

# Вопросы контроля над частотой обострений хронической обструктивной болезни легких при сочетании с патологией ЛОР-органов

Д.Г.Павлуш, В.А.Невзорова, Е.А.Гилифанов, В.Б.Шуматов, И.М.Мартыненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2

## Информация об авторах

**Павлуш Дмитрий Георгиевич** — ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 70-40-350; e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

**Невзорова Вера Афанасьевна** — д. м. н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 790-48-52; e-mail: nevzorova@inbox.ru

**Гилифанов Евгений Альбертович** — к. м. н., доцент кафедры офтальмологии и оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 705-76-10; e-mail: gilifanov@pochta.ru

**Шуматов Валентин Борисович** — д. м. н., профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 242-97-78; e-mail: mail@tgmu.ru

**Мартыненко Ирина Михайловна** — к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 242-97-78; e-mail: irina.martynenko11@mail.ru

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, сохраняющим устойчивые позиции в структуре заболеваемости и смертности у лиц старше 40 лет. **Целью** исследования явилась оценка состояния ЛОР-органов у пациентов с ХОБЛ в различные периоды течения заболевания с последующим анализом частоты обострений ХОБЛ по результатам изменения схемы терапии, согласно установленной коморбидной патологии. **Материалы и методы.** У больных ХОБЛ ( $n = 99$ ) проведено обследование ЛОР-органов. Пациенты 1-й группы ( $n = 50$ ) находились на лечении в пульмонологическом отделении Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1» по поводу обострения заболевания; у амбулаторных больных 2-й группы ( $n = 49$ ) отмечено стабильное течение ХОБЛ. Группу контроля ( $n = 50$ ) составили никогда не курившие лица без заболеваний органов дыхания и слуха. Все обследованные были сопоставимы между собой по возрасту и полу. Через 6 мес. у пациентов ( $n = 72$ ) с ХОБЛ стабильного течения проводилось повторное обследование. **Результаты.** Установлено, что пациенты 1-й и 2-й групп различались по выраженности симптомов заболевания, но имели одинаково высокий ( $> 2$ ) риск обострений ХОБЛ в течение 1 года. В периоды обострений и стабильного течения ХОБЛ активно предъявляли жалобы на состояние ЛОР-органов соответственно 50,0 и 42,9 % больных. Среди заболеваний ЛОР-органов наиболее частыми являлись заболевания гортани, обнаруженные у 84,0 и 73,5 % пациентов при обострении и стабильном течении ХОБЛ соответственно. Хронический катаральный ринит и фарингит выявлены в 26 и 30 % случаев при обострении ХОБЛ ( $p < 0,01$ ). Согласно данным 6-месячного наблюдения, при использовании индивидуализированной программы лечения заболеваний ЛОР-органов в 2 раза уменьшилось число обострений ХОБЛ у лиц с высоким риском их возникновения, что положительно отразилось на состоянии ЛОР-органов. **Заключение.** По результатам исследования показано, что при ХОБЛ часто встречаются жалобы со стороны ЛОР-органов — в период обострения их предъявляют около 50 % пациентов, а при стабильном течении — 43 %. Чаще всего больных беспокоят нарушения голосовой функции с наиболее яркими проявлениями при обострении ХОБЛ. При своевременной терапии заболеваний ЛОР-органов отмечено 2-кратное сокращение числа обострений ХОБЛ у лиц с высоким риском их возникновения и улучшение состояния ЛОР-органов. При организации диспансерного наблюдения больных ХОБЛ с целью индивидуализации программы лечения в зависимости от установленной клинической ситуации необходимо предусмотреть консультацию врача-оториноларинголога.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания оториноларингологических органов, частота обострений, коморбидная патология, индивидуализированная терапия.

Для цитирования: Павлуш Д.Г., Невзорова В.А., Гилифанов Е.А., Шуматов В.Б., Мартыненко И.М. Вопросы контроля над частотой обострений хронической обструктивной болезни легких при сочетании с патологией ЛОР-органов. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 716–724. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-716-724

## Control of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations frequency in association with ENT organs abnormalities

Dmitriy G. Pavlush, Vera A. Nevzorova, Evgeniy A. Gilifanov, Valentin B. Shumatov, Irina M. Martynenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: prospect Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

## Author information

**Dmitriy G. Pavlush**, assistant in the Department of Histology, Embryology and Cytology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (914) 70-40-350; e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

**Vera A. Nevzorova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (914) 790-48-52; e-mail: nevzorova@inbox.ru

**Evgeniy A. Gilifanov**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (914) 705-76-10; e-mail: gilifanov@pochta.ru

**Valentin B. Shumatov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 242-97-78; e-mail: mail@tgmu.ru

**Irina M. Martynenko**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 242-97-78; e-mail: irina.martynenko1@mail.ru

### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease holding a stable position in morbidity and mortality structure in patients aged over 40 years. **The aim** of the study was to evaluate the condition of otorhinolaryngological (ENT) organs in patients with the COPD at different disease periods with subsequent analysis of COPD exacerbation rate based on the results of therapy regimen change according to the established comorbidity. **Materials and Methods.** Examination of ENT organs was performed in patients with COPD ( $n = 99$ ) Patients from group 1 ( $n = 50$ ) were treated at Pulmonary Department of the Regional State Budgetary Health Institution "Vladivostok Clinical Hospital No.1" for disease exacerbation; outpatients from group 2 ( $n = 49$ ) had stable COPD course. Control group ( $n = 50$ ) included patients without history of smoking and without respiratory and hearing disorders. All patients were matched by age and sex. Repeated examination was conducted in patients ( $n = 72$ ) with stable COPD after 6 months. **Results.** It was observed that patients from groups 1 and 2 had different severity of disease symptoms, but equally high ( $> 2$ ) risk of COPD exacerbation within 1 year. 50.0 and 42.9% of patients actively complained about the ENT organ-related conditions during the periods of COPD exacerbation and stable course, respectively. Among ENT organ diseases the most frequent were laryngeal diseases reported in 84.0 and 73.5% of patients with COPD exacerbation and stable course, respectively. The chronic catarrhal rhinitis and pharyngitis were revealed in 26 and 30% of patients with COPD exacerbation ( $p < 0.01$ ). According to the data of 6-month study, the number of COPD exacerbations in high-risk patients with COPD using personal treatment plan for ENT-organ diseases was reduced by half, which had a positive effect on the condition of ENT-organs. **Conclusion.** The study showed that patients with COPD often ENT-organ-related complaints – in the exacerbation period about 50% of patients, and at stable course – 43%. Patients most often complain on glottic incompetence with the most pronounced symptoms at COPD exacerbation. Decreased number of COPD exacerbations by 2 times in patients with high risk of their occurrence and improvement of ENT organ condition were noted if ENT diseases were timely treated. ENT specialist consultation should be provided at dispensary observation organization for patients with COPD in order to personalize the treatment plan depending on the clinical situation.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, diseases of ENT organs, exacerbation rate, comorbidity, personalized therapy.

For citation: Pavlush D.G., Nevzorova V.A., Gilifanov E.A., Shumatov V.B., Martynenko I.M. Control of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations frequency in association with ENT organs abnormalities. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 716–724 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-716-724

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, сохраняющим устойчивые позиции в структуре заболеваемости и смертности у лиц старше 40 лет. Начиная с 2010 г., отмечено значительное увеличение вклада ХОБЛ в структуру смертности взрослого населения и уже в 2015 г., согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ выходит на 3-е место среди причин смерти, достигнув 3,2 % и уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [1]. Согласно мнению ведущих экспертов – авторов Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), на прогноз течения ХОБЛ наибольшее влияние оказывают обострения заболевания и коморбидные состояния [2]. Среди коморбидных состояний, при которых, с одной стороны, ухудшаются возможности снижения риска обострений ХОБЛ, а с другой – затрудняется их своевременная диагностика, являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, депрессия, когнитивные расстройства и др. [2–5]. В разных редакциях GOLD указывается, что особое место в развитии риска обострений ХОБЛ занимают респираторные инфекции. Согласно исследованию *T.Benfield* [6], одной из причин госпитализации при ХОБЛ являются инфекции верхних дыхательных путей (ВДП).

Однако вопросам диагностики и возможным вариантам изменения терапии при наличии патологии ВДП как вероятного предиктора обострения ХОБЛ в согласительных документах не уделяется должного внимания. Тем не менее существует ряд исследований, по данным которых подтверждено

наличие патогенетических взаимоотношений между патологией ЛОР-органов и течением ХОБЛ. *V.Hox et al.* [7] определена связь между заболеваниями носа, его пазух и воспалением нижних дыхательных путей (НДП), которые имеют самостоятельное значение при инициации обострения ХОБЛ. В исследованиях *T.N.Zaripova et al.* [8] продемонстрировано нарушение носового мукоцилиарного клиренса при ХОБЛ, которое рассматривается в качестве маркера нарушения функции эпителиального пласта и секреторного аппарата дыхательных путей (ДП) в целом. Кроме того, нарушение функции мукоцилиарного клиренса полости носа (ПН) может являться существенным предрасполагающим фактором к развитию патологии и околоносовых пазух (ОНП). Рассматриваемые аспекты развития воспалительного ответа являются отражением концепции патофизиологического единства ВДП и НДП.

Общность морфофункциональной перестройки, затрагивающей как ВДП, так и НДП у пациентов с ХОБЛ, косвенно подтверждается схожим микробиологическим пейзажем. При исследовании состава микробиоты содержимого ПН и мокроты, по данным *Г.Е.Дженжера* [9], у пациентов с документированным обострением ХОБЛ и наличием риносинусита установлен сходный состав в обеих изученных средах. Исходя из современной концепции приоритета терапии ХОБЛ, направленной прежде всего на контроль обострений, особый интерес вызывают исследования, по данным которых прослеживается связь между выраженностью синоназальных симптомов и частотой обострений заболевания; данная концепция, по мнению авторов,

обусловлена прежде всего единой микробиотой ВДП и НДП [10]. Следует ожидать, что при санации хронических очагов инфекции в ПН и ОНП в период стабильного течения ХОБЛ может снизиться выраженность симптомов и уменьшиться риск возникновения обострений заболевания [10].

