

КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ–  
ФИЛИАЛ ФГБОУ ДПО  
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**МАННАНОВА**  
**Эльмира Фарходовна**

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

3.1.3 – Оториноларингология

3.1.22 – Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Покровская Елена Михайловна

доктор медицинских наук, доцент

Научный руководитель:

Халиуллина Светлана Викторовна

доктор медицинских наук, доцент

Казань – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>4</b>
--	----------

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
----------------------	----------

### **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

<b>1.1. Анатомические и физиологические особенности глоточной миндалины в детском возрасте.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2. Факторы местной защиты слизистой оболочки дыхательных путей... </b>	<b>15</b>
<b>1.3. Роль бактериальной и грибковой инфекции в развитии хронического аденоидита.....</b>	<b>21</b>
<b>1.4. Роль вирусов в инициации хронических воспалительных процессов в глоточной миндалине.....</b>	<b>25</b>
<b>1.5. Неинфекционные причины развития хронического аденоидита у детей.....</b>	<b>29</b>
<b>1.6. Клиника хронического аденоидита.....</b>	<b>30</b>
<b>1.7. Диагностика аденоидита.....</b>	<b>32</b>
<b>1.8. Методы лечения хронического аденоидита.....</b>	<b>34</b>
<b>1.9. Отдаленные последствия хирургического лечения.....</b>	<b>39</b>

### **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<b>2.1. Общая характеристика больных.....</b>	<b>42</b>
<b>2.2. Обследование пациентов, включенных в исследование.....</b>	<b>42</b>
<b>2.2.1. Общее клинико-лабораторное обследование.....</b>	<b>43</b>
<b>2.2.2. Эндоскопическое и компьютерно-томографическое обследование.....</b>	<b>43</b>
<b>2.2.3. Акустическая импедансометрия.....</b>	<b>44</b>
<b>2.2.4. Лабораторные методы обследования детей с аденоидитом.....</b>	<b>46</b>
<b>2.2.5. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования.....</b>	<b>49</b>
<b>2.3. Методы лечения.....</b>	<b>52</b>

2.4. Методы статистической обработки данных.....	57
--	----

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

3.1. Клинические характеристики пациентов.....	59
3.2. Результаты инструментальных исследований.....	60
3.3. Результаты вирусологического и серологического обследования на герпесвирусы.....	64
3.4. Результаты микробиологического обследования.....	71
3.5. Результаты исследования уровня секреторного иммуноглобулина А.....	76
3.6. Результаты исследования уровня дефензинов (HNP 1-3).....	77
3.7. Иммуноморфологические особенности хронических аденоидитов.....	79

### **Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА**

4.1. Клиническое обследование пациентов.....	95
4.2. Результаты инструментальных исследований через год после лечения.....	96
4.3. Анализ динамики показателей вирусологического обследования.....	98
4.4. Анализ динамики показателей бактериологического обследования.....	100
4.5. Анализ динамики показателей мукозального иммунитета.....	102

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>104</b>
------------------------	------------

<b>Алгоритм диагностики и лечения хронического аденоидита.....</b>	<b>111</b>
--	------------

<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>112</b>
--------------------	------------

<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>114</b>
---------------------------------------	------------

<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>115</b>
-------------------------------	------------

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6 типа
- ВДП – верхние дыхательные пути
- ВЧП – верхнечелюстная пазуха
- ВЭБ, ЭБВ - вирус Эпштейна-Барр
- ГВ - герпесвирусы
- ГМ – глоточная миндалина
- ДИ – доверительный интервал
- КТ – компьютерная томография
- МГ -  $\alpha_2$ -макроглобулин
- МКАТ – моноклональные антитела
- МКР – межквартильный размах
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- МЦТ – мукоцилиарный транспорт
- ОНП – околоносовые пазухи
- ПАРМ – передняя активная риноманометрия
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ХА – хронический аденоидит
- ХРС – хронический риносинусит
- ЦМВ - цитомегаловирус
- sIgA – секреторный иммуноглобулин А
- IL – интерлейкин
- NA – ядерный антиген Эпштейна-Барр вируса
- VCA – капсидный антиген Эпштейна-Барр вируса
- VEGF - сосудисто-эндотелиальный фактор роста

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается неуклонный рост числа детей с заболеваниями органов лимфоглоточного кольца. Распространенность хронической формы аденоидита (ХА) по данным обращаемости к оториноларингологам варьирует от 37 до 70% случаев [16, 60, 77, 152, 155, 221, 250], а гипертрофия глоточной миндалины выявляется у трети всей детской популяции в мире, при этом аденотомия является самой частой хирургической операцией, проводимой детям [24, 101]. В группе детей с рекуррентными респираторными заболеваниями (ранее - часто болеющих детей, ЧБД) хронический аденоидит встречается в 2 раза чаще по сравнению со здоровыми. Максимальная заболеваемость приходится на дошкольный и ранний школьный возраст [6, 32, 60, 114, 121].

Несмотря на высокую распространенность аденоидитов, на сегодняшний день нет единого понимания этиологии хронического воспаления лимфоидной ткани носоглотки у детей. В последние годы появились многочисленные работы, посвященные изучению механизмов иммунологической регуляции при хронических заболеваниях органов лимфаденоидного глоточного кольца. 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 [13, 31, 47, 48, 55, 64, 70, 96, 167, 191, 253].

Новые данные, касающиеся этиопатогенеза гипертрофии небных и глоточной миндалин, оказали значительное воздействие на сужение показаний к хирургическому лечению, способствуя разработке и расширению поиска новых консервативных методов терапии хронических аденоидитов [37, 38]. Однако проведенный анализ литературы свидетельствует, что как современные консервативные, так и хирургические методы лечения хронических аденоидитов

имеют очевидные недостатки и не всегда обеспечивают ожидаемый клинический эффект [41].

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 [98, 105]. 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 самого заболевания, так и его рецидивирующего течения. Очевидно, что расширение знаний о взаимодействии защитных сил макроорганизма и микробиома/вирома носоглотки, в особенности в сочетании с повсеместно распространенными персистентными инфекциями, 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.

### **Цель исследования:**

Повышение эффективности лечения детей с хроническими аденоидитами 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 на фоне хронического течения герпесвирусной инфекции позволит повысить эффективность комплексной терапии хронических аденоидитов, снизить частоту рецидивов гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторной гипертрофии небных миндалин в послеоперационном периоде, уменьшить частоту обострений эпизодов респираторных инфекций. 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, диагностическая 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 ФГБОУ 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 заседании кафедры оториноларингологии КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры детских инфекций ГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры хирургии, акушерства и гинекологии с курсом ЛОР-болезней ИФМиБ КФУ, 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 гипертрофии глоточной миндалины и небных миндалин у детей, перенесших аденотонзиллотомию.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Анатомические и физиологические особенности глоточной миндалины в детском возрасте

Расположение глоточной и небных миндалин делает их идеальными в качестве первой линии защиты от вирусов и бактерий. Строение глоточной миндалины несколько отличается от небных. В отличие от небных миндалин глоточная - неинкапсулированная и имеет всего 12–15 неглубоких крипт [169]. Поверхность глоточной миндалины выстлана однослойным многорядным мерцательным эпителием, а поверхность небных миндалин - многослойным неороговевающим эпителием. Паренхима миндалин, расположенная под эпителием, составляет вместе с собственной пластинкой слизистой оболочки единое целое. Основная масса многочисленных клеточных элементов представленных здесь - это зрелые свободно лежащие и находящиеся преимущественно вдоль крипт лимфоциты и округлые, с хорошо очерченной формой с зародышевыми центрами лимфатические фолликулы, расположенные по ходу крипт [66]. Процесс обеспечения клеточного и гуморального иммунного ответа происходит именно в паренхиме миндалин. Через слизистые оболочки респираторного тракта в организм человека постоянно поступают чужеродные антигены. Их транспорт с поверхности слизистой в лимфоидную ткань осуществляется посредством эпителиальных М-клеток [22]. Основная задача М-клеток - перенос антигенов через эпителий к лимфоидной ткани миндалин, где происходит активация иммунного ответа [156]. Первой реагирует система врожденного иммунитета. Антиген-презентирующие клетки (преимущественно дендритные) через Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) распознают чужеродные молекулы и запускают комплекс неспецифических реакций, направленных на уничтожение патогена. Дендритные клетки, выделяя ряд цитокинов, привлекают во «входные

ворота» клетки воспаления, которые необходимы в данной ситуации, для ограничения проникновения возбудителя далее слизистой оболочки. Но основная роль в системе врожденного иммунитета отводится фагоцитозу. Фагоциты также могут экспрессировать провоспалительные цитокины, которые, в свою очередь, потенцируют активацию иммунокомпетентных клеток лимфоцитарного ряда [22].

Лимфоидная ткань содержит Т- и В-лимфоциты, зрелые плазматические клетки и пр. Принимая участие в клеточных реакциях, Т-лимфоциты используют различные механизмы, контролируют элиминацию чужеродных антигенов, в том числе вирусов, бактерий, грибов и т.д. В реализации адаптивной формы иммунного ответа принимают участие В-лимфоциты и плазматические клетки, вырабатывающие антитела. Одна из основных функций В-лимфоцитов, необходимая на этапе внедрения возбудителя во внутреннюю среду организма - синтез sIgA [28]. Активированные антигенами В-лимфоциты внутри фолликулов миндалин пролиферируют, дифференцируются и выходят в просвет лакун. Далее В-лимфоциты направляются в лимфатические коллекторы глотки. Здесь они также вовлекаются в формирование клеточных и гуморальных реакций иммунного ответа. В завершение В-лимфоциты поступают в кровеносные сосуды, которые находятся непосредственно под эпителием лакун [139].

Гипертрофия аденоидных вегетаций у детей в подавляющем большинстве случаев является нормальным физиологическим ответом лимфоидной ткани на постоянно присутствующую антигенную стимуляцию. Именно глоточные миндалины принимают первыми антигенный удар, так как контакт организма с окружающей средой происходит через слизистые оболочки, и большинство патогенов проникает в организм воздушно-капельным путем. Избыточная стимуляция в виде персистенции в носоглотке патогенных и условно-патогенных бактерий или вирусов на фоне несостоятельного иммунного ответа приводит к хроническому воспалению глоточной миндалины [30, 56, 235].

Максимальное физиологическое увеличение размеров аденоидных вегетаций наблюдается, как правило, в третьем (1–3 года) и четвертом (5–7 лет) критических периодах созревания иммунной системы. В это время начинают активно секретироваться иммуноглобулины на слизистых оболочках, которые обладают антибактериальными и противовирусными свойствами [38]. Глоточная миндалина является главным продуцентом секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [13, 45, 111, 141]. Показатели местного иммунитета у детей 3-4 х летнего возраста отличаются более низким уровнем секреторного IgA по сравнению с другими возрастными группами, что говорит о физиологической недостаточности системы у детей [35].

Следует подчеркнуть, что наличие глоточной миндалины является особенностью детского возраста, а физиологическая инволюция ее начинается с 10–12 лет, атрофия глоточной миндалины происходит к 14–18 годам. Этот процесс происходит по причине окончательного становления иммунитета и, соответственно, снижения физиологической значимости глоточной миндалины как полноценного органа иммунологической защиты [35, 95].

## **1.2. Факторы местной защиты слизистой оболочки дыхательных путей**

Попадая на слизистые оболочки респираторного тракта антигены вызывают местный иммунный ответ. Мукозальная иммунная система является автономной подсистемой иммунитета. Главной составляющей мукозальной иммунной системы, наряду с эпителием барьерных органов, является мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (MALT) [80], которая представлена в слизистой оболочке носоглотки, евстахиевой трубы, барабанной полости (TALT), носовой полости, полости рта, ротоглотки, конъюнктивы (NALT); трахеи, бронхов, лёгких (BALT) [52].

В слизистой оболочке носо- и ротоглотки осуществляются иммунные реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Фагоцитоз, интерфероны, система комплемента, а также антимикробные пептиды (лизозим, дефензины,

лактоферрин, пропердин) и литические ферменты являются составляющими врожденного иммунитета, а к факторам адаптивного (приобретенного) иммунитета относятся секреторные IgA и IgG, В- и Т-лимфоциты [202]. Факторы врожденного иммунитета включаются в защиту мгновенно после преодоления возбудителем мукоцилиарного барьера. Сначала нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие из кровеносного русла, захватывают и фагоцитируют микроорганизмы, инактивируют их за счет секреторной дегрануляции с высвобождением цитотоксических протеолитических ферментов и антибактериальных пептидов, продукции активных форм кислорода и оксида азота, образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз) [226].

В литературе встречаются единичные работы, посвященные особенностям врожденного иммунитета при аденоидитах. С.Н. Козлова с соавт. (2010) выявили корреляцию между степенью гипертрофии глоточной миндалины и некоторыми показателями врожденного иммунитета. Последний характеризовался увеличением случаев незавершенности фагоцитоза чаще в группе детей с гипертрофией глоточной миндалины III степени, чем при гипертрофии I степени (56,1% по сравнению с 37,5%) [84].

Научный интерес в последние годы у исследователей вызывают эндогенные антимикробные пептиды (АМП) и протеолитические ферменты, которые также относятся к факторам врожденного иммунитета [247]. Большое количество работ посвящено антимикробным пептидам -  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензинам (HNP, human neutrophils peptides). 6 групп  $\alpha$ -дефензинов, описанных в литературе, включают: с 1 по 4 группу (HNP-1-4) - продуцируются только в нейтрофилах, 5 и 6 группы - образуются в клетках Пеннета, которые находятся в криптах слизистой оболочки тонкой кишки. При активации нейтрофилов из азурофильных гранул выделяются дефензины. Основным итогом их действия является образование порообразных дефектов мембран микроорганизмов, в результате чего происходит нарушение проницаемости мембраны, деполяризация и лизис клетки. Наибольшее

количество HNP-1–3 у здорового человека находится в слюне (около 99%). Количество дефензинов составляет 3-5 мг на миллион нейтрофилов человека [33, 199, 210, 247]. Семейство  $\beta$ -дефензинов (human Beta Defensin, hBD) содержит 6 членов (hBD-1-6), и все они в основном экспрессируются на эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочек [26].

