https://doi.org/10.26442/20751753.2023.9.202407

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Терапия тонзиллофарингитов: преимущества комплексного подхода

С.В. Рязанцев✉, Г.С. Мальцева, С.С. Высоцкая

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Проблема боли в глотке продолжает оставаться в центре внимания ученых и практических врачей на протяжении многих десятилетий. Несмотря на появление современных методов диагностики и лечения, проблема фарингоалгии далека от своего решения. В настоящее время установлено, что более 500 возможных этиологических факторов могут быть причиной фарингоалгии, однако ведущее место занимают воспалительные заболевания глотки и небных миндалин. С учетом широкого распространения данной нозологии среди населения и высокого риска развития осложнений, особенно в детском возрасте, вопросы, связанные с поиском эффективных схем терапевтического лечения и способов предупреждения развития осложнений, по-прежнему актуальны. Определенно, лечение должно быть безопасным, комплексным, обоснованным и индивидуально подобранным в каждом конкретном случае. Вовремя начатая адекватная терапия позволяет избежать развития неблагоприятных последствий, сократить сроки лечения и улучшить качество жизни пациента. А для врача крайне важно знать различия в клинической картине фарингоалгии, вызванной разными типами микроорганизмов: бактериями, вирусами или грибковой флорой, так как эти различия будут определяющими в дальнейшей тактике лечения пациента. Статья освещает вопросы комплексного использования лизиновой соли кетопрофена в местной и системной формах. Охарактеризованы параметры болеутоляющего и противовоспалительного действий лизиновой соли кетопрофена, а также предложена новая схема терапии воспалительных заболеваний глотки в рамках одной молекулы. В статье также уделено внимание профилактике осложнений и рецидивов, рассмотрены преимущества препарата пидотимода в иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: фарингоалгия, инфекционно-воспалительные заболевания глотки, острый тонзиллофарингит, топическая терапия, противовоспалительная терапия, лизиновая соль кетопрофена, нестероидные противовоспалительные препараты, пидотимод

Для цитирования: Рязанцев С.В., Мальцева Г.С., Высоцкая С.С. Терапия тонзиллофарингитов: преимущества комплексного подхода. Consilium Medicum. 2023;25(9):596–602. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202407

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Therapy of tonsillopharyngitis: advantages of an integrated approach. A review

Sergey V. Ryazantsev✉, Galina S. Maltseva, Svetlana S. Vysockaya

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The problem of pain in the pharynx continues to be the focus of attention of scientists and practitioners for many decades. Despite the emergence of modern methods of diagnosis and treatment, the problem of pharyngoalgia is far from being solved. It has now been established that more than 500 possible etiological factors can be the cause of pharyngoalgia, but the leading place is occupied by inflammatory diseases of the pharynx and palatine tonsils. Taking into account the wide distribution of this nosology among the population and the high risk of complications, especially in childhood, the issues related to the search for effective therapeutic regimens and ways to prevent the development of complications are still relevant. Definitely, the treatment should be safe, comprehensive, justified and individually selected in each case. Adequate therapy started in time allows avoiding the development of adverse effects, reducing the treatment time and improving the patient's quality of life. And for a doctor, it is extremely important to know the differences in the clinical picture of pharyngoalgia caused by different types of microorganisms: bacteria, viruses or fungal flora, since these differences will be decisive in the further tactics of treating the patient. This article is devoted to highlighting the issues of the complex use of the lysine salt of ketoprofen in local and systemic form. The parameters of the analgesic and anti-inflammatory action of the lysine salt of ketoprofen are characterized, and a new scheme for the treatment of inflammatory diseases of the pharynx within a single molecule is proposed. The article also pays attention to the prevention of complications and relapses, and discusses the advantages of the drug pidotimod in immunomodulatory therapy.

Keywords: pharyngoalgia, infectious and inflammatory diseases of the pharynx, acute tonsillopharyngitis, topical therapy, anti-inflammatory therapy, lysine salt of ketoprofen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pidotimod

For citation: Ryazantsev SV, Maltseva GS, Vysockaya SS. Therapy of tonsillopharyngitis: advantages of an integrated approach. A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):596–602. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202407

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Рязанцев Сергей Валентинович** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР». E-mail: professor.ryazantsev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1710-3092

Мальцева Галина Семеновна – д-р мед. наук, ученый секретарь ФГБУ «СПб НИИ ЛОР», засл. работник здравоохранения РФ. E-mail: g.s.maltseva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0670-9566

Высоцкая Светлана Сергеевна – зам. зав. отд., врач-оториноларинголог ФГБУ «СПб НИИ ЛОР». E-mail: s-ultraviolet@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9976-3830

✉**Sergey V. Ryazantsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: professor.ryazantsev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1710-3092

Galina S. Maltseva – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: g.s.maltseva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0670-9566

Svetlana S. Vysockaya – Deputy Head of the Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: s-ultraviolet@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9976-3830

Введение

Проблема боли в глотке продолжает оставаться в центре внимания ученых и практических врачей на протяжении многих десятилетий. Несмотря на появление современных методов диагностики и лечения, проблема фарингоалгии далека от своего решения.

