуемых, находившихся 24 ч в моделируемой микрогравитации без профилактических мер, в среднем составила 2,7 LOG/тампон на входе и 3,42 LOG/тампон на выходе из эксперимента. В ходе исследования микрофлоры глотки тех же испытуемых, но при профилактическом применении ими лактосодержащего препарата, показатели содержания оппортунистической и условно-патогенной микрофлоры в глотке в среднем составили 3,54 LOG/тампон на входе и 2,79 ср. LOG/тампон на выходе из эксперимента (рис. 1). Различия в динамике микрофлоры глотки на фоне применения лактосодержащего препарата и без него были статистически достоверными ($p < 0,01$).

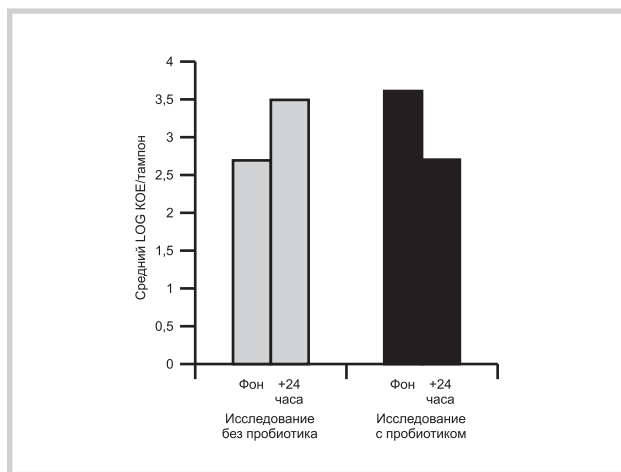


Рис. 1. Динамика изменений оппортунистической и условно-патогенной микрофлоры глотки испытуемых в ходе 24-часовой моделируемой микрогравитации ($n=10$, $p < 0,01$).

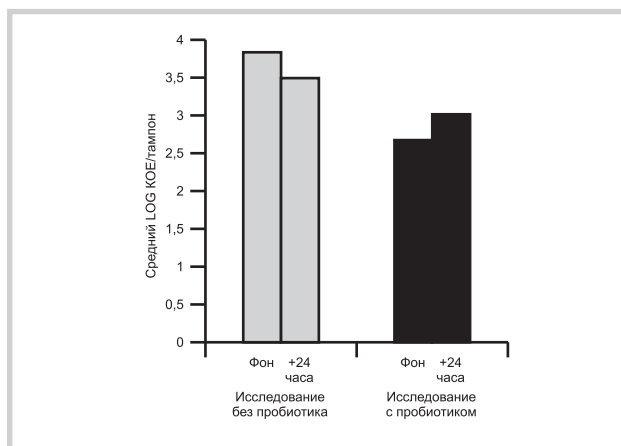


Рис. 2. Динамика изменений аэробной симбиотической микрофлоры глотки испытуемых в ходе 24-часовой моделируемой микрогравитации ($n=10$, $p > 0,05$).

Динамика изменений симбиотической аэробной микрофлоры глотки 10 испытуемых, находившихся 24 ч в моделируемой микрогравитации без профилактических мер, в среднем составила 3,74 LOG/тампон на входе и 3,22 LOG/тампон на выходе из моделируемой микрогравитации. В ходе исследования микрофлоры глотки испытуемых, при применении ими лактосодержащего препарата, показатели содержания симбиотической микрофлоры в глотке в среднем составили 2,6 LOG/тампон на входе и 2,93 LOG/тампон на выходе из эксперимента (рис. 2). Данные различия динамики микрофлоры не оказались статистически достоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что даже краткосрочное (4 раза в течение суток) применение местной формы лактосодержащего пробиотика достоверно снижает титр условно-патогенной микрофлоры в глотке, а также может способствовать, по всей видимости, опосредованно, повышению содержания симбионтов глотки. Данный факт указывает на возможность использования местных форм лактосодержащих препаратов для профилактики воспалительных заболеваний глотки, а также диктует необходимость исследования применения лактосодержащих пробиотических препаратов в комплексном лечении заболеваний глотки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полякова Т.С., Магомедов М.М., Артемьев М.Е. и др. Лечащий врач 2002;4:64—65.
2. Кондракова О.А., Ещина А.С., Дмитриева Н.Ф. и др. Антибиот и химиотер 1998;7:26—30.
3. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р. Фарматека: Междунар мед журн 2002;11:49—53.
4. Пикуза О.И., Шошина И.Г., Гервазиева В.Б. Педиатрия 1999;3:101—104.
5. Руш К., Руш Ф. Микробиологическая терапия. Теоретические основы и практическое применение. Пер. с нем. М 2003;97—103.
6. Tagg J.R., Dierksen K.P. Trends Biotechnol 2003;21:5:217—223.
7. Tagg J.R. Indian J Med Res 2004;119:Suppl:13—16.
8. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A. et al. BMJ 2001;322:7298:1327.
9. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Pediatrics 2005;115:1:5—9.
10. Ильин В.К., Воложин А.И., Виха Г.В. Колонизационная резистентность организма в измененных условиях обитания. М 2005;188—206.
11. Крюков А.И., Ильин В.К., Воложин, А.И. и др. Вестн оторинолар 2007;4:30—33.
12. Лобзин Ю.В., Макарова В.Г. и др. Дисбактериоз кишечника. Ст-Петербург 2006;12.
13. Van Houte J., Gibbons R.J., Pulkkinen A.J. Infect Immun 1972;6:5:723—729.
14. Dal Bello F., Hertel C. Syst Appl Microbiol 2006;29:1:69—76.
15. Haukioja A., Yli-Knuutila H., Loimaranta V. et al. Oral Microbiol Immunol 2006;21:5:326—332.
16. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. Под ред. В.И. Покровского. М 2005;550.

Стафилококковый антифагин в комплексном лечении больных хроническим гнойным синуситом

Х.Р. МАГОМЕДОВ

Staphylococcal antifagin in combined therapy of chronic purulent sinusitis

KH.R. MAGOMEDOV

НКЦ оториноларингологии (дир. — проф. Н.А. Дайхес), Москва

Хронический гнойный риносинусит (ХГРС) — часто встречаемая патология в оториноларингологии, выявляется у 12—14,5% населения [7]. Несмотря на применение различных методов лечения, результаты не всегда бывают удовлетворительными [4], а снижение роста числа больных ХГРС незначительно [3], поэтому поиск новых высокоэффективных методов лечения больных этим заболеванием является весьма актуальным.

Данные микробиологических исследований гнойного отделяемого из околоносовых пазух (ОПН) выявили, что в 8—11,5% случаев доминирует *Staphylococcus aureus* [5, 8], множество штаммов которого резистентны к наиболее часто употребляемым антибиотикам [2]. Кроме того, известно, что суперантигены *S. aureus* влияют на пролиферацию Т-лимфоцитов с экспрессией β-цепи, что приводит к «иммунологическому параличу» слизистой оболочки полости носа [1, 6]. Вместе с тем лечение стафилококковым антифагином больных, страдающих рецидивирующим ХГРС, до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — изучить и оценить терапевтический и иммунологический эффект препарата стафилококковый антифагин при лечении больных ХГРС.

Для этого нами был применен стафилококковый антифагин (ОАО «Биомед», Россия) или стафилококковая вакцина, являющаяся иммунобиологическим препаратом, который вызывает повышение резистентности организма к инфекции, обусловленной *S. aureus*. Препарат изготовлен из 10 видов различных стафилококков и состоит из комплекса растворимых термостабильных антигенов, извлеченных из микробной клетки стафилококка воднофенольной экстракцией, и представляет собой бесцветную, прозрачную жидкость.

Клинические исследования проводились на 60 пациентах (41 мужчина, 19 женщин) с обострением ХГРС, у которых был выявлен *S. aureus*.

В возрасте от 18 до 30 лет были 15 (24,2%) пациентов, от 31 года до 50 лет — 35 (59,8%), от 51 года до 60 лет — 8 (13,1%) и старше 60 лет — 2 (2,9%) больных.

Больные были объединены в 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу были включены пациенты с ХГРС, получившие базисную антибактериальную терапию без стафилококкового антифагина (30 больных). Во 2-ю группу вошли пациенты с ХГРС, получившие базисную антибактериальную терапию в сочетании с иммунотерапией стафилококковым антифагином (30 больных). Стафилококковый антифагин вводили подкожно в область плеча или в подлопаточную область. Курс лечения состоял из однократных ежедневных инъекций в возрастающей дозировке от 0,2 мл до 1,0 мл в течение 9 дней. При отсутствии реакции препарат вводили ежедневно по указанной схеме, последовательно увеличивая

каждую дозу на 0,1 мл. Каждую последующую дозу препарата вводили на расстоянии 20—30 мм от места предыдущих инъекций или в противоположную руку. На месте введения препарата иногда развивалась гиперемия кожи и незначительная болезненность. У некоторых больных введение препарата сопровождалось повышением температуры тела на 0,5—1°C. У 4 больных наблюдалась выраженная реакция на введение вакцины (повышение температуры тела до 38°C и выше, значительная болезненность в воспалительных очагах, инфильтрат на месте введения вакцины более 20 мм в диаметре). В этих случаях мы прибегали к удлинению интервала между инъекциями до 2—3 сут или к уменьшению дозы при повторных инъекциях.

Нами осуществлялась сравнительная оценка результатов лечения в контрольной и основной группах.

Из патологического секрета, полученного при пункциях верхнечелюстных пазух (ВЧП), были высеяны следующие возбудители: *Staphylococcus epidermidis* у 28 (26,2%) больных, *Haemophilus influenzae* у 24 (22,4%), *S. pneumoniae* у 20 (18,9%), *S. aureus* у 12 (11,2%), *Pseudomonas aeruginosa* у 10 (9,3%), *Maraxella catarrhalis* у 10 (9,3%), *Streptococcus pyogenes* у 5 (4,6%), грибковая флора (*Candida*) высевалась у 6 (5,4%) больных. В основном высевалась смешанная флора. Бактериологический анализ проведен параллельно и в носовом секрете у 10 больных, результаты анализа содержимого ВЧП и носового секрета у обследованных больных в основном были одинаковы, но их количество в носовом секрете было значительно меньше.

Для оценки эффективности лечения больных с ХГРС мы избрали следующие критерии:

1. Субъективные и объективные клинические проявления (характер отделяемого из носа, головная боль, повышение температуры тела).
2. Изменение бактериального состава в анализах отделяемого из полости носа и ВЧП.
3. Динамику функционального состояния слизистой оболочки носа (ринопневмометрия, ольфактометрия, двигательная функция мерцательного эпителия).
4. Изменение уровня Т- и В-лимфоцитов и функции иммуноглобулинов А в периферической крови и смывах носовой полости и ВЧП.
5. Число проведенных пункций верхнечелюстных пазух в процессе лечения.
6. Число дней нетрудоспособности.
7. Частота рецидивов заболевания на протяжении года после завершения лечения.

Результаты и обсуждение

В 1-й (контрольной) группе непосредственно после лечения улучшилось носовое дыхание у 19 (63,3%) больных, у 21 (70%) пациента уменьшилась головная боль и у 21 (70%) больного исчезли выделения из носа, а число

пациентов с нарушением обоняния уменьшилось до 24 (80%). Во 2-й группе больных, у которых лечение проводилось с применением стафилококкового антифагина, соответствующие показатели были достоверно выше. Непосредственно после лечения носовое дыхание улучшилось у 25 (85,3%) больных, головная боль уменьшилась у 27 (92,8%) и у 27 (92,8%) исчезли выделения из носа; число пациентов с нарушением обоняния уменьшилось до 26 (90,5%). Улучшение общего клинического состояния у большинства больных 1-й группы сопровождалось изменением риноскопической картины в положительную сторону: уменьшился и исчез отек слизистой оболочки носа, просвет носовых ходов стал достаточным для дыхания. У больных 2-й группы непосредственно после лечения положительные показатели были достоверно выше как при риноскопии, так и по результатам специальных исследований. При ринопневмотахометрии улучшение дыхательной функции в 1-й группе составило 25%, во 2-й — 60%. При ольфактометрии у больных 1-й группы до лечения в правой половине носа пороги ощущения запаха валерианы были $36,7 \pm 5,7 \text{ см}^3$, а в левой — $35,8 \pm 6,2 \text{ см}^3$, а непосредственно после лечения в правой половине носа — $16,4 \pm 2,2 \text{ см}^3$, в левой — $17,0 \pm 2,3 \text{ см}^3$. Эти данные свидетельствуют об улучшении обонятельной функции на 54 и 50% соответственно. При аналогичном исследовании у больных 2-й группы непосредственно после лечения отмечено снижение порога ощущения валерианы в правой половине носа до $10,7 \pm 2,3 \text{ см}^3$, в левой половине носа — до $10,7 \pm 2,2 \text{ см}^3$, что свидетельствует об улучшении обонятельных функций носа на 70,7 и 70,2% соответственно. При сравнительном анализе двигательной функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа непосредственно после лечения у больных 1-й группы показатель, характеризующий указанную функцию, достиг $32,5 \pm 2,4$ мин и был меньше уровня до лечения ($41,4 \pm 0,6$ мин) на 21,5%. У больных 2-й группы показатели двигательной функции значительно выше — после лечения $26,4 \pm 1,8$ мин, а до лечения $42,3 \pm 0,5$ мин, что лучше на 40,6%.