Исследования, проведенные Furci L. с соавт. [193] показали, что  $\alpha$ -дефензины могут взаимодействовать не только с бактериями, но и непосредственно с вирусами и с вирусинфицированными клетками, проявляя таким образом антибактериальную и выраженную противовирусную активность. Так, HNP 1-3 оказывают угнетающее действие на вирусы герпеса, гриппа, гепатита С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловирусы, папилломавирусы, аденовирусы [1, 34, 233]. Оказалось, что дефензины действуют на вирусы на всех этапах инфицирования клетки: при адсорбции вируса к поверхности; при проникновении вируса в клетку; при «раздевании» вируса; при биосинтезе вирусных компонентов; при окончательной «сборке»; при выходе вирусов из клеток [34]. Еще одним положительным свойством дефензинов является их возможность увеличивать секрецию клетками определенных цитокинов, являющихся хемоаттрактантами для дендритных клеток и Т-лимфоцитов [33].

В литературе последних лет появился ряд работ, посвященных исследованию уровня дефензинов в слюне при хронических воспалительных заболеваниях полости рта. Данные результатов исследований уровней  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензинов достаточно противоречивы. Так, было установлено, что при развитии хронического периодонтита увеличивается уровень  $\beta$ -1-дефензинов [128]. При рецидивах кариеса наблюдается повышение в десневой жидкости  $\alpha$ -дефензинов 1-3 [146], тогда как при хроническом катаральном гингивите у больных отмечается снижение уровня  $\alpha$ -дефензинов [14].

Одно из основных звеньев защиты организма человека на уровне слизистых оболочек при встрече с патогеном – синтез секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который представляет звено адаптивного

иммунитета. Продолжительность жизни sIgA всего 5 дней, а количество его значительно превышает уровни всех других изотипов иммуноглобулинов вместе взятых, поэтому образование секреторного иммуноглобулина идет непрерывно. В этом процессе участвуют дендритные клетки, В-лимфоциты и плазматические клетки, а окончательное образование молекулы sIgA происходит в эпителии слизистой оболочки и связанных с ним железах [93].

sIgA обладает множеством эффектов. Главная его функция – не допустить попадания вирусов и прочих патогенов в эпителиальные клетки [93]. Результаты исследований доказывают участие IgA во внутриклеточных процессах ингибирования вирусной репликации [165]. Кроме того, sIgA участвует в каскаде реакций по нейтрализации бактериальных токсинов, он может инициировать фагоцитарную активность нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [234]. Опыты *in vitro* показали, что способность sIgA опсонизировать и агглютинировать бактерии, нейтрализовывать вирусы и преципитировать растворимые антигены, не уступает по эффективности иммуноглобулинам класса М [82].

Уровень sIgA у человека меняется в зависимости от его возраста, соматического статуса, факторов внешней среды и пр. Так, у новорожденного ребенка секреторный компонент IgA на слизистых отсутствует. На 5–7-й день жизни ребенка появляются «следовые» количества sIgA [154]. Затем этот показатель повышается: у детей с рождения до 3 лет уровень sIgA в слюне равен 370-670 мг/л. С 3-х летнего возраста показатель начинает уменьшаться: в возрасте от 3 до 8 лет составляет 75-250 мг/л, а с восьми лет и у взрослых нормой считается 115,3 - 299,7 мг/л [116]. Снижение количества sIgA может указывать на недостаточность системы местного иммунитета [102]. Кроме sIgA на слизистой оболочке обнаруживаются небольшие количества IgM, IgG и IgD, но при дефиците IgA в качестве компенсации секреторных антител они организмом не используются [234].

Интересными представляются исследования, касающиеся sIgA и индигенной микрофлоры ротовой полости. Показано, что sIgA поддерживает взаимовыгодные отношения слизистой оболочки с местной микрофлорой [154].

Среди немногочисленных работ, посвященных исследованиям sIgA при хронических аденоидитах, можно обратить внимание на следующее интересное иммуноморфологическое исследование. Климов А.В. (2013, 2015) выявил, что для хронического аденоидита в сочетании с экссудативным средним отитом (ЭСО) характерно снижение относительного содержания IgA-продуцирующих клеток, несмотря на увеличение численности В-лимфоцитов в паренхиме глоточной миндалины [78, 79].

Подводя итог, нужно сказать, что sIgA играет немаловажную роль в защите организма от различных факторов окружающей среды и одну из основных в формировании местного иммунитета [154].

В современных концепциях патогенеза хронического аденоидита значительное внимание при исследовании механизмов мукозального иммунитета уделяется цитокиновому статусу, в том числе на уровне миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца [42]. Функции цитокинов исключительно разнообразны [132]. На сегодняшний день установлено, что основные точки приложения биологического действия цитокинов на уровне слизистых оболочек – это защита от инфекционных агентов и восстановление поврежденных тканей. В очаге инфекции патогены активируют синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, 6, 18, ФНО, хемокины, IL-12, стимулирующий дифференцировку Т-хелперов I типа), которые в свою очередь, «выполнив свою задачу», подавляются противовоспалительными цитокинами (IL-4, 10, TGF $\beta$ ). Функция провоспалительных цитокинов – обеспечение мобилизации воспалительного ответа, противовоспалительных – ограничение развития этого воспаления [122]. Таким образом соблюдается баланс, и под влиянием отдельных

цитокинов и их сочетаний может изменяться характер специфического иммунного ответа [135].

Выявленное рядом исследователей повышение исходного уровня IL-6 у детей с гипертрофией глоточных и небных миндалин, позволяет предположить его участие в патогенезе этой патологии [248]. Wang H. с соавт., изучавшие корреляцию между продукцией IL-6 и сосудисто-эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) у детей с гипертрофией глоточной миндалины, обнаружили, что экспрессия VEGF и содержание IL-6 в секрете носоглотки при значительной гипертрофии глоточной миндалины были достоверно выше, чем при ее незначительной гипертрофии. Полученные авторами результаты свидетельствуют об участии оси VEGF—IL-6 в развитии гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки и объясняют связь увеличения аденоидов с хроническим воспалением [248].

В литературе представлены исследования содержания сывороточных цитокинов у детей с аденоидитами. Выявлено, что показатели сывороточных цитокинов и  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ), транспортирующего цитокины к клеткам, а также его иммунных комплексов (МГ-IgG) и маркера воспаления - лактоферрина при хроническом аденоидите у детей отличаются более низким уровнем  $\alpha_2$ -макроглобулина, пониженным по сравнению с нормой уровнем IL-6 и IL-8 и повышенным уровнем IL-10 и лактоферрина, тогда как при гипертрофии аденоидных вегетаций без признаков хронического воспаления наблюдается следующая картина: задержка молекул  $\alpha_2$ -макроглобулина, нормальное содержание IL-6, IL-8 и лактоферрина, повышенное содержание IL-10 [57].

В аналогичном направлении были проведены исследования иммунного статуса у здоровых детей в возрасте 3–12 лет и у пациентов с хроническими аденоидитами Климовой И.И. и соавторами. Было установлено, что при хроническом аденоидите статистически значимо повышается уровень МГ в сыворотке, МГ-IgG, IL-10, лактоферрина, снижается концентрация IL-8. Эти

результаты позволили предположить, что для хронического аденоидита характерны в целом компенсированные реакции иммунной системы [81].

Таким образом, мукозальный иммунитет реализует свое протективное действие посредством защитного эпителия, а также факторов врожденного и приобретенного иммунитета [202, 217].

Резюмируя вышеизложенное, нужно отметить, что несмотря на проведенные исследования механизмов иммунологической регуляции при хронических заболеваниях органов лимфаденоидного глоточного кольца, опубликованных результатов анализа изменений мукозального иммунитета, происходящих в пределах слизистой оболочки глоточной миндалины очень мало, это определяет необходимость дальнейшей разработки темы.

### **1.3. Роль бактериальной и грибковой инфекции в развитии хронического аденоидита**

После рождения ребенка начинается заселение его носоглотки микроорганизмами. Нормальная микрофлора слизистой оболочки, выстилающей носо- и ротоглотку, обычно представлена различными видами аэробных и анаэробных бактерий, включая *Actinomyces*, *Propionibacterium*, некоторые виды  $\alpha$ -гемолитических стрептококков, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, нейссерии. По данным исследователей, к 6 месяцам жизни ребенка эти микроорганизмы уже обнаруживаются в его носоглотке [172, 238].

Колонизация носоглотки патогенной и условно-патогенной микрофлорой является предпосылкой возникновения заболеваний. Для успешной колонизации патогены должны преодолеть защиту хозяина, а также эффективно конкурировать с резидентной микробиотой [177]. По мере увеличения размеров глоточной миндалины, происходит углубление и сужение ее лакун и, соответственно, затруднение адекватного их дренирования, что является одной из «механических» причин колонизации лакун глоточной миндалины патогенными микроорганизмами [100]. У

пациентов с хроническим аденоидитом и гипертрофией глоточной миндалины, в отличие от здоровых людей, в посевах со слизистой оболочки носоглотки наблюдается большое количество патогенных микроорганизмов, в основном кокков, тогда как представителей индигенной (нормальной) микрофлоры становится значительно меньше [170, 242].

Анализ имеющейся в настоящее время литературы позволяет утверждать, что аденоиды и окружающая их слизистая оболочка носоглотки практически всегда покрыты полимикробной биопленкой. На поверхности аденоидов бактериальные биопленки обнаруживаются практически у 100% детей, обследованных по поводу хронических инфекций носоглотки [223, 224]. Биопленки представляют собой мембраноподобное вещество, образованное полисахаридной матрицей, волокнистыми и протеолипидными белками, секретруемыми бактериями, прикрепленными к поверхностям тканей [200, 206, 239, 253]. Этот механизм дает возможность патогенной микрофлоре колонизировать слизистые оболочки, несмотря на мощную атаку факторов иммунной защиты организма и действию антибактериальных препаратов. Связано это с тем, что противомикробные препараты и иммунные механизмы организма уничтожают только свободные бактерии или бактерии на поверхности биопленки. Доказано, что бактериальные биопленки содержат различные типы бактерий [200]. Исследования микрофлоры носоглотки, выполненные методами секвенирования, спектрофотометрии и флуоресцентной гибридизации *in situ* показали, что основными бактериями, участвующими в формировании биопленки на слизистой оболочке, являются *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.aureus*, *Neisseria spp.* и *P.aeruginosa* [27, 159, 172, 177, 187, 188, 223, 243].

Единой точки зрения среди исследователей в отношении того, какой микроорганизм является ведущим в развитии хронического аденоидита, на сегодняшний день нет. По мнению одних исследователей доминирующим микроорганизмом является стрептококк с преобладанием

представителей *Str.pneumoniae* [24, 110, 123], тогда как другие считают ведущим *S.aureus* [55, 68, 69, 142, 182]. В работах последних лет отмечено, что *S.aureus* с поверхности глоточной миндалины у детей высевается более чем в 50% случаев. Большое значение в персистенции стафилококков имеет их способность формировать биопленки [44, 70, 137, 145, 151].

Интересна в этом отношении работа Гизингер О.А. в которой был проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт 791 ребенка 4-6 лет с обострением хронического аденоидита. Было показано, что в 66% случаев из носоглотки выделяли ассоциации резидентной флоры *S. α-haemoliticus* и *S.epidermidis* с *S.aureus*. Часто изолировали *S. β-haemoliticus*, *S.pneumoniae*, реже - представителей рода *Enterobacteriaceae* и *H.influenzae*. В 25,4% встречались грибы рода *Candida*, а в 23,7% - их ассоциации с *S.aureus*, что приводило к взаимному потенцированию факторов патогенности [44].

Патогенность является основным генотипическим признаком микроорганизмов. Одна из классификаций объединяет факторы патогенности в три группы [109, 131]. К первой группе относятся факторы, которые дают возможность микроорганизму осуществить инвазию и колонизировать тропные ткани макроорганизма. За счет действия второй группы факторов патогенности микроорганизм способен противостоять защитным механизмам организма хозяина и размножаться в нем. Действие факторов патогенности третьей группы является причиной развития патологических процессов в органах и тканях макроорганизма [119].

Особого внимания в рамках изучения патогенности заслуживает золотистый стафилококк. *S.aureus* использует имеющиеся у него особые факторы патогенности [208] – это многочисленные токсины и ферменты с их разнонаправленным действием, которые необходимы микроорганизму для проникновения в организм и противодействию иммунной системы [184]. Например, липазы, вызывая гидролиз липидов, позволяют микроорганизму адгезироваться и проникнуть в ткани. Фермент каталаза, разрушая перекись водорода, защищает микроорганизм от действия кислородных радикалов.

Хорошо известная и описанная в литературе  $\beta$ -лактамаза разрушает  $\beta$ -лактамы антибиотики. Результатом действия гемолизина *S.aureus* является образование крупных пор в мембранах клеток макроорганизма и стимуляция апоптоза в лимфоцитах [74].

Нельзя не отметить повышенное внимание исследователей к одному из значимых факторов патогенности золотистых стафилококков, бактериальному ферменту - IgA-протеазе. Разрушая иммуноглобулин A1 (IgA1), IgA-протеазы ограничивают выполнение защитной функции слизистой оболочки макроорганизма. В результате деструкции антител IgA1-протеазами, снижается активность мукозального иммунитета, что приводит к облегчению адгезии бактерий к эпителиальным клеткам и колонизации ими слизистых оболочек [54, 246, 251]. Наиболее изученными природными продуцентами IgA1-протеаз являются *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* [11, 54, 161, 246].

В литературе последних лет все чаще встречаются работы, посвященные грибковой этиологии хронического аденоидита [70, 73, 104]. Известно, что удельный вес грибковой флоры при хроническом аденоидите составляет 4-35% [104]. Около 18,8% при этом приходится на дрожжеподобные грибы рода *Candida* [90, 91, 92, 94]. Ряд экспертов указывают на хламидии, как причину развития аденоидита, преимущественно у часто болеющих детей [125, 166]. Исследования Т.В. Казанской и соавт. (2006) показали, что антитела к *Chlamidia pneumoniae* обнаруживаются у 52% детей с этой патологией [63].

