

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской
области
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО- ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО»**

На правах рукописи

КУРБАНОВА
Алина Юрьевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ТОНЗИЛЛИТА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

3.1.3. – Оториноларингология

3.2.7. –Иммунология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Егоров В.И.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Василенко И.А.

МОСКВА 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1. Этиология хронического тонзиллита.....	15
2. Анатомические аспекты патогенеза хронического тонзиллита.....	17
3. Иммунологические аспекты патогенеза хронического тонзиллита	17
4. Небные миндалины как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом.....	23
5. Клиническая картина и классификация хронического тонзиллита.....	24
6. Диагностика хронического тонзиллита	27
7. Способы лечения хронического тонзиллита.....	30
7.1. Терапия хронического тонзиллита.....	31
7.1.1. Вакуумно-ирригационная и низкочастотная ультразвуковая терапия небных миндалин	32
7.1.2. Роль низкоинтенсивного лазерного излучения в амбулаторной практике	33
7.2. Тонзиллэктомия: положительные и отрицательные аспекты хирургического лечения хронического тонзиллита	35
8. Значение монооксида азота в физиологических и патологических процессах организма, применение экзогенного монооксида азота при патологических состояниях.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	41
2.1. Объекты и материал исследования.....	41
2.2. Методы исследования	44
2.3. Методы исследования врожденного и адаптивного иммунитета.....	46
2.4. Методы лечения больных	49
2.5. Методы статистической обработки результатов	52
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ.....	53
3.1. Общая клиническая характеристика больных	53
3.2. Анализ жалоб пациентов в группах	57
3.3. Фарингоскопическая картина.....	58
3.4. Результаты стандартных лабораторных исследований	62

3.5. Исследование врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с разными формами хронического тонзиллита до лечения	67
3.6. Оценка гуморального иммунитета у исследуемых больных до начала проводимого лечения	73
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ	77
4.1. Динамика общеклинических признаков ХТ у пациентов в группах до, в ходе лечения и через 30 дней после проводимой терапии	78
4.2. Динамика показателей клеточного иммунитета на фоне проводимого лечения и через 1 месяц после терапии	85
4.3. Динамика показателей лактоферрина, лизоцима и секреторного иммуноглобулина А через 1 месяц после терапии	88
4.4. Оценка эффективности проводимого лечения в период наблюдения до 12 месяцев	92
4.4.1. Динамика жалоб пациентов в группах в период наблюдения до 12 месяцев	92
4.4.2. Динамика фарингоскопической картины пациентов в группах в срок наблюдения до 12 месяцев	96
4.4.3. Динамика клеточного иммунитета у пациентов в группах в период наблюдения до 12 месяцев	99
4.4.4. Динамика показателей лактоферрина, лизоцима и секреторного иммуноглобулина у пациентов в группах в период наблюдения 12 месяцев	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронический тонзиллит (ХТ) – одно из самых распространенных заболеваний, среди патологии ЛОР-органов, в амбулаторной практике его доля составляет от 4 до 35% [30,49,64,150].

Главная роль в этиопатогенезе ХТ принадлежит бета-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) [100,109,133,135,142,151]. БГСА способен вызывать метатонзиллярные осложнения: ревматизм, заболевания клапанного аппарата сердца, миокардит, синдром токсического шока, IgA нефропатию и т.д. [63,103,163]. Но не только это возбудитель представляет угрозу. Условно-патогенные микроорганизмы все чаще выступают источником воспаления [36,124,179]. Изменения активности иммунного ответа является усугубляющим фактором развития хронического очага инфекции.

Изнуряющее рецидивирующее течение, высокий риск развития метатонзиллярных осложнений, приводящих к снижению социальной активности, а, нередко, и к инвалидизации пациентов, диктуют настоятельную необходимость решения вопроса выбора наиболее эффективного и адекватного лечения заболевания.

В качестве радикального метода большинство специалистов рассматривают двустороннюю тонзиллэктомию [65,86,124]. Однако при принятии решения об оперативном вмешательстве необходимо тщательно соизмерять потенциальный эффект и возможные риски, связанные с угрозой кровотечений, рубцовыми изменениями, болевыми ощущениями, дискомфортом и даже развитием депрессивных состояний [6,130].

Важная роль небных миндалин (НМ) в реализации обучающей, информационной и регуляторной функций иммунокомпетентных структур мукоnazальной системы определяет актуальность совершенствования консервативных методов лечения ХТ, способных максимально эффективно

влиять на тканевой очаг воспаления и обходить новые механизмы защиты, которыми вооружаются патогенные микроорганизмы в процессе эволюции [9,29,33,80].

Особое внимание в нашем исследовании было уделено выявлению информативных биомаркеров, которые могут помочь в оценке стадии заболевания и стать ключевыми при выборе подходящей тактики лечения.

В числе методик консервативного лечения ХТ, центральное место занимает промывание лакун небных миндалин, приводящее к двум основным эффектам: во-первых, удаленные казеозные массы открывают участки эпителия лакун НМ, что обеспечивает большую площадь контакта слизистой оболочки с антигенами и повышает качество реализации иммунного ответа; 2) во-вторых, такая процедура снижает риск склерозирования просвета лакун, поскольку длительное присутствие казеозных пробок может вызвать трансформацию эпителия с последующим заменой его соединительной тканью. Однако терапия, основанная лишь на промывании НМ, не гарантирует отсутствия рецидивов заболевания. Поэтому необходимо применять комплексный подход к лечению, направленный на поддержание нормальной структуры и функции небных миндалин в долгосрочной перспективе.

Выраженным положительным эффектом обладает лечение ХТ низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) в красном и инфракрасном диапазонах [37], за счет снижения сенсibilизации, стимуляции митоза клеток, ускорения репарации эпителия и улучшения кровоснабжения. Все это стимулирует защитные силы организма, устраняет дисбаланс в иммунном статусе больных ХТ [105,118,119,127,147].

Благодаря этим эффектам лазерная терапия считается универсальной и высокоэффективной. Многолетние исследования и богатый клинический опыт демонстрируют не только безопасность метода, но и необычайно широкий спектр тех областей медицины, где он может быть применен.

Иммуномодулирующий эффект НИЛИ на лимфоидную ткань небных миндалин заключается не столько в стимуляции количественных показателей

местного и системного иммунитета, сколько в активации их функциональных возможностей. Проявляется это бластной трансформацией Т- и В-лимфоцитов, усилением жизнестойкости и секреторной функции, повышением числа маркировочных рецепторов, положительным влиянием на показатели неспецифической резистентности [17,19,58].

Лазерная терапия хорошо сочетается с другими видами лечения. Важным следствием комплекса физио- и лекарственной терапии также является ослабление побочных эффектов и токсического действия лекарств [58,59].

Клиницисты обращают внимание на использование экзогенного монооксида азота (NO) для воздействия на воспалительные очаги в тканях. Результаты множества экспериментальных и клинических исследований показали, что экзогенный монооксид азота, получаемый с помощью аппарата «ПЛАЗОН» из атмосферного воздуха, способствует нормализации микроциркуляции, обладает антибактериальными свойствами, блокирует воспаление и распространение инфекции. Он активирует пролиферацию фибробластов и макрофагов, поддерживает регенерацию тканей, ускоряет заживление асептических и гнойных ран, а также ожогов роговицы. Также было установлено, что монооксид азота способен проникать в ткани через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. NO-терапия высоко эффективна в лечении стоматологических заболеваний (гингивитов и пародонтитов), хронических гнойных ран, синдроме диабетической стопы, ожогах, при нарушении кровообращения нижних конечностей при сахарном диабете, облитерирующем эндартериите, атеросклерозе [20,21,56,146].

Учитывая эти данные, мы предположили, что включение в комплекс консервативного лечения пациентов, страдающих ХТ, интралакунарного воздействия монооксидом азота, может дать хорошие результаты и покажет свою перспективу за счет антибактериального и иммуностимулирующего эффекта газа.

Цель работы

Повысить эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита (простой и токсико-аллергической формы) за счет оптимизации методов диагностики и терапии.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и лабораторные показатели микробиологического, иммунологического профиля пациентов с различными формами ХТ;
2. Провести оценку факторов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с разными формами ХТ.
3. Оценить клинические и иммунологические показатели при различных способах комплексного лечения ХТ
4. Провести сравнительный анализ воздействия разных физических факторов на небные миндалины у пациентов с ХТ.

Методология и методы исследования

В период с октября 2020 года по июнь 2023 обследованы 174 человека в возрасте от 18 до 65 лет, в том числе 120 человек с диагнозом ХТ и 54 условно здоровых добровольца. Работа выполнена на базе отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и Клиники доктора Загера (ООО «Мегаинфо») на основании договора №2702-н о научно-техническом сотрудничестве от 30.10.2020 г.

Обследование и лечение пациентов проводили согласно Клиническим рекомендациям от 2024 г. по коду МКБ-10 «J35.0 –хронический тонзиллит».

Дополнительно специальными методами обследования служили: иммуноферментный анализ уровней лактоферрина, лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови, ротовой жидкости и крови. Оценку аналитов проводили с использованием набора стандартных реактивов Human Lactoferrin ELISA kit (HycultBiotech, Нидерланды), IDK sIgA ELISA (Germany),

Lysozyme ELISA (Germany). Результаты учитывали фотометрически на микропланшетном иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 4300» (Awareness Technology, США). Активность нетозной трансформации лейкоцитов оценивали параллельно в цельной крови и мазках с поверхности лакун НМ с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (ООО "Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)", Россия).

Научная новизна

Проведена многофакторная оценка иммунологического профиля и микробиологического пейзажа у пациентов с разными формами ХТ.

Впервые проведено исследование нетотической трансформации нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови и продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин. Разработаны референтные значения этих показателей у здоровых доноров и у пациентов с разными формами ХТ. Получен патент Российской Федерации на изобретение № 2814655: «Способ диагностики формы хронического тонзиллита» (Курбанова А.Ю., Егоров В.И., Василенко И.А., Метелин В.Б., Кассина Д.В., дата приоритета 31.05.2023 г. – 2024. – Бюл. №7).

Впервые при мониторинге показателей клеточного иммунитета у пациентов, получавших разные варианты консервативного лечения, в качестве индикаторов терапии использованы уровни нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин.

Впервые предложена комплексная методика лечения ХТ, включающая комбинированное механическое промывание лакун небных миндалин с последующим интралакунарным воздействием монооксидом азота. Получен патент РФ на изобретение № 2792245: «Способ лечения хронического тонзиллита» (Курбанова А.Ю., Егоров В.И., Василенко И.А., Голубовский Г.А., Филиппева П.В., дата приоритета 26.05.2022 г. – 2023. – Бюл. №9).

Достоверность и обоснованность научных результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется обобщением специальной литературы, достаточным количеством наблюдений, включенных в исследование, репрезентативностью выборки включенных в статистический анализ изученных показателей, наличием групп сравнения, применением современных методов обследования и использованием методик статистической обработки полученных цифровых данных. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в виде собственных результатов исследования

Статистический анализ данных проводился с помощью прикладных программ Statistica 12. Описательная статистика медиану, 1 и 3 квартили Me [LQ;UQ], минимум и максимум, среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Нормальность распределения данных оценивалась критерием Шапиро-Уилка. Распределение полученных показателей представляли в виде диаграммы размаха, где границами боксплота служат 25-й и 75-й процентиля. Статистические различия между группами оценивали при помощи U-теста Манна-Уитни, точного критерия Фишера. Уровень связи между различными показателями у пациентов в группах оценивали при помощи критерия корреляции Спирмена, силу связи оценивали по шкале Чеддока. Для оценки динамики изменений клинических показателей в каждой группе использовался критерий W Кендалла, значимость улучшений определялась через коэффициент конкордации (согласованности). Для всех видов анализа уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Теоретическая и практическая значимость

Детальный комплексный анализ микробиологического и иммунологического профиля позволяет объективизировать общее состояние здоровья пациентов с разными формами ХТ и служит вектором для определения дальнейшей тактики лечения

Оценка уровней нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун НМ является диагностическим критерием при первичном обследовании пациентов.

Динамика уровней нейтрофильных внеклеточных ловушек и продуктов нетоза объективно отражает эффективность проводимой терапии и позволяет своевременно вносить необходимые коррективы в лечение пациентов с ХТ.

Комбинированное лечение ХТ, с включением экзогенной NO-терапии, эффективно воздействует на тканевой очаг воспаления и ускоряет наступление ремиссии.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы внедрены в практику врачей отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (г. Москва) и в отделении оториноларингологии клиники Доктора Загера (ООО «Мегаинфо», г. Москва). Материалы используются при чтении лекций и проведении практических занятий с ординаторами по специальности «оториноларингология» на кафедре оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (г. Москва).

Апробация работы

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на XI Петербургском форуме оториноларингологов России. (г. Санкт-Петербург, 26-28 апреля 2022 г); IV Конгрессе Национальной Медицинской Ассоциации Оториноларингологов России (г. Казань, 1-3 ноября 2022 г); Научно-практической конференции «Весенний Консилиум. Просто о сложном» памяти академика РАМН, д.м.н., профессора Ю.М. Овчинникова (г. Москва, 15 марта 2023 г); на научно-практической конференции общества оториноларингологов Московской области в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и кафедры оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского 06.04.2023г.; на XII Петербургском форуме оториноларингологов России. (г.

Санкт-Петербург, 25-27 апреля 2023 г); на XXI Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Нины Петровны Константиновой (18-19 мая 2023 г, г. Москва); на научно-практическая конференция «Актуальные вопросы антимикробной терапии в практике клинициста» 04.10.2023г., г. Москва; на V Конгрессе Национальной Медицинской Ассоциации Оториноларингологов России (1-3 ноября 2023г., г. Сочи); на объединенной конференции сотрудников отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и кафедры оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.

Диссертационная работа прошла апробацию и рекомендована к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3 оториноларингология и 3.2.7 Иммунология на совместном заседании секции «Хирургия» Ученого совета, отделения оториноларингологии и кафедры оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Протокол № 23 от 18.12.2024г.

Публикации по теме диссертации

Результаты исследований отражены в 13 публикациях (из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства Высшего образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, 7 тезисов докладов, представленных на международных и отечественных научных форумах) и 2 патента РФ на изобретение: № 2792245 (Курбанова А.Ю., Егоров В.И., Василенко И.А., Голубовский Г.А., Филиппева П.В., дата приоритета 26.05.2022 г. – 2023. – Бюл. №9) и № 2814655 (Курбанова А.Ю., Егоров В.И., Василенко И.А., Метелин В.Б., Кассина Д.В., дата приоритета 31.05.2023 г. – 2024. – Бюл. №7).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует специальностям 3.1.3. – Оториноларингология и 3.2.7. –Иммунология. В частности, по специальности Оториноларингология, пунктам: 1 - исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР-заболеваний), 2 – разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний, 3 – экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику, 4 – разработка методов диспансеризации ЛОР-заболеваний. По специальности Иммунология, основные положения диссертационной работы соответствуют пунктам: 1 - исследования строения и функционирование иммунной системы, 2 – изучение механизмов врожденного и приобретенного иммунитета в норме и при патологии, 3 – изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой и противопаразитарной иммунной защиты, 4 - исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах, 5 – изучение патогенеза иммуноопосредованных и других заболеваний, 6 – разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов, 7 – разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии.

Личный вклад

Автором лично собран первичный материал, произведено формирование групп, осуществлен сбор материала для микробиологического и иммунологического исследований. Произведена комплексная терапия, включающая в себя вакуумное промывания лакун НМ при помощи аппарата

«Тонзиллор-ММ», интралакунарное воздействие монооксида азота или низкоинтенсивное лазерное излучение. Произведена оценка клинико-лабораторных показателей в ближайшем и отдаленном периодах, выполнена статистическая обработка данных. Полученные результаты были успешно внедрены в практическую работу.

Объем и структура и объем диссертации

Диссертация написана по традиционному плану на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 2 глав с результатами собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 19 рисунком, 28 таблицами. Список литературы содержит 181 источник, в том числе - 95 отечественных и 86 зарубежных. Работа выполнена на достаточном количестве клинического материала с хорошим методическим обеспечением.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Повышение качества диагностики патологического процесса и оценки эффективности консервативного лечения больных с ХТ связано с разработкой и внедрением новых биомаркеров. Оценка уровня нетозной трансформации лейкоцитов является перспективным лабораторным критерием в реализации персонафицированного подхода к определению формы заболевания и адекватной оценки динамики состояния пациента в период лечения и/или диспансерного наблюдения.
2. Основопологающими механизмами в патогенезе ХТ являются нарушения клеточного и гуморального звена врожденного иммунитета. Прогрессирование дисбаланса факторов неспецифической защиты мукозальной системы респираторного тракта способствует переходу

заболевания в более тяжелую клиническую форму с риском развития внетонзиллярных осложнений.

3. Методом выбора консервативного лечения ХТ является сочетание ирригационно-элиминационных мероприятий с физиотерапевтическими способами воздействия. Включение в комплекс местных процедур НО-терапии повышает эффективность лечения локальным воздействием на тканевой очаг воспаления, о чем свидетельствуют данные фарингоскопической картины и нормализации показателей врожденного и адаптивного иммунитета.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Этиология хронического тонзиллита

НМ являются наиболее крупным лимфоидным образованием глотки. Они участвуют как в остром, так и в хроническом воспалении. ХТ – одно из самых распространенных заболеваний ЛОР-органов. По данным авторов, частота постановки этого диагноза среди взрослого населения составляет от 4 до 35% [30, 42, 43, 49, 64, 65, 136, 150].

Хронический тонзиллит – это общее инфекционно-аллергического заболевания, при котором в НМ формируется местный очаг воспаления [42,65]. Повышенный интерес к ХТ связан не только с тем, что он в основном затрагивает людей молодого социально-активного возраста, но и с тем, что вызывает ряд сопряженных с ХТ заболеваний [6].

Принадлежность НМ лимфоглоточного кольца Пирогова-Вальдейера к системе лимфоидной ткани, доказывает их важную роль в формировании местного и системного иммунитета. Это дает понимание о необходимости максимально возможного сохранения НМ при развитии хронического воспаления в них. Ученые изучают этиологию, патогенез ХТ, разрабатывают критерии оценки стадии заболевания и определяют тактику лечения.

Однако на сегодняшний день не сформулирован общепринятый список анализов и обследований, позволяющий оперативно оценить эффективность проводимой консервативной терапии ХТ и определить показания к тонзиллэктомии.

Важнейшее значение в этиологии ХТ занимает инфекционный процесс. Находясь на пересечении дыхательного и пищеварительного тракта, НМ выступают первичными воротами инфекции. Они обильно колонизированы условно-патогенной микрофлорой, представленной в первую очередь микроорганизмами рода *Streptococcus*. При этом ведущее место в развитии ХТ и его осложнений, по данным научных исследований, занимает агрессивный

возбудитель - β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), вызывающий сенсibilизацию организма [100, 109, 133, 135, 142, 151]. Он выявляется в 32,5 - 60% случаев. Установлена прямая связь увеличения процента присутствия стрептококка в лимфоидной ткани миндалин с увеличением процента осложнений [63,103,163]. Стрептококки группы С и G были признаны патогенами человека, вызывающими разнообразный спектр симптомов, от бессимптомного носительства до опасных для жизни заболеваний, таких как ревматическая лихорадка и острый гломерулонефрит [164].

Вторыми по частоте встречаемости являются представители рода *Rothia*, третьими – *Actinomyces* и *Staphylococcus*. В небольшом количестве выявляют микроорганизмы родов *Carynobacterium* и *Micrococcus* [9]. Так же встречаются грамотрицательные бактерии – гемофильная палочка, нейссерии, листерии, клебсиеллы, моракселлы, сальмонеллы, эшерихии [1, 33].

В последние годы все чаще в качестве возбудителя инфекционного процесса на смену патогенной микрофлоре приходит условно-патогенная. Это происходит на фоне снижения местного и системного иммунитета. К хроническому воспалению в НМ может приводить гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), длительный стресс, частое переохлаждение, общее ухудшение условий экологии, широкое и не всегда оправданное использование антибактериальных и гормональных препаратов, курение [36, 124, 179].

Особое место в этиологии ХТ занимают вирусы, хламидии, микоплазмы и грибы [84]. Они обладают высокой иммунодепрессивной активностью, что приводит к длительному поддержанию воспалительного процесса в миндалинах. Таким образом они создают благоприятные условия для жизнедеятельности условно-патогенной микрофлоры, которая начинает вредить макроорганизму. Среди вирусов, первостепенная роль отводится герпесвирусам (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирусы и т.д.). Их отличает способность к латенции и персистенции [3, 89, 125].

В 33,3% случаев у пациентов с ХТ выявляют грибы. В 49% - это монокультура. Кандиды встречались в 87,5%. Из них выделяли: *C. Albicans* –

79,2%, *S. Triadis* – 8,32%, *S. Tropicalis* – 4,16%, *S. Crusei* – 4,16%. Воспаление, вызываемое редкими кандидами чаще возникает у людей, страдающих сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией, онкологических больных [77].

Помимо вышеупомянутых этиологических факторов, проведены исследования, доказывающие наследование генетической предрасположенности к развитию ХТ, так как наследуется иммунная конституция [99,181].

2. Анатомические аспекты патогенеза хронического тонзиллита

Анатомия небных миндалин предрасполагает к активному размножению микроорганизмов. Лакуны пронизывают ткань миндалин на всем протяжении, они глубокие, узкие, извитые, ветвящиеся. Такое строение может способствовать задержке в лакунах гнойного или казеозного детрита с неприятным запахом, который представляет собой слущивающийся эпителий, лейкоциты и микроорганизмы (казеозные массы или казеозные пробки). Со временем это приводит к формированию частичного или полного рубцового сращения устьев лакун небных миндалин и колбообразному расширению полости лакун. Скопившиеся казеозные пробки, в свою очередь, являются питательной средой для размножения микроорганизмов.

На фоне постоянного соприкосновения патогенной микрофлоры с эпителием лакун небных миндалин, происходит его преобразование. Он истончается, изъязвляется и некротизируется. Это влечет за собой нарушение барьерной функции эпителия, что позволяет патологическому процессу продвигаться глубже, вызывая разрастание соединительной ткани в подэпителиальном слое, формирование воспаления в паренхиме с абсцедированием фолликулов. Система иммунитета обеспечивает контроль над гибелью проникших в паренхиму небных миндалин микроорганизмов. Таким образом прерывается развитие очага инфекции за счет рубцевания и склероза.

3. Иммунологические аспекты патогенеза хронического тонзиллита

Иммунодефицитные состояния являются одним из факторов патогенеза ХТ [15,89,92,175], так как попавшие в паренхиму микроорганизмы сохраняют

активность и жизнеспособность, что приводит к полноценному формированию очага воспаления в паренхиме миндалина. По мере развития инфекции, размножения микроорганизмов, синтеза экзотоксинов, нарастают симптомы интоксикации [64,80]. Возбудители, проникшие вглубь ткани НМ, вызывают преобразование паренхимы с формированием склероза и микронекроза. Эти изменения активируют аутоиммунные реакции гуморального и клеточного иммунитета непосредственно против самой миндалина и пролиферирующей соединительной ткани. Благодаря наличию развитых лимфогенных связей с отдаленными органами, идет распространение аутоантител, токсинов, метаболитических продуктов на них [81]. Это приводит к поражению органов – мишеней (метотонзиллярным поражениям), в результате чего может развиваться ревматизм, ревматоидный полиартрит, ревмокардит, эндоваскулит сосудов головного мозга и т.д [27,32].

НМ являются уникальным органом иммунной системы, продуцирующим большое количество биологически активных веществ, участвующих во всех этапах иммунного ответа против разнообразных патогенов [80,92,156,166].

В лакунах НМ имеются участки, или иначе их называют индуктивные сайты, на которых расположены рецепторы и М-клетки, чьей задачей является контакт с антигеном, в результате чего происходит запуск иммунного ответа [8,27]. Их локализация индивидуальна для каждого человека и определяется путем случайных генетических механизмов. Рецепторы могут вступать в реакцию не только с патогенным микроорганизмом, но и с безопасным естественным, и даже с собственным антигеном. Этот иммунный ответ должен соответствовать инфекционному агенту, чтобы подавить инфекцию и не навредить организму. Снижение скорости иммунного ответа приводит к затяжному течению болезни и в дальнейшем к хронизации воспаления. В свою очередь сверхсильный ответ вызовет разрушение собственных тканей и развитие аутоиммунных заболеваний, таких как острая ревматическая лихорадка и синдром токсического шока. Как правило они возникают через несколько недель после острой инфекции [8,32].

Система врожденного иммунитета небных миндалин

Для борьбы с инфекцией, первым этапом включается врожденный иммунитет (ВИ), представленный клетками, способными к фагоцитозу, лизоцимом, лактоферрином, комплементом, острофазными белки, α - и β -дефенсинами, интерфероном и пр [15]. Участники врожденного иммунитета реагируют на появление специфических антигенных компонентов, которые характерны для большого количества микроорганизмов. Реакция немедленная, но не отличается точностью, ее задача - устранение воспаления, либо сдерживание его до момента, когда созреет должное число лимфоцитов и активируется специфический приобретенный иммунитет [8,27,156,165].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки

Нейтрофилы - преобладающая популяция лейкоцитов - активных участников врожденного иммунитета, играющая ключевую роль в противoinфекционной защите [18]. Нейтрофилы являются передовым отрядом, мигрирующим в очаг повреждения посредством хемотаксиса [31,121], где реализуют сложные антимикробные стратегии, действующие согласовано. Эти процессы включают фагоцитоз, описанный И.И. Мечниковым в 1882г; фаголизосомальную деграцию бактерий с помощью активных форм кислорода (АФК); высвобождение антимикробных молекул; формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ, neutrophil extracellular traps (NETs) [18,108,140]. Нейтрофилы, после высвобождения НВЛ, подвергаются НЕТозу, при котором в отличие от некроза и апоптоза не наблюдается фрагментации ДНК и отсутствуют специфические молекулы, необходимые для «очистки» продуктов гибели клеток макрофагами [140,157]. Это механизм иммунной защиты, недавно обнаруженный учеными, который привлекает внимание и активно изучается в последнее время.

НВЛ – это фибриллярная структура, основу которой составляет деконцентрированный хроматин: ядерная ДНК и гистоны. При образовании НВЛ, хроматин связывается с разнообразными ферментами и белками гранул нейтрофилов, например, нейтрофильной эластазой (NE) и миелопероксидазой

(МРО). Важно подчеркнуть, что белковый компонент НВЛ может варьировать в зависимости от микросреды, окружающей клетку [121,140,159].

Процесс высвобождения НВЛ могут стимулировать микробные факторы, иммунные медиаторы воспаления и фармакологические агенты [13,128,157,160,178]. Задача НВЛ в борьбе с микроорганизмами (бактериями, вирусами, простейшими, грибами) [145] - зафиксировать патоген, предотвратить распространение инфекции и локально воздействовать на микроорганизмы высокими концентрациями антимикробных белков и ферментов [165]. В процессе эволюции бактерии научились сдерживать НВЛ за счет изменения своей внешней оболочки: образования биомембран (*Pseudomonas aeruginosa*), изменения поверхностного заряда микроорганизмов (*Streptococcus A*, *Shigella flexneri*) [168] синтеза полисахаридной капсулы (*Sreptococcus pneumonia*) [13,36,121,148].

Выделены три основные формы образования НВЛ:

1) классическая форма образования НВЛ – это запрограммированная гибель нейтрофилов с нарушением ядерной мембраны. Длится 2-4 часа. Классический (суицидальный) нетоз можно распознать при микроскопии по наличию разрушенных нейтрофилов в тканях;

2) альтернативная форма - образование НВЛ во время инфекции *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), но без гибели нейтрофилов. Этот механизм был описан в 2012 году Pilsczek с соавторами, которые заявили, что после НЕТоza безъядерные нейтрофилы могут быть способны к хемотаксису и фагоцитозу бактерий. Альтернативное образование НВЛ происходит на 5-60 минуте после стимуляции раздражителем, но при этом не разрушаются плазма и ядерные мембраны [113];

3) митохондриальная форма – высвобождение митохондриальной ДНК вместо ядерной ДНК в жизнеспособных нейтрофилах. Образование митохондриальных НВЛ не связано с гибелью клеток, но зависит от образования активных форм кислорода АФК [113,148].

Механизмы, которые приводят к образованию НВЛ через высвобождение митохондриальной ДНК или через жизнеспособные клетки, до сих пор

неизвестны. Интересно, что митохондриальные НВЛ являются более быстрым антимикробным механизмом, позволяющим клеткам оставаться жизнеспособными и предотвращать экструзию фагоцитированных бактерий [13,145].

Ранние исследования вопросов НЕТоза выявили физиологическую защитную роль данного явления. Дальнейшие работы позволили визуализировать НВЛ во всевозможных органах и тканях [159], что подвергло сомнению убеждения ученых о защитном действии НЕТоза. Обнаруживаясь в очагах инфекции, НЕТоз замедляет распространение патогенов. Но при чрезмерном образовании НВЛ, которое может наблюдаться как при повышенном НЕТозе, так и при дефектах механизмов их устранения, могут возникать воспалительные и аутоиммунные патологии, а также окклюзия сосудов и протоков [34].

Микроорганизмы все время атакуют эпителиальные барьеры верхних дыхательных путей. Поэтому образование НВЛ и их устранение должно четко контролироваться организмом, чтобы избежать воспаления в этих тканях. Фундаментальные и клинические исследования роли НВЛ показали, что они играют важную роль в патогенезе целого ряда аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, псориаза, васкулитов, а также атеросклероза, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, асептического воспаления, воспалительных заболеваний кишечника и преэклампсии [8,126,129,140,141,145,149,155,168,175].

При ХТ ослабление врожденного иммунитета приводит к дисфункциональному хемотаксису нейтрофилов, тем самым усугубляя нейтрофильно-опосредованное повреждение ткани небных миндалин. Достижения ученых в исследовании НЕТоза, открывает нам новые возможности в изучении роли НВЛ в патогенезе ХТ. Всестороннее понимание поведения нейтрофилов у больных с ХТ (чрезмерное присутствие или отсутствие НВЛ в ткани небных миндалин, поиск баланса) может оказаться перспективным в разработке новых терапевтических подходов к лечению заболевания.

Роль гуморальных факторов врожденного иммунитета в борьбе с инфекцией

Задачей гуморальных факторов врожденного иммунитета является распознавание стабильных антигенных компонентов, характерных для многих бактерий (патоген-ассоциированных паттернов), борьба с ними и передача сигнала для запуска приобретенного иммунитета [8].

Особое внимание исследователей, в этом звене врожденного иммунитета, приковано к таким факторам, как лизоцим и лактоферрин.

Лизоцим – это антибактериальное вещество, разрушающее пептидогликан клеточных стенок бактерий. Мощная активность лизоцима против бактерий, привела к тому, что патогенные бактерии разработали механизмы сопротивления уничтожению лизоцимом. Кроме того, антимикробная функция лизоцима сочетается с важной иммуномодулирующей ролью, поскольку компоненты, высвобождаемые из бактерий лизоцимозависимым образом, могут изменять врожденную иммунную функцию [4,5,28,123,154,156].

Лактоферрин - железосвязывающий многофункциональный катионный гликопротеин, секретируемый экзокринными железами и нейтрофилами, является важным звеном врожденного иммунитета. Это белок многих секретов, межклеточной жидкости и плазмы крови, который захватывает ионы железа бактерий, направляя их для использования клетками организма. Он обладает антибактериальной, противовирусной, противогрибковой и противовоспалительной активностью [104,120,138,166]. По данным авторов, лактоферрин проявляет протеолитическую активность по отношению к факторам бактериальной вирулентности и модулирует защиту хозяина, стимулируя иммунную систему и балансируя воспаление, вызванное патогеном [120]. Он способен уничтожать биопленки патогенных микроорганизмов (даже устойчивых к антибиотикам) не влияя на жизнеспособность нормальной микрофлоры [100,104,112].

4. Небные миндалины как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом

Как было отмечено ранее, активация врожденного иммунитета не формирует длительной иммунной защиты, однако служит обязательным предшественником приобретенного иммунитета, который обеспечивается Т и В-лимфоцитами [149].

Результаты исследований доказали, что в здоровом состоянии НМ сравнительно мало участвуют в антителообразовании. Однако во время воспалительного процесса в них значительно увеличиваются уровни иммуноглобулинов.

Иммуноглобулин А (IgA) является преобладающим видом антител в иммунной системе слизистой оболочки. Эти иммуноглобулины являются слабыми опсонинами, плохо связывают комплемент, однако хорошо нейтрализуют вирусы и бактерии. Если в сыворотке крови IgA имеет мономерную структуру, то на слизистых оболочках IgA представлен полимером. Подтип IgA, состоящий из двух мономерных IgA, секреторного компонента и J-цепи носит название секреторный IgA (sIgA). sIgA на слизистой оболочке первым выступает на защиту [139]. За продукцию этих антител отвечают два вида популяции В-клеток: В1⁻(CD5⁺) и В2. sIgA не дает бактериям и токсинам оседать на эпителии и инактивирует вирусы [8,64,142,160].

Помимо sIgA, в секрете слизистой оболочки НМ содержатся и иммуноглобулины класса М.

Сформированные в результате первичного иммунного ответа клетки памяти перемещаются в барьерные ткани. При вторичном иммунном ответе происходит преимущественно активизация гуморального иммунитета за счет дифференцировки CD4⁺ в основном в направлении Th2-лимфоцитов [8].

В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов организм человека ведет тщательное устранение лимфоцитов, способных к атаке на собственные антигены, что способствует формированию иммунной толерантности. В центральных

органах иммунной системы происходит разрушение аутореактивных клеток по механизму апоптоза, а в периферических иммунокомпетентных органах аутореактивные Т- и В-лимфоциты переводятся в состояние функционального покоя (анергия) [8,32,149].

5. Клиническая картина и классификация хронического тонзиллита

К частым признакам ХТ относят: неприятный запах изо рта; субфебрилитет постоянного или периодического характера; периодические боль и дискомфорт в горле; атрофию небных миндалин; наличие казеозных пробок, жидкого гноя в лакунах НМ; гиперемию небных дужек (НД), валикообразное утолщение их краев; рубцовые изменения в виде сращения НМ с НД, отек верхнего полюса НМ; рубцовая деформация лакун НМ; регионарный лимфаденит. Эти изменения позволяют врачу оториноларингологу установить диагноз – ХТ. Следующим диагностическим этапом является определение формы ХТ [32].

За всю историю изучения проблемы ХТ, учеными предложен целый ряд классификаций, основанных на клинических, патоморфологических и симптоматических признаках. Л.А. Луковский в 1941 году первым предложил выделять три формы ХТ: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную [48]. Свои классификации позже предлагали Е.И. Ярославский и В.Ф. Ундриц, 1954г.

В России параллельно существуют две основные классификации ХТ, сформулированные несколько десятилетий назад. Это классификация Б.С. Преображенского от 1970г. [77], которая в 1974 г. была дополнена В.Т. Пальчуном, и классификация И.Б. Солдатов 1976 г. [83]. И. Б. Солдатов выделил две формы ХТ: компенсированную и декомпенсированная. При компенсированной форме определяются только местные признаки ХТ. Декомпенсированную он предлагал разделять на форму рецидивами ангин и с наличием субфебрильной температуры в сочетании с тиреотоксикозом. То есть, для декомпенсированной формы неотъемлемым компонентом являлось

присутствие повторных ангин, паратонзиллярных абсцессов, паратонзиллитов, а также заболеваний отдаленных органов и систем [83].

В.С. Дергачев, разделял ХТ по формам, опираясь на данные анамнеза, клинико-лабораторного обследования, в том числе эндокринологических и иммунологических. На его взгляд, было три формы ХТ: компенсированная, декомпенсированная – безангинная форма декомпенсированная – ангинная форма [25]. По мнению автора, безангинная форма ХТ часто диагностируется только после проявлений сопряженных заболеваний. В большинстве случаев у пациентов могут происходить необратимые изменения со стороны суставов, сердечно-сосудистой системы и почек. Это вынуждает их принимать существенное количество нестероидных и кортикостероидных препаратов, что говорит о крайней актуальности вопроса ранней диагностики и своевременного лечения безангинной формы хронического тонзиллита [16].

Исследователи с кафедры оториноларингологии Военно-медицинской академии предлагают выделять две формы ХТ: ангинную и безангинную. Ангинную форму различать по стадиям: стадию компенсации и стадию декомпенсации [91].

В нашей стране популярнее классификация Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна, где авторы делят ХТ на простую форму (ПФ) и токсико-аллергическую (ТАФ).

ПФ ХТ врач -оториноларинголог устанавливает на основании 2х и более местных признаков ХТ (отек НД, гиперемия НД, валикообразное утолщение краев НД, рубцовая деформация НМ, наличие казеозных пробок, увеличение лимфатических узлов) [94].

ТАФ принято делить на две степени, в зависимости от интоксикации - ТАФ I и ТАФ II.

При ТАФ I к местным признакам добавляются общие проявления интоксикации, в виде слабости, повышении температуры до субфебрильного значения, боль в суставах, снижение работоспособности, увеличение и болезненность регионарных лимфоузлов, повышение показателей уровня

антисрептолизина О (АСЛО), С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ)) [94]. Кроме того, при ХТ ТАФ I могут быть зафиксированы нарушения ритма сердца при обострении ХТ, а порой, даже в состоянии покоя.

При ТАФ II, у пациентов, помимо вышеописанных проявлений, имеются связанные с ХТ заболевания. Таковыми являются местные – паратонзиллиты и парафарингиты и общие – ревматизм со всеми ревматическими заболеваниями, патология системы мочевыделения, а также прочие, чье происхождение можно связать с течением ХТ [94].

В апреле 2018 года на VII Международном форуме оториноларингологов России на секции «Глотка» врачи-оториноларингологи пришли к выводу, что существующие классификация ХТ Б. С. Преображенского- В.Т. Пальчуна и классификация И. Б. Солдатов, которые были приняты более 50 лет назад не отвечают современным реалиям и требуют своего пересмотра [30].

Зарубежные оториноларингологи устанавливают диагноз ХТ по таким клиническим признакам, как: боль в горле постоянного характера, казеозные пробки, неприятный запах изо рта, перитонзиллярная эритема, шейный лимфаденит [97]. Они обязательно проводят исследования, исключая астму, гастроэзофагиально рефлюксную болезнь, аллергию. Их не интересуют ревмопробы и исследования иммунологического статуса пациента.

В последние годы отечественные и зарубежные авторы предлагают обозначать одно заболевание – тонзиллофарингит или фаринготонзиллит, так как по мнению авторов, это единый патологический процесс в глотке имеет общий патогенез в виде дисбаланса иммунной системы и нервно-рефлекторного аппарата, банального или аллергического воспаления.

В тоже время есть доказательства роли симбиоза большого разнообразия микроорганизмов в развитии ХТ (в большинстве своем стрептококков и стафилококков). А фарингиты чаще имеют вирусную этиологию.

В последние годы рассматривается вопрос о том, что врачом-оториноларингологом должен устанавливаться диагноз – ХТ без деления по формам и степеням. И на основании всех сведений о здоровье пациента с ХТ врач

должен самостоятельно определять лечебную тактику [76]. Некоторые авторы предлагают объединить тонзиллит и фарингит и использовать термин – хронический тонзиллофарингит [75].

По теме ХТ отсутствуют многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, построенные на требованиях доказательной медицины. Ученые, изучая этот вопрос, заключили, что можно выделять: острый тонзиллит/ острый тонзиллофарингит; рецидивирующий тонзиллит (РТ); ХТ [84].

Исследователи описывают методы определения состояния пациента, основанные на балльной оценке отдельных разнонаправленных изменений субъективных клинических и объективных лабораторных показателей. Интегральная балльная оценка клинических и иммунологических исследований позволяет максимально объективно установить состояние лимфоидной ткани миндалин и иммунитета у пациентов с ХТ. Это может стать объективной основой для выбора стратегии ведения пациента, а также позволит эффективно оценивать результат проводимого лечения [107].

