

На правах рукописи

МАННАНОВА
ЭЛЬМИРА ФАРХОДОВНА

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ
ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ АДЕНОИДИТОВ**

3.1.3. Оториноларингология
3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2024

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии - филиал ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Покровская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии и офтальмологии ИФМИБ Казанского (Приволжского) федерального университета.

Научный руководитель:

Халиуллина Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детских инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Савенкова Марина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова» Минздрава России,

Ивойлов Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом оториноларингологических заболеваний детского возраста ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского», профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова» Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.006.01 при ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2, 6 этаж, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ НМИЦО ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2 и на сайте www.otolar-centre.ru

Автореферат разослан «__»_____2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 68.1.006.01

кандидат медицинских наук

Коробкин Артем Сергеевич

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается рост числа детей с заболеваниями органов лимфоглоточного кольца. Распространенность хронической формы аденоидита (ХА) варьирует от 37 до 70% случаев (В.Р. Чистякова, 2008; К.С. Зырянова и соавт., 2013; В.В. Киселев и соавт., 2019; L. Pereira et al., 2018; H.J. Wang H.J., 2020), а гипертрофия глоточной миндалины выявляется у трети всей детской популяции в мире, при этом аденотомия является самой частой хирургической операцией, проводимой детям (Х.М. Маккаев, 2002; Е.В. Борзов, 2015).

На сегодняшний день нет единого понимания этиологии хронического воспаления лимфоидной ткани носоглотки у детей. Существует мнение, что, сочетанное воздействие бактериальной флоры, а также респираторных и лимфотропных вирусов на фоне селективной иммунологической недостаточности является основной причиной развития хронического воспаления и клинически значимой гипертрофии глоточной миндалины (М.В. Дроздова, 2010; Е.П. Карпова и соавт., 2013; С.Н. Бениова и соавт., 2014; Л.М. Куртасова и соавт., 2017; Злобина Н.В., 2019; B. Winther et al., 2009; O.V. Biill Primo et al., 2014; H. Faden et al., 2016).

Новые данные, касающиеся этиопатогенеза гипертрофии небных и носоглоточной миндалин, оказали существенное влияние на сужение показаний к хирургическому лечению, способствуя разработке и расширению поиска новых консервативных методов терапии хронических аденоидитов (Т.И. Гаращенко и соавт., 2011). Однако, как современные консервативные, так и хирургические методы лечения хронических аденоидитов имеют очевидные недостатки и не всегда обеспечивают ожидаемый клинический эффект (Е.В. Гаршина, 2006).

Рецидивирующее течение хронического аденоидита очень часто регистрируют в группе детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, при этом, в подавляющем большинстве случаев, на фоне

персистирующих герпесвирусных инфекций. Проведенные исследования показали, что в группе часто болеющих детей ДНК герпесвирусов в крови или слюне присутствует у 82-87% обследованных (А.С. Левина и соавт., 2022; Е.В. Мелехина и соавт., 2023). По данным экспертов, маркеры активной герпесвирусной инфекции значимо чаще регистрируются в этой группе детей в сравнении со среднепопуляционными показателями.

Анализ имеющихся на настоящий момент данных указывает на необходимость продолжать изучение этиологии и механизмов патогенеза хронического аденоидита, как заболевания, так и его рецидивирующего течения. Очевидно, что детальное изучение взаимодействия защитных сил макроорганизма и микробиома/вирома носоглотки, позволит не только улучшить понимание патофизиологии гипертрофии лимфоидных образований носоглотки, но и сформулировать новые эффективные подходы к консервативной терапии и профилактике ассоциированных с ней патологических состояний

Таким образом, широкая распространенность хронических аденоидитов в детском возрасте, недостаточная эффективность существующих методов лечения определяют актуальность проблемы хронических аденоидитов.

Цель исследования:

Повышение эффективности лечения детей с хроническим аденоидитом на основании изучения состояния мукозального иммунитета верхних дыхательных путей, биоценоза слизистой оболочки носоглотки и применения комбинированного иммуностропного препарата.

Задачи исследования:

1. Определить частоту выделения лимфотропных герпесвирусов у пациентов с хроническим аденоидитом. Оценить связь гипертрофии миндалин с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией у детей.

2. Провести клинико-микробиологическое исследование характера вирусно-бактериальной микрофлоры у детей с хроническим аденоидитом.

3. Исследовать факторы мукозального иммунитета носоглотки и иммуноморфологические особенности гипертрофированной глоточной миндалины у детей, инфицированных лимфотропными герпесвирусами.

4. Оценить частоту возникновения рецидивов гипертрофии глоточной и небных миндалин.

5. Доказать целесообразность включения иммуностимулирующих средств с неспецифической противовирусной активностью (инозина пранобекса) в состав комплексного лечения детей с хроническим аденоидитом, протекающим на фоне хронической герпесвирусной инфекции.

Научная новизна результатов исследования

Впервые при анализе видового состава микробиоценоза носоглотки у пациентов с хроническим аденоидитом показано, что самым частым бактериальным патогеном, колонизирующим носоглотку, является *S.aureus* и его сочетание с *S.pyogenes*, обладающих множественной резистентностью к антибиотикам и антисептикам, выявлены статистически значимые отличия частоты колонизации носоглотки *S.aureus* с sIgA-протеиназной активностью в зависимости от степени гипертрофии глоточной миндалины.

Впервые продемонстрировано, что между степенью гипертрофии глоточной миндалины, частотой выделения ДНК Эпштейна-Барр вируса и частотой изоляции *S.aureus* с высокой IgA-протеиназной активностью в смыве из носоглотки существует прямая корреляция.