К причинам, обусловливающим боли в глотке, более характерным для взрослых пациентов, можно отнести психопатические состояния (истерия, неврастения), остеохондроз с преимущественным поражением шейного отдела позвоночника (на уровне C_{IV}–C_V), органические поражения головного мозга, железодефицитные состояния, боль, связанную с воспалением шилоподъязычной связки, во всех возрастных группах не стоит упускать из вида онкологические процессы глотки, языка [1, 2]. Однако наиболее частой причиной боли в горле являются воспалительные заболевания. Так, согласно данным, в мире до 1060 млн (>13%) человек в год переносят воспалительные заболевания глотки. Среди населения Российской Федерации регистрируется более 450 млн случаев в год (>3 раз на человека в год) [3, 4].

Этиология боли в горле

В настоящее время установлено, что более 500 возможных этиологических факторов могут быть причиной фарингоалгии, однако ведущее место занимают острые воспалительные заболевания глотки и небных миндалин [4].

Воспалительные процессы, протекающие в лимфоидном кольце Вальдейера–Пирогова, занимают первое место как по частоте возникновения фарингоалгии, так и по разнообразию вызывающих патогенных факторов не только у взрослых, но и, что особенно важно, у детей. В частности, воспалительные заболевания лимфоидного кольца глотки составляют в структуре ЛОР-патологий более 30% случаев. Элементы лимфоглоточного кольца играют существенную роль в структуре общей иммунной системы организма. Это объясняется тем, что включения лимфоидной ткани расположены в области перекреста дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, где высок риск травматизации и инфицирования [5].

Однако доля нозологий, вызванных персистенцией бактериальной флоры, составляет всего лишь от 4–6 до 15,8% случаев, а в общей структуре заболеваемости – 5–10% [6, 7].

Ведущими причинами фарингоалгии являются вирусные агенты, а также представители атипичной флоры (рис. 1). Наиболее часто возбудителями острого тонзиллофарингита становятся респираторные вирусы – аденовирус, вирус Эпшейна–Барр, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус, метапневмовирус и др. [9].

Клиническая картина

Чувство дискомфорта и/или боли в горле является наиболее частым симптомом при заболеваниях верхних дыхательных путей и глотки. Согласно эпидемиологическим данным эта жалоба входит в тройку наиболее частых симптомов, с которыми пациенты обращаются к врачам первичного звена [10].

Для врача крайне важно знать различия в клинической картине фарингоалгии, вызванной разными типами микроорганизмов: бактериями, вирусами или грибковой флорой, так как эти различия будут определяющими в дальнейшей тактике лечения пациента. Ведущим дифференциально-диагностическим признаком является причина усиления боли. Основная жалоба при бактериальном воспалении – дискомфорт или боль в горле, усиливающиеся при глотании. При неосложненном течении, как правило, боль имеет симметричный характер. При реактивном отеке паратонзиллярной клетчатки возможна иррадиация в ухо, усиливающаяся при глотании. Напротив, на фоне вирусной инфекции при «пустом» глотке пациенты отмечают ощущение инородного тела, дискомфорт, сухость.

Пациентам с ведущим бактериальным воспалительным агентом характерны проявления общей интоксикации: общая слабость, субфебрильная или фебрильная температура, цефалгия.

Общие жалобы у пациентов с вирусными процессами в глотке могут отсутствовать или быть слабовыраженными. Для правильной диагностики крайне важно оценить характерную фарингоскопическую картину, которая может включать отечность лимфоидной ткани, гиперемию небных дужек, небных миндалин, задней стенки глотки, наличие и характер налета на небных миндалинах, регионарный лимфаденит. В детском возрасте у пациента иногда наблюдается петехиальная энантема. Данные проявления, как правило, носят симметричный характер.

При вирусной инфекции кроме описанных изменений в глотке часто диагностируются другие респираторные симптомы, в частности отделяемое из носа, постназальный затек, затруднение носового дыхания, конъюнктивит, дисфония, сухой непродуктивный кашель.

При фарингоалгии, вызванной грибковой флорой, на первое место выступают симптомы общей интоксикации. Боль в горле при глотании не имеет выраженной интенсивности, налет на миндалинах, как правило, распространяется за пределы небных дужек, может локализоваться на мягком небе и язычке. Налет имеет творожистый характер. Грибковая флора чаще всего встречается у иммунокомпрометированных пациентов, лиц с вторичным иммунодефицитом, а также после длительного приема определенных групп лекарственных препаратов (ингаляционные глюкокортикоиды, цитостатики, системные антибиотики) [11].