При исследовании смывов из ВЧП, полученных во время лечения и сопоставлении данных о количестве бактериальных клеток между пациентами 1-й и 2-й групп нами выявлено значительное уменьшение их в группе, где использовался стафилококковый антифагин (табл. 1).

Видно, что содержание бактериальных клеток в смывах из ВЧП во 2-й группе в 5,3 раза ниже. При исследовании периферической крови лейкоцитоз, отмеченный у 76,2% больных, снизился после лечения. Эти данные указывают на купирование гнойного процесса в ВЧП под влиянием проводимого лечения.

Как следует из полученных данных, непосредственно после традиционного медикаментозного лечения содержание SIgA в носовом секрете по сравнению с исходны-

ми величинами ($0,52 \pm 0,05$ г/л) статистически достоверно возросло на 5,7% ($0,55 \pm 0,06$ г/л). Содержание IgA изменялось в меньшей степени: исходная величина $1,06 \pm 0,10$ г/л, лишь через 4 мес после лечения увеличилось на 5,6% ($1,12 \pm 0,14$ г/л). Через 2 нед после медикаментозной терапии уровень изменений в содержании иммуноглобулинов в смывах носовой полости увеличился: SIgA (исходная величина $0,42 \pm 0,05$ г/л) на 14,2% ($0,48 \pm 0,06$ г/л), IgA (исходная величина $0,83 \pm 0,08$ г/л) на 15,6% ($0,96 \pm 0,09$ г/л). Через 4 мес после лечения положительные сдвиги в основных параметрах местного иммунитета начинали снижаться и через 8 мес и 1 год после лечения не отличались от исходных величин.

Непосредственно после лечения больных с применением стафилококкового антифагина содержание SIgA в носовом секрете возросло с $0,60 \pm 0,04$ г/л до $0,67 \pm 0,07$ г/л, т.е. в процессе лечения повысилось на 11,7%, а IgA на 24,9% (с $0,96 \pm 0,08$ до $1,19 \pm 0,14$ г/л).

Через 4 мес после лечения больных ХГРС с использованием стафилококкового антифагина содержание в носовом секрете SIgA повысилось на 21,7% (исходная величина $0,60 \pm 0,04$ г/л, после лечения $0,73 \pm 0,08$ г/л), IgA — на 25,1% (исходная величина $0,96 \pm 0,08$ г/л), после лечения $1,20 \pm 0,14$ г/л. Однако к 8-му месяцу после лечения изученные параметры начинали снижаться, и через год многие показатели иммунитета мало отличались от исходных величин.

Полученные результаты свидетельствуют, что лечение больных ХГРС приводило к повышению как общего, так и местного иммунитета в обеих клинических группах. Однако если непосредственно после традиционного лечения у больных 1-й клинической группы показатели общего иммунитета (количество В- и Т-клеток в периферической крови и содержание IgA в сыворотке) повышались незначительно, в среднем на 14,9, 11,8 и 0,75% ($p > 0,20 - 0,1$) соответственно, то при применении стафилококкового антифагина у больных 2-й группы отмечалось более выраженное, статистически достоверное повышение всех изученных нами параметров общего иммунитета. Так, в периферической крови было зафиксировано статистически достоверное повышение В-клеток по сравнению с исходным уровнем на 22,5% ($p < 0,05$), Т-клеток на 27,7% ($p < 0,05$) и содержанием IgA на 27,3% ($p < 0,05$). Таким образом, увеличение количества В-клеток в периферической крови у больных 2-й группы превысило исходный уровень в 2,1 раза, а у больных 1-й группы в 1,23 раза, соответственно Т-клеток — в 2,97 и 1,43, а содержание IgA — в 1,3 и 1,0 раза (табл. 2).

Преимущества комплексного применения стафилококкового антифагина при лечении больных ХГРС проявлялось и в отдаленные сроки после лечения. Так, через 4 мес после лечения процент полностью излеченных в 1-й

Таблица 1. Динамика изменений количества бактериальных клеток в смывах верхнечелюстных пазух в процессе традиционного медикаментозного лечения (1-я группа) и с применением стафилококкового антифагина (2-я группа)

Этап лечения	Количество бактериальных клеток, млн/шт	
	1-я группа	2-я группа
До начала лечения	$(2,93 \pm 0,25) \cdot 10^4$	$(3,34 \pm 0,31) \cdot 10^4$
На 7-е сутки	$(6,42 \pm 0,49) \cdot 10^3$ $p < 0,001$	$(7,89 \pm 0,63) \cdot 10^3$ $p < 0,001$
На 12-е сутки	$(4,39 \pm 0,26) \cdot 10^3$ $p < 0,001$	$(4,24 \pm 0,24) \cdot 10^3$ $p < 0,001$
На 16-е сутки	$(3,1 \pm 0,15) \cdot 10^2$ $p < 0,001$	$(0,58 \pm 0,004) \cdot 10^2$ $p < 0,001$

Таблица 2. Динамика изменения основных параметров общего иммунитета в периферической крови больных хроническим гнойным риносинуситом при традиционном медикаментозном лечении (1-я группа) и комбинированном лечении стафилококковым антифагином (2-я группа)

Этап исследования	1-я группа			2-я группа		
	В-клетки млн/л цельной крови	Т-клетки млн/л цельной крови	IgA сыворотка, г/л	В-клетки млн/л цельной крови	Т-клетки млн/л цельной крови	IgA сыворотка, г/л
До лечения	0,23±0,02 (n=16)	0,83±0,09 (n=16)	0,98±0,09 (n=16)	0,25±0,03 (n=12)	0,81±0,08 (n=12)	0,88±0,09 (n=12)
Непосредственно после лечения	0,27±0,03 (n=16)	0,94±0,09 (n=16)	1,05±0,11 (n=16)	0,34±0,03 (n=12)	1,13±0,14 (n=12)	1,21±0,11 (n=12)
Через 4 мес	0,28±0,02 (n=13)	0,97±0,09 (n=13)	1,04±0,12 (n=13)	0,35±0,03 (n=10)	1,17±1,16 (n=10)	1,18±0,12 (n=10)
Через 8 мес	0,23±0,02 (n=11)	0,85±0,08 (n=11)	1,00±0,11 (n=11)	0,33±0,03 (n=9)	1,12±0,08 (n=9)	1,08±0,09 (n=9)
Через 12 мес	0,25±0,02 (n=8)	0,75±0,08 (n=8)	0,97±0,10 (n=8)	0,29±0,03 (n=8)	0,96±0,09 (n=8)	0,98±0,12 (n=8)

клинической группе больных снижался и к 8-му месяцу после лечения уменьшился с 55,6 до 43,7%, а через 12 мес — до 23,1%, т.е. уменьшился на 32,5%. У больных же 2-й группы, получавших стафилококковый антифагин, число излеченных наблюдалось в 72,0% случаев, ремиссия составила от 4 до 8 мес. Лишь через 12 мес наблюдалось снижение числа этих больных до 58,8%, что по сравнению с результатами, полученными непосредственно после лечения, меньше лишь на 13,2%.

Неудовлетворительные результаты лечения наблюдались у больных 2-й группы в 2 раза реже, чем в 1-й группе. Следует отметить, что соответствующий показатель мало изменялся в отдаленные сроки после лечения и через 4 мес составлял 8,7%, через 8 мес — 10,0%, а через год — 11,8%. У больных же 1-й группы число больных с неудовлетворительными результатами лечения возросло с 16,7% непосредственно после лечения до 23,1% через 12 мес после лечения. Следовательно, при лечении больных стафилококковым антифагином число неудовлетворительных результатов было в 2 раза меньше, чем у больных 1-й группы как непосредственно после лечения, так и в отдаленном его периоде.

Рецидив заболевания наблюдался через 4 мес после завершения лечения только у 2 (6,6%) больных 1-й клинической группы. Среди больных, получавших стафилококковый антифагин, рецидива заболевания не наблюдалось. Через 8 мес рецидив заболевания был зафиксирован у больных 1-й группы в 2,7 раза чаще, нежели у больных 2-й группы (соответственно 13,3 и 5,0%). Через 12 мес после лечения ре-

цидивы заболевания участились среди больных 1-й группы и наблюдались в 30,8% случаев, а у больных 2-й группы число рецидивов отмечалось в 1,75 раза реже и составило 17,6%.

Следует отметить, что комплексное лечение больных ХГРС с применением стафилококкового антифагина снизило длительность лечения на $3,2 \pm 0,8$ дня, сократило число лечебных пунктов на 28,4%, что соответственно уменьшало длительность пребывания в стационаре и возможность развития осложнений в отдаленные сроки после лечения в 2,6 раза по сравнению с результатами лечения в 1-й группе.

Выводы

1. У больных ХГРС отмечается угнетение общего иммунитета: уменьшение количества Т- и В-клеток, уменьшение содержания IgA в периферической крови и угнетение местного иммунитета — понижение содержания SIgA и IgA в носовом секрете и смывах из ВЧП.

2. Использование стафилококкового антифагина в комплексном лечении больных ХГРС приводит к нормализации общего и местного иммунитета, уменьшает сроки лечения, способствует снижению числа рецидивов.

3. Разработанный патогенетический метод лечения с использованием стафилококкового антифагина повышает эффективность комплексной терапии больных ХГРС, что позволяет рекомендовать его для клинического использования в оториноларингологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонив В.Ф., Кравченко Д.В., Кравченко А.В., Матёла И.И. Вестн оторинолар 1998;3:28—30.
2. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Маркова Г.П., Чувилов Д.Г. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике и лечении патологии ЛОР-органов в группе часто болеющих детей (клинико-лабораторное обследование). М 1999.
3. Гофман В.А., Бондарук В.В. Рос ринол 1998;2:23—24.
4. Дерюгина Б.А. Отдаленные результаты лечения хирургических гнойных и гнойно-полипозных гайморитов. Белгород 1967;366—373.
5. Пакскин Л.В. К вопросу о роли стафилококка в этиологии хронического гайморита: Материалы. Л 1967.
6. Тарасова Г.Д., Карпова Е.П., Шеварков С.Б., Балаболкин И.И. Иммунная система при риносинуситах. Материалы научно-практической конференции оториноларингологов и смежных специалистов. Тын-да 1988;71—72.
7. Хрусталева Е.В. Иммунологические характеристики клинических форм хронического гайморита. Патогенетический подход к лечению: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1993.
8. Brook I. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;98:426—428.

Диагностика и подходы к лечению при инфекционном воспалении глотки*

A.J. COOPER, M.F. SCOTT, S.A. ROLLNICK

Diagnosis and treatment of infectious pharyngeal inflammation

A.J. COOPER, M.F. SCOTT, S.A. ROLLNICK

Отделение семейной медицины госпиталя «Garden Dartins», Торонто, Канада

Симптоматика при вирусном или стрептококковом инфекционном воспалении глотки представляет интерес в силу различий в лечении. В исследовании участвовали 3 клиники семейной медицины, 1 отделение скорой медицинской помощи и 694 пациента. Стрептококковую природу поражения глотки имели 24% взрослых пациентов и 31% всех пациентов. У остальных больных было острое вирусное поражение глотки или смешанная вирусно-бактериальная инфекция. Лекарственное лечение было применено у 98% пациентов, в том числе местное антибактериальное лечение — у 42%, общая антибактериальная монотерапия — у 12%, у остальных 44% была использована комбинированная антибактериальная терапия. В качестве патогенетически обоснованного местного антибиотика рекомендованы лизоцимсодержащие средства (ларипронт, деквалар и др.), активное вещество в которых присутствует в виде комплекса с деквалинием — провондником лизоцима в слизистую оболочку. При повторных ангинах частота стрептококковой инфекции составила 12%. Тактика лечения та же, что и при первичных ангинах.

Ключевые слова: стрептококк, простуда, ангина, ларипронт, лизоцим.