Таким образом, несмотря на значительное число работ, посвященных роли в этиопатогенезе хронического аденоидита различных патогенных микроорганизмов, клинико-патогенетические особенности инфицирования слизистой оболочки глоточной миндалины стафилококками sIgA-протеиназной активностью у таких пациентов малоизучены.

#### 1.4. Роль вирусов в инициации хронических процессов в глоточной миндалине

Бактерии, вызывающие заболевания глоточных миндалин, хорошо изучены, но в этиопатогенезе хронического аденоидита участвуют и вирусные инфекции. Бактериальный и вирусный компоненты микробиоты полости носо- и ротоглотки находятся между собой в тесном динамическом взаимодействии [27].

Результаты исследований микрофлоры глоточной миндалины свидетельствуют о том, что наиболее часто при ХА наблюдается смешанное инфицирование бактериальными патогенами с респираторными вирусами: риновирусами, аденовирусами, вирусом парагриппа и т.д. [27, 55, 72]. Инфицирование слизистой оболочки носоглотки лимфотропными герпесвирусами в сочетании с бактериальными патогенами наблюдается не менее часто: в 80-82% случаев [147, 148, 191]. Так, по данным О.В. Мельник и соавт. (2011) у часто болеющих детей выявлено наличие вирусно-бактериальных ассоциаций с преобладанием вирусов из рода *Herpesviridae*, *S.aureus* (41,59%) и *S.pneumoniae* (74,47%) [107]. Аналогичные данные демонстрируют и результаты других исследователей, занимающихся данной проблематикой [98, 105].

Рядом авторов доказано, что в этиологической структуре хронического лимфопролиферативного синдрома основной причиной, приводящей к образованию и поддержанию гипертрофии и хронического воспаления в глоточной и небных миндалинах у детей, существенное значение имеют ассоциации герпесвирусов: ЭБВ, ЦМВ и ВГЧ-6 [8, 179, 201, 221, 255]. Как правило, в многочисленных вариантах моно- и микстинфекций доминирует вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) [48, 76, 107, 148, 153, 205, 209, 236, 256]. Распространенность Эпштейна-Барр вирусной инфекции среди населения земного шара исключительно велика [134]. Результаты исследований показали, что ДНК ЭБВ выделяется со слизистой оболочки глоточных

миндалин у 23-75% детей в возрасте 2-15 лет, страдающих хроническим аденоидитом [3, 75, 256].

Семейство герпесвирусов, согласно современным представлениям, включает три подсемейства и 9 видов. После первичного заражения, герпесвирусы остаются в пределах определенных клеток-хозяев пожизненно, формируя вариант так называемой персистирующей инфекции. Тропность разных видов семейства различается, лимфоидную ткань поражают преимущественно ЭБВ, вирус герпеса человека 6 типа (6А и 6В) и цитомегаловирус, обладающий пантропизмом [62, 180, 254]. Установлено, что В-лимфоциты являются основными мишенями для ЭБВ, моноциты - основным местом локализации ЦМВ инфекции в период латенции; клетки моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоциты – пермиссивные клетки для ВГЧ-6 [134, 160, 163, 176, 198, 227, 245].

Геном ВЭБ после первичного инфицирования может сохраняться в В-лимфоцитах в течение всей жизни. В своей латентной форме в В-клетках ЭБВ экспрессирует ограниченное количество генов, не реплицируется, а его ДНК распространяется на дочерние клетки во время процесса деления. Вирусная латентность характеризуется тремя различными процессами, включая персистенцию вируса, ограничение экспрессии вирусных генов и потенциал реактивации к литической репликации. Последние исследования показали, что латентные В-клетки, инфицированные ВЭБ, следует считать онкогенно трансформированными, поскольку они неограниченно пролиферируют при культивировании *in vitro*. Эти клетки могут вызывать лимфопролиферативные заболевания, включая лимфому, у людей с врожденным или приобретенным иммунодефицитом. Доказано, что ВЭБ ассоциирован с опухолями носоглотки, ДНК вируса статистически значимо чаще выделяется из слюны больных раком слизистой оболочки полости рта. Таким образом, персистенция ВЭБ в лимфоцитах, моноцитах и эпителиальных клетках носоглотки не настолько безобидное состояние, как было принято считать ранее.

Переключению ВЭБ из латентного состояния в литическую фазу может способствовать соответствующий толчок на фоне иммуносупрессии, что может быть спровоцировано различными патологическими процессами в организме. В активной фазе ЭБВ экспрессируются гены, необходимые для репликации и генерации инфекционных вирусных частиц, приводящих к лизису клетки-хозяина и высвобождению вируса [178]. В своих исследованиях Seigo Ueda показал, что одной из достаточно частых причин перехода вируса в литическую стадию (репликации) является инфицирование  $\beta$ -гемолитическими стрептококками группы А (БГСА), которые нередко колонизируют глотку детей [241].

По мнению ряда авторов, развитие ВЭБ-ассоциированного и ЦМВ-ассоциированного лимфопролиферативного синдрома может быть результатом как первичной ЭБВ- или ЦМВ инфекции, так и ее реактивации [134]. Н.Ю. Кан с соавт. (2017), изучая клинко-патогенетическое влияние ЭБВ и ЦМВ на систему мононуклеарных фагоцитов у детей-реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза, выявили статистически достоверное увеличение частоты гипертрофических изменений аденоидов и миндалин (на 43,16%) [65].

Механизмы гипертрофии глоточной и небных миндалин, увеличения лимфатических узлов в результате воздействия на лимфоидную ткань герпес-вирусов продемонстрированы в ряде работ последних лет. Герпесвирусы угнетают механизмы апоптоза лимфоцитов, вызывая, соответственно, увеличение размеров лимфоидной ткани [106, 153, 157, 189, 190, 201, 222, 244]. Было доказано, что у детей с гипертрофией глоточной миндалины III степени герпесвирусы выделяются статистически значимо чаще, чем при гипертрофии I степени (75% по сравнению с 41%) [84]. В работе А.Г. Коробкиной (2009), изучавшей группу часто болеющих детей, показана значимость герпесвирусов в развитии гипертрофии глоточной миндалины. Частота обнаружения этих вирусов при II степени гипертрофии достигала 73,2%, при III степени - 75,7%. У детей с аденоидами III степени

статистически значимо увеличивалась частота выделения EBV-инфекции (45,5%) [86].

Герпесвирусы способны активироваться на фоне нарушения иммунной защиты, оказывая при этом дополнительное иммуносупрессивное действие [108]. В многочисленных исследованиях последних лет описаны факторы, способствующие формированию иммунной недостаточности и патогенетические механизмы иммунодепрессивного потенциала лимфотропных герпесвирусов [10]. Механизм воздействия ЭБВ и ЦМВ на иммунитет описан, показано, что вирусы подавляют внутриклеточную продукцию IL-16, IL-1a, IL-8, IL-6 в глоточной миндалине, вызывая более глубокую иммуносупрессию, чем бактериальная инфекция [47, 48]. Пониженная продукция медиаторов доиммунного воспаления является причиной недостаточной иммунореактивности, что является еще одной из причин клинически значимой гипертрофии глоточной миндалины и хронизации аденоидита у детей [47, 48, 212]. Следует отметить, что хронизации заболевания способствует любая из указанных выше причин или их комбинация при воздействии в течение длительного периода времени [18, 213].

Таким образом, причиной нарушения защитных антиинфекционных механизмов слизистой оболочки верхних дыхательных путей у детей дошкольного и раннего школьного возраста является с одной стороны, недостаточная «зрелость» морфологических элементов лимфоидной и эпителиальной ткани глоточной системы, с другой стороны частые «встречи» с огромным количеством вирусных и бактериальных патогенов, в том числе, герпесвирусами [9]. Наличие вирусно-бактериальной этиологии заболевания обуславливает формирование хронического патологического процесса, важную роль при котором играют характер и степень иммунокомпрометации больного [77, 87, 207, 219]. Не полноценно функционирующая лимфоэпителиальная ткань носо- и ротоглотки не обеспечивает адекватный

иммунологический ответ на антигены, что приводит к увеличению объема глоточной и небных миндалин [21].

### **1.5. Неинфекционные причины развития хронического аденоидита у детей**

Среди многочисленных этиологических факторов хронического аденоидита в отдельную группу можно выделить неинфекционные этиологические факторы.

Одной из причин хронического воспаления глоточной миндалины с доказанной положительной корреляционной связью является аллергия. По мнению некоторых авторов, наличие у ребенка аллергических заболеваний - это значимая причина нарушения барьерной функции глоточной миндалины и ее гипертрофии [216]. Vuars S.G. с соавт. при иммуноморфологическом исследовании лимфоидной ткани гиперплазированной глоточной миндалины выявил признаки их аллергического воспаления [174]. М.Р. Богомильский с соавт. (2009), сообщили, что из обследованных 207 детей с аденоидными вегетациями, 109 детей страдали различными атопическими заболеваниями. Доказано, что сенсibilизация организма оказывает влияние на развитие и течение аденоидитов у детей [17]. В исследованиях Борзова Е.В. с соавт. сообщается, что у детей с хроническим аденоидитом аллергические проявления в анамнезе в виде атопического дерматита и обструктивного синдрома имели место в 24,3% случаев [23].

Необходимо отметить, что одной из причин, способствующей поддержанию постоянного воспаления глоточной миндалины является воздействие кислотного содержимого желудка при наличии ГЭРБ у детей [66, 68, 70, 142, 192, 215]. Такая ситуация наблюдается по данным Тулупова Д.А (2009) довольно часто и составляет 86,8%. Существуют исследования, доказывающие, что этиологическим фактором может быть инфицирование носоглотки микрофлорой желудочно-кишечного тракта [142, 225].

Большие успехи были достигнуты в понимании генетически обусловленной предрасположенности в развитии гипертрофии аденоидных вегетаций [72].

Таким образом, неинфекционные причины развития хронического воспаления глоточной миндалины также как и инфекционные играют важное значение в этиопатогенезе аденоидита.

### **1.6. Клиника хронического аденоидита**

Диагностика хронического аденоидита базируется в первую очередь на комплексной оценке данных анамнеза и клинического исследования.

Основная жалоба пациентов с хроническими аденоидитами - затруднение носового дыхания. Данный симптом является стойким и независимым от наличия обострения у пациентов с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени. Увеличение глоточных и небных миндалин, заполняющих назофарингеальное и орфарингеальное пространство, приводит к обструкции дыхательных путей и нарушению дыхания во сне. Родители большинства детей с обструкцией верхних дыхательных путей предъявляют жалобы на выраженный храп во сне и обструктивное апноэ. Данный симптом характерен для гипертрофии глоточной и небных миндалин III степени [20, 99, 203, 249].

Поражение верхних отделов респираторного тракта - частая причина хронического кашля у детей. Специалисты отмечают, что признаками кашля, вызванного хроническим аденоидитом являются: кашель, возникающий или усиливающийся при изменении положения тела в пространстве и кашель, возникающий в основном после засыпания или при пробуждении утром. То есть хронический аденоидит является основной причиной так называемого «постназального» синдрома [77, 81, 103, 194, 258].

Хроническая инфекция носа и глотки, как правило, приводит к гиперплазии и увеличению соответствующих регионарных шейных и внутрижелудочковых околоушных лимфатических узлов у детей [170].

Результаты исследований Тюркиной С.А. (2015) свидетельствуют о том, что регионарный шейный лимфаденит (58,7%), а также рецидивирующий экссудативный средний отит (52,4%) у часто болеющих детей с хроническим аденоидитом указывают на возможное инфицирование герпесвирусами и/или атипичными возбудителями [147,148]. Эти данные подтверждены многими исследованиями [157, 168].

Учитывая тесную анатомическую и функциональную взаимосвязь между носоглоткой и средним ухом, важно отметить, что гипертрофия глоточной миндалины является основной причиной обструктивной дисфункции слуховых труб и экссудативного среднего отита у детей, а постоянное вирусно-бактериальное воспаление глоточной миндалины приводит к распространению инфекции не только в верхние и нижние отделы дыхательных путей, но и на слизистую оболочку трубной миндалины со слуховой трубой, приводя к развитию рецидивирующих и хронических средних отитов [48, 108, 171, 185, 197, 204, 232, 252, 255]. Являющаяся одним из наиболее постоянных симптомов ЭСО тугоухость, часто приводит к нарушению психоэмоционального, речевого и интеллектуального развития детей, что, в конечном итоге, может стать причиной социальной дезадаптации [79, 120, 127].

Кроме этого, очевидна взаимосвязь между аденоидитом и заболеваниями полости носа, околоносовых пазух. Гипертрофированные аденоидные вегетации, контактируя со слизистой оболочкой носа в области хоан, могут приводить к развитию хронического синусита. За последние годы исследованиями продемонстрировано наличие корреляции между хроническим аденоидитом и риносинуситом у детей в возрасте до 12 лет [158, 164, 173, 175, 181, 195, 211, 231].

Воспалительный процесс в глоточной миндалине может привести к развитию хронического фаринготонзиллита [29, 155], а хронический аденотонзиллит может являться основной причиной галитоза [144, 183].

Хронический аденоидит может стать триггерным фактором развития психоневрологических расстройств, вегетососудистой дистонии, энуреза, способствовать развитию быстрого утомления, плохого аппетита, нарушения речевой функции [18, 129, 170]. Т.К. Murphy и соавт. (2012) сообщили, что проявления тикового расстройства у ребенка уменьшались после аденотомии [218].

Длительная носовая обструкция в результате наличия выраженной гипертрофии глоточной миндалины в детском возрасте приводит к формированию так называемого «аденоидного» типа лица, который характеризуется недоразвитием верхнечелюстной кости: сужением верхней зубной дуги, сужением в боковых отделах верхнечелюстных пазух, готической формой нёба, а также недоразвитием нижней челюсти. В результате у ребенка формируется неправильный прикус. Для детей характерен полуоткрытый рот, сглаженные носогубные складки, апатичное выражение лица, малоподвижная мимика [5].