6. Диагностика хронического тонзиллита

В современной медицине диагностика ХТ должна позволять врачу быстро, специфично и точно оценить состояние здоровья пациента: влияние патологического процесса на НМ и организм в целом. Для этого врачи-оториноларингологи используют рутинные методы обследования: жалобы и ЛОР-статус [43,54], определение микробного пейзажа отделяемого с поверхности НМ при бактериологическом посеве [137,177], и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако результаты этих исследований не имеют диагностической значимости, так как разнообразная микрофлора (в том числе и патогенная) определяется как у больных ХТ, так и у здоровых носителей [88].

При хроническом воспалительном процессе в небных миндалинах исследования периферической крови не выявили типичных отклонений. Лишь во

время обострения ХТ можно отмечать лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ [11,171].

По данным зарубежных и отечественных авторов, пациенты с ХТ могут иметь более высокую распространенность нарушений гуморального иммунитета по сравнению с здоровыми людьми. Эти данные предполагают, что оценка иммунной функции у таких пациентов должна проводиться в плановом порядке [96].

Несмотря на то, что небные миндалины входят в состав MALT-системы, на сегодняшний день нет единого представления о состоянии местного иммунитета в норме и при воспалении небных миндалин, а также о доказанном способе иммунокоррекции различными видами консервативного лечения. Исследование местного иммунитета, в частности sIgA, лактоферрина и лизоцима в сыворотке крови, смывах с поверхности небных миндалин и в слюне, позволяет провести объективную оценку напряженности местного иммунитета. Существуют доказательства, что при ХТ определяется повышение IgM и понижение IgA, снижение содержания лактоферрина и лизоцима в слюне [8,87,111,144,165].

Повышенное содержание местно и системно ФНО- α , а также его рецептора в слюне усугубляют дисбаланс цитокинов и свидетельствует о незавершенности иммунологических реакций даже в период клинической ремиссии ХТ. При выделении *S. pyogenes* выявлено повышение показателей IL-6, его рецептора, ФНО- α в слюне и сыворотке. Это указывает на истощение местного иммунитета на фоне хронического воспаления [69,111].

Авторы описывают снижение содержания CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов в крови и смывах отделяемого небных миндалин при нормальных значениях CD16⁺, CD19⁺-клеток, что свидетельствует о значительном снижении активности иммунитета при ХТ ТАФ II [95].

Комплексный анализ иммунитета пациентов с ХТ демонстрирует снижение относительной и абсолютной концентраций CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов, соотношения CD4⁺/CD8⁺, IgA, ЦИК, увеличение относительного и абсолютного содержания CD16⁺, CD22⁺-лимфоцитов, уровня IgM, количества IL-1 β , γ -ИФН,

IL-2, его растворимого рецептора, IL-10, IL-4 и ТФР- β_1 в крови, а также показателей IL-10, IL-4, ТФР- β_1 , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-2 и его рецептора в смывах с небных миндалин [67,69,80].

Критерии диагностики местных признаков ХТ определены довольно четко. Однако в вопросах верификации метатонзиллярных осложнений есть сложность в поиске взаимосвязи и оценке степени риска. Но так как наличие именно этих осложнений является важным доказательством декомпенсированного течения ХТ, то важна своевременная и точная диагностика этих заболеваний.

С целью выявления скрытого ревматизма, пациентам с ХТ принято проводить исследование антистрептолизина-О (АСЛО), С-реактивного белка и ревматоидного фактора в плазме крови. Повышение этих параметров в сочетании с фарингоскопической картиной ХТ, служит показанием к тонзиллэктомии. По данным последних исследований [7,85], клиническое значение определения титров АСЛО в крови не стоит переоценивать. Специфичность метода оценивается не выше 66-82%. При острой ревматической лихорадке повышение титров АСЛО выявлялось лишь в 58.2% случаев. У 20% больных острой ревматической лихорадкой титр АСЛО может не выходить за пределы нормы. Но в то же время повышение титра АСЛО выявляется у 20% здоровых людей. То есть нормальные показатели АСЛО не исключают болезнь, как и повышение не является свидетелем тяжести заболевания. Уровень титров АСЛО не может влиять при определении тактики лечения [80,81].

Среди метатонзиллярных осложнений, самым грозным проявлением принято считать ревматический кардит, как следствие острой ревматической лихорадки (ОРЛ) [116,134]. При нем идет поражение эндокарда, образующего клапаны сердца, с формированием порока или пролапса митрального клапана [106]. Золотым стандартом диагностики ревматического поражения сердца является эхокардиографическое исследование [35,90]. На ЭКГ также имеются отклонения, которые свойственно наблюдать при отягощенном течении ХТ: уплощение зубца Т, его инверсия и двухфазность. Эти изменения фиксируются во стандартных и грудных отведениях. Антитела к стрептококку могут поражать

сердце, вызывая атриовентрикулярную блокада, чаще I. Помимо этого, признаками острой ревматической лихорадки могут быть впервые зарегистрированные нарушения ритма сердца и проводимости (блокада ножек пучка Гиса, синоатриальные и внутрисердечные блокады) [38].

В поиске объективных показаний к хирургическому лечению учеными был разработан метод измерения микроциркуляторного кровотока в небных миндалинах при помощи лазерной доплеровской флоуметрии. При отсутствии у пациентов клинического эффекта от антибактериальной терапии (при условии доказанной у этих же пациентов *in vitro* чувствительности к этим же антибиотикам), возникает необходимость в изучении особенностей микроциркуляции в небных миндалинах. Данные измерения, по мнению авторов, могут служить основой в проведении дифференциальной диагностики форм ХТ, оценки функционального состояния небных миндалин, экспресс-критерием для прогнозирования результатов консервативного лечения и быть дополнительным фактором в принятии решения о необходимости проведения тонзиллэктомии [10,90].

Анализируя вышеизложенную информацию, можно сделать вывод о том, что на сегодняшний день является актуальным формирование общепринятого перечня анализов и обследований для оперативной оценки формы ХТ, эффективности проводимой консервативной терапии и определения показаний к тонзиллэктомии.

7. Способы лечения хронического тонзиллита

Выбор метода лечения ХТ врач определяет в зависимости от установленной формы ХТ. Крайне важно подробное обследование пациента: сбор анамнеза, анализ лабораторных и инструментальных обследований, выявление всех возможных причин рецидива заболевания и перехода его в декомпенсированную форму, устранение или уменьшение всех внетонзиллярных патологий, оказывающих влияние на успех консервативного лечения, является неотъемлемым звеном терапии ХТ.

7.1. Терапия хронического тонзиллита

С начала прошлого столетия было разработано множество способов лечения ХТ. Большие надежды возлагали на возможности фармакологии. Антисептические растворы использовали в качестве средств для полоскания и промывания лакун миндалин. С появлением антибиотиков, ученые увидели большие перспективы в их использовании у пациентов с ХТ [63,170]. Антибактериальная терапия проводилась как системно, так и местно в виде аппликаций, промываний, электрофореза, фонофореза и пр [44]. К лечению стали добавлять глюкокортикостероиды для устранения воспаления. На основе антисептических, антибактериальных веществ и глюкокортикостероидов стали создавать пасты, которые бы запечатывали лакуны небных миндалин и лекарственные препараты могли бы оказывать длительное локальное воздействие.

В связи с развитием устойчивости возбудителей ХТ к антибактериальным препаратам, стали возникать методики лечения с использованием бактериофагов [62]. По данным авторов, лекарственное средство хорошо переносится пациентами, побочные эффекты при применении препарата отсутствовали.

С появлением знаний о важной иммунной функции клеток небных миндалин и развития учений об иммунодефицитных состояниях, появились методики лечения ХТ с использованием различных модификаторов иммунного ответа. Для этого стали использовать препараты с широким иммуномодулирующим спектром. К ним относят изопринозин, имидазол, истинно иммуностропные лекарственные средства тимического происхождения, факторы физической природы, вещества природного происхождения и их всевозможные комбинации [50,51,53,89,180]. Положительный результат показали комбинации иммуномодуляторов с антиоксидантными препаратами и антибактериальными средствами, бактериальные лизаты, гомеопатические и фитопрепараты [23,50,51,73,79,89,135]. Действие бактериальных лизатов заключается в выработке специфических IgA с фиксацией на слизистой оболочке и в активизации Т-, В-клеток, макрофагов и дендритных клеток [50,89]. Среди

фитопрепаратов хорошо себя зарекомендовал Хлорофиллипт. Он обладает выраженным антибактериальным и противовоспалительным действием, эффективен в лечении гнойновоспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек, успешно применяется в профилактике и лечении заболеваний респираторного тракта [40,68,70,132]

Изучение функции НМ сформулировало мнение, что основная работа НМ - рецепция из лакун антигенного материала для формирования гуморальных факторов защиты слизистой и клеток памяти для системного иммунного ответа [53]. Она осуществляется непосредственно интралакунарно и важнейшим ключом в лечении ХТ является дренирование лакун НМ. Поэтому, в настоящий момент, в лечении ХТ выбрано органосохраняющее направление [47,102,115]. Широкое применение получил метод промывания лакун НМ. Задача метода – элиминация и эрадикация возбудителей [57,132]. Растворами для промывания зачастую служат антисептики: хлоргексидин, диоксидин, мирамистин, фурациллин и другие [40,47,57,82]. Со временем возбудители ХТ могут развивать устойчивость к антисептикам. Однако стоит учесть, что даже сам факт удаление казеозных масс из лакун НМ несет принципиальное значение, освобождая просвет лакун и позволяя выполнять заявленные функции

7.1.1. Вакуумно-ирригационная и низкочастотная ультразвуковая терапия небных миндалин

В своих работах авторы искали пути максимально эффективного промывания лакун небных миндалин, в результате чего был разработан метод низкочастотной ультразвуковой терапии (НУТ). Он позволяет добиться восстановления дренажных свойств лакун НМ, а также защитной способности их эпителия и паренхимы [6,55,57,132]. С этой целью, коллективом ученых был разработан способ лечения ХТ с вакуум-экстракцией содержимого лакун НМ и промыванием их раствором под действием низкочастотного ультразвука [55,60,74]. Ультразвук способен оказывать бактерицидное, противовоспалительное и стимулирующее влияние на лимфоидную ткань НМ

[14,66]. При озвучивании миндалин в растворе антисептика происходит полное дренирование лакун небных миндалин. Это оборудование также позволяет производить введение лекарственных препаратов непосредственно в ткань небных миндалин, для чего разработан специальный волновод, осуществляющий фонофорез [61,72].

Курс лечения составляет от семи до десяти процедур. Должен проводиться один раз в шесть месяцев в первый год лечения, затем, возможно, уменьшение кратности лечения до одного раза в год, в зависимости, от состояния пациента [39,52].

По данным авторов [41], вакуумная аппаратная ирригационная терапия (ВАИТ) является наиболее эффективной методикой лечения ХТ, нежели полоскание ротоглотки антисептическими растворами и промыванием лакун небных миндалин с применением шприца, купируя клинические проявления ХТ в 7,4 и 2,4 раза, соответственно. Комплексный курс лечения хронического тонзиллита ВАИТ приводит к длительной стойкой ремиссии. Создаваемые прибором ультразвуковые волны способны оказывать негативное воздействие на любые болезнетворные микроорганизмы, не вызывают привыкания [72]. Низкоинтенсивные ультразвуковые волны способствуют разрушению биопленок с переводом образующих их микробов в планктонную форму. Восстановление слизистой оболочки НМ происходит на фоне удаления казеозных масс, нежизнеспособных клеток, при сохранении клеток с нормальной структурой [39,61]. Данный метод лечения увеличивает восстановительные способности НМ к самоочищению. Показания к тонзиллэктомии снижаются в 6 раз.

7.1.2. Роль низкоинтенсивного лазерного излучения в амбулаторной практике

Лучший результат в лечении ХТ достигается при сочетании курса промываний лакун НМ с физиотерапевтическими методами лечения. Это доказывает отсутствие ангин или резкое сокращение их рецидивов, улучшение

фарингоскопической картины, а также регрессу токсико-аллергических симптомов [2,24].

Важную роль играют физиотерапевтические методы: ультрафиолетовое кварцевое облучение (КУФ), комплексное использование инстилляций, ингаляций лекарственных веществ, термовибромассаж биологически активных точек, ультразвуковое орошение лекарственных средств на слизистые оболочки, лазерофорез, ультрафиолетовое облучение крови. Среди эффективных методик физиотерапевтического лечения можно выделить магнитотерапию и лазеротерапию. Магнитное поле усиливает синтез иммуноглобулинов, нормализует питание ткани небных миндалин и обменные процессы в них [101,122].

Выраженным положительным эффектом обладает лечение ХТ низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) в красном и инфракрасном диапазонах [37], за счет снижения сенсibilизации, стимуляции митоза клеток, ускорения репарации эпителия и улучшения кровоснабжения. Все это стимулирует защитные силы организма, устраняет дисбаланс в иммунном статусе больных ХТ [105,118,119,127,147].

Согласно современным представлениям, первичным механизмом биомодулирующего действия НИЛИ является запуск Ca^{2+} -зависимых процессов за счет термодинамических сдвигов. Различные внутриклеточные компоненты поглощают энергию фотонов лазерного света, что приводит к активации внутриклеточного депо кальция. Возникают автоколебания ионов Ca^{2+} и распространение в цитозоле и тканях волн с полупериодами 100 и 300 секунд. Это явление активирует работу митохондрий, клеточный метаболизм и пролиферацию, нормализует работу иммунной и сосудистой систем, включает в процесс вегетативную и ЦНС [18,38]. Ранее проводимые исследования выявили способность НИЛИ стимулировать нейтрофилы к выработке ряда цитокинов, обладающих иммуностимулирующими свойствами [19].

Благодаря этим эффектам лазерная терапия считается универсальной и высокоэффективной. Многолетние исследования и богатый клинический опыт

демонстрируют не только безопасность метода, но и необычайно широкий спектр тех областей медицины, где он может быть применен.

Иммуномодулирующий эффект НИЛИ на лимфоидную ткань небных миндалин заключается не столько в стимуляции количественных показателей местного и системного иммунитета, сколько в активации их функциональных возможностей. Проявляется это бластной трансформацией Т- и В-лимфоцитов, усилением жизнестойкости и секреторной функции, повышением числа маркировочных рецепторов, положительным влиянием на показатели неспецифической резистентности [17,19,58].

Лазерная терапия хорошо сочетается с другими видами лечения. Важным следствием комплекса физио- и лекарственной терапии также является ослабление побочных эффектов и токсического действия лекарств [58,59].

7.2. Тонзиллэктомия: положительные и отрицательные аспекты хирургического лечения хронического тонзиллита

Согласно клиническим рекомендация по лечению ХТ, при развитии ТАФ II существует только один возможный способ лечения – двусторонняя тонзиллэктомия (ТЭ). При этой форме ХТ в операции отказывают лишь в случае серьезных болезней крови, при тяжелых соматических заболеваниях или иных состояниях, которые могут служить абсолютными противопоказаниями к хирургическому лечению пациента [65,86].

Педиатр Jack.L. Paradise, изучая показания к этой операции, разработал в 2011 году в США критерии ТЭ Paradise для детей и подростков [97,172]. Согласно его руководству, ТЭ следует проводить, если за последний год у пациента было зафиксировано 7 и более случаев воспаления в горле, либо от 5 таких случаев в каждом году, за период наблюдения 2 года, а если учитывать период в 3 года наблюдения, то установленные 3 эпизода боли в горле в каждый год – это показания к ТЭ. В понятие «боль в горле» автор вкладывает ситуацию, когда пациент жалуется на боль, усиливающуюся при глотании или невозможность глотать от боли в сочетании с хотя бы одним из предложенным симптомов:

фебрильная температура от 38,3 °С, положительный стрептотест или высеивание в бактериологическом посеве БГСА, экссудат в НМ, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов более 2 см [97,172].

Другие авторы предлагали использовать индекс тонзиллита (ИТ), как критерий для показаний к хирургическому лечению ХТ. ИТ – это произведение, полученное при умножении количества случаев обострения ХТ в год на период жизни пациента (в годах) с установленным диагнозом ХТ [84,97].

Хотя ТЭ как метод лечения практикуется более 100 лет, вокруг ее ценности существует много споров. Следует учитывать, что в результате ТЭ наблюдается выраженное угнетение гуморального иммунитета, за счет устранения большого числа иммунокомпетентных клеток [80].

Развивающаяся иммунная дисфункция повышает риск развития аутоиммунных заболеваний, независимо от пола, возраста на момент операции и показаний к операции [130]. ТЭ может увеличивать риск развития лимфомы Ходжкина [162,163], рака груди, гнойных заболеваний глубоких клетчаточных пространств шеи [131,153,169]. Доказано, что проведенная в возрасте до 20 лет ТЭ в сочетании с аппендэктомией, повышает риск развития болезни Крона и острого инфаркта миокарда [161]. Ученые доказали, что после ТЭ существенно (в 3 раза) повышается возможность развития бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, гриппа и пневмонии. Отсутствие НМ, по их мнению, способствует развитию ОРЗ у одного из 5 пациентов, перенесших ТЭ. То есть полученные краткосрочные преимущества не способны перевесить риски от проведенной ТЭ, способные развиться в отдаленный период наблюдения [84,97].

Но не все исследователи поддерживают вышеизложенную позицию, доказывая, что своевременно проведенная ТЭ существенно улучшает здоровье и качество жизни в долгосрочной перспективе, что, в свою очередь, экономит ресурсы системы здравоохранения [75,97,117].

Взвесим все известные мнения о хирургическом лечении ХТ, становится очевидной важность качественной и своевременно проведенной консервативной терапии, а также диспансерное наблюдение за пациентами с ХТ, так как не стоит

забывать о риске стремительно перехода заболевания из простой и ТАФ I в ТАФ II. В настоящий момент не теряет актуальности разработка способа лечения, который смог наиболее эффективно воздействовать на воспалительный очаг в НМ, предотвращая риск развития метатонзиллярных осложнений [75].

8. Значение монооксида азота в физиологических и патологических процессах организма, применение экзогенного монооксида азота при патологических состояниях

С 80-х годов XX века, внимание ученых привлекает монооксид азота (NO), который благодаря высокой реакционной способности принимает участие во многих физиологических процессах организма. Например, обеспечивает антибактериальную и противоопухолевую способности макрофагов, является нейромедиатором, регулирует свертываемость крови, тонус сосудов, артериальное давление [98,114,143,158]. В организме из аминокислоты L-аргинина под действием NO-синтазы, в присутствии кислорода и кофакторов (НАДФН, кальмодулин и др.) образуется 1 радикал NO и 1 молекула L-цитруллина. Молекула NO сохраняется несколько секунд, далее она связывается с кислородом с образованием NO₂. Но NO может стабилизироваться и депонироваться. Происходит это при присоединении NO к динитрозольным комплексам железа с тиоловыми лигандами или к S-нитрозотиолам, которые в последующем высвобождают NO [176]. NO-синтаза в свою очередь подразделяется на конститутивную (cNOS) и индуцибельную (iNOS) [176]. Конститутивная NO-синтаза существует в двух видах: нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS). Необходимым условием активации eNOS, является повышение концентрации внутриклеточного кальция (Ca²⁺) [21]. Монооксид азота, образованный cNOS, участвует в реализации ряда физиологических ответов [173]. i-NOS находится в макрофагах, нейтрофилах, моноцитах, фибробластах и отвечает за реакцию воспаления. В физиологических условиях данный фермент не действует. Образованный этим ферментом NO проникает в бактерии, опухолевые клетки и оказывает действие на их ферментном уровне, обеспечивая

тем самым неспецифическую противoinфекционную резистентность организма [176]. Монооксид азота является одним из регуляторов мукоцилиарного клиренса, тонуса крупных бронхов, лёгочных сосудов, принимает участие в формировании тканевого гомеостаза, участвует в мышечной релаксации и подавляет агрегацию тромбоцитов [12,20,45,110]. Под действием индуцибельной NO-синтазы образуется оксид азота в концентрации более 100 мкМ/кг, после чего он начинает оказывать цитостатическую и цитотоксическую активность. Достигнув именно этих свойств, NO готов быть одним из эффекторов системы клеточного иммунитета, защищая организм от негативного воздействия бактерий, инвазии в ткани всевозможных микроорганизмов и опухолевых клеток. Сверхнизкая молекулярная масса позволяет NO проникать внутрь бактерий и уничтожать их высокими концентрациями [152,167]. Важнейшим свойством этого газа является его способность разрушать биопленки. Последние имеют полисахаридную внеклеточную капсулу, которая позволяет микроорганизмам обходить иммунный ответ и повышает устойчивость к антибиотикам. NO обладает возможностью влиять на концентрацию сигнальной молекулы биопленок – циклического димера гуанозинмонофосфата (c-di-GMP), входящей в состав полисахаридного матрикса. Монооксид азота трансформирует c-di-GMP в свободно плавающие клетки, что приводит к растворению биопленки.

При продукции оксида азота, образуется анионы супероксида (O_2^-). В дальнейшем, при взаимодействии супероксида и монооксида азота образуется пероксинитрит ($ONOO^-$), который обладает высокой окислительной способностью и высоким токсическим действием [174], способствует поддержанию воспаления. В настоящее время, при лечении различных заболеваний, в основном используются внутримышечный, внутривенный, пероральный и ингаляционный способы применения монооксида азота. Т.к. молекула NO нестойкая, в организм вводятся доноры NO (к ним относятся нитросоединения) или индукторы NO-синтаз, которые усиливают синтез эндогенного NO. Но данные способы введения кроме лечебного, оказывают и нежелательные побочные действия на организм. Метод экзогенной NO-терапии

позволяет подводить нужную концентрацию NO непосредственно в пораженные участки тканей и органов. С этой целью, в нашей стране, был создан уникальный аппарат «Скальпель-коагуляторстимулятор «ПЛАЗОН» (Рисунок 1) [21]. Лечебный эффект реализуется за счет локального воздействия газовым потоком на биологические ткани через терапевтический или хирургический манипулятор [21,71]. Устройство терапевтического манипулятора позволяет газовому потоку из анода перемещаться в двухступенчатый охладитель и на выходе получается охлажденный до температуры 18-20°C газ с высоким содержанием молекул NO. Интенсивность терапии газового потока с содержанием монооксида азота можно регулировать временем экспозиции и содержанием его молекул от 0 до 2500 ppm, за счет регулирования расхода газа. Для разных областей применения были разработаны всевозможные наконечники, что позволяет более точно подводить газовый поток к очагу воспаления. в том числе через дренажные трубки, канал эндоскопа, пункционные иглы и т.д. [20,21].



Рисунок 1 - Аппарат «Скальпель-коагуляторстимулятор «ПЛАЗОН»

По результатам многочисленных экспериментальных и клинических исследований было установлено, что экзогенный монооксид азота, получаемый с помощью аппарата «ПЛАЗОН» из атмосферного воздуха, оказывает следующие терапевтические эффекты:

1. Нормализует микроциркуляцию;
2. Обладает антибактериальной активностью;
3. Блокирует воспаление и препятствует распространению инфекции;
4. Стимулирует пролиферацию фибробластов и активирует функцию макрофагов;
5. Способствует регенерации тканей;
6. Ускоряет заживление асептических и гнойных кожно-мышечных ран, а также ожогов роговицы.

Были получены данные о способности монооксида азота проникать вглубь ткани через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. Эффективность монооксида азота была высоко оценена при лечении стоматологических заболеваний (гингивита и пародонтита), при лечении длительно незаживающих гнойных ран, синдроме диабетической стопы, ожогах, при нарушении кровообращения нижних конечностей при сахарном диабете, облитерирующем эндартериите, атеросклерозе [20,21,35,45].

Достижения медицины в данной области очень воодушевляют и дают возможность для проведения исследовательских работ в направлении NO-терапии ХТ.

Оценив все способы лечения ХТ, мы пришли к выводу, что они в разной степени демонстрируют как эффективность, так и неэффективность при разных обстоятельствах. Это побуждает нас к поиску такого способа лечения ХТ, который бы мог наиболее продуктивно воздействовать на очаг воспаления в НМ, позволяя им выполнять заявленные функции и избежать негативного влияния ХТ на организм в целом. Поэтому не теряет актуальности поиск решения вопросов, связанных с некоторыми аспектами патогенеза этого заболевания, оптимальным выбором персонализированной тактики лечения, применением оперативных и объективных методов качественного обследования больных ХТ и разработки критериев эффективности проводимой терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Объекты и материал исследования

Работа выполнена на базе отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и Клиники доктора Загера (ООО «Мегаинфо») в период с октября 2020 года по июнь 2023 года на основании договора №2702-н о научно-техническом сотрудничестве от 30.10.2020 г.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

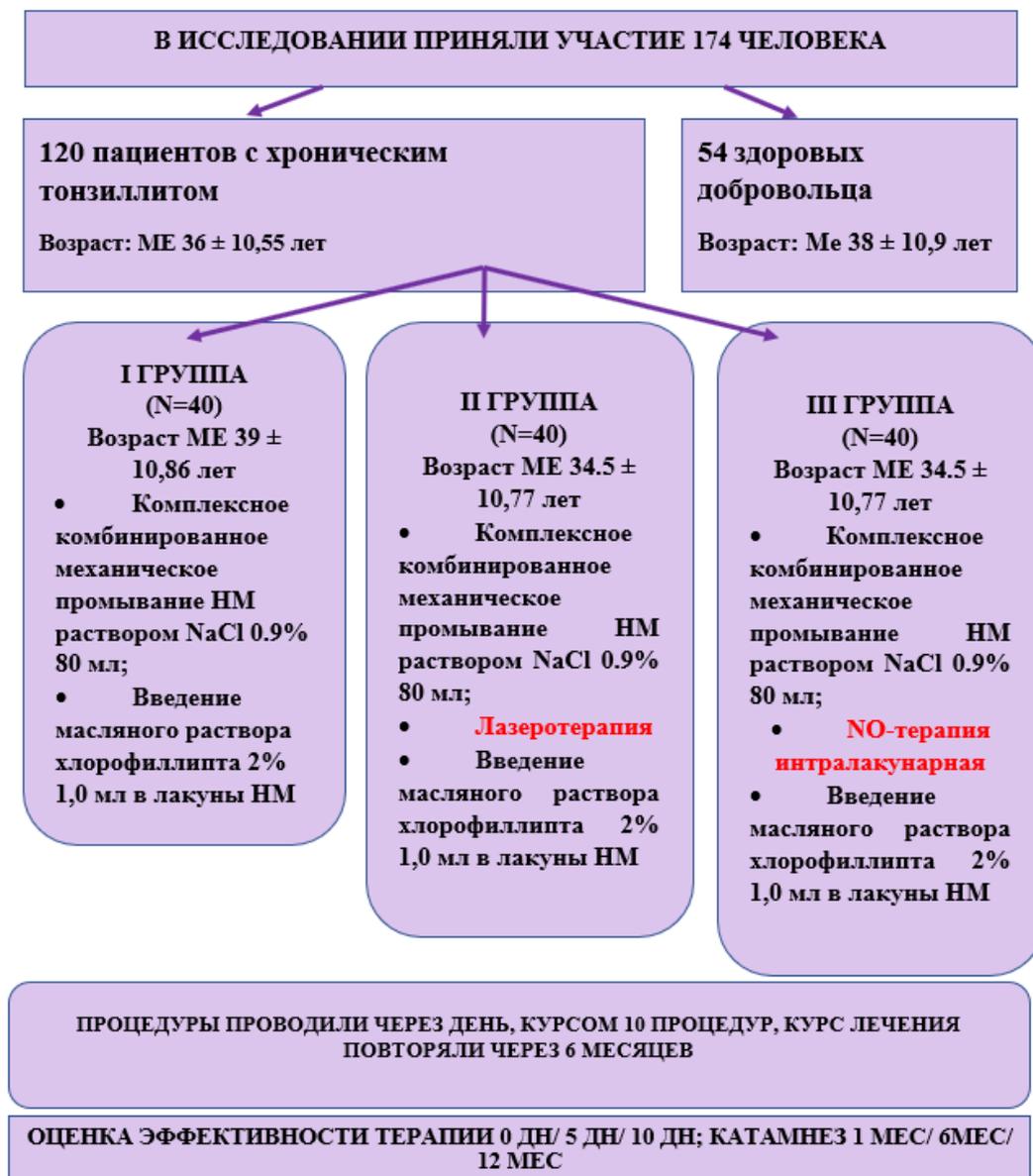


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (протокол №14 от 12 ноября 2020 года) и проводились с получением добровольного и информированного согласия пациентов.

В диссертационной работе представлены результаты обследования 174 человек в возрасте от 18 до 65 лет, в том числе 120 человек с диагнозом ХТ и 54 условно здоровых добровольцев. Стандартные методы обследования и лечения пациентов проводили согласно Клиническим рекомендациям от 2024 г. по коду МКБ-10 «J35.0 –хронический тонзиллит».

Рандомно, методом конвертов, было произведено распределение пациентов с ХТ на 3 репрезентативные группы по 40 человек.

В исследование принимали участие люди от 18 до 65 лет, чей средний возраст (Me [LQ;UQ]) был 36 [30;44] лет: в первой группе он составил (Me) 34 [29,5;44] лет, во второй - (Me) 38 [32;45,5] лет, а в третьей - 33 [28;40]лет. Большинство больных ХТ в группах исследования – социально активное население в наиболее трудоспособном возрасте.

Группу контроля составили 54 здоровых добровольцев (30 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 25 до 65 лет - 38 [28;46,5] лет, на основе сплошной выборки на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского из сотрудников мужского и женского пола, без каких-либо хронических соматических заболеваний, в том числе без патологии со стороны ЛОР-органов. Группа набрана за период октябрь – декабрь 2020 года.

При обследовании пациентов выборка для участия в исследовании была сплошной. Набранные пациенты соответствовали критериям включения и исключения.

Все пациенты и доноры подписали добровольное и информированное согласие на участие в данном клиническом исследовании.

Критерии включения:

1. Согласие пациента на участие в исследовании
2. Возраст от 18 до 65 лет

3. Наличие минимум двух местных признаков ХТ
4. Ангины в анамнезе.
5. Отсутствие предшествующих курсов консервативной терапии ХТ за последние 2 года.

6. Категорический отказ от тонзиллэктомии пациента, имеющего сопряженные с хроническим тонзиллитом заболевания: из местных учитывались рецидивирующие паратонзиллиты и парафарингиты, из общих заболеваний - ревматизм и вся группа ревматических заболеваний, патология мочевыделительной системы, а также другие болезни с общим этиопатогенезом с ХТ.

Критерии невключения:

1. Возраст меньше 18 и старше 65 лет
2. Отказ пациента от участия в исследовании
3. Онкологические заболевания в анамнезе
4. Ранее проводимые неоднократно курсы консервативной терапии ХТ
5. Аллергия на хлорофиллипт
6. Наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации
7. Наличие инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатит В и С, RW)

Критерии исключения:

1. Наличие аллергической реакции на хлорофиллипт
2. Отказ от участия в исследовании на любом этапе
3. Выявление в бактериологическом посеве с поверхности лакун небных миндалин *S. Pyogenes*

Критерии включения в группу контроля:

1. Возраст – с 18 до 65 лет;
2. Отсутствие патологии лор-органов на момент осмотра

3. Отсутствие в анамнезе воспалительных явлений лор-органов в течение последних 3-х месяцев
4. Согласие на участие в исследовании

2.2. Методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, согласно клиническим рекомендациям 2024г. по коду МКБ-10 «J35.0 – хронический тонзиллит». Оно включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр (ЛОР-органов, общий осмотр) и лабораторную диагностику: клинический анализ крови, общий анализ мочи, ревмопробы (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин-О). Дополнительно проводили бактериологическое исследование с поверхности и из глубоких отделов лакун небных миндалин, ПЦР с поверхности и из глубоких отделов лакун небных миндалин на вирус Эпштейна-Барр, герпесов 1,2 и 6 типов, цитомегаловирус, а также оценку субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови ($CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, ИРИ, $CD3^-CD19^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $HLA-DR^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD56^+$) методом проточной цитометрии. Клинико-лабораторное обследование осуществляли в клинической лаборатории ОН-КЛИНИК (Зав. Лабораторией Кулюцина Елена Романовна).

Бактериологическое исследование включало посев, выделение возбудителей в аэробных и анаэробных условиях, идентификацию, количественное содержание микроорганизмов и определение чувствительности методом стандартных дисков. Исследование проводили методом посева на плотные питательные среды с использованием прибора WASP, Soran, Италия. Идентификацию микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии с помощью прибора Microflex Bruker Daltonik MALDI Biotyper, BRUKER, Германия. Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводят диско-диффузионным методом с использованием анализатора ADAGIO, BIO-RAD, Франция. Результат

предоставляется в виде: выявлено/не выявлено. В случае выявления роста патогенной микрофлоры указывается вид микроорганизма и его титр (КоЕ/мл).

Оценку субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови проводили методом проточной цитофлуометрии. Содержание лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, ИРИ, $CD3^-CD19^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $HLA-DR^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD56^+$ изучалось на аппарате «Bryte H.S.» (Bio-Rad, США) с помощью коммерческого набора моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson».

Сбор жалоб

Для оценки состояния пациента с ХТ, мы учитывали ангины в анамнезе, жалобы на частый дискомфорт в горле, неприятный запах изо рта, слабость, потливость, повышенную утомляемость, субфебрильную температуру, «гнойные пробки в миндалинах», частые простудные заболевания, болезненность и увеличение подчелюстных лимфоузлов, периодическую боль в суставах.

Для оценки динамики жалоб использовалась сенсорно-аналоговая шкала (САШ), где бальная оценка была представлена в следующем виде: отсутствие жалобы – 0 баллов, жалоба – 1 балл.

Оториноларингологический осмотр

Ориентируясь на классификацию ХТ Б.С. Преображенского – В.Т. Пальчуна – А.И. Крюкова 2002г., при осмотре мы оценивали цвет слизистой оболочки, поверхность и размер НМ, наличие казеозных пробок в лакунах НМ, их рубцовые изменения, в том числе наличие спаек между небными дужками и миндалинами. Фарингоскопическую картину фиксировали при эндофотографировании (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Фарингоскопическая картина пациента с хроническим
ТОНЗИЛЛИТОМ

Для оценки динамики фарингоскопической картины использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где отсутствие симптома – 0 баллов, умеренно выраженный симптом – 1 балл, ярко выраженный симптом – 2 балла.

2.3. Методы исследования врожденного и адаптивного иммунитета

Для исследования врожденного и адаптивного иммунитета проводились:

1. Иммуноферментный анализ уровней лактоферрина, лизоцима и sIgA в сыворотке крови, ротовой жидкости и смывах поверхности лакун небных миндалин
2. Оценка уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) в мазках цельной крови и продуктов нетоза (ПН) в мазках с поверхности лакун НМ.

Иммуноферментный анализ уровней лактоферрина, лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови, ротовой жидкости и смывах поверхности лакун небных миндалин

При получении материала для исследований обязательным условием

являлись несколько факторов: пациенты должны были прийти в утренние часы, строго натощак, за 3 часа до визита запрещалось курить, использовать различные спреи для полости рта и горла, рассасывать таблетки.

Осуществляли забор венозной крови в вакуумные пробирки с ЭДТА в объеме 2 мл.

Ротовую жидкость (2 мл) пациенты собирали самостоятельно, наполняя пустую пробирку.

Смывы с поверхности лакун НМ собирали по стандартной методике, при которой использовали 5 мл физиологического раствора, согретого до 37°C, который вводили в лакуны НМ и затем активно из них аспирировали в пустой шприц. Далее собранный материал переливали в стерильный лоток, из лотка забирали 2 мл раствора без казеозных пробок.

Полученный материал: кровь, ротовая жидкость и смывы с поверхности лакун НМ, сразу подвергали центрифугированию при 3000 оборотов в минуту в течении 10 минут. Надосадочную жидкость разливали в эппендорфы по 0,2мл, замораживали и хранили при температуре -20°C.

Оценку анализов проводили с использованием набора стандартных реактивов Human Lactoferrin ELISA kit (HycultBiotech, Нидерланды), IDK sIgA ELISA (Germany), Lysozyme ELISA (Germany).

Результаты учитывали фотометрически на микропланшетном иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 4300» (Awareness Technology, США).

Для количественного определения концентрации лактоферрина в сыворотке крови, смывах с НМ и ротовой жидкости использовали твердофазный метод иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи набора Human Lactoferrin НК 329-02, ELISA KIT.

Стандартную кривую получали путем построения графика поглощения (линейного) в зависимости от соответствующих концентраций стандартов анализов (логарифмический). Концентрацию лактоферрина, лизоцима и sIgA в образцах определяли по стандартной кривой.

Оценка уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в мазках цельной крови и продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин

Периферическую кровь забирали в вакуумные пробирки с ЭДТА и из 2 мкл цельной крови готовили мазки по типу «монослой». Мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе.

Далее в мазках цельной крови подсчитывали 200 клеточных структур, включая нативные неразрушенные нейтрофилы ($N_{\text{нат}}$) и НВЛ ($N_{\text{НВЛ}}$), с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (ООО "Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)", Россия) (Рисунок 4).

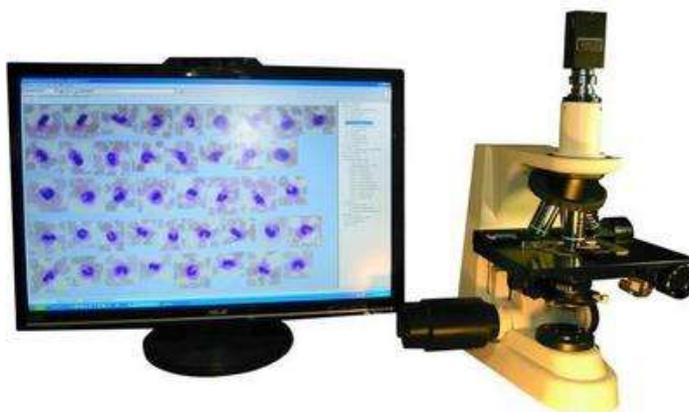


Рисунок 4 - Автоматическая микроскопия МЕКОС-Ц2 (ООО "Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)", Россия)

Уровень НВЛ (%НВЛ) в мазке, отражающий долю нетотически трансформированных нейтрофилов, циркулирующих в периферической крови, рассчитывали по формуле

$$\% \text{НВЛ} = N_{\text{НВЛ}} / (N_{\text{нат}} + N_{\text{НВЛ}}),$$

где $N_{\text{НВЛ}}$ – количество нейтрофильных внеклеточных ловушек; $N_{\text{нат}}$ – количество нативных нейтрофилов.

Стерильный тупфер, смоченный физраствором, вводили в лакуны НМ с последующим нанесением полученного материала на предметное стекло. Мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе. В мазках с поверхности лакун НМ

оценивали содержание продуктов нетоза (ПН) с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 объективом с увеличением $\times 50$ (ООО "Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)". Комплекс автоматизированной микроскопии с функцией телемедицины для гистологических, цитологических, гистологический исследований МЕКОС-Ц2 по ТУ 9443-002-27543786-2006, № ФСР 2011/10003 от 23.04.2015г.). При обнаружении в мазке с поверхности лакун НМ ПН в количестве 0-1 структуры в поле зрения, результат оценивали как норму; 2-5– низкий уровень ПН; 6-15 структур – средний уровень и более 15 структур в поле зрения – высокий уровень ПН.