Symptoms of viral and/or streptococcal infectious pharyngitis are of interest in the context of different therapeutic strategies. This study involved 3 family medicine clinics, one emergency service department, and 694 patients. Streptococcal pharyngitis occurred in 24% of the adult patients and in 31% of all the patients. The remaining ones had acute viral pharyngitis or a mixed viral/bacterial infection. Medicamentous therapy given to 98% of the patients included local antibiotics (42%), systemic antibacterial monotherapy (12%), and combined antibiotic therapy (44%). Lysozyme-containing preparations (larypront, dequalar, etc.) recommended for pathogenetic therapy had the active ingredient in the form of a dequalinium complex to deliver lysozyme to pharyngeal mucosa. The frequency of streptococcal infection in patients with secondary sore throat receiving the combined treatment was twice lower (12%) than in the general group. The strategy of therapy was the same as in primary sore throat.

Key words: streptococcus, chest cold, sore throat, larypront, lysozyme.

При каждом наблюдении инфекционного воспаления глотки важно верифицировать возбудителя, так как за диагнозом следует лечение, которое при разных возбудителях различно по своей сути. Кроме того, при стрептококковой инфекции признано необходимым по возможности срочное лечение [1, 2].

Мы провели исследование, в котором участвовали 3 клиники семейной медицины, 1 отделение скорой медицинской помощи и наблюдались 694 пациента. Продолжительность исследования составила 6 мес. Средний возраст пациентов — 21 год (самому старшему — 72 года), из них 33% детей в возрасте от 5 до 18 лет.

Стрептококковая природа поражения глотки установлена у 24% взрослых пациентов и 31% всех пациентов. У остальных больных было острое вирусное поражение глотки или смешанная вирусно-бактериальная инфекция.

Во всех наблюдениях диагноз был подтвержден бактериологическим определением возбудителя в материале, взятом со слизистой оболочки глотки. У 68 человек бактериологическое исследование было проведено повторно.

Симптоматика стрептококковой и нестрептококковой инфекции была следующей, соответственно: тошноту наблюдали в 37 и 30% ($p=0,15$); рвоту — 15 и 8% ($p=0,0035$);

боли в животе в 25 и 26% ($p=0,633$); всевозможные другие гастроинтестинальные симптомы в 46 и 40% ($p=0,44$). Потливость была у 40% и 42% ($p=0,18$). Остальные проявления, такие как лихорадка, слабость, боли в горле мы наблюдали почти у всех пациентов, поэтому сопоставить их частоту было невозможно.

Так как общая частота такого проявления, как рвота, у пациентов с острым инфекционным поражением глотки не высока (от 8 до 15%), то этот симптом (несмотря на его достоверные различия при стрептококковой и нестрептококковой инфекции) нецелесообразно использовать в качестве надежного диагностического или дифференциально-диагностического признака. Таким образом, в целом клинически значимых различий в течении стрептококковой и нестрептококковой инфекции нет.

По нашим данным, в большинстве случаев еще до получения результатов лабораторной диагностики возбудителя инфекции врач назначал лечение.

Всем наблюдавшимся нами пациентам были даны рекомендации, среди которых самым распространенным была щадящая диета — рекомендация была дана 86% пациентов. Это назначение, несомненно, является

* От редакции. Данная статья канадских специалистов отражает особенности их взглядов на проблему инфекционных воспалений глотки. Читатели журнала «Вестник оториноларингологии» познакомятся с несколько иной оценкой клинических признаков воспалительных заболеваний глотки и иной лечебной тактикой, чем принято нашими медицинскими стандартами. По возникшим у читателей вопросам редакция готова дать разъяснения.

неформально-полезным. Показано, что грубая пища способствует более глубокому инфильтративному поражению слизистой оболочки глотки (даже если пациент субъективно хорошо переносит такое питание). При ангине грубую пищу употреблять не следует.

Ношение маски (имеющее целью увлажнение вдыхаемого воздуха) было рекомендовано 50% больных. При вынужденном пребывании в сухом воздухе было рекомендовано чаще полоскать горло и более активно использовать таблетки, предназначенные для рассасывания во рту, которые, в отличие от спреев, способствуют выработке слюны (рекомендовано 69% больных). Кроме того, всем курящим были даны рекомендации уменьшить частоту курения, полоскать горло (56%) и вообще соблюдать гигиену глотки (уменьшить употребление сладкого, полоскать глотку после каждого приема пищи).

Лекарственная терапия включала назначение местных и/или общих антибиотиков. Лекарственное лечение проводилось у 98% пациентов, в том числе местное антибактериальное лечение — у 42%, общая антибактериальная монотерапия — у 12%, у остальных 44% была использована комбинированная антибактериальная терапия препарата и системного и местного действия. Следует также отметить, что большинство пациентов, леченных местными препаратами, страдали острым фарингитом, а не ангиной.

Стрептококки обычно чувствительны к антибиотикам [3, 4], но злоупотребление ими может привести к появлению устойчивых штаммов, что впервые было отмечено уже в новом тысячелетии [5]. В нашем исследовании частота резистентности стрептококков различной выраженности и к разным антибиотикам составила 15%.

В основном это касается антибиотиков группы макролидов. В силу особенностей бактериальной стенки стрептококка всегда имеется высокая чувствительность этих микроорганизмов к пенициллинам. (Неуспех системной терапии пенициллинами чаще обусловлен сочетанием стрептококковой инфекции, в первую очередь со стафилококковой, и выработкой в этом случае бета-лактамаз.)

Поэтому, конечно, при отсутствии противопоказаний препаратами первого выбора для лечения стрептококковой ангины являются защищенные пенициллины.

Интересно отметить, что резистентность стрептококков к местным средствам была относительно невелика — 8%. Поэтому даже при наличии уже доказанной стрептококковой инфекции, очевидно, следует сочетать назначение общих антибиотиков с местным лечением [6, 7]. Тем более, что топические антибиотики и антисептики получили большое распространение в последние годы. Появились патогенетически обоснованные лизоцимсодержащие средства (ларипронт, деквалар и др.)*, активное вещество в которых представлено в виде комплекса с деквалинием

— проводником лизоцима в слизистую оболочку. Кроме того, появились местные антибиотики и антисептики в форме спреев. Спрей обеспечивает быстрое покрытие лекарственным препаратом большой площади слизистой оболочки, однако при этом существует возможность развития бронхоспазма. Это осложнение хотя и не частое, но тяжелое, оно может возникнуть при попадании содержимого спрея на область бифуркации трахеи.

В наших наблюдениях врачи использовали таблетированные формы местных антисептиков, учитывая также полезность сосательных движений при инфекционном воспалительном заболевании глотки. Повышенное слюноотделение при этом механически обеспечивает лучшую санацию полости рта, глотки, а также стимулирует местный гуморальный иммунитет слизистой оболочки.

На наш взгляд, необходимо также учитывать сроки начала лечения острого простудного заболевания глотки. При раннем начале, при появлении самых первых признаков ангины и в последующие 1—2 ч, длительность течения заболевания и самого лечения оказались значительно более короткими (соответственно в 1,5 и 2,5 раза). Наши результаты согласуются с данными других исследований [8, 9]. В этом отношении ангины стрептококковой и вирусной природы также существенно не различались.

Еще одним практически важным аспектом представляется тактика ведения пациентов с частыми повторными инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки. Рецидивирующей ангиной болеют обычно или дети до 8—10 лет, у которых иммунитет только формируется, или лица с ослабленным иммунитетом. В этих случаях необходимо санировать очаги возможной инфекции (зубы, миндалины и др.), а также применять лизоцимсодержащие таблетки. Следует подчеркнуть, что эффективным способом элиминации очаговой инфекции — хронического тонзиллита — является тонзилэктомия.

В наших наблюдениях у больных, страдающих повторными ангинами, частота стрептококковой инфекции составила 12%. Чаще причиной рецидивирующих ангин являлись вирусы и иная бактериальная инфекция. Лечение рецидивирующей ангины по сути ничем не отличается от лечения ангины первичной. Однако в наших наблюдениях в этих случаях можно было видеть более длительное применение как системных антибиотиков, так и препаратов местного действия.

Лизоцимсодержащие препараты, безусловно, могут применяться в качестве местной терапии воспалительных заболеваний глотки, в тяжелых случаях — в сочетании с системными антибиотиками, в первую очередь с пенициллинами. При остром фарингите в большинстве случаев возможно ограничиться таблетками ларипронт, т.е. лечением местным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Butler C.C., Rollnick S., Pill R. et al. BMJ 1998;317:637—642.
2. Valkenburg H., Haverkorn M., Goslings W. et al. J Infect Dis 1971;124:348—358.
3. Pichichero M., Disney F., Talpey W. et al. Pediatr Infect Dis J 1987;6:635—643.
4. Bisno A., Gerber M., Gwaltney J. et al. Clin Infect Dis 1997;25:574—583.
5. Del Mar C.B., Glaziov P., Spinks A.B. Cochrane Database Syst Rev 2000;4: CD000023.
6. McIsaac W.J., Goel V. Fam Pract 1997;14:34—39.
7. McIsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. CMAJ 1998;158:1:75—83.
8. Van Driel M.L., De Sutte A., Deveugele M. et al. Ann Fam Med 2006;4:6:494—499.
9. De Santis G., Harvey K.J., Howard D. et al. Med J Aust 1994;160:502—505.

* Из перечисленных препаратов на российском рынке лекарств имеется только ларипронт (ред.).

Эффективность и безопасность ступенчатой терапии наружного грибкового отита препаратом Экзодерил

В.Я. КУНЕЛЬСКАЯ, Г.Б. ШАДРИН

The efficiency and safety of stepwise exoderil therapy for otitis external mycotica

V.YA. KUNELSKAYA, G.B. SHADRIN

Московский научно-практический центр оториноларингологии Департамента здравоохранения Москвы

В наши дни проблема медицинской микологии, рассматривающей воздействие грибов на организм человека, не теряет своей актуальности: продолжает расти заболеваемость дерматомикозами, повышается микогенная аллергия организма человека, сахарный диабет, метаболический синдром, иммунодефицитные состояния и другие заболевания — реальная угроза роста заболеваемости миозами [1—3]. Это обусловлено как широким распространением грибов в природе, так и их постоянным присутствием в ближайшем окружении человека, самой среде макроорганизма.

Все большее распространение приобретают грибковые инфекции в оториноларингологии. При этом самого серьезного внимания заслуживает вопрос о грибковых заболеваниях ЛОР-органов как у взрослых, так и у детей. Чаще грибами поражается наружный слуховой проход, так как он выстлан кожей, а в первую очередь грибами поражается кожа. По нашим данным, отомикоз диагностируется примерно в 50% случаев от всех диагностированных миозов ЛОР-органов. Удельный вес отомикоза среди отитов другой этиологии составляет 18,6% у взрослых и 26,3% у детей [4—6].

В структуре отитов грибковой этиологии преобладает наружный грибковый отит (62%), грибковый мирингит (1%), грибковый средний отит (20%) и грибковый средний послеоперационный отит (17%).

Основными возбудителями отомикоза являются плесневые грибы родов *Aspergillus* (65%), *Penicillium* (10%) и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (24%). В отдельных случаях грибковые заболевания ушей могут вызывать грибы родов *Mucor*, *Alternaria*, *Kladosporium* и др. В 15% случаев присутствует сочетанное поражение уха грибами родов *Aspergillus* и *Candida*.

В основном все эти виды грибов относятся к группе условно-патогенных и вызывают заболевание только при определенных условиях, предрасполагающих развитие и размножение грибов, обеспечивая их переход от сапрофитии к патогенности. В связи с этим важно знать предшествующие заболеванию факторы, приводящие к реализации патогенных свойств грибов.

В патогенезе отомикоза имеют значение различные эндогенные и экзогенные факторы. Эндогенными факторами, предрасполагающими к возникновению отомикоза, являются соматические заболевания и сопутствующие

им состояния: общее ослабление организма, нарушение обмена веществ, гиповитаминозы. Другим важным фактором в развитии отомикоза является проводимая длительная системная и местная антибиотикотерапия, применение стероидов. Подавляя рост патогенной и нормальной бактериальной флоры, антибиотики тем самым способствуют развитию дисбактериоза и активизации роста грибковой флоры. Системное применение кортикостероидов в больших дозировках приводит к снижению неспецифического и специфического иммунитета. Кроме того, к возникновению грибковых осложнений может привести лечение цитостатическими препаратами и лучевая терапия.