Все вышеописанные симптомы позволяют предположить наличие у ребенка хронического аденоидита.

### **1.7. Диагностика аденоидита**

Исторически диагностику аденоидов проводили с помощью пальцевого исследования носоглотки, задней риноскопии и рентгенографии носоглотки в боковой проекции [16, 66]. В последние годы на смену этим методам диагностики пришли более информативные диагностические методы: эндоскопия носоглотки, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Метод передней эпифарингоскопии позволяет объективизировать размер аденоидов и наличие их воспаления у 78% детей [138]. Для фарингоскопической картины в стадии обострения аденоидита характерно наличие слизистого или слизисто-гнойного секрета, стекающего из носоглотки, а также признаки фарингита [113].

Эндоскопическое исследование носоглотки является наиболее информативным в диагностике состояния аденоидной ткани. Метод позволяет оценить форму и расположение глоточной миндалины, состояние воспаления глоточной миндалины [18, 111, 170]. Помимо этого, оценивается степень закрытия хоан лимфаденоидной тканью, а также отношение глоточной миндалины к прилегающим анатомическим структурам: устью слуховых труб, тубарным миндалинам, задним концам нижних и средних носовых раковин [16].

На смену рентгенологическому исследованию носоглотки в боковой проекции для диагностики размера аденоидов [16, 170] в последние годы пришли КТ и МРТ [220, 257]. Особенно важно проведение компьютерной томографии при ХА в сочетании с рецидивирующими острыми средними отитами или хроническими экссудативными отитами с целью исключения скрытой расщелины неба [15].

К дополнительным методам исследования можно отнести тимпанометрию, тональную пороговую аудиометрию и отоскопию [55, 85, 147].

Наличие и сохранение в течение 3 месяцев у больного хроническим аденоидитом клинических симптомов герпесвирусной инфекции (увеличение лимфатических узлов в 3 и более группах; гепатомегалия и/или спленомегалия; в клиническом анализе крови снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже возрастной нормы и/или общего количества нейтрофилов ниже  $5 \cdot 10^9$  /л) является показанием для углубленного обследования с использованием методов иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В диагностический алгоритм обследования детей с хроническим аденоидитом целесообразно включать скрининговые методы этиологической диагностики (определение специфических антител классов IgM и IgG в сыворотке крови к герпесвирусам методом ИФА) [8]. Исследование позволяет судить о характере герпесвирусной инфекции (острой или латентной фазе

хронического процесса) поскольку сроки появления специфических антител к разным антигенам ВЭБ различаются [149, 150]. Для диагностики герпесвирусов широко используется молекулярно-биологический метод (ПЦР) [76, 118, 149], реже - иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ), которые позволяют выявлять ДНК или антигены герпесвирусов в слюне, смыве из носоглотки, буккальном соскобе, крови и пр. Особенно информативным для выявления активности хронической ВЭБ и ЦМВ инфекции, является иммуноцитохимическое исследование мазков-отпечатков из носоглотки [8].

Для выявления бактериальной микрофлоры применяют бактериологические исследования смывов, полученных из носо- и ротоглотки на флору с определением ее чувствительности к антибактериальным препаратам [44, 98, 107].

Для оценки характера воспалительных изменений в лимфоаденоидной ткани целесообразно проводить цитологическое исследование мазка, полученного с поверхности глоточной миндалины [98].

Необходимо отметить, что правильность выбора комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет выявить не только степень гипертрофии и наличие воспаления глоточной миндалины, но и выяснить этиологию хронического процесса и спрогнозировать возможные осложнения.

### **1.8. Методы лечения хронического аденоидита**

Для лечения хронических аденоидитов применяют как хирургические, так и медикаментозные методы. Цель лечения – санация хронического очага воспаления в носоглотке и восстановление носового дыхания.

Терапевтическое лечение хронического аденоидита, включает системную и местную антибиотикотерапию, противовоспалительную, ирригационную терапию. В лечении детей с аденоидитами по определенным

показаниям используют элиминационные, противоаллергические, иммунокорректирующие препараты, антимикробные средства, комплексные гомеопатические средства, физиотерапию [7, 141].

На сегодняшний день ирригационная терапия является неотъемлемой частью терапии ринологической патологии и патологии носоглотки, что отражено в международных согласительных документах EPOS и ARIA и в Российских клинических рекомендациях [46]. «Ирригационная терапия» приводит к механическому очищению слизистой оболочки от действующих на нее бактерий, вирусов, аллергенов и улучшает микроциркуляцию [19, 40]. Безопасными и удобными в использовании с грудного возраста средствами профилактики и лечения аденоидита являются физиологические растворы морской соли [58, 59, 67].

В схему лечения аденоидита в сочетании с гнойным риносинуситом должна быть включена системная антибактериальная терапия. Большинство авторов в качестве препаратов первого выбора при бактериальной инфекции рекомендуется назначение бета-лактамов, в первую очередь амоксициллина/клавуланата [50, 115]. Многие эксперты, в качестве препаратов стартовой эмпирической терапии рекомендуют применение цефалоспоринов II и III поколений, которые обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, особенно *H.influenzae*, кроме того, они более устойчивы к действию микробных бета-лактамаз [39, 51, 117].

Однако даже при правильном выборе препаратов и подборе схемы лечения антибиотикотерапия не решает в полном объеме проблему эрадикации патогена при хроническом аденоидите. Это связано с целым рядом причин: высокой устойчивостью бактерий к антибактериальным препаратам, продукцией некоторыми патогенами бета-лактамаз и т.д. [25, 49, 159, 214]. Сравнительный анализ резистентных штаммов патогенов из удаленных аденоидов детей, выявил в среднем 22-56% устойчивых к антибиотикам патогенов [89].

В работах по изучению хронического аденоидита у детей с герпесвирусными инфекциями отмечается важность включения в схемы лечения препаратов с противовирусной и иммуностимулирующей активностью [55, 98, 118, 127]. Это связано с несколькими причинами: с необходимостью минимизировать количество ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов в период цитолитической стадии инфекции, с низкой эффективностью монотерапии аномальными нуклеозидами (препараты группы ацикловира) из-за сниженной активности в инфицированных клетках тимидинкиназы, с иммунологическими сдвигами, связанными с действием большинства герпесвирусов [134].

Результаты представленных в литературе исследований демонстрируют высокую активность в отношении Эпштейна–Барр вируса у часто болеющих детей препаратов из группы инозина пранобекса, которые способны подавлять репликацию вирусных частиц, снижать синтез вирусных белков на рибосомах зараженных клеток, стимулировать синтез антител, интерферонов, повышать активность фагоцитов и НК–клеток, стимулировать рост и созревание Т- и В-лимфоцитов [12, 133, 134]. Хорошо зарекомендовали себя в практике системные бактериальные лизаты [71].

Иммунокоррекция является одним из компонентов комплексного лечения хронического аденоидита, и целесообразность назначения местной иммуномодулирующей терапии не вызывает сомнений. Особое место в воздействии на глоточную миндалину отводится бактериальному иммунокорректору — ИРС 19, в состав которого входят лизаты наиболее актуальных бактериальных патогенов [53]. Положительное действие ИРС – 19 проявляется в первую очередь уменьшением числа обострений хронических аденоидитов за счет нормализации микробиоценоза носоглотки и подавления патогенной микрофлоры. В результате этого размеры гипертрофированной глоточной миндалины могут уменьшиться [37, 38]. Противоречивые результаты показывают исследования эффективности бактериальных лизатов в отношении пациентов, имеющих клиничко-

эндоскопические показания к аденотомии. В работе Рязанской А.Г. (2021) иммуногистохимическими методами было показано, что после проведения иммунотропной терапии бактериальными лизатами происходит усиление клеточной пролиферации (экспрессии молекулы Ki 67) как в диффузной, так и фолликулярной лимфоидной ткани, что является причиной увеличения объема ГМ и нарастания выраженности соответствующей симптоматики [126].

Особый интерес вызывают методы топической цитокинотерапии. Анализ результатов лечения хронического аденоидита с использованием препарата «Суперлимф» показал, что топическая цитокинотерапия является высокоэффективным и безопасным методом консервативного лечения гипертрофии глоточных миндалин и хронического аденоидита [23].

Современные методы консервативной терапии аденоидитов предполагают использование широкого спектра топических препаратов с различным способом доставки действующего вещества, в виде растворов и спреев для закапываний, носовых душей и т.д. [18]. Преимуществами применения местного лечения является доставка препарата непосредственно к очагу поражения, минимальное системное антибактериальное действие и токсичность, низкий риск формирования резистентности [73].

Среди топических антибактериальных препаратов часто назначают во время обострения аденоидита комбинированные антибактериальные препараты с фенилэфрином, топический антибиотик фрамицетин [145]. Эффективны ингаляции через нос флуимуцила-антибиотика. Из местных антисептиков применяют мирамистин, 1%-ый раствор диоксидина, октенисепт и другие [91]. При лечении грибкового аденоидита у детей препаратами выбора для проведения местной специфической противогрибковой терапии является раствор 2% протеината серебра или 0,01% раствор мирамистина [92]. Нельзя не отметить положительную роль антисептика лизобакт, относящегося к ферментам белковой природы, при

включении последнего в схемы консервативного лечения пациентов с ХА и ЭСО [27, 72].

Более избирательным действием на микрофлору обладают бактериофаги, которые являются альтернативными противомикробными препаратами, применяемыми при хронических аденоидитах. Тулупов Д.А. предлагает применять растворы бактериофагов эндоназально курсом до 10 дней [142].

В исследованиях было показано, что интраназальные кортикостероиды значительно сокращают симптомы у пациентов с умеренной и тяжелой аденоидной гипертрофией, а также уменьшают размер глоточной миндалины [228, 229]. Накоплен клинический опыт применения мометазона фууроата в лечении неаллергической воспалительной ринологической патологии у детей [143]. Однако эти результаты были спорными, так как другие исследования показали, что флутиказон не эффективен в отношении улучшения состояния больных с аденоидной гипертрофией [196]. В исследованиях Shokouhi F. с соавт. было показано, что ингибиторы лейкотриенов, в частности монтелукаст, способствуют уменьшению размеров аденоидов у 76% пациентов, поэтому их можно рассматривать как вполне приемлемую альтернативу хирургическому лечению [230].

По мнению специалистов, в возрастной группе до двух лет можно рекомендовать назначение системного фитонирингового препарата Тонзилгон Н в сочетании с местными топическими глюкокортикостероидами и ирригационной терапией, как основную рекомендуемую схему лечения хронического аденоидита [86]. Доказана эффективность при хронических аденоидитах физиолечения [110, 111].

При неэффективности консервативного лечения хронического аденоидита рекомендуется хирургическое лечение. В настоящее время в практике детского оториноларинголога наиболее часто выполняемой хирургической операцией является аденотомия [85, 240]. Наличие гипертрофии глоточной миндалины более II степени с синдромом

обструктивного апноэ сна (СОАС) или хроническим гнойным средним отитом является абсолютным показанием к аденотомии. К относительным показаниям к аденотомии можно отнести: 1) неэффективность консервативного лечения хронического аденоидита с сопутствующим рецидивирующим средним отитом, формированием стойкой кондуктивной тугоухости, с заболеваниями со стороны ЦНС, 2) рецидивирующий гнойный хронический аденоидит с сопутствующими воспалительными процессами в околоносовых пазухах [67, 70].

Операция по удалению аденоидов является одной из наиболее широко распространенных в оториноларингологии. Техника органосохраняющей эндоскопической аденотомии позволяет устранить клинические проявления аденоидита, сохраняя при этом часть миндалина, с минимальным риском развития осложнений [124]. Более тщательное удаление лимфоаденоидной ткани в области свода носоглотки и устьев слуховых труб, возможность одномоментного шунтирования барабанных полостей при экссудативном отите, снижение риска развития ряда опасных операционных осложнений – плюсы эндоскопической аденотомии. Отдельно хотелось отметить, что основным преимуществом остановки интраоперационного кровотечения под контролем оптики является более локальное воздействие на кровотокающий сосуд. Широкое распространение получили шейверная, коблационная, радиоволновая, лазерная аденотомии [24, 88, 252].

### **1.9. Отдаленные последствия хирургического лечения**

К сожалению, положительный эффект операции наблюдается не в 100% случаев, у части прооперированных больных в отдаленном послеоперационном периоде могут возникать рецидивы аденоидов [111, 242].

Ряд авторов четко разделяет понятия: «рецидив» и «процедив». *Рецидив* – вновь возникшая гипертрофия глоточной миндалина после ее полного удаления. Истинные рецидивы аденоидов, когда происходит новый рост лимфоидной ткани после ее полного удаления, наблюдаются

относительно редко [83]. Чаще оториноларингологам приходится сталкиваться с процедурами. *Процедив* - разрастание оставшихся недоудаленных участков лимфаденоидной ткани.

Частота возникновения рецидивов и процедур после классической аденотомии, по данным разных авторов, колеблется от 9,5-50%. Результаты проведенного анализа отдаленных результатов эндоскопической органосохраняющей аденотомии показывают, что эта операция является высокоэффективным методом хирургического лечения аденоидных вегетаций с малым количеством рецидивов (около 2-3% детей). Как правило, рецидивы возникают спустя 6-12 месяцев у детей, которым операция выполнена до 5-летнего возраста. Большинство авторов объясняет этот феномен повышенной активностью лимфоидной ткани глотки, поскольку в этот возрастной период происходит становление иммунной системы [36, 41]. Ряд экспертов считает, что рецидивирование имеет место у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом [43, 61], а аденотомия, выполненная у детей с круглогодичным аллергическим ринитом, может привести к развитию бронхиальной астмы или способствовать отрицательной динамике течения этого сопутствующего заболевания [140].

В связи с этим, актуален вопрос частоты повторных операций на глоточной миндалине. В популяционном исследовании, проведенном на 10 000 пациентах после аденотомии, было обнаружено, что частота реоперации составила 1,5%. Рецидивы у детей этой группы чаще возникали в возрастной группе до 5 лет, соответственно реоперация у детей до 5 лет выполнялась в 2,5 раза чаще [186].