В работе впервые изучено сочетанное влияние *S.aureus* с IgA-протеиназной активностью и вируса Эпштейна-Барр, персистирующих в носоглотке, результатом которого является значительная активация системы врожденного мукозального антимикробного иммунитета, в первую очередь, за счет повышения уровня дефензинов, и подавление адаптивного мукозального иммунитета за счет снижения уровня секреторного Ig A.

Основываясь на этиологические, иммуногистохимические, клинические и катamnестические данные, впервые показано, что хронический аденоидит можно рассматривать в качестве клинического маркера хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей.

Впервые была показана возможность предупреждения рецидива гипертрофии глоточной и небных миндалин у детей, перенесших аденотонзиллотомию, путем применения комплексной терапии, включающей иммуностимулирующий препарат с неспецифическим противовирусным действием.

Практическая значимость

Использование усовершенствованного алгоритма диагностики и лечения хронического аденоидита у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями позволит повысить эффективность комплексной терапии хронических аденоидитов, снизить частоту рецидивов гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторной гипертрофии небных миндалин в послеоперационном периоде. Предложенный алгоритм возможно использовать в стационарах и амбулаторной практике оториноларингологам, педиатрам и инфекционистам.

Методология и методы исследования

Представленная работа основана на анализе результатов клинического, лабораторного, инструментального обследования, хирургического и консервативного лечения пациентов отделения оториноларингологии клиники «Здоровье семьи» с 2016 по 2021 годы. Методом случайной выборки (расчет осуществляли с использованием методики К.А. Отдельновой) были отобраны для участия в исследовании 463 ребенка с хроническим аденоидитом.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует специальностям 3.1.3 – Оториноларингология и 3.1.22 – Инфекционные болезни. По паспорту специальности 3.1.3 – Оториноларингология – область науки, занимающаяся

методами профилактики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа. По паспорту специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни - область науки, занимающаяся изучением свойств возбудителей и их взаимодействием с организмом человека, иммунологическими, патоморфологическими, биохимическими, патофизиологическими изменениями в организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в формулировке основной концепции и дизайна исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертационной работы. Отбор пациентов в исследуемые группы, дигностическая эндоскопия полости носа и носоглотки, тимпанометрия, отомикроскопия, анализ результатов микробиологических исследований, исследований показателей мукозального иммунитета, компьютерной томографии, хирургическое вмешательство, сбор анкетных данных, статистическая обработка собранного материала, анализ и оценка полученных результатов, разработка алгоритма диагностики и лечения пациентов с хроническими аденоидитами проводились непосредственно автором.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования основана на достаточном количестве наблюдений, репрезентативности выборки, применении современных методов инструментальных и лабораторных исследований. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, представленными результатами клинических наблюдений, доказательно показаны в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием общепринятых методов обработки информации и статистического анализа с использованием *on-line* калькулятора

<https://medstatistic.ru/calculators.html> и пакета статистических программ STATISTICA 8.0.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения оториноларингологии ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ г. Казани, отделения оториноларингологии клиники «Здоровье семьи», отделения оториноларингологии клиники «КОРЛ». Материалы используются в учебном процессе кафедры оториноларингологии КГМА ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, кафедры оториноларингологии и офтальмологии ИФМиБ КФУ, кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры детских инфекций ГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на: III Международной научно-практической конференции «Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии» (Казань 2021); XX съезде оториноларингологов России (Москва 2021); XVIII Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»; Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей».

Апробация диссертации состоялась на совместном межкафедральном заседании кафедры оториноларингологии КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, кафедры хирургии, акушерства и гинекологии с курсом ЛОР-болезней ИФМиБ КФУ 25 апреля 2023 года, протокол № 3/2023.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе – 5 статей - в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для защиты по специальности 3.1.3 – Оториноларингология и 3.1.22 – Инфекционные болезни.

Связь работы с научными программами и планами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательскими программами КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в рамках комплексной темы НИР, номер государственной регистрации темы 122031000218-2.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста. Рукопись состоит из введения, обзора литературы, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, литературы, алгоритма диагностики и лечения хронического аденоидита. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 55 рисунками. Список литературы содержит 258 источников, из них 156 – отечественных и 102 – зарубежных.

Положения диссертации, выносимые в защиту

1. В группе детей с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени наблюдается высокая частота сочетанного инфицирования носоглотки *S.aureus* с sIgA-протеиназной активностью и лимфотропными герпесвирусами (ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6), при этом отмечается более существенное снижение концентрации sIgA в слюне по сравнению с показателями группы детей с невыраженной гипертрофией глоточной миндалины.

2. Изменение местной иммунной защиты слизистых оболочек при инфицировании глоточной миндалины вирусом Эпштейна-Барр у детей с хроническим аденоидитом проявляется на морфологическом уровне возрастанием пролиферативной активности клеток реактивных центров и уменьшением количества клеточных элементов, продуцирующих Ig A, что не

позволяет рассматривать такой вариант персистенции вируса как латентную инфекцию.

3. Использование препарата инозина пранобекса в составе комплексного лечения детей с хроническим аденоидитом, инфицированных герпесвирусами, способствует снижению риска развития рецидивов гипертонии глоточной и небных миндалин у детей, перенесших аденотонзиллотомию.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 3 до 7 лет, подтверждение диагноза «хронический аденоидит», отсутствие сопутствующей тяжелой соматической патологии, согласие родителей/опекунов на участие в исследовании.