Возникновению грибкового поражения уха предшествуют травма (чаще в результате неправильного туалета наружного слухового прохода), купание в открытых водоемах, длительное местное использование глюкокортикоидных и противобактериальных препаратов.

В развитии микотического поражения послеоперационной полости уха в качестве причинного фактора в первую очередь следует назвать длительный воспалительный процесс в неотимпанальной полости, сопровождающийся повреждением эпителия. При этом воспалительный экссудат, содержащий углеводы, белки, пептоны, минеральные соли и другие вещества, является хорошей питательной средой, а постоянная температура, влажность, свободный доступ воздуха в послеоперационную полость среднего уха создают оптимальные условия для активизации и развития грибов.

При отомикозе больные жалуются на боль, зуд в ухе, ощущение «заложенности», чувство «переполнения» в слуховом проходе, снижение слуха, наличие окрашенных выделений из слухового прохода, цвет и консистенция которых соответствуют виду гриба-возбудителя, что, однако, не всегда является патогномичным признаком. Например, при экзематозной форме грибкового отита пациент жалуется на сухость кожи ладьевидной ямки и слухового прохода и образование на ней сухих корочек. Также больных может беспокоить головокружение, особенно при поражении среднего уха и микозе послеоперационной полости среднего уха, повышение температуры тела до субфебрильных значений.

Клиническая картина при отомикозе не всегда позволяет однозначно поставить диагноз, за исключением аспергиллеза, когда в слуховом проходе при эндоскопии или отомикроскопии обнаруживается воздушный мицелий.

© В.Я. Кунельская, Г.Б. Шадрин, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 59—62

Клиническая картина при микотическом поражении наружного уха — жидкие выделения (при кандидозе), образование корочек, пробок в наружном слуховом проходе (при аспергиллезе). У отдельных больных в острой стадии отомикоза — повышенная чувствительность ушной раковины, заушной области и наружного слухового прохода. При всех формах микотического наружного отита тугоухость не выявляется или незначительная по кондуктивному типу.

Клинические проявления при микотическом среднем отите характеризуются как симптоматикой воспалительного гнойного процесса среднего уха, так и самим микозом. При этом заболевании имеет место наличие специфического отделяемого, цвет и консистенция которого зависит от вида гриба-возбудителя. Барабанная перепонка гиперемирована, инфильтрирована с наличием перфораций разных размеров. Во всех случаях обзримая слизистая оболочка барабанной полости гиперемирована, инфильтрирована, иногда с образованием грануляций.

При микозе послеоперационной полости среднего уха в последней отсутствует или резко замедлена эпидермизация, стенки наружного слухового прохода гиперемированы, неравномерно инфильтрированы, неотимпанальная полость заполнена патологическим отделяемым аналогичного вида, что и при отомикозе другой локализации. Часто встречаются мелкие кровоточащие грануляции.

В любом случае для диагностики отомикоза необходимо комплексное микологическое исследование, включающее микроскопию патологического отделяемого в виде нативного и окрашенного препаратов, посев отделяемого на элективные питательные среды для видовой идентификации и определения активности противогрибковых препаратов. Как бы ни была характерна, на взгляд исследующего, картина заболевания, диагноз «микоз» можно поставить только на основании микологического исследования.

Терапия микотических заболеваний ЛОР-органов представляет известные трудности и не всегда бывает достаточно эффективной, несмотря на применение современных противогрибковых препаратов. Не стоит забывать о высокой стоимости противогрибковых препаратов и возможных рисках, связанных с их применением.

Лечение наружного грибкового отита начинают с применения местных противогрибковых препаратов. При отсутствии эффекта необходимо присоединить системные противогрибковые препараты.

Больным с грибковым средним отитом следует проводить терапию системными противогрибковыми препаратами в комбинации с местным лечением.

При лечении больных с отомикозом необходимо учитывать все условия, при которых возникло заболевание, с целью их возможного устранения: отмена антибиотиков, проведение комплексного общеукрепляющего лечения, витаминотерапия. Кроме того, важно учитывать роль аллергии в патогенезе заболевания, поскольку грибы обладают выраженными аллергенными свойствами и, следовательно, одновременно с противогрибковой терапией нужно проводить и десенсибилизирующую.

Непременным условием местной терапии является предварительная тщательная очистка уха от патологического отделяемого. Туалет уха производится только врачом при помощи аттикового зонда и ватника, смоченного антимикотическим препаратом. Тщательному туалету

уха придается большое значение, поскольку даже незначительное количество микотических масс заметно удлиняет длительность лечения и соответственно удлиняет сроки выздоровления. При среднем микотическом отите необходимо полностью удалить грибковые массы из области перфораций барабанной перепонки. При больших перфорациях с целью удаления грибковых масс рекомендуется промывание барабанной полости 0,01% раствором мирамистина. Аналогично поступают при лечении микоза послеоперационной полости среднего уха. До начала лечения при наличии полипов и грануляций производится их удаление или туширование 20% раствором азотно-кислого серебра.

Местное лечение антимикотическими препаратами проводится не менее 3—4 нед под еженедельным лабораторным контролем. Критерием эффективности является полное клиническое излечение в течение 1 мес, подтвержденное как клинической картиной, так и отрицательными результатами повторного микологического исследования.

Исходя из того, что отомикоз склонен к рецидивированию, больных наблюдают в течение 6 мес и проводят курс профилактического лечения: один раз в неделю (в течение 1—1,5 мес) кожу наружного слухового прохода смазывают противогрибковыми препаратами.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности терапии наружного грибкового отита и отомикоза различными формами препарата экзодерил (нафтифин): 1% раствор и 1% крем.

Экзодерил («Sandos GmbH», Австрия) обладает фунгицидным действием против дерматофитов и плесневых грибов, фунгицидным/фунгистатическим — в отношении дрожжей. Экзодерил-крем имеет выраженную липофильность, он хорошо проникает в кожу и накапливается в местах скопления грибов. После разового нанесения концентрация препарата в коже сохраняется на уровне, превышающем МИК, в течение 4 сут [6]. Крем дольше остается на поверхности кожи, и это его качество можно использовать не только для лечения, но и для профилактики рецидива заболевания.

Экзодерил дополнительно обладает противовоспалительным и антимикробным действием. Уже в конце первых суток лечения он самостоятельно справляется с проявлениями воспаления, прежде всего зуда, от которого страдают большинство больных отомикозом. И это без применения гормональных мазей. Нафтифин уничтожает грибково-бактериальную, смешанную инфекцию в ухе, т.е. проявляет антибактериальное действие.

Экзодерил-раствор имеет водно-спиртовую основу, позволяющую лекарственному веществу быстро проникать в места скопления грибов и ликвидировать их, что делает возможным его применение в период острых воспалительных проявлений отомикоза. Экзодерил-крем используется для эффективного завершения лечения и профилактики рецидива.

Методика исследования

В исследование были включены 30 пациентов: 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 19 до 60 лет с длительностью заболевания до обращения от 30 дней до 10 мес. Все пациенты предъявляли жалобы на боль, зуд, снижение слуха, выделения из уха, ощущение «заложенности» в пораженном ухе. Предшествующее противогрибковое лечение больным не проводилось.

Всем больным провели осмотр пораженного уха с применением операционного микроскопа и жесткого эндоскопа (0°, 30°). Установлены гиперемия и инфиль-

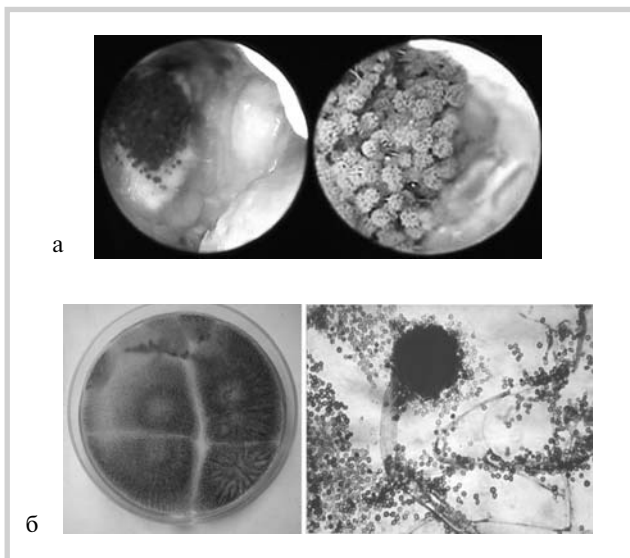


Рис. 1. Клинические и лабораторные исследования пациентов. *а* — эндоскопия и микроскопия костной части слухового прохода и барабанной перепонки, *б* — рост на чашке Петри со средой Сабуро, микрофотография нативного препарата *Aspergillus niger*.

трация кожи слухового прохода, наличие в просвете слухового прохода специфического отделяемого, гиперемия барабанной перепонки, экзематозные изменения кожи слухового прохода. Была проведена также микологическая диагностика обследуемых, включавшая микроскопию нативного и окрашенного препаратов, посев на среду

Сабуро с последующим определением чувствительности к противогрибковым препаратам местного действия.

Микологическое исследование выявило, что у 18 пациентов заболевание вызвано грибами рода *Aspergillus* spp., у 12 — *Candida* spp. (рис. 1).

После установления диагноза всем пациентам была назначена ступенчатая терапия препаратом экзодерил — раствором и кремом (алгоритм лечения и профилактики).

В первые 3 сут применяли раствор экзодерила в виде 15-минутных аппликаций 2 раза в день. В течение последующих 4 сут использовали крем экзодерил 2 раза в день. Результаты лечения оценивали на 4-й и 7-й дни.

Начиная с 8-х суток проводили противорецидивное лечение: экзодерил-крем 1 раз в день в течение 3 нед, 1 раз в 2 дня в течение 2 нед. Результаты этой терапии оценивались на 14, 28, 35 и 45-й дни.

В конце каждого курса лечения (7-й и 45-й дни) проводили микробиологическую диагностику.

Результаты исследования

На фоне проведенной терапии препаратом экзодерил у 30 (100%) больных, начиная с 4-го дня лечения, уменьшался болевой синдром, проходила «заложенность» уха, значительно уменьшились инфильтрация и гиперемия наружного слухового прохода, а также количество отделяемого в нем. Сохраняющиеся симптомы классифицированы как «остаточные явления» наружного отита (рис. 2). На 7-е сутки у 14 больных воспаление полностью купировалось.

При контрольном микологическом исследовании у 25 больных возбудитель выявлен не был. На 14-е сутки вос-

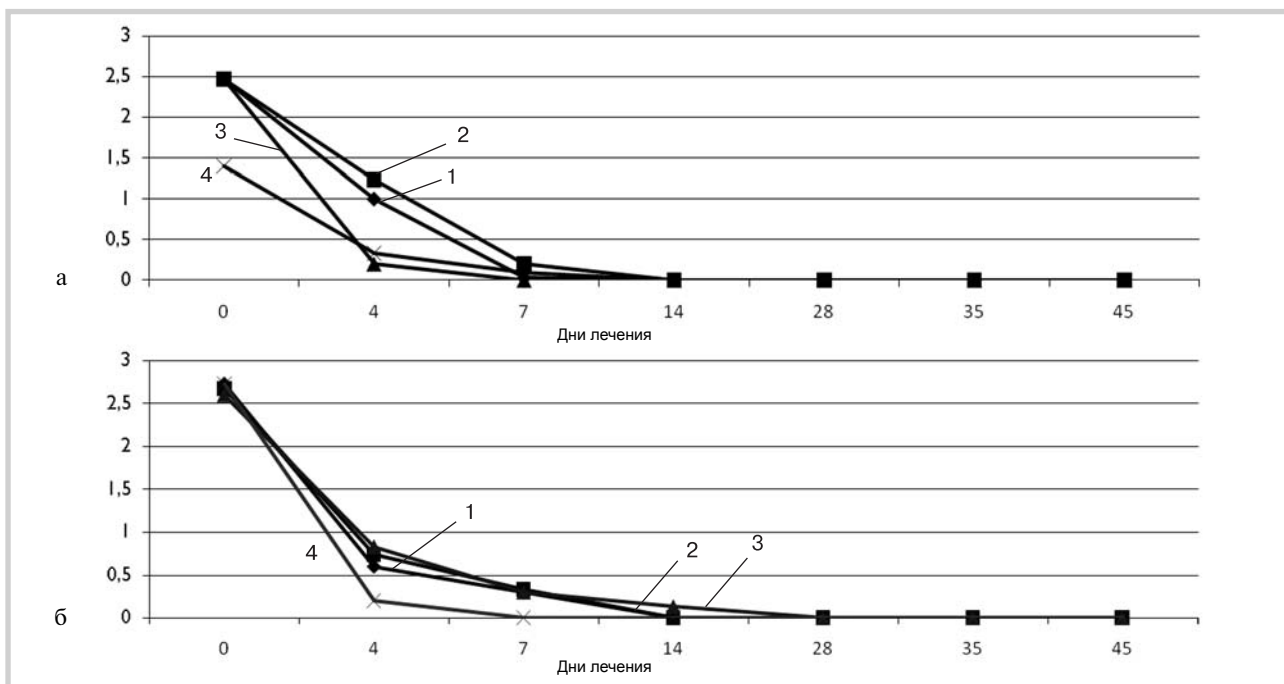


Рис. 2. Динамика разрешения симптомов отомикоза наружного слухового прохода. *а* — боль (1), зуд (2), выделения (3), снижение слуха (4); *б* — гиперемия (1), инфильтрация (2), шелушение (3), отделяемое (4).