Таким образом, лечение хронического аденоидита основано на применении разнообразных методов хирургического и консервативного лечения. Вопрос целесообразности адено- и тонзиллотомии на сегодняшний день является спорным. О поиске альтернативных путей заставляют задуматься результаты популяционного многоцентрового исследования 2018 года, посвященного анализу долгосрочного риска

возникновения респираторных, аллергических и инфекционных заболеваний у детей после хирургического удаления аденоидных вегетаций и небных миндалин. В исследовании участвовали около 1,2 миллиона детей, подвергшихся хирургическому лечению. Авторы показали, что после проведения тонзиллэктомии и аденоидэктомии абсолютный риск заболеваний верхних дыхательных путей возрастает: наблюдается 2-3-кратное увеличение частоты заболеваний верхних дыхательных путей, повышается риск инфекционных заболеваний на 17% [162].

Резюмируя данные литературы, следует выделить, что проблема этиопатогенеза хронического аденоидита у детей требует дальнейшего исследования с целью разработки единой клинически обоснованной тактики лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленной работе изложены результаты клинического, инструментального и лабораторного обследования 463 больных с хроническим аденоидитом. Участников исследования отбирали случайным образом в амбулаторных условиях на базах медицинских клиник «Здоровье семьи» города Казани. Срок проведения исследования 2016-2021 годы.

### 2.1. Общая характеристика больных

На начальном этапе исследования производили отбор пациентов с дальнейшим распределением их по группам в зависимости от степени гипертрофии глоточной миндалины: первая группа (108 человек) – дети с гипертрофией глоточной миндалины 1-2 степени, вторая группа (355 детей) - с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени.

Отбор проводили методом случайной выборки. Необходимое количество участников исследования определяли по методике К.А. Отдельновой [112] с выбором в качестве границы статистической значимости результатов уровня значимости равного 0,05, уровня точности (в соответствии с рекомендациями для диссертационных исследований) – «исследование повышенной точности». Согласно табличным данным, необходимое минимальное количество участников исследования – 400 человек. Для исключения возможной систематической ошибки «выбывших», количество участников увеличили на 15%. Таким образом общее количество участников составило 463 ребенка.

Критерии включения:

- дети с подтвержденным диагнозом «хронический аденоидит» в возрасте от 3 до 7 лет,
- отсутствие сопутствующей тяжелой соматической патологии,
- согласие родителей/опекунов на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- персистирующее течение экссудативного среднего отита,
- глубокий кариес,
- аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма и др.);
- первичные иммунодефицитные состояния, в том числе селективная недостаточность иммуноглобулина А.

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование. Далее по показаниям, в зависимости от степени гипертрофии глоточной миндалины и сопутствующей ей клинической симптоматике проводили хирургическое лечение. Заключительный этап исследования включал наблюдение за больными в течение 1 года после операции.

## **2.2. Обследование пациентов, включенных в исследование**

### **2.2.1. Общее клинико-лабораторное обследование**

Осмотр проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [46]. Выполняли стандартный оториноларингологический осмотр и эндоскопию полости носа и носоглотки.

### **2.2.2. Эндоскопическое и компьютерно-томографическое обследование пациентов**

Эндоскопическую диагностику полости носа и носоглотки у детей выполняли в положении сидя с помощью ригидной оптики фирмы «CARL STORZ» диаметром 2,7 мм с углом зрения 0\*. Во время операции для визуализации носоглотки использовали эндоскопы с углом зрения 70\*. При проведении эндоскопической диагностики полости носа и носоглотки определяли: наличие или отсутствие отделяемого в носовых ходах и носоглотке, наличие и выраженность отека или гипертрофии внутриносевых структур, размер и расположение глоточной миндалины, наличие или

отсутствие гипертрофии тубарных валиков, степень обструкции устьев слуховых труб гипертрофированной глоточной миндалиной.

Согласно классификации Лихачева А.Г. ставили степень гипертрофии глоточной миндалины: I степень – глоточная миндалина занимает не более 1/3 размера сошника, II степень - менее или 2/3 сошника и III степень - более 2/3 сошника или полностью obturiрует просвет хоан.

Расположение глоточной миндалины оценивали по степени прилегания глоточной миндалины к хоанам, пролабированию в задние отделы полости носа и ее отношению к глоточным устьям слуховых труб. На основе этих критериев выделяли три вида: в куполе носоглотки - расстояние между трубными валиками больше ширины глоточной миндалины; тубарное – аденоидные вегетации тесно соприкасаются с трубными валиками; хоанальное расположение – аденоидные вегетации пролабируют в задние отделы полости носа, прижимая трубные валики.

В ряде случаев при отсутствии возможности проведения эндоскопии носоглотки и с целью дополнительной диагностики при подозрении на наличие сопутствующего синусита проводили компьютерно-томографическое исследование околоносовых пазух и носоглотки.

### **2.2.3. Акустическая тимпанометрия**

Тимпанометрию проводили всем детям при первичном обращении, а также после проведенной терапии и хирургического лечения.

По классификации Jerger принято выделять 5 типов тимпанометрических кривых. Тип А – в отсутствии патологии отображается максимальная податливость в период возникновения в наружном слуховом проходе такого же давления, как в барабанной полости. Тип В – в случае наличия выпота в барабанной полости, перфорации барабанной перепонки или адгезивных процессах тимпанограмма имеет вид прямой линии. Тип С – в среднем ухе создается отрицательное давление в том случае, если нарушена проходимость слуховой трубы, поэтому, чтобы достигнуть максимальной

податливости нужно создать отрицательное давление в наружном слуховом проходе. Тип Е – в случае повреждения костного аппарата среднего уха тимпанограмма имеет два пика или размыкается (Ad).

В нашем исследовании тимпанометрию выполняли на тимпанометре MAICO EasyTymr (Германия) для проведения скрининговых исследований среднего уха (рис. 1-2).

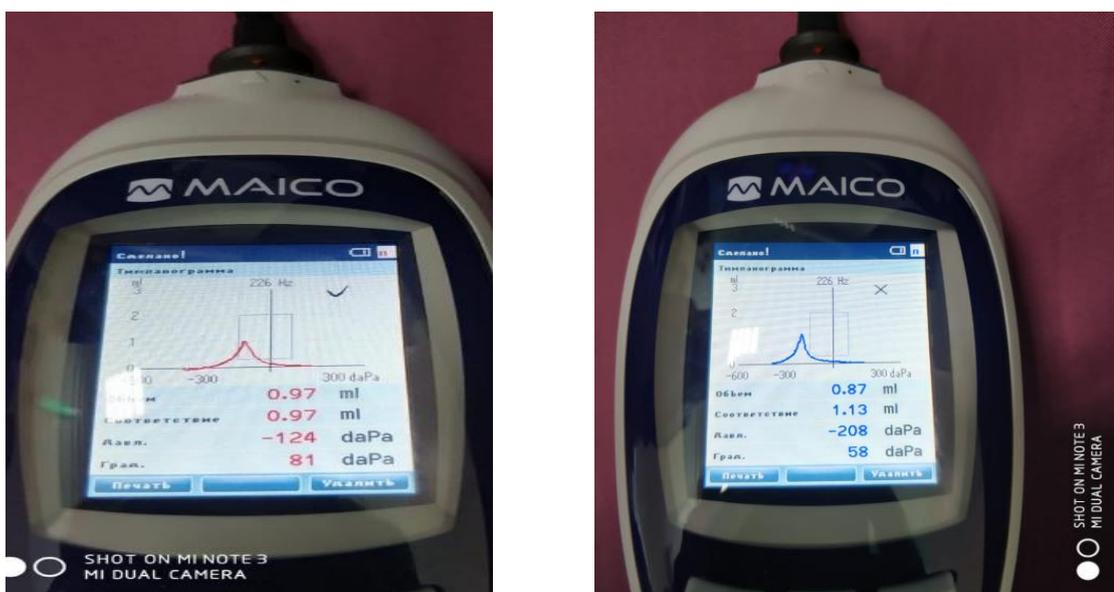


Рисунок 1. Тимпанограмма тип С.

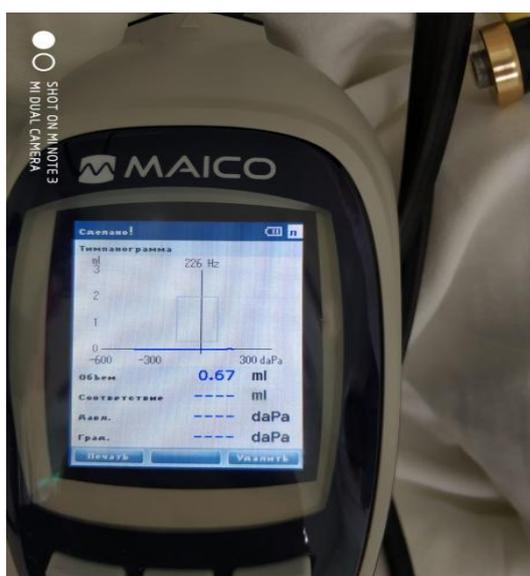


Рисунок 2. Тимпанограмма тип В

#### 2.2.4. Лабораторные методы обследования детей с аденоидитом

**Бактериологическое исследование** отделяемого с ГМ осуществляли на базе бактериологической лаборатории ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» г. Казань. Обследование проведено у 151 больного. Забор отделяемого с поверхности глоточной миндалины осуществляли стерильным тампоном в пробирку с транспортной средой Amies с углем. В бактериологической лаборатории исследование проводилось по двум направлениям: микроскопия и культуральное исследование путем посева материала на питательные среды: 5% кровяной агар или Columbia agar Base («Conda», Испания), среда Сабуро, "Среда для контроля стерильности", шоколадный агар, среда Эндо.

*Стрептококки* обнаруживали путем посева материала на среду Columbia agar Base («Conda», Испания) с добавлением 5 % крови. После инкубации посевов в CO<sub>2</sub> – инкубаторе в течение 24 часов устанавливали фенотип выделенных чистых культур *Streptococcus* на основании морфологических, культуральных данных, характеру гемолиза.

*Стафилококки*. Принадлежность выделенной культуры к семейству Micrococccaceae определялась с помощью теста на каталазу, принадлежность к роду *Staphylococcus* с видовой идентификацией с помощью культурального, бактериоскопического и биохимических методов. Сначала проводили видовую идентификацию и дифференциацию штаммов *S. aureus* от представителей коагулазотрицательных видов стафилококка (*S. epidermidis* или *S. saprophyticus*). Окончательная идентификация *S. aureus* проводилась путем постановки 2 тестов. С помощью первого теста устанавливали наличие у штаммов плазмокоагулазы. С помощью второго теста - наличие ДНК-азы или способности ферментировать маннит в анаэробных условиях. Исследуемый штамм относили к виду *S. aureus*, если получали положительный результат в реакции плазмокоагуляции и хотя бы в одном из двух предварительных тестов. Отсутствие плазмокоагулазы и хотя бы одного из первых двух

признаков расценивалось так, что штамм не принадлежит к *S. aureus*.

*Гемофильную палочку* обнаруживали путем высева на шоколадный агар.

В дальнейшем в лаборатории определялась чувствительность к антибиотикам и антисептикам (общепринятым диско-диффузионным методом). Интерпретация результатов определения чувствительности бактерий к антибиотикам проводилась согласно клиническим рекомендациям МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам (2021)». Определение чувствительности к бактериофагам осуществлялось капельным методом (спот-тест) на среде Мюллера – Хинтон с использованием препаратов производства НПО «Микроген».

**Определение протеолитической активности *S.aureus* в отношении *sIgA* человека** производили у 108 отобранных штаммов *S.aureus* в питательной среде методом фибрин-агаровых пластин. Кроме этого, с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) проводили количественную оценку протеиназной активности. В качестве субстрата использовали иммуноглобулин G человека (human IgG, «Sigma»). Активность протеиназ выражалась в единицах удельной активности фермента - мкмоль субстрата, расщепленного за минуту на 1 мг белка в питательной среде культивирования при оптимальных условиях. Изолированные штаммы *S.aureus* в зависимости от полученных значений удельной активности фермента были разделены на следующие группы: с низкой активностью (до 0,40 усл.ед.), со средней активностью (от 0,40 до 1,10) и с высокой активностью (1,10 до 18,11).

**Определение содержания *sIgA* и  $\alpha$ -дефензина в слюне** проводили в клинико-диагностической лаборатории клиники «Здоровье семьи», г. Казань.

Всего был отобран 151 образец слюны: 73 пациента первой группы и 78 пациентов второй группы.

Забор слюны осуществляли в транспортные контейнеры Salivette® утром с 8.00 до 10.00 до приема пищи. После полоскания ротовой полости

100 мл теплого физиологического раствора пациент укладывал впитывающий ватный валик в рот, направляя его в щечный мешок, без жевательных движений. По истечении 2-х минут тампон помещался в контейнер Salivette® и транспортировался в лабораторию.

Определение уровня *sIgA* в слюне осуществляли методом ИФА (набор фирмы «Вектор Бест», Россия). Полученные показатели оценивали путем сравнения с возрастной нормой, которая в возрасте от 3 до 8 лет составляет 75-250 мг/л [116].

Для исследования содержания  $\alpha$ -дефензинов (HNP 1-3) использовали тест систему HBT Human HNP 1-3 ELISA, предназначенную для количественного определения дефензинов нейтрофилов в смешанной слюне. «Сэндвич» метод твердофазного иммуноферментного анализа является основой этой методики. Диапазон измерения тест системы составляет 156-10000 нг/мл. Полученные значения сравнивали с физиологической нормой. Но поскольку в литературе представлены показатели  $\alpha$ -дефензинов у взрослых здоровых людей (297 до 448 нг/мл) [14, 128], мы использовали в качестве контроля данные 15 условно здоровых детей в возрасте 3-7 лет.