Однако изолированная оценка наличия того или иного симптома не позволяет точно дифференцировать бактериальную, вирусную или грибковую этиологию заболевания. Поэтому основной задачей при назначении лечения пациентам с фарингоалгией является решение вопроса о необходимости системной антибактериальной терапии, которая абсолютно показана только при процессах, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А [12].

В течение последних десятилетий предложен ряд ориентировочных клинических и клинико-параклинических шкал для балльной оценки вероятности стрептококковой инфекции и, соответственно, определения показаний к системной антибактериальной терапии (шкалы Walsh, Breese, Centor). Наибольшее распространение получила шкала McIsaac. Тем не менее опыт использования подобных шкал продемонстрировал их относительную неточность.

Лечение боли в горле

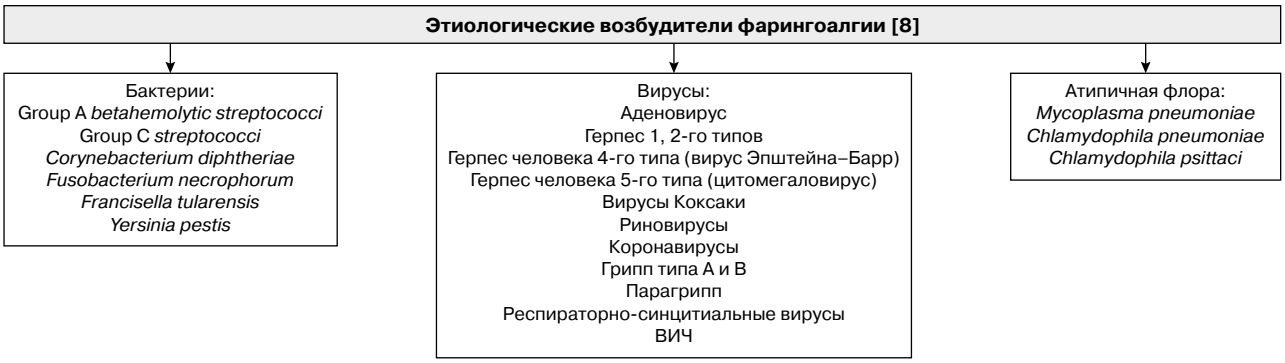
Независимо от этиологии фарингоалгии необходимо лечение, эффективно купирующее боль в горле, воспаление, а также предотвращающее развитие осложнений. Отсутствие патогенной флоры в глотке, в особенности β-гемолитического стрептококка группы А, исключает назначение антибактериальных препаратов. Необоснованное использование антибиотиков клинически не улучшает общее состояние пациента и негативно влияет на микробиоту глотки, может вызвать присоединение грибковой флоры, а также не предотвращает бактериальную суперинфекцию [8, 11, 13, 14].

Решить проблему в большинстве случаев позволяет использование топических антибактериальных, антисептических и анальгетических средств. Топическая антибактериальная терапия может приводить к развитию антибиотикорезистентности на местном уровне. Исходя из этого к препаратам топического действия предъявляются высокие требования, исключающие развитие резистентности.

При назначении местных антисептиков следует придерживаться разрешенной кратности приема и возрастных ограничений в связи с определенной токсичностью неко-

https://doi.org/10.26442/20751753.2023.9.202407

Рис. 1. Этиологические агенты фарингоалгии.



торых из них и учитывать возможность развития аллергических реакций.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [12] клинически доказана обоснованность симптоматической системной терапии для купирования лихорадки и/или болевого синдрома (БС) нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в стандартных рекомендованных дозах. Рекомендуется также проведение терапии местными средствами для лечения острого тонзиллофарингита в виде полосканий, инсуффляций, ингаляций, а также таблеток и пастилок для рассасывания. В связи с этим стоит интересная клиническая задача найти местное и системное средство, которое обеспечивало бы комплексный подход в терапии фарингоалгии и исключало риск полипрагмазии.

Целью местной терапии является быстрое уменьшение выраженности БС и других воспалительных явлений, а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки.

Боль является одним из ведущих симптомов, сопровождающих воспалительный процесс, развивающийся на слизистой оболочке глотки. Под действием патогенов происходит высвобождение значительного объема фосфолипидов, активирующих метаболизм арахидоновой кислоты, в результате их воздействия происходит разрушение мембран эпителиальных клеток. Простагландины, как известно, являются медиаторами боли и воспаления в организме человека. Синтез простагландинов контролируется ферментом циклооксигеназой (ЦОГ), участвующей в процессе превращения арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды, а затем в простагландин Н2.

Для купирования симптомов воспаления и уменьшения выраженности воспалительной реакции традиционно используют НПВП. Данная группа лекарственных средств обладает выраженным обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами.