палительные явления полностью купировались у 25 больных, на 28-е сутки еще у 4. Элиминация возбудителя у 29 больных подтверждена лабораторно на 45-е сутки.

У 3 пациентов при эндоскопическом осмотре сохранилась картина экзематозного поражения кожи преддверия слухового прохода. При повторном микологическом исследовании грибы выделены не были.

У одного больного лечение оказалось неэффективным: только после назначения системного противогрибкового препарата группы аллиламинов удалось достичь излечения.

Исходя из того, что грибковые заболевания уха склонны к рецидивированию, проводилось диспансерное наблюдение за больными от 6 до 12 мес. Заболевание рецидивировало у 2 (6,7%) пациентов на 65-й и 76-й дни от начала лечения. При микологическом исследовании выявлен грибок рода *Aspergillus*. После повторного курса терапии с использованием экзодерила удалось достичь стойкого излечения.

Столь незначительное рецидивирование грибковой инфекции связано с применением противорецидивного лечения кремом экзодерил.

Выводы

Анализ проведенных исследований свидетельствует:

1. Препарат экзодерил является эффективным и безопасным средством для местного лечения наружного отита грибковой этиологии.

2. Применение крема экзодерил повышает эффективность и безопасность лечения, снижает число рецидивов грибкового процесса

3. Ступенчатая терапия отомикоза наружного слухового прохода с применением двух форм препарата экзодерил позволяет эффективно и быстро ликвидировать грибковую инфекцию.

4. Экзодерил-крем рекомендуется в качестве средства предупреждения рецидива после перенесенного отомикоза.

5. Диагноз микотического поражения можно ставить только на основании лабораторных данных.

6. Исходя из того, что отомикоз склонен к рецидивированию, необходимо наблюдать больных в течение 6 мес и проводить курс профилактического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микология сегодня. Под. ред. Ю.Т. Дьякова, Ю.В. Сергеева. Том 1. М 2007;305—312.
2. Лыкова С.Г. и др. Клинический журнал дерматологии и венерологии 2006;4.
3. Кондрашев Г.В., Потеев Н.Н. Клинический журнал дерматологии и венерологии 2005;3.
4. Кунельская В.Я. Вестник оториноларингологии 2004;2.
5. Кунельская В.Я. Consilium Medicum 2001;8.
6. Monk J.P., Brogden R.N. Drugs 1991;47:32—42.

Биопарокс в лечении заболеваний верхних дыхательных путей в условиях стационара

С.А. КРЕМЛЕВ, В.Н. РОСТОВЦЕВ, Н.А. ЗЛОБИНА

Bioparox in the treatment of upper respiratory tract diseases in the inpatient setting

S.L. KREMLEV, V.N. ROSTOVTSSEV, N.A. ZLOBINA

ЛОР-отделение клиники Челябинской государственной медицинской академии

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата биопарокс для местного применения в комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей.

Методика исследования

На базе ЛОР-отделения клиники Челябинской государственной медицинской академии были пролечены 22 пациента: 11 лиц мужского пола и 11 женского в возрасте от 8 до 60 лет (8—15-летних детей обоюбого пола было 13,63%).

По структуре заболеваемости больные распределились следующим образом: с острым синуситом — 10 (45,45%), с хроническим — 2 (9,09%), с рецидивирующим — 1 (4,54%), с искривлением носовой перегородки — 5 (22,72%), с абсцессом носовой перегородки — 1 (4,54%), с аденоидом — 1 (4,54%) и с хроническим тонзиллитом — 2 (9,09%) пациента.

Среди сопутствующих заболеваний у 2 (9,09%) пациентов отмечен хронический бронхит, у 1 (4,54%) — силикоз легких и еще у 1 (4,54%) — гипертоническая болезнь. В числе обследованных 8 (36,36%) были курильщиками. До терапии биопароксом 10 (45,45%) пациентов лечились в течение 5—7 дней 1—2 раза в год такими антибактериальными препаратами, как флемоксин, амоксилав, амоксициллин, цефазолин, цефотаксим, сумамед, хемомицин. До начала лечения биопароксом пациенты предъявляли следующие жалобы (табл. 1).

Как видно из табл. 1, симптоматика варьировала от незначительной до выраженной. Кроме субъективной оценки симптомов, выполненный бактериальный посев из очага инфекции до приема биопарокса показал следующие результаты (табл. 2)

В стандартные схемы лечения перечисленных выше заболеваний был включен биопарокс (микронный аэрозоль 20 мл, 400 доз) для назального применения и для полости рта со средним диаметром частиц меньше 1 мкм, обладающий стабильным спектром антибактериального действия и выраженным противовоспалительным эффектом): по 4 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день и по 4 ингаляции через рот 4 раза в день в течение 2 нед. Системные антибиотики (за исключением случая абсцесса носовой перегородки) не применяли.

Результаты исследования

После курса лечения биопароксом пациенты и врачи оценили результаты терапии следующим образом (табл. 3).

Кроме того, биопарокс применялся в послеоперационном периоде у 10 (45,45%) пациентов по поводу искривления носовой перегородки, сопровождавшейся хроническим риносинуситом с частыми обострениями.

Состояние послеоперационной раны после применения биопарокса было следующим: в 1-й день после операции кровотечение отсутствовало в 30% случаев, было умеренным — в 70%, на 2-е сутки оно прекратилось у 70% пациентов и стало умеренным у 30%, а на 3-и и последующие сутки прекратилось у всех 100% оперированных.

Отечность слизистой в 1-й день после операции в 50% случаев была умеренной и выраженной; на 2-е сутки у 40% пациентов зафиксирована как выраженная, у 60% — как умеренная. В последующие дни состояние постепенно улучшалось и через 2 нед отека не было уже у всех 100% оперированных.

Признаки воспаления на 2-е сутки после операции в 50% случаев были выраженными и умеренными, на 3-и сутки отмечена положительная динамика (60% — умеренные и 20% — выраженные или отсутствовали). На 2-й неделе признаков воспаления не зафиксировали в 80% случаев.

По результатам бактериальных посевов на 10-е сутки после лечения биопароксом у 68,68% больных рост патогенной микрофлоры не выявлялся, у 4,54% высеян *Staphylococcus aureus*, у 4,54% — *Staphylococcus epidermidis*.

Выводы

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что биопарокс, обладая антибактериальной и противовоспалительной активностью, обеспечивает санацию верхних дыхательных путей, нормализует биоценоз носоглотки (что подтверждено результатами бактериальных посевов), уменьшает отек слизистой, воспалительные проявления, опосредованно уменьшает болевой синдром. Положительное влияние препарат оказывает уже на 2—3-е сутки и максимально к 10—14-м суткам лечения. Использование биопарокса (как препарата для местного применения) в составе комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей сокращает средние сроки лечения вышеперечисленных заболеваний на 3—4 дня. Кроме того, применение биопарокса позволяет сократить

Таблица 1. Жалобы пациентов до начала лечения

Показатель	Выраженность клинических симптомов					
	0*	1*	2*	3*	4*	5
Насморк, заложенность носа, %	4,54	9,09	9,09	31,81	45,45	0
Затруднение носового дыхания, %	9,09	0	4,54	40,9	40,9	4,54
Боль в горле, осиплость, %	59,09	13,63	9,09	13,63	4,54	0
Дискомфорт при глотании, %	68,18	22,72	4,54	4,54	0	0

Примечание. * — выраженность симптомов в баллах.

Таблица 2. Результаты бактериального посева из очага инфекции

Микроорганизмы	Случай высевания
<i>Staphylococcus aureus</i> 10 ⁶	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ –10 ⁷	8
<i>Staphylococcus spp</i> 10 ³ –10 ⁴	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ⁴	1
Зеленящий стрептококк 10 ⁴ –10 ⁷	5
<i>Enterococcus durans</i> 10 ⁴	1
<i>Enterococcus zymogeous</i> 10 ³	1
<i>Neisseria</i>	1
<i>Candida</i>	2

Таблица 3. Результаты лечения по оценкам пациентов и врачей

Показатель	3–4-й день терапии, %	2-я неделя терапии, %
<i>Оценка пациентов</i>		
неудовлетворительно	9,09	0
удовлетворительно	59,09	13,63
хорошо	22,72	59,09
отлично	9,09	27,27
<i>Оценка врачей</i>		
неудовлетворительно	4,54	0
удовлетворительно	59,09	4,54
хорошо	36,36	77,27
отлично	0	18,18

использование системных антибиотиков. Опыт применения биопарокса для периоперационной профилактики бактериальных осложнений показал целесообразность

дальнейшего применения препарата до и после плановых операций в отоларингологической практике, особенно у пациентов с наличием хронического очага инфекции.

* * *

Наблюдение гигантского мукоцеле лобной пазухи

А.Б. ТУРОВСКИЙ, Ю.В. ТАЛАЛАЙКО

A case of giant mucocele in the frontal cavity

A.B. TUROVSKY, YU.V. TALALAIKO

Московский научно-практический центр оториноларингологии (дир. — проф. А.И. Крюков) Департамента здравоохранения Москвы

Распространенность и показатели заболеваемости при кистовидном растяжении околоносовых пазух плохо изучены. Большинство литературных сообщений носят описательный характер и сводятся к демонстрации отдельных клинических случаев. Одним из видов кистовидного растяжения околоносовых пазух, характеризующихся избыточным наличием в пазухе слизистого отделяемого, является мукоцеле. При наличии в пазухе гнойного отделяемого речь идет о пиоцеле, серозного — о гидропсе околоносовых пазух [1]. Наиболее часто (более 80% случаев) поражаются лобные пазухи, реже — ячейки решетчатого лабиринта (около 15%). Имеются единичные сообщения [1] о поражении верхнечелюстных и клиновидных пазух.

Основным этиопатогенетическим механизмом развития кистовидного растяжения является нарушение сообщения пазухи с полостью носа. Среди причин нарушения функции соустья нередки врожденные аномалии развития, также возможно возникновение облитерации соустья пазухи в результате хронического воспаления слизистой оболочки. При анализе случаев мукоцеле у большинства пациентов в анамнезе имела место травма.

В большинстве случаев заболевание в течение многих лет протекает бессимптомно. При явной травматической этиологии мукоцеле от момента травмы до появления первых признаков заболевания проходит не менее 1—2 лет, а в некоторых случаях это время может увеличиваться до 15—20 лет. Первыми симптомами кистовидного растяжения наиболее часто являются ощущение «распирания» в пораженной пазухе, головная боль. Возникновение глазничных симптомов и внутричерепных осложнений возможно при разрушении процессом костных стенок пазух. Первым офтальмологическим симптомом, как правило, является экзофтальм. Также могут наблюдаться диплопия и слезотечение. При поражении лобных пазух диплопия раньше выявляется при взгляде вверх; зрение на ранних этапах заболевания обычно не страдает [2].

При кистовидном растяжении лобных пазух прежде всего возникает выпячивание и деструкция глазничной стенки. Несмотря на то что церебральная стенка лобной пазухи значительно тоньше передней, ее разрушение происходит реже.

Вашему вниманию представляется клиническое наблюдение *больной А.*, 49 лет, находившейся на лечении в ЛОР-отделении ГКБ им. С.П. Боткина в ноябре 2007 г.