Несмотря на очевидность необходимости мультидисциплинарного подхода к изучению патологии ЛОР-органов у пациентов с ХОБЛ, исследования в этой области малочисленны и односторонни [11]. Актуальной представляется оценка состояния ЛОР-органов у пациентов с ХОБЛ в сравнительном аспекте как при стабильном течении заболевания, так и при его обострении, что позволит рассмотреть процессы системного ремоделирования ДП в единстве хронического воспалительного процесса.

Целью исследования явилась оценка состояния ЛОР-органов у пациентов с ХОБЛ в различные периоды течения заболевания с последующим анализом частоты обострений ХОБЛ по результатам изменения схемы терапии, согласно установленной коморбидной патологии.

## Материалы и методы

У больных ХОБЛ ( $n = 99$ ) проведено обследование ЛОР-органов. Пациенты 1-й группы ( $n = 50$ ; 40 мужчин и 10 женщин; средний возраст —  $58,5 \pm 4,72$  года) в возрасте 51–65 лет находились на лечении в пульмонологическом отделении Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1» по поводу обострения заболевания. На 5–7-й день по мере стабилизации состояния больные 1-й группы обследовались в ЛОР-отделении того же лечебного учреждения. Также обследование ЛОР-органов проведено у амбулаторных больных ХОБЛ ( $n = 49$ : 40 мужчин и 9 женщин; средний возраст —  $58,8 \pm 3,7$  года) в возрасте 51–65 лет при стабильном течении заболевания (2-я группа). Через 6 мес. от начала исследования при стабильном течении ХОБЛ проведено повторное обследование больных обеих групп ( $n = 72$ ) у пульмонолога и ЛОР-специалиста.

Группу контроля составили лица ( $n = 50$ : 41 мужчина, 9 женщин; средний возраст —  $57,5 \pm 5,11$  года) в возрасте 51–65 лет, никогда не курившие, без заболеваний органов дыхания и слуха.

Часть пациентов ( $n = 27$ ) выбыли из наблюдения по неустановленным причинам.

Все обследованные приняли решение участвовать в исследовании добровольно, на основе информированного согласия. При обследовании проводились стандартный осмотр ЛОР-органов, эндоскопический осмотр ПН, носо- и гортаноглотки, передняя активная риноанометрия, ольфактометрическое исследование, спиральная компьютерная томография ПН и ОНП, фиброэндоскопическое исследование гортани.

В связи с тем, что распределение переменных в большинстве случаев отличалось от нормального, для сравнительного анализа и выявления различий использовались методы непараметрической статисти-

стики, ранговый дисперсионный анализ метод Краскала–Уоллиса с последующей оценкой при помощи U-критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Достоверными считались различия при  $p \leq 0,01$  (с учетом поправок Бонферрони на общее число сравнений фактический уровень составил  $p \leq 0,0001667$ ).

Во 2-й группе учитывались установленные в ходе обследования диагнозы, т. е. категориальные переменные, анализ которых проводился с помощью трансформации Z Фишера с последующим анализом двухстороннего t-теста с поправкой Бонферрони. Достоверными считались различия при  $p \leq 0,01$  (с учетом поправок Бонферрони на общее число сравнений фактический уровень составил  $p \leq 0,0000725$ ). Полученные при исследовании данные подвергнуты обработке при помощи пакета описательной статистики программы *Microsoft Excel* (2007) и программы *Statistica 6.0*.

## Результаты и обсуждение

Согласно принятой интегральной оценке тяжести бронхиальной обструкции, показатели выраженности симптомов заболевания, частоты обострений ХОБЛ и ограничения степени воздушного потока у 1-й пациентов группы по данным медицинской документации находились на уровне III степени при значениях постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $> 30$   $ОФВ_1 < 50$  %<sub>долж.</sub> У всех пациентов установлено  $> 2$  обострений заболевания за 1 год; степень выраженности одышки по модифицированной шкале (*Modified Medical Research Council – mMRC*) оценивалась в 2 балла, по оценочному тесту по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) – в среднем 22 балла, т. е. пациенты 1-й группы были отнесены к группе D (с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания) [2, 12].

Во 2-й группе ограничение степени воздушного потока оценено как среднетяжелое, поскольку показатели постбронходилатационного  $ОФВ_1$  укладывались в диапазон  $\geq 50$ , но  $< 80$  %<sub>долж.</sub> Показатели САТ составили  $< 10$  баллов, уровень одышки по шкале mMRC –  $\geq 1$ , однако частота обострений ХОБЛ была такой же, как в 1-й группе и составляла  $> 2$  за год. Иными словами, пациенты 2-й группы были отнесены к группе С – с высоким риском обострений и невыраженными симптомами заболевания.

Таким образом, у пациентов 1-й и 2-й групп отмечены различия по выраженности симптомов заболевания, но одинаково высокий риск обострений ХОБЛ (табл. 1).

По данным обследования показано, что основным контингентом являются мужчины с многолетним анамнезом курения табака. Индекс курения как достоверный фактор развития заболеваний ДП рассчитан с достоверностью различий между 1-й, 2-й и контрольной группами ( $p \leq 0,01$ ) [2, 12].