Для **определения ДНК герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6)** в крови, в смыве из носоглотки использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР, количественный анализ). Исследование проводили в режиме реального времени с применением тест-систем «РеалБест» (ЗАО «Вектор–Бест»), на приборе ДТ-96 (НПФ «ДНК-Технология») в клинко-диагностической лаборатории СИТИЛАБ, г. Казань. Исследование проведено всем 463 пациентам: 108 пациентов первой группы и 355 второй группы. Для определения серологических маркеров герпесвирусных инфекций использовали стандартные тест-системы. Определяли IgM VCA, IgG VCA, IgG NA к ВЭБ, IgM и IgG ЦМВ, IgG к ВГЧ-6 (в период проведения исследования доступных тест систем для определения IgM к ВГЧ-6 не было). Высоким титром IgG считали превышение референсных значений более чем в 7 раз (по данным ранее проведенных исследований).

### 2.2.5. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование лимфоидной ткани ГМ проводили под руководством профессора Д.Э. Цыплакова на кафедре общей патологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Были изучены срезы глоточных миндалин, полученные интраоперационно от 50 больных.

Для изучения иммуноморфологических особенностей хронических аденоидитов были сформированы группы с наиболее распространенными этиологическими вариантами болезни.

Первая группа - 12 детей с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени без маркеров герпесвирусной инфекции, но с выявленной бактериальной инфекцией (ассоциации *Str.pyogenes* с *S.aureus*).

Вторая группа - 11 детей, у которых была верифицирована герпесвирусная инфекция (ЦМВ или ВГЧ-6) (положительная ПЦР с обнаружением ДНК вирусов в соскобах со слизистой носоглотки) в сочетании с бактериальной инфекцией.

Третья группа - 14 детей, у которых была обнаружена Эпштейна-Барр-вирусная инфекция (положительная ПЦР с обнаружением ДНК ВЭБ) в сочетании с бактериальной инфекцией.

Четвертая группа – 13 наблюдений - положительная ПЦР с одновременным обнаружением ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 в сочетании с бактериальной инфекцией.

Результаты серологических исследований в этих группах пациентов не учитывали, поскольку основная цель этого раздела работы была доказать, что независимо от титров серологических маркеров активации инфекции, выделение ДНК вирусов в смыве из носоглотки имеет клиническое и патогенетическое значение для пациентов с хроническим течением герпесвирусных инфекций, аденоидитов и гипертрофией миндалин.

Фиксацию полученного фрагмента глоточной миндалины, удаленной

радиоволновым аденотомом, осуществляли в 10% нейтральном формалине по Лилли или жидкости Боуэна. Согласно общепринятой методике [130], после соответствующей проводки по спиртам возрастающей концентрации, следовала обработка в ксилоле и заливка в парафин. На микротоме Leica SM 2000R изготавливали парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм. Полученные препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по ван Гизону.

Для иммуногистохимического исследования по методике, описанной Taylor C.R., Cote R.J. [237], парафиновые срезы расправляли в водяной бане Гистобат LEICA HI 1210 и помещали на предметные стекла, обработанные поли-L-лизинном и высушивали при температуре 35°C в течение одного часа. После депарафинирования в о-ксилоле (2 мин.) следовала промывка и обезвоживание в двух 96% спиртах по 5 мин. в каждом и 70% спирте (10 мин.). Затем стекла со срезами промывали в дистиллированной воде, после чего следовала демаскировка антигенов в цитратном буфере (ДАКО: Target Retrieval Solution, pH 6,0, код S 169984-2) в водяной бане при температуре 95° С (40 мин.). После остывания препаратов в этом же растворе до комнатной температуры и обработки в Трис-буфере (TBS, pH 7,4) проводили подавление эндогенной пероксидазы при помощи 3% раствора перекиси водорода (20 мин.). Затем следовала повторная промывка в Трис-буфере, после чего срезы оставались в холодильнике при температуре 4°C в течение 12 часов. Характеристика моноклональных антител (МКАТ), используемых для иммуногистохимического исследования, представлена в таблице 1.

**Таблица 1** - Характеристика первых антител.

антиген	клон	специфичность	рабочее разведение	фирма-производитель
CD 45	MS355-R	все лейкоциты	1:200	Thermo
CD 3	SP7	Т-лимфоциты	1:150	Lab Vision
CD 20	L26	В-лимфоциты	1:250	Lab Vision
BLA-36	A27-42	активированные В-лимфоциты	1:50	BioGenex

Ig A	поликло- нальные, код АО262	клетки и структуры, содержащие Ig данного класса	1:400	DAKO
CD 68	PGM1	макрофаги	1:200	BioGenex
Ki-67	B56	пролиферирующие клетки	1:50	Pharmingen
пан- цитокератины	AE1/AE3	эпителий	1:300	Lab Vision
CD 31	9611	эндотелий сосудов	1:20	BioGenex
коллаген IV типа	PHM-12 + CIV22	базальные мембраны	1:150	Lab Vision
Виментин	V9	фибробласты	1:300	Lab Vision

Первые антитела разводили специальным буфером с компонентом, препятствующим неспецифическому связыванию антител (DAKO: Antibody Diluent with Background Reducing Component, код S3002). Экспозиция первых МКАТ составляла 1 час при постоянной (30° С) температуре, поддерживаемой при помощи нагревательной платы (гистоплата LEICA HI 1220). Затем стекла со срезами промывали в течение 10 мин. в Трис-буфере. Связывание первых антител с клеточными и внеклеточными структурными элементами определяли нанесением вторых антител с использованием стандартного биотин-стрептавидин-пероксидазного метода (DAKO: LSAB<sup>®</sup> + System-HRP, код K0690) с диаминобензидином в качестве хромогена. После промывки в дистиллированной воде препараты дополнительно окрашивали гаматоксилином Майера в течение 1-2 мин. Затем следовала повторная промывка в воде (15 мин.), дегидратация в 96% спирте (10мин.) и осветление в карбол-ксилоле (5 мин.). Срезы заключали в канадский бальзам или в специальные среды фирмы DAKO (Ultramount, Faramount, код S302580-2).

Исследование объектов проводили с помощью микроскопа «Axioscop-Zeiss AG». На гистологических срезах проводили морфометрический анализ. Для определения площадей структурных компонентов применяли морфометрическую сетку случайного шага С.Б. Стефанова [136], а для подсчета клеток – морфометрическую окулярную сетку Г.Г. Автандилова [2].

Морфометрическую сетку случайного шага накладывали непосредственно на микропрепарат. Подсчет общего числа пересечений сетки, приходящихся на каждую из изучаемых структур, проводился под малым увеличением (окуляр x7, объектив – x10). Произвольно меняя несколько раз положение сетки на гистологическом срезе, каждый раз осуществляли подсчет. Полученное в результате подсчета общее число пересечений сетки, приходящихся на весь срез, принимали за 100%. Затем в проценты соответственно переводили количество пересечений сетки, приходящихся отдельно на каждую из изучаемых структур.

Для количественного изучения клеточного состава использовали морфометрическую сетку Г.Г. Автандилова, которая закреплялась внутри окуляра микроскопа. Она содержала 25 или 100 точек, которые визуализировались в поле зрения при просмотре микропрепарата. Изучение объектов проводили под увеличением: окуляр x10, объектив x90 (иммерсия). Подсчитывали количество точек, приходящихся на различные клеточные элементы. Поле зрения на микропрепарате 20 или 40 раз меняли, произвольно перемещая его на предметном столике микроскопа, каждый раз повторяя подсчет. Таким образом учитывали 500-1000 точек, приходящихся на различные клетки. Общее количество точек (500 или 1000) принимали за 100%. Затем вычисляли процентное соотношение различных типов клеток.

### **2.3. Методы лечения**

Основной задачей нашей научно-исследовательской работы было повышение эффективности комплексной терапии ХА у с рекуррентными респираторными заболеваниями и хроническим течением герпесвирусных инфекций с оценкой целесообразности включения в схемы лечения иммуностимулирующих препаратов в т.ч. с противовирусным действием.

Для этого, в зависимости от степени гипертрофии глоточной миндалины, пациенты были распределены по 2 группам:

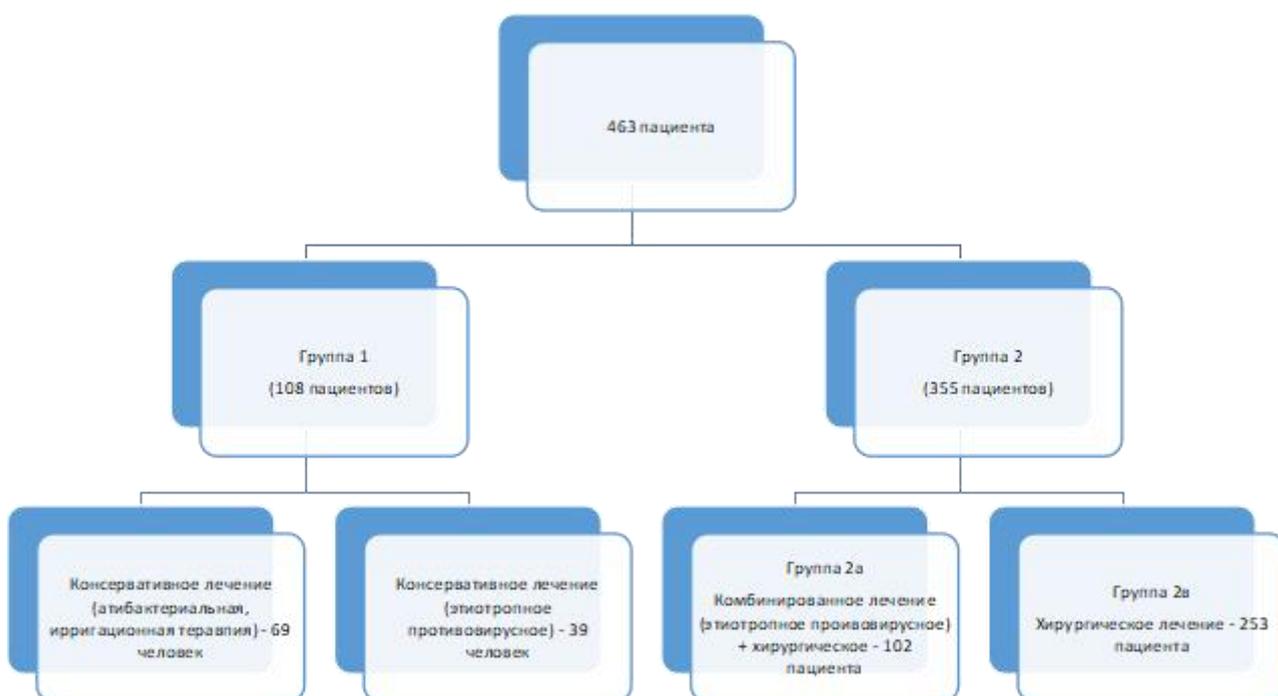
- первая группа - 108 детей с гипертрофией глоточной миндалины 1-2 степени,

- вторая группа - 355 детей с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени.

Все дети были отнесены к часто болеющим по классификации Ю.В. Альбицкого и А.А. Баранова (1986) [4].

Дизайн этого раздела исследования соответствовал проспективному открытому сравнительному.

Пациентов второй группы разделили на подгруппы 2а и 2в в зависимости от схемы лечения (Рис.3).



**Рисунок 3.** Распределение пациентов по группам и подгруппам в зависимости от степени гипертрофии глоточной миндалины и способа лечения.

Такое распределение пациентов было необходимо для оценки эффективности консервативного лечения.

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.

102 пациентам подгруппы комбинированного лечения (2а) по показаниям было проведено хирургическое вмешательство + этиотропная противовирусная терапия. Во время операции осуществляли взятие материала для обследования детей по поводу инфицирования герпесвирусами. Все 102 ребенка этой подгруппы получили иммуностимулирующий препарат с неспецифическим противовирусным действием после операции.

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

Выбор препаратов для лечения больных был обоснован результатами бактериологических исследований, наличием/отсутствием ДНК герпесвирусов в смыве из носоглотки и результатами исследования уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне.

Этиотропную противовирусную терапию назначали совместно с инфекционистом. В современной клинической практике в качестве препаратов этиотропного действия при герпесвирусной инфекции рекомендуют применение противовирусного препарата инозин пранобекс, обладающего не только противовирусным действием, но и иммуномодулирующим эффектом. Механизм противовирусного действия инозина пранобекс объясняется подавлением синтеза вирусных

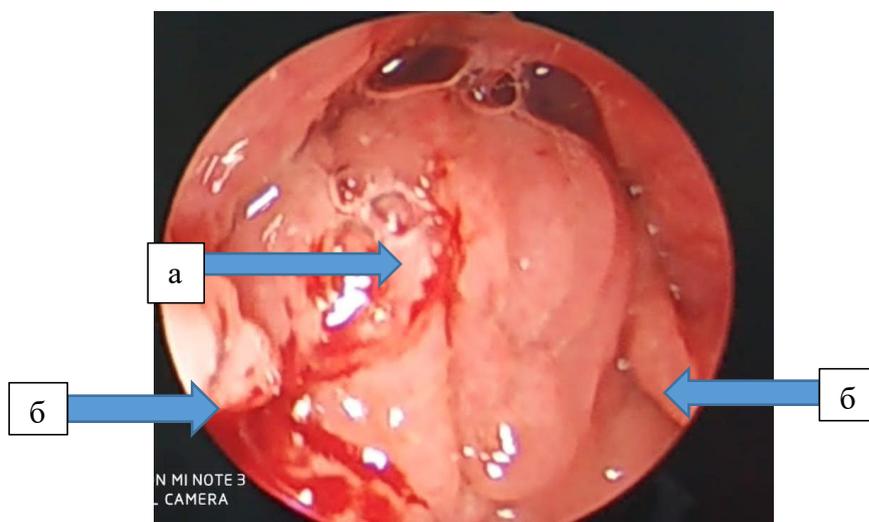
белков, а иммунокорректирующая активность — со стимуляцией продукции антител, цитокинов, интерферона, повышением функциональной активности макрофагов, нейтрофилов и естественных киллеров. Для снижения репликативной активности вирусов в лимфоидной ткани, в случае положительного обследования на наличие 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. Распределение на группы получавших или не получавших инозин пранобекс было основано на желании родителей.