Больная поступила с жалобами на экзофтальм справа, боли в правом глазу. Из анамнеза известно, что экзофтальм нарастал в течение многих лет, но за последние полгода отмечено его быстрое увеличение, появление боли в глазу. На догоспитальном этапе пациентка консультирована офтальмологом, неврологом, нейрохирургом, онкологом. Выполнены КТ и МРТ околоносовых пазух и головного мозга. Выявлено новообразование правой лобной пазухи с разрушением ее глазничной и задней стенок, скулового отростка лобной кости справа (см. рисунок, а, б). Предполагалось наличие мукоцеле правой лобной пазухи, однако, учитывая значительные костные дефекты стенок пазухи, нельзя было исключить наличие новообразования пазухи. При биопсии слизистой оболочки из среднего носового хода справа клеток с признаками атипии не выявлено. Для уточнения диагноза была выполнена диагностическая фронтотомия. При ревизии пазухи установлено, что она практически полностью выполнена жидкостным субстратом, заключенным в белую плотную гладкую капсулу. При пункции новообразования получена густая жидкость белого цвета. Участок капсулы новообразования был направлен на гистологическое исследование. Операция завершена установкой дренажа в нижние отделы пазухи. В послеоперационном периоде проводился курс антибиотикотерапии, промывание пазухи через дренаж. Естественное соустье было непроходимо.

По результатам гистологического исследования выявлено, что капсула образования представлена фиброзной тканью с явлениями гиалиноза и ангиоматоза и покрыта многослойным плоским эпителием. Цитологическое исследование жидкости из полости образования выявило наличие клеток плоского эпителия из разных слоев.

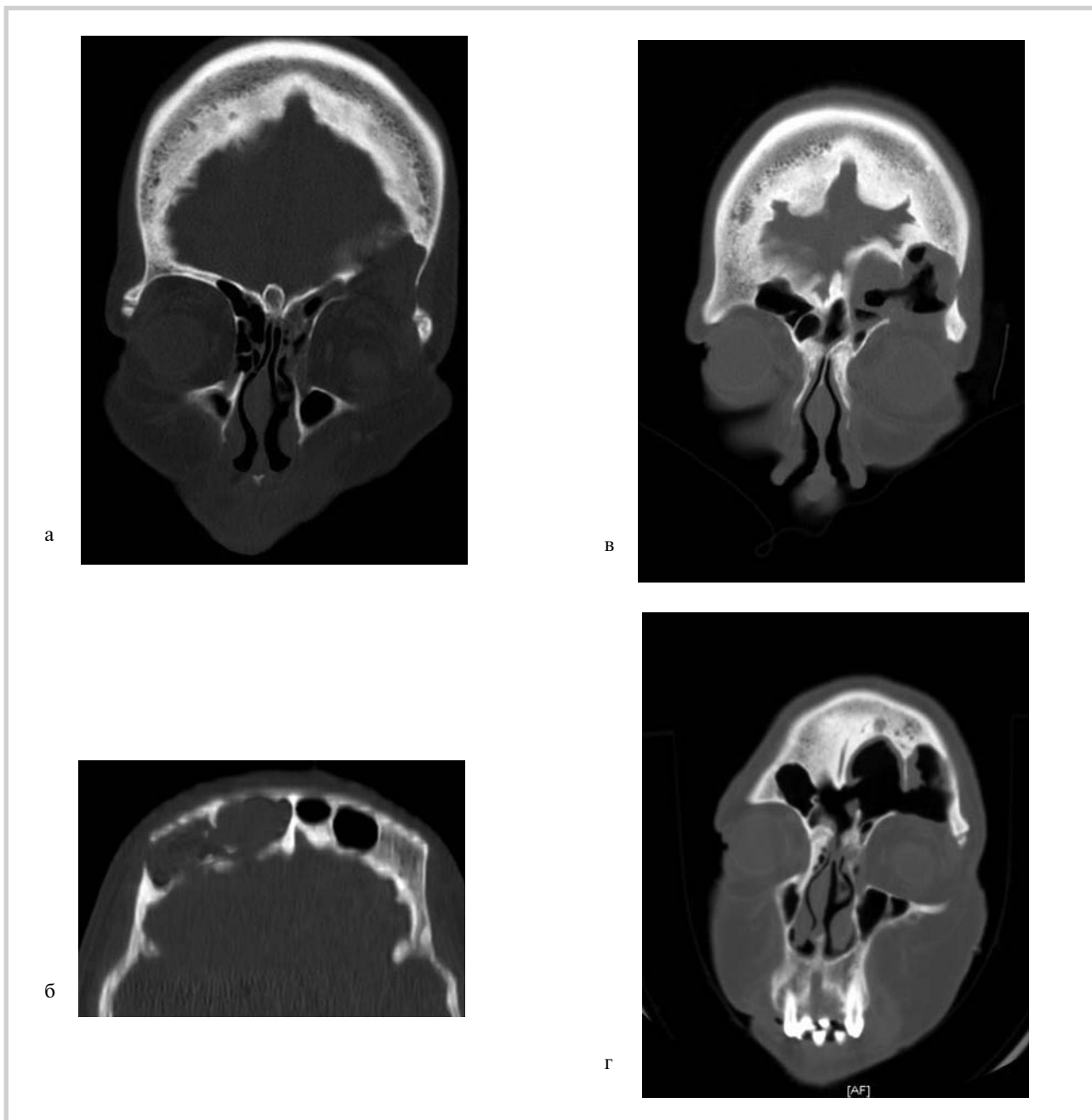
На 10-е сутки после операции выполнена контрольная компьютерная томография (см. рисунок, в). Отмечена положительная динамика — пазуха оказалась частично пневматизированной, объем новообразования уменьшился. Больная повторно консультирована нейрохирургом.

Была выполнена радикальная операция на правой лобной пазухе. Капсула мукоцеле была резецирована в передних и нижних отделах. Учитывая большой объем костной деструкции и высокий риск развития ликвореи и внутричерепных осложнений, удаление капсулы в области деструкции задней и орбитальной стенок пазухи не производилось. При ревизии пазухи установлено, что межпазушная перегородка резко смещена вправо, полностью изолируя естественное соустье правой лобной пазухи. Межпазушная перегородка резецирована. Наложено лобно-носовое соустье, установлен дренаж по Б.С. Преображенскому.

© А.Б. Туровский, Ю.В. Талалайко, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 65—66



КТ околоносовых пазух (а, в, г — фронтальная, б — аксиальная проекции) больной А., 49 лет.

Диагноз: мукоцеле правой лобной пазухи. а, б — до операции; виден дефект глазничной стенки правой лобной пазухи (а), правая лобная пазуха totally заполнена слизистым секретом, дефект задней стенки (б); в — на 10-е сутки после операции; частичная пневматизация правой лобной пазухи, уменьшение объема мукоцеле после дренирования пазухи; г — на 14-е сутки после операции; адекватная пневматизация правой лобной пазухи, отсутствие в ее просвете патологического отделяемого.

В послеоперационном периоде проводилось промывание пазухи через дренаж. Контрольная компьютерная томограмма выполнена на 14-е сутки после операции. Правая лобная пазуха пневматизирована, патологического отделяемого нет (см. рисунок, г). После проведенного лечения отмечено значительное уменьшение экзофтальма, боли в глазу прекратились.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лихачев А.Г. (ред.). Многотомное руководство по оториноларингологии. М 1963;4.
 2. Аветисов Э.С. Справочник по офтальмологии. М 2003.

Таким образом, в результате анализа данных литературы [3] и учитывая наше наблюдение, можно сделать вывод о том, что при мукоцеле с разрушением костных стенок пазух не следует стремиться к его радикальному удалению, так как обеспечение адекватного дренажа пазухи, как правило, приводит к хорошему клиническому эффекту.

3. Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Шелеско Е.В., Акулич И.И. Рос ринол 2003;4:43—46.

К 100-летию Первого Всероссийского съезда ото-ларингологов, состоявшегося 26—30 декабря 1908 г. в Санкт-Петербурге

Академик РАНН Ю.М.ОВЧИННИКОВ (Москва)

On the 100th anniversary of the First All-Russian Congress of oto-laryngologists (Sankt-Peterburg, 26—30 December 1908)

YU.M. OVCHINNIKOV

Глубокоуважаемые товарищи! Именно так обращались друг к другу делегаты Первого, судьбоносного для нашей специальности Всероссийского съезда оториноларингологов!

Почему мы отмечаем эту дату? Что дал I съезд научной, практической и педагогической оториноларингологии в России, какие были предпосылки и трудности его организации, каковы результаты его работы и выводы, оправдал ли себя этот способ общения специалистов в дальнейшем?

Каковы были мотивы созыва съезда?

В Европе уже была практика проведения съездов по отиатрии и ларингологии, в России же собрания специалистов в ограниченном числе проводились лишь в рамках Пироговских съездов, где секционно обсуждались проблемы болезней уха и горла. Однако возросший уровень знаний как в теории, так и в практике, накопившийся клинический опыт требовали более глубокого и широкого обсуждения многих животрепещущих проблем активно развивающейся отечественной оториноларингологии. Нужно сказать, что мнение об организации собственного съезда разделяли не все ЛОР-специалисты в России. Так, весьма авторитетный оториноларинголог Москвы приват-доцент Л.И. Сержевский считал представительство в секции Пироговского съезда вполне достаточным для нашей специальности, ссылаясь на особые материально-территориальные особенности России и нашей медицины, так как посетить заседания и принять активное участие в работе съезда не может масса земских врачей. В подтверждение этого аргумента он рекомендовал просмотреть список делегатов данного съезда. Участниками его являлись только профессора, приват-доценты и академики из Санкт-Петербурга (42 делегата) и из других больших городов. Если взглянуть на список врачей, приветствовавших открытие I съезда и приславших свои поздравления, то станет ясно, что время для его работы настало. Вот только некоторые из врачей, приславших свои горячие поздравления: А.А. Кулябко (Томск), Н.В. Волкович (Киев), Б.В. Верховский — Женский мед. институт (Ст-Петербург), Н.П. Тихомиров — клиника ушных, горловых и носовых болезней Университета Св. Владимира в Киеве, журнал «Русский врач», «Врачебная газета», известный педиатр и первый ларингоскопист в России К.А. Раухфус, А. Лукае (Берлин), А. Politzer (Вена). От имени Арнольдского училища глухонемых, которых в России насчитывалось до 200 000, с приветствием к съезду обратился д-р Рау. Врачи старейшего в России ушного отделения при городской Старо-Екатерининской больнице, где впервые Е.М. Степановым произведена операция на сосцевидном отростке по поводу мастоидита, и многие другие весьма авторитетные доктора России также приветствовали открытие I Всероссийского съезда оториноларингологов.

Действительно, оториноларингология за предыдущие годы обогатилась выдающимися достижениями в науке и практике. Это бронхоскопия, предложенная Киллианом и усовершенствованная Брюнингом; расширение возможностей хирургической онкологии — частичное и полное удаление гортани Бильротом; были достигнуты определенные успехи в развитии внутриназальной хирургии (Гайек). Отмечалось внедрение в ЛОР-практику достижений рентгенодиагностики, наметился прогресс в лечении туберкулеза гортани (Ф.Э. Геринг), развивалась пластическая хирургия, в частности ринопластика. Кроме того, определились специфические для специальности направления — операции на среднем ухе и вскрытие отогенных мозговых абсцессов, операции по удалению аденоидов. Российские отиатры и ларингологи, заимствовав у Европы достижения медицинской науки, пошли своей дорогой, и уже многие открытия принадлежат ее представителям. Например, работы С.Ф. Штейна о функции отдельных частей ушного лабиринта были восприняты в Европе с огромным вниманием. Время, когда наши специалисты насчитывались единицами, миновало. Число врачей, изучающих ушные, носовые и горловые болезни, возросло — к открытию съезда насчитывалось 500 специалистов. Однако наряду с этим, во многих регионах России гнойные выделения из носа считались чуть ли не нормой, а на гнойные заболевания уха начинали обращать внимание только тогда, когда наступала глухота. Нельзя не вспомнить время, когда имело место не всегда логичное сочетание преобладающих заболеваний уха и горла с рядом других специальностей: ушные болезни и детские, горловые и детские, внутренние болезни и хирургические с ушными, сифилитические болезни и болезни глотки, ушей и носа. Известны случаи, когда представитель ларингологии одновременно читал лекции по болезням почек. Теперь стало ясно, что для полного овладения специальностью необходима затрата сил, времени и средств.

Таким образом, возникли объективные условия, позволяющие выдвинуть нашу специальность на одинаковую ступень с другими областями медицины, созвать Всероссийский съезд и создать Всероссийское общество оториноларингологов. К этому времени в России существовали городские научные общества в Санкт-Петербурге, Москве, Киеве, Харькове, Томске.

Идея создания Всероссийского общества принадлежит выдающимся ученым и практикам Санкт-Петербурга — проф. В.Н. Окуневу и приват-доценту Л.Т. Левину. В мае 1907 г. на заседании Санкт-Петербургского ото-ларингологического общества ими был обоснован проект созыва I Всероссийского съезда. Московское общество высказало свое полное согласие с этим проектом. Несмотря на огромные трудности при осуществлении этого решения, съезд начал свою работу 26 декабря 1908 г.