2.4. Методы лечения больных

Первой группе пациентов проводили:

- ✓ вакуумное промывание небных миндалин раствором NaCl 0,9% 40 мл (РН^о ЛСР-005263/07), используя аппарат «Тонзиллор-ММ» (Рисунок 5) (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09783 от 30.12.2010г.). Для этого на НМ устанавливали аппликатор с воронкой, соответствующей размеру НМ, включали электроотсасыватель, кран аппликатора устанавливали в положении «открыто». На электроотсасывателе, регулятором вакуума в системе аппликатора, устанавливали разряжение 0,3-0,4 кгс/см². Благодаря вышеописанным действиям аппликатор хорошо фиксировался на НМ. Промывание осуществляли раствором NaCl 0.9% по 20 мл на каждую небную миндалину. Далее проводили ручное промывание НМ 40 мл по методу Н.В. Белоголового;
- ✓ введение раствора хлорофиллипта (Chlorophyllipt solution in oleum 2%). Регистрационный номер: ЛС-002594) 1,0 мл в лакуны НМ



Рисунок 5 - Аппарат «Гонзиллор-ММ» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09783 от 30.12.2010 г.)

Вторая группа пациентов получала следующую терапию:

- ✓ вакуумное промывание НМ раствором NaCl 0.9% 40 мл, используя аппарат «Гонзиллор-ММ» и ручное промывание НМ раствором NaCl 0.9% 40 мл по методу Н.В. Белоголового;
- ✓ воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения лазерным терапевтическим (НИЛИ) аппаратом «Матрикс» (Рисунок 6) (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00589 от 24.10.2007) красным спектром, импульсной излучающей головкой КЛОЗ-2000, длина волны 650–670 нм, мощность максимальная 3–5 Вт, частота 80 Гц по 1 минуте на каждую НМ при помощи насадки — конус. И инфракрасным спектром НИЛИ излучающей головкой ЛО2-2000, длина волны 890–904 нм, импульсная мощность 5-7 Вт, частота 80Гц чрезкожно по 2 минуты последовательно на подчелюстные лимфоузлы и по 2 минуты на задне-шейные лимфоузлы [53];
- ✓ введение раствора хлорофиллипта 1,0 мл в лакуны небных миндалин.



Рисунок 6 - Аппарат «Матрикс» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00589 от 24.10.2007)

Третьей группе пациентов назначали:

- ✓ вакуумное промывание НМ раствором NaCl 0.9% 40 мл, используя аппарат «Тонзиллор-ММ» и ручное промывание НМ раствором NaCl 0.9% 40 мл по методу Н.В. Белоголового;
- ✓ сразу после промывания лакун НМ, воздействие экзогенного оксида азота интралакунарно при помощи аппарата «Плазон» (Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКВП/NO-1 «Плазон». Регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 21.03.2012) по 30 секунд на небную миндалину (интралакунарно по 5 секунд на каждую лакуну, воздействие осуществляли на выдохе пациента);
- ✓ введение раствора хлорофиллипта 1,0 мл в лакуны НМ.

Всем трем группам пациентов, через 6 месяцев после завершения первого курса консервативного лечения, был проведен аналогичный профилактический курс терапии.

Эффективность терапии оценивали в динамике через 1 месяц после 1 курса терапии, через 6 и 12 месяцев.

2.5. Методы статистической обработки результатов

Статистический анализ данных проводился с помощью прикладных программ Statistica 12. Описательная статистика медиану, 1 и 3 квартили Me [LQ;UQ], минимум и максимум, среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Нормальность распределения данных оценивалась критерием Шапиро-Уилка. Распределение полученных показателей представляли в виде диаграммы размаха, где границами боксплота служат 25-й и 75-й процентиля. Статистические различия между группами оценивали при помощи U-теста Манна-Уитни, точного критерия Фишера. Уровень связи между различными показателями у пациентов в группах оценивали при помощи критерия корреляции Спирмена, силу связи оценивали по шкале Чеддока. Для оценки динамики изменений клинических показателей в каждой группе использовался критерий W Кендалла, значимость улучшений определялась через коэффициент конкордации (согласованности). Для всех видов анализа уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

3.1. Общая клиническая характеристика больных

Для проведения клинической характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, была использована классификация Б.С. Преображенского – В.Т. Пальчуна – А.И. Крюкова (2002г.), согласно которой выделяет простую форму ХТ (ХТ ПФ), токсико-аллергическую форму I (ХТ ТАФ I) и токсико-аллергическую форму II (ХТ ТАФ II). Было произведено распределение пациентов в группах исследования по форме ХТ (Рисунок 7).

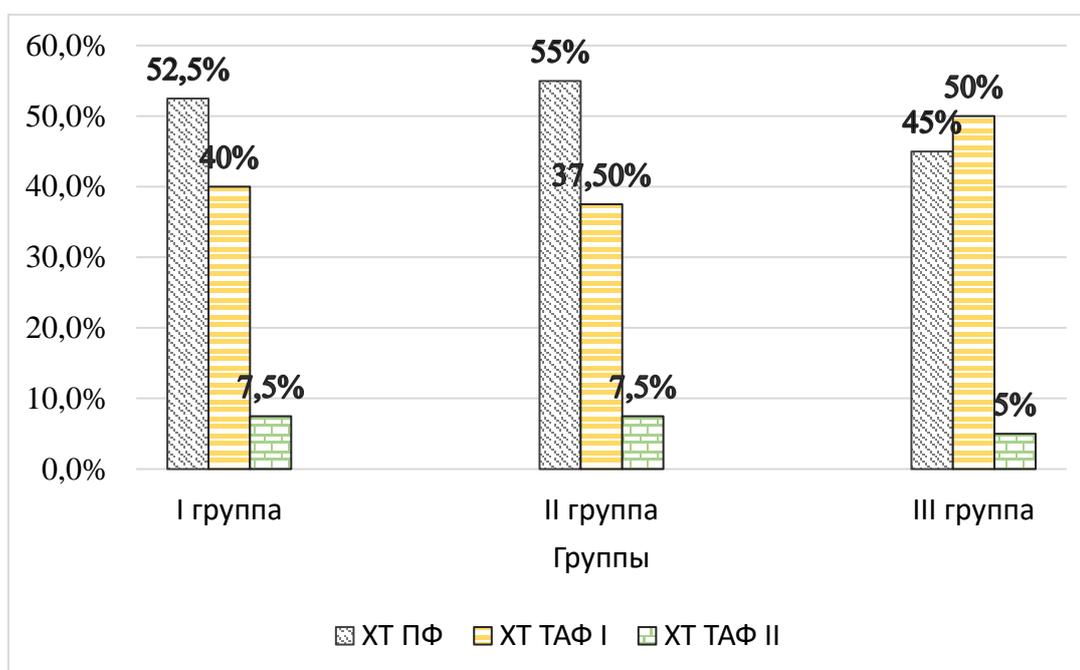


Рисунок 7 - Распределение пациентов в группах исследования по форме
хронического тонзиллита

Как видно из рисунка 6, среди пациентов первой группы установлено, что у 21 человека (52,5%) - ХТ ПФ, у 16 человек (40%) - ХТ ТАФ I, у 3 человек - ХТ ТАФ II. Во второй группе у 22 человек (55%) - ХТ ПФ, у 15 (37.5%) - ХТ ТАФ I, у 3 - ХТ ТАФ II. В третьей группе у 18 человек (45%) - ХТ ПФ, у 20 человек -(50%) ХТ ТАФ I и у 2х пациентов - ХТ ТАФ II.

Данные о распределении всех пациентов, включенных в основное исследование по гендерному признаку, представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов с хроническим тонзиллитом в группах исследования по гендерному признаку

Группы исследования	Распределение пациентов в группах исследования по гендерному признаку (n/%)			
	I группа n=40	II группа n=40	III группа n=40	Всего n=120
Женщины	34/85	33/82	32/80	99/82,5
Мужчины	6/15	7/17,5	8/20	21/17,5
Всего	40/100	40/100	40/100	120/100

Представленные результаты таблицы демонстрируют, что всего было 99 женщин (82,5%) и 21 мужчина (17,5%). Обращает на себя внимание то, что в каждой группе количество женщин больше, чем мужчин в 4-5 раз. При этом в первую группу вошли 34 женщины (85%) и 6 мужчин (15%), во вторую - 33 женщины (82,5%) и 7 мужчин (17,5%), в третью - 32 женщины (80%) и 8 мужчин (20%).

В первой группе диагноз ХТ ПФ был установлен 18 женщинам (45%) и 3 мужчинам; во второй группе - 19 женщинам (47,5%) и 3 мужчинам; третьей - 14 женщинам (35%) и 4 мужчинам (10%). Диагноз ХТ ТАФ I был установлен в первой группе 15 женщинам (37,5%) и 1 мужчине; во второй группе - 12 женщинам (30%) и 3 мужчинам; в третьей группе - 17 женщинам (42,5%), 3 мужчинам. Диагноз ХТ ТАФ II был установлен в первой группе 1 женщине (2,5%) и 2 мужчинам; во второй группе - 2 женщинам, 1 мужчине; в третьей группе - 1 женщине и 1 мужчине.

Длительность заболевания ХТ по формам демонстрирует следующие результаты в группах исследования (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение больных по длительности течения хронического тонзиллита по формам в группах

Сроки постановки диагноза	Распределение пациентов по срокам постановки форм хронического тонзиллита в группах исследования (n)								
	I группа n=40			II группа n=40			III группа n=40		
	ПФ	ХТ ТАФ I	ХТ ТАФ II	ПФ	ХТ ТАФ I	ХТ ТАФ II	ПФ	ХТ ТАФ I	ХТ ТАФ II
До 3х лет	10	5	0	10	2	0	6	4	0
3-5 лет	7	2	0	8	3	0	6	2	0
5-10 лет	3	6	2	1	5	1	2	10	1
>10 лет	1	3	1	3	5	2	4	4	1
Всего	21	16	3	22	15	3	18	20	2

Продолжительность болезни ХТ ПФ до 3х лет у пациентов в первой и второй группах была выявлена у 10 человек, в третьей – у 6. Длительность от 3 до 5 лет в первой группе выявлялась у 7 человек, во второй – у 8, в третьей – у 6. 5-10 лет болезнь протекала в первой группе у 3 больных, во второй у 1, в третьей - у 2 человек. И более 10 лет ХТ ПФ наблюдался у 1 больного в первой группе, у 3х во второй и 4х третьей группе.

Длительность ХТ ТАФ I до 3х лет отмечали в первой группе 5 человек, во второй – 2, в третьей – 4 человека; от 3 до 5 лет в первой группе – 2, во второй – 3, в третьей – 2 человека; 5-10 лет течение данной формы ХТ отмечали в первой группе 6 больных, во второй – 5, в третьей -10 человек; более 10 лет ХТ ТАФ I наблюдался у 3 больных первой группы, 5- второй и 4х третьей группы.

Среди пациентов с ХТ ТАФ II продолжительность заболевания до 3х лет и от 3 до 5 лет заболевание не определялось ни в одной группе; от 5-10 лет в первой группе у 2х больных, во второй и третьей – у 1 больного в каждой группе; более 10 лет ХТ ТАФ II наблюдался у 1 пациента в первой группе, 2 – во второй и 1 – в третьей группе.

В каждой группе были пациенты с ХТ ТАФ II. Причина установки именно этой степени ХТ ТАФ у всех этих пациентов, помимо местных признаков и ангин 3-4 раза в год – однократно перенесенный паратонзиллярный абсцесс.

Была проведена оценка частоты сопутствующих заболеваний у пациентов в группах исследования (Таблица 3).

Таблица 3 - Сопутствующие заболевания у больных в группах

Заболевания	Частота сопутствующих заболеваний в группах исследования (n/%)			
	I группа n=40 P ₁	II группа n=40 P ₂	III группа n=40 P ₃	p
Пищеварительной системы	12/30	10/25	15/37,5	P ₁₋₂ , p=0,628 P ₁₋₃ , p=0,477 P ₂₋₃ , p=0,226
Нервной системы	4/10	5/12,5	5/12,5	P ₁₋₂ , p=1,000 P ₁₋₃ , p=1,000 P ₂₋₃ , p=1,000
Эндокринной системы	1/2,5	3/7,5	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,615 P ₁₋₃ , p=0,615 P ₂₋₃ , p=1,000
Сердечно-сосудистой системы	1/2,5	4/10	4/10	P ₁₋₂ , p=0,207 P ₁₋₃ , p=0,207 P ₂₋₃ , p=1,000

У 63 (52,5%) пациентов с ХТ выявлены сопутствующие заболевания различных органов и систем. Все они были в компенсированном состоянии. Определялись патологии желудочно-кишечного тракта, среди которых встречались: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит, вне обострения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии и желчекаменная болезнь; болезни нервной системы - вегетососудистая дистония, мигрень; патология эндокринной системы – компенсированный сахарный диабет 2 типа; заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности гипертоническая болезнь.

Анализ частоты ангин продемонстрирован в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение пациентов по частоте обострений хронического тонзиллита в группах исследований в зависимости от формы заболевания

Частота обострений ХТ	Распределение пациентов по частоте заболеваемости в группах исследования в зависимости от формы хронического тонзиллита (n/%)											
	I группа n=40				II группа n=40				III группа n=40			
	ПФ P ₁	ТАФ I P ₂	ТАФ II P ₃	p	ПФ P ₁	ТАФ I P ₂	ТАФ II P ₃	p	ПФ P ₁	ТАФ I P ₂	ТАФ II P ₃	p
Отсутствие	9/ 22,5	2/ 5	0	P ₁₋₂ p=0.071	10/ 25	1/ 2,5	0	P ₁₋₂ p=0,026	6/ 15	1/ 2,5	0	P ₁₋₂ p=0,038
1-2 раза в год	12/ 30	12/3 0	0	P ₁₋₂ p=0.314	12/ 30	12/ 30	0	P ₁₋₂ p=0,165	12/ 30	17/ 42,5	0	P ₁₋₂ p=0,260
3-4 раза в год	0/0	2/5	3/ 7,5	P ₂₋₃ p=0.013	0	2/ 5	3/ 7,5	P ₂₋₃ p=0,012	0	2/ 5	2/ 5	P ₂₋₃ p=0,006
Всего	21/ 52,5	16/ 40	3/ 7,5		22/ 55	15/ 37,5	3/ 7,5		18/ 45	20/ 50	2/ 5	

Из таблицы 4 видно, что среди пациентов с ХТ ПФ в первой группе ангины в анамнезе отсутствовали у 9 человек (22,5%), во второй группе – у 10 (25%), а в третьей – у 6 (15%); встречались 1-2 раза в год во всех группах у 12 человек (30%); 3-4 раза в год не выявлены ни в одной группе среди людей с ПФ ХТ. У больных с ХТ ТАФ I ангины отсутствовали в анамнезе у 2 человек (5%) в первой группе, у 1 человека (2,5%) во второй и третьей группах; встречались 1-2 раза в год у 12 человек (30%) в первой и второй группах и у 17 человек (42,5%) в третьей группе; 3-4 раза в год у 2 больных (5%) в каждой группе. Больных в группах с установленным диагнозом ХТ ТАФ II отмечали ангины 3-4 раза в год (табл.4).

3.2. Анализ жалоб пациентов в группах

Все пациенты в группах исследований предъявляли жалобы на эпизодический дискомфорт в горле, першение и/или неприятные ощущения в нем, наличие гнойных пробок, слабость, повышенную утомляемость, потливость, частые простудные заболевания, некоторые отмечали субфебрильную температуру, болезненность и увеличение подчелюстных лимфоузлов. Результаты опроса больных представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Жалобы и анамнестические данные пациентов с хроническим тонзиллитом в группах (абсолютные и относительные значения)

Жалобы	Встречаемость жалоб в группах исследования (n/%)			
	I группа (n=40) P ₁	II группа (n=40) P ₂	III группа (n=40) P ₃	p
Эпизодический дискомфорт в горле, першение и/или неприятные ощущения	32/80,0	24/60	34/85	P ₁₋₂ , p=0,057 P ₁₋₃ , p=0,565 P ₂₋₃ , p=0,012
Гнойные или казеозные пробки	32/80,0	31/77,5	35/87,5	P ₁₋₂ , p=0,793 P ₁₋₃ , p=0,385 P ₂₋₃ , p=0,378
Неприятный запах изо рта	30/75,0	32/80,0	32/80,0	P ₁₋₂ , p=0,789 P ₁₋₃ , p=0,789 P ₂₋₃ , p=1,000
Слабость, утомляемость, потливость	20/50,0	23/57,5	23/57,5	P ₁₋₂ , p=0,512 P ₁₋₃ , p=0,512 P ₂₋₃ , p=1,000
Частые простудные заболевания (более 3 раз в год)	40/100,0	36/90,0	32/80,0	P ₁₋₂ , p=0,057 P ₁₋₃ , p=0,003 P ₂₋₃ , p=0,232
Повышенная температура (37,0-37,5°C)	8/20,0	17/42,5	20/50,0	P ₁₋₂ , p=0,034 P ₁₋₃ , p=0,006 P ₂₋₃ , p=0,512
Болезненность и увеличение подчелюстных лимфоузлов	22/55,0	23/57,5	24/60,0	P ₁₋₂ , p=1,000 P ₁₋₃ , p=0,659 P ₂₋₃ , p=1,000

Из таблицы 5 видно, что среди жалоб пациентов с ХТ принявших участие в исследовании, на первое место по частоте выходили: простудные заболевания (более 3 раз в год) – у 108 человек (90% случаев); наличие гнойных или казеозных пробок – у 98 человек (в 82%); неприятный запах изо рта определялся у 94 человек (78%); дискомфорт, першение и/или неприятные ощущения в горле выявлен у 90 человек (в 75% случаев).

3.3. Фарингоскопическая картина

Всем пациентам, до начала лечения, проводился оториноларингологический осмотр. Оценка фарингоскопической картины включала следующие изменения: гиперемия (умеренная и выраженная), отек

слизистой оболочки краев небных дужек (умеренный и выраженный), рубцовый процесс (сужение устьев лакун НМ и сращение НМ с небными дужками) и наличие казеозных пробок в лакунах НМ.

Данные осмотра пациентов первой группы представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Встречаемость местных признаков хронического тонзиллита у пациентов в первой группе исследования

Фарингоскопический признак	Встречаемость местных признаков ХТ в I группе исследования n=40 (n/%)			
	ХТ ПФ n=21 P ₁	ХТ ТАФ I n=16 P ₂	ХТ ТАФ II n=3 P ₃	p
Гиперемия слизистой оболочки небных дужек умеренная	18/45,0	6/15,0	0	P ₁₋₂ , p=0,005
Гиперемия слизистой оболочки небных дужек выраженная	3/7,5	10/25,0	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,005 P ₁₋₃ , p=0,009 P ₂₋₃ , p=0,517
Отек слизистой оболочки небных дужек умеренный	15/37,5	10/25,0	0	P ₁₋₂ , p=0,726
Отек слизистой оболочки небных дужек выраженный	6/15,0	6/15,0	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,726 P ₁₋₃ , p=0,087 P ₂₋₃ , p=0,087
Сужение лакун НМ	9/22,5	16/40,0	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,000 P ₁₋₃ , p=0,217 P ₂₋₃ , p=1,000
Сращение краев небных дужек с поверхностью НМ	9/22,5	16/40,0	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,000 P ₁₋₃ , p=0,217 P ₂₋₃ , p=1,000
Наличие казеозных пробок	21/52,5	16/40,0	3/7,5	P ₁₋₂ , p=1,000 P ₁₋₃ , p=1,000 P ₂₋₃ , p=1,000

В первой группе, у пациентов с ХТ ПФ, умеренная гиперемия слизистой оболочки небных дужек выявлена у 18 человек (45% случаев), выраженная гиперемия у 3 человек (7,5%). У пациентов с ХТ ТАФ I умеренная гиперемия была у 6 человек (15%) и выраженная у 10 (25%). У всех больных ХТ ТАФ II определялась выраженная гиперемия слизистой оболочки небных дужек. При ХТ ПФ отек слизистой оболочки небных дужек характеризовался как умеренный у 15

человек (37,5%), выраженный - у 6 людей (15%), при ХТ ТАФ I отек был умеренный у 10 человек (25%) и выраженный - у 6 человек (15%), при ХТ ТАФ II во всех случаях был выраженный отек. Рубцовое сужение лакун НМ и сращение небных дужек с поверхностью НМ было у 9 больных с ХТ ПФ (22,5%) и у всех пациентов с ХТ ТАФ I и ХТ ТАФ II. Казеозные пробки, при промывании лакун НМ, определялись в 100% случаев у всех пациентов в группе.

Подобный анализ проведен во второй группе, результат продемонстрирован в таблице 7.

Таблица 7 - Встречаемость местных признаков хронического тонзиллита у пациентов во второй группе исследования

Фарингоскопический признак	Встречаемость местных признаков ХТ во II группе исследования n=40, (n/%)			
	ХТ ПФ n=22 P ₁	ХТ ТАФ I n=15 P ₂	ХТ ТАФ II n=3 P ₃	p
Гиперемия слизистой оболочки небных дужек умеренная	20/50,0	5/12,5	0	P ₁₋₂ , p=0,000
Гиперемия слизистой оболочки небных дужек выраженная	2/5,0	10/25,0	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,001 P ₁₋₃ , p=0,004 P ₂₋₃ , p=0,522
Отек слизистой оболочки небных дужек умеренный	18/45,0	5/12,5	0	P ₁₋₂ , p=0,005
Отек слизистой оболочки небных дужек выраженный	4/10,0	10/25,0	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,005 P ₁₋₃ , p=0,015 P ₂₋₃ , p=0,522
Сужение лакун НМ	10/25,0	10/25,0	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,029 P ₁₋₃ , p=0,220 P ₂₋₃ , p=0,522
Сращение краев небных дужек с поверхностью НМ	10/25,0	15/37,5	3/7,5	P ₁₋₂ , p=0,000 P ₁₋₃ , p=0,220 P ₂₋₃ , p=1,000
Наличие казеозных пробок	22/55,0	15/37,5	3/7,5	P ₁₋₂ , p=1,000 P ₁₋₃ , p=1,000 P ₂₋₃ , p=1,000

Как видно из таблицы 7, во второй группе, умеренная гиперемия слизистой оболочки небных дужек выявлена у 20 человек с ХТ ПФ (50% случаев) и у 5 людей (12,5%) с ХТ ТАФ I. Выраженная гиперемия - у 2 людей (5%) с ХТ ПФ, у 10

человек (25%) с ХТ ТАФ I и у всех пациентов с ХТ ТАФ II. Отек слизистой оболочки небных дужек характеризовался как умеренный у 18 человек (45%) с ХТ ПФ и у 5 человек (12,5%) с ХТ ТАФ I. Выраженный отек слизистой оболочки был у 4 человек с ХТ ПФ (10%), у 10 человек (25%) с ХТ ТАФ I и у всех с больных с ХТ ТАФ II. Рубцовое сужение лакун НМ было у 10 человек с ХТ ПФ (25%), у 10 человек с ХТ ТАФ I и у всех пациентов ХТ ТАФ II. Сращение небных дужек с поверхностью НМ наблюдалось у 10 человек (25%) с ХТ ПФ и всех с ХТ ТАФ I и ХТ ТАФ II. Казеозные пробки, при промывании лакун НМ, определялись в 100% случаев у всех пациентов в группе.

В таблице 8 отражена структура фарингоскопических местных признаков ХТ у больных третьей группы.

Таблица 8 - Встречаемость местных признаков хронического тонзиллита у пациентов во третьей группе исследования

Фарингоскопический признак	Встречаемость местных признаков ХТ в III группе исследования n=40			
	n/%			
	ХТ ПФ n=18 P ₁	ХТ ТАФ I n=20 P ₂	ХТ ТАФ II n=2 P ₃	p
Гиперемия слизистой оболочки небных дужек умеренная	16/40,0	8/20,0	0	P ₁₋₂ , p=0,003
Гиперемия слизистой оболочки небных дужек выраженная	2/5,0	12/30,0	2/5,0	P ₁₋₂ , p=0,003 P ₁₋₃ , p=0,031 P ₂₋₃ , p=0,515
Отек слизистой оболочки небных дужек умеренный	16/40,0	10/25,0	0	P ₁₋₂ , p=0,015
Отек слизистой оболочки небных дужек выраженный	2/5,0	10/25,0	2/5,0	P ₁₋₂ , p=0,015 P ₁₋₃ , p=0,032 P ₂₋₃ , p=0,480
Сужение лакун НМ	10/25,0	18/45,0	2/5,0	P ₁₋₂ , p=0,008 P ₁₋₃ , p=0,480 P ₂₋₃ , p=1,000
Сращение краев небных дужек с поверхностью НМ	10/25,0	20/50,0	2/5,0	P ₁₋₂ , p=0,001 P ₁₋₃ , p=0,495 P ₂₋₃ , p=1,000
Наличие казеозных пробок	18/45,0	20/50,0	2/5,0	P ₁₋₂ , p=1,000 P ₁₋₃ , p=1,000 P ₂₋₃ , p=1,000

Из представленных в таблице 8 данных видно, что в третьей группе исследования, умеренная гиперемия слизистой оболочки небных дужек определялась у 16 человек с ХТ ПФ (40% случаев) и у 8 людей (20%) с ХТ ТАФ I. Выраженная гиперемия была у 2 людей (5%) с ХТ ПФ, 12 (30%) с ХТ ТАФ I и у всех пациентов с ХТ ТАФ II. Умеренный отек слизистой оболочки небных дужек установлен у 16 человек (40%) с ХТ ПФ и у 10 человек (25%) с ХТ ТАФ I. Выраженный отек слизистой оболочки был у 2 людей с ХТ ПФ (5%), у 10 человек (25%) с ХТ ТАФ I и у всех с больных с ХТ ТАФ II. Рубцовое сужение лакун НМ было у 10 человек с ХТ ПФ (25%), у 18 человек (45%) с ХТ ТАФ I и у всех пациентов ХТ ТАФ II. Сращение небных дужек с поверхностью НМ наблюдалось у 10 человек (25%) с ХТ ПФ, у 20 больных (50%) с ХТ ТАФ I и у 2 человек (5%) ХТ ТАФ II. Казеозные пробки, при промывании лакун НМ, определялись в 100% случаев у всех пациентов в группе.

3.4. Результаты стандартных лабораторных исследований

Были проанализированы показатели клинического анализа крови у всех пациентов, принявших участие в исследовании. Не было выявлено существенных отклонений, в частности % нейтрофилов составил $58,73\% \pm 8,66\%$ (норма 47-72%), СОЭ $10 \text{ мм/час} \pm 4,24 \text{ мм/час}$ (норма 2-10 мм/час мужчины, 2-15 мм/час женщины).

В общем анализе мочи показатели тоже оставались в пределах нормы.

Анализ крови на ревматологические пробы отражены в таблице 9.

Таблица 9 - Уровень антистрептолизина-О, С-реактивного белка и ревматоидного фактора у пациентов с разными формами хронического тонзиллита

Исследуемый показатель	Показатель в группах исследований (M±m, Me [LQ;UQ])				
	Норма	Все больные ХТ n=120	ПФ n=61	ХТ I n=51	ХТ II n=8
АСЛО (МЕ/мл)	0-200,0	122,0±96,13 122[71,5;180]	135,53±82,06, 135,5[67,75;184,75]	151,49±120,56 116[71,5;81,0]	130,53±31,50, 130,5[111,0;149,5]
СРБ (мг/л)	0-8,0	4,0±2,41 4,0[3;5,55]	4,17±1,77 4,0[3;5,4]	4,0±3,24 4,0[2,7;5,85]	3,84±1,36 3,86[3,48; 4,63]
РФ (УЕ/мл)	0-25	10,0±19,25 10,0[4,08;20,46]	9,85±15,52 9,85[4,12;9,8]	10,0±15,97 10,0[3,18;7,59]	35,15±43,01 35,23[21,88;60,20]

Из таблицы 9 видно, что ревматологические показатели не демонстрирует специфической картины в сплошной выборке (Me [LQ;UQ]): АСЛО –122 [71,5;180] МЕ/мл, РФ - 10,0 [4,08;20,46] УЕ/мл и СРБ медиана 4,0 [3;5,55]. При оценке показателей АСЛО и СРБ по формам ХТ, не выявлено взаимосвязи между показателем и тяжестью течения ХТ: медиана АСЛО у пациентов с ХТ ПФ составила 135,5 [67,75;184,75] МЕ/мл, при ХТ ТАФ I - 116 [71,5;181,0] МЕ/мл, при ХТ ТАФ II – 130,5 [111,0;149,5] МЕ/мл; медиана СРБ при ХТ ПФ –4 [3;5,4] мг/л, при ХТ ТАФ I – 4,0 [2,7;5,85] мг/л, при ХТ ТАФ II – 3,86[3,475;4,625] мг/л. Уровень РФ при ХТ ПФ составил 9,85 [4,12;19,8] УЕ/мл, при ХТ ТАФ I – 10,0 [3,18;17,585] УЕ/мл, что не выходило за границы нормы. В то же время при ХТ ТАФ II РФ превышал верхнюю границу нормальных значений более, чем в 1,5 раза – 35,23 [21,875;60,195] УЕ/л.

Результаты исследования бактериологического посева с поверхности и глубоких отделов лакун НМ у пациентов с ХТ показаны в таблице 10.

Таблица 10. Частота выделения бактерий с поверхности и глубоких отделов лакун небных миндалин пациентов с хроническим тонзиллитом.

Микроорганизм	Частота выделения бактерий при ХТ n/% n=120
<i>S.gr.viridans</i>	104/86,6
<i>S. aureus</i>	70/59,2
<i>K. pneumonia</i>	11/9,2
<i>S.milleri gr.</i>	5/6
<i>S. gr. C</i>	1/1,2
<i>S. agalactiae</i>	1/1,2
<i>H. parainfluenzae</i>	1/1,2

Из предоставленных данных видно, что определялась полимикробная флора. В 86.6% случаев (у 104 человек) она была представлена *S.gr.viridans* 10^5 - 10^7 КОЕ/мл, который был в сочетании с *S. aureus* 10^4 - 10^6 КОЕ/мл в 26,7% случаев (у 32 человек), *K. pneumonia* 10^3 - 10^6 КОЕ/мл в 9,2 % (у 11 человек), *S. milleri gr.* 10^5 КОЕ/мл в 6% (у 5 человек), *S. gr.C* 10^4 КОЕ/мл в 1.2% (у 1 пациента), *S. agalactiae* 10^5 КОЕ/мл в в 1.2% (у 1 пациента) и *H. parainfluenzae* 10^4 КОЕ/мл в 1.2% случаев (у 1 пациента). Так же хочется отметить, что общий процент определения *S. aureus* в концентрации от 10^2 до 10^6 КОЕ/мл в посеве с поверхности лакун НМ составил 59,2% (70 человек).

В анализах обследованных пациентов с ХТ на ПЦР ВЭБ был положительный у 16 человек (13,3%), ЦМВ и ВПГ 1,2 типов не были выявлены, ВГ6 типа определялся у 6 человек (5%).

Была выполнена оценка субпопуляционного состава лимфоцитов, результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Величина показателей иммунограммы при разных формах хронического тонзиллита.

Показатель, Единицы измерения	норма	Величина показателей иммунограммы при разных формах хронического тонзиллита Me [LQ;UQ]			
		ХТ (n=120)	ХТ ПФ (n=61)	ХТ ТАФ I (n=51)	ХТ ТАФ II (n=8)
CD3 ⁺ CD19 ⁻ %	61-85	76 [72;79]	75,5 [73;78,75]	76 [70;79]	74,5 [73;76,25]
CD3 ⁺ CD19 ⁻ 10*9/л	0,946- 2,079	1,617 [1,313;1,877]	1,484 [1,24;1,87]	1,717 [1,386;1,914]	1,68 [1,52;1,76]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ %	35-55	47 [42;52]	46 [41,5;51,5]	48 [43;53]	48,5 [44,25;50,25]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ 10*9/л	0,576- 1,336	0,96 [0,75;1,21]	0,934 [0,746;1,15]	1,098 [0,818;1,282]	1,03 [0,878;1,159]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ %	19-35	25 [20;30]	28 [22;30,75]	22 [17;28]	24,5 [22,5;28]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ 10*9/л	0,372- 0,974	0,517 [0,41;0,61]	0,528 [0,43;0,62]	0,48 [0,375;0,594]	0,522 [0,458;0,62]
ИРИ	1,500- 2,600	1,793 [1,406;2,464]	1,717 [1,42;2,24]	2,13 [1,394;2,723]	1,979 [1,711;2,208]
CD3 ⁻ CD19 ⁺ %	7,0- 17,0	11 [8;13]	11 [8;13]	11 [8;14]	11 [9;12,25]
CD3 ⁻ CD19 ⁺ 10*9/л	0,111- 0,376	0,225 [0,164;0,28]	0,225 [0,17;0,26]	0,226 [0,142;0,327]	0,222 [0,188;0,254]
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ %	0,5-6,0	2 [1;3]	2 [1;3]	2 [1;3]	1,5 [1;2]
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ 10*9/л	0,007- 0,165	0,041 [0,025;0,006]	0,041 [0,025;0,058]	0,044 [0,206;0,353]	0,031 [0,023;0,04]
HLA-DR ⁺ %	6,0- 20,0	13 [10,5;15]	13 [11;14]	13 [10;17]	14 [11,75;0,15]
HLA-DR ⁺ 10*9/л	0,150- 0,500	0,263 [0,216;0,323]	0,259 [0,221;0,30]	0,28 [0,206;0,353]	0,271 [0,246;0,299]
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ %	8,0- 18,0	11 [9;14]	11 [9,25;13,75]	11,5 [8,75;15,75]	11,5 [10,75;13,75]
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ 10*9/л	0,123- 0,369	0,224 [0,174;0,294]	0,203 [0,164;0,276]	0,238 [0,189;0,331]	0,256 [0,214;0,332]
CD3 ⁺ CD56 ⁺ %	0,5-6,0	5 [3;7]	5 [3,25;6,75]	5 [3;7]	3 [2,5;6]
CD3 ⁺ CD56 ⁺ 10*9/л	0,007- 0,165	0,098 [0,061;0,164]	0,103 [0,07;0,164]	0,102 [0,061;0,152]	0,064 [0,048;0,132]

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов не было выявлено значительных изменений в клеточном иммунитете, что указывает на

ограниченную диагностическую ценность традиционных лабораторных показателей для оценки тяжести состояния пациентов.

Таким образом, мы пришли к выводу, что исследование микробного состава поверхности лакун НМ показало наличие *S.gr.viridans* 10^5 - 10^7 КОЕ/мл в 87% случаев, который относится к условно-патогенной микрофлоре. У каждого второго пациента микробная флора была представлена ассоциациями из двух и более компонентов. Особенно стоит отметить, что в 59,2% случаев был выявлен *S.aureus*, присутствие которого является значительным фактором риска для развития воспалительного процесса. Ранее проведенные исследования показали, что обнаружение этого патогена при бактериологическом посеве с поверхности лакун НМ может свидетельствовать о возможной миграции БГСА вглубь тканей НМ, где он может вызвать хроническое воспаление, оставаясь при этом незамеченным в микробиологическом анализе [81]. Полученные нами данные не исключают возможность такого сценария развития патологического процесса в ткани НМ.

Результаты клинико-лабораторных исследований показывают достаточно противоречивые данные, чтобы использовать их в качестве надежных критериев для оценки влияния патологического процесса на здоровье пациентов с ХТ. Эти показатели не обладают высокой специфичностью и точностью [64]. Например, не стоит переоценивать уровень АСЛО в периферической крови, поскольку нормальные значения не исключают наличие заболевания, а повышение титров антител не всегда отражает тяжесть течения ХТ [85]. Поэтому данный параметр не следует считать решающим при выборе тактики лечения [80].

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с ХТ не показала характерных изменений клеточного иммунитета, включая связь с тяжестью заболевания. Это наблюдение не совпадает с результатами других исследований, где у пациентов с ХТ было зафиксировано снижение относительной и абсолютной концентрации $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов, а также соотношения $CD4^+/CD8^+$ в крови, при этом уровни $CD16^+$, $CD19^+$ лимфоцитов оставались в пределах нормы [67].

Так как для ХТ, как инфекционно-аллергического процесса, свойственна местная и системная реакция воспаления, то важная роль в его патогенезе отводится различным вариантам иммунологической защиты. Оценив изложенные выше результаты, мы поняли, что актуальна разработка такого метода обследования больных ХТ, который бы позволял врачу четко устанавливать форму заболевания, подобрать лечение и адекватно оценить здоровье пациента с ХТ в период лечения и диспансерного наблюдения. Таким методом, на наш взгляд, могла являться оценка уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и на поверхности лакун небных миндалин и оценка показателей гуморального иммунитета.

3.5. Исследование врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с разными формами хронического тонзиллита до лечения

Усугубляющим фактором развития хронического очага воспаления является изменение иммунного ответа. Открытие явления НЕТоза, исследование роли НВЛ продемонстрировало, что этот защитный механизм иммунореактивности, при определенных обстоятельствах, в очаге воспаления может быть причиной затяжного течения заболевания и развития его осложнений, значение и его роль в патогенезе ХТ остается недостаточно изученной.

На первом этапе мы провели оценку уровней НВЛ в мазках цельной крови и продуктов нетоза (ПН) в мазках с поверхности лакун НМ как критерия иммунореактивности.

Проведенное исследование показало, что НВЛ четко визуализировались в мазках цельной крови и мазках с поверхности лакун НМ (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Нативные и нетотически трансформированные нейтрофилы в периферической крови (А) и мазке с поверхности лакун небных миндалин (Б) у больных хроническим тонзиллитом. Окрашивание по Романовскому-Гимзе. Увеличение x500.

Нейтрофильные внеклеточные ловушки представляли собой элементы, которые больше нейтрофильных лейкоцитов в 10-15 раз.

На рисунке 9 представлена диаграмма сравнения показателей уровня НВЛ в крови у здоровых доноров и пациентов с ХТ.

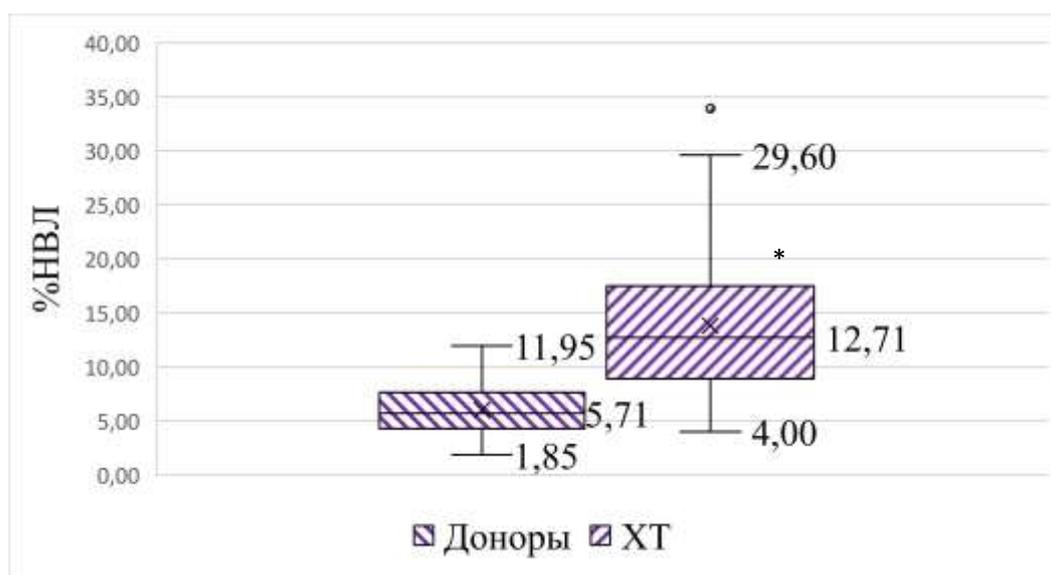


Рисунок 9 - Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (%НВЛ) в периферической крови практически здоровых доноров и пациентов с хроническим тонзиллитом; * - $p < 0.0001$

Было установлено, что медианное значение уровня НВЛ в мазках цельной крови здоровых доноров составило 5,71% [4,28;7,59], тогда как у пациентов с ХТ %НВЛ был практически в 2,5 раза выше и составил 12,71 [8,9;17,45] ($p < 0.0001$).