В терапии ХОБЛ у больных 1-й и 2-й групп применялась двойная бронходилатационная схема

Таблица 1  
Распределение пациентов по стадии хронической обструктивной болезни легких и полу ( $n = 149$ )  
Table 1  
Patient distribution by chronic obstructive pulmonary disease stage and sex ( $n = 149$ )

Группа пациентов	Число пациентов, получавших иГКС	Индекс курения, пачко-лет	Мужчины	Женщины	Число обострений	Оценка по шкале mMRC, степень	Оценка по CAT, баллы	Интегральная оценка ХОБЛ
1-я ( $n = 50$ )	6	22,4 ± 2,3	40	10	≥ 2	3	22	Группа D, высокий риск, больше симптомов
2-я ( $n = 49$ )	4	22,8 ± 3,7	40	9	≥ 2	1	9	Группа C, высокий риск с малым числом симптомов
Контрольная ( $n = 50$ )	–	–	41	9	–	–	–	–

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности одышки; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

с использованием тиотропия бромида / олодатерола и гликопирония бромида / индакатерола. В период госпитализации к применяемым схемам терапии больных 1-й ( $n = 6$ ) и 2-й ( $n = 4$ ) групп исследования были добавлены ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) – будесонид / форматерол и тиотропия бромид / олодатерол.

Число обострений выясняется при сборе анамнеза. Согласно показателю, основанному на постбронходилатационном ОФВ<sub>1</sub>, тяжесть ограничения скорости воздушного потока составило 30 % < ОФВ<sub>1</sub> < 50 % и классифицирована как тяжелая степень согласно интегральной оценки симптомов, спирометрической классификации и / или риске развития обострений. Для пациентов в период стабильного течения ХОБЛ уровень этого показателя составил 30 % < ОФВ<sub>1</sub> < 50 % и оценен аналогично.

При обследовании пациентов у врача-оториноларинголога установлено, что в период обострения и стабильного течения ХОБЛ соответственно 50 и 42,9 % больных активно предъявляют жалобы со стороны ЛОР-органов. В 1-й группе наиболее частыми из них являются снижение обоняния, стекание слизи по задней стенке глотки, осиплость голоса, боль и дискомфорт в горле. Во 2-й группе жалобы были практически идентичными, но снижение обоняния и быстрое утомление голоса установлены

только при активном расспросе. Результаты функционального исследования ПН и ОНП у пациентов с ХОБЛ и лиц контрольной группы представлены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, в 1-й и 2-й группах установлено достоверное по сравнению с контрольной группой снижение времени мукоцилиарного транспорта по сравнению с контрольной группой. Снижение времени можно связать с повреждением цилиарного эпителия как под влиянием длительного действия табачного дыма как основного этиологического фактора ХОБЛ, так и в результате системного воспалительного ответа, повреждающего реснитчатый аппарат. Параллельно со снижением скорости мукоцилиарного клиренса в обеих группах установлено изменение показателей одориметрического паспорта, указывающее на ухудшение обоняния. Изменения обоняния у пациентов с ХОБЛ могут быть обусловлены потерей обонятельных сенсорных нейронов в результате активации процессов апоптоза на всех этапах дифференцировки клеток нервной ткани, а также при воспалительном процессе с утратой способности эпителия к регенерации [13].

Согласно данным компьютерной томографии околоносовых пазух, оцененных по шкале Lund–Mackay, изменения в ОНП обнаруживаются с досто-

Таблица 2  
Результаты функционального исследования полости носа и околоносовых пазух у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц контрольной группы  
Table 2  
The results of functional examination of the nasal cavity and the paranasal sinuses in patients with chronic obstructive pulmonary disease and control group subjects

Группа пациентов	Время мукоцилиарного транспорта, мин	ПАРМ	Одориметрический паспорт	КТ ОНП (шкала Lund–Mackay)
Контрольная	16,40 ± 1,11	668,30 ± 22,44 0,21 ± 0,04	1,86 ± 0,11	0,72 ± 0,14
1-я	36,70 ± 2,41	680,20 ± 25,33 0,22 ± 0,02	3,08 ± 0,13	2,11 ± 0,24
2-я	26,70 ± 3,06	657,40 ± 20,53 0,20 ± 0,03	2,30 ± 0,16	1,84 ± 0,74
Достоверность различий между 1-й, 2-й и контрольной группами ( $p \leq 0,01$ )	0,000* 0,000**	0,572* 0,392* 0,332** 0,254**	0,000* 0,000*	0,000* 0,719**

Примечание: ПАРМ – показатели передней активной риноманометрии (суммарного объемного потока (см<sup>3</sup> / с) и суммарного сопротивления (Па / см<sup>3</sup> / с)); КТ – компьютерная томография; ОНП – околоносовые пазухи; достоверность различий между группами: \* – 1-й, \*\* – 2-й; достоверные различия выделены цветом.  
Note: statistical significance between groups: \*, 1<sup>st</sup>; \*\*, 2<sup>nd</sup>; significant differences are given in bold.