Ярким представителем НПВП является лизиновая соль кетопрофена (ЛСК). Лекарственное средство представлено как в форме гранул для приема внутрь с системным действием, так и раствора для полоскания с местным действием. ЛСК является лекарственным средством с хорошей доказательной базой. Механизм действия препарата основан на сбалансированном неселективном ингибировании активности ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к снижению образования эндопероксидов. Помимо этого ЛСК подавляет выработку лейкотриенов за счет ингибирования липоксигеназы, брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны, снижает активность цитокинов, преимущественно интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, высвобождающихся при активации лейкоцитов, и нейтрофилов. Уникальный тройной механизм анальгетического эффекта ЛСК заключается в периферическом действии – описанной выше блокаде цикла арахидоновой кислоты, также, в результате проникновения через гематоэнцефалический барьер, имеет два центральных действия, проявляющихся в снижении чувствительности болевых рецепторов в головном мозге, а также блокаде передачи болевого импульса в передних рогах спинного мозга [15, 16].

ЛСК в форме раствора для полоскания является хорошо изученным лекарственным средством с доказанной эффективностью, минимальным побочным действием, а также быстрым и качественным проникновением в ткани ротоглотки [17].

Это показано в проведенном рандомизированном одиночном слепом исследовании, представленном группой итальянских ученых, по изучению эффективности и переносимости раствора ЛСК для местного применения по сравнению с бензидамина гидрохлоридом (БГ) при остром воспалении полости рта. Исследование проводилось для оценки анальгетической эффективности раствора ЛСК, используемого для полоскания горла.

В группу исследуемых включены 120 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 40 лет, получавших стоматологическое лечение. Все пациенты разделены на две равные группы по 60 человек. Первая группа получала в качестве противовоспалительной терапии раствор ЛСК в дозе 160 мг в 100 мл, другая группа – БГ по 15 мл, дважды в сутки в течение 7 дней. Были оценены возможности препаратов по облегчению боли и контролю агентов воспаления.

Исследование показало, что раствор ЛСК является эффективным средством местного применения для облегчения боли и контроля возбудителей воспаления. Каждая схема лечения в целом переносились пациентами хорошо, не вызывала побочных действий. Но фактически на основании визуальной аналоговой шкалы Скотта–Хаскиссона при анкетировании пациентов обеих групп установлено, что фармакологическое действие ЛСК оказалось значительно лучше, чем БГ. Анальгетическая эффективность раствора ЛСК, используемого для полоскания горла, была более быстрой и продолжительной, чем у БГ [18].

Целью проведенного D. Passali и соавт. слепого многоцентрового рандомизированного исследования было так же сравнение эффективности и переносимости у пациентов с острым воспалением глотки составов для полоскания горла, содержащих в качестве противовоспалительного средства ЛСК и местный анестетик БГ. В параллельных группах пациенты получали БГ в объеме 15 мл (22,5 мг) или ЛСК 10 мл (160 мг), разведенную в 100 мл воды. Из 241 обследуемого пациента (120 получали ЛСК, 121 – БГ) 239 человек включены в исследование.

Обе группы использовали получаемый препарат для местной обработки горла (полоскание) 2 раза в день до купирования болевых симптомов или до 7 дней в случае отсутствия быстрой ремиссии. Физикальное обследование ротовой полости и оценку выраженности отека и гиперемии структур горла и лимфоидной ткани проводили через 3 дня лечения, а при отсутствии исчезновения симптомов – после ремиссии боли.

Различия между группами по продолжительности анальгетического эффекта после первой дозы используемого препарата и в динамике боли оказались статистически значимыми (p=0,006 и 0,017 соответственно) в пользу ЛСК.

В результатах исследования сообщалось о побочных эффектах, связанных с использованием препаратов, таких как онемение тканей полости рта, ощущение покалывания в тканях полости рта, сухость во рту, жажда и тошнота. Однако значительно большая доля пациентов, получавших лечение БГ, сообщала о нежелательных явлениях – НЯ (p=0,001 для всех НЯ и НЯ, связанных с приемом препарата). В результате исследования установлено, что использование ЛСК оказывает значительно более продолжительное анальгезирующее действие при первом применении со значительно большей местной переносимостью, чем использование БГ у пациентов с фарингоалгией воспалительного и/или инфекционного происхождения [19]. В исследовании показано, что анальгетическая эффективность и продолжительность анальгетического действия ЛСК в виде раствора для местной обработки горла превышают аналогичные показатели БГ в 6 и 2 раза соответственно [19].

ЛСК – препарат, возможности системного применения которого также хорошо изучены. Системное использование возможно при боли в горле и для купирования БС в послеоперационной практике, что доказано исследованием по изучению эффективности обезболивания после радиоволновой тонзиллотомии у детей в возрасте от 6 до 18 лет, проведенным на базе кафедры детской оториноларингологии ФГОУ ДПО РМАНПО [20].

Противовоспалительный и анальгетический эффекты ЛСК превышают таковые диклофенака и ибупрофена на 22 и 35% соответственно [21, 22].