Топическую или/и системную антибактериальную терапию назначали в периоды обострения детям всех групп (детям группы 2, как правило, в дооперационном периоде) с учетом чувствительности патогенной микрофлоры к основным антибиотикам, бактериофагам и антисептикам.

Кроме того, все пациенты применяли элиминационно-ирригационную терапию (ЭИТ). С этой целью использовали растворы морской воды, форма доставки (капли/мягкий душ/струя) зависела от возраста пациентов (согласно инструкции по применению препарата).

Всем пациентам второй группы выполняли аденотомию или аденотонзиллотомию в первый раз. Под интубационным севорановым наркозом производилась установка роторасширителя в полости рта, после чего через общий носовой ход спускали тонкий эластичный катетер в ротоглотку. Захватывая и завязывая катетер, поднимали мягкое небо для обеспечения доступа в носоглотку. Под контролем эндоскопа 70° (рис. 4) радиоволновым аденотомом срезали глоточную миндалину. Для удаления оставшейся лимфоидной ткани использовали риноскопическую отсекающую диаметром 3мм и изгибом 65\* насадку с фронтальным окном на микродебридер «Элепс». Шейверная резекция лимфоидной ткани

производилась в режиме реверса, не затрагивая зону тубарных валиков. Далее выполнялся гемостаз с помощью биполярной радиоволновой коагуляции.



**Рисунок 4.** Интраоперационная эндоскопическая картина гипертрофированной глоточной миндалины: а – глоточная миндалина, полностью обтурирующая хоаны; б – перитубарные валики.

При гипертрофии небных миндалин 3 степени выполняли тонзиллотомию с помощью радиоволновой петли аппарата «Сургитрон» или коблатора в режиме «абляция». При гипертрофии небных миндалин 2 степени после аденотомии выполняли радиокоагуляцию небных миндалин в 3-4 точках с помощью аппарата «Селон».

Анализ структуры выполненных операций в группе 2 представлен на схеме (рис. 5). Кроме того, 12 пациентам с ЭСО из первой группы был выполнен парацентез под седацией.

Эффективность проводимого лечения оценивали с учетом среднего числа острых респираторных заболеваний, данных эндоскопического метода исследования – состояния слизистой оболочки глоточной миндалины у детей 1-й группы и слизистой оболочки носоглотки 2-й группы. Кроме того, оценивали динамику среднего числа заболеваний до и после проведенного лечения у всех детей, определяли активность вирусов (по наличию ДНК) в смывах из носоглотки через 12 месяцев.



**Рисунок 5.** Структура выполненных оперативных вмешательств.

Отдаленные результаты контролировали через год после проведенного лечения.

#### 2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием *on-line* калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html> и пакета статистических программ STATISTICA 8.0. С помощью теста Шапиро-Уилка проводили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения. Нормальное распределение констатировали при  $p > 0,05$ . В ином случае использовали непараметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличном от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (*Me*), из мер рассеяния – межквартильный размах (*МКР*, значения 25-го и 75-го перцентилей). Относительные частоты признаков представляли в процентах (%), рядом указывали абсолютные значения, отражающие количество пациентов с наблюдаемым значением признака и общее количество пациентов в группе (*n/N*). Достоверность различий между сравниваемыми

группами рассчитывали по критерию хи-квадрат. При сравнении групп с малым числом участников – точный критерий Фишера. Сравнение групп по количественным признакам (при условии распределения, отличного от нормального) проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Анализ связи двух признаков проводили с помощью ранговой корреляции по Спирмену. Используя таблицы сопряженности, вычисляли показатель отношения шансов (OR), рядом в скобках указывали 95% ДИ. При сравнении двух связанных совокупностей с типом распределения количественных признаков отличных от нормального, использовали критерий Уилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинические характеристики пациентов

В исследовании участвовали 463 пациента в возрасте от 3 до 7 лет. Медиана возраста составила 4 (МКР 3-6) года. Дети были разделены на две группы в зависимости от степени выраженности гипертрофии миндалин.

В составе 1-й «клинической» группы наблюдали 108 детей, страдающих хроническим аденоидитом и гипертрофией глоточной миндалины 1-2 степени. Среди них было 63 (58,3%) мальчика и 45 (41,7%) девочек.

В состав 2-й «клинической» группы было включено 355 детей, с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени на фоне хронического аденоидита. Среди них было 202 (56,9%) мальчика и 153 (43,1%) девочки. Таким образом, в обеих клинических группах по половому признаку доминировали мальчики, но различия по этому признаку были статистически не значимыми,  $p=0,793$ .

Все обследованные страдали частыми инфекциями со стороны дыхательных путей, что позволило отнести их к группе детей с рекуррентными респираторными заболеваниями (часто и длительно болеющим). Общее состояние всех детей в обеих группах при первичном клиническом обследовании в целом было ближе к удовлетворительному.

Жалобы всех 463 обследованных обобщены и представлены в таблице 2. 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 ( $p<0,001$ ).

**Таблица 2** - 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%)	0,006
Постназальное затекание в полость глотки	65 (60,2%)	212 (59,7%)	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
Длительный субфебрилитет	4 (3,7%)	24 (6,8%)	0,244

\* - уровень статистической значимости различий

Кроме того, пальпаторное увеличение печени регистрировали у 7 (17,9%) пациентов 1-й группы с положительным результатом на герпесвирусы и у 109 (37,7%) человек 2-й группы ( $p=0,018$ ). 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.

### 3.2. Результаты инструментальных исследований

При фарингоскопии из 108 больных первой группы у 83 (76,9%) пациентов - небные миндалины на уровне небных дужек, тогда как во второй группе (355 больных) чаще наблюдали признаки их гипертрофии и нормальные размеры выявили лишь у 162 (45,6%) пациентов,  $p<0,001$ . У 89 (25,1%) детей 2-й «клинической» группы при проведении фарингоскопии выявлена гипертрофия небных миндалин III степени (таб. 3).

**Таблица 3** – Характеристика небных миндалин

Размер небных миндалин	Частота встречаемости ГНМ в группах исследования n (%)		p*
	Группа 1, n=108	Группа 2, n=355	
Небные миндалины на уровне дужек	83 (76,9%)	162 (45,6%)	<0,001
ГНМ 1 степени	10 (9,3%)	49 (13,8%)	0,216
ГНМ 2 степени	15 (13,8%)	55 (15,5%)	0,684
ГНМ 3 степени	-	89 (25,1%)	

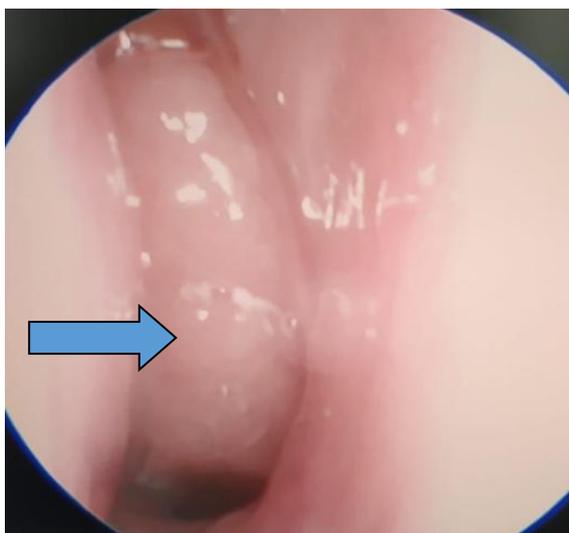
\* - уровень статистической значимости различий

При проведении эндоскопии носоглотки или КТ ОНП оценивали состояние, степень увеличения глоточной миндалины (рис.6-9) и особенности расположения в носоглотке. Необходимо отметить, что в группе 2 наиболее часто регистрировали предлежание глоточной миндалины к хоанам (таб.4).

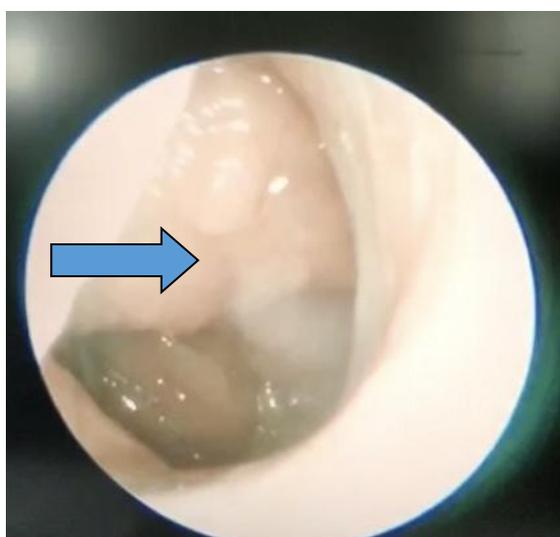
**Таблица 4** – Распределение частоты вариантов расположения глоточной миндалины в группах исследования

Расположение глоточной миндалины в носоглотке	Частота встречаемости расположения ГМ в группах исследования		p*
	Группа 1, n=108	Группа 2, n=355	
в куполе носоглотки	72 (66,7%)	115 (32,4%)	<0,001
блокирующее устья слуховых труб	36 (33,3%)	110 (31%)	0,646
предлежание глоточной миндалины к хоанам	-	130 (36,6%)	

\* - уровень статистической значимости различий



**Рисунок 6.** Гипертрофия глоточной миндалины 3 степени.

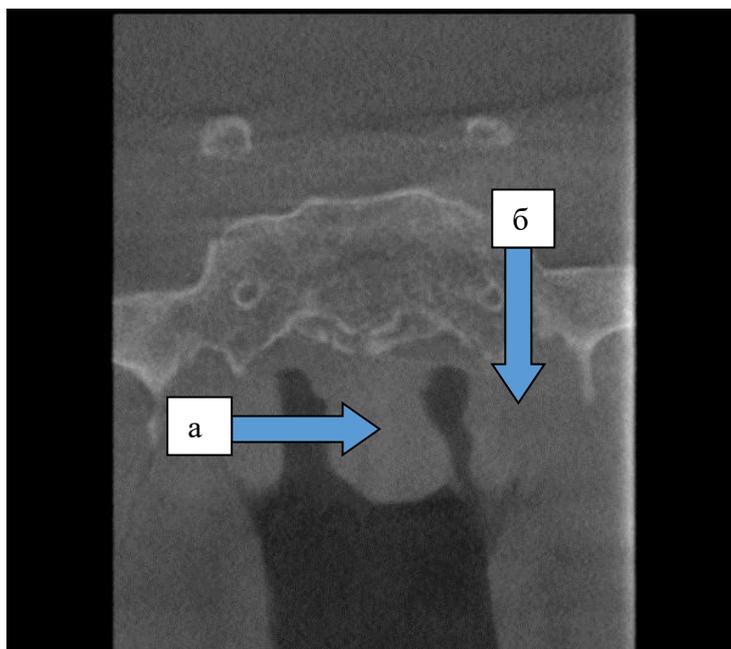


**Рисунок 7.** Гипертрофия глоточной миндалины 2 степени.



**Рисунок 8.** КТ в саггитальной проекции - гипертрофия глоточной миндалины 3 степени.

Данные отоскопии и отомикроскопии у пациентов соответствовали результатам тимпанометрии. Результаты представлены в таблице 5. Отоскопические признаки экссудативного среднего отита (рис. 10) и тимпанограммы типа В статистически чаще выявлялись во второй группе.



**Рисунок 9.** КТ во фронтальной проекции - гипертрофия глоточной миндалины 3 степени: а – гипертрофированная глоточная миндалина, б – гипертрофированные перитубарные валики.

**Таблица 5 – Результаты обследования ушей**

Ухо	Характеристики состояния уха		Частота встречаемости в исследуемых группах % (n)		p <sup>2</sup>
	ХТ <sup>1</sup>	Данные отомикроскопии	1 группа n=108	2 группа n=355	
Правое ухо	Тимпанограмма тип А	Барабанные перепонки без особенностей	70,4% (76)	11,8% (42)	<0,001
	Тимпанограмма тип В	Мутность, выбухание, пузырьки воздуха или уровень жидкости за барабанной перепонкой	11,1% (12)	36,1% (128)	<0,001

	Тимпанограмма тип С	Барабанные перепонки втянуты	18,5% (20)	52,1% (185)	<0,001
Левое ухо	Тимпанограмма тип А	Барабанные перепонки без особенностей	73,1% (79)	12,1% (43)	<0,001
	Тимпанограмма тип В	Мутность, взбухание, пузырьки воздуха или уровень жидкости за барабанной перепонкой	12% (13)	35,8% (127)	<0,001
	Тимпанограмма тип С	Барабанные перепонки втянуты	14,9% (16)	52,1% (185)	<0,001

<sup>1</sup> – характеристика тимпанограммы; <sup>2</sup> - уровень статистической значимости различий



**Рисунок 10.** Пузырьки воздуха и уровень жидкости за барабанной перепонкой.

### **3.3. Результаты вирусологического и серологического 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,  $p < 0,001$  (102 пациента получавших комбинированное лечение и 187 – только хирургическое лечение).