К критериям исключения относили наличие у обследованных: персистирующего течения экссудативного среднего отита, глубокого кариеса, аллергических заболеваний (аллергический ринит, бронхиальная астма и др.), первичных иммунодефицитных состояний, в том числе селективной недостаточности иммуноглобулина А.

В настоящей работе представлены результаты обследования 463 больных с хроническим аденоидитом. Пациенты были распределены по 2 группам:

- первая группа (108 человек) – дети с аденоидами 1-2 степени,
- вторая группа (355 детей) - с аденоидами 3 степени.

Пациентам представленных групп проводили клинико-лабораторное обследование, стандартный осмотр ЛОР- органов, эндоскопическую диагностику полости носа и носоглотки, тимпанометрию, бактериологическое исследование отделяемого с ГМ, определение протеолитической активности *S.aureus* в отношении sIgA человека, определение содержания sIgA в слюне, определение содержания α -дефензина в слюне, определение ДНК герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) в смыве из носоглотки, морфологическое и иммуногистохимическое исследование

лимфоидной ткани ГМ. Серологические маркеры герпесвирусов определяли в крови детей при первичном обращении. Обследование включало определение IgM VCA, Ig G VCA, IgG NA к ВЭБ, IgM и IgG к ЦМВ, IgG к ВГЧ-6. Высоким уровнем IgG (в титрах либо по коэффициенту позитивности) считали превышение референсных значений в 7 и более раз (ориентировались на результаты ранее проведенных исследований).

Группы были сформированы следующим образом: в группу 1 консервативного лечения вошло 108 детей. 39 детей этой группы, инфицированных герпесвирусами, получили курс этиотропной противовирусной терапии. Остальные 69 детей данной группы получали антибактериальную и элиминационно-ирригационную терапию по показаниям в периоды обострения хронического аденоидита.

В подгруппу комбинированного лечения (2а) было включено 102 ребенка, которым по показаниям было проведено хирургическое вмешательство + этиотропная противовирусная терапия. Взятие материала для обследования детей по поводу инфицирования герпесвирусами осуществляли интраоперационно. Все 102 ребенка этой подгруппы получили иммуностимулирующий препарат с неспецифическим противовирусным действием после операции.

В подгруппу хирургического лечения (2в) было включено 253 пациента, которым была выполнена адено- или аденотонзиллотомия без назначения этиотропной терапии, несмотря на положительные результаты определения ДНК EBV, CMV, HHV-6 методом ПЦР у 187 человек.

Этиотропную противовирусную терапию назначали совместно с инфекционистом. Для снижения репликативной активности вирусов в лимфоидной ткани, в случае положительного обследования на наличие ДНК EBV, CMV, HHV-6 в смыве из носоглотки, назначали иммуностимулирующий препарат с неспецифическим противовирусным действием: инозин пранобекс (2 курса по 7-10 дней с 8-ми дневным интервалом в рекомендуемых дозах 50 мг/кг в 3-4 приема детям с 3-х летнего

возраста). В 2а группе этиотропную терапию назначали после проведенного хирургического лечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *on-line* калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html> и пакета статистических программ STATISTICA 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические характеристики пациентов

Всего было обследовано 463 пациента в возрасте от 3 до 7 лет. Все обследованные страдали частыми инфекциями со стороны дыхательных путей, что позволило отнести их к группе детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

При анализе жалоб пациентов выявили, что симптомы постназального затека беспокоили приблизительно одинаковое количество пациентов обеих групп ($p=0,98$), тогда как жалобы на затруднение носового дыхания, кашель, снижение слуха и храп чаще встречались у пациентов 2-й группы ($p<0,001$) (таб.1).

Таблица 1 - Жалобы пациентов

Жалобы	Доля детей с изучаемыми жалобами в группе n (%)		p*
	Группа 1, n=108	Группа 2, n=355	
Затруднение носового дыхания	55 (50,9%)	355 (100%)	<0,001
Кашель/подкашливание	73 (67,6%)	285 (80,3%)	p=0,006
Постназальное затекание в полость глотки	65 (60,2%)	212 (59,7%)	p=0,980
Храп во сне	15 (13,9%)	281 (79,2%)	<0,001
Снижение слуха	18 (16,7%)	123 (34,6%)	<0,001
Увеличение шейной группы лимфатических узлов	25 (23,1%)	279 (78,6%)	<0,001

* - уровень статистически значимых различий

Степень гипертрофии глоточной миндалины ($p=0,38$, $p=0,023$) шейная лимфаденопатия ($p=0,71$, $p=0,036$) коррелировали с частотой выделения ДНК герпесвирусов из носоглотки обследованных. В сочетании с шейной

лимфаденопатией, симптомами ГГМ и ХА, мы расценили эти изменения как проявление хронической герпесвирусной инфекции.

Результаты инструментальных исследований

При фарингоскопии во второй группе (355 больных) чаще наблюдали признаки гипертрофии небных миндалин. Гипертрофию небных миндалин III степени наблюдали у 89 (25,1%) детей из 2-й «клинической» группы. При проведении эндоскопии носоглотки оценивали состояние, степень увеличения глоточной миндалины и особенности расположения в носоглотке. Данные отоскопии и отомикроскопии у пациентов соответствовали результатам тимпанометрии. У 128 пациентов 2-й группы и у 12 пациентов 1-й группы были выявлены отоскопические признаки экссудативного среднего отита и тимпанограмма типа В.

Результаты обследования на герпесвирусы

Анализ определения ДНК герпесвирусов в смыве из носоглотки выявил у 328 из 463 обследованных (70,8%) положительный результат в диагностически значимых степенях. Внутри групп доля инфицированных была следующей: 36,1%, 39/108 пациентов в первой группе и 81,4%, 289/355 - во второй, $p < 0,001$.