По сравнению с нимесулидом ЛСК в виде гранул в 2 раза эффективнее снижает БС у пациентов с острым фарингитом и/или ларинготрахеитом. Кроме того, ЛСК в течение 7–10 дней в 1,5 раза эффективнее, чем нимесулид, снижает отек и БС [23].

ЛСК демонстрирует быстрое начало действия: стойкая концентрация в плазме крови достигает пика через 15 мин (для сравнения: при использовании парацетамола, ибупрофена и нимесулида – через 30, 45 и 120 мин соответственно) [24].

Структура ЛСК в виде гранул обеспечивает быстроту действия, высокую степень проникновения в ткани, высокую эффективность и дополнительные преимущества по безопасности.

В России препараты ЛСК представлены под брендом ОКИ как в форме раствора для полоскания, так и в виде гранул для приготовления раствора для приема внутрь, а также в виде гранул, растворяемых во рту и не требующих запивания водой, – ОКИ АКТ.

Клинические рекомендации (КР306) учитывают применение при тонзиллофарингитах как местной, так и системной формы ЛСК [12].

Особый интерес вызывает возможность комбинированного применения в ЛОР-практике препаратов ЛСК, местную и системную формы которых можно сочетать и варьировать в рамках одной молекулы.

Применение препаратов с одним и тем же действующим веществом в комбинированной схеме не только усиливает эффективность терапии, но и позволяет избежать дополнительных рисков полипрагмазии.

Новая форма препарата – гранулы, растворяющиеся во рту (ОКИ АКТ), открывает дополнительные возможности для лечения ЛОР-патологий. Это ЛСК в дозировке 40 мг (соответствует 25 мг обычного кетопрофена).

Данный формат лекарственного средства – ородиспергируемые гранулы – известен как специалистам, так и пациентам: данная форма используется в таких фармакологических группах препаратов, как, например, муколитики или пробиотики, и стала атрибутом современного ритма жизни. Данная инновационная лекарственная форма особенно актуальна для быстрого купирования боли. Благодаря ородиспергируемой лекарственной форме препарат начинает действовать уже через 5 мин и по анальгетической эффективности превосходит ибупрофен даже в максимальной дозировке [24].

Проведено исследование с однократной дозой ЛСК с участием 69 здоровых добровольцев (34 женщины и 35 мужчин, средний возраст 33,6±0,9 года) по сравнению двух форм:

1) новой формы ЛСК в виде диспергируемых гранул 40 мг, которые принимаются без воды;

2) ЛСК в виде гранул для приготовления раствора для приема внутрь по 40 мг (1/2 саше 80 мг растворить в 240 мл воды).

Достоверно показано, что обе формы биоэквивалентны как по средней пиковой концентрации в плазме (C_{max} 2,77±0,82 и 3,16±0,75 мкг/мл соответственно), так и по степени абсорбции (площадь под кривой концентрации AUC 4,82±1,02 и 4,62±1,08 мкг/мл×ч соответственно. Фактически 90% оцениваемых параметров находились в пределах приемлемого диапазона биоэквивалентности 80–125% в соответствии с европейскими рекомендациями по исследованиям биоэквивалентности [24, 25].

Подчеркнем, что именно в области оториноларингологии данная форма представляет особый интерес из-за максимально быстрой доставки к месту воспаления, так как путь активного вещества, растворяемого слюной, с одной стороны, сопоставим с сублингвальным, а с другой стороны – с местным проникновением и в определенном смысле может добавлять преимущества таких способов доставки к схеме терапии.

Низкодозовый НПВП, такой как ОКИ АКТ, позволяет включить в схему лечения оптимальную минимальную эффективную дозу и при этом позаботиться о наибольшей эффективности такой дозировки. Так, при назначении ОКИ раствора для полоскания 2 раза в сутки (утром и вечером, желательно после еды) в случае сильно выраженной боли и отека в горле целесообразно дополнить лечение приемом 1 пакетика ОКИ АКТ сразу после каждого полоскания. Таким образом будет достигнут более устойчивый эффект на местном уровне при минимальном системном воздействии. Кроме того, ОКИ АКТ можно применять по требованию при развитии или усилении обшей симптоматики воспалительного процесса – головной боли и/или скелетно-мышечного БС.

Как показывает практика, лечение острого тонзиллофарингита длится не более 5 дней. ОКИ АКТ, согласно инструкции по применению, также следует применять до 5 дней, что вполне согласуется с комбинированной схемой[1].

Для более выраженных случаев воспаления, сопровождающихся фебрильной температурой и/или выраженным БС и требующих более длительного курса и высокой дозировки, рекомендовано применять ОКИ гранулы 80 мг до 3 раз в сут.

ЛСК способна быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать моментальное воздействие на центральную нервную систему, блокируя болевую симптоматику, а также снижая температуру. ЛСК (ОКИ), блокируя ЦОГ и снижая синтез простагландинов, предотвращает явления сенсибилизации.