**Таблица 3**  
**Встречаемость заболеваний носа и околоносовых пазух у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и контрольной группы; n (%)**

**Table 3**  
**Incidence of nasal and sinus disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control group; n (%)**

Группа пациентов	Хронический катаральный ринит	Медикаментозный ринит	Хронический гипертрофический ринит	Атрофический ограниченный ринит	Искривление носовой перегородки	Хронический полипозный риносинусит
Контрольная	2 (0,04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,1)	0 (0)
1-я	13 (0,26)	1 (0,02)	0 (0)	0 (0)	6 (0,12)	0 (0)
2-я	11 (0,22)	3 (0,06)	2 (0,04)	1 (0,02)	3 (0,06)	1 (0,02)
Уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между 1-й, 2-й и контрольной группами ( $p \leq 0,01$ )	<b>0,000*</b> 1,000**	0,317* 1,000**	1,000* 1,000**	1,000* 0,317*	0,766* 0,539*	1,000* 0,317*

Примечание: уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между группами: \* – 1-й, \*\* – 2-й; достоверные различия выделены цветом.  
 Note: significance level for differences in diagnoses incidence between groups: \*, 1<sup>st</sup>; \*\*, 2<sup>nd</sup>; significant differences are given in bold.

верно большей частотой у пациентов 1-й группы, т. е. при обострении ХОБЛ (табл. 2). Изменения в ОНП были представлены равномерным пристеночным отеком слизистой оболочки ОНП при отсутствии у кого-либо тотального затемнения пазух и / или жидкостного компонента. Как при обострении ХОБЛ, так и при стабильном течении заболевания ни у одного пациента не наблюдалась клиническая картина риносинусита в виде характерных жалоб на выделения из носа, локальную головную боль в сочетании с эндоскопическими признаками воспаления в ПН и / или остеомастальном комплексе. У пациентов с ХОБЛ одновременно с нарушением состояния мукоцилиарного эпителия, увеличивающего время прохождения секрета в ПН, регистрируются изменения и в ОНП в виде развития пристеночного отека, что следует рассматривать как причинно-следственные взаимоотношения, наиболее заметные при обострении ХОБЛ.

Установленная в ходе исследования патология носа и ОНП сформулирована в виде диагнозов и оценена категориальными переменными (табл. 3).

Согласно полученным результатам (см. табл. 3), во 2-й группе пациентов по сравнению с 1-й и контрольной группами выявлена более разнообразная патология ПН и ОНП. Однако уровень значимости различий с контролем достигнут только в случае выявления хронического катарального ринита. Частота его встречаемости при обострении ХОБЛ была в 6,5 раз выше, чем у лиц, включенных в контрольную группу ( $p \leq 0,01$ ).

В период стабильного течения заболевания хронический катаральный ринит выявлялся в 5,5 раза чаще, но без статистически значимого различия с данными контроля. По сравнению с другими ринитами, указанная форма хронического воспаления слизистой оболочки ПН характеризуется наименьшей степенью нарушения носового дыхания, что согласуется с показателями суммарного объемного потока ( $\text{см}^3 / \text{с}$ ) и суммарного сопротивления ( $\text{Па} / \text{см}^3 / \text{с}$ ), сопоставимыми с таковыми в контрольной группе (см. табл. 2).

Таким образом, несмотря на некоторое разнообразие установленных у больных ХОБЛ заболеваний ПН и ОНП, наиболее представленное при стабиль-

ном течении заболевания, различия по сравнению с контролем достигнуты только по показателям более высокой встречаемости хронического катарального ринита у лиц с обострением заболевания, которое не сопровождается нарушением носового дыхания.

При анализе заболеваний глотки в различные периоды течения ХОБЛ установлено, что жалобы, типичные для ее поражения, выявлены у больных 1-й ( $n = 13$ ) и 2-й ( $n = 15$ ) групп с достоверной разницей ( $p \leq 0,01$ ) по отношению к контрольной группе ( $n = 4$ ). Частота встречаемости выявленных заболеваний глотки при обследовании у ЛОР-специалиста представлена в табл. 4.

Как следует из представленных в табл. 4 данных, у пациентов с ХОБЛ обеих групп и лиц контрольной группы практически с одинаковой частотой выявлялся хронический тонзиллит, для которого при местном осмотре характерны спаянность дужек с валикообразным утолщением, участки казеоза в лакунах, подчелюстной лимфаденит. При дополнительном сборе анамнеза установлена частота ангины  $\leq 1$  раза в 2 года. При выявлении признаков во

**Таблица 4**  
**Встречаемость заболеваний глотки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и контрольной группы; n (%)**

**Table 4**  
**Incidence of pharynx disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control group; n (%)**

Группа пациентов	Хронический тонзиллит	Хронический катаральный фарингит
Контрольная	5 (0,10)	3 (0,06)
1-я	5 (0,1)	15 (0,30)
2-я	4 (0,08)	13 (0,25)
Уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между 1-й, 2-й и контрольной группами ( $p \leq 0,01$ )	0,113* 0,791**	<b>0,000*</b> <b>0,000**</b>

Примечание: уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между группами: \* – 1-й, \*\* – 2-й; достоверные различия выделены цветом.  
 Note: significance level for differences in diagnoses incidence between groups: \*, 1<sup>st</sup>; \*\*, 2<sup>nd</sup>; significant differences are given in bold.