Проведено сравнение показателей уровня НВЛ в мазках цельной крови пациентов с разными формами ХТ. Результаты предоставлены на рисунке 10.

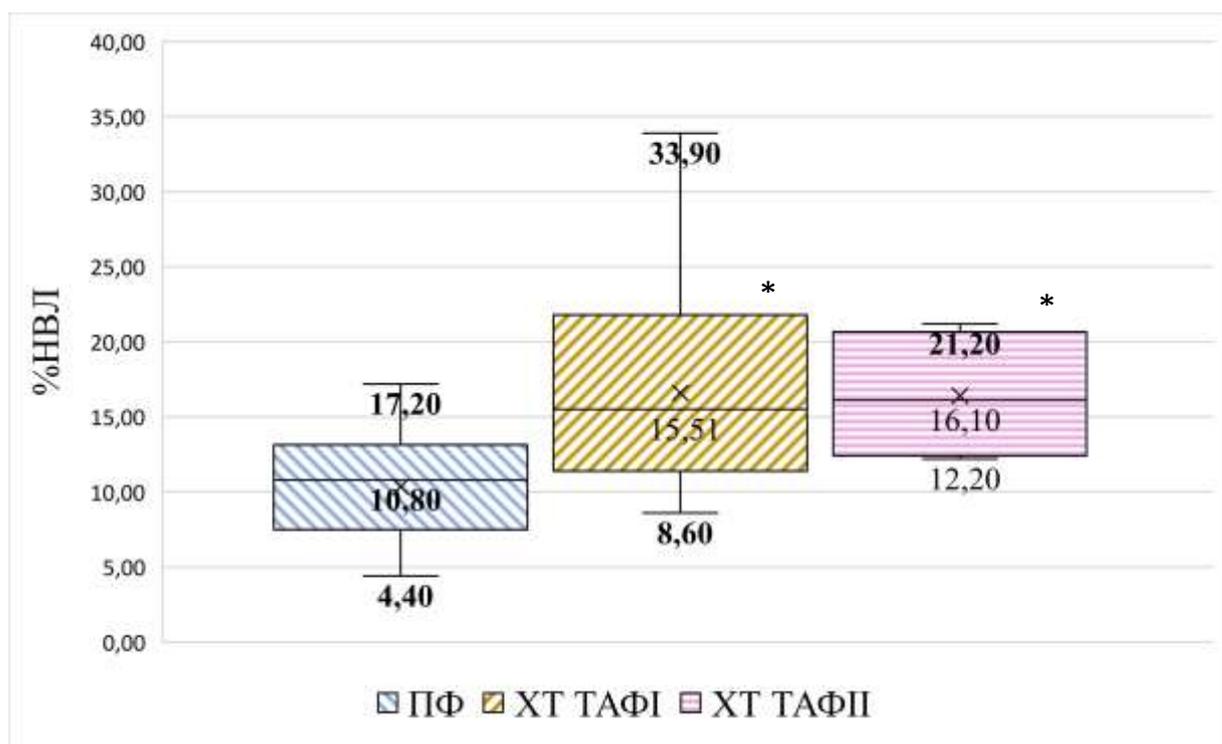


Рисунок 10 - Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с разными формами хронического тонзиллита; * - $p = 0,0041$

Анализ показателей выявил статистически значимые различия между уровнем НВЛ в периферической крови у больных с ХТ ПФ и ХТ ТАФ (ТАФІ и ТАФІІ): %НВЛ при ХТ ПФ составил 10,80% [7,7;13,05], в то время как у пациентов с ХТ ТАФІ он был на 44% выше и составил 15,51% [11,4;20,4], а в случаях ХТ ТАФІІ - на 49% выше, чем при ХТ ПФ, достигая 16,10% [12,88;19,63], $p=0.0041$. Между результатами уровней НВЛ у больных ХТ ТАФІ и ТАФІІ статистически достоверных различий не выявлено.

Оценка уровней продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун НМ у здоровых добровольцев и пациентов с ХТ выявила различия показателей (Таблица 12).

Таблица 12 - Частота выявления продуктов нетоза на поверхности лакун небных миндалин при разных формах хронического тонзиллита

Уровень продуктов нетоза	Доноры (n=54) P ₁	Частота встречаемости продуктов нетоза на поверхности лакун небных миндалин при разных формах ХТ (n/%)				
		ХТ (n=120) P ₂	ХТ ПФ (n=61) P ₃	ХТ ТАФ I (n=51) P ₄	ХТ ТАФ II (n=8) P ₅	p
отсутствие	35/ 64,8	21/ 17,4	17/ 27,9	4/ 7,8	0	P ₁₋₂ , p=0,000 P ₁₋₃ , p=0,000 P ₁₋₄ , p=0,000 P ₃₋₄ , p=0,008
низкий уровень	14/ 25,9	38/ 31,7	18/ 29,5	21/ 41,2	0	P ₁₋₂ , p=0,063 P ₁₋₃ , p=0,680 P ₁₋₄ , p=0,104 P ₃₋₄ , p=0,234
средний уровень	5/ 9,3	32/ 26,7	17/ 27,9	13/ 25,5	2/ 25,0	P ₁₋₂ , p=0,197 P ₁₋₃ , p=0,016 P ₁₋₄ , p=0,038 P ₁₋₅ , p=0,219 P ₃₋₄ , p=0,833 P ₃₋₅ , p=1,000 P ₄₋₅ , p=1,000
высокий уровень	0	29/ 24,2	9/ 14,7	13/ 25,5	6/ 75,0	P ₃₋₄ , p=0,232 P ₃₋₅ , p=0,001 P ₄₋₅ , p=0,010
p		P ₁₋₂ , p <0,0001	P ₁₋₃ , p <0,0001	P ₁₋₄ , p <0,0001	P ₁₋₅ , p <0,0001	

По данным таблицы ясно, что среди доноров в 64,8% случаев (у 35 человек) выявлено отсутствие ПН, в 25,9% (у 14 человек) - их низкий уровень. У пациентов с ХТ ПН отсутствовали в 17% (у 21 человека), низкий уровень ПН был диагностирован в 31,7% случаев (у 38 человек), средний – в 26,7% (у 32 человек) и высокий – в 24,2% (у 29). Анализ результатов по формам ХТ установил, что при ХТ ПФ продукту нетоза отсутствовали в 27,9% (у 17 человек), были на низком

уровне у 29,5% (у 18 человек), на среднем уровне – в 27,9% (у 17 пациентов) и на высоком – в 14,7% (у 9 человек). Полученные результаты демонстрируют, что частота выявления среднего и высокого уровней ПН у пациентов с ХТ ПФ была в 4,5 раза выше, чем у здоровых доноров ($p=0,0357$)

При ХТ ТАФІ ПН отсутствовали в 7,8% случаев (4 человек), их низкий уровень отмечался в 41,2% (у 21 человека), средний и высокий уровень ПН – у 25,5% поровну (у 26 людей). Аналогичный результат получен в группе больных с ХТ ТАФІІ: были выявлены только средний (у 2 из 8 человек) и высокий (у 6 человек) уровни ПН. То есть уровень ПН на среднем и высоком уровне у пациентов с ХТ ТАФ (I и II) были на 25,5% выше, чем у пациентов с ХТ ПФ ($p=0,0350$). Установлена зависимость тяжести течения заболевания и уровня ПН в мазках с поверхности лакун НМ.

Мы проанализировали наличие закономерности между уровнем НВЛ и полученными результатами лабораторных исследований пациентов с ХТ (Рисунок 11).

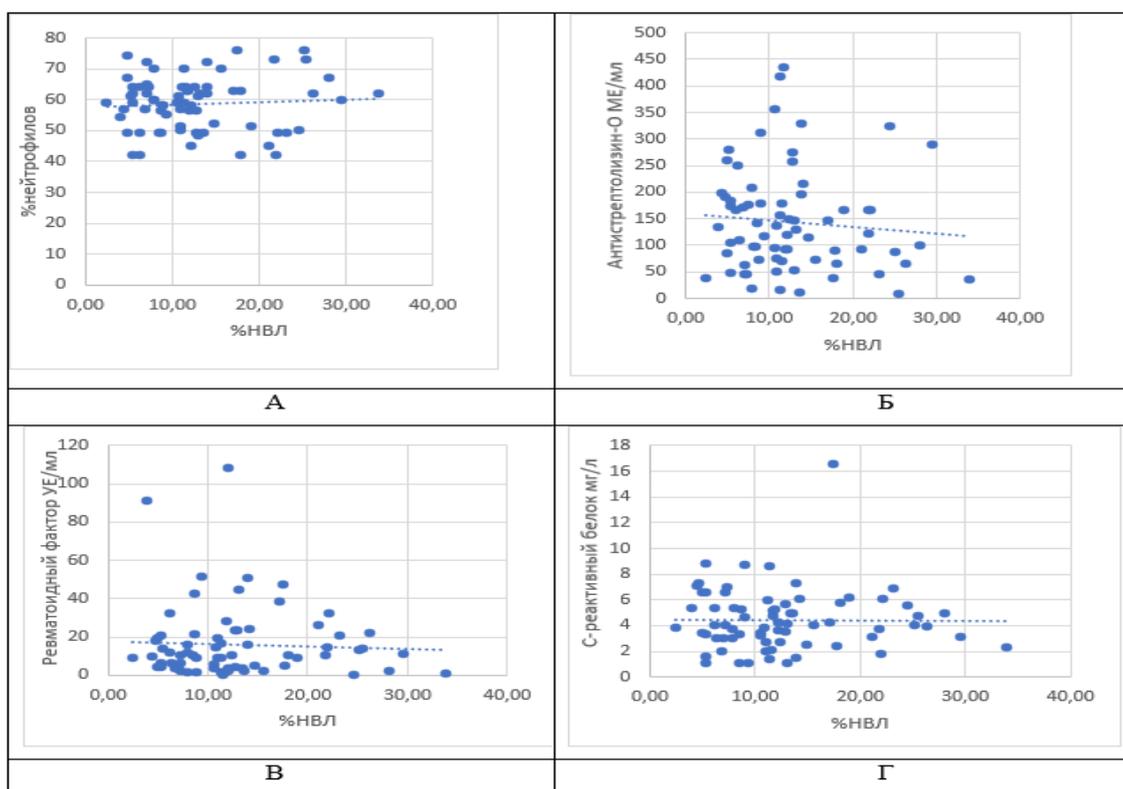


Рисунок 11 - Связь между уровнями нейтрофильных внеклеточных ловушек (%НВЛ) и лабораторными показателями: % нейтрофилов (А), антистрептолизина-О (Б), ревматоидного фактора (В), С-реактивного белка (Г)

Статистически значимых корреляций %НВЛ по отношению к показателям общей группы обследованных больных выявлено не было.

Однако, следует отметить, что характер взаимосвязи между анализируемыми показателями менялся с прогрессированием тяжести воспалительного процесса: у больных с ХТ ТАФП установлена сильная отрицательная корреляция между % НВЛ и РФ ($r=-0,79$, $p<0,05$) и сильная положительная - между % НВЛ и % нейтрофилов ($r=0,79$, $p>0,05$). Причинно-следственных связей между % НВЛ, АСЛО и СРБ не выявлено. Связать эти параметры с тяжестью течения заболевания не представлялось возможным.

Заключая изложенный материал, мы увидели, что анализ защитных механизмов врожденного иммунитета убедительно продемонстрировал их активность в виде повышенной нетотической трансформации нейтрофилов с формированием НВЛ.

Зарегистрированные нами повышенные значения НВЛ в мазках цельной крови у пациентов с ХТ выявили очевидную роль НВЛ в негативной регуляции усиливающегося системного воспаления, как метатонзиллярного проявления ХТ. Неконтролируемый НЕТоз может приводить к избыточному появлению НВЛ, обладающих токсичными свойствами для организма человека. НВЛ содержат в себе белковые компоненты, которые ограничены внутренней частью гранул, ядра и цитоплазмы. Повышенное содержание НВЛ способно вызывать иммунизацию против собственных факторов, прогрессирование воспалительных и развитие аутоиммунных заболеваний. Проведенные в недавнем времени исследования ряда аспектов НЕТоза показали, что хроническое воспаление в полости рта, в частности пародонтит, имеет общий патогенез с ревматоидным артритом и именно повышение содержания НВЛ у этих пациентов может играть роль в развитии ревматоидного артрита [145]. Мы сравнили наши данные с результатами вышеупомянутой работы и сделали вывод о том, что и при хроническом воспалении НМ имеется корреляция между уровнем НВЛ в периферической крови, в мазках с поверхности лакун НМ и РФ. Чем выше уровень НВЛ, тем выше РФ. Этот установленный факт позволяет предположить, что высокие значения уровня НВЛ в крови и ПН в мазках с поверхности лакун НМ у пациентов с ХТ, могут быть пусковым механизмом в развитии аутоиммунных заболеваний, а определение уровней НВЛ у больных ХТ может служить диагностическим и прогностическим критерием в амбулаторной практике врача-оториноларинголога.

3.6. Оценка гуморального иммунитета у исследуемых больных до начала проводимого лечения

Нами была проведена оценка уровней лизоцима и лактоферрина в периферической крови, ротовой жидкости и смывах с поверхности лакун НМ. Кроме того, оценивались уровни sIgA в ротовой жидкости и смывах с лакун НМ. Мы не выявили статистически значимой разницы показателей у больных с

разными формами ХТ, поэтому результаты были объединены для всех пациентов с ХТ.

Результаты обследования местных факторов иммунитета (лактоферрина и лизоцима) представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Результаты показателей лактоферрина и лизоцима у доноров и пациентов с хроническим тонзиллитом

Исследуемая среда	Уровень факторов иммунитета в группах исследования (M±m (Me [LQ;UQ]))					
	Лизоцим нг/мл		p	Лактоферрин нг/мл		p
	Доноры (n=54)	ХТ (n=120)		Доноры (n=54)	ХТ (n=120)	
	P ₁	P ₂		P ₃	P ₄	
Смывы НМ	429,9±46,44 415,23 [396,54;463,55]	233,26±26,59 223,39 [211;256,39]	P ₁₋₂ , p<0,0001	361,4±49,91 363,38 [321,21;405,35]	428,58±21,51 426,78 [420,02;439,75]	P ₃₋₄ , p<0,0001
Ротовая жидкость	429,94±33,68 420,95 [401,63;450,38]	219,9±23,35 216,69 [205;234,61]	P ₁₋₂ , p<0,0001	369,27±53,49 363,38 [329,37;407,79]	432,84±26,07 427,72 [417,56; 450,12]	P ₃₋₄ , p<0,0001
Кровь	220,55±45,57 215,36 [198,34; 57,31]	206,62±28,53 209,74 [180,65;230,32.	P ₁₋₂ , p=0,203	280,74±72,69 243,60 [237,70;323,39]	230,9±36,04 230,74 [205,97; 259,47]	P ₃₋₄ , p=0,004

Установлено, что уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ у пациентов с ХТ составил 426,78 нг/мл [420,02; 439,75]. При этом у здоровых доноров медиана была равна 363,38 нг/мл [321,21; 405,35], что ниже, чем у пациентов с ХТ на 15%, p<0,0001. В ротовой жидкости уровень лактоферрина у пациентов с ХТ составил 427,72 нг/мл [417,56; 450,12]. У здоровых доноров уровень лактоферрина в ротовой жидкости составил 363,38 нг/мл [329,37; 407,79], что так же, как и в смывах с НМ ниже, чем у пациентов с ХТ на 15%, p<0,0001. Оценка этого показателя в крови у всех пациентов с ХТ установила, что медиана составляла 230,74 нг/мл [205,97; 259,47]. У здоровых доноров уровень лактоферрина был примерно таким же – 243,60 нг/мл [237,70;323,39]. Результаты представлены в таблице 13. Наши результаты подтверждают данные исследователей, что при развитии очага хронического воспаления, уровень лактоферрина повышается.

Поиск взаимосвязи, между уровнем лактоферрина и %НВЛ в крови пациентов с ХТ установил, что коэффициент корреляции Спирмана равен -0,136, связь между признаками обратная, сила связи по шкале Чеддока слабая, зависимость признаков статистически не значима ($p=0,257$). Таким образом, полученные нами результаты не подтверждают мнение авторов о том, что лактоферрин сдерживает высвобождение НВЛ.

Оценка уровня лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ продемонстрировала, что у всех пациентов с ХТ он составил 223,39 нг/мл [211; 256,39]. Этот показатель был в 1,8 раз ниже, чем у здоровых доноров - 415,23 нг/мл [396,54; 463,55], ($p<0,0001$). В ротовой жидкости уровень лизоцима у пациентов с ХТ составил 216,69 нг/мл [205; 234,61], что было в два раза ниже уровня лизоцима у здоровых добровольцев - 420,95 нг/мл [401,63; 450,38], ($p<0,0001$). Медиана уровня лизоцима в крови у всех пациентов с ХТ установила, что медиана составляла 209,74 нг/мл [180,65; 230,32]. У здоровых доноров уровень лизоцима в крови достоверно не различался с результатами у пациентов с ХТ и был 215,36 нг/мл [198,34; 257,31]. Полученные нами результаты подтверждают мнение авторов о существенном снижении уровня лизоцима при хроническом очаге воспаления в глотке и, в частности, в НМ.

Как было сказано ранее, мы проанализировали уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ и в ротовой жидкости (Таблица 14).

Таблица 14 - Результаты показателей sIgA у доноров и пациентов с хроническим тонзиллитом

Исследуемая среда	Уровень sIgA в группах исследования ($M \pm m$ (Me [LQ;UQ]) (мкг/мл)		
	Доноры (n=54) P ₁	ХТ (n=120) P ₂	p
Смывы НМ	3,74±1,31 3,66 [2,91;4,61]	7,20±2,50 6,92 [5,98;8,01]	P ₁₋₂ , p<0,0001
Ротовая жидкость	12,52±3,18 11,89 [10;14,32]	13,83±2,67 13,66 [12,23;15,35]	P ₁₋₂ , p=0,0187

Из таблицы 14 видно, что у пациентов с ХТ его уровень составил 6,92 мкг/мл

[5,98; 8,01], а у здоровых добровольцев уровень sIgA составил 3,66 мкг/мл [2,91;4,61]. В ротовой жидкости sIgA равнялся 13,66 мкг/мл [12,23; 15,35]. У здоровых доноров sIgA в ротовой жидкости – 11,89 мкг/мл [10; 14,32].

Известно, что уровень sIgA повышается при развития хронического воспаления на слизистых оболочках, в частности, доказана его гиперпродукция при ХТ. В нашем исследовании мы также продемонстрировали повышение уровня sIgA в смывах с поверхности лакун НМ в 1,8 раз ($p<0,0001$). При этом в ротовой жидкости повышение было выявлено на 12% ($p<0,0187$).

Заключая вышеизложенный материал можно отметить, что отклонения в клеточном и гуморальном иммунитете у пациентов с ХТ являются основополагающими в патогенезе заболевания. При прогрессировании дисбаланса этих иммунных показателей, происходит усугубление течения заболеваний, переход в более тяжелую форму тонзиллита и риск развития внетонзиллярных осложнений. Поэтому крайне важен поиск способа лечения, способного оказывать положительное влияние на все звенья патогенеза ХТ.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

После комплексного клинико-лабораторного обследования, все пациенты рандомно были разделены на 3 сопоставимые группы по 40 человек. Курс терапии в каждой группе включал 10 процедур, проводимых через день. Пациентам 1-й группы проводили вакуумное промывание небных миндалин 40 мл раствора 0,9% NaCl аппаратом «Тонзиллор-ММ» и ручное промывание по методу Н.В. Белоголового 40 мл раствора 0,9% NaCl с последующим введением 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта в лакуны НМ. У больных 2-й группы каждая лечебная процедура включала аналогичное двухэтапное промывание НМ и воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) с последующим введением в лакуны НМ 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта. В 3-й группе после двухэтапного промывания НМ интралакунарно воздействовали экзогенным оксидом азота с использованием аппарата «Плазон» по 30 секунд на небную миндалину (5 секунд на каждую лакуну) с последующим введением в лакуны НМ 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта. Повторный курс лечения повторяли с профилактической целью через 6 месяцев способом, установленным в соответствующих группах.

В качестве оценки эффективности проводимой терапии учитывали изменения жалоб, фарингоскопической картины, уровень НВЛ в мазках цельной крови и ПН в мазках с поверхности лакун НМ, уровней лактоферрина, лизоцима и sIgA в сыворотке крови, ротовой жидкости и смывах поверхности лакун НМ. Результаты анализировали до лечения, через 1 и 6 месяцев после первого курса терапии. Завершали исследование оценкой анализируемых показателей спустя 12 месяцев от начала наблюдения.

4.1. Динамика общеклинических признаков ХТ у пациентов в группах до, в ходе лечения и через 30 дней после проводимой терапии

Непосредственно в ходе лечения, особенное внимание было приковано к изменениям жалоб на боль, першение и дискомфорт в горле, болезненность подчелюстных лимфоузлов и неприятный запах изо рта (Таблица 15).

Таблица 15. Динамика жалоб пациентов во время проводимого курса консервативного лечения

Исследуемый признак	Частота встречаемости выраженности признака в группах исследования в различные сроки контроля (n/%)												
	Первая группа (n=40)				Вторая группа (n=40)				Третья группа (n=40)				p
	исх. P ₁	5 день P ₂	10 день P ₃	p	исх. P ₄	5 день P ₅	10 день P ₆	p	исх. P ₇	5 день P ₈	10 день P ₉	p	
Боль, першение и дискомфорт в горле	32/80	20/50	0	P ₁₋₂ , p=0,009	33/82,5	11/27,5	0	P ₄₋₅ , p=0,000	34/85	8/20	0	P ₇₋₈ , p=0,000	P ₂₋₅ , p=0,043 P ₂₋₈ , p=0,009 P ₅₋₈ , p=0,600
Болезненность подчелюстных лимфоузлов	22/55	16/39,5	0	P ₁₋₂ , p=0,263	23/57,5	9/22,5	0	P ₄₋₅ , p=0,003	24/60	8/20	0	P ₇₋₈ , p=0,001	P ₂₋₅ , p=0,099 P ₂₋₈ , p=0,057 P ₅₋₈ , p=0,793
Неприятный запах изо рта	30/75	15/37,5	0	P ₁₋₂ , p=0,001	32/80	18/45	0	P ₄₋₅ , p=0,001	32/80	8/20	0	P ₇₋₈ , p=0,000	P ₂₋₅ , p=0,650 P ₂₋₈ , p=0,193 P ₅₋₈ , p=0,019

Из таблицы 15 видно, что в первой группе, существенная положительная динамика намечалась уже к 5й процедуре, когда у 50% пациентов исчезла боль в горле, у 60% болезненность подчелюстных лимфоузлов и у 62,5% пропал неприятный запах изо рта. Во второй группе отмечалась более активная положительная динамика к 5й процедуре - у 72,5% пациентов исчезла боль в горле, у 77,5% болезненность подчелюстных лимфоузлов и у 55% пропал

неприятный запах изо рта. В третьей группе, в сравнении с первыми двумя, уже к 5 дню у 80% больных исчезли боль в горле, подчелюстных лимфоузлах и неприятный запах изо рта.

Оценка всех жалоб пациентов первой группы до лечения и через 1 месяц после проводимого лечения представлена на рисунке 12.

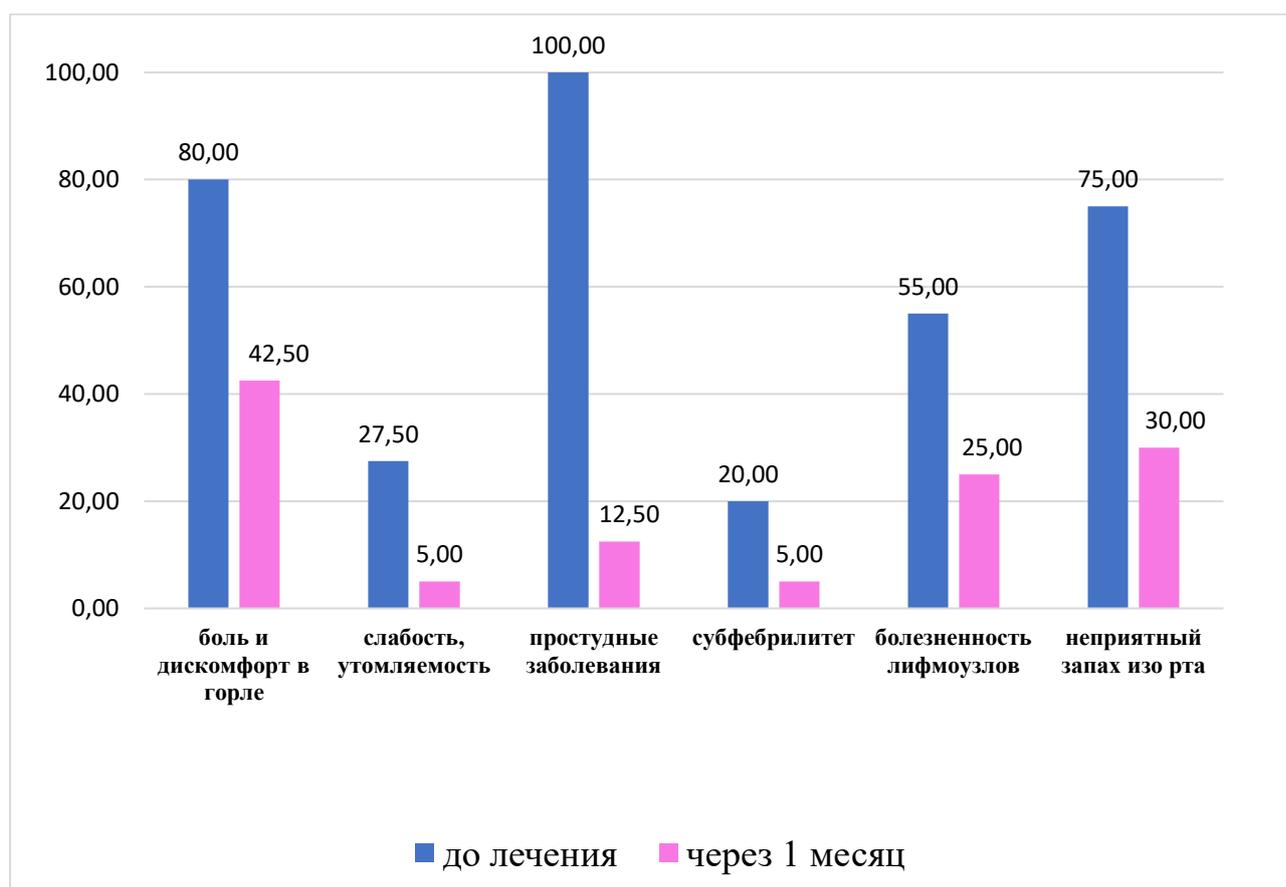


Рисунок 12 – Частота встречаемости жалоб в первой группе пациентов с хроническим тонзиллитом до лечения и через 1 месяц

В первой группе наблюдения больные на 47% реже испытывали дискомфорт и боль в горле, на 55% - боль в подчелюстных лимфоузлах, на 60% снизились жалобы на неприятный запах изо рта, субфебрилитет отмечался реже на 85%. На фоне проводимого лечения снизилась слабость и утомляемость больных на 90%, частота ОРЗ на 87,5%.

Аналогичный анализ жалоб пациентов, спустя 30 дней после терапии, был проведен во второй группе исследований (Рисунок 13).

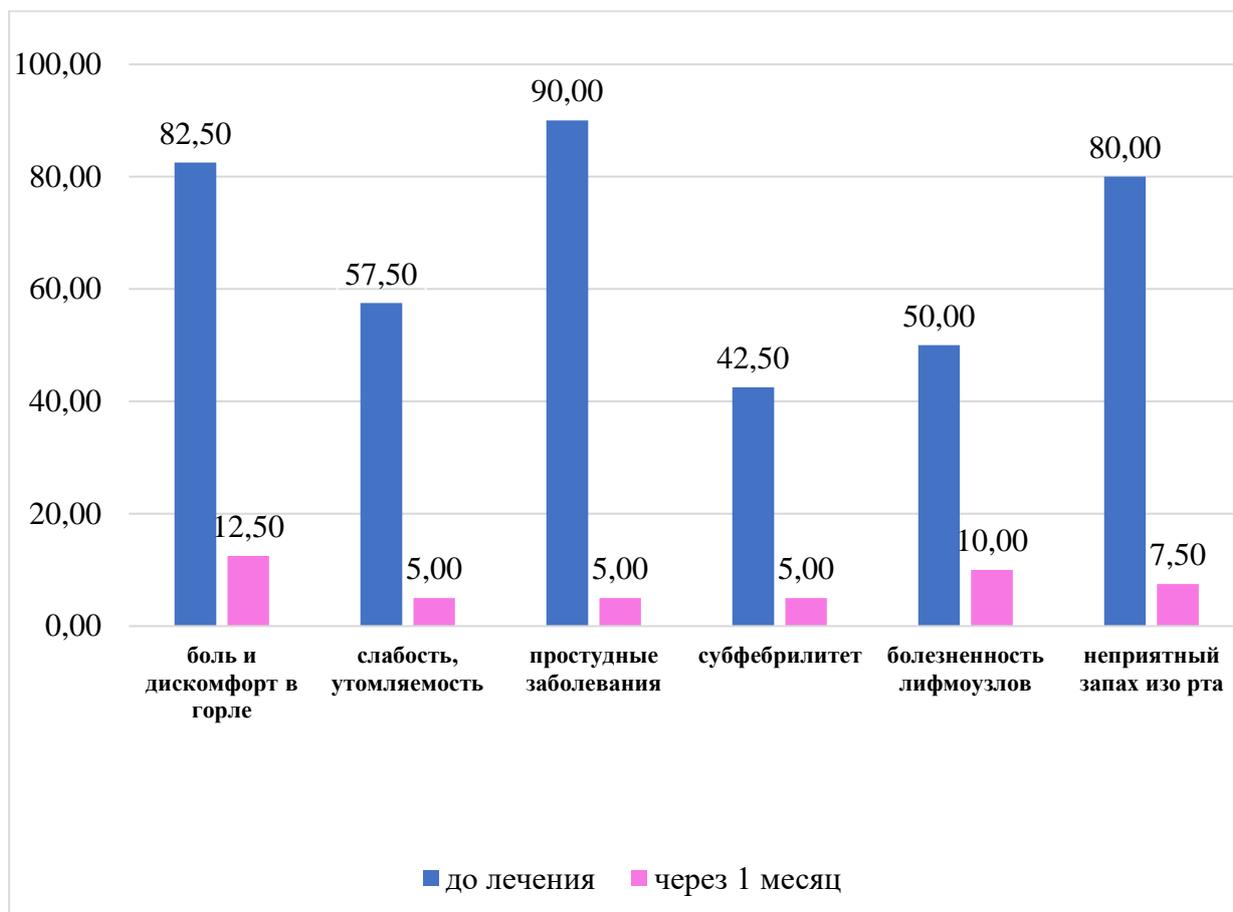


Рисунок 13 - Частота встречаемости жалоб во второй группе пациентов с хроническим тонзиллитом до лечения и через 1 месяц

Из рисунка 13 видно, что во второй группе, через 1 месяц после первого курса лечения, жалобы на боль и дискомфорт в горле снизились на 85%, на слабость и утомляемость – на 91%, на частые простудные заболевания – на 94%, на субфебрилитет – на 89%, снизилась болезненность лимфоузлов на 80%, неприятный запах изо рта – на 91%.

На рисунке 14 изображена динамика жалоб пациентов с хроническим тонзиллитом в третьей группе до лечения и через 1 месяц после проведенной терапии.

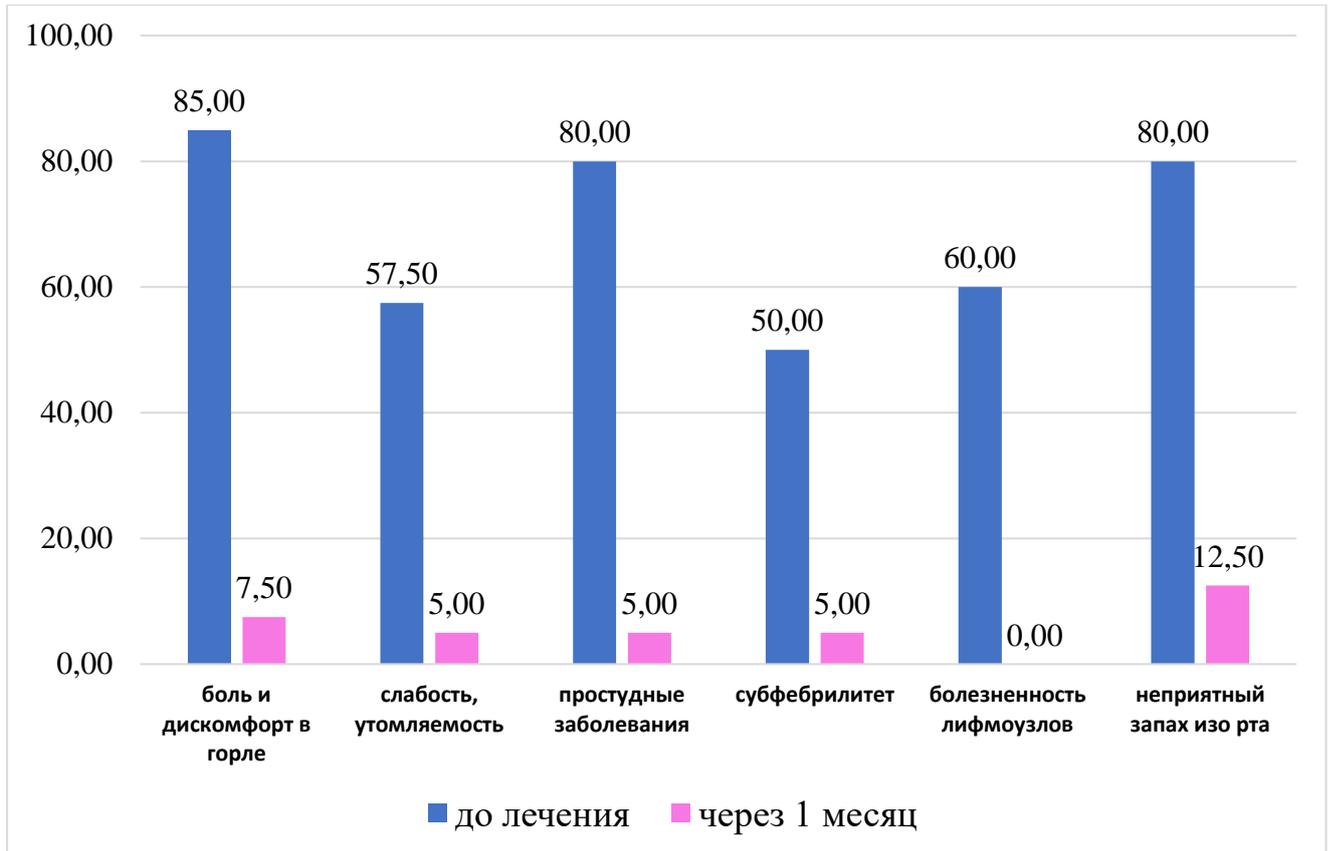


Рисунок 14 - Частота встречаемости жалоб в третьей группе пациентов с хроническим тонзиллитом до лечения и через 1 месяц

Оценка динамики жалоб больных в третьей группе показала, что боль и дискомфорт в горле пациенты отмечали на 91% реже, слабость и утомляемость – на 91%, частые простудные заболевания – на 94%, субфебрилитет – на 90%, болезненность лимфоузлов полностью исчезла, неприятный запах изо рта – на 84%. Благодаря проводимому лечению, за период наблюдения в 1 месяц, никто из пациентов не заболел ангиной. При оценке фарингоскопической картины, обращали на себя внимание три основных показателя: гиперемия слизистой оболочки небных дужек (НД) и НМ; отек НД и НМ и наличие казеозных пробок. Результат лечения оценивали на 5й и 10й день, что отражено в таблице 16.

Таблица 16. Частота встречаемости признака в группах исследования в различные сроки контроля

Исследуемый признак	Частота встречаемости выраженности признака в группах исследования в различные сроки контроля (n/%)												
	Первая группа (n=40)				Вторая группа (n=40)				Третья группа (n=40)				p
	исх. P ₁	5 день P ₂	10 день P ₃	p	исх. P ₄	5 день P ₅	10 день P ₆	p	исх. P ₇	5 день P ₈	10 день P ₉	p	
Гиперемия небных миндалин и небных дужек умеренная	24/ 60,0	23/ 57,5	6/ 15,0	P ₁₋₂ , p=0,825 P ₁₋₃ , p=0,000 P ₂₋₃ , p=0,000	25/ 62,5	15/ 37,5	4/ 10,0	P ₄₋₅ , p=0,043 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,004	24/ 60,0	4/ 10,0	0	P ₇₋₈ , p=0,000	P ₂₋₅ , p=0,116 P ₂₋₈ , p=0,000 P ₅₋₈ , p=0,004 P ₃₋₆ , p=0,073
Гиперемия небных миндалин и небных дужек выраженная	16/ 40,0	11/ 27,5	0	P ₁₋₂ , p=0,249	15/ 37,5	5/ 12,5	0	P ₄₋₅ , p=0,011	16/40	0	0		P ₂₋₅ , p=0,104
Отек небных миндалин и небных дужек умеренный	25/ 62,5	30/ 75,0	28/ 70,0	P ₁₋₂ , p=0,240 P ₁₋₃ , p=0,636 P ₂₋₃ , p=0,628	23/ 57,5	13/ 32,5	5/ 12,5	P ₄₋₅ , p=0,042 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,059	26/ 65,0	0	0		P ₂₋₅ , p=0,000
Отек небных миндалин и небных дужек выраженная	15/ 37,5	10/ 25,0	0	P ₁₋₂ , p=0,334	17/ 42,5	0	0		14/ 35,0	0	0		
Наличие казеозных пробок	40/ 100,0	40/ 100,0	0	P ₁₋₂ , p=1,000	40/ 100,0	40/ 100,0	0	P ₄₋₅ , p=1,000	40/ 100,0	8/ 20,0	0	P ₇₋₈ , p=0,000	P ₂₋₈ , p=0,000 P ₅₋₈ , p=0,000

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что в первой группе пациентов, до начала лечения, у в 60% случаев (у 24 человек) гиперемия НМ и НД была оценена как 1 балл и в 30% (у 16 пациентов) – 2 балла. С пятого дня лечения была отмечена положительная динамика, у 15% больных ХТ нормализовалась окраска слизистой оболочки НМ и НД.

Среди второй группы пациентов, лечение которых было дополнено лазеротерапией, исходно гиперемия НМ и НД была оценена в 1 балл у 62,5% и 2 балла у 37,5%. К пятому дню у 50% (20 человек), и к последней процедуре у 90% (36 человек). В третьей группе, где применялась терапия монооксидом азота, на фоне проводимого лечения, были зафиксированы самые стремительные улучшения фарингоскопической картины. Если до начала терапии, гиперемия НМ и НД была оценена в 1 балл у 62,5% (24 человек) и 2 балла у 37,5% (15 человек), то к пятому дню у 36 человек (90%). На 10й визит у всех пациентов исчезла гиперемия слизистой оболочки НМ и НД.

Отек НМ и НД до начала проводимого лечения был оценен на 1 балл у 62,5% больных первой группы и на 2 балла у 37,5%. К пятому дню у 75% пациентов отек оценивался в 1 балл. К десятой процедуре этот признак отсутствовал у 30% (12 человек) и у 70% был выражен умеренно (1 балл). Во второй группе отек НМ и НД до начала лечения составил 1 балл у 57,5% и 2 балла у 42,5%. К пятому дню отек полностью исчез в 67,5 % и к десятой процедуре наблюдался лишь в 12,5% случаев (был оценен в 1 балл). В третьей группе, отек НМ и НД полностью исчез к пятому дню в 100 % наблюдения.