Практически всегда воспалительная реакция связана с недостаточностью иммунной защиты. Бактериальные агенты расходуют специфические и неспецифические фак-

[1]Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКИ АКТ. Режим доступа: https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006536/InstrImg_2023_02_02_1490518/c69d4e7a-5a42-47bc-a12d-1f3ac91586ff.pdf. Ссылка активна на 01.0.92023. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/drugs/oki-akt-85335 Ссылка активна на 01.0.92023.

торы защиты, систему комплемента, которые имеются на поверхности слизистой оболочки.

Проявления недостаточности иммунной защиты наиболее явно регистрируются после перенесенной острой инфекции и частично влекут за собой формирование порочного круга, который обусловливает рецидивы респираторных инфекций [26].

Повторим, что наиболее частой формой воспаления слизистой оболочки глотки, как правило, является вирусное инфицирование, которое представляет первую фазу развития заболевания, затем присоединяется бактериальная флора. Заключительным этапом репликации вирусов становится процесс выхода вириона из клетки-хозяина, что сопровождается цитопатическим эффектом – прямым или опосредованным. Клетки, подвергшиеся такому воздействию, кардинальным образом нарушают физиологию самой слизистой оболочки, что проявляется уменьшением колонизационной резистентности, обусловленной уменьшением количества микроорганизмов, относящихся к бактериям антигенного профиля, таких как α- и γ-стрептококки. В результате уменьшаются колонии α- и γ-стрептококков, увеличивается количество представителей транзиторной микрофлоры, обусловливающих развитие фарингеальной патологии.

Первичная и вторичная альтерация тканей лежит в основе развития воспалительной реакции. Первичная альтерация, являясь следствием прямого влияния патологического агента на слизистую, запускает каскад классической воспалительной реакции и приводит к развитию соответствующей клинической симптоматики. Возникающая в ответ вторичная альтерация обостряет реакцию воспаления.

В результате разрушения клеточных стенок происходит гибель клетки, сопровождающаяся высвобождением большого объема фосфолипидов, из которых образуется арахидоновая кислота – родоначальник воспаления. Существуют два основных пути превращения арахидоновой кислоты: циклооксигеназный, приводящий к синтезу простагландинов, и липоксигеназный, завершающийся образованием лейкотриенов. Именно простагландины обусловливают выраженность клинической симптоматики и остроту БС.

Таким образом, основными составляющими альтерации являются: повреждение клеток, внеклеточных структур, образование медиаторов воспаления.

Безусловно, респираторная вирусная инфекция оказывает местное и генерализованное супрессивное действие на иммунную систему, что в некоторых случаях ставит вопрос о необходимости иммунокоррекции [27, 28].

Иммуномодулирующим средством, имеющим направленное действие как на вирусные, так и на бактериальные и грибковые агенты, является пидотимод. С точки зрения клинической микробиологии незавершенная фагоцитарная реакция – прямой путь к хроническому воспалению. Одним из наиболее безопасных, но эффективных средств с иммуномодулирующей активностью является пидотимод (Имунорикс). Включение в схему лечения пациента с фарингоалгией различного генеза данного средства потенцирует регулирование созревания дендритных клеток, что позволяет реализовать деликатную физиологическую иммуномодуляцию, приводящую к регрессу клинической симптоматики.

Как следует из исследования, проведенного F. Capsoni и соавт., а позднее подверженного двумя независимыми группами ученых, пидотимод повышает активность макрофагов, увеличение фагоцитарного индекса и числа фагоцитирующих клеток, что отмечалось уже на 3-й день терапии. Результат выражался в синтезе рецепторов, необходимых для взаимодействия клеток в процессе иммунного ответа, в том числе в синтезе важных цитокинов, определяющих направленность иммунного ответа.

Данные экспериментальных исследований подтверждают истинный иммуномодулирующий эффект пидотимода, а именно воздействие на нарушенные функции иммунной системы [29–33], а также естественные киллеры (NK-клетки), которые обеспечивают противовирусный и противоопухолевый иммунитет [34, 35].

Заключение

Удобство использования, широкие терапевтические возможности и хорошая переносимость позволяют рекомендовать ЛСК для широкого применения у больных с острыми инфекционными процессами в глотке, в том числе в детском возрасте. Препарат ОКИ можно рекомендовать в качестве препарата выбора для лечения заболеваний, протекающих с фарингоалгией. Улучшенный профиль безопасности раствора ОКИ для полоскания и отсутствие взаимодействия с другими препаратами делает возможным его применение в составе комбинированной терапии совместно с другими лекарственными средствами.

Включение системных форм ЛСК в терапию наряду с местной формой поможет пациенту быстрее избавиться от неприятных симптомов боли в горле, в том числе сопряженных с головной и мышечной болью, лихорадкой. Такая комбинация позволяет улучшить общее самочувствие, предотвратить осложнения и хронизацию воспалительных процессов, повысить качество жизни пациента в ходе терапии. При этом наличие разных форм выпуска и дозировок одного активного вещества позволяет персонализированно подходить к каждому пациенту с учетом его конкретной клинической картины и особенностей здоровья.