Если взглянуть на темы сообщений научного и практического направлений, то из 44 докладов 15 — по ушной тематике, 13 — по проблемам носа и носоглотки, 13 — по проблемам глотки, гортани и бронхов и 3 доклада «бытового характера». Следует обратить внимание на проблемность многих сообщений. На первом заседании, где почетным председателем был избран С.Ф. Штейн, рассмотрены такие темы, как «К симптоматологии лабиринтных заболеваний. Новая функция улитки» (С.Ф. Штейн), «Ларингостомия при перихондритах гортани» (А.Ф. Иванов), «Лечение озыны впрыскиванием парафина» (Л.И. Сержевский). На втором заседании В.Н. Окунев сообщил «О ненормальном положении ото-риноларингологии в России и меры к упорядочению его».

«О ненормальном положении ото-риноларингологии в России и меры к упорядочению его».

© Ю.М. Овчинников, 2008

© Вестник оториноларингологии, 2008

Vestn Otorinolaringol 2008; 5: 67—68

Пожалуй, одним из главных и тематических выступлений на Съезде следует считать доклад А.Ф. Иванова «Задачи отоларингологических съездов»: «...наша специальность, имеющая собственные задачи, методы, литературу, имеет полное право на самостоятельное существование». Он выразил от имени делегатов съезда искреннюю благодарность Ст-Петербургскому обществу, «... с чуткостью уловившему нарождающуюся потребность нашей дисциплины и так блестяще организовавшему этот съезд». А.Ф. Иванов выступал против «торжественности, чрезмерно праздничной стороны съездов, против малой продуктивности их, против низкого научного уровня докладов, против излишнего многословия». Он считал важнейшей задачей съездов использование коллективного опыта, коллективного мышления, предлагал заранее обсуждать предлагаемые к рассмотрению проблемы. «На съезд должно манить не желание узнать что-либо новенькое (это будет напечатано), а стремление выяснить для себя известный вопрос, сопоставив свой взгляд на него со взглядами других товарищей ...Такая работа мышления во время съезда будет поддерживать и укреплять научные устремления врачей, заставляя их в повседневной практике использовать достижения научного прогресса».

А.Ф. Иванов рекомендовал для будущих съездов наметить освещение одного—двух вопросов. По его мнению, наиболее авторитетный специалист согласно собственному клиническому опыту должен предварительно подготовить реферат (с учетом мировой литературы) о состоянии намечаемого к обсуждению вопроса. Это даст основания не быть пассивными слушателями, а участвовать в научной дискуссии. Но это вовсе не значит, что и другие темы не должны быть в повестке заседаний. Необходимо также хорошо обставлять демонстрацию всех положений докладов, описание методов лечения, представление новых приборов, инструментов. Каждый съезд намечает место, время и тематику следующего съезда. Кроме того, на заседаниях были рассмотрены многие вопросы по практике лечения различных заболеваний. Таким образом, была намечена канва для разработки правил организации и проведения в дальнейшем подобных форумов в России.

Возникла дискуссия при обсуждении Устава Российского ото-ларингологического общества. Так, предметом спора оказался вопрос о месте пребывания Правления общества. Большинство делегатов высказались за Санкт-Петербург, где из 12 членов Правления 5 были постоянными представителями Санкт-Петербургского общества ото-ларингологов. Как видим, уже тогда наметилась соревновательность школ Москвы и Санкт-Петербурга.

Положения Устава в дальнейшем легли в основу организации наших обществ в Союзе и России. Приводим основные положения Устава Российского ото-ларингологического общества:

1. Российское ото-ларингологическое общество имеет целью объединить представителей русской ото-ларингологии для совместной разработки всех научно-практических вопросов, касающихся их специальности.

2. Для этой цели Общество:

а) заботится об устройстве в пределах России с надлежащего разрешения периодических съездов российских ото-ларингологов;

б) учреждает в различных местностях России научно-практические институты, клиники, поликлиники, библиотеки и музеи;

в) способствует возникновению в различных местностях России обществ по специальности;

г) издает труды съездов, протоколы и отчеты их заседаний, а также другие относящиеся к ото-ларингологии работы и периодические издания;

д) выдает премии на условиях, выработанных Правлением;

е) организует публичные лекции и выставки в различных городах России;

ж) способствует удовлетворению научных и других нужд и потребностей русских врачей;

з) командировывает врачей за границу.

3. Средства Общества: членские взносы, доходы от изданий Общества, лекций, концертов, выставок, пожертвований.

Это только три из 17 параграфов, разъясняющих суть работы Общества и его Правления.

Таким образом, можно сказать, что Первый Всероссийский съезд оториноларингологов выполнил все стоявшие перед ним задачи — предложил для развития специальности организовать при каждом Университете кафедры оториноларингологии и считать ее преподавание обязательным, а не факультативным при подготовке врача общей практики, доказал жизнеспособность и перспективность оториноларингологии как самостоятельной медицинской специальности и науки, выработал Устав общества и наметил дальнейший ход развития специальности.

Отмечая 100-летний юбилей Российского ото-ларингологического общества, мы с благодарностью и почтением вспоминаем наших предшественников из различных городов, замечательных врачей и патриотов России, оставивших нам свои заветы по развитию специальности и тем самым оказавших неоценимую услугу своим потомкам!



Нина Петровна Константинова

К 85-летию со дня рождения



Нина Петровна Константинова родилась 26 января 1923 г. в Актюбинске. В 1944 г. окончила Харьковский медицинский институт (в годы Великой Отечественной войны он находился в Оренбурге) и работала заведующей станцией переливания крови, врачом городской физиотерапевтической лечебницы (с 1944 по 1948 г.). После переезда в Москву (в 1948 г.) прошла обучение на курсах первичной специализации в ЦИУ врачей, поступила в клиническую ординатуру, затем — в аспирантуру кафедры болезней уха, горла и носа I ММИ, руководимой проф. А.Г. Лихачевым. С 1955 г. — ассистент, затем — доцент, с 1983 г. — профессор кафедры. В 1959—1976 гг. — заместитель директора ЛОР-клиники. Организовала ЛОР-отделение в детской клинике ММА. Н.П. Константинова — прекрасный педагог и научный руководитель; ею подготовлены 5 кандидатов медицинских наук.

Научные исследования Н.П. Константиновой во многом оригинальны и посвящены изучению роли заболеваний верхних дыхательных путей и миндалин в патогенезе поражений бронхов и легких в детском возрасте; изучению состояния иммунитета у больных хроническим тонзиллитом; предупреждению ототоксического действия

лекарственных веществ. Н.П. Константиновой принадлежат 7 авторских свидетельств на изобретения.

Общественная работа Н.П. Константиновой многогранна: состояла главным ученым секретарем Всесоюзного научного общества оториноларингологов, членом Президиума Совета научных обществ Минздрава СССР, Научного совета по оториноларингологии при Президиуме АМН СССР, комиссии по детской оториноларингологии Ученого совета лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. С 1986 г. — член редколлегии журнала «Вестник оториноларингологии».

Н.П. Константинова — ветеран Великой Отечественной войны, награждена медалями «Ветеран труда», «Житель блокадного Ленинграда», «В память 850-летия Москвы».

В год славного юбилея желаем дорогой Нине Петровне Константиновой крепкого здоровья.

Коллектив кафедры болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова, Московское научно-практическое общество оториноларингологов, редколлегия журнала «Вестник оториноларингологии»

Георгий Абелович Таварткиладзе

К 60-летию со дня рождения

23 августа 2008 г. исполнилось 60 лет со дня рождения доктора медицинских наук, действительного члена Международной академии наук, профессора Георгия Абеловича Таварткиладзе.

Родился Г.А. Таварткиладзе 23 августа 1948 г. в Тбилиси. В 1973 г. окончил с отличием 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова. После окончания института избрал своей специальностью оториноларингологию.

Еще будучи студентом, Георгий Абелович занимался научной деятельностью. С тех пор научный поиск становится одной из основных его жизненных потребностей. Сразу после института он был принят в клиническую ординатуру на кафедру болезней уха, горла и носа лечебного факультета 2 МОЛГМИ, а после окончания ее с 1975 по 1978 г. работал на кафедре оториноларингологии Тбилисского государственного института усовершенствования врачей, руководимой акад. АМН С.Н. Хечинашвили. В 1977 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Акустическая импедансометрия и тубосонометрия в аудиологической диагностике».

С 1978 по 1988 г. работал в Московском НИИ уха, горла и носа в качестве младшего, старшего научного сотрудника, а затем руководителя отделения сурдологии и слухопротезирования.

В 1997 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Потенциалы улитки и ствола мозга в норме и при различных формах тугоухости» по специальностям «14.00.04 — болезни уха, горла и носа и 13.08.13 — физиология человека и животных».

Немало труда и энергии вложил Георгий Абелович в организацию Всесоюзного научного центра аудиологии и слухопротезирования Минздрава СССР, который открылся в 1988 г. и продолжает существовать по настоящее время, меняя названия и подчиненность (с 1992 г. это Научный центр аудиологии и слухопротезирования Минздрава России, с 1999 г. — Российский научный центр аудиологии и слухопротезирования МЗ России, с 2002 по 2005 г. — Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования Министерства труда и социального развития, а с 2005 г. по настоящее время — Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования»).

Г.А. Таварткиладзе с момента организации центра по настоящее время является бессменным его руководителем. В Центре значительно расширился диапазон научных исследований, охватывая как клинические аспекты,



так и вопросы физиологии органа слуха в норме и при различных его патологических состояниях.

Несмотря на обширный объем научных исследований, не оставались в тени и организационные вопросы становления и развития сурдологической помощи по всей России. Были созданы сурдологические кабинеты во всех республиках, краях и областях России, позволившие приблизить сурдологическую помощь к населению

самых отдаленных регионов. Всем сурдологам оказывается постоянная методическая и практическая помощь, издаются методические рекомендации, которые получают все сурдологи России. Большая армия научных сотрудников, преподавателей и учеников, подготовленных им, с большой теплотой и благодарностью относятся к Георгию Абеловичу и к тому делу, которому он посвятил свою жизнь.

Им организовано и проведено 2 национальных конгресса, 6 Международных симпозиумов, 16 Республиканских школ-семинаров для врачей-сурдологов, 3 Республиканских конференции. Он постоянно читает лекции для врачей, проходящих повышение квалификации в Центре, а также выезжает в регионы с целью повышения квалификации врачей-оториноларингологов. За последние годы в руководимом им Центре подготовлены 357 специалистов.

Научные исследования Г.А. Таварткиладзе глубоки и разнообразны. В основном они посвящены вопросам экспериментальной и клинической аудиологии, в частности, изучению механизма первичного слухового восприятия частотной селективности слуховой периферии органа Корти путем исследования отоакустической эмиссии, а также разработке электрофизиологических критериев диагностики различных форм тугоухости, универсальной системе аудиологического скрининга.

Большое внимание в работах уделено реабилитации больных с нарушениями слуха, повышению эффективности электроакустической коррекции слуха. Разработана новая диагностическая аппаратура для исследования слуха.

В 1991 г. впервые в России под его руководством начата программа многоканальной кохлеарной имплантации, благодаря которой сотни глухих детей и взрослых вновь обрели слух. В 1996 г. внедрена система аудиологического скрининга новорожденных и детей 1-го года жизни.

Благодаря его терпеливому, целенаправленному скрупулезному труду создана своя оригинальная научная школа. Под его руководством подготовлены 24 кандида-

та и 5 докторов наук. Его ученики занимают лидирующее положение в науке как в России, так и за рубежом.

Под руководством Г.А. Таварткиладзе проводятся совместные исследования в рамках международных программ с Национальным институтом глухоты и других коммуникационных заболеваний США (Национальные институты здоровья США). Он принимает участие в европейских проектах по изучению отоакустической эмиссии и изучению влияния магнитных полей, излучаемых мобильными телефонами, на слуховую функцию.

Георгием Абеловичем опубликовано 350 научных работ, из них 147 за рубежом. Издано 3 монографии, 6 руководств, получено 3 авторских свидетельства. Большинство его работ являются энциклопедией по наиболее актуальным вопросам аудиологии.

Большое внимание Георгий Абелович уделяет педагогической работе. С 2002 г. он возглавил курс сурдологии при кафедре оториноларингологии РМАПО, а с января 2005 г. стал заведующим кафедрой сурдологии РМАПО.