Отсутствие казеозных пробок оценивалось как 0 баллов, наличие – 1 балл. До начала терапии у пациентов первой группы казеозные пробки определялись у всех в 100% случаев, а к десятой процедуре не визуализировались в 100%. Оценка содержимого лакун НМ во второй группе наблюдений продемонстрировала аналогичные первой группе результаты. В третьей группе, к 5 процедуре лакуны НМ очистились в 80% случаев, а к десятой процедуре - в 100%.

Спустя месяц от проводимой терапии вновь проводилась оценка фарингоскопической картины пациентов в группах наблюдения (Таблица 17).

Таблица 17. Изменения фарингоскопической картины до и через 1 месяц после лечения у пациентов с хроническим тонзиллитом (%)

Исследуемый признак	Частота встречаемости выраженности признака в группах исследования в различные сроки контроля (n/%)									
	Первая группа (n=40)			Вторая группа (n=40)			Третья группа (n=40)			p
	исх.	30 день	p	исх.	30 день	p	исх.	30 день	p	
	1	2		3	4		5	6		
Гиперемия небных миндалин и небных дужек умеренная	24/60	19/47,5	P ₁₋₂ , p=0,369	25/62,5	12/30,0	P ₃₋₄ , p=0,004	24/60,0	7/17,5	P ₅₋₆ , p=0,000	P ₂₋₄ , p=0,116 P ₂₋₆ , p=0,008 P ₄₋₆ , p=0,293
Гиперемия небных миндалин и небных дужек выраженная	16/40	1/2,5	P ₁₋₂ , p=0,000	15/37,5	0		16/40,0	0		33
Отек небных миндалин и небных дужек умеренный	25/62,5	33/82,5	P ₁₋₂ , p=0,050	23/57,5	12/30,0	P ₃₋₄ , p=0,015	26/65,0	7/17,5	P ₅₋₆ , p=0,000	P ₂₋₄ , p=0,000 P ₂₋₆ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,293
Отек небных миндалин и небных дужек выраженная	15/37,5	0		17/42,5	0		14/35,0	0		
Наличие казеозных пробок	40/100,0	35/87,5	P ₁₋₂ , p=0,055	40/100,0	17/42,5	P ₃₋₄ , p=0,000	40/100,0	12/30,0	P ₅₋₆ , p=0,000	P ₂₋₄ , p=0,000 P ₂₋₆ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,821

Дальнейшее наблюдение за пациентами первой группы продемонстрировало, что через 1 месяц, после проведенного лечения гиперемия НМ и НД отсутствовала в 50% случаев, отек НМ и НД не был установлен у в 17,5% и определялся умеренным (1балл) у 82,5%. Казеозные массы через 1 месяц снова образовались у 87,5%.

Оценка вышеперечисленных параметров во второй группе продемонстрировала, что через 1 месяц, после проведенного лечения гиперемия

НМ и НД отсутствовала в 70% наблюдения, отек НМ и НД не визуализировался у в 70% и определялся умеренным в 30%, казеозные массы в лакунах НМ после курса терапии вновь возникли через 1 месяц в 42,5% (у 17 больных). В третьей группе, после проведенного лечения, гиперемия НМ и НД отсутствовала в 82,5%, отек НМ и НД не визуализировался в 82,5%, казеозные массы в лакунах НМ после курса терапии вновь возникли через 1 месяц у 30% больных.

Таким образом, оценка динамики жалоб и фарингоскопической картины ХТ в ходе лечения свидетельствует, что улучшение показателей в более ранние сроки наблюдались у пациентов второй и третьей клинических групп, при этом на 5-ой процедуре наличие казеозных пробок отмечали только треть пациентов, а степень выраженности гиперемии и отека небных миндалин и небных дужек – всего 7,5 и 2,5% больных, соответственно. Через месяц после курса терапии гиперемия и отек небных миндалин и дужек не были выявлены у 70% и 82,5% пациентов 2 и 3 групп, что демонстрирует высокую эффективность использования комплексного лечения, включающего дополнительное воздействие лазером или монооксидом азота.

4.2. Динамика показателей клеточного иммунитета на фоне проводимого лечения и через 1 месяц после терапии

Результаты оценки клеточного иммунитета, в частности, уровней НВЛ в группах до лечения и через 1 месяц после курсовой терапии выбранным способом иллюстрирует рисунок 15.

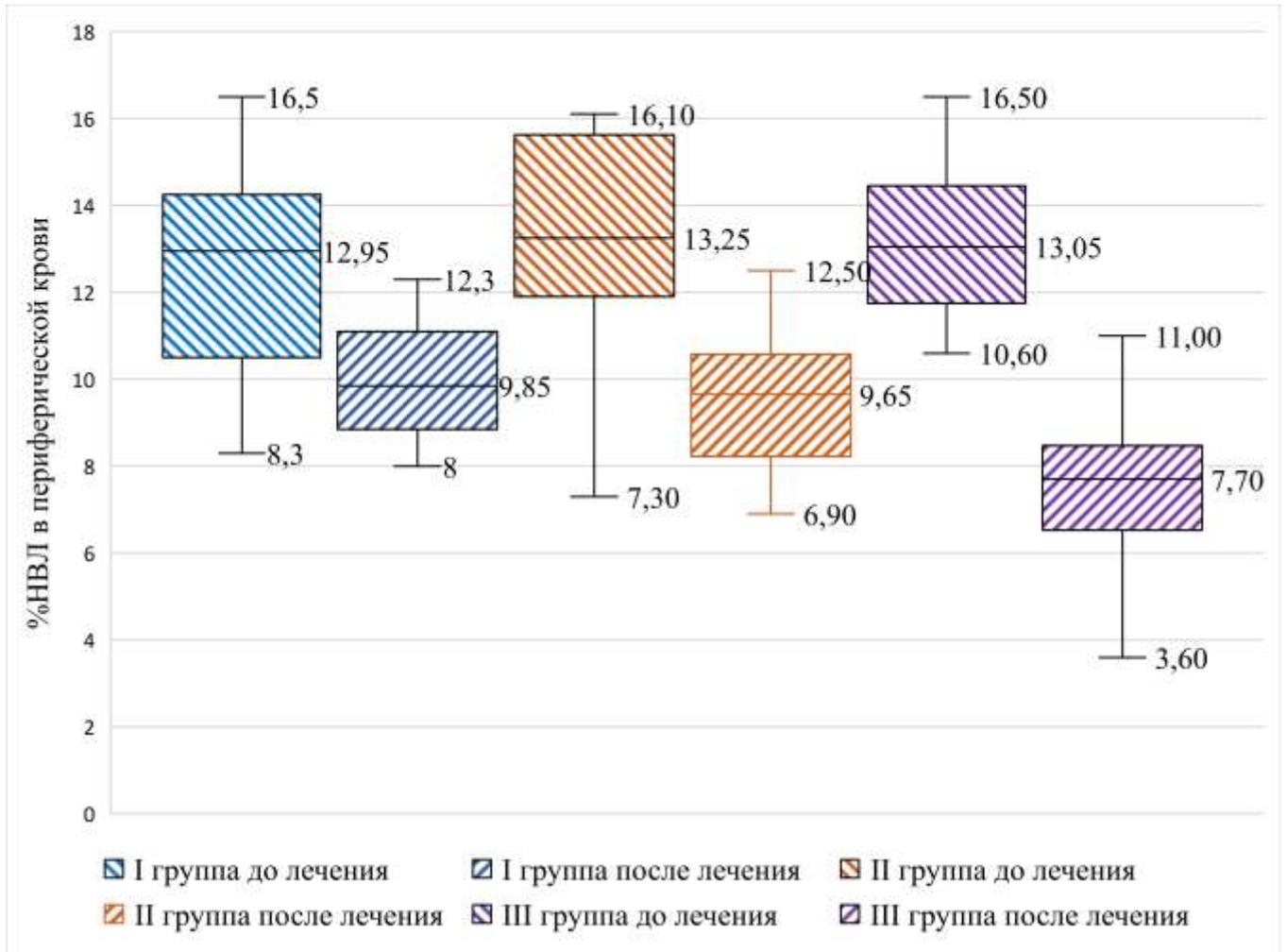


Рисунок 15 - Динамика уровней нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови у пациентов до и после проведенного лечения (%)

Как видно из рисунка 14, в первой группе уровень НВЛ до лечения у пациентов составлял 12,95 [10,5;14,15] %. Через 1 месяц результат продемонстрировал снижение показателя на 24% и достиг уровня 9,85 [8,95;10,7] %, $p=0,0023$. Уровень НВЛ в периферической крови до лечения у пациентов во второй группе составлял 13,25 [12,1;14,68] %, что было существенно выше результатов у доноров. Спустя месяц после терапии, уровень НВЛ в крови снизился на 27% и достиг 9,65 [8,65;10,55] %, $p=0,000531$. Уровень НВЛ в периферической крови до лечения у пациентов в третьей группе составлял 13,20 [11,85;14,35] %. Через месяц после проведенной курсовой терапии, уровень НВЛ снизился на 40,5% и практически достиг нормы, продемонстрировав показатель - 7,85 [6,98;8,425] %, $p=0,000438$.

Производилась оценка частоты уровней продуктов нетоза на поверхности лакун небных миндалин в группах исследования через 1 месяц после лечения (Таблица 18).

Таблица 18 - Частота уровней продуктов нетоза на поверхности лакун небных миндалин в группах исследования через 1 месяц после лечения

Уровень продуктов нетоза	Частота уровней продуктов нетоза на поверхности лакун небных миндалин в группах исследования в сроки контроля (n/%)						p
	Группа I (n=40)		Группа II (n=40)		Группа III (n=40)		
	исх. P ₁	30 день P ₂	исх. P ₃	30 день P ₄	исх. P ₅	30 день P ₆	
Отсутствие	7/17,5	11/27,5	8/20,0	15/37,5	7/17,5	16/40,0	P ₁₋₂ , p=0,301 P ₃₋₄ , p=0,092 P ₅₋₆ , p=0,029 P ₂₋₄ , p=0,474 P ₂₋₆ , p=0,249 P ₄₋₆ , p=0,823
Низкий уровень	13/32,5	13/32,5	11/27,5	12/30,0	12/30,0	16/40,0	p >0,05
Средний уровень	10/25,0	8/20,0	12/30,0	11/27,5	11/27,5	7/17,5	P ₁₋₂ , p=0,500 P ₃₋₄ , p=0,077 P ₅₋₆ , p=0,003 P ₂₋₄ , p=0,043 P ₂₋₆ , p=0,014 P ₄₋₆ , p=0,620
Высокий уровень	10/25,0	8/20,0	9/22,5	2/5,0	10/25,0	1/2,5	

Предоставленные данные продемонстрировали, что в мазках с поверхности лакун НМ уровень ПН в первой группе, до лечения был оценен как низкий у 32,5% (13 пациентов), средний в 25% и высокий в 25% случаев. Через месяц после проводимого лечения отсутствие продуктов нетоза фиксировалось на 10% чаще, а содержание ПН в средней и высокой концентрациях снизилось на 10% (p=0,500). Во второй группе наблюдения, уровень ПН в мазках с поверхности лакун НМ до лечения был оценен как низкий у 27,5%, средний - у 30% и высокий - у 22,5% пациентов. Через месяц после терапии, ПН в мазках из лакун отсутствовали на 17,5% чаще, в средней и высокой концентрации ПН снизились на 20% (p=0,077).

В третьей группе уровень ПН в мазках с поверхности лакун НМ до лечения был оценен как низкий у 30% пациентов, средний - у 27,5% и высокий - у 25%.

Через 1 месяц ПН отсутствовали на 22,5% чаще, средняя и высокая концентрация встречалась на 32,5% реже ($p=0,003$). При сравнении динамики ПН в средней и высокой концентрации было установлено, что методика лечения, с применением монооксида азота, проявила себя как более оптимальная в сравнении со вторым способом лечения, где принялась лазеротерапия ($p=0,620$). Сравнивая эти результаты с аналогичными в первой группе, снижение среднего и высокого уровня продуктов нетоза было в 3 раза выше, чем в первой группе наблюдения ($p=0,043$) и в 2 раза выше, чем во второй группе ($p=0,620$).

Проанализировав динамику показателей уровня ПН в мазках с поверхности лакун НМ и уровня НВЛ в периферической крови, мы выявили, что комбинирование промываний лакун НМ и воздействие монооксидом азота дало лучший терапевтический эффект, в сравнении с другими предложенными способами комплексного лечения ХТ.

4.3. Динамика показателей лактоферрина, лизоцима и секреторного иммуноглобулина А через 1 месяц после терапии

Была проведена оценка показателей врожденного и адаптивного иммунитета через месяц после проведенного лечения методом, выбранным в группах.

Результат изменений показателей лактоферрина спустя месяц, после лечения, продемонстрирован в таблице 19.

Таблица 19 - Уровень лактоферрина (нг/мл) в группах исследования через 30 дней, после лечения

Исследуемая среда	Уровень лактоферрина (нг/мл) в группах исследования в сроки контроля (Ме [LQ;UQ])						p
	Группа I (n=40)		Группа II (n=40)		Группа III (n=40)		
	исх. P ₁	30 день P ₂	исх. P ₃	30 день P ₄	исх. P ₅	30 день P ₆	
Смывы НМ	435,15 [426,12; 450,35]	427,65 [405,22; 437,48]	420,30 [415,31; 430,38]	409,78 [388,05; 420,07]	421,93 [416,97; 431,39]	408,58 [400,07; 421,79]	P ₁₋₂ ,p=0,00031 P ₃₋₄ ,p=0,00272 P ₅₋₆ ,p=0,0068
Ротовая жидкость	422,89 [411,35; 441,96]	408,58 [390,62; 427,89]	427,72 [416,34; 448,08]	418,06 [408,58; 429,99]	448,63 [423,53; 465,84]	429,31 [413,87; 461,97]	P ₁₋₂ , p=0,074 P ₃₋₄ , p=0,183 P ₅₋₆ ,p=0,318
Кровь	203,02 [179,05; 216,16]	203,02 [179,05; 216,16]	256,90 [220,89; 2707,56]	229,83 [215,86; 248,56]	234,78 [210,49; 258,22]	215,46 [199,41; 230,53]	P ₁₋₂ , p=0,758 P ₃₋₄ , p=0,150 P ₅₋₆ , p=0,0012

Из таблицы 19 видно, что у пациентов первой группы, которым проводилось комбинированное промывание лакун небных миндалин с дальнейшим введением в лакуны НМ раствора хлорофиллипта 1,0 мл, уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ через месяц, после терапии, уменьшился на 1,7% и был 427,65[405,22;437,48] нг/мл, p=0,00031. В ротовой жидкости его значение, через 1 месяц, было снижено на 4% - 408,58 [390,62;427,89] нг/мл, p=0,074. Средний показатель лактоферрина в крови пациентов первой группы через 1 месяц после проводимого лечения практически не поменялся и составил 200,79 [179,55;212,59] нг/мл, p=0,7583.

У пациентов второй группы, кому лечение дополняли лазерной терапией, уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ, через месяц снизился на 2,5% - 409,78 [388,05;420,07] нг/мл, p=0,00272, и ротовой жидкости на 2,3% - 418,06 [408,58;429,99] нг/мл, p=0,18263. Средний показатель лактоферрина в

крови пациентов второй группы через 1 месяц после проводимого лечения снизился на 11% - 229,83 [215,86;248,56] нг/мл, $p=0,1500$.

В третьей группе наблюдения, комбинированное промывание дополнялось терапией монооксидом азота. При контрольном измерении через 1 месяц было установлено, что этот показатель в смывах с поверхности лакун НМ снизился на 3% и составлял 408,58 [400,07;421,79] нг/мл, $p=0,00684$, в ротовой жидкости снизился на 4,3 % - 429,31[413,87;461,97] нг/мл, $p=0,31759$, в крови снизился на 8,2% - 215,46 [199,41;230,53] нг/мл, $p=0,00128$.

Изменения показателей лизоцима в группах исследования отражены в таблице 20.

Таблица 20 - Уровень лизоцима (нг/мл) в группах исследования через 30 дней, после лечения

Исследуемая среда	Уровень лизоцима (нг/мл) в группах исследования в сроки контроля (Ме [LQ;UQ])						
	Группа I (n=40)		Группа II (n=40)		Группа III (n=40)		p
	исх. P ₁	30 день P ₂	исх. P ₃	30 день P ₄	исх. P ₅	30 день P ₆	
Смывы НМ	205,00 [202,33; 215,48]	214,00 [204,18 ;235,48]	226,67 [215,65; 260,19]	229,95 [214,01; 246,94]	226,67 [215,53; 259,07]	253,87 [247,18; 278,16]	P ₁₋₂ , $p=0,136$ P ₃₋₄ , $p=0,423$ P ₅₋₆ , $p=0,327$
Ротовая жидкость	205,00 [190,91; 216,25]	214,00 [202,03 ; 228,7]	224,51 [215,65; 260,19]	235,40 [219,97; 253,25]	217,94 [206,23; 240,15]	239,76 [219,52; 250,26]	P ₁₋₂ , $p=0,041$ P ₃₋₄ , $p=0,285$ P ₅₋₆ , $p=0,0097$
Кровь	233,21 [217,94; 239,62]	268,39 [249,44; 290,53]	200,48 [170,57; 218,4]	197,21 [188,67; 212,45]	193,95 [180,18; 215,79]	217,94 [200,51; 240,55]	P ₁₋₂ , $p=0,00001$ P ₃₋₄ , $p=0,410$ P ₅₋₆ , $p=0,00065$

Как показано в таблице 20, уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ в первой группе, через месяц увеличился на 4% - 214,00 [204,18;235,48] нг/мл, $p=0,1364$, в ротовой жидкости был выше на 4% - 214,00 [202,03;228,7] нг/мл, $p=0,04155$, в крови повысился на 30% и был 268,39 [249,44;290,53] нг/мл,

$p=0,00001$.

Во второй группе, через 30 дней наблюдения, уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ вырос на 10% и составлял 229,95 [214,01;246,94] нг/мл, $p=0,42171$, в ротовой жидкости повысился на 5% - 235,40 [219,97;253,25] нг/мл, $p=0,28552$, а в крови изменился совсем незначительно и составил 197,21 [188,67;212,45] нг/мл, $p=0,4104$.

В третьей группе, уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ через 1 месяц повысился на 12% - 253,87 [247,18;278,16] нг/мл, $p=0,327$, в ротовой жидкости - на 10% - 239,76 [219,52;250,26] нг/мл, $p=0,00969$, а в крови - на 12% и составлял 217,94 [200,51;240,55] нг/мл, $p=0,00065$.

Динамика уровня sIgA в смывах с поверхности лакун НМ и в ротовой жидкости у пациентов представлена в таблице 21.

Таблица 21 - Уровень секреторного IgA (мкг/мл) в группах исследования через 30 дней, после лечения

Исследуемая среда	Уровень секреторного IgA (мкг/мл) в группах исследования в сроки контроля $M \pm m$ (Me [LQ;UQ])						p
	Группа I (n=40)		Группа II (n=40)		Группа III (n=40)		
	исх. P ₁	30 день P ₂	исх. P ₃	30 день P ₄	исх. P ₅	30 день P ₆	
Смывы НМ	7,03 ±2,19 6,57 [6,15; 7,39]	6,71 ±2,32 6,24 [5,47; 7,24]	8,29 ±2,34 7,61 [6,93; 9,08]	7,61 ±2,51 6,92 [6,16; 8,23]	6,28 ±2,64 6,1 [4,55; 7,27]	6,17 ±2,93 5,11 [4,03; 7,04]	P ₁₋₂ , p=0,00025 P ₃₋₄ , p=0,0343 P ₅₋₆ , p=0,444
Ротовая жидкость	14,70 ±2,32 14,96 [13,34; 16,17]	13,78 ±1,86 14,21 [12,79; 15,08]	13,47 ±2,31 13,26 [12,22; 14,55]	12,94 ±2,13 12,74 [11,14; 14,44]	13,34 ±3,14 13,28 [11,22; 15,29]	13,24 ±1,29 13,28 [12,82; 14,12]	P ₁₋₂ , p=0,063 P ₃₋₄ , p=0,252 P ₅₋₆ , p=0,658

Через месяц после лечения, в первой группе, уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ снизился на 5% и составил 6,24 [5,47;7,24] мкг/мл, $p=0,00025$, а в ротовой жидкости sIgA оставался практически неизменным и

равнялся 14,21 [12,79;15,08] мкг/мл, $p=0,0627$.

Во второй группе, в те же сроки наблюдения, уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ снизился на 9% и составил 6,92 [6,16;8,23] мкг/мл, $p=0,0343$, в ротовой жидкости уровень sIgA существенно не менялся, и равнялся 12,74 [11,14;14,44] мкг/мл, $p=0,252$.

Проведя анализ sIgA в третьей группе, мы определили, что через месяц после лечения, в смывах с поверхности лакун НМ уровень sIgA снизился на 16% и составил 5,11 [4,03;7,04] мкг/мл, $p=0,44471$, а в ротовой жидкости абсолютно не изменился - 13,28 [12,82;14,12] мкг/мл, $p=0,658$.

Полученные результаты динамики уровней лактоферрина, лизоцима и sIgA не только отражают истощение резервных возможностей мукозального иммунитета в условиях прогрессирования хронического воспаления, но и его восстановление на фоне терапии ХТ.

4.4. Оценка эффективности проводимого лечения в период наблюдения до 12 месяцев

Через 6 месяцев после комплексного лечения, всем пациентам было повторно проведено полное клинико-лабораторное обследование и начато профилактическое лечение. Повторением комплексной терапии, мы старались добиться максимально стойкого положительного эффекта от лечения и избежать осложнений ХТ. Спустя 12 месяцев мы оценивали общее состояние пациента и проводили иммунологическое обследование.

4.4.1. Динамика жалоб пациентов в группах в период наблюдения до 12 месяцев

Частота встречаемости клинических проявлений хронического тонзиллита в группах исследования в разные сроки отражена в таблице 22.

Таблица 22 - Частота встречаемости клинических проявлений хронического тонзиллита в группах исследования в разные сроки контроля

Исследуемый признак	Частота встречаемости клинических проявлений хронического тонзиллита в группах исследования в разные сроки контроля (n/%)												p
	Группа I (n=40)				Группа II (n=40)				Группа III (n=40)				
	исх. P ₁	6 мес. P ₂	12 мес. P ₃	p	исх. P ₄	6 мес. P ₅	12 мес. P ₆	p	исх. P ₇	6 мес. P ₈	12 мес. P ₉	p	
Боль, першение и дискомфорт в горле	32/ 80,0	20/ 50,0	18/ 45,0	P ₁₋₂ , p=0,009 P ₁₋₃ , p=0,001 P ₂₋₃ , p=0,662	33/ 82,5	16/ 40,0	5/ 12,5	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,006	34/ 85,0	7/ 17,5	5/ 12,5	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,540	P ₂₋₅ , p=0,500 P ₂₋₈ , p=0,002 P ₅₋₈ , p=0,029 P ₃₋₆ , p=0,001 P ₃₋₈ , p=0,001
Болезненность подчелюстных лимфоузлов	22/ 55,0	14/ 35,0	12/ 30,0	P ₁₋₂ , p=0,078 P ₁₋₃ , p=0,041 P ₂₋₃ , p=0,643	23/ 57,5	10/ 25,0	2/ 5,0	P ₄₋₅ , p=0,004 P ₄₋₆ , p=0,001 P ₅₋₆ , p=0,057	24/ 60,0	6/ 15,0	3/ 7,5	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,318	P ₂₋₅ , p=0,343 P ₂₋₈ , p=0,069 P ₅₋₈ , p=0,281 P ₃₋₆ , p=0,006 P ₃₋₈ , p=0,019 P ₆₋₈ , p=0,679
Неприятный запах изо рта	30/ 75,0	16/ 40,0	10/ 25,0	P ₁₋₂ , p=0,003 P ₁₋₃ , p=0,000 P ₂₋₃ , p=0,163	32/ 80,0	7/ 17,5	5/ 12,5	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,755	32/ 80	5/ 12,5	3/ 7,5	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,712	P ₂₋₅ , p=0,029 P ₂₋₈ , p=0,006 P ₅₋₈ , p=0,488 P ₃₋₆ , p=0,251 P ₃₋₈ , p=0,066 P ₆₋₈ , p=0,711
Слабость, утомляемость	20/ 50,0	5/ 12,5	3/ 7,5	P ₁₋₂ , p=0,000 P ₁₋₃ , p=0,000 P ₂₋₃ , p=0,487	23/ 57,5	4/ 10,0	2/ 5,0	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,675	23/ 57,5	2/ 5,0	2/ 5,0	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=1,000	
Субфебрилитет	13/ 32,5	4/ 10,0	2/ 5,0	P ₁₋₂ , p=0,016 P ₁₋₃ , p=0,002 P ₂₋₃ , p=0,438	17/ 42,5	2/ 5,0	1/ 2,5	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,620	20/ 50,0	2/ 5,0	1/ 2,5	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,320	
Простудные заболевания	40/ 100	20/ 50,0	22/ 55,0	P ₁₋₂ , p=0,000 P ₁₋₃ , p=0,000 P ₂₋₃ , p=0,663	36/ 90,0	16/ 40,0	15/ 37,5	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=0,823	32/ 80,0	12/ 30,0	12/ 30,0	P ₄₋₅ , p=0,000 P ₄₋₆ , p=0,000 P ₅₋₆ , p=1,000	

Как видно из таблицы, через 6 месяцев от начала лечения, боль в горле в первой группе снизилась на 30%, во второй – на 42,5%, а в третьей – на 67,5%. Через год эти жалобы в первой группе предъявляли на 35% реже, во второй – на 70%, а в третьей – на 72,5% реже.

Болезненность подчелюстных лимфоузлов, через 6 месяцев наблюдения, в первой группе снизилась на 20%, во второй – на 25%, а в третьей – на 45%. Через 12 месяцев наблюдения, процент предъявляющих эту жалобу среди пациентов первой группы снизился на 25%, от исходных жалоб, во второй – на 45% и в третьей – на 52,5%.

Анализ жалоб пациентов на неприятный запах изо рта продемонстрировал, что спустя 6 месяцев она снизилась в первой группе на 35%, во второй – на 62,5%, а в третьей группе – на 67,5%. Подобный контроль через год от начала наблюдений зафиксировал максимальный эффект от терапии: в первой группе эта жалоба снизилась на 50%, во второй – на 67,5%, а в третьей на 72,5%.

Во всех группах, спустя 6 месяцев наблюдения, существенно снизилась утомляемость больных: в первой – на 37,5%, во второй – на 47,5%, в третьей – на 52,5%. Через год этот показатель сохранялся сниженным: в первой группе на 42,5%, во второй и третьей - на 52,5%.

У пациентов первой группы субфебрилитет через полгода снизился на 22,5% от начала наблюдения, во второй – на 37,5%, в третьей группе – на 45%. После повторного курса лечения, через 12 месяцев наблюдения, субфебрилитет в первой группе был снижен на 27,5%, во второй – на 40%, в третьей – на 48,5%.

Через полгода, жалобу на частые простудные заболевания во всех трех группах, пациенты наблюдали на 50% реже. Через 12 месяцев эта тенденция сохранилась, данный показатель оставался сниженным в первой группе на 45%, во второй - на 52,5%, а в третьей удалось закрепить результат – снижение на 50%.

Результаты анализа распределения пациентов в группах исследования по частоте обострений хронического тонзиллита в разные сроки наблюдения указаны в таблице 23.

Из таблицы 23 видно, что через 6 месяцев, пациенты прекратили фиксировать эпизоды обострения ХР в первой группе – на 57,5% реже, во второй – на 67,5%, а в третьей – на 77,5%. 1-2 раза в год обострения ХР случались реже на 37,5%, во второй – на 42,5%, в третьей – на 67,5%. Через 12 месяцев у пациентов первой группы отсутствовали обострения ХТ на 45% реже, во второй группе – на 67,5%, в третьей – на 77,5%. Частота обострений ХТ 1-2 раза в год была установлена на 25% меньше в первой группе ($p < 0,00001$), на 45% во второй и на 67,5% в третьей.

4.4.2. Динамика фарингоскопической картины пациентов в группах в срок наблюдения до 12 месяцев

Во всех группах лечения отмечалась выраженная положительная динамика фарингоскопической картины в период наблюдения 12 месяцев (таблица 24).

Таблица 24 - Частота встречаемости признака хронического тонзиллита в группах исследования в разные сроки контроля

Исследуемый признак		Частота встречаемости признака хронического тонзиллита в группах исследования в разные сроки контроля (n/%)											
		Группа I (n=40)				Группа II (n=40)				Группа III (n=40)			
		исх. P ₁	6 мес. P ₂	12 мес. P ₃	p	исх. P ₄	6 мес. P ₅	12 мес. P ₆	p	исх. P ₇	6 мес. P ₈	12 мес. P ₉	p
Гиперемия небных миндалин и небных дужек	0 баллов	0	18/45	21/52,5		0	24/60	29/72,5		0	28/70	35/87,5	
	1 балл	24/60	17/42,5	17/42,5	P ₂ – P ₁ , p=0,000003 P ₃ – P ₁ , p<0,0001	25/62,5	13/32,5	10/25	P ₅ – P ₄ , p<0,0001 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	24/60,0	11/27,5	4/10	P ₈ – P ₇ , p<0,0001 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
	2 балла	16/40	5/12,5	2/5	P ₂ – P ₁ , p<0,0001 P ₃ – P ₁ , p<0,0001	15/37,5	3/7,5	1/2,5	P ₅ – P ₄ , p<0,0001 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	16/40,0	1/2,5	1/2,5	P ₈ – P ₇ , p<0,0001 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
Отек небных дужек и небных миндалин	0 баллов	0	10/25	14/35		0	25/62,5	31/77,5		0	29/72,5	35/87,5	
	1 балл	25/62,5	25/62,5	23/57,5	P ₂ – P ₁ , p=0,000003 P ₃ – P ₁ , p<0,0001	23/57,5	12/30	8/20	P ₅ – P ₄ , p<0,0001 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	26/65	10/25	4/10	P ₈ – P ₇ , p<0,0001 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
	2 балла	15/37,5	5/15,5	3/7,5	P ₂ – P ₁ , p<0,0001 P ₃ – P ₁ , p<0,0001	17/42,5	3/7,5	1/2,5	P ₅ – P ₄ , p<0,0001 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	14/35	1/2,5	1/2,5	P ₈ – P ₇ , p<0,0001 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
Казеозные пробки	0 баллов	0	6/15	10/25	P ₂ – P ₁ , p<0,0001 P ₃ – P ₁ , p<0,0001	0	28/70	29/72,5	P ₅ – P ₄ , p<0,0001 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	0	29/72,5	32/80	P ₈ – P ₇ , p<0,0001 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
	1 балл	40/100	34/85	30/75	P ₂ – P ₁ , p=0,0277 P ₃ – P ₁ , p=0,005	40/100	12/30	11/27,5	P ₅ – P ₄ , p<0,0001 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	40/100	11/27,5	8/20	P ₈ – P ₇ , p<0,0001 P ₉ – P ₇ , p<0,0001

Из представленных в таблицы 24 данных видно, что после проведенного лечения, через 6 месяцев, гиперемия НМ и НД, оцененная в 2 балла встречалась реже в первой группе на 27,5%, во второй – на 30%, в третьей на 37,5%. Как 1 балл гиперемия установлена на 17,5% реже в первой, на 30% во второй и на 32,5% - в третьей группах. Через 12 месяцев нормальная окраска слизистой оболочки НМ и НД была на 52,5% чаще в первой группе, на 72,5 - во второй и на 87,5% - в третьей.

Умеренный отек небных миндалин и небных дужек (1 балл), через 6 месяцев в первой группе встречался на том же уровне, что до лечения, во второй группе – на 27,5% реже, в третьей – на 40%. Выраженный отек (2 балла) в первой группе выявлялся меньше на – 22%, во второй – на 35%, в третьей – на 32,5%. Через 12 месяцев наблюдения и два курса консервативной терапии, в первой группе пациентов, отек НМ и НД определялся, как 1 балл на 5 % реже и как 2 балла на 30%. Во второй группе снижение было на 37,5% и 40%, а в третьей – на 55% и 32,5% соответственно.

Оценка содержимого лакун НМ продемонстрировала, что через 6 месяцев в первой группе казеозные массы снова образовались у 85% пациентов, во второй у 30%, а в третьей у 27,5%. Через 12 месяцев, когда было проведено два полноценных курса комплексного лечения, казеозные массы определялись в первой группе на 25% реже исходных значений, во второй – на 72,5%, а в третьей на 80%.

Проанализировав все изменения во второй группе, было выявлено очевидное преимущество дополнения комплекса терапевтических процедур воздействием НИЛИ в красном и инфракрасном диапазонах.

В третьей группе исследования оправдались наши предположения о способности монооксида азота воздействовать на воспалительный очаг при ХТ, в том числе через слизистую оболочку, локально оказывая антисептический (антибактериальный, противовирусный и противопаразитарный), иммуностимулирующий эффекты. Наблюдалось существенное снижение жалоб, свойственных ХТ, у пациентов третьей группы. Нормализация

фарингоскопической картины в этой группе наблюдения наступала в более короткие сроки, в сравнении с двумя другими группами.

4.4.3. Динамика клеточного иммунитета у пациентов в группах в период наблюдения до 12 месяцев

Была проведена оценка уровней НВЛ в периферической крови через 6 месяцев от начала наблюдения, данные предоставлены на рисунке 16.

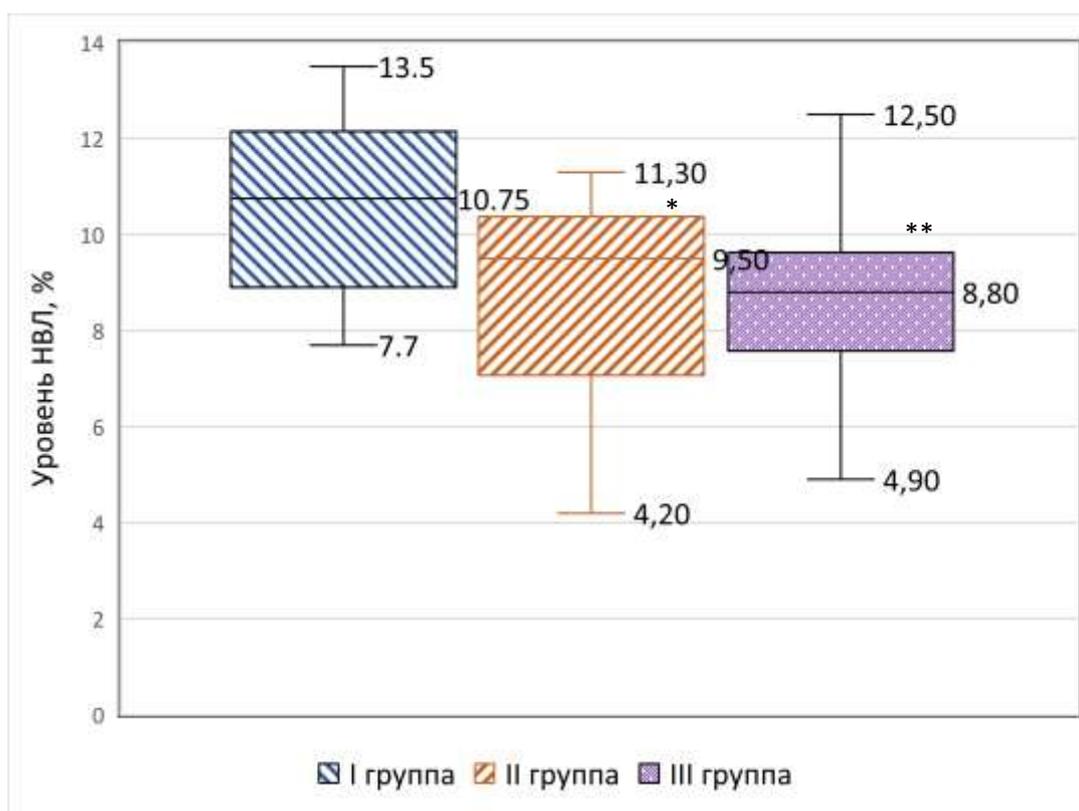


Рисунок 16 - Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови у пациентов в группах через 6 месяцев от начала наблюдения (%), *- $p=0,038$; **- $p=0,025$

В первой группе уровень НВЛ снизился на 17% и составлял 10,75[8,9;11,85] %, $p=0,028$; во второй – на 28% и был 9,5[7,425;10,325] %, $p=0,0005$; в третьей – на 33,3%, равнялся 8,80[7,725;9,275] %, $p=0,0009$.

После проведенного профилактического курса консервативной терапии, через 12 месяцев от начала наблюдений, мы вновь осуществили проверку этого параметра, чтобы оценить пролонгированный эффект от лечения (Рисунок 17).

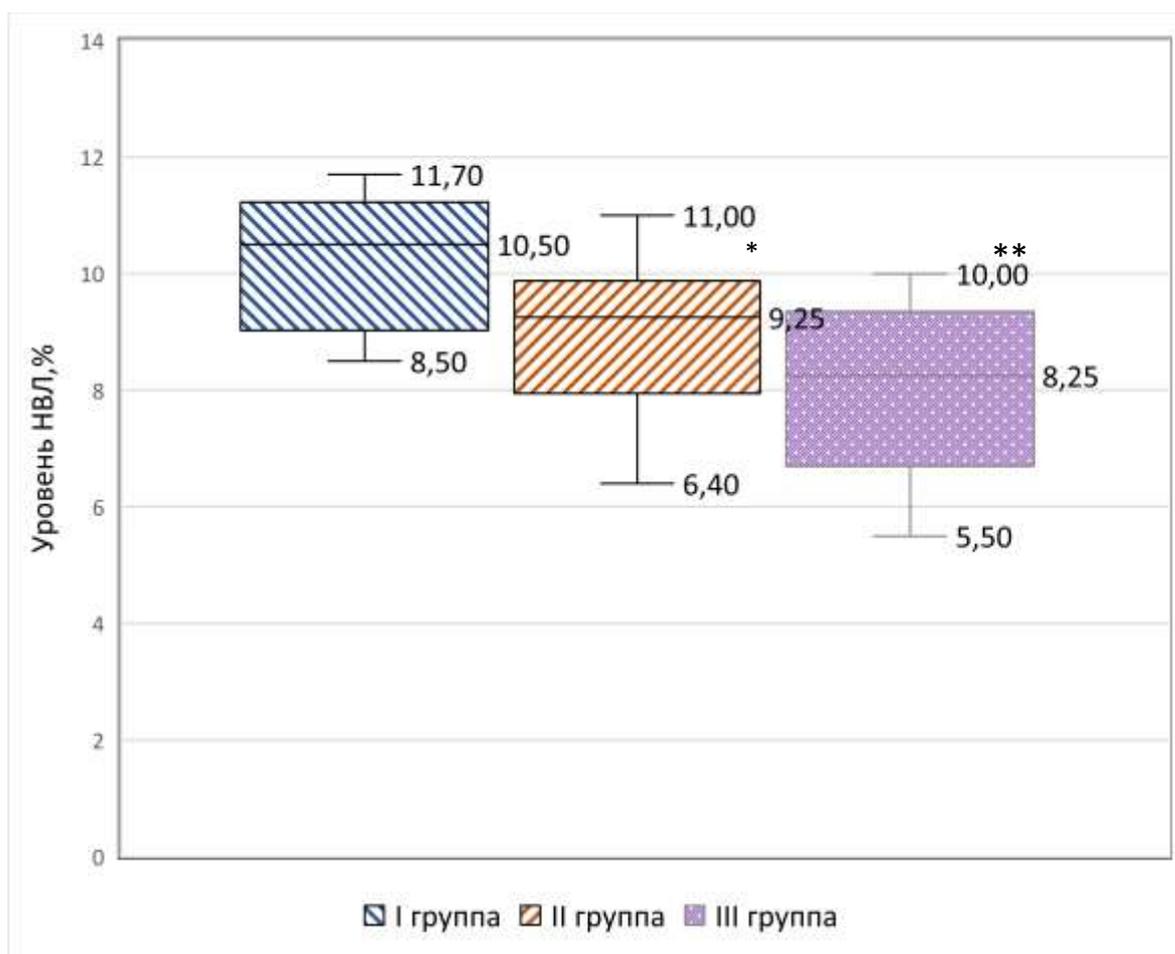


Рисунок 17 - Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови у пациентов в группах через 12 месяцев от начала наблюдения (%) *- $p=0,018$; **- $p=0,0003$

Через 12 месяцев от начала наблюдения, в первой группе уровень НВЛ в периферической крови сохранялся сниженным на 19% и ровнялся 10,5[9,075;11,075]%, $p=0,0096$; во второй – на 30%, был 9,25[8,05;9,825]%, $p=0,00094$; а в третьей группе был снижен на 37,5%, составлял 8,25[7,1;9,25]%, $p=0,00043$.