Таблица 5  
 Встречаемость заболеваний гортани у пациентов основной и контрольной групп; n (%)  
 Table 5  
 Incidence of the laryngeal disorders in the treatment group and control group; n (%)

Группа пациентов	Хронический катаральный ларингит	Хронический гиперпластический ларингит	Отек Рейке–Гайека
Контрольная	2 (0,04)	0	0
1-я	29 (0,58)	5 (0,10)	8 (0,16)
2-я	23 (0,47)	6 (0,12)	6 (0,12)
Уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между 1-й, 2-й и контрольной группами ( $p \leq 0,01$ )	<b>0,000*</b> <b>0,000**</b>	<b>0,024*</b> <b>0,002**</b>	<b>1,000*</b> <b>0,002**</b>

Примечание: уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между группами: \* – 1-й, \*\* – 2-й; достоверные различия выделены цветом.  
 Note: significance level for differences in diagnoses incidence between groups: \*, 1<sup>st</sup>; \*\*, 2<sup>nd</sup>; significant differences are given in bold.

всех группах обследованных состояние пациентов оценено как компенсированный хронический тонзиллит.

Обращает внимание более высокая частота встречаемости хронического катарального фарингита у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контролем, когда диагноз был установлен практически у каждого 3-го и 4-го пациента в 1-й и 2-й групп соответственно ( $p \leq 0,01$ ). Для указанного заболевания при осмотре глотки типичны гиперемия, отек слизистой оболочки задней стенки, наличие слизистого отделяемого. Пациенты предъявляли жалобы на чувство першения или саднения в глотке, ощущение сухости и затруднений при «пустом» глотке.

Развитие хронического фарингита при ХОБЛ имеет многофакторный патогенез и может быть обусловлено прежде всего долговременным воздействием на слизистую оболочку глотки токсических компонентов табачного дыма, постоянным контактом с откашливаемой мокротой и стекающей слизью из ПН, в которых содержится разнообразная микробная флора, использованием ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов и др. [14].

Итак, для пациентов с ХОБЛ как при обострении заболевания, так и при его стабильном течении, практически с одинаковой, но достоверно более высокой частотой относительно лиц контрольной группы встречается хронический катаральный фарингит, наличие которого было заподозрено на основании типичных жалоб у пациентов и подтверждено при объективном обследовании глотки.

В ВДП у пациентов с ХОБЛ наибольшие изменения зарегистрированы в гортани. Так, в 1-й и 2-й группах различные варианты патологических трансформаций гортани установлены у 42 из 50 и 35 из 49 пациентов соответственно ( $p \leq 0,01$  по отношению к контрольной группе).

Жалобы, связанные с изменениями фонаторной функции и наиболее ярко проявляющимися в период обострения ХОБЛ, характеризовались наличием осиплости и быстрой утомляемости голоса, ощущением саднения или першения в гортани, желанием

прокашляться без видимой на то причины. Давность большинства симптомов составила около 8–12 лет от начала курения табака с тенденцией к постепенному прогрессированию.

При проведении стробоскопического исследования в случае патологических трансформаций гортани чаще всего выявлялась малая амплитуда колебаний истинных голосовых связок (ИГС), несимметричность фаз, малый симптом слизистой волны, причем наиболее интенсивно эти признаки были выражены при гиперпластическом ларингите. При эндоскопическом исследовании зачастую выявлялись диффузная гиперемия слизистой гортани и ИГС, их утолщение, закругление медиального края ИГС, наличие слизи во всех отделах гортани. Поражения гортани у пациентов с ХОБЛ, сформулированные в виде диагнозов, представлены в табл. 5.

Как следует из данных табл. 5, наиболее частой формой поражения гортани у больных обеих групп является хронический катаральный ларингит, который установлен более чем у 50 % пациентов 1-й группы и почти в 50 % случаев – во 2-й ( $p \leq 0,01$  по сравнению с группой контроля). Кроме того, у пациентов обеих групп выявлены диффузный гиперпластический ларингит и отек Рейке–Гайека, которые относятся к хроническим гиперпластическим вариантам течения воспалительного процесса в гортани. Как отдельные формы ларингита по частоте встречаемости они не имеют статистической разницы по сравнению с контрольной группой, но при объединении в одну группу гиперпластических ларингитов искомая разница была достигнута ( $p \leq 0,01$ ). Наиболее выраженные нарушения голосовой функции у пациентов с ХОБЛ были сопряжены с присутствием отека Рейке–Гайека, что согласуется с данными литературы [15].

Для уточнения вклада бактериального компонента в установленные процессы воспаления ВДП произведено бактериологическое исследование материала из среднего носового хода, глотки и гортани согласно методическим указаниям\*. Результаты исследования считались значимыми

\* Методические указания 4.2.2039-05. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания (утв. Роспотребнадзором 23.12.05) [Электронный ресурс]. Доступно на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_130157](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130157)

в случае выявления потенциального патогена в титре  $\geq 10^5$  КОЕ / мл [16].

У пациентов с ХОБЛ 1-й и 2-й групп значимых патогенов в ПН не обнаружено; при наличии хронического катарального фарингита и ларингита у 47,7  $\pm$  1,82 и 31,1  $\pm$  3,2 % обследованных выделен *S. pyogenes*.