Наиболее часто со слизистой оболочки глоточной миндалины в моно- и микст вариациях выделяли ВЭБ, его верифицировали в первой группе у 16 из 108 пациентов (14,8%) и во второй группе у 103 из 355 пациентов (29%) в моновариации, $p = 0,004$ (таб. 2). Выявлена прямая корреляция между степенью гипертрофии ГМ и частотой обнаружения ВЭБ ($r = 0,358$, $p < 0,05$). Во всех случаях «микстовых» инфекций также статистически значимо чаще результаты ПЦР были положительными у детей с высокой степенью гипертрофии миндалин. На втором месте по частоте выделения находился ВГЧ-6, его примерно одинаково часто выделяли в смывах из носоглотки у детей обеих групп.

Таблица 2 - Частота выделения ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и их сочетаний

Типы герпесвирусов и	Частота выделения ДНК ВЭБ, ЦМВ,	p*
----------------------	---------------------------------	----

их сочетания		ВГЧ-6 и их сочетаний в группах n (%)		
		Группа 1, n=108	Группа 2, n=355	
ВЭБ +	моно	16 (14,8%)	103 (29,0%)	0,004
	микст	0	55 (15,5%)	
ЦМВ +	моно	4 (3,7%)	23 (6,5%)	0,282
	микст	4 (3,7%)	42 (11,8%)	0,014
ВГЧ-6 +	моно	11 (10,2%)	30 (8,5%)	0,579
	микст	4 (3,7%)	36 (10,1%)	0,038

* – уровень статистически значимых различий

При определении уровня специфических противовирусных антител, полученные данные превышали среднепопуляционные значения. Так, маркеры активной герпесвирусной инфекции (IgM) либо частых реактиваций (высокие титры IgG) выявляли примерно у половины обследованных: IgM VCA у 32,3%, IgG VCA у 85%, при этом IgG NA обнаруживали у 73%; IgM к цитомегаловирусу – у 14,3%, высокие титры IgG – у 55,5%. Антитела к ВГЧ-6 (IgG) имели 89% пациентов. Частота выделения ДНК герпесвирусов из крови обследованных не превышала 40% для ВЭБ, 15% для ЦМВ и столько же для ВГЧ-6. Мы объясняем это большим «стажем» заболевания и поздними сроками проведения молекулярно-генетического анализа относительно начала клинической симптоматики реактивации или первичной инфекции. Полученные результаты коррелировали с частотой выделения ДНК герпесвирусов из носоглотки ($p=0,64$, $p=0,023$) и степенью гипертрофии миндалин ($p=0,87$, $p=0,045$).

Результаты микробиологического обследования

Проведен анализ результатов микробиологического исследования отделяемого из носоглотки от 151 ребенка: из первой группы - 73 человека, из второй - 78. Самым часто высеваемым микроорганизмом из носоглотки наших пациентов был *S.aureus*. Его изолировали со слизистой 71,5%, 108/151 обследованных, практически всегда в ассоциациях с другими

микроорганизмами. Мы оценили возможные взаимосвязи между заселением слизистых оболочек верхних дыхательных путей герпесвирусами и бактериальной флорой. Выявлена корреляция между двумя основными патогенами – ВЭБ и *S.aureus* ($r\ 0,38$, $p=0,005$).

Вторым по частоте высеваемости был *S.pyogenes*, его выделили из носоглотки 55,6%, 84 из 151 обследованных. У 39,7%, 60 из 151 пациентов *S.aureus* высевали в сочетании с бета (β)-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). *S.pneumoniae* выделяли только в сочетании с другими бактериями, таких случаев всего было 15,2%, 23/151. *Haemophilus influenzae* выделили лишь у 11 пациентов (7,3%) из обеих групп. У 19 пациентов (12,6%) микрофлора представлена бактериально-грибковыми ассоциациями (*Candida albicans*).

При определении чувствительности наиболее часто высеваемых микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и бактериофагам получены следующие результаты. Активными антибиотиками в отношении выделенной из носоглотки микрофлоры оказались полусинтетические пенициллины (для стрептококков, но не золотистого стафилококка) и цефалоспорины 3 поколения (для стафилококка и стрептококков). Штаммы *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* сохраняли чувствительность к большинству тестируемых антисептиков, исключение составил диоксидин, к которому выявлена максимальная резистентность у *S.aureus* (72%, 36/50). Все штаммы исследуемых бактерий характеризовались множественной устойчивостью к бактериофагам. Максимальную резистентность показал *S.pyogenes* к пиобактериофагу (66%, 33/50).

С учетом того, что золотистый стафилококк значительно преобладал среди патогенов, выделенных со слизистой оболочки носоглотки наших пациентов, дальнейшие специфические лабораторные исследования решено проводить в отношении него. Детей, инфицированных *S.aureus*, обследовали на герпесвирусы (ГВ), у стафилококков определяли *slgA*-протеиназную активность (таб. 3).