Включение в схему лечения фарингоалгии препарата пидотимод (Имунорикс) позволяет реализовать деликатную физиологическую иммуномодуляцию, приводящую к регрессу клинической симптоматики, в результате оказывает модулирующее действие на функциональную активность фагоцитов респираторного эпителия, повышая активность макрофагов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

1. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Оборкин В.Ю. Симптом боли в горле в педиатрической практике. Учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2019 [Karpova EP, Tulupov DA, Oborkin VIu. Simptom boli v gorle v pediatricheskoi praktike. Uchebnoe posobie. M.: FGBOU DPO RMANPO (in Russian)].
2. Анготоева И.Б., Мушьян И.А. Боль в горле и ее причины. *Российская оториноларингология.* 2019;18(3):17-21 [Angotoeva IB, Mush'yan IA. Sore throat and its causes. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2019;18(3):17-21 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-3-17-21
3. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Боль в горле. Современные подходы к лечению. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(4):35-9 [Ovchinnikov AYu, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. Sore throat. Recent trends in treatment. *Vestn Otorinolaringol.* 2020;85(4):35-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20208504135

4. Шахова Е.Г., Бакумова О.Р. Боль в горле: современные аспекты этиологии, диагностики и лечения. *Фарматека.* 2011;5:62-5 [Shakhova EG, Bakumova OR. Sore throat: modern aspects of etiology, diagnosis and treatment. *Pharmateka.* 2011;5:62-5 (in Russian)].
5. Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Рязанцев С.В., Павлова С.С. Воспалительные заболевания глотки у детей. *Медицинский совет.* 2022;(1):51-7 [Drozdova MV, Preobrazhenskaya YuS, Ryazantsev SV, Pavlova SS. Inflammatory diseases of the pharynx in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(1):51-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57
6. Нарбаев З.К., Сайдакбаров А.Ж. Этиология и патогенез хронического тонзиллита. *Экономика и социум.* 2022;2(93):784-7 [Narbaev ZK, Saidakbarov AZh. Etiology and pathogenesis of chronic tonsillitis. *Economy and Society.* 2022;2(93):784-7 (in Russian)].
7. Анготоева И.Б., Магомедова М.М. Анализ микробиоты с поверхности небных миндалин у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом. *Российская оториноларингология.* 2022;21(2):8-15 [Angotoeva IB, Magomedova MM. Analysis of the microbiota from the surface of the tonsils in patients with laryngopharyngeal reflux. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2022;21(1):8-15 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-1-8-15
8. Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Дроздова М.В., Баранская С.В. Возможности местной терапии боли в горле у детей. *Медицинский совет.* 2020;(18):72-9 [Karpishchenko SA, Alekseenko SI, Drozdova MV, Baranskaya SV. Local treatment options for sore throat in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(18):72-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-18-72-79
9. Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Оценка роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста. *Российская оториноларингология.* 2022;21(5):19-26 [Drozdova MV, Larionova SN, Tyrnova EV. Evaluation of nasopharyngeal microbiota role in development of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2022;21(5):19-26 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-5-19-26
10. Рязанцев С.В., Каляпин Д.Д. Применение комбинированных препаратов нового поколения как компонент комплексной терапии воспалительных заболеваний глотки. *Медицинский совет.* 2018;(20):55-7 [Ryazantsev SV, Kalyapin DD. The next-generation combination drugs as part of the comprehensive therapy for inflammatory diseases of the pharynx. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(20):55-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-20-55-57
11. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Топоркова Л.А., Карпова О.Ю. Возможности топических этиотропных препаратов в лечении больных острым тонзиллофарингитом. *РМЖ.* 2018;10(II):97-102 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toporkova LA, Karpova OYu. Possibilities of topical etiotropic drugs in the treatment of patients with acute tonsillopharyngitis. *RMJ.* 2018;10(II):97-102 (in Russian)].
12. Клинические рекомендации (КР 306) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит) 2021 г.» [Clinical recommendations (KR 306) of the Ministry of Health of the Russian Federation "Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis) 2021" (in Russian)].
13. Мальцева Г.С., Карпищенко С.А. Роль фитотерапии в лечении хронического тонзиллита. *Медицинский совет.* 2020;(6):36-43 [Maltseva GS, Karpishchenko SA. The role of herbal medicine in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(6):36-43 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-6-36-43
14. Захарова И.Н., Геппе Н.А., Сугян Н.Г., и др. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Российская оториноларингология.* 2021;20(1):102-17 [Zakharova IN, Geppe NA, Sugyan NG, et al. Topical etiotropic drugs in therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2021;20(1):102-17 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-1-102-117