На основании полученных результатов и установленных диагнозов разработана индивидуализированная программа лечения ЛОР-заболеваний, которая использовалась дальнейшем у пациентов с ХОБЛ основной группы ( $n = 35$ ), 37 больных отказались от лечения у ЛОР-специалиста и были включены в группу сравнения, 27 пациентов выбыли из последующего наблюдения по различным причинам. Согласно рекомендациям пульмонолога, больные 1-й ( $n = 6$ ) и 2-й групп ( $n = 4$ ) получали базисную терапию ХОБЛ, в схему которой включена двойная бронходилатационная терапия. В комплексную терапию ЛОР-заболеваний были включены голосовой покой, фонопедические занятия с использованием элементов рациональной психотерапии, коррекции дыхания, первоочередной задачей которой является установление дыхательной опоры, т. е. формирование контролируемого выдоха во время речи, особенно актуальной при ХОБЛ, закрепление навыков восстановления голоса. Проводилось также краткосрочное профилактическое консультирование, направленное, прежде всего, на необходимость отказа от курения и обучение принципам здорового образа жизни. Местное лечение осуществлялось в виде введения в гортань абрикосового масла по 0,5 мл через день, использование средств ирригационной, а при необходимости – антибактериальной терапии. Через 6 мес. после окончания терапии больные основной группы и группы сравнения были повторно обследованы у пульмонолога и оториноларинголога. У пациентов с ХОБЛ 1-й и 2-й групп число обострений уменьшилось до 0,60  $\pm$  0,03 при достоверных различиях с группой сравнения, где таковой показатель не изменился, составив 1,20  $\pm$  0,02 ( $p \leq 0,01$ ).

После проведенной терапии у 82,9 % пациентов основной группы установлено исчезновение или значительное уменьшение симптомов со стороны ЛОР-органов, касающихся, прежде всего, состояния гортани, у 6 (17,1 %) больных положительной динамики не отмечено, у 4 из них наблюдались гиперпластические варианты ларингита, у 2 – катаральные. В группе сравнения в 89,2 % случаев улучшения состояния голосовой функции и прочих симптомов, связанных с присутствием поражения гортани, не отмечено, в 10,8 % случаев отмечалась тенденция к ухудшению симптомов. Достоверно уменьшилось количество описанных патологических эндоскопических признаков в гортани в основной группе до 2,40  $\pm$  0,27 по сравнению с группой сравнения – 3,70  $\pm$  0,32 ( $p \leq 0,01$ ). Отмечено улучшение показателей максимального времени фонации – при катаральном ларингите до лечения – 10,0  $\pm$  2,2 с, после лечения – 14,0  $\pm$  3,1 с ( $p \leq 0,01$ ), при гиперпластическом ларингите – 7,0  $\pm$  1,2 и 11,0  $\pm$  3,9 с ( $p \leq 0,01$ ) соответственно, тогда как в группе сравнения эти

показатели составили 10,0  $\pm$  1,3 и 11,0  $\pm$  1,8 с ( $p > 0,01$ ); 7,0  $\pm$  0,9 и 7,0  $\pm$  0,7 с соответственно ( $p > 0,01$ ).

## Заключение

По данным настоящего исследования показано, что при ХОБЛ часто встречаются жалобы со стороны ЛОР-органов, в период обострения их предъявляют около 50 % пациентов, а при стабильном течении – 43 %. Чаще всего больных беспокоят нарушения голосовой функции с наиболее яркими проявлениями при обострении ХОБЛ. Патологические трансформации гортани следует рассматривать как состояния наиболее значимые и сопряженные с ХОБЛ. Их число достигает 84 % при обострении и 73,5 % – при стабильном течении ХОБЛ.

Среди всех форм поражения гортани наиболее распространенной является хронический катаральный ларингит, а наихудшие показатели фонаторной функции наблюдается при гиперпластических формах ларингита, особенно при отеке Рейке–Гайека. Хронический катаральный ринит и хронический катаральный фарингит встречаются при ХОБЛ значительно реже, но достоверно чаще, чем в контрольной группе. При своевременной терапии заболеваний ЛОР-органов в 2 раза сокращается число обострений ХОБЛ у пациентов с высоким риском их возникновения и улучшается состояние ЛОР-органов, особенно – наиболее уязвимой фонаторной функции.

При организации диспансерного наблюдения за пациентами с ХОБЛ с целью индивидуализации программы лечения в зависимости от установленной клинической ситуации необходимо предусмотреть консультацию врача-оториноларинголога.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

### Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was not supported.

### Соответствие принципам этики

Исследование одобрено междисциплинарным комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 8 от 27.04.15).

### Ethics compliance

The study was approved by the Interdisciplinary Ethic Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No.8 dated 27.04.15).