Мы провели анализ динамики уровней продуктов нетоза (ПН) в мазках с поверхности лакун НМ через полгода от начала наблюдения (Таблица 25).

Таблица 25 - Динамика уровней продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин у пациентов в группах, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения

Уровень продуктов нетоза	Распределение пациентов в группах исследования по уровню продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин в разные сроки контроля (n/%)												
	Группа I (n=40)				Группа II (n=40)				Группа III (n=40)				p
	исх. P ₁	6 мес P ₂	12 мес P ₃	p	исх. P ₄	6 мес P ₅	12 мес P ₆	p	исх. P ₇	6 мес P ₈	12 мес P ₉	p	
отсутствие	7/17,5	9/22,5	9/22,5		8/20,0	13/32,5	16/40,0		7/17,5	11/27,5	14/35,0		
низкий	13/32,5	13/32,5	15/37,5		11/27,5	12/30,0	17/42,5		12/30,0	18/45,0	24/60,0		
средний	10/25,0	10/25,0	12/30,0	p>0,05	12/30,0	12/30,0	5/12,5	P ₄₋₆ , p=0,002	11/27,5	9/22,5	1/2,5	P ₇₋₈ , p=0,002 P ₃₋₉ , p=0,000 P ₇₋₉ , p<0,0001 P ₆₋₉ , p=0,154	
высокий	10/25,0	8/20,0	4/10,0		9/22,5	3/7,5	2/5,0		10/25,0	2/5,0	1/2,5		

Из представленных данных видно, что через 6 месяцев наблюдения, в первой группе лечения, где проводилось комбинированное промывание лакун небных миндалин с введением 2% раствора хлорофиллипта, уровень ПН в средней и высокой концентрации снизился на 5%; во второй - на 15%, а в третьей группе – на 25% (p=0,002). Через 12 месяцев от начала наблюдения и спустя два курса комплексной терапии способом, выбранным для каждой группы, мы вновь провели оценку этого показателя: в первой группе средний и высокий уровень ПН снизился на 10%, во второй – на 35% (p=0,002), а в третьей на 47,5% (p<0,0001)

Проведя сравнительную оценку показателей между группами, установлено, что через 12 месяцев от начала наблюдения, снижение среднего и высокого

уровней продуктов нетоза в третьей группе было в 4,5 раза выше, чем в первой ($p=0,029$) и в 3 раза, чем во второй ($p=0,154$).

4.4.4. Динамика показателей лактоферрина, лизоцима и секреторного иммуноглобулина у пациентов в группах в период наблюдения 12 месяцев

Мы проанализировали изменения факторов врожденного иммунитета - уровня лактоферрина и лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ, ротовой жидкости и крови, спустя полгода от начала наблюдения. Результаты представлены в таблице 26 и таблице 27.

Из таблицы 26 видно, что в смывах с поверхности лакун НМ, через 6 месяцев, уровень лактоферрина в первой группе снизился на 5,7% ($p<0,00001$), во второй группе – на 5,4% ($p=0,00008$), в третьей – на 12,6% ($p<0,00001$). Этот показатель в ротовой жидкости вырос в первой группе на 3,5% ($p=0,0024$), во второй - вырос на 2,3% ($p=0,03778$), а в третьей - снизился на 17% ($p<0,00001$). В крови уровень лактоферрина в первой группе вырос на 15,5% ($p=0,00039$), во второй – снизился на 18,5% ($p=0,00034$), в третьей группе – вырос на 13,5% ($p=0,0007$).

Спустя 12 месяцев от начала наблюдения, уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ в первой группе снизился на 13,6% ($p<0,00001$), во второй – на 15,4% ($p<0,00001$), а в третьей – на 14,5% ($p<0,00001$). Во всех трех группах, уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ, спустя 12 месяцев и 2 курса комплексного лечения, достиг значений, полученных у здоровых добровольцев. В ротовой жидкости уровень лактоферрина через 12 месяцев наблюдения, снизился в первой группе на 5,2% ($p=0,00239$), во второй – на 5% ($p=0,00507$), в третьей – на 10,8% ($p<0,00001$). Уровень лактоферрина в крови, через год от начала наблюдения, в первой группе снизился на 14% ($p=0,00021$), во второй – на 26% ($p<0,00001$), а в третьей – на 19,6% ($p<0,00001$)

Таблица 26 - Динамика уровней лактоферрина у пациентов в группах исследования, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения

Исследуемая среда	Уровень лактоферрина (нг/мл) в группах исследования в сроки контроля Ме [LQ;UQ]											
	Группа I (n=40)			p	Группа II (n=40)			p	Группа III (n=40)			p
	исх. P ₁	6 мес P ₂	12 мес P ₃		исх. P ₄	6 мес P ₅	12 мес P ₆		исх. P ₇	6 мес P ₈	12 мес P ₉	
Смывы НМ	435,15 [426,12; 450,35]	410,31 [377,22; 420,32]	375,98 [360,62; 400,13]	P ₂ – P ₁ , p<0,0001 P ₃ – P ₁ , p<0,0001	420,30 [415,31; 430,38]	397,62 [370,51; 412,86]	355,66 [358,79; 381,41]	P ₅ – P ₄ , p<0,0001 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	421,93 [416,97; 431,39]	368,61 [356,84; 378,68]	360,79 [351,22; 375,74]	P ₈ – P ₇ , p<0,0001 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
Ротовая жидкость	422,89 [411,35; 441,96]	437,62 [426,12; 452,92]	400,95 [375,76; 414,36]	P ₂ – P ₁ , p=0,024 P ₃ – P ₁ , p=0,024	427,72 [416,34; 448,08]	437,67 [428,88; 452,91]	406,05 [395,26; 418,23]	P ₅ – P ₄ , p=0,038 P ₆ – P ₄ , p=0,005	448,63 [423,53; 465,84]	372,25 [350,58; 401,17]	400,05 [372,6; 406,23]	P ₈ – P ₇ , p<0,0001 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
Кровь	203,02 [179,05; 216,16]	234,42 [204,46; 260,28]	174,31 [151,85; 194,49]	P ₂ – P ₁ , p<0,0004 P ₃ – P ₁ , p=0,0002	256,90 [220,89; 270,56]	209,45 [205,04; 235,08]	190,23 [170,39; 200,15]	P ₅ – P ₄ , p<0,0001 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	234,78 [210,49; 258,22]	266,37 [239,65; 307,66]	188,67 [164,41; 200,15]	P ₈ – P ₇ , p=0,0007 P ₉ – P ₇ , p<0,0001

Таблица 27 - Динамика уровней лизоцима у пациентов в группах исследования, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения

Исследуемая среда	Уровень лизоцима (нг/мл) в группах исследования в сроки контроля Ме [LQ;UQ]											
	Группа I (n=40)			p	Группа II (n=40)			p	Группа III (n=40)			p
	исх. P ₁	6 мес P ₂	12 мес P ₃		исх. P ₄	6 мес P ₅	12 мес P ₆		исх. P ₇	6 мес P ₈	12 мес P ₉	
Смывы НМ	205,00 [202,33; 215,48]	208,31 [201,66; 222,14]	256,61 [238,56; 285,46]	P ₂ – P ₁ , p=0,601 P ₃ – P ₁ , p<0,0001	226,67 [215,65; 260,19]	230,20 [216,54; 242,19]	279,47 [253,43; 285,79]	P ₅ – P ₄ , p<0,470 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	226,67 [215,53; 259,07]	255,98 [247,05; 280,15]	281,21 [270,19; 296,67]	P ₈ – P ₇ , p<0,031 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
Ротовая жидкость	205,00 [190,91; 216,25]	212,36 [200,42; 221,94]	258,92 [242,87; 282,48]	P ₂ – P ₁ , p=0,099 P ₃ – P ₁ , p<0,0001	224,51 [215,65; 260,19]	230,15 [215,49; 240,54]	301,08 [287,77; 340,06]	P ₅ – P ₄ , p=0,814 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	217,94 [206,23; 240,15]	228,92 [214,39; 240,15]	305,15 [299,34;3 26,89]	P ₈ – P ₇ , p=0,468 P ₉ – P ₇ , p<0,0001
Кровь	233,21 [217,94; 239,62]	238,68 [227,29; 249,99]	245,59 [235,38; 250,06]	P ₂ – P ₁ , p=0,067 P ₃ – P ₁ , p=0,014	200,48 [170,57; 218,4]	215,13 [207,32; 230,12]	251,01 [246,65; 262,32]	P ₅ – P ₄ , p=0,003 P ₆ – P ₄ , p<0,0001	193,95 [180,18; 215,79]	211,72 [202,28; 218,34]	249,67 [243,72; 261,74]	P ₈ – P ₇ , p=0,019 P ₉ – P ₇ , p<0,0001

Как видно из таблицы 27, уровень лизоцима в смывах с НМ возросло в первой группе на 1,6% ($p=0,610$), во второй – на 1,6% ($p=0,468$), в третьей – на 12,9% ($p=0,03111$). В ротовой жидкости этот показатель увеличился в первой группе на 3,6% ($p=0,09974$), во второй – на 2,5% ($p=0,814$), а в третьей – на 5% ($p=0,46841$). В крови пациентов, спустя 6 месяцев от начала наблюдения, уровень лизоцима повысился в первой группе - на 2,3% ($p=0,06768$), во второй – на 7,3% ($p=0,00316$), в третьей – на 9,2% ($p=0,0197$).

Спустя 12 месяцев от начала наблюдения, уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ в первой группе повысился на 25% ($p<0,00001$), во второй группе вырос на 23% ($p<0,00001$), а в третьей группе вырос на 24% ($p<0,00001$). В ротовой жидкости уровень лизоцима, через 12 месяцев от начала наблюдения, у пациентов первой группы вырос на 26% ($p<0,00001$), второй на 34% ($p<0,00001$), а третьей - на 40% ($p<0,00001$).

Этот же показатель в крови, через год от начала наблюдений, вырос в первой группе на 5,3% ($p=0,0143$), во второй - на 25% ($p<0,00001$), а в третьей – на 28,7% ($p<0,00001$).

Проводилась оценка динамики показателей секреторного IgA у пациентов в группах исследования, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения (Табл.28).

Таблица 28 - Динамика уровней секреторного IgA у пациентов в группах исследования, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения

Исследуемая среда	Уровень секреторного IgA (мкг/мл) в группах исследования в сроки контроля Ме [LQ;UQ]											
	Группа I (n=40)			p	Группа II (n=40)			p	Группа III (n=40)			p
	исх. P ₁	6 мес P ₂	12 мес P ₃		исх. P ₄	6 мес P ₅	12 мес P ₆		исх. P ₇	6 мес P ₈	12 мес P ₉	
Смывы НМ	6,57 [6,15; 7,39]	6,34 [5,3; 7,71]	5,68 [4,78; 7,36]	P ₂ – P ₁ , p=0,0018 P ₃ – P ₁ , p=0,170	7,61 [6,93; 9,08]	6,03 [5,79; 6,96]	4,91 [4,06; 7,02]	P ₅ – P ₄ , p=0,0001 P ₆ – P ₄ , p=0,0005	6,1 [4,55; 7,27]	4,72 [4,04; 6,24]	4,35 [4,05; 5,29]	P ₈ – P ₇ , p=0,006 P ₉ – P ₇ , p=0,031
Ротовая жидкость	14,96 [13,34; 16,17]	14,06 [13,16; 15,75]	13,71 [11,68; 14,76]	P ₂ – P ₁ , p=0,798 P ₃ – P ₁ , p=0,038	13,26 [12,22; 14,55]	12,89 [10,94; 14,45]	12,55 [10,94; 13,86]	P ₅ – P ₄ , p=0,337 P ₆ – P ₄ , p=0,078	13,28 [11,22; 15,29]	12,70 [10,85; 14,23]	12,73 [11,26; 14,67]	P ₈ – P ₇ , p=0,557 P ₉ – P ₇ , p=0,739

Проанализировав изменения уровней sIgA, мы заключили, что спустя 6 месяцев наблюдения, в смывах с поверхности лакун НМ, он снизился в первой группе на 3,5%, во второй - на 20,7%, а в третьей - на 22,6%. Через год уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ был снижен в первой группе на 13,5%, во второй - на 35,5%, в третьей - на 28,7%. В ротовой жидкости этот показатель через полгода в первой группе снизился на 6%, во второй - на 2,8%, а в третьей на 4,4%. Через 12 месяцев в первой группе он сохранил тенденцию к снижению – был меньше на 8,4%, во второй был снижен на 5,4%, а в третьей - на 4,1%.

4.5. Клинические примеры

Клинический пример 1

Больная М., 25 лет, обратилась в клинику к врачу-оториноларингологу в декабре 2021 года с жалобами на дискомфорт в горле, неприятный запах изо рта, отхождение пробок из лакун НМ, слабость, повышенную утомляемость, частые простудные заболевания. В анамнезе ангины 1 раз в год. Ранее у врача-оториноларинголога не наблюдалась, профилактическое лечение не получала. Проходила симптоматическую и антибактериальную терапию во время ангин и при обострении боли в горле. Последний прием антибактериальных препаратов - 3 месяца назад.

При осмотре: при передней риноскопии и отоскопии патологии на момент осмотра не выявлено; при мезофарингоскопии: гиперемия НД и задней стенки глотки -1 балл, НМ 1-2 степени гипертрофии, НД и НМ отечны – 1 балл, в лакунах обилие казеозных масс, лакуны НМ имеют рубцовые изменения. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены (до 1 см, безболезненны при пальпации, подвижные).

По результатам жалоб, анамнеза и осмотра поставлен диагноз: Хронический тонзиллит, простая форма. (J35.0)

Произведено комплексное обследование:

- 1) бактериологический посев с поверхности НМ: *S. aureus* 10^*4 ; *S. gr. viridans* 10^*6 ;
- 2) соскоб с поверхности НМ на ПЦР вирусов: герпеса 1,2 типов – отрицательно, герпеса 6 типа - отрицательно, цитомегаловируса - отрицательно, вируса Эпштейна-Барр- отрицательно;
- 3) анализ крови на ревмопробы: АСЛО 137 МЕ/мл (норма 0-200 МЕ/мл), СРБ - 2 мг/л (норма 0-8,0 мг/л), РФ – 9,2 УЕ/мл (норма 0-25 УЕ/мл)
- 4) иммунограмма:

Показатель	Значение	Норма
$CD3^+CD19^-$ %	72	61-85
$CD3^+CD19^-$ $10^*9/л$	1,373	0,946-2,079
$CD3^+CD4^+$ %	39	35-55
$CD3^+CD4^+$ $10^*9/л$	0,744	0,576-1,336
$CD3^+CD8^+$ %	29	19-35
$CD3^+CD8^+$ $10^*9/л$	0,553	0,372-0,974
ИРИ	1,345	1,500-2,600
$CD3^-CD19^+$ %	12	7,0-17,0
$CD3^-CD19^+$ $10^*9/л$	0,229	0,111-0,376
$CD3^+HLA-DR^+$ %	2	0,5-6,0
$CD3^+HLA-DR^+$ $10^*9/л$	0,038	0,007-0,165
$HLA-DR^+$ %	13	6,0-20,0
$HLA-DR^+$ $10^*9/л$	0,248	0,150-0,500
$CD3^-CD16^+CD56^+$ %	14	8,0-18,0
$CD3^-CD16^+CD56^+$ $10^*9/л$	0,267	0,123-0,369
$CD3^+CD56^+$ %	4	0,5-6,0
$CD3^+CD56^+$ $10^*9/л$	0,076	0,007-0,165

- 5) общий анализ мочи: относительная плотность – 1,025; рН мочи 6,0; белок – отрицательно;
- 6) клинический анализ крови: лейкоциты $6,3 \times 10^9/л$ (норма 4,0-9,0); нейтрофилы 63 % (норма 42-72), лимфоциты 26 % (норма 19-37), СОЭ 5мм/час (норма 2-15)
- 7) Уровень НВЛ в мазках цельной крови составил 11%

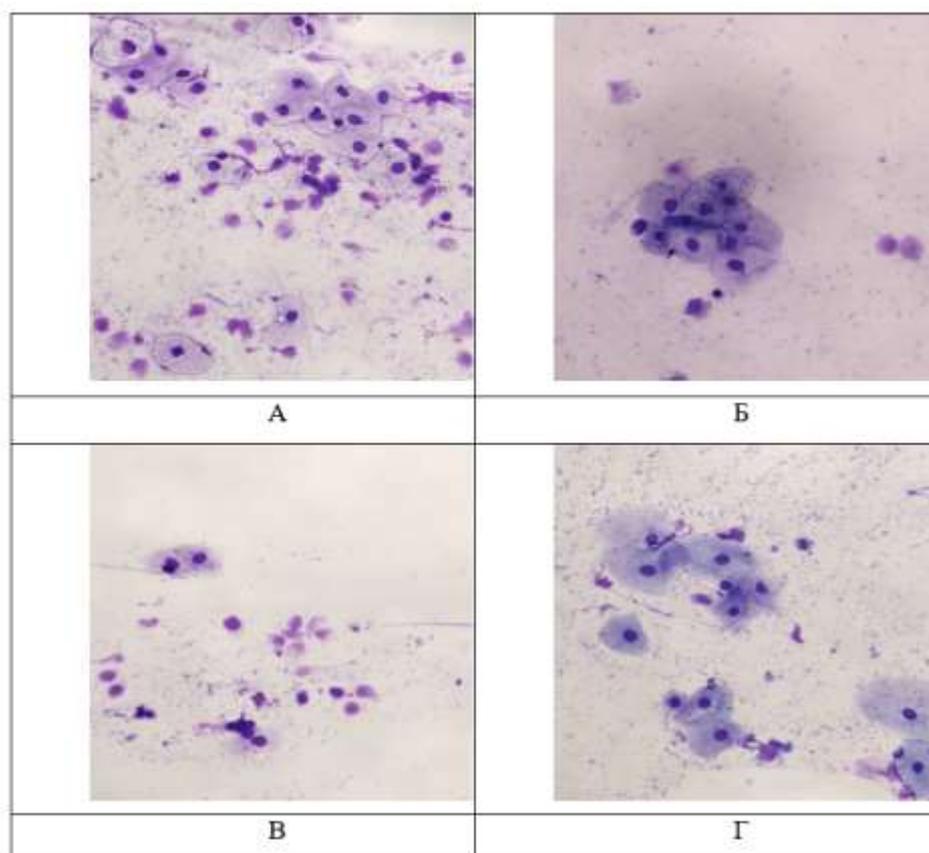


Рис 18 - Нативные и нетоксически трансформированные нейтрофилы в мазке с поверхности лакун небных миндалин до лечения (А) и через 1 месяц после лечения (Б), через 6 месяцев от начала наблюдения (В), через 12 месяцев от начала наблюдения (Г) у больной хроническим тонзиллитом простой формы.

Окрашивание по Романовскому-Гимзе. Увеличение x500.

- 8) *Уровень ПН был определен как высокий (>15 структур в поле зрения) (Рисунок 18А).*
- 9) *Уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ составил 419,03 нг/мл (норма 321,21; 405,35), в ротовой жидкости 428,46 нг/мл (норма 329,37;407,79), в крови 235,13 нг/мл (норма 237,70 – 323,39).*
- 10) *Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ составил 220,29 нг/мл (норма 396,54;463,55), в ротовой жидкости 227,37 нг/мл (норма 401,63;450,38), в крови 193,26 нг/мл (норма 198,34;257,31).*
- 11) *Уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ составил 7,03 мкг/мл (норма 2,91;4,61), в ротовой жидкости 13,03 мкг/мл (норма 10;14,32).*

Рандомно, методом конвертов, пациентка была определена в третью группу лечения. Спустя месяц, после терапии выбранным способом, больная не предъявляла жалобы на дискомфорт в горле, исчез неприятный запах изо рта, слабость, больная не отмечала эпизодов ОРЗ, ангин.

Результат клинико-лабораторного обследования:

1. Фарингоскопическая картина: гиперемия небных дужек и небных миндалин и задней стенки глотки -0 баллов, небные миндалины I степени гипертрофии, небные дужки и небные миндалины отечны – 1 балл, в лакунах небных миндалин казеозные массы отсутствуют. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены (до 1 см, безболезненны при пальпации, подвижные).
2. Уровень НВЛ в мазках цельной крови составил 8,1%
3. Уровень продуктов нетоза - низкий (до 5 структур в поле зрения) (Рисунок 18Б).
4. Уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ составил 400,64 нг/мл (норма 321,21; 405,35), в ротовой жидкости 410,25 нг/мл (норма 329,37; 407,79), в крови 245,81 нг/мл (норма 237,70 – 323,39).
5. Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ составил 405,71 нг/мл (норма 396,54; 463,55), в ротовой жидкости 412,86 нг/мл (норма 401,63; 450,38), в крови 200,44 нг/мл (норма 198,34; 257,31).
6. Уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ составил 5,11 мкг/мл (норма 2,91; 4,61), в ротовой жидкости 12,07 мкг/мл (норма 10; 14,32).

Спустя 6 месяцев от начала наблюдения, больная М. вновь предъявляла жалобы на дискомфорт в горле периодического характера, однократно перенесенное ОРЗ. Однако, она более не отмечала неприятный запах изо рта, слабость, не было ангин.

Результат клинико-лабораторного обследования:

1. Фарингоскопическая картина: гиперемия НД, НМ и задней стенки глотки -1 баллов, НМ I степени гипертрофии, НД и НМ отечны – 1 балл, в лакунах НМ казеозные массы единичные. Подчелюстные

лимфатические узлы не увеличены (до 1 см, безболезненны при пальпации, подвижные).

2. Уровень НВЛ в мазках цельной крови составил 10,2%
3. Уровень ПН был средний (6-15 структур в поле зрения) (Рисунок 18В).
4. Уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ составил 412,17 нг/мл (норма 321,21; 405,35), в ротовой жидкости 415,79 нг/мл (норма 329,37; 407,79), в крови 270,31 нг/мл (норма 237,70 – 323,39).
5. Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ составил 397,02 нг/мл (норма 396,54; 463,55), в ротовой жидкости 400,91 нг/мл (норма 401,63; 450,38), в крови 214,65 нг/мл (норма 198,34; 257,31).
6. Уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ составил 5,70 мкг/мл (норма 2,91; 4,61), в ротовой жидкости 13,64 мкг/мл (норма 10; 14,32).

После обследования, пациенту было проведено повторное профилактическое лечение выбранным способом.

Через 12 месяцев от начала наблюдения и спустя два курса комплексного лечения ХТ, мы вновь оценили жалобы, фарингоскопическую картину, уровень НВЛ, ПН, лактоферрина, лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ, в ротовой жидкости и крови, секреторного IgA в смывах с поверхности лакун НМ и ротовой жидкости.

Пациентка не отмечала жалобы на боль в горле, слабость, утомляемость, неприятный запах изо рта, не отмечала ангины. За год наблюдения, больная перенесла однократно ОРЗ.

Результат клинико-лабораторного обследования:

1. Фарингоскопическая картина: гиперемия НД, НМ и задней стенки глотки -0 баллов, НМ 1 степени гипертрофии, НД и НМ отечны -0 баллов, в лакунах НМ казеозные массы единичные. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены (до 1 см, безболезненны при пальпации, подвижные).
2. Уровень НВЛ в мазках цельной крови составил 7,9%
3. Уровень ПН был низкий (2-5 структур в поле зрения) (Рисунок 18Г).

4. Уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ составил 394,72,17 нг/мл (норма 321,21; 405,35), в ротовой жидкости 378,12 нг/мл (норма 329,37; 407,79), в крови 268,14 нг/мл (норма 237,70 – 323,39).
5. Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ составил 430,85 нг/мл (норма 396,54; 463,55), в ротовой жидкости 430,20 нг/мл (норма 401,63; 450,38), в крови 237,10 нг/мл (норма 198,34; 257,31).
6. Уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ составил 4,65 мкг/мл (норма 2,91; 4,61), в ротовой жидкости 13,33 мкг/мл (норма 10; 14,32).

Клинический пример 2.

Больной А., 42 года. Обратился в клинику к врачу-оториноларингологу в январе 2022 года с жалобами на дискомфорт в горле, неприятный запах изо рта, отхождение пробок из лакун НМ, слабость, повышенную утомляемость, субфебрилитет, ангины 3-4 раза в год, частые простудные заболевания. В анамнезе однократно перенесенный левосторонний паратонзиллярный абсцесс. Наблюдался у врача-оториноларинголога эпизодически, профилактическое лечение не получал. Проходил симптоматическую и антибактериальную терапию во время ангин и при обострении боли в горле. Последний прием антибактериальных препаратов - 4 месяца назад.

При осмотре: при передней риноскопии и отоскопии патологии на момент осмотра не выявлено; при мезофарингоскопии: гиперемия НД и задней стенки глотки -2 балла, НМ 1-2 степени гипертрофии, НД и НМ отечны – 2 балла, в лакунах обилие казеозных масс, лакуны НМ имеют рубцовые изменения. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены, болезненные при пальпации (до 1 см, безболезненны при пальпации, подвижные).

По результатам жалоб, анамнеза и осмотра поставлен диагноз: Хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма II.(J35.0)

Произведено комплексное обследование:

- 1) бактериологический посев с поверхности НМ: *S. aureus* 10*6; *S. gr. viridans* 10*4; *K.pneumonia* 10*3;

- 2) соскоб с поверхности НМ на ПЦР вирусов: герпеса 1,2 типов – отрицательно, герпеса 6 типа - отрицательно, цитомегаловируса - отрицательно, вируса Эпштейна-Барр- отрицательно;
- 3) анализ крови на ревмопробы: АСЛО 198 МЕ/мл (норма 0-200 МЕ/мл), СРБ - 4 мг/л (норма 0-8,0 мг/л), РФ – 19 УЕ/мл (норма 0-25 УЕ/мл)
- 4) иммунограмма:

Показатель	Значение	Норма
CD3 ⁺ CD19 ⁻ %	62	61-85
CD3 ⁺ CD19 ⁻ 10 ⁹ /л	2,182	0,946-2,079
CD3 ⁺ CD4 ⁺ %	33	35-55
CD3 ⁺ CD4 ⁺ 10 ⁹ /л	1,161	0,576-1,336
CD3 ⁺ CD8 ⁺ %	27	19-35
CD3 ⁺ CD8 ⁺ 10 ⁹ /л	0,95	0,372-0,974
ИРИ	1,222	1,500-2,600
CD3 ⁻ CD19 ⁺ %	6	7,0-17,0
CD3 ⁻ CD19 ⁺ 10 ⁹ /л	0,211	0,111-0,376
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ %	3	0,5-6,0
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ 10 ⁹ /л	1,106	0,007-0,165
HLA-DR ⁺ %	7	6,0-20,0
HLA-DR ⁺ 10 ⁹ /л	0,246	0,150-0,500
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ %	30	8,0-18,0
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ 10 ⁹ /л	1,056	0,123-0,369
CD3 ⁺ CD56 ⁺ %	13	0,5-6,0
CD3 ⁺ CD56 ⁺ 10 ⁹ /л	0,457	0,007-0,165

- 5) общий анализ мочи: относительная плотность – 1,021; рН мочи 6,0; белок – отрицательно;
- 6) клинический анализ крови: лейкоциты 7,4 x 10⁹/л (норма 4,0-9,0); нейтрофилы 70 % (норма 42-72), лимфоциты 22 % (норма 19-37), СОЭ 8 мм/час (норма 2-10)
- 7) Уровень НВЛ в мазках цельной крови составил 13,4%

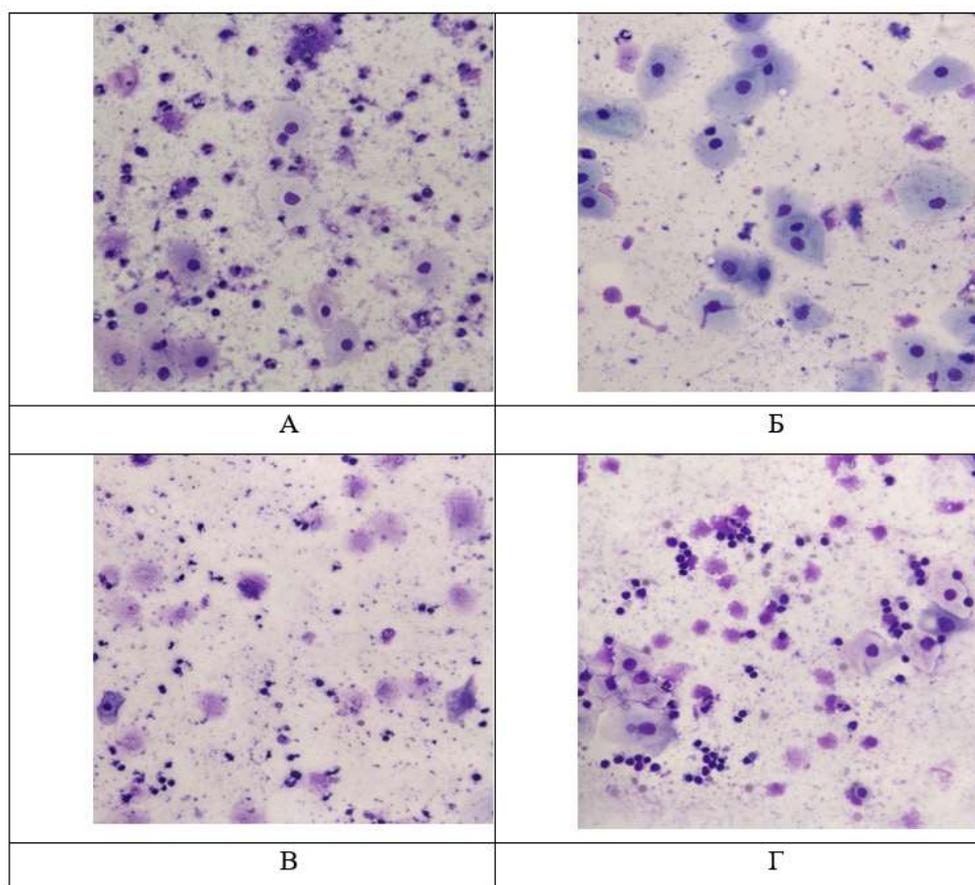


Рис 19 -. Нативные и нетотически трансформированные нейтрофилы в мазке с поверхности лакун небных миндалин до лечения (А) и через 1 месяц после лечения (Б), через 6 месяцев от начала наблюдения (В), через 12 месяцев от начала наблюдения (Г) у больной хроническим тонзиллитом простой формы.

Окрашивание по Романовскому-Гимзе. Увеличение x500.

- 8) *Уровень ПН был определен как высокий (>15 структур в поле зрения) (Рисунок 19А).*
- 9) *Уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ составил 430,27 нг/мл (норма 321,21; 405,35), в ротовой жидкости 445,93 нг/мл (норма 329,37;407,79), в крови 220,17 нг/мл (норма 237,70 – 323,39).*
- 10) *Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ составил 216,53 нг/мл (норма 396,54;463,55), в ротовой жидкости 210,49 нг/мл (норма 401,63;450,38), в крови 205,26 нг/мл (норма 198,34;257,31).*

11) Уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ составил 7,26 мкг/мл (норма 2,91;4,61), в ротовой жидкости 15,29 мкг/мл (норма 10;14,32).

Пациенту было предложено хирургическое лечение – двусторонняя тонзиллэктомия, однако он категорически отказался от операции и принял участие в исследовании.

Рандомно, методом конвертов, пациент была определен во вторую группу лечения. Спустя месяц, после терапии выбранным способом, он не предъявляла жалобы на дискомфорт в горле, исчез неприятный запах изо рта, слабость, больной не отмечал эпизодов ОРЗ, ангин, нормализовалась температура тела.

Фарингоскопическая картина: гиперемия НД, НМ и задней стенки глотки - 1 баллов, НМ 1 степени гипертрофии, НД и НМ отечны – 1 балл, в лакунах НМ единичные казеозные массы. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены (до 1 см, безболезненны при пальпации, подвижные).

- 1) Уровень НВЛ в мазках цельной крови составил 11,7%
- 2) Уровень ПН был низкий (до 5 структур в поле зрения) (Рисунок 19Б)
- 3) Уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ составил 400,64 нг/мл (норма 321,21; 405,35), в ротовой жидкости 410,25 нг/мл (норма 329,37;407,79), в крови 245,81 нг/мл (норма 237,70 – 323,39).
- 4) Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ составил 253,25 нг/мл (норма 396,54;463,55), в ротовой жидкости 209,41 нг/мл (норма 401,63;450,38), в крови 212,45 нг/мл (норма 198,34;257,31).
- 5) Уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ составил 6,87 мкг/мл (норма 2,91;4,61), в ротовой жидкости 14,11 мкг/мл (норма 10;14,32).

Спустя 6 месяцев от начала наблюдения, больной М. вновь предъявлял жалобы на дискомфорт в горле периодического характера, дважды перенес ОРЗ, однократно ангину, вновь отмечал субфебрилитет, неприятный запах изо рта.

Фарингоскопическая картина: гиперемия НД, НМ и задней стенки глотки - 2 балла, НМ 1-2 степени гипертрофии, НД и НМ отечны – 2 балла, в лакунах НМ казеозные массы. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены (до 1 см, безболезненны при пальпации, подвижные).

- 1) Уровень НВЛ в мазках цельной крови составил 11,3%
- 2) Уровень ПН был средний (>15 структур в поле зрения) (Рисунок 19В).
- 3) Уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ составил 432,32 нг/мл (норма 321,21; 405,35), в ротовой жидкости 475,23 нг/мл (норма 329,37;407,79), в крови 247,73 нг/мл (норма 237,70 – 323,39).
- 4) Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ составил 208,16 нг/мл (норма 396,54;463,55), в ротовой жидкости 218,84 нг/мл (норма 401,63;450,38), в крови 196,38 нг/мл (норма 198,34;257,31).
- 5) Уровень секреторного IgA в смывах с поверхности лакун НМ составил 8,85 мкг/мл (норма 2,91;4,61), в ротовой жидкости 18,84 мкг/мл (норма 10;14,32).

После обследования, пациенту было проведено повторное профилактическое лечение выбранным способом.

Через 12 месяцев от начала наблюдения и спустя два курса комплексного лечения ХТ, мы вновь оценили жалобы, фарингоскопическую картину, уровень НВЛ, ПН, лактоферрина, лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ, в ротовой жидкости и крови, секреторного IgA в смывах с поверхности лакун НМ и ротовой жидкости.

Пациент перенес 2 ангины, дважды ОРЗ, по-прежнему отмечал жалобы на боль в горле периодического характера, неприятный запах изо рта. Однако пропал субфебрилитет, слабость, снизилась утомляемость.

Фарингоскопическая картина: гиперемия НД, НМ и задней стенки глотки - 1 балл, НМ 1 степени гипертрофии, НД и НМ отечны –1 балл, в лакунах НМ казеозные массы единичные. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены (до 1 см, безболезненны при пальпации, подвижные).

- 1) Уровень НВЛ в мазках цельной крови составил 11,3%
- 2) Уровень ПН был высокий (>15 структур в поле зрения) (Рисунок 19Г).
- 3) Уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ составил 432,32 нг/мл (норма 321,21; 405,35), в ротовой жидкости 470,23 нг/мл (норма 329,37;407,79), в крови 215,75 нг/мл (норма 237,70 – 323,39).

- 4) Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ составил 207,56 нг/мл (норма 396,54;463,55), в ротовой жидкости 209,78 нг/мл (норма 401,63;450,38), в крови 183,33 нг/мл (норма 198,34;257,31).
- 5) Уровень секреторного IgA в смывах с поверхности лакун НМ составил 11,25 мкг/мл (норма 2,91;4,61), в ротовой жидкости 16,65 мкг/мл (норма 10;14,32).

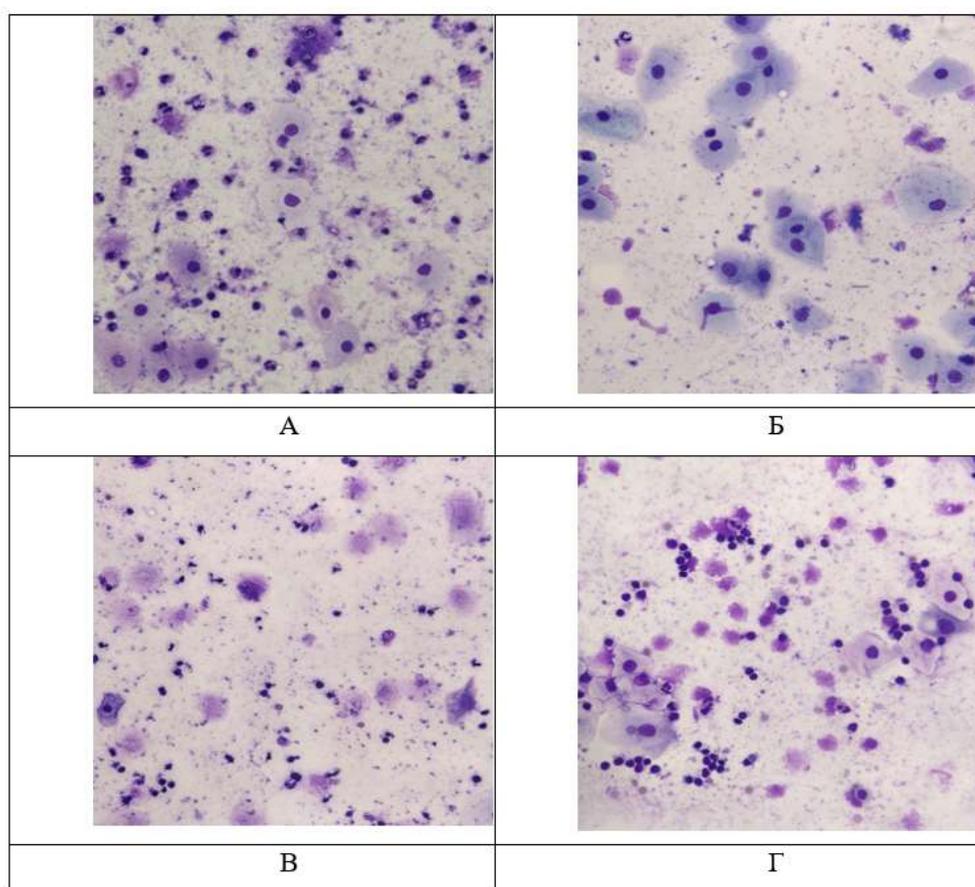


Рис 19 -. Нативные и нетипически трансформированные нейтрофилы в мазке с поверхности лакун небных миндалин до лечения (А) и через 1 месяц после лечения (Б), через 6 месяцев от начала наблюдения (В), через 12 месяцев от начала наблюдения (Г) у больной хроническим тонзиллитом простой формы. Окрашивание по Романовскому-Гимзе. Увеличение x500.