Таблица 3 - Варианты инфицирования носоглотки обследованных пациентов в зависимости от степени гипертрофии глоточной миндалины

Варианты инфицирования носоглотки	Частота выявления видов <i>S.aureus</i> в исследуемых группах n (%)		p*
	Группа 1, N=73	Группа 2, N=78	
Частота колонизации <i>S.aureus</i>	42 (57,5%)	66 (84,6%)	<0,001
Частота колонизации <i>S.aureus</i> с sIgA-протеиназной активностью	12/42 (28,6%)	51/66 (77,3%)	<0,001
Сочетанное инфицирование <i>S.aureus</i> с sIgA-протеиназной активностью и лимфотропными герпесвирусами	6/12 (50%)	43/51 (84,3%)	0,011

* - уровень статистической значимости различий

S.aureus чаще колонизировал слизистую оболочку носоглотки детей с выраженными степенями гипертрофии аденоидной миндалины, $p < 0,001$. В первой группе пациентов с гипертрофией 1-2 степени, *S.aureus* колонизировал носоглотку у 57,5% (95% ДИ 46,2-68,8; 42/73) обследованных, во второй – у 84,6% (95% ДИ 76,6-92,6; 66/78). *S.aureus* с sIgA-протеиназной активностью также чаще изолировали со слизистой детей с выраженными степенями гипертрофии ГМ, $p < 0,001$, чаще в комбинации с герпесвирусами, $p = 0,011$. Из 63 пациентов, инфицированных *S.aureus* с sIgA-протеиназной активностью, у 49 была диагностирована активная репликация герпесвирусов на слизистой оболочке. У пациентов первой группы, такой «неблагоприятный» вариант сочетанного инфицирования регистрировали у 8,2%, 6/73 обследованных, второй – у 55,1%, 43/78, $p < 0,001$.

В группе детей с ГГМ 3 степени 51 из 66 (77,3%) клинических изолятов *S.aureus*, обладали sIgA-протеиназной активностью, что свидетельствует о характере патогенности штаммов, у 30 штаммов, активность была высокой. У 51 пациента, инфицированного золотистыми стафилококками, продуцентами sIgA-протеиназ, положительным результат ПЦР при определении ДНК лимфотропных герпесвирусов в мазке из носоглотки был в

84,3%, 43/51 случаев. В подавляющем большинстве наблюдений речь шла об Эпштейна-Барр вирусе – у 29 из 43 (67,4%) обследованных.

Результаты исследования уровня секреторного иммуноглобулина А

Определен уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне 151 ребенка с хроническим аденоидитом: 73 человека первой группы, 78 человек второй группы. Результаты исследования оценивали по двум направлениям: по группам и у всех пациентов в целом в зависимости от бактериального и вирусного компонентов микробиоты носоглотки.

У детей с выраженными степенями гипертрофии ГМ имело место снижение концентрации sIgA в слюне (Me 43; МКР 34,4-76,6), $p < 0,001$ по сравнению с возрастной нормой и статистически значимое снижение концентрации sIgA в сравнении с результатами, полученными от пациентов первой группы (Me 63,8; МКР 44,2-98,6), $p = 0,023$.

При сравнении изменений уровня секреторного иммуноглобулина А в зависимости от бактериального и вирусного компонентов микробиоты носоглотки всех пациентов распределили по четырем подгруппам в зависимости от характера выделяемой из носоглотки микрофлоры: 1 - *S.aureus* в сочетании с герпесвирусами; 2 - *S.aureus* без ГВ; 3 – другая бактериальная флора в сочетании с ГВ; 4 - другая бактериальная флора без ГВ. При сочетанном инфицировании глоточной миндалины золотистым стафилококком и лимфотропными герпесвирусами отмечалось более существенное снижение концентрации sIgA в слюне по отношению к группе детей с другой бактериальной флорой и неинфицированных герпесвирусами ($p_{1-4} = 0,028$) (таб.4).

Таблица 4 - Содержание sIgA в слюне в зависимости от особенностей инфицирования (различная бактериальная микрофлора в сочетании с герпесвирусами (ГВ) или без них

Вид инфицирования микрофлорой	Диапазон sIgA (мг/л)
	Медиана (МКР)
<i>S.aureus</i> + ГВ (1) n=59	40,8 (31,3-110,8)
<i>S.aureus</i> без ГВ (2) n=49	58,4 (25,2-59,7)

Другая бактериальная флора + ГВ (3) n=15	90 (47,6-122,6)
Другая бактериальная флора без ГВ (4) n=28	98,2 (94,1-121)
p ₁₋₂ =0,686; p ₁₋₄ =0,028; p ₁₋₃ =0,074; p ₂₋₃ =0,552; p ₂₋₄ =0,487; p ₃₋₄ =0,771	

Результаты исследования уровня дефензинов (HNP 1-3)

Проведен анализ результатов исследования уровня дефензинов HNP 1-3 в слюне 151 ребенка: 73 человека первой группы, 78 человек второй группы. В качестве контроля мы приводим данные 15 условно здоровых детей в возрасте 3-7 лет (таб. 5).

Таблица 5 - Содержание α-дефензинов (HNP1-3) (нг/мл) в слюне

Группы исследования	Содержание α-дефензинов (нг/мл)
	Медиана (МКР)
Группа 1	5000 (4940-5000)
Группа 2	4830 (2790-5000)
Группа контроля	645 (360-840)
p	p ₁₋₂ =0,648; p ₁₋₃ =0,039; p ₂₋₃ =0,044

У детей с хроническими аденоидитами в обеих группах имело место статистически значимое ($p < 0,05$) повышение концентрации дефензинов в слюне по сравнению с возрастной нормой. Показатели превышали норму практически в 7 раз, что свидетельствует о значительной активации системы врожденного антимикробного иммунитета. Тогда как статистически значимых отличий между группами 1 и 2 выявлено не было.

Иммуноморфологические особенности хронических аденоидитов

Для оценки иммуноморфологических особенностей состояния лимфоидной ткани миндалин у детей с хроническими аденоидитами было отобрано 50 пациентов.