## Литература

- Schure M. B., Borson S., Nguyen H.Q. et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir. Med.* 2016; 114: 46–52. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.005.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/>

- [uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](#)
3. Угай Л.Г., Невзорова В.А., Кочеткова Е.А. и др. Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани. *Пульмонология*. 2015; 25 (5): 517–523. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523.
  4. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Киняйкин М.Ф. и др. Возможности диагностики обострений хронической обструктивной болезни легких в клинической практике: заключение совета экспертов Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 4 (70): 25–30. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-diagnostiki-obostreniy-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-klinicheskoy-praktike-zaklyuchenie-soveta-ekspertov/viewer>
  5. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В. и др. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования NIS CLOUD. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423.
  6. Benfield T., Lange P., Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest*. 2008; 134 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.07-2933.
  7. Hox V., Maes T., Huvenne W. et al. A chest physician's guide to mechanisms of sinonasal disease. *Thorax*. 2015; 70 (4): 353–358. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205520.
  8. Зарипова Т.Н., Жилиякова Л.В., Буланова З.П. Обоснование использования высокочастотной интрапульмональной вентиляции у больных хронической обструктивной болезнью легких на санаторно-курортном этапе реабилитации. *Вопросы культурологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2016; 93 (4): 24–30. DOI: 10.17116/kurort2016424-30.
  9. Дженжера Г.Е. Правомочно ли считать обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического риносинусита единым заболеванием? *Российская ринология*. 2009; 17 (2): 13–14.
  10. Celik H., Akpınar S., Karabulut H. et al. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation*. 2015; 38: 616–622. DOI: 10.1007/s10753-014-9968-0.
  11. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Романенко С.Г. и др. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса. *Российская ринология*. 2017; 25 (1): 3–6. DOI: 10.17116/rosrino20172513-6.
  12. Gupta N., Pinto L., Benedetti A. et al. The COPD assessment test: can it discriminate across COPD subpopulations? *Chest*. 2016; 150 (5): 1069–1079. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.016.
  13. Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017; 25 (1): 54–59. DOI: 10.17116/rosrino201725154-59.
  14. Пирогов Н.Н., Портенко Е.Г., Столяров Д.И. Хронический фаринготонзиллит на фоне герпетической инфекции. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae (Журнал оториноларингологии и респираторной патологии)*. 2017; 23 (2): 33–44.
  15. Степанова Ю.Е., Махоткина Н.Н. Принципы синдронопатогенетического подхода к назначению физиотерапии у пациентов с дисфониями (обзор). *Российская оториноларингология*. 2013; 5 (66): 126–129. Доступно на: [http://www.entru.org/files/j\\_rus\\_LOR\\_5\\_2013.pdf](http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_5_2013.pdf)
  16. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.* 2016; 78: 481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.

Поступила 31.01.19

## References

1. Schure M. B., Borson S., Nguyen H.Q. et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir. Med.* 2016; 114: 46–52. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.005.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
3. Ugay L.G., Nevzorova V.A., Kochetkova E.A. et al. [Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (5): 517–523. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523 (in Russian).
4. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kinyaykin M.F. et al. [Possibilities of diagnosis exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in clinical practice: the conclusion of the expert council of the Far Eastern and Siberian Federal Districts]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 4 (70): 25–30. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-diagnostiki-obostreniy-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-klinicheskoy-praktike-zaklyuchenie-soveta-ekspertov/viewer> (in Russian).
5. Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V. et al. [Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of NIS CLOUD non-interventional study]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423 (in Russian).
6. Benfield T., Lange P., Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest*. 2008; 134 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.07-2933.
7. Hox V., Maes T., Huvenne W. et al. A chest physician's guide to mechanisms of sinonasal disease. *Thorax*. 2015; 70 (4): 353–358. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205520.
8. Zariipova T.N., Zhilyakova L.V., Bulanova Z.P. [The substantiation of the use of high-frequency intrapulmonary ventilation in the patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease at the spa and health resort stage of rehabilitation]. *Voprosy kul'turologii, fizioterapii i lechebnoj fizkultury*. 2016; 93 (4): 24–30. DOI: 10.17116/kurort2016424-30 (in Russian).
9. Dzhenzhera G.E. [Is it competent to consider exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic rhinosinusitis as the same disease?]. *Rossiyskaya rinologiya*. 2009; 17 (2): 13–14.
10. Celik H., Akpınar S., Karabulut H. et al. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation*. 2015; 38: 616–622. DOI: 10.1007/s10753-014-9968-0.



11. Krjukov A.I., Carapkin G.Ju., Romanenko S.G. et al. [Prevalence and structure of nose and paranasal sinuses diseases among adult population of megalopolis]. *Rossijskaja rinologija*. 2017; 25 (1): 3–6. DOI: 10.17116/rosrino20172513-6 (in Russian).
12. Gupta N., Pinto L., Benedetti A. et al. The COPD assessment test: can it discriminate across COPD subpopulations? *Chest*. 2016; 150 (5): 1069–1079. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.016.
13. Rjazancev S.V., Budkovaja M.A. [Modern view of chronic rhinosinusitis polyposa treatment]. *Rossijskaja rinologija*. 2017; 25 (1): 54–59. DOI: 10.17116/rosrino201725154-59 (in Russian).
14. Pirogov N.N., Portenko E.G., Stoljarov D.I. [Chronic pharyngotonsillitis in the setting of herpetic infection]. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2017; 23 (2): 33–44 (in Russian).
15. Stepanova Ju.E., Mahotkina N.N. [Principles of syndrome-pathogenetic approach to indication of physiotherapy in patients with dysphonias (review)]. *Rossijskaja otorinolaringologija*. 2013; 5 (66): 126–129. Available at: [http://www.entru.org/files/j\\_rus\\_LOR\\_5\\_2013.pdf](http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_5_2013.pdf) (in Russian).
16. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol*. 2016; 78: 481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.

Received January 31, 2019