Учитывая отрицательную клиническую картину, отсутствие эффекта от двух курсов проводимой терапии, пациенту вновь было настоятельно

рекомендовано хирургическое лечение – двусторонняя тонзиллэктомия. Он был госпитализирован в стационар по месту жительства, где была выполнена операция.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что при планировании исследовательской работы по данной теме мы придерживались органосохраняющей позиции. В связи с этим мы разрабатывали такие методы лечения для каждой группы, которые обеспечивали всем пациентам современную и высококачественную терапию, предотвращающую распространение воспаления за пределы органа.

Иммунная функция НМ заключается в рецепции антигенного материала из лакун для выработки гуморальных факторов защиты слизистой оболочки глотки и формирования клеток памяти для системного иммунного ответа. Для нормального выполнения этой функции лакуны НМ должны хорошо дренироваться. При ХТ, из-за отека и рубцовых изменений в НМ, эвакуация содержимого из лакун нарушается, что снижает иммунную активность НМ и способствует ухудшению воспалительного процесса. Поэтому лечение ХТ обязательно включает промывание лакун НМ.

Среди методов промывания - вакуумно-аппаратная ирригационная терапия показала свои преимущества по сравнению с промыванием лакун НМ методом Белоголового с использованием канюли Гартмана, так как она обеспечивает более полное очищение глубоких отделов лакун НМ. Однако при выраженных рубцовых изменениях не все лакуны удавалось очистить этим методом. Поэтому, для повышения эффективности лечения, мы дополнили вакуумное промывание санацией вручную. В данной процедуре важным моментом было очищение лакун НМ, для чего использовался раствор NaCl 0,9%, который не раздражал слизистую оболочку и был безопасен в случае его проглатывания пациентом во время процедуры. Для достижения антисептического и противовоспалительного эффекта следующим этапом терапии стало интралакунарное введение 2% масляного раствора Хлорофиллипта в объеме 1 мл. Эта форма препарата

позволяла ему задерживаться в просвете лакун НМ и оказывать пролонгированное действие.

Перечисленные манипуляции представляли собой комплексный и многоплановый подход, который показал свою эффективность в первой группе наблюдения. Она выразилось в положительной динамике со стороны жалоб, фарингоскопической картины и клеточного иммунитета: снижение уровня НВЛ в периферической крови на 24%, показателей ПН в мазках с поверхности лакун НМ среднего и высокого уровней ПН на 10%. Гуморальный иммунитет в первой группе менялся не выражено, однако была намечена тенденция к нормализации показателей.

Лечение второй группы включало использование низкоинтенсивного лазерного излучения, что отличало его от других методов. Среди физиотерапевтических подходов к воздействию на НМ, НИЛИ зарекомендовало себя с положительной стороны. Его эффект заключался в стимуляции защитных сил организма и коррективке иммунного дисбаланса у пациентов с ХТ, что достигалось за счет снижения сенсibilизации, стимуляции митоза клеток, нормализации кровообращения и ускорения восстановления эпителия лакун НМ. Полученные результаты подтверждают выводы авторов, что НИЛИ повышает эффективность лечения и снижает риски перехода ХТ в декомпенсированную форму и развития метатонзиллярных осложнений. После анализа всех изменений во второй группе было установлено, что добавление НИЛИ в красный и инфракрасном диапазонах в комплекс терапевтических процедур оказывает явное преимущество.

Идея применения NO-терапии при ХТ основывалась на способности этой молекулы газа проникать в глубину тканей организма, включая слизистую оболочку, и оказывать локальное антисептическое (антибактериальное, противовирусное и противопаразитарное), иммуностимулирующее воздействие, а также улучшать микроциркуляцию тканей. Известно, что при хроническом воспалении в НМ происходит преобразование эпителия лакун: он истончается, изъязвляется и некротизируется. Это нарушает барьерную функцию эпителия, что

способствует углублению патологического процесса и вызывает разрастание соединительной ткани в подэпителиальном слое, а также воспаление в паренхиме с абсцедированием фолликулов. Исходя из этого, было выдвинуто предположение, что монооксид азота сможет добраться вглубь паренхимы ткани и везде на своем пути оказать терапевтический эффект. Наши ожидания оправдались. У пациентов третьей группы было отмечено значительное снижение жалоб, характерных при ХТ. Нормализация фарингоскопической картины в этой группе происходила быстрее, чем в двух других.

С точки зрения патогенеза заболевания, выраженные динамические показатели врожденного и адаптивного иммунитета можно объяснить следующими эффектами монооксида азота:

- ✓ его антисептический эффект воздействовал на микроорганизмы, блокируя воспаление и распространение инфекции;

- ✓ он способствовал восстановлению эпителий лакун НМ и работу индуктивных сайтов, позволяя реализовываться врожденному и адаптивному иммунитету;

- ✓ улучшение микроциркуляции способствовало очищению ткани НМ от продуктов некроза и снижению риска развития окклюзии мелких сосудов и протоков, а также развитию аутоиммунных реакций в следствии накопления НВЛ в крови и самих НМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический тонзиллит (ХТ) является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний ЛОР-органов в амбулаторной практике врача-оториноларинголога [30,49,64,150].

Наиболее изученным фактором этиопатогенеза ХТ является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) [100,109,133,135,142,151]. Но не только БГСА представляет угрозу. Все чаще в качестве источника воспаления выступает условно-патогенная микрофлора [36,124,179].

Формирование хронического очага местного воспаления, изнуряющее рецидивирующее течение, высокий риск развития метатонзиллярных осложнений, приводящих к снижению социальной активности, а, нередко, и к инвалидизации пациентов, диктуют настоятельную необходимость решения вопроса выбора наиболее эффективного и адекватного лечения заболевания [63,103,163].

В качестве радикального метода большинство специалистов рассматривают двустороннюю тонзиллэктомию [65,86,124]. Однако при принятии решения об оперативном вмешательстве необходимо тщательно соизмерять потенциальный эффект и возможные риски, связанные с угрозой кровотечений, рубцовыми изменениями, болевыми ощущениями, дискомфортом и даже развитием депрессивных состояний [6,130].

Важная роль небных миндалин (НМ) в реализации обучающей, информационной и регуляторной функций иммунокомпетентных структур мукоnazальной системы определяет актуальность совершенствования консервативных методов лечения ХТ и поиска информативных биомаркеров, способных помочь в выборе лечебной тактики [9,29,33,80].

.Среди методов консервативного лечения ХТ, первостепенное место отводится промыванию лакун НМ, в результате которого осуществляется два важнейших эффекта: 1) удаленные казеозные массы открывают участки эпителия лакун НМ, что обеспечивает большую площадь контакта слизистой оболочки с антигенами и повышает качество реализации иммунного ответа; 2) снижается

риск склерозирования просвета лакун НМ (длительный контакт казеозных пробок способен преобразовывать эпителий, замещая его соединительной тканью). Однако терапия, основанная лишь на промывании НМ, не гарантирует отсутствия рецидивов заболевания. Важно оказывать комплексное воздействие на НМ, которое бы могло позволять НМ длительно сохранять их нормальную структуру и функцию.

Внимание клиницистов привлекает применение физиотерапевтических методов лечения ХТ. Были получены данные о способности монооксида азота проникать вглубь ткани через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. [20, 21].

Мы предположили, что включение в комплекс консервативного лечения пациентов, страдающих ХТ, интралакунарного воздействия монооксидом азота, может дать хорошие результаты и покажет свою перспективу за счет антибактериального и иммуностимулирующего эффекта газа.

Цель проведенной работы: повысить эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита (простой и токсико-аллергической формы) за счет оптимизации методов диагностики и терапии.

Для выполнения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клинические и лабораторные показатели микробиологического, иммунологического профиля пациентов с различными формами ХТ;
2. Провести оценку факторов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с разными формами ХТ.
3. Оценить клинические и иммунологические показатели при различных способах комплексного лечения ХТ
4. Провести сравнительный анализ воздействия разных физических факторов на небные миндалины у пациентов с ХТ.

Исследование проводилось на базе отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и Клиники доктора Загера (ООО

«Мегаинфо») на основании договора №2702-н о научно-техническом сотрудничестве от 30.10.2020 г.

В диссертационной работе представлены результаты обследования 174 человек в возрасте от 18 до 65 лет, в том числе 120 человек с диагнозом ХТ и 54 условно здоровых добровольцев.

При обследовании пациентов выборка для участия в исследовании была сплошной. Набранные пациенты соответствовали критериям включения и исключения.

Все пациенты и доноры подписали добровольное и информированное согласие на участие в данном клиническом исследовании.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, согласно клиническим рекомендациям 2024г. по коду МКБ-10 «J35.0 – хронический тонзиллит». Оно включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр (лор-органов, общий осмотр) и лабораторную диагностику: клинический анализ крови, общий анализ мочи, ревмопробы (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин-О). Обязательное клинико-лабораторное обследование проводили в клинической лаборатории ОН-КЛИНИК (Зав. Лабораторией Кулюцина Елена Романовна).

В период наблюдения за пациентами, оценивали динамику субъективных жалоб, частоту обострений, длительность ремиссии. Полное клинико-лабораторное обследование проводили в динамике через 1 месяц, 6 и 12 месяцев после проводимого лечения.

Активность нетозной трансформации нейтрофилов оценивали параллельно в цельной крови и мазках с поверхности лакун небных миндалин по разработанной методике [42].

При обнаружении в мазке с поверхности лакун НМ продуктов нетоза (ПН) в количестве 0-1 структуры в поле зрения, результат оценивали как норму; 2-5– низкий уровень ПН; 6-15 структур – средний уровень и более 15 структур в поле зрения – высокий уровень ПН.

Для оценки факторов локального и системного иммунитета проводили определение уровней лактоферрина, лизоцима и sIgA в сыворотке крови, ротовой жидкости и смывах с поверхности лакун НМ. Оценку аналитов проводили с использованием набора стандартных реактивов Human Lactoferrin ELISA kit (HycultBiotech, Нидерланды), IDK sIgA ELISA (Germany), Lysozyme ELISA (Germany). Результаты учитывали фотометрически на микропланшетном иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 4300» (Awareness Technology, США).

Концентрацию лактоферрина, лизоцима и sIgA в образцах определяли по стандартной кривой, которую получали путем построения графика поглощения (линейного) в зависимости от соответствующих концентраций стандартов аналитов (логарифмический).

Для решения первой задачи были изучены клиничко-лабораторные показатели микробиологического и иммунологического профиля пациентов с различными формами ХТ.

Исследование микробного состава поверхности лакун НМ показало наличие *S.gr.viridans* 10^5 - 10^7 КОЕ/мл в 87% случаев, который относится к условно-патогенной микрофлоре. У каждого второго пациента микробная флора была представлена ассоциациями из двух и более компонентов. Особенно стоит отметить, что в 59,2% случаев был выявлен *S.aureus*, присутствие которого является значительным фактором риска для развития воспалительного процесса. Ранее проведенные исследования показали, что обнаружение этого патогена при бактериологическом посеве с поверхности лакун НМ может свидетельствовать о возможной миграции БГСА вглубь тканей НМ, где он может вызвать хроническое воспаление, оставаясь при этом незамеченным в микробиологическом анализе [81]. Полученные нами данные не исключают возможность такого сценария развития патологического процесса в ткани НМ [46].

Результаты клиничко-лабораторных исследований показывают достаточно противоречивые данные, чтобы использовать их в качестве надежных критериев для оценки влияния патологического процесса на здоровье пациентов с ХТ. Эти показатели не обладают высокой специфичностью и точностью [64]. Например,

не стоит переоценивать уровень АСЛО в периферической крови, поскольку нормальные значения не исключают наличие заболевания, а повышение титров антител не всегда отражает тяжесть течения ХТ [85]. Поэтому данный параметр не следует считать решающим при выборе тактики лечения [80].

Для решения второй задачи мы сосредоточили внимание на изучении факторов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с разными формами ХТ.

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с ХТ не выявила каких-либо характерных изменений адаптивного клеточного иммунитета, в том числе взаимосвязь с тяжестью течения. Это наблюдение не согласуется с имеющимися литературными данными, где описано снижение у больных с ХТ относительной и абсолютной концентрации $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лимфоцитов, соотношения $CD4^+/CD8^+$ в крови, при сохранении нормальных уровней $CD16^+$, $CD19^+$ лимфоцитов [67]. Не исключено, что различие в результатах изучения показателей адаптивного иммунитета может зависеть от формы заболевания и состояния пациентов, составивших клинические группы при проведении исследований.

При характеристике клеточного компонента врожденного иммунитета основное внимание было уделено оценке нетозной трансформации нейтрофилов – уровню нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). Установлено, что НВЛ четко визуализируются в мазках цельной крови и мазках с поверхности лакун НМ. Они представляют собой элементы, которые больше исходных клеток в 10-15 раз.

Было обнаружено, что медианное значение уровня НВЛ в мазках цельной крови здоровых доноров составило 5,71% [4,28;7,59], тогда как у пациентов с ХТ %НВЛ был практически в 2,5 раза выше и составил 12,71 [8,9;17,45] ($p<0.0001$).

Выявлены статистически значимые различия между уровнем НВЛ в периферической крови у больных с ХТ ПФ и ХТ ТАФ (ТАФ I и ТАФ II): %НВЛ при ХТ ПФ составил 10,80% [7,7;13,05], в то время как у пациентов с ХТ ТАФ I он был на 44% выше и составил 15,51% [11,4;20,4], а в случаях ХТ ТАФ II - на 49%

выше, чем при ХТ ПФ, достигая 16,10% [12,88;19,63], $p=0.0041$. Между результатами уровней НВЛ у больных ХТ ТАФІ и ТАФІІ статистически достоверных различий не выявлено. Полученные результаты, по-видимому, отражают степень вовлеченности нейтрофильного звена при компенсированной и декомпенсированной формах заболевания.

Проведя оценку уровня продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин, стало ясно, что среди доноров в 64,8% случаев (у 35 человек) выявлено отсутствие ПН, в 25,9% (у 14 человек) - их низкий уровень. У пациентов с ХТ ПН отсутствовали в 17% (у 21 человека), низкий уровень ПН был диагностирован в 31,7% случаев (у 38 человек), средний – в 26,7% (у 32 человек) и высокий – в 24,2% (у 29). Анализ результатов по формам ХТ установил, что при ХТ ПФ продукты нетоза отсутствовали в 27,9% (у 17 человек), были на низком уровне у 29,5% (у 18 человек), на среднем уровне – в 27,9% (у 17 пациентов) и на высоком – в 14,7% (у 9 человек). Полученные результаты продемонстрировали, что частота выявления среднего и высокого уровней ПН у пациентов с ХТ ПФ была в 4,5 раза выше, чем у здоровых доноров ($p=0,0357$)

При ХТ ТАФІ ПН отсутствовали в 7,8% случаев (4 человек), их низкий уровень отмечался в 41,2% (у 21 человека), средний и высокий уровень ПН – у 25,5% поровну (у 26 людей). Аналогичный результат получен в группе больных с ХТ ТАФІІ: были выявлены только средний (у 2 из 8 человек) и высокий (у 6 человек) уровни ПН. То есть уровень ПН на среднем и высоком уровне у пациентов с ХТ ТАФ (I и II) были на 25,5% выше, чем у пациентов с ХТ ПФ ($p=0,0350$). Установлена зависимость тяжести течения заболевания и уровня ПН в мазках с поверхности лакун НМ.

При исследовании гуморальных факторов иммунитета установлено, что уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ у пациентов с ХТ составил 426,78 нг/мл [420,02; 439,75]. При этом у здоровых доноров медиана была равна 363,38 нг/мл [321,21; 405,35], что ниже, чем у пациентов с ХТ на 15%, $p<0,0001$. В ротовой жидкости уровень лактоферрина у пациентов с ХТ составил 427,72 нг/мл [417,56; 450,12]. У здоровых доноров уровень лактоферрина в

ротовой жидкости составил 363,38 нг/мл [329,37; 407,79], что так же, как и в смывах с НМ ниже, чем у пациентов с ХТ на 15%, $p < 0,0001$. Оценка этого показателя в крови у всех пациентов с ХТ установила, что медиана составляла 230,74 нг/мл [205,97; 259,47]. У здоровых доноров уровень лактоферрина был примерно таким же – 243,60 нг/мл [237,70; 323,39]. Наши результаты подтверждают данные исследователей, что при развитии очага хронического воспаления, уровень лактоферрина повышается.

Поиск взаимосвязи, между уровнем лактоферрина и %НВЛ в крови пациентов с ХТ показал, что коэффициент корреляции Спирмана равен -0,136, связь между признаками обратная, сила связи по шкале Чеддока слабая, зависимость признаков статистически не значима ($p = 0,257$). Таким образом, полученные нами результаты не подтверждают мнение авторов о том, что лактоферрин сдерживает высвобождение НВЛ.

Оценка уровня лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ продемонстрировала, что у всех пациентов с ХТ он составил 223,39 нг/мл [211; 256,39]. Этот показатель был в 1,8 раз ниже, чем у здоровых доноров - 415,23 нг/мл [396,54; 463,55], ($p < 0,0001$). В ротовой жидкости уровень лизоцима у пациентов с ХТ составил 216,69 нг/мл [205; 234,61], что было в два раза ниже уровня лизоцима у здоровых добровольцев - 420,95 нг/мл [401,63; 450,38], ($p < 0,0001$). Медиана уровня лизоцима в крови у всех пациентов с ХТ установила, что медиана составляла 209,74 нг/мл [180,65; 230,32]. У здоровых доноров уровень лизоцима в крови достоверно не различался с результатами у пациентов с ХТ и был 215,36 нг/мл [198,34; 257,31]. Полученные нами результаты подтверждают мнение авторов о существенном снижении уровня лизоцима при хроническом очаге воспаления в глотке и, в частности, в НМ.

Мы проанализировали уровень sIgA в смывах с поверхности лакун НМ и в ротовой жидкости. У пациентов с ХТ его уровень составил 6,92 мкг/мл [5,98; 8,01], а у здоровых добровольцев уровень sIgA составил 3,66 мкг/мл [2,91; 4,61]. В ротовой жидкости sIgA равнялся 13,66 мкг/мл [12,23; 15,35]. У здоровых доноров sIgA в ротовой жидкости – 11,89 мкг/мл [10; 14,32].

Известно, что уровень sIgA повышается при развитии хронического воспаления на слизистых оболочках, в частности, доказана его гиперпродукция при ХТ. В нашем исследовании мы также продемонстрировали повышение уровня sIgA в смывах с поверхности лакун НМ в 1,8 раз ($p < 0,0001$). При этом в ротовой жидкости повышение было выявлено на 12% ($p < 0,0187$).

Заключая вышеизложенный материал можно отметить, что отклонения в клеточном и гуморальном иммунитете у пациентов с ХТ являются основополагающими в патогенезе заболевания. Степень изменения гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета, особенно на локальном уровне, отражает характер их вовлеченности и активность участия в патогенезе заболевания. При прогрессировании дисбаланса этих иммунных компонентов, происходит усугубление течения заболеваний, переход в более тяжелую форму тонзиллита и риск развития метатонзиллярных осложнений.

Для решения третьей задачи были оценены клинические и иммунологические показатели пациентов при различных способах комплексного лечения ХТ.

Все пациенты рандомно (методом конвертов) были разделены на 3 группы. Во всех трех группах было проведено 10 лечебных процедур через день. В 1-й группе проводилась санация НМ раствором NaCl 0.9% 40 мл, используя аппарат «Тонзиллор-ММ», и ручное промывание НМ раствором NaCl 0.9% 40 мл по методу Н.В. Белоголового с дальнейшим введением масляного раствора хлорофиллипта 2% 1,0 мл в лакуны НМ. Во 2-й группе проводилась аналогичная двухэтапная санация лакун НМ, сразу после которой осуществлялась лазерная терапия, затем вводился масляный раствор хлорофиллипта 1,0 мл в лакуны НМ. В комплексном лечении пациентов 3й группы лазерная терапия была заменена на воздействие экзогенного оксида азота интралакунарно при помощи аппарата «Плазон» по 30 секунд на НМ.

Результаты исследования клеточного иммунитета, в частности, уровней НВЛ в группах до лечения и через 1 месяц после курсовой терапии отражают снижение данного показателя в первой группе на 24% (9,85 [8,95;10,7]%),

$p=0,0023$, во второй - на 27% (9,65 [8,65;10,55] %), $p=0,000531$ и в третьей - на 40,5% и практически достиг нормы, продемонстрировав показатель - 7,85 [6,98;8,425] %, $p=0,000438$. Оценка уровней НВЛ в периферической крови через 6 месяц от начала наблюдения демонстрирует снижение %НВЛ на 17% в первой группе (10,75[8,9;11,85]%), $p=0,028$; во второй – на 28% (9,5[7,425;10,325] %), $p=0,0005$; в третьей – на 33,3 (8,80[7,725;9,275]%), $p=0,0009$. Через 12 месяцев от начала наблюдения, в первой группе уровень НВЛ в периферической крови сохранялся сниженным на 19% (10,5[9,075;11,075]%), $p=0,0096$; во второй – на 30% (9,25[8,05;9,825]%), $p=0,00094$; в третьей группе - на 37,5% (8,25[7,1;9,25]%), $p=0,00043$.

Изучение уровня ПН в мазках с поверхности лакун НМ позволило выявить снижение показателей среднего и высокого уровней ПН в первой группе на 10% ($p=0,0117$), во второй - на 20%. ($p=0,077$), а в третьей - на 32,5% ($p=0,003$). При сравнении динамики ПН в средней и высокой концентрации было установлено, что методика лечения, с применением монооксида азота, проявила себя на как более оптимальная в сравнении со вторым способом лечения, где принялась лазеротерапия ($p=0,620$). Сравнивая эти результаты с аналогичными в первой группе, снижение среднего и высокого уровня продуктов нетоза было в 3 раза выше, чем в первой группе наблюдения ($p=0,043$) и в 2 раза выше, чем во второй группе ($p=0,620$). Через 6 месяцев уровень ПН в средней и высокой концентрации в первой группе снизился на 5%; во второй - на 15%, а в третьей – на 25% ($p=0,002$). Через 12 месяцев от начала наблюдения и спустя два курса комплексной терапии способом, выбранным для каждой группы, мы вновь провели оценку этого показателя: в первой группе средний и высокий уровень ПН снизился на 10%, во второй – на 35% ($p=0,002$), а в третьей на 47,5% ($p<0,0001$)

Проведя сравнительную оценку показателей между группами, установлено, что через 12 месяцев от начала наблюдения, снижение среднего и высокого уровней продуктов нетоза в третьей группе было в 4,5 раза выше, чем в первой ($p=0,029$) и в 3 раза, чем во второй ($p=0,154$).

Через месяц уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ в первой группе уменьшился на 1,7% (427,65 [405,22;437,48] нг/мл), $p=0,00031$; во второй - на 2,5% (409,78 [388,05;420,07] нг/мл), $p=0,00272$; в третьей - на 3% и составлял (408,58 [400,07;421,79] нг/мл), $p=0,00684$. Через 6 месяцев, уровень лактоферрина в первой группе снизился на 5,7% ($p<0,00001$), во второй группе – на 5,4% ($p=0,00008$), в третьей – на 12,6% ($p<0,00001$). Спустя 12 месяцев от начала наблюдения, уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ в первой группе снизился на 13,6% ($p<0,00001$), во второй – на 15,4% ($p<0,00001$), а в третьей – на 14,5% ($p<0,00001$). Во всех трех группах, уровень лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ, спустя 12 месяцев и 2 курса комплексного лечения, достиг значений, полученных у здоровых добровольцев.

В ротовой жидкости уровень лактоферрина через 1 месяц после проводимого лечения в первой группе был снижен на 4% (408,58 [390,62;427,89] нг/мл), $p=0,074$; во второй - на 2,3% (418,06 [408,58;429,99] нг/мл), $p=0,18263$; в третьей – на 4,3 % (429,31 [413,87;461,97] нг/мл), $p=0,31759$. Через 6 месяцев вырос в первой группе на 3,5% ($p=0,0024$), во второй - вырос на 2,3% ($p=0,03778$), а в третьей - снизился на 17% ($p<0,00001$). Через 12 месяцев наблюдения, снизился в первой группе на 5,2% ($p=0,00239$), во второй – на 5% ($p=0,00507$), в третьей – на 10,8% ($p<0,00001$).

Средний показатель лактоферрина в крови пациентов первой группы через 1 месяц после проводимого лечения практически (200,79 [179,55;212,59] нг/мл), $p=0,7583$; второй группы - снизился на 11% (229,83 [215,86;248,56] нг/мл), $p=0,1500$; третьей - снизился на 8,2% (215,46 [199,41;230,53] нг/мл), $p=0,00128$. Через 6 месяцев уровень лактоферрина в первой группе вырос на 15,5% ($p=0,00039$), во второй – снизился на 18,5% ($p=0,00034$), в третьей группе – вырос на 13,5% ($p=0,0007$). Через год от начала наблюдения, в первой группе снизился на 14% ($p=0,00021$), во второй – на 26% ($p<0,00001$), а в третьей – на 19,6% ($p<0,00001$).

Уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ через месяц после проводимого лечения в первой группе увеличился на 4% (214,00

[204,18;235,48]нг/мл), $p=0,1364$; во второй - на 10% (229,95 [214,01;246,94] нг/мл), $p=0,42171$; в третьей - на 12% - 253,87 [247,18;278,16] нг/мл, $p=0,327$. Через 6 месяцев его значение в смывах с НМ возросло в первой группе на 1,6% ($p=0,610$), во второй – на 1,6% ($p=0,468$), в третьей – на 12,9% ($p=0,03111$). Спустя 12 месяцев от начала наблюдения, уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ в первой группе повысился на 25% ($p<0,00001$), во второй группе вырос на 23% ($p<0,00001$), а в третьей группе вырос на 24% ($p<0,00001$).

В ротовой жидкости через 1 месяц после проводимого лечения уровень лизоцима был выше на 4% (214,00 [202,03;228,7]нг/мл), $p=0,04155$; во второй - на 5% (235,40 [219,97;253,25]нг/мл), $p=0,28552$; в третьей - на 10% (239,76 [219,52;250,26]нг/мл), $p=0,00969$. Через полгода увеличился: в первой группе на 3,6% ($p=0,09974$), во второй – на 2,5% ($p=0,814$), а в третьей – на 5% ($p=0,46841$). Через 12 месяцев от начала наблюдения, у пациентов первой группе вырос на 26% ($p<0,00001$), второй на 34% ($p<0,00001$), а третьей - на 40% ($p<0,00001$).

Средний показатель лизоцима в крови пациентов первой группы через 1 месяц после проводимого лечения повысился на 30% (268,39 [249,44;290,53]нг/мл), $p=0,00001$; второй - изменился совсем незначительно и составил (197,21 [188,67;212,45] нг/мл), $p=0,4104$; в третьей - в крови повысился на 12% (217,94 [200,51;240,55] нг/мл), $p=0,00065$. Через 6 месяцев уровень лизоцима повысился в первой группе - на 2,3% ($p=0,06768$), во второй – на 7,3% ($p=0,00316$), в третьей – на 9,2% ($p=0,0197$). Через год от начала наблюдений, вырос в первой группе на 5,3% ($p=0,0143$), во второй - на 25% ($p<0,00001$), а в третьей – на 28,7% ($p<0,00001$).

Уровень sIgA в смывах составил через месяц после лечения в смывах с поверхности лакун НМ снизился в первой группе на 5% (6,24 [5,47;7,24] мкг/мл), $p=0,00025$; во второй группе - на 9% (6,92 [6,16;8,23] мкг/мл), $p=0,0343$; на 16% в третьей и составил 5,11 [4,03;7,04] мкг/мл, $p=0,44471$. Через 6 месяцев наблюдения, он снизился в первой группе на 3,5% ($p=0,00183$), во второй на 20,7% ($p=0,00014$), а в третьей на 22,6% ($p=0,00645$). Через год: сохранялся сниженным в первой группе на 13,5% ($p=0,170$); во второй - на 35,5% ($p=0,00052$), а в третьей - на 28,7%

($p=0,0311$).

Уровень sIgA в ротовой жидкости, через 1 месяц после терапии в первой группе оставался практически неизменным во всех трех группах ($p=0,0627$; $p=0,252$; $p=0,658$). Через полгода в первой группе снизился на 6% ($p=0,798$), во второй - на 2,8% ($p=0,336$), а в третьей на 4,4% ($p=0,556$). Через 12 месяцев в первой группе он сохранил тенденцию к снижению – был меньше на 8,4% ($p=0,037$), во второй был снижен на 5,4% ($p=0,0777$), а в третьей снижен на 4,1% ($p=0,739$).

Таким образом, можно констатировать, что комплексный подход к лечению ХТ, включающий, наряду с традиционными мероприятиями ирригационно-элиминационной терапии, применение дополнительных физических факторов лечения является патогенетически обусловленным и более эффективным.

При проведении сравнительного анализа воздействия разных физических факторов на небные миндалины у пациентов с ХТ, составившего четвертую задачу нашего исследования, установлено, что комбинирование промываний лакун НМ и низкоинтенсивного лазерного излучения дает выраженный терапевтический эффект, подтвержденный динамикой показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Положительный эффект низкоинтенсивного лазерного излучения, связанный с устранением иммунного дисбаланса у больных ХТ, осуществляется за счет непосредственного воздействия на клеточный метаболизм, снижение сенсibilизации, улучшения микроциркуляции и ускорении репарации эпителия.

Включение в комплекс местных процедур NO-терапии также значительно повышает эффективность лечения локальным воздействием на тканевой очаг воспаления, о чем свидетельствуют данные фарингоскопической картины, снижение уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в цельной крови и продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун НМ, а также нормализация показателей секреторного иммуноглобулина А в слюне и смывах с поверхности лакун НМ, лизоцима и лактоферрина в крови, в слюне и смывах с поверхности лакун НМ. Лечебное воздействие экзогенного оксида азота является многофакторным, связано с антибактериальным эффектом, влиянием на

состояние тканевого гомеостаза, активность локальной микроциркуляции и регенерации тканей.

Таким образом, по результатам клинико-лабораторного обследования пациентов с ХТ установлено, что комбинированное лечение, включающее процедуры вакуумной-аппаратной ирригационной терапии и воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением или монооксидом азота (аппараты «Тонзиллор-ММ», «Матрикс», «Плазон»), являются методом выбора при консервативной терапии ХТ.

При этом наиболее эффективным способом лечения ХТ простой и токсико-аллергической формы I является комплекс терапевтических процедур, включающий дополнительное интралакунарное воздействие монооксидом азота, что позволило существенно снизить жалобы, характерные для клинической картины ХТ, достичь нормализации фарингоскопической картины в более короткие сроки и продлить ремиссию заболевания до 12 месяцев у 85% больных ХТ.

ВЫВОДЫ

1. В когорте больных с ХТ преобладают пациенты с простой формой (50,8%) и длительностью заболевания до 5 лет (73,5%), а при ТАФ I и ТАФ II чаще встречаются пациенты с длительностью заболевания более 5 лет (70,7% и 100%). Признаки хронического воспаления (гиперемия и отек небных миндалин, дужек) чаще наблюдаются при ТАФ I (68%) и ТАФ II (100%), чем при простой форме (25%), тогда как содержимое лакун небных миндалин не зависит от формы заболевания. При всех формах ХТ выявляют полимикробную флору с преобладанием условно-патогенной микрофлоры: *S.gr.viridans* (86,6%), *S. aureus* (59,2%), однако встречается и патогенная микрофлора (*K. pneumonia* -9,2 %) с высокой устойчивостью к антибиотикам. Корреляций между изменением показателей иммунограммы и тяжестью течения ХТ не выявлено.

2. Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови по сравнению с практически здоровыми лицами у больных с ХТ простой формы, ТАФ I и ТАФ II составляет 10,80 % ($p=0,0054$), 15,51% ($p=0,0049$) и 16,10% ($p=0,0041$), соответственно. Средний и высокий уровень продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун определяется у 42,6% (ПФ) ($p<0,00001$); 51 (ТАФ I) ($p<0,00001$) и 100% (ТАФ II) пациентов ($p<0,00001$). При оценке клеточных (данные иммунограммы) и гуморальных (лактоферрин, лизоцим, sIgA) факторов статистически значимой разницы показателей у больных с простой формой ХТ, ТАФ I и ТАФ II не выявлено.

3. Объективными критериями эффективности комплексного лечения ХТ могут служить улучшение фарингоскопической картины и показатели нетозной трансформации клеток на локальном и системном уровнях. Снижение продуктов нетоза среднего и высокого уровней в мазках с поверхности лакун небных миндалин в первой группе (комбинированное промывание с введением 2% хлорофиллипта) через 1 месяц после лечения составило 10% ($p=0,012$), во второй (с дополнительной лазеротерапией) - 20% ($p=0,0002$), в третьей (с терапией монооксидом азота) - 32,5% ($p<0,0001$). Эффективность третьей методики

доказана снижением продуктов нетоза через 6 месяцев на 25% ($p=0,002$) и через год на 47,5% ($p<0,0001$), что подтверждается аналогичной динамикой НВЛ и в периферической крови у данной группы пациентов (через 1, 6 и 12 месяцев снизился на 40,5% ($p=0,000438$), 33% ($p=0,0009$) и 37,5% ($p=0,00043$). Через 12 месяцев установлено определенное преимущество методики лечения, с включением монооксида азота, перед лазеротерапией ($p=0,154$) и статистически значимое перед комбинированным промыванием миндалин ($p=0,029$). При оценке гуморальных факторов (лактоферрин, лизоцим, sIgA) в смывах с поверхности лакун небных миндалин, в ротовой жидкости и периферической крови через 1, 6 и 12 месяцев выявлена общая тенденция к нормализации их значений ($p>0,05$) с преобладанием положительной динамики у пациентов 3 группы, получавших комплексное лечение с применением монооксид азота.

4. Наиболее эффективным способом лечения ХТ простой и токсико-аллергической формы I является комплекс терапевтических процедур, включающий ирригационно-элиминационные процедуры с интралакунарным воздействием монооксидом азота, что позволяет достигнуть ремиссии заболевания до 12 месяцев у 85% больных ХТ. При ТАФ II комбинированное лечение было эффективным только у 30% пациентов, что являлось основанием для направления 70% контингента больных с ТАФ II на тонзиллэктомию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с ХТ ПФ и ТАФ I рекомендуется проводить комплексное лечение с включением процедур вакуумной-аппаратной ирригационной терапии с использованием низкочастотного ультразвука и процедур интралакунарного воздействия монооксидом азота (аппараты «Тонзиллор-ММ», «Плазон»)
2. Для промывания лакун небных миндалин необходимо выбирать физиологический раствор NaCl 0.9% 80 мл, для вакуумной ирригации использовать аппликатор и воронку, соответствующую размеру НМ.
3. Воздействие монооксидом азота следует проводить на выдохе пациента, по 5 секунд обдувая каждую доступную лакуну.
4. Критерием эффективности проводимой терапии может служить уровень продуктов нетоза в смывах с поверхности лакун небных миндалин.
5. Хирургическое лечение следует рекомендовать при неэффективности комплексной терапии пациентам с ТАФ I в связи с риском стремительного перехода в ТАФ II.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСЛО – антистрептолизин О (антитела к антигену β – гемолитическому стрептококку группы А)

ХТ - хронический тонзиллит

БГСА - бета-гемолитический стрептококк группы А

НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки

НД – небные дужки

НЕТоз – нетотическая трансформация нейтрофилов

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

НМ – небные миндалины

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ПН – продукты нетоза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТЭ – тонзиллэктомия

УЗ – ультразвук

ХТ ПФ – хронический тонзиллит, простая форма

ХТ ТАФ I – хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма I

ХТ ТАФ II – хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма II

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абабий, И.И. Значение микробной флоры ротоглотки в развитии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей / И.И. Абабий, Л.К. Данилов, М.К. Манюк [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 359-367. – doi: 10.15789/2220-7619-ARO-809.
2. Абдулкеримов, Х.Т. Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с субкомпенсированной формой хронического тонзиллита антисептическим средством растительного происхождения в комплексе со стандартной консервативной терапией: результаты открытого рандомизированного исследования / Х.Т. Абдулкеримов, К.И. Карташова, Р.С. Давыдов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83, № 3. – С. 45-49. – doi: 10.17116/otorino201883345.
3. Азнабаева, Л.Ф. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита / Л.Ф. Азнабаева, Н.А. Арефьева. // Вестник оториноларингологии. – 2013. – Т. 78, № 4. – С. 4-9.
4. Азнабаева, Л.М. Лизоцим слюны и антилизоцимная активность микроорганизмов – представителей биотопа миндалин больных хроническим тонзиллитом / Л.М. Азнабаева, Т.О. Федорова, Д.Г. Укубаева [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11, № 2(20). – С. 238-240.
5. Артюшкин, С.А. Естественные факторы защиты в лечении воспалительных заболеваний глотки и лимфаденоидного глоточного кольца / С.А. Артюшкин, Н.В. Еремина // Медицинский совет. – 2017. – № 16. – С. 33-37. – doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-33-37.
6. Блоцкий, А.А. Роль тонзиллэктомии у больных с декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопряженными с ним заболеваниями. / А.А. Блоцкий, В.В. Антипенко. // Folia Otorhinolaryngologiae et Patologiae Respiratoriae. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 58-68. – doi: 10.33848/foliorl23103825-2020-26-2-58-68.
7. Бойко, Н.В. Значение показателей антистрептолизина при определении показаний к тонзиллэктомии у детей / Н.В. Бойко, А.С. Ким, И.В.

Стагниева [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83, № 4. – С. 73-77.

8. Бондарева, Г.П. Иммуноморфологические особенности хронического тонзиллита / Г.П. Бондарева, Н.А. Антонова, П.Л. Чумаков // Вестник оториноларингологии. – 2013. – Т. 78, №3. – С. 12-16.

9. Борисова, О.Ю. Микробиоценоз небных миндалин у практически здоровых людей. / О.Ю. Борисова, А.В. Гуров, Н.Т. Гадуа [и др.]. // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83, № 5. – С. 31-35. – doi: 10.17116/otorino20188305131.

10. Буренков, Е.С. Влияние микрокровотока на распределение лекарственных веществ в тканях / Е.С. Буренков, Е.Г. Зарубина // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – № 5(35). – С. 84-89.

11. Бычкова, М.В. Информативность лабораторных показателей, определяемых по стандартам медицинской помощи у больных с хроническими синуситами и хроническими тонзиллитами / М.В. Бычкова, Д.В. Трусков, Е.Р. Кулюцина [и др.] // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22, № 6-2. – С. 1612-1620. – doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1612-1620.

12. Ванин, А.Ф. Лечебное действие высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота при постковидном синдроме, диабете и ВИЧ-инфекции / А.Ф. Ванин, А.В. Пекшев, Е.В. Печенкин [и др.] // Биофизика. – 2023. – Т. 68, № 1. – С. 142-149. – doi: 10.31857/S0006302923010167.

13. Воробьева, Н.В. НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. / Н.В. Воробьева, Б.В. Черняк // Биохимия. – 2020. – № 85. – С. 1178-1190. – doi: 10.1134/S0006297920100065.

14. Вохидов, У.Н. Вопросы комплексного лечения при хроническом тонзиллите / У.Н. Вохидов, Ф.Ф. Мамасаидов // Авиценна. – 2021. – № 80. – С. 17-21.

15. Ганковская, Л.В. Роль дефенсинов как факторов врожденного иммунитета в защите организма детей с тяжелыми формами паратонзиллитов / Л. В. Ганковская, М. Р. Богомильский, О. А. Ганковская [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 5(60). – С. 30-33.

16. Гасымов, А.В. К вопросу диагностики безангинной формы хронического тонзиллита / А.В. Гасымов, А.Д. Суджаддинова, Ф.А. Абилова [и др.] // Детская оториноларингология. – 2019. – № 4. – С. 26-27.