1 подгруппа – материал от пациентов без маркеров герпесвирусной инфекции, но с наличием *Str.pyogenes* с *S.aureus*.

Эпителиальная выстилка гипертрофированной глоточной миндалины на большем протяжении была представлена однослойным многорядным реснитчатым эпителием. Меньший объем занимал эпителий переходного типа. В эпителии определялась клеточная инфильтрация разной степени

выраженности. Среди клеточных элементов иммуногистохимически преимущественно выявлялись Т- и В-лимфоциты и, в меньшей степени, макрофаги. В отдельных клетках, инфильтрирующих эпителий и на его поверхности определялся Ig А. Лимфоидная ткань глоточной миндалины была представлена двумя компонентами: фолликулами и диффузной лимфоидной тканью. Фолликулы были гиперплазированными с наличием крупных светлых (реактивных) центров. Редко встречались фолликулы без реактивных центров. Иммуногистохимически во всех клетках лимфоидной ткани определялась экспрессия CD 45. Количество CD 45(+) клеточных элементов составляло 75,7±3,42% (таб. 6).

Таблица 6 - Иммуногистохимический фенотип клеточных элементов глоточной миндалины (в % от общего числа клеток, M±m).

Исследуемый показатель	Показатели клеточных элементов в % от общего числа клеток в исследуемых группах			
	1 группа (n=12) M±m	2 группа (n=11) M±m	3 группа (n=14) M±m	4 группа (n=13) M±m
CD 45(+) все лейкоциты	75,7±3,42	76,1±4,05	73,0±2,94	72,9±3,07
CD 3(+) Т-лимфоциты	20,4±0,46	19,9±0,39	21,3±0,54	20,8±0,61
CD 20(+) В-лимфоциты	41,4±1,99	40,3±0,93	39,6±1,01	38,5±0,90
ВLA 36(+) активированные В-лимфоциты	25,2±0,59	26,0±0,61	29,7±0,48*	30,5±0,66*
Ig А(+) клетки	10,3±0,78	9,9±1,00	5,1±0,53*	4,9±0,44*
CD 68(+) макрофаги	5,7±0,18	6,1±0,22	8,3±0,78*	8,1±0,80*
Ki-67(+) пролиферирующие клетки	19,5±0,20	20,4±0,31	23,8±1,24*	24,2±0,74*
виментин(+) фибробласты	10,3±0,55	10,6±0,75	13,9±0,14	14,2±0,80*

Примечание: * - разница с 1 группой достоверна (p<0,05)

В реактивных центрах наблюдалась высокая митотическая активность клеток. По периферии фолликулов и в субэпителиальной области определялись скопления плазматических клеток, содержащих Ig А.

Иммуногистохимический анализ против CD 31 показывал набухание и десквамацию эндотелия в просвет сосудов. Базальные мембраны давали неравномерную окраску МКАТ против коллагена IV типа и были утолщенными, а местами – фрагментированными.

2 подгруппа – интраоперационный материал от пациентов с ЦМВ+ или герпес VI+ в сочетании с *Str.pyogenes* + *S.aureus*. Морфологические изменения глоточной миндалины были идентичны 1 группе наблюдения. Можно отметить углубление микроциркуляторных расстройств.

3 подгруппа – материал от пациентов с ВЭБ+ в сочетании с *Str.pyogenes* + *S.aureus*. По сравнению с 1 и 2 группами морфологическая картина имела отличия. В эпителиальной выстилке реже встречались участки многослойного плоского неороговевающего эпителия. В однослойном многорядном реснитчатом эпителии и в эпителии переходного типа встречались, как очаги деструкции, так и выраженной пролиферации. В последнем случае имела место гиперплазия бокаловидных клеток. Часто была повреждена базальная мембрана. В эпителиальном пласте определялась инфильтрация Т- и В-лимфоцитами, а также макрофагами. В клетках, инфильтрирующих эпителий и на его поверхности снижалась экспрессия МКАТ против Ig A. Объем лимфоидной ткани глоточной миндалины, представленной фолликулами, увеличивался за счет диффузной лимфоидной ткани. Все фолликулы были гиперплазированными с наличием крупных реактивных центров. Они часто сливались между собой с образованием «гантелеподобных» структур. Фолликулы без реактивных центров практически отсутствовали. В гиперплазированных фолликулах увеличивалось количество макрофагов – наблюдалась так называемая картина «звездного неба».

Отличием от 1 и 2 групп явилось двукратное уменьшение в ткани миндалины клеток, содержащих Ig A – до $5,1 \pm 0,53\%$. Количество Ki-67(+) элементов увеличивалось до $23,8 \pm 1,24\%$, а BLA-36(+) активированных В-клеток – до $29,7 \pm 0,48\%$ (таб.6). По периферии фолликулов и в

субэпителиальной области определялось уменьшение или отсутствие плазматических клеток, содержащих Ig A.

4 подгруппа – срез лимфоидной ткани от пациентов с одновременным инфицированием ВЭБ+, ЦМВ+, герпес VI типа+ в сочетании с *Str.pyogenes* + *S.aureus*. Морфологическая картина глоточной миндалины была практически идентичной 3 группе наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА

Пациентам обеих групп проводили стандартный осмотр ЛОР-органов и эндоскопическое исследование в динамике. Отдаленные результаты контролировали через год после проведенного лечения.

При анализе средней частоты эпизодов ОРЗ через год после проведенного лечения выявлено, что во всех группах отмечалось снижение этого показателя. При сравнении групп через год после лечения между собой статистически значимое отличие выявлено в группах 1 и 2а ($p_{1-2a}=0,048$).