Наряду с научной и практической работой Г.А. Таварткиладзе занимается большой общественной работой. Он является президентом Российского общества аудиологов, членом Президиума Всероссийского общества оториноларингологов. В 2004 г. избран президентом Международной коллегии по оториноларингологии.

С 1993 по 2000 г. Г.А. Таварткиладзе являлся главным сурдологом Минздрава РФ, председателем Комиссии по оториноларингологии Комитета по новой технике Минздрава РФ, председателем подкомиссии по оториноларингологии Центральной аттестационной комиссии Минздрава России.

Г.А. Таварткиладзе избран действительным членом Российской медико-технической академии (2001), Американской академии аудиологии (1993), Международной

академии наук (1994), Международной академии оториноларингологии — хирургии головы и шеи (1994). Является членом Международной коллегии по реабилитационной аудиологии, Международной ассоциации по исследованиям в оториноларингологии, членом Правления международной группы по изучению слуховых вызванных потенциалов, членом Правления Европейской федерации аудиологических обществ, Международной коллегии по оториноларингологии, членом Совета экспертов Всемирной организации здравоохранения.

В 2004 г. Г.А. Таварткиладзе избран президентом Международной коллегии по оториноларингологии, президентом Международного общества аудиологов.

Георгий Абелович является членом редколлегии журналов «Вестник оториноларингологии», «International Journal of Audiology», «Acta Oto-Rhino-Laryngologica» (Stockh.), «International Journal of Pediatric Otorinolaryngology», «ORL», «Oto-Rhino-Laryngologica Nova», «Central and East European Journal of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck Surgery», «Folia Otorhinolaryngologica».

За развитие аудиологии в России в 1996 г. награжден Орденом Дружбы.

Г.А. Таварткиладзе является для всех нас примером большого ученого, человека исключительной скромности и трудолюбия, всегда готового прийти на помощь как в общественных, так и личных делах.

Свой юбилей Г.А. Таварткиладзе встречает в расцвете творческих сил. Желаем ему доброго здоровья, творческих успехов, благополучия. Будьте как всегда мудры и полны оптимизма.

Коллектив научно-практического центра аудиологии и слухопротезирования, Российское и Московское научно-практические общества оториноларингологов, редколлегия журнала «Вестник оториноларингологии»

Памяти Владимира Георгиевича Зенгера

На 70-м году ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор, руководитель ЛОР-клиники Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) и заведующий кафедрой оториноларингологии факультета усовершенствования врачей МОНКИ Владимир Георгиевич Зенгер.

В.Г. Зенгер родился в Москве в семье музыканта. В 1961 г. он окончил 2-й МГМИ им. Н.И. Пирогова. Во время обучения занимался в студенческом хирургическом кружке. С 1961 по 1964 г. работал ординатором ЛОР-глазного отделения Сахалинской областной больницы, а в 1964—1966 гг. был аспирантом Московского НИИ уха, горла и носа, работавшая под руководством проф. А.И. Юниной вопросы пластической хирургии. К 1986 г. В.Г. Зенгер стал старшим научным сотрудником и исполнял обязанности руководителя этого отделения.

В 1967 г. В.Г. Зенгер защитил кандидатскую диссертацию на тему «Применение некоторых аллопластических материалов для замещения ларинготрахеальных дефектов». С 1969 по 1972 г. Владимир Георгиевич находился в командировке в Иране, где заведовал ЛОР-отделением госпиталя в Тегеране. Там он выполнил более тысячи различных операций, сделал 2 доклада на 5-й совместной Советско-Иранской медицинской конференции и опубликовал 3 научные работы. После возвращения в Москву научные интересы В.Г. Зенгера сосредоточились на новых ультразвуковых технологиях, результатом чего явились методические рекомендации по перспективам применения хирургического низкочастотного ультразвука в оториноларингологии и серия статей на эту тему.

Заметное место занимают исследования В.Г. Зенгера по диагностике, лечению и профилактике посттравматических и постреанимационных рубцовых стенозов гортани и трахеи. Особую роль В.Г. Зенгер придавал сочетанию методов реконструкции и пластики полых органов шеи с деятельностью торакальных хирургов Всесоюзного научного центра хирургии АМН СССР, где он в 1989 г. защитил докторскую диссертацию. В этом учреждении им выполнено более 100 восстановительных вмешательств на полых органах шеи, что снискало к нему большое уважение торакальных и абдоминальных хирургов, а также реаниматологов. В 1986 г. В.Г. Зенгер перешел на работу в лабораторию (руководимой проф. Д.Г. Чирешкиным) восстановительной хирургии гортани и трахеи для детей при Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. В этот период своей деятельности он много сил отдал развитию и внедрению в ларингологию высоко- и низкоинтенсивных лазерных устройств и технологий.



В 1989 г. Владимир Георгиевич защитил докторскую диссертацию «Восстановительная хирургия гортани, глотки, шейного отдела трахеи и пищевода». В 1991 г. он занял должность заведующего ЛОР-клиникой МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и в 1993 г. получил звание профессора. В.Г. Зенгер много сделал для развития пластической хирургии полых органов шеи (этот термин предложен именно им). Он работал сначала под руководством профессоров А.И. Юниной и Ф.М. Хитрова, а затем в контакте с М.И. Перель-

маном, С.Н. Лапченко, Н.С. Королевой и Ю.Я. Грицманом. Им предложены новая модификация филатовского стебля, сложный лоскут-сэндвич с заранее вживленным в него опорным каркасом из марлекса или хряща с будущей внутренней выстилкой из слизистой оболочки щеки пациента. Для формирования просвета гортани Владимир Георгиевич предложил протез-дилататор, фиксируемый над трахеальной канюлей, позволяющий постоянно подавать на раневую поверхность лекарственные вещества, а также впервые начал применять фиксированные на текстильных матрицах ферменты для лечения послеоперационных ран ЛОР-органов.

В 1991 г. В.Г. Зенгер (совместно с А.Н. Наседкиным) опубликовал монографию «Повреждения гортани и трахеи». Под его руководством защищены 18 кандидатских и 7 докторских диссертаций, подготовлены к защите еще одна докторская, две кандидатских и 4 готовятся в настоящее время. В.Г. Зенгер является автором более 500 научных работ, среди которых 8 монографий, 4 главы в руководствах, 42 методических писем, указаний и рекомендаций, имеет 45 авторских свидетельств. Он оперировал в Алма-Ате, Душанбе, Екатеринбурге, Твери, Кургане, Вологде, Туле, Смоленске, Пензе, Ростове-на-Дону, Южно-Сахалинске и других городах России, Мешхеде, Ахвазе, Тегеране (Иран), Дамаске (Сирия). За достигнутые успехи в лечебной и научной работе В.Г. Зенгер награжден медалями ВДНХ, 850-летия Москвы; он является Лауреатом конкурса научно-технического творчества молодежи, имеет благодарности от Министерства здравоохранения СССР и Российской Федерации, значок «Отличнику здравоохранения СССР».

В 2007 г. президентом РФ ему присвоено звание заслуженного деятеля науки РФ, а ранее указом губернатора Московской области он получил звание заслуженного деятеля науки и техники Московской области. В.Г. Зенгер являлся председателем Московского областного научно-практического общества оториноларингологов. Под его руководством в 2004 г. проведена Республиканская конференция оториноларингологов, посвященная 130-летне-

му юбилею организации первого в России отделения оториноларингологии на базе Старо-Екатерининской больницы, и конференция Центрального федерального округа РФ «Лазерные технологии в оториноларингологии». В 2007 г. в Туле он был избран членом Лазерной академии наук.

Из жизни ушел замечательный, доброй души человек, великолепный врач, прекрасный организатор здравоохранения и отличный педагог, создавший свою школу.

Светлая память о Владимире Георгиевиче Зенгере навсегда сохранится в сердцах его друзей, коллег и всех, кто его знал и любил.

Коллектив ЛОР-клиники МОНИКИ

Редколлегия журнала

«Вестник оториноларингологии»

Альянс отоларингологов Москвы

Вниманию авторов!

При оформлении статей для печати редакция журнала “Вестник оториноларингологии” просит придерживаться следующих правил.

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, экспертным заключением (при необходимости) и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения.

2. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилия автора (авторов); название статьи; выходные данные: кафедра, отдел или лаборатория с указанием инициалов, фамилии и звания руководителя; полное название учреждения; город.

Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес и телефон.

3. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 с., казуистических сообщений и заметок — 3 с. на бумаге формата А4, напечатанных на компьютере. Шрифт Times New Roman (русский), размером 14 пт, обычный, межстрочный интервал — 1,5. Поля: слева 4,0 см, справа 1,0 см; сверху и снизу по 2,5 см. В редакцию представляют два экземпляра статьи, резюме, таблиц и рисунков. Таблицы и рисунки не следует включать в текст статьи. Они должны быть представлены на отдельных листах. Подписи к рисункам также следует представить на отдельном листе.

Обязательно вместе с печатным экземпляром статьи следует прислать подписанную дискету с файлом — электронный вариант статьи, таблиц и рисунков. Не допускается наличия нескольких файлов на одной дискете.

4. Материал оригинальных статей рекомендуется излагать следующим образом: краткий литературный обзор с соблюдением хронологии цитируемых источников, цель и задача данной работы, методика, результаты и их обсуждение, краткие выводы.

5. Изложение материала должно быть ясное, сжатое, без длинных введений, повторов и дублирования в тексте данных таблиц и рисунков. При обработке материалов используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются автором на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Специальные термины даются в русской транскрипции.

В формулах следует четко разметить все элементы: латинские буквы — синим карандашом, греческие — красным, русские — зеленым. Следует выделить надстрочные и подстрочные индексы, заглавные и строчные буквы, а также сходные по написанию буквы и цифры.

6. К статье следует прилагать только действительно необходимые для пояснения текста рисунки (не более 3). Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе (в 2 экз.). Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом в левом поле с указанием номера рисунка или таблицы.

7. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком; все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Фототаблицы не принимаются.

8. Цитируемая в статье литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 1,5 интервала. Рукописный текст не допускается. Список литературы составляется в порядке цитирования. В тексте дается ссылка на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. За точность приведенных литературных источников и правильность их оформления ответственность несет автор.

9. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое содержание (резюме) для перевода на английский язык, с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов, размером не более 25 строк. Резюме должно содержать данные о характере работы, методике ее проведения и основных результатах. В конце резюме следует дать 3—5 ключевых слов. Авторы, хорошо знающие английский язык, могут сопроводить резюме качественным переводом.

10. Редколлегия может предложить автору печатать статью в виде аннотации (при этом запрашивается согласие автора на такую публикацию), а также вернуть автору статью с замечаниями для доработки. Датой поступления статьи считается день получения от автора окончательно подготовленной к печати работы.

11. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.

Статьи следует направлять по адресу:

127238 Москва, а/я 54,
редакция журнала “Вестник оториноларингологии”

Внимание! Очень важно!

ОФОРМИТЕ полугодовую подписку на журнал
«ВЕСТНИК ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ»
ИЗДАТЕЛЬСТВА МЕДИА СФЕРА И ПОЛУЧИТЕ БЕСПЛАТНО
ДОСТУП К ПОЛНОТЕКСТОВОМУ ЭЛЕКТРОННОМУ
АРХИВУ ЖУРНАЛА С ГЛУБИНОЙ РЕТРОСПЕКТИВЫ – 5 ЛЕТ

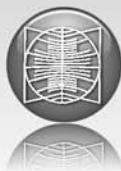
Найдите в журнале индивидуальный код
(наклейка с номером в начале журнала –
это Ваш пароль для доступа к архиву), далее
следуйте приведенной инструкции

www.mediasphera.ru

1. Со страницы журнала выбрать пункт меню
«доступ к полным текстам статей»
2. Выбрать журнал (для которого есть наклейка с кодом подписки)
3. Ввести этот код, ФИО и адрес электронной почты в соответствующие поля
(не ошибиться с адресом эл. почты – уже использованный код 2-й раз не действует)
4. Нажать «продолжить»

Если все правильно, то на адрес электронной почты придет
цифровой пароль – Вы зарегистрированы

5. При первой попытке обратиться к полному тексту, появится
всплывающее окно, в поля которого нужно ввести **ЛОГИН/ПАРОЛЬ**
(адрес электронной почты/полученный цифровой пароль)
Если все правильно – Вы получаете полный доступ



Отдел распространения и подписки
Тел.: (495) 488 60 00
zakaz@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru



Читайте в следующем номере:

- Методика комплексного лечения хронического кистозного синусита
- Экспериментально-морфологическое обоснование хирургического лечения околоносовых пазух
- Значение нейровегетативных нарушений в клинике и лечении вазомоторного ринита