17. Герасименко, М.Ю. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации / М.Ю. Герасименко, А.В. Гейниц, С.В. Москвин [и др.]. – М.: Триада, 2015. – 79 с.

18. Гизингер, О. А. Исследование дегрануляционных возможностей нейтрофилов при их облучении лазером низкой интенсивности *in vitro* / О. А. Гизингер, И. И. Долгушин, О. И. Летяева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 4(32). – С. 23-26.

19. Гизингер, О. А. Оценка цитокинового профиля супернатантов донорских нейтрофилов, облучённых лазером низкой интенсивности / О. А. Гизингер, О. И. Летяева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2-1(35). – С. 23-24.

20. Голубовский, Г.А. Применение экзогенного оксида азота в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями и повреждениями верхних дыхательных путей: специальность 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Голубовский Герман Александрович. – Москва, 2007. – 24 с.

21. Грачев, С.В. NO-терапия – новое направление в медицине. Взгляд в будущее // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине: Сборник трудов / Моск. мед. академия им. И.М. Сеченова; Моск. гос. тех. университет им. Н.Э. Баумана. – Москва, 2001. – С. 19-22.

22. Гребень, А.И. Низкоинтенсивная лазерная терапия: молекулярные механизмы противовоспалительного и регенеративного эффектов / А.И. Гребень, П.С. Еремин, Е.Ю. Костромина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2023. – Т. 100, № 2. – С. 61-68.

23. Гуров, А.В. Возможности применения препарата Тонзилгон® Н в комплексной терапии хронического тонзиллита / А.В. Гуров, М.А. Юшкина // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 20-24. – doi: 10.26442/20751753.2018.11.000027.

24. Гуров, А.В. Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита / А.В. Гуров, А.В. Мужичкова, А.А. Келеметов // Медицинский совет. – 2021. – № 6. – С. 67-73. – doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-67-73.

25. Дергачев, В.С. О классификации хронического тонзиллита / В.С. Дергачев // Российская оториноларингология. – 2002. – № 2(2). – С. 19-25.

26. Дергачев, В.С. К вопросу классификации хронического тонзиллита / В.С. Дергачев, Т.И. Дергачева // Российская оториноларингология. – 2009. – № 3(40). – С. 4-8.

27. Егоров, В.И. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения / В.И. Егоров, Е.Л. Савлевич // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 7 (44). – С. 850-856.

28. Егоров, В.И. Клинико-иммунологическое обоснование применения лизоцима в лечении хронических фарингитов: специальность 14.00.04 «Болезни уха, горла, носа»; 14.00.36 «Аллергология и иммунология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Егоров Виктор Иванович; Военно-мед. акад. – Санкт-Петербург, 1996. – 14 с.

29. Завалий, М. А. Коморбидные состояния у пациентов с хроническим тонзиллитом / М.А. Завалий, Д.М. Кедровский, А.Н. Орел А. Н. [и др.] // Российская оториноларингология. – 2022. - №21(6). – С.44–53. - <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-44-53>.

30. Извин, А.И. Противоречивые и спорные вопросы хронического тонзиллита и его классификация / А.И. Извин // Материалы XX съезда оториноларингологов России (Москва, 06–09 сентября 2021 года). – Москва: Полифорум групп, 2021. – С. 253.

31. Илиади, В.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (nets) / В.А. Илиади, С.А. Илиадис, Т.Г. Константиnidис // Modern Science. – 2020. – № 12-5. – С. 95-99.

32. Карпищенко, С.А. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты / С.А. Карпищенко, В.М. Свистушкина. – М.: Диалог, 2020. – 304 с.

33. Карпищенко, С.А. Современные тенденции лечения хронического тонзиллита, ассоциированного с патологией кишечника. / С.А. Карпищенко, Г.В. Лавренова, Е.И. Муратова // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 76-80.

34. Кассина, Д.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. / Д.В. Кассина, И.А. Василенко, А.С. Гурьев [и др.]. // Альманах клинической медицины. – 2020. – № 48. – С. 43-50. – doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029.

35. Киркина, Н.Ю. Тонзиллокардиальный синдром / Н.Ю. Киркина, Д.В. Пронина, А.И. Слюдова // Клиническая медицина и фармакология. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 42-47. – doi: 10.12737/article_5acdf5b3d6cd0.36500126.

36. Козлов, И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия / И.Г. Козлов // РМЖ. – 2018. – Т. 8, № I. – С. 19-27.

37. Комарова, Ж.Е. Лазерная терапия в комплексном лечении больных с хроническим стенозом гортани и трахеи различной этиологии / Ж.Е. Комарова, А.Н. Наседкин, В.Н. Селин, П.Д. Пряников // Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 29-33.

38. Кочетков, А.В. Лазерная терапия в комплексном лечении и реабилитации больных COVID-19. Учебно-методическое пособие / А.В.

Кочетков, С.В. Москвин, В.Г. Митьковский, А.Н. Александрова. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. – 24 с.

39. Кротов, С.Ю. Ультразвуковые технологии в оториноларингологии / С.Ю. Кротов // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 31-40. – doi: 10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-31-40.

40. Крюков, А.И. Возможности антисептических средств в терапии ларингеальной и тонзиллярной патологии / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, А.В. Гуров [и др.] // *Медицинский совет*. – 2016. – № 6. – С. 36-40.

41. Крюков, А.И. Консервативное лечение больных хроническим тонзиллитом с использованием современной ирригационной терапии / А.И. Крюков, Г.Ю. Царапкин, А.С. Товмасын, С.А. Панасов // *Московская медицина*. – 2019. – № 6 (34). – С. 59.

42. Крюков, А.И. Сравнительная характеристика вариантов консервативной терапии хронического тонзиллита токсико-аллергической формы I степени. / А.И. Крюков, В.Т. Пальчун, А.В. Гуров [и др.]. // *Медицинский совет*. – 2021. – № 4. – С. 265-272. – doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-265-272.

43. Крюков, А.И. Хронический тонзиллит и заболевания пародонта / А.И. Крюков, Е.К. Кречина, А.С. Товмасын [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. – 2023. – № 88 (1). – С. 27-34.

44. Кулакова, Л. А. Опыт клинического применения препарата "Доритрицин" у пациентов с фарингитом / Л. А. Кулакова // *Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия*. – 2014. – № 1. – С. 31-35.

45. Кузнецов, М.С. Влияние комбинированного метода воздушно-плазменных потоков и NO-терапии на показатели системы крови при лечении инфекционных раневых осложнений в кардиохирургии / М.С. Кузнецов, Г.Г. Насрашвили, Д.С. Панфилов [и др.] // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка*. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 30-41. – doi: 10.25199/2408-9613-2021-8-1-30-41.

46. Курбанова, А.Ю. Особенности нетотической активности лейкоцитов у больных с хроническим тонзиллитом / А.Ю. Курбанова, В.И. Егоров, Д.В.

Кассина, И.А. Василенко // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 38-47.

47. Логунова, Е.В. Применение ферментов и пробиотиков с целью повышения антимикробной фотодинамической терапии больных хроническим тонзиллитом / Е.В. Логунова, А.Н. Наседкин, Е.В. Русанова // Наука и мир. – 2015. – Т. 1, № 9 (25). – С. 115-117.

48. Луковский, Л.А. Диагностика хронического тонзиллита и клиническая классификация тонзиллита / Л. Луковский // Тонзиллярная проблема. – Москва; Днепрпетровск, 1941. – Т. 1. – 108 с.

49. Мальцева, Г.С. Роль фитотерапии в лечении хронического тонзиллита. / Г.С. Мальцева, С.А. Карпищенко // Медицинский совет. – 2020. – № 6. – С. 36-43. – doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-36-43.

50. Маркова, Т. П. Иммуностропные препараты и адаптогены / Т. П. Маркова // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 8-1. – С. 60-64.

51. Маркова, Т.П. Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувилов, Л. Г. Ярилина [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 31-37.

52. Мезенцева, О.Ю. Лечение хронического тонзиллита на аппарате Тонзиллор / О.Ю. Мезенцева, В.С. Пискунов // Региональный вестник. – 2019. – № 8 (23). – С. 2-3.

53. Мельников, О.Ф. Иммунология хронического тонзиллита. Монография / О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, В.В. Кишук [и др.]. – К.: Логос, 2017. – 192 с

54. Мирзоева, Е.З. Оценка диагностической значимости жалоб и ЛОР-статуса у пациентов с хроническим тонзиллитом и хроническим фарингитом посредством обучающего алгоритма «дерева классификации» / Е.З. Мирзоева, Н.А. Вашневская // International Journal of Advanced Studies in Medicine and Biomedical Sciences. – 2020. – № 2. – С. 27-36.

55. Мишенькин, Н.В. Низкочастотная ультразвуковая терапия и хирургия в оториноларингологии / Н.В. Мишенькин, А.И. Драчук, В.Г. Папулов [и др.]; под ред. Н.В. Мишенькина. – Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1992. – 192 с. – ISBN 5-7615-0162-7.

56. Москаленко, В.И. Методы лимфатической и по-терапии при лечении обширных повреждений мягких тканей / В.И. Москаленко, Г.С. Гурьев, В.К. Шишло // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 33-38.

57. Накатис, Я.А. Острый и хронический тонзиллофарингит, современные подходы к терапии при осложнениях с учетом антибиотикорезистентности / Я.А. Накатис, М.А. Рымша // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием "Актуальные вопросы оториноларингологии" (Благовещенск, 29–30 июня 2017 года) / Под общей ред. А.А. Блоцкого. – Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия, 2017. – С. 182-184.

58. Наседкин, А.Н. Оптимизация параметров лазерной терапии при заболеваниях глоточной миндалины у детей / А.Н. Наседкин, С.В. Москвин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – № 99(4). – С. 29-35. – doi: 10.17116/kurort20229904129.

59. Наседкин, А.Н. Лазерная терапия в оториноларингологии / А.Н. Наседкин, С.В. Москвин. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. – 208 с. – ISBN 978-5-94789-469-1.

60. Нестерова, А.А. Органосохраняющее комплексное лечение хронического аденоидита: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Нестерова Анна Андреевна. – Санкт-Петербург, 2020. – 27 с.

61. Нестерова, К.И. Современные ультразвуковые технологии в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при гнойной инфекции околоносовых пазух (экспериментально-клиническое исследование):

специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Нестерова Климентина Ивановна. – Омск, 2012. – 43 с.

62. Павлова, Г.В. Вторичная профилактика обострений хронического тонзиллита бактериофагальными средствами / Г.В. Павлова, В.И. Мартюшева // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 2. – С. 46-49.

63. Пальчун, В.Т. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. / В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, А.В. Гуров [и др.]. // Медицинский совет. – 2020. – № 16. – С. 150-159. – doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159.

64. Пальчун, В.Т. Небные миндалины: физиология и патология. / В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, А.В. Гуров [и др.]. // Вестник оториноларингологии. – 2019. – № 84-6. – С. 11-16. – doi: 10.17116/otorino20198406111.

65. Пальчун, В.Т. Очаговая инфекция в оториноларингологии / В.Т. Пальчун // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 1. – С. 4-7. – doi: 10.17116/otorino 20168114-7.

66. Педдер, В.В. Применение озон/по-ультразвуковых технологий и оборудования в клинической медицине и ветеринарии / В.В. Педдер, А.Ю. Летягин, Т.В. Бойко [и др.] // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Материалы XIII международной научно-практической конференции памяти академика Ю.И. Бородин (Новосибирск, 20–21 ноября 2018 года). – Новосибирск: Печатный ДворЪ, 2018. – С. 92-94.

67. Песчаный, В.Г. Клинико-иммунологическая оценка эффективности фотодинамической терапии у детей с хроническим тонзиллитом в различных условиях / В.Г. Песчаный // Национальное здоровье. – 2016. – № 3-4. – С. 48-58.

68. Песчаный, В.Г. Диагностическая ценность различных параметров иммунитета на консервативное лечение хронической ангины у детей / В.Г. Песчаный // Национальное здоровье. – 2019. – № 1. – С. 56-59.

69. Песчаный, В.Г. Современный взгляд на Отдельные аспекты иммунологии и квантовой терапии хронического тонзиллита / В.Г. Песчаный // Национальное здоровье. – 2017. – № 1-2. – С. 95-111.

70. Петрухина, Д.А. Разработка состава и технологии эмульсионной мази с хлорофиллиптом / Д.А. Петрухина, Н.В. Овсянкина, А. К. Салехобэйд // Актуальные вопросы фармацевтических и естественных наук. Сборник статей Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием (Иркутск, 21–26 сентября 2020 года). – Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2020. – С. 24-25.

71. Печенкин, Е.В. Высокодозовая ингаляция газообразного оксида азота в лечении COVID-19 / Е.В. Печенкин, А.В. Коврижкин, А.В. Пекшев [и др.] // Биофизика. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 1251-1261.

72. Пикуленко, А.В. Применение аппарата Тонзиллор в лечении хронического тонзиллита / А.В. Пикуленко // Склифосовские чтения: Актуальные вопросы хирургии. Материалы X научно-практической конференции с международным участием (Тирасполь, 11–12 апреля 2020 года). – Тирасполь: Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, 2020. – С. 32-34.

73. Пискунов, В.С. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н в комплексном лечении хронического тонзиллита с промыванием небных миндалин у взрослых / В.С. Пискунов, Н.А. Никитин // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 48-52.

74. Плужников, М.С. Низкочастотные ультразвуковые хирургические инструменты в оториноларингологической практике / М.С. Плужников, О.К. Келлер, Я.А. Накатис [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 1980. – № 4. – С. 29-32.

75. Портенко, Г.М. Информационная технология диагностики хронического тонзиллофарингита / Г.М. Портенко, Г.П. Шматов // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 7-12.

76. Портенко, Г.М. Проблема классификации хронического тонзиллита с позиций клинического опыта и информационных технологий / Г.М. Портенко, Е.Г. Портенко, Г.П. Шматов // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 40-45.

77. Преображенский, Б.С. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания [Текст] / Б. С. Преображенский, Г. Н. Попова; Акад. мед. наук СССР. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.

78. Пухлик, С.М. Роль грибковой инфекции при хроническом воспалении небных миндалин и возможности лечения / С.М. Пухлик, И.К. Тагунова, А.В. Андреев // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 97-105.

79. Рязанцев, С.В. Современные методы лечения хронического тонзиллита / С.В. Рязанцев, Н.В. Еремина, К.Ю. Щербань // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 68-72. – doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-68-72.

80. Савлевич, Е.Л. Современные представления о роли небных миндалин в системе иммунитета и анализ применения иммуностропных препаратов при хроническом тонзиллите / Е.Л. Савлевич, В.С. Козлов, И.Б. Анготоева // Российская оториноларингология. – 2018. – № 6 (97). – С. 48-55. – doi: 10.18692/1810-4800-2018-6-48-55.

81. Салтанова, Ж.Е. Хронический тонзиллит и его бактериальные возбудители / Ж.Е. Салтанова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 2. – С. 206-212.

82. Свистушкин, В.М. Возможности местного этиотропного лечения больных хроническим тонзиллитом / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.В. Шевчик [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 18. – С. 116-120. – doi: 10.21518/2079-701X-2016-18-116-120.

83. Солдатов, И.Б. О нервном аппарате небных миндалин / И.Б. Солдатов // Вестник оториноларингологии. – 1953. – № 6. – С. 47-52.

84. Тарасова, Г.Д. Тонзиллярная проблема: новое в диагностике и лечении / Г.Д. Тарасова, Т.И. Гаращенко, Е.Б. Молчанова, М.В. Гаращенко // *Детская оториноларингология*. – 2019. – № 3. – С. 18-23.

85. Тимурзиева, А.Б. Использование раман-флюоресцентной спектроскопии в диагностике воспалительных изменений в глотке при хроническом тонзиллите / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин, Д.Н. Артемьев [и др.] // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 32-41.

86. Товмасян, А.С. Влияние тонзиллэктомии на качество жизни пациентов с хроническим тонзиллитом / А.С. Товмасян, Л.И. Голубева, П.К. Зотова [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. – 2023. – Т. 88, № 2. – С. 67-73.

87. Трищенкова, С.Н. Изменение показателей местного иммунитета у юных хоккеистов при лечении хронического тонзиллита / С.Н. Трищенкова // *Вестник спортивной науки*. – 2015. – № 4. – С. 35-38.

88. Трухин, Д.В. Состояние регионарных лимфатических узлов при хроническом тонзиллите по данным ультразвукового исследования / Д.В. Трухин, И.А. Ким, Е.В. Носуля [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. – 2020. – Т. 85, № 2. – С. 31- 36. – doi: /10.17116/otorino20208502131.

89. Халтурина, Е. О. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций / Е. О. Халтурина, И. В. Нестерова, Т. П. Маркова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2022. – Т. 18, № 12. – С. 58-63.

90. Цымбал, Д.Д. Определение морфологического состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите при помощи лазерной доплеровской флоуметрии / Д.Д. Цымбал, Г.О. Мареев // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 1203-1203.

91. Черныш, А.В. К вопросу об определении и классификации хронического тонзиллита / А.В. Черныш, В.Р. Гофман, В.В. Дворянчиков //

Материалы XX съезда оториноларингологов России (Москва, 06–09 сентября 2021 года). – М.: Полифорум групп, 2021. – С. 273.

92. Щубелко, Р.В. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей / Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 1. – С. 81-88. – doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88.

93. Яблонева, В. Н. Оценка эффективности применения бактериальных лизатов в профилактике и лечении острых респираторных заболеваний у детей / В. Н. Яблонева // Детская оториноларингология. – 2012. – № 2. – С. 49-50.

94. Ялымова, Д.Л. Хронический тонзиллит: диагностика, классификация, лечение / Д.Л. Ялымова, В.В. Вишняков, В.Н. Талалаев, В.Н. Костюк // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 8. – С. 29-31.

95. Яшан, А.И. Характер изменений соотношений субпопуляций лимфоцитов у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом / А.И. Яшан, М.И. Герасимюк // Вестник оториноларингологии. – 2015. – № 2. – С. 27-30.

96. Abdel-Naby, O.G. Prevalence of humoral immunodeficiency in adult patients with recurrent tonsillitis / O.G. Abdel-Naby // Am J Otolaryngol. – 2019. – Vol. 40(6). – P. 102275. – doi: 10.1016/j.amjoto.2019.08.006.

97. Abu Bakar, M. Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities / M. Abu Bakar, J. McKimm, S.Z. Haque [et al.] // J Inflamm Res. – 2018. – Vol. 11. – P. 329-337. – doi: 10.2147/JIR.S162486.

98. Andrabi, S.M. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications / S.M. Andrabi, N.S. Sharma, A. Karan [et al.] // Adv Sci. – 2023. – Vol. 10(30). – P. 2303259. - doi: 10.1002/advs.202303259.

99. Aeschlimann, F.A. Haploinsufficiency of A20 and other paediatric inflammatory disorders with mucosal involvement / F.A. Aeschlimann, R.M. Laxer // Curr Opin Rheumatol. – 2018. – Vol. 30(5). – P. 506-513. – doi: 10.1097/BOR.0000000000000532.

100. Ahmed Abdelmaksoud, A. Lactoferrin versus Long-Acting Penicillin in Reducing Elevated Anti-Streptolysin O Titer in Cases of Tonsillopharyngitis / A.

Ahmed Abdelmaksoud, A. Nafady, S. Ezzeldin Sayed Bazeed [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2022. – Vol. 15. – P. 5257-5263. – doi: 10.2147/IDR.S376401.

101. Alasmari, N.S.H. Causes and treatment of tonsillitis / N.S.H. Alasmari, R.O.M. Bamashmous, R.M.A. Alshuwaykan [et al.] // *Egypt J Hosp Med.* – 2017. – Vol. 69(8). – P. 2975-2980.

102. Allen, H.B. Psoriasis, chronic tonsillitis, and biofilms: Tonsillar pathologic findings supporting a microbial hypothesis / H.B. Allen, S. Jadeja, R.M. Allawh [et al.] // *Ear Nose Throat J.* – 2018. – Vol. 97(3). – P. 79-82.

103. Alqanatish, J. Acute rheumatic fever diagnosis and management: Review of the global implications of the new revised diagnostic criteria with a focus on Saudi Arabia / J. Alqanatish, A. Alfadhel, A. Albelali [et al.] // *J Saudi Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 31(4). – P. 273-281. – doi: 10.1016/j.jsha.2019.07.002.

104. Angulo-Zamudio, U.A. Lactoferrin Disaggregates Pneumococcal Biofilms and Inhibits Acquisition of Resistance Through Its DNase Activity / U.A. Angulo-Zamudio, J.E. Vidal, K. Nazmi [et al.] // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2386. – doi: 10.3389/fmicb.2019.02386.

105. Arjmand, B. Low-level laser therapy: potential and complications / B. Arjmand, M. Khodadost, S. Jahani Sherafat [et al.] // *J Lasers Med Sci.* – 2021. – Vol. 12. – P. e42. – doi: 10.34172/jlms.2021.42.

106. Bennett, J. Understanding group A streptococcal pharyngitis and skin infections as causes of rheumatic fever: protocol for a prospective disease incidence study / J. Bennett, N.J. Moreland, J. Oliver [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 633. – doi:10.1186/s12879-019-4126-9.

107. Bredun, O. Integral scoring scale as a basis for an objective assessment of the state of patients with chronic tonsillitis and the effectiveness of their treatment / O. Bredun, O. Melnikov, O. Kononov [et al.] // *Wiad Lek.* – 2019. – Vol. 72(4). – P. 664-669.

108. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann [et al.] // *Science.* – 2004. – Vol. 303. – P. 1532-1535. – doi: 10.1126/science.1092385.

109. Brouwer, S. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection / S. Brouwer, T. Rivera-Hernandez, B.F. Curren [et al.] // *Nat Rev Microbiol.* – 2023. – Vol. 21(7). – P. 431-447. – doi: 10.1038/s41579-023-00865-7.
110. Butenko, A.V. Review of clinical applications of nitric oxide-containing air-plasma gas flow generated by Plason device / A.V. Butenko, A.B. Shekhter, A.L. Fayzullin [et al.] // *Clinical Plasma Medicine.* – 2020. – Vol. 19-20. – P. 100112. – doi: 10.1016/j.cpme.2020.100112.
111. Campione, E. Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation / E. Campione, T. Cosio, L. Rosa [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(14). – P. 4903. – doi: 10.3390/ijms21144903.
112. Cao, X. Lactoferrin: A glycoprotein that plays an active role in human health / X. Cao, Y. Ren, Q. Lu [et al.] // *Front Nutr.* – 2023. – Vol. 9. – P. 1018336. – doi: 10.3389/fnut.2022.1018336.
113. Castanheira, F.V.S. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation / F.V.S. Castanheira, P. Kubes // *Blood.* – 2019. – Vol. 133(20). – P. 2178-2185. – doi: 10.1182/blood-2018-11-844530.
114. Chang, J.Y. Role of nitric oxide in murine conventional outflow physiology / J.Y. Chang, W.D. Stamer, J. Bertrand [et al.] // *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* – 2015. – Vol. 309(4). – P. 205-214.
115. Chethana, R. The Role of Oxidants and Antioxidants in Chronic Tonsillitis / R. Chethana, P.P. Devan, K. Sushmitha [et al.] // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* – 2020. – Vol. 74(3). – P.5269-5274.
116. Coffey, P.M. The role of social determinants of health in the risk and prevention of group A streptococcal infection, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: A systematic review / P.M. Coffey, A.P. Ralph, V.L. Krause [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2018. – Vol. 12(6). – P. e0006577. – doi: 10.1371/journal.pntd.0006577.

117. Costa, H.J. Tonsillotomy by a Fractional Carbon Dioxide Laser: A New Technique in the Treatment of Chronic Tonsillitis / H.J. Costa, R.C. Di Francesco, S.M. Giancoli [et al.] // *J Lasers Med Sci.* – 2022. – Vol. 13. – P. e51. – doi: 10.34172/jlms.2022.51.
118. Da-Palma-Cruz, M. Photobiomodulation modulates the resolution of inflammation during acute lung injury induced by sepsis / M. Da-Palma-Cruz, R.F. da Silva, D. Monteiro [et al.] // *Lasers in Medical Science.* – 2019. – Vol. 34(1). – P. 191-199. – doi: 10.1007/s10103-018-2688-1.
119. Dickinson, A. Tonsillar surface swab bacterial culture results differ from those of the tonsillar core in recurrent tonsillitis / A. Dickinson, H. Kankaanpää, S. Silén [et al.] // *The Laryngoscope.* – 2020. – Vol. 130(12). – P. E791-E794.
120. Dierick, M. Lactoferrin, a versatile natural antimicrobial glycoprotein that modulates the host's innate immunity / M. Dierick, D. Vanrompay, B. Devriendt [et al.] // *Biochem Cell Biol.* – 2021. – Vol. 99(1). – P. 61-65. – doi: 10.1139/bcb-2020-0080.
121. Döhrmann, S. Conquering Neutrophils / S. Döhrmann, J.N. Cole, V. Nizet // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol. 12(7). – P. e1005682. – doi: 10.1371/journal.ppat.1005682.
122. Foki, E. The effect of tonsillotomy on chronic recurrent tonsillitis in children / E. Foki, R. Seemann, K. Stelter [et al.] // *Acta otolaryngologica.* – 2017. – Vol. 137(9). – P. 992-996.
123. Frade-Sosa, B. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and rheumatoid arthritis: An updated review for clinicians / B. Frade-Sosa, R. Sanmartí // *Reumatol Clin.* – 2023. – Vol. 19(9). – P. 515-526. – doi: 10.1016/j.reumae.2023.10.002.
124. Galli, J. Pediatric oropharyngeal microbiome: Mapping in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy / J. Galli, L. Calò, B. Posteraro [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 139. – P. 110478. – doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110478.
125. Gonzalez-Lucano, L.R. Prevalence of Epstein-Barr virus DNA in tonsillar tissue from patients with chronic tonsillitis in Mexican population / L.R. Gonzalez-Lucano, G.V. Vasquez-Armenta, A.L. Pereira-Suarez [et al.] // *J Infect Dev Ctries.* – 2019. – Vol. 13(8). – P. 764-767. – doi: 10.3855/jidc.11424.

126. Gupta, S. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases / S. Gupta, M.J. Kaplan // *Nat Rev Nephrol.* – 2016. – Vol. 12(7). – P. 402-413. – doi: 10.1038/nrneph.2016.71.
127. Haidara, A.W. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles / A.W. Haidara, Y. Sidibé, D. Samaké [et al.] // *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* – 2019. – Vol. 8(3). – P. 98-105.
128. Henningham, A. Mechanisms of group A Streptococcus resistance to reactive oxygen species / A. Henningham, S. Döhrmann, V. Nizet [et al.] // *FEMS Microbiol Rev.* – 2015. – Vol. 39(4). – P. 488-508. – doi: 10.1093/femsre/fuu009.
129. Huang, J. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases / J. Huang, W. Hong, M. Wan [et al.] // *MedComm.* – 2022. – Vol. 3(3). – P. e162. – doi: 10.1002/mco2.162.
130. Ji, J. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study / J. Ji, J. Sundquist, K. Sundquist [et al.] // *J Autoimmun.* – 2016. – Vol. 72. – P. 1-7. – doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.007.
131. Kacimi, S.E.O. Prior Tonsillectomy and the Risk of Breast Cancer in Females: A Systematic Review and Meta-analysis / S.E.O. Kacimi, A. Elgenidy, H.A. Cheema [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 925596. – doi: 10.3389/fonc.2022.925596.
132. Kalaiarasi, R. Microbiological profile of chronic tonsillitis in the pediatric age group / R. Kalaiarasi, K.S. Subramanian, C. Vijayakumar [et al.] // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10(9). – P. e3343.
133. Kanwal, S. *Streptococcus Pyogenes* / S. Kanwal, P. Vaitla. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
134. Karthikeyan, G. Acute rheumatic fever / G. Karthikeyan, L. Guilherme // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392(10142). – P. 161-174. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)30999-1.
135. Kostić, M. An Up-to-Date Review on Bio-Resource Therapeutics Effective against Bacterial Species Frequently Associated with Chronic Sinusitis and Tonsillitis /

M. Kostić, M. Ivanov, S.S. Babić [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2020. – Vol. 27(41). – P. 6892-6909. – doi: 10.2174/0929867327666200505093143.

136. Kostić, M. Analysis of Tonsil Tissues from Patients Diagnosed with Chronic Tonsillitis-Microbiological Profile, Biofilm-Forming Capacity and Histology / M. Kostić, M. Ivanov, S.S. Babić [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2022. – Vol. 11(12). – P. 1747. – doi: 10.3390/antibiotics11121747.

137. Kravets, N. Investigation of Strains of Microorganisms Isolated from Children with Recurrent Tonsillitis / N. Kravets, S. Klymnyuk, L. Romanyuk [et al.] // *Georgian Med News.* – 2020. – Vol. (298). – P. 49-53.

138. Krzyzowska, M. Lactoferrin-Conjugated Nanoparticles as New Antivirals / M. Krzyzowska, M. Janicka, E. Tomaszewska [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14(9). – P. 1862. – doi: 10.3390/pharmaceutics14091862.

139. Li, Y. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System / Y. Li, L. Jin, T. Chen // *Biomed Res Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 2032057. – doi: 10.1155/2020/2032057.

140. Liu, Y. Rethinking neutrophil extracellular traps / Y. Liu, Y.H., J.W. Yang [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2023. – Vol.124. – P.110834. - doi: 10.1016/j.intimp.2023.110834.

141. Lightfoot, Y.L. Disentangling the role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases / Y.L. Lightfoot, M.J. Kaplan // *Curr Opin Rheumatol.* – 2017. – Vol. 29(1). – P. 65-70. – doi: 10.1097/BOR.0000000000000357.

142. Lönnqvist, E. Low rate of asymptomatic carriage and salivary immunoglobulin A response to Group A Streptococci in the healthy adult population in Finland / E. Lönnqvist, K. Gröndahl-Yli-Hannuksela [et al.] // *Med Microbiol Immunol.* – 2022. – Vol. 211(5-6). – P. 261-267. – doi: 10.1007/s00430-022-00750-9.

143. Lundberg, J.O. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease / J.O. Lundberg, M.T. Gladwin, E. Weitzberg // *Nat Rev Drug Discov.* – 2015. – Vol. 14(9). – P. 623-641. – doi: 10.1038/nrd4623.

144. Lynge Pedersen, A.M. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota / A.M. Lynge Pedersen, D. Belstrøm // *J Dent.* – 2019. – Vol. 80(1). – P. S3-S12. – doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
145. Magán-Fernández, A. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis / A. Magán-Fernández, S.M. Rasheed Al-Bakri, F. O'Valle [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9(6). – P. 1494. – doi: 10.3390/cells9061494.
146. Malone-Povolny, M.J. Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing / M.J. Malone-Povolny, S.E. Maloney, M.H. Schoenfisch [et al.] // *Adv Healthc Mater.* – 2019. – Vol. 8(12). – P. e1801210. – doi: 10.1002/adhm.201801210.
147. Miranda, E.F. Acute effects of photobiomodulation therapy (PBMT) combining laser diodes, light-emitting diodes, and magnetic field in exercise capacity assessed by 6MST in patients with COPD: a crossover, randomized, and triple-blinded clinical trial / E.F. Miranda, W.A. Diniz, M.V.N. Gomes [et al.] // *Lasers in Medical Science.* – 2019. – Vol. 34(4). – P. 711-719. – doi: 10.1007/s10103-018-2645-z.
148. Mulay, S.R. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Regulate Immune Responses in Health and Disease / S.R. Mulay, H.-J. Anders // *Cells.* – 2020. – Vol. 9(9). – P. 2130. – doi: 10.3390/cells9092130.
149. Murayama, K. CD4+CD8+ T follicular helper cells regulate humoral immunity in chronic inflammatory lesions / K. Murayama, I. Ikegami, R. Kamekura [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 941385. – doi: 10.3389/fimmu.2022.941385.
150. Mustafa, Z. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review / Z. Mustafa, M. Ghaffari // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 563627. – doi: 10.3389/fcimb.2020.563627.
151. Newberger, R. *Streptococcus Group A* / R. Newberger, V. Gupta. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
152. Nguyen, H.K. Nitric Oxide-Induced Morphological Changes to Bacteria / H.K. Nguyen, S.L. Picciotti, M.M. Duke [et al.] // *ACS Infect Dis.* – 2023. – Vol. 9(11). – P. 2316-2324. - doi: 10.1021/acsinfecdis.3c00415.

153. Pankhania, M. Tonsillitis, tonsillectomy, and deep neck space infections in England: the case for a new guideline for surgical and non-surgical management / M. Pankhania, J. Rees, A. Thompson [et al.] // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2021. – Vol. 103(3). – P. 208-217. – doi: 10.1308/rcsann.2020.7030.

154. Pankratov, T.A. Regulation of Lysozyme Activity by Human Hormones / T.A. Pankratov, A.V. Gannesen, Y.A. Nikolaev [et al.] // *Iran Biomed J.* – 2023. – Vol. 27(1). – P. 58-65. – doi: 10.52547/ibj.3614.

155. Poli, V. Neutrophil intrinsic and extrinsic regulation of NETosis in health and disease / V. Poli, I. Zanoni // *Trends Microbiol.* – 2023. – Vol. 31(3). – P. 280-293. – doi: 10.1016/j.tim.2022.10.002

156. Ragland, S.A. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme / S.A. Ragland, A.K. Criss // *PLoS Pathog.* – 2017. – Vol. 13(9). – P. e1006512. – doi: 10.1371/journal.ppat.1006512.

157. Ravindran, M. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology / M. Ravindran, M.A. Khan, N. Palaniyar // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9(8). – P. 365. – doi: 10.3390/biom9080365.

158. Shekhter, A.B. Physicochemical parameters of NO-containing gas flow affect wound healing therapy. An experimental study / A.B. Shekhter, V.I. Telpukhov, P.V. Panyushkin [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2019. – Vol. 128. – P. 193-201. – doi: 10.1016/j.ejps.2018.11.034.

159. Skendros, P. Autophagy in Neutrophils: From Granulopoiesis to Neutrophil Extracellular Traps / P. Skendros, I. Mitroulis, K. Ritis // *Front Cell Dev Biol.* – 2018. – Vol. 6. – P. 109. – doi: 10.3389/fcell.2018.00109.

160. Stacey, H.D. IgA potentiates NETosis in response to viral infection / H.D. Stacey, D. Golubeva, A. Posca [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2021. – Vol. 118(27). – P. e2101497118. – doi: 10.1073/pnas.2101497118.

161. Sud, A. Genome-wide association study implicates immune dysfunction in the development of Hodgkin lymphoma / A. Sud, H. Thomsen, G. Orlando [et al.] // *Blood.* – 2018. – Vol. 132(19). – P. 2040-2052. – doi: 10.1182/blood-2018-06-855296.

162. Sun, L.M. A nationwide population-based cohort study on tonsillectomy and subsequent cancer incidence / L.M. Sun, H.J. Chen, T.C. Li [et al.] // *Laryngoscope*. – 2015. – Vol. 125(1). – P. 134-139.
163. Sykes, E.A. Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment / E.A. Sykes, V. Wu, M.M. Beyea [et al.] // *Can Fam Physician*. – 2020. – Vol. 66(4). – P. 251-257.
164. Turner, C.E. Pathogenicity Factors in Group C and G Streptococci / C.E. Turner, L. Bubba, A. Efstratiou // *Microbiol Spectr*. – 2019. – Vol. 7(3). – doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0020-2018.
165. Van Delft, M.A.M. Antagonizing Fc α R1 (CD89) as treatment in IgA-mediated chronic inflammation and autoimmunity / M.A.M. van Delft, E. Aleyd, R. van der Mast [et al.] // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1118539. – doi: 10.3389/fimmu.2023.1118539.
166. Wang, B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion / B. Wang, Y.P. Timilsena, E. Blanch [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2019. – Vol. 59(4). – P. 580-596. – doi: 10.1080/10408398.2017.1381583.
167. Wang, T.Y. Antibacterial gas therapy: Strategies, advances, and prospects / T.Y. Wang, X.Y. Zhu, F.G. Wu [et al.] // *Bioact Mater*. – 2022. – Vol. 23. – P. 129-155. – doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.10.008.
168. Wang, W. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis / W. Wang, W. Peng, X. Ning [et al.] // *Int J Rheum Dis*. – 2018. – Vol. 21(3). – P. 415-421. – doi: 10.1111/1756-185X.13226.
169. Wang, Y.P. Tonsillectomy and the risk for deep neck infection-a nationwide cohort study / Y.P. Wang, M.C. Wang, H.C. Lin [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(4). – P. e0117535. – doi: 10.1371/journal.pone.0117535.
170. Wang, Z.Y. [The bacterial flora and drug sensitivity of chronic tonsillitis in different age groups] / Z.Y. Wang, M.Y. Jiang, H. Zhao // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2018. – Vol. 32(13). – P. 1027-1029. – doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.13.017.
171. Windfuhr, J.P. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management / J.P. Windfuhr, N. Toepfner, G. Steffen [et al.] // *European*

Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2016. – Vol. 273. – P. 973-987. – doi: 10.1007/s00405-015-3872-6.

172. Windfuhr, J.P. Indications for tonsillectomy stratified by the level of evidence / J.P. Windfuhr // *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* – 2016 Dec 15. – Vol. 15. – P. Doc09. – doi: 10.3205/cto000136.

173. Wu, M. Recent advances in the development of nitric oxide-releasing biomaterials and their application potentials in chronic wound healing / M. Wu, Z. Lu, K. Wu [et al.] // *J Mater Chem B.* – 2021. – Vol. 9(35). – P. 7063-7075. – doi: 10.1039/d1tb00847a.

174. Wu, X. Is *Helicobacter pylori* colonization associated with chronic tonsillitis? – A meta-analysis and systematic review / X. Wu, W. Wang, L. Fang [et al.] // *Am J Otolaryngol.* – 2022. – Vol. 43(5). – P. 103515. – doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103515.

175. Yamashita, K. Studies of Tonsils in Basic and Clinical Perspectives: From the Past to the Future / K. Yamashita, S. Ichimiya, R. Kamekura [et al.] // *Adv Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 119-124. – doi: 10.1159/000441902.

176. Yang, T. Progress and Promise of Nitric Oxide-Releasing Platforms / T. Yang, A.N. Zelikin, R. Chandrawati // *Adv Sci (Weinh).* – 2018. – Vol. 5(6). – P. 1701043. – doi: 10.1002/advs.201701043.

177. Yildizoglu, U. Effect of antibiotic use on bacterial flora of tonsil core in patients with recurrent tonsillitis / U. Yildizoglu, B. Polat, R. Gumral [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 272(6). – P. 1525-1528. – doi: 10.1007/s00405-014-3434-3.

178. Yousefi, S. In vivo evidence for extracellular DNA trap formation / S. Yousefi, D. Simon, D. Stojkov [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11(3). – P. 300. – doi: 10.1038/s41419-020-2497-x.

179. Zeng, S. Clinical observation of the anti-reflux treatment for the chronic pharyngitis patients with the reflux finding score from 8 to 10 / S. Zeng, J. Chen, X. Wei [et al.] // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2020. – Vol. 34(5). – P. 441-443. – doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2020.05.013.

180. Zhuravskii, S.G. Reaction of the Palatine Tonsillar Immunocompetent Cells to Irrigation of Crypts by Suspension of Silica Nanoparticles under Conditions of Chronic Tonsillitis / S.G. Zhuravskii, A.E. Shakhnazarov, G.Y. Yukina [et al.] // Bull Exp Biol Med. – 2019. – Vol. 167(3). – P. 396-399. – doi: 10.1007/s10517-019-04535-8.

181. Zupin, L. DEFB1 polymorphisms and susceptibility to recurrent tonsillitis in Italian children / L. Zupin, V. Polesello, D.L. Grasso [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2016. – Vol. 83. – P. 12-15. – doi: 10.1016/j.ijporl.2016.01.025.