Из 355 детей 2-й группы, подвергнутых оперативному вмешательству, рецидивы гипертрофии глоточной миндалины и гипертрофия небных миндалин были выявлены у 8,2%, 29/355 обследованных: 28 детей из группы 2в, не получавших этиотропную терапию и 1 ребенок из группы 2а, где применяли комбинированное лечение.

Исходя из этого, частота рецидивирования гипертрофии глоточной и небных миндалин при применении инозина пранобекс составила 0,9% по сравнению с 11% рецидивов в группе его не получавших.

Анализ динамики показателей вирусологического обследования

Через год после применения курсового лечения инозином пранобексом оценивали частоту случаев выделения ДНК лимфотропных герпесвирусов в смыве из носоглотки (таб. 7).

Таблица 7 – Частота выделения герпесвирусов у пациентов, получавших инозин пранобекс.

Группы*	Частота выделения вирусов на этапах исследования
---------	--

	% (n)	
	Герпесвирусы «-» после лечения	Герпесвирусы «+» после лечения
1 группа (n=39)	89,7% (35)	10,3% (4)
2а группа (n=102)	93,1% (95)	6,9% (7)

* - группа 1 – пациенты, получавшие инозин пранобекс; группа 2а – дети, подвергшиеся хирургическому лечению в сочетании с инозин пранобексом.

У пациентов с рецидивами и компенсаторной гипертрофией небных миндалин: из 29 человек у 89,7%, 26/29 выявлены положительные результаты. Среди верифицированных возбудителей в вариантах моно- и микст инфекции доминировал ЭБВ, его обнаружили на слизистой носоглотки у 24 пациентов второй группы (82,8%).

Исходя из полученных данных, можно с уверенностью утверждать, что одной из ведущих причин рецидивов аденоидных вегетаций и гипертрофии небных миндалин после эндоскопической аденотомии, является активация персистирующих герпесвирусов, а включение препарата инозин пранобекс в состав комплексного лечения детей с хроническим аденоидитом клинически эффективно и способствует снижению риска развития рецидива гипертрофии глоточной миндалины и небных миндалин.

Анализ динамики показателей бактериологического обследования

Оценка показателей микробиоты слизистой оболочки носоглотки выполнена 151 ребенку через год после проведенного лечения.

Установлено снижение частоты высеваемости наиболее часто встречаемых патогенов в обеих группах: *S.aureus* в целом с 71,5%, 108/151 до 50,9%, 77/151; *S.pyogenes* до лечения – 55,6%, 84/151, после лечения – 41,7%, 63/151. Обсемененность слизистых *S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Candida albicans* сохранялась в единичных случаях – у 4,6-7,3%.

Выявлено не только снижение частоты колонизации слизистой оболочки носоглотки *S.aureus*, но и уменьшение частоты изоляции штаммов с протеиназной активностью.

Анализ динамики показателей мукозального иммунитета

У всех пациентов, получавших терапию, через год после лечения проведена оценка параметров мукозального иммунитета (sIgA).

Отметили положительную динамику - уровень sIgA увеличился до показателей физиологической возрастной нормы в обеих группах пациентов.

Резюмируя результаты исследований, можно утверждать, что увеличению уровня секреторного иммуноглобулина А после лечения способствовало снижение частоты выделения герпесвирусов и флоры с высоким патогенным потенциалом в результате проведения комплексного лечения.

ВЫВОДЫ

1. ДНК лимфотропных герпесвирусов выделяли из носоглотки обследованных в 70,8% случаев, преобладал при этом ЭБВ, $p < 0,001$. Частота изоляции ДНК вирусов коррелировала со степенью гипертрофии миндалин: при 1-2 степени их обнаруживали у 36,1% пациентов, при 3 степени – у 81,4%, $p < 0,001$. Полученные данные в сочетании с результатами иммуногистохимического исследования (увеличение доли активированных В-лимфоцитов и пр. в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$), позволяют рассматривать гипертрофию глоточной миндалины 3 степени, как один из клинических маркеров хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

2. Самым частым бактериальным патогеном, колонизирующим носоглотку детей с хроническим аденоидитом, является *S.aureus* (71,5%). Частота его изоляции коррелирует с выраженностью гипертрофии глоточной миндалины: при 1-2 степени гипертрофии золотистый стафилококк высеяли со слизистой у 57,5% обследованных, при 3 степени – 84,6%, $p < 0,001$. «Микстовые» вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные варианты инфицирования преобладали ($p < 0,001$) у детей с 3 степенью гипертрофии миндалин. Также выявлена корреляция между частотой выделения ДНК ЭБВ и изоляцией *S.aureus* ($r = 0,38$, $p = 0,005$).

3. В слюне детей с ГГМ 3 степени, инфицированных *S.aureus* и/или ЭБВ, уровень секреторного IgA ниже по сравнению с возрастной нормой ($p < 0,001$), «невыраженными» степенями гипертрофии ($p < 0,001$) и в случаях инфицирования другой бактериальной флорой при отсутствии ДНК герпесвирусов в смыве из носоглотки ($p = 0,028$). Хронические аденоидиты у детей характеризуются повышением концентрации дефензинов в слюне в 7 раз по сравнению с возрастной нормой ($p < 0,05$). Иммуноморфологическое исследование глоточной миндалины детей с ХА показало, что инфицирование лимфотропными герпесвирусами, особенно ЭБВ, приводит к фрагментации базальной мембраны эпителия, увеличению объема лимфоидной ткани глоточной миндалины за счет гиперплазированных фолликулов, существенному снижению количества клеточных элементов, содержащих Ig A в лимфоидной ткани, в субэпителиальной области и в эпителиальном пласте.