15. Гуров А.В., Мужичкова А.В., Юшкина М.А. Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Лечебное дело.* 2021;3:23-8 [Gurov AV, Muzhichkova AV, Yushkina MA. An Integrated Approach to Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract. *General Medicine.* 2021;3:23-8 (in Russian)]. DOI:10.24412/2071-5315-2021-12356
16. Морозова С.В., Щенникова Е.С. Выбор эффективной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):21-4 [Morozova SV, Shchennikova ES. The choice of effective treatment for infectious and inflammatory diseases of the pharynx. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):21-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.11.200411
17. Natale F, de'Lorenzi C. The efficacy of and tolerance for ketoprofen lysine salt in solution for oropharyngeal use in inflammatory lesions of the oral cavity. *Stomatol de Minerve.* 1997;46(5):273-8.
18. Lauritano D, Spadari F, Salvato A. Efficacy of and tolerance to topical ketoprofen lysinate solution in acute inflammation of the mouth in orthodontic therapy. Randomized single blind study, with parallel groups, versus benzidamine hydrochloride. *Minerva Stomatol.* 2000;49(11-12):561-8.
19. Passali D, Volonte M, Passali GC, et al. Efficacy and safety of ketoprofen lysine salt mouthwash versus benzydamine hydrochloride mouthwash in acute pharyngeal inflammation: a randomized, single-blind study. *Clin Ther.* 2001;23(9):1508-18. DOI:10.1016/s0149-2918(01)80123-5
20. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Федотов Ф.А. Использование нестероидных противовоспалительных средств для купирования болевого синдрома после тонзиллотомии у детей. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(5):48-51 [Karpova EP, Tulupov DA, Fedotov FA. The application of different non-steroidal anti-inflammatory drugs for the elimination of pain syndrome during the early postoperative period in the children following the surgical interventions on palatine tonsils. *Vestn Otorinolaringol.* 2017;82(5):48-51 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201782548-51
21. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo.* 2010;62(3):172-88.
22. Matsumo S, Kaneda K, Norhara Y. Clinical evaluation of ketoprofen (Orudis) in lumbago – a double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Clin Pract.* 1981;35(7-8):266.
23. Bellussi L, Biagini C. Antiphlogistic therapy with ketoprofen lysine salt vs nimesulide in secretoty otitis media, rhinitis/rhinosinusitis, pharyngitis/tonsillitis/tracheitis. *Note di Terapia Otorinolaringol.* 1996;46:49-57.
24. Panerai AE, Lanata L, Ferrari M, Bagnasco M. A New ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med.* 2012;12(4):159-67.
25. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007355. DOI:10.1002/14651858.CD007355.pub2
26. Харламова Ф., Учайкин В., Кладова О., Бевза С. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2009;8(2):27-33 [Kharlamova FS, Uchaikin VF, Kladova OV, Bevza SL. Pathogenetic Substantiation of Imunoriks Usage in the Case of Acute Respiratory Virus Infections (ARVI) in Sickly Children. *Current Pediatrics.* 2008;8(2):27-33 (in Russian)].
27. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии. *Медицинский совет.* 2014;(5):22-30 [Zaytseva SV, Zaytseva OV. Acute respiratory infections in children: etpiopathogenetic possibilities of modern therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(5):22-30 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-6-22-30
28. Zhao N, Liu C, Zhu C, et al. Pidotimod: a review of its pharmacological features and clinical effectiveness in respiratory tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(10):803-18. DOI:10.1080/14787210.2019.1679118
29. Capsoni F, Minonzio F, Ongari AM, et al. Evaluation of the kinetics of the immunomodulating activity of Pidotimod on human neutrophils. *Pharmacol Res.* 1992;26(2):172-3. DOI:10.1016/1043-6618(92)90650-z
30. Coppi G, Manzandro S. Experimental immunological screening tests on pidotimod. *Arzneimittel Forschung.* 1994;44(12A):1411-6.
31. Coppi G, Falcone A, Manzandro S. Protective effects of pidotimod against bacterial infectionsin mice. *Arzneimittel Forschung.* 1994;44(12A):1417-21.
32. Taramelli D, Malabarba MG, Basilico N, et al. Effects of Pidotimod on macrophage functions in methylprednisolone-treated mice. *Arzneimittel Forschung.* 1994;44:1425-30.
33. Migliorati G, D'Adamio L, Coppi G, et al. Pidotimod stimulates natural killers and inhibits thymocyte cell death. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1992;14:737-48. DOI:10.3109/08923979209009231
34. Hu X, Zhang W, Wang L, et al. The detailed analysis of the changes of murine dendritic cells (DCs) induced by thymic peptide: pidotimod (PTD). *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(9):1250-8. DOI:10.4161/hv.20579
35. Zuccotti GV, Mameli C, Trabattoni D, et al. Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(1):253-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023

OMNIDOCTOR.RU