4. Частота регистрации рецидивов гипертрофии глоточной миндалины 2-3 степени и компенсаторной гипертрофии небных миндалин 2-3 степени у детей, подвергнутых оперативному вмешательству, составляет в целом 8% и зависит от подходов к терапии.

5. Включение в комплексное лечение детей с гипертрофией аденоидов 3 степени/хроническим аденоидитом иммуностимулирующего препарата с противовирусной активностью (инозин пранобекс) снижает частоту рецидивов ГГМ с 11% до 0,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хроническим аденоидитом, характеризующимся высокой степенью гипертрофии миндалин, рекомендовано проведение бактериологического исследования мазка со слизистой оболочки и определение ДНК лимфотропных герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) в смыве из носоглотки, а при выявлении нарушения микробного пейзажа и

персистенции герпесвирусов – определение концентрации секреторного иммуноглобулина А в слюне.

2. С целью обеспечения оптимального подхода к выбору схемы лечения хронического аденоидита у пациентов с персистирующей герпесвирусной инфекцией тактика лечения пациента должна определяться совместно врачами двух специальностей: оториноларингологом и инфекционистом.

3. Больным с хроническим аденоидитом с клинически значимыми изменениями в составе бактериальной микрофлоры носоглотки и герпесвирусной инфекцией рекомендовано комплексное лечение с включением в схему терапии иммуностимулирующего препарата с противовирусным действием (инозин пранобекс), топического антибактериального препарата, элиминационной терапии.

4. При назначении топической антибактериальной терапии пациентам с хроническим аденоидитом в стадии обострения необходимо учитывать, что штаммы *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* сохраняют чувствительность к большинству антисептиков, за исключением диоксидина, к которому у 72% штаммов *S.aureus* выявлена резистентность.

5. Не рекомендуется эмпирическое назначение бактериофагов в связи с тем, что большинство штаммов исследуемых бактерий демонстрировали резистентность к наиболее часто используемым бактериофагам.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Красножен, В.Н. Иммуноморфологические особенности хронических аденоидитов / В.Н. Красножен, Д.Э.Цыплаков, Е.М. Покровская, С.В. Халиуллина, Э.Ф. Маннанова // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2021. – Vol. 27. - №1. - С.12-20.

2. Красножен, В.Н. Иммуноморфологическая характеристика хронических аденоидитов / В.Н. Красножен, Е.М. Покровская, С.В. Халиуллина, Э.Ф. Маннанова // Материалы XX съезда оториноларингологов России. - Москва, 2021. - С.329-330.

3. Покровская, Е.М. Фактор патогенности *S.aureus* и его роль в развитии хронических аденоидитов / В.Н. Красножен, Е.М. Покровская, С.В. Халиуллина, **Э.Ф. Маннанова**, Д.М. Канафьев // Материалы XX съезда оториноларингологов России. - Москва, 2021. - С.363-364.
4. Покровская, Е.М. Современный подход к хирургическому лечению больных гипертрофическим ринитом / Е.М. Покровская, В.Н. Красножен, С.А. Полищук, Т.Р. Каримов, **Э.Ф. Маннанова** // Российская ринология. – 2022. – т. 30. - №3. – С. 178 -182.
5. Покровская, Е.М. Особенности показателей мукозального иммунитета у детей с хроническими аденоидитами / Е.М. Покровская, С.В. Халиуллина, **Э.Ф. Маннанова** // Материалы IV Всероссийского конгресса национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России. - Казань, 2022. - С.21-22.
6. Покровская, Е.М. Клинико-патогенетическое значение сочетанного инфицирования носоглотки детей золотистым стафилококком и лимфотропными герпесвирусами / Е. М. Покровская, С.В. Халиуллина, В.Н. Красножен, **Э.Ф. Маннанова** // Материалы XV Конгресса Российского общества ринологов. – Москва, 2023. – С.15-16.
7. Покровская, Е.М. Клинико-патогенетическое значение сочетанного инфицирования носоглотки детей золотистым стафилококком и лимфотропными герпесвирусами / Е.М. Покровская, С.В. Халиуллина, В.Н. Красножен, **Э.Ф. Маннанова** // Российская ринология. – 2022. – Т. 31. - №4. – С.38-42.
8. Покровская, Е.М. Перспективы использования иммуностимулирующих средств с неспецифической противовирусной активностью в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом / Е.М. Покровская, С.В. Халиуллина, В.Н. Красножен, **Э.Ф. Маннанова** // Практическая медицина. - 2023. - т. 21. - №2. - С. 79-84.
9. Маннанова, Э.Ф. Реактивация герпесвирусов - одна из возможных причин развития post- COVID - 19 / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, Ю.А.

Раимова, Э.Ф. Маннанова, Е.М. Покровская // Вопросы практической педиатрии. - 2023.- Т.18. - №3. - С.100-107.

10. Покровская, Е.М. Хронический аденоидит: учебно-методическое пособие / Е.М. Покровская, В.Н. Красножен, Э.Ф. Маннанова, Т.С. Литовец Т.С. // Казань: КФУ, 2021. – 32 с.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6 типа

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГВ – герпесвирусы

ГМ – глоточная миндалина

ГГМ - гипертрофия глоточной миндалины

ДИ – доверительный интервал

МКАТ – моноклональные антитела

МКР – межквартильный размах

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ХА – хронический аденоидит

ЦМВ - цитомегаловирус

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

НА – ядерный антиген Эпштейна-Барр вируса

VCA – капсидный антиген Эпштейна-Барр вируса