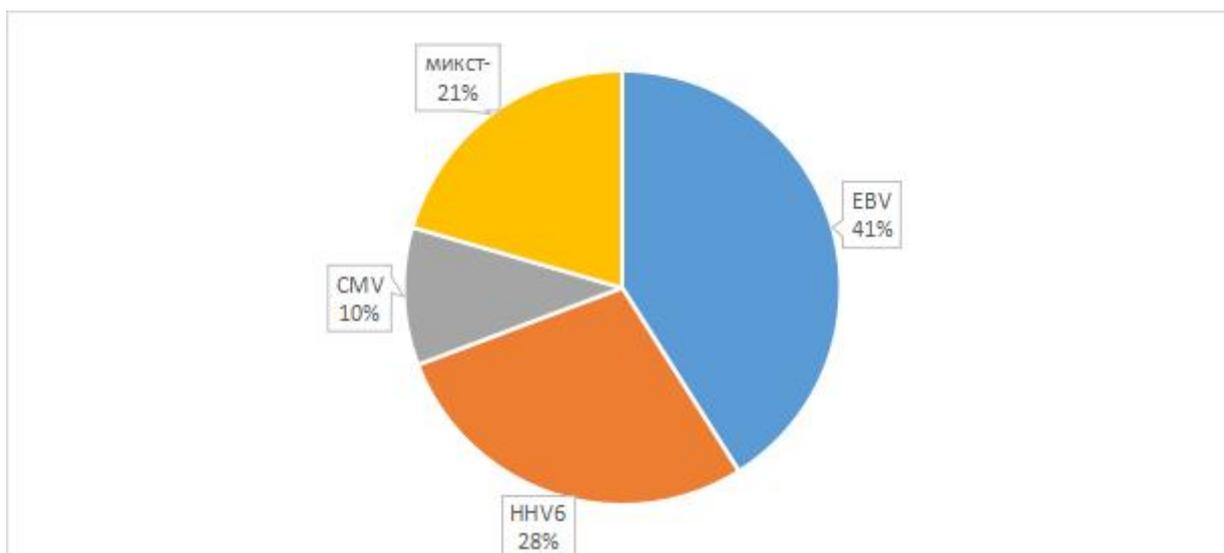
Наиболее часто со слизистой оболочки глоточной миндалины в моно- и микст вариациях выделяли ВЭБ, его верифицировали в первой группе у 16 из

108 пациентов (14,8%) и во второй группе у 103 из 355 пациентов (29%) в моновариации,  $p=0,004$ . Данные приведены в таблице 6 и рисунках 11, 12. Ясно, что чем больше степень гипертрофии, тем чаще в ротоглотке обнаруживается ДНК ЭБВ. Между этими признаками выявлена прямая корреляция ( $p=0,358$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того, во всех случаях «микстовых» инфекций также статистически значимо чаще результаты ПЦР были положительными у детей с высокой степенью гипертрофии миндалин. Очевидно, что эти различия были связаны с превалированием в этой группе ЭБВ. На втором месте по частоте выделения находились ДНК ВГЧ-6, которые примерно одинаково часто выделяли в смывах из носоглотки у детей обеих групп.

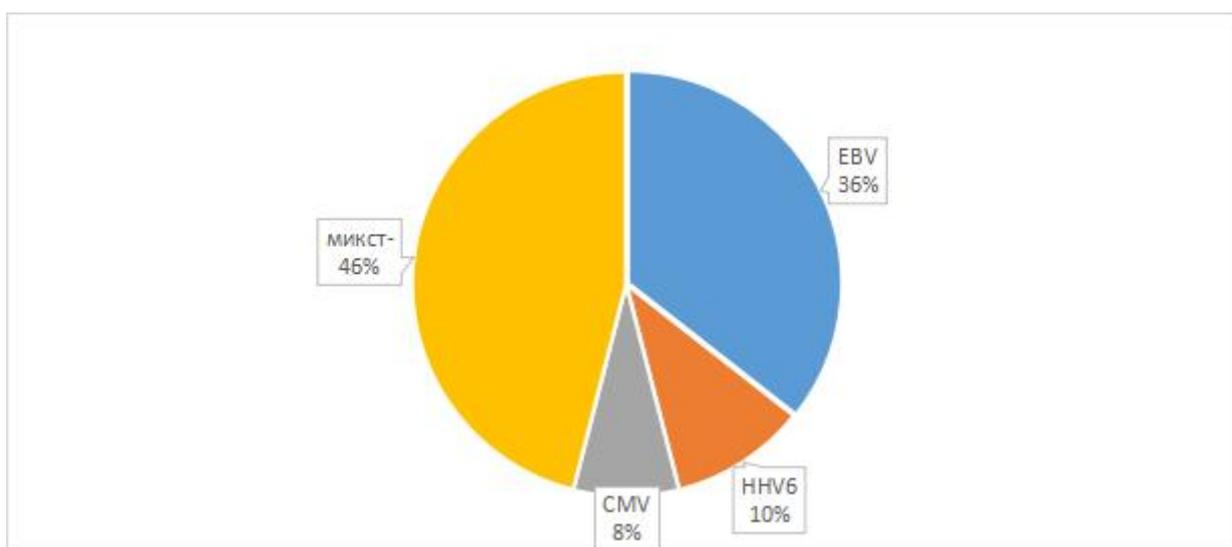
**Таблица 6** - Частота выделения ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и их сочетаний из носоглотки обследованных детей

Типы герпесвирусов и их сочетания		Частота выделения ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и их сочетаний в группах n (%)		p*
		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



**Рисунок 11.** Варианты инфицирования герпесвирусами пациентов в 1 группе (представлена структура только случаев положительных результатов молекулярно-генетического обследования, N=39).



**Рисунок 12.** Варианты инфицирования герпесвирусами пациентов из 2 группы (представлена структура только случаев положительных результатов молекулярно-генетического обследования, N=289).

Как видно на диаграммах, ЭБВ в качестве моновозбудителя чаще регистрировали в первой группе,  $p=0,512$ . Важно отметить, что в группе детей с выраженной гипертрофией небных миндалин, преобладали «микстовые» варианты инфицирования ( $p=0,003$ ). По-видимому, воздействие нескольких герпесвирусов потенцирует отрицательный эффект воздействия

на слизистые и прилегающие к ним лимфоидные ткани, усугубляя в них гипертрофические процессы.

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. 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 ( $p=0,87$ ,  $p=0,045$ ).

Оценить вклад эндогенных и экзогенных факторов в формирование рассматриваемой патологии возможно в должной мере при изучении близнецов. Монозиготные близнецы, имеющие одинаковый генотип, являются в этом плане уникальным объектом для изучения. Метод с использованием только монозиготных близнецов применяется для оценки степени влияния факторов внешней среды. В этом случае рассматривается влияние какого-либо фактора на одного из партнеров из монозиготной близнецовой пары, а другой близнец выступает в роли контроля. Этот подход определяется как близнецовый метод контроля по партнеру [97].

#### **Приводим клиническое наблюдение.**

В клинику «Здоровье семьи» г. Казани обратились монозиготные близнецы - Н.Я. и К.Я. возрастом 4 года 2 месяца. Родители пациентов

предъявляли жалобы на рецидивирующие острые респираторные вирусные заболевания у обоих детей. Кроме этого у пациента Н.Я. наблюдалось стойкое затруднение носового дыхания и синдром обструктивного апноэ сна в течение текущего года. Анамнез жизни, аллергологический и наследственный анамнезы у обоих детей не отягощены, физическое, половое и нервно-психическое развитие детей соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные и кишечные инфекции, ветряная оспа.

Оториноларингологический статус Н.Я.:

Нос – слизистая розовая, носовые ходы свободные. Глотка - небные миндалины рыхлые, гипертрофированы до 3 степени, лакуны свободные. При эндоскопии носоглотки выявлены аденоидные вегетации 3 степени. Уши – наружные слуховые проходы свободные, без признаков воспаления, барабанные перепонки серые, незначительно втянутые. Тимпанограмма тип С с двух сторон, давление в барабанной полости справа «-110», слева «-97».

Диагноз: Гипертрофия глоточной миндалины 3 степени. Гипертрофия небных миндалин 3 степени. Синдром обструктивного апноэ сна.

Оториноларингологический статус К.Я.:

Нос – слизистая розовая, носовые ходы свободные. Глотка - небные миндалины рыхлые, на уровне дужек, лакуны свободные. При эндоскопии носоглотки выявлены аденоидные вегетации 1-2 степени. Уши – наружные слуховые проходы свободные, без признаков воспаления, барабанные перепонки серые, опознавательные знаки определяются. Тимпанограмма тип А с двух сторон.

Диагноз: Гипертрофия глоточной миндалины 1-2 степени.

Во время ЛОР обследования у детей были взяты мазки с поверхности глоточной миндалины для определения ДНК вирусов EBV, CMV, HHV-6 методом ПЦР (клинико-диагностическая лаборатория СИТИЛАБ, г.Казань). Результаты исследования выявили: из носоглотки Н.Я. ПЦР EBV «+», ПЦР CMV, HHV-6 «-»; у К.Я. ПЦР EBV, CMV, HHV-6 «-».

Кроме выполнения ПЦР, у обоих пациентов методом ИФА определяли наличие антител к герпесвирусам в крови. В результате обнаружили антитела к ВЭБ у обоих мальчиков. Обследование на маркеры остальных лимфотропных герпесвирусов (ЦМВ и ВГЧ-6) дало отрицательные результаты. Данные приведены в таблице 7.

**Таблица 7** - Результаты обследования близнецов с целью определения ДНК (смыв из носоглотки) и антител в крови к Эпштейна-Барр вирусу

Маркер инфекции	Пациент ФИО: Н.Я.	Пациент ФИО: К.Я.
ДНК ВЭБ из носоглотки до лечения	+	-
IgM (anti-ВЭБ-IgM) к капсидному белку (VCA)	-	-
к раннему антигену EA-IgG	-	-
IgG (anti-ВЭБ-IgG) к ядерному антигену (NA)	7.35 *	4.31

\* - Коэффициент позитивности (КП), нормальное значение 0.00-1.00.

Интерпретация результатов исследования проводилась совместно с детским инфекционистом. Таким образом, результаты лабораторного обследования детей показали, что оба близнеца были инфицированы вирусом EBV, причем от момента заражения прошло не менее 6 месяцев, что в целом совпадает с длительностью предъявления жалоб. Но у Н.Я. в исходе первичного инфицирования вирус продолжал сохранять свою активность в месте входных ворот инфекции, тогда как у К.Я. ВЭБ из литической перешел в латентную фазу и выделение вируса со слизистой носоглотки прекратилось. Таким образом, у Н.Я. мы наблюдали хроническую ВЭБ-инфекцию, подтвержденную клинико-лабораторными данными, а состояние К.Я., согласно современным представлениям, можно было бы отнести к варианту паст- (т.е. перенесенной) инфекции. Но, наблюдения в катамнезе показали, что это не так.

Сопоставляя данные ЛОР-осмотра, эндоскопической картины с результатами лабораторного обследования, мы показали, что персистенция

ВЭБ в носоглотке является ведущей причиной выраженной гипертрофии небных и носоглоточных миндалин (у Н.Я. – 3 степени, у К.Я. – 1-2 степени), поскольку степень воздействия прочих причин была равной.

Проведенное лечение. Под общим наркозом пациенту Н.Я. была выполнена эндоскопическая шейверная аденотомия и радиоволновая двухсторонняя тонзиллотомия. Послеоперационный период протекал без особенностей. В послеоперационном периоде пациент Н.Я. после консультации детского инфекциониста получил курс терапии инозином пранобексом (два курса по 10 дней с интервалом в 8 дней, в дозе 250 мг 4 раза в день). Через 3 месяца после проведенного лечения из носоглотки Н.Я. был повторно взят мазок на ПЦР к герпесвирусам, результат был отрицательным. Контрольные осмотры, проведенные через год и два года после операции не выявили патологии со стороны ЛОР-органов: диагностическая эндоскопия – носоглотка свободна, небные миндалины на уровне дужек.

Пациент К.Я., также наблюдался в динамике. Он получал стандартную симптоматическую терапию. При проведении диагностической эндоскопии через год – аденоиды 1 степени. В течение последующего года у К.Я. на фоне частых респираторных заболеваний появились жалобы на затруднение носового дыхания, синдром обструктивного апноэ сна. Пациент повторно осмотрен и эндоскопически выявлена гипертрофия глоточной миндалины 3 степени. Повторно был взят смыв из носоглотки для определения ДНК герпесвирусов, где была обнаружена ДНК ВЭБ. Таким образом, наше предположение о связи хронической ВЭБ-инфекции с активным размножением вируса в носоглотке с гипертрофией органов лимфоглоточного кольца нашло реальное подтверждение.

Результаты наблюдения позволили продемонстрировать значение инфицирования Эпштейна-Барр вирусом в патогенезе хронического аденоидита. При прочих равных условиях (отсутствие наследственного анамнеза, сопутствующих заболеваний и т.д. у монозиготных близнецов)

именно инфицирование ЭБВ с высокой степенью вероятности послужило причиной развития гипертрофии миндалин с последующим формированием хронического воспаления пораженных тканей. Мы считаем, что хронический аденоидит и гипертрофию глоточной миндалины 3 степени можно рассматривать в качестве клинических маркеров хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

### 3.4. Результаты микробиологического обследования

Проведен анализ результатов микробиологического исследования отделяемого из носоглотки от 151 ребенка: из первой группы - 73 человека, из второй – 78 (50 человек из группы 2а и 28 человек из группы 2б). Наиболее часто в мазках у наших пациентов обнаруживали *S.aureus*. Его изолировали со слизистой оболочки 71,5% (108) обследованных, как правило всегда в ассоциациях с другими микроорганизмами. Мы оценили возможные взаимосвязи между заселением слизистых оболочек верхних дыхательных путей герпесвирусами и бактериальной флорой. Была выявлена корреляция между двумя основными патогенами – ВЭБ и золотистым стафилококком ( $r$  0,38,  $p=0,005$ ). В литературе есть указания на возможную связь инфицирования носоглотки герпесвирусами и БГСА, возможно это связано с различиями между включенными в исследование пациентами (по возрасту, по различным вариантам поражения носоглотки и пр.). В любом случае, обнаруженная нами зависимость, может помочь в повышении эффективности консервативной терапии педиатрических пациентов с хроническими аденоидитами.

Вторым по частоте высеваемости был *S.pyogenes*, его выделили из носоглотки 55,6% (84) обследованных. У 39,7% (60) пациентов *S.aureus* высеивали в сочетании с бета ( $\beta$ )-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). *S.pneumoniae* выделяли только в сочетании с другими бактериями, таких случаев всего было 15,2% (23), в т.ч. - у 4,1%, 3/73 пациентов из первой группы и у 25,6%, 20/78 - из второй,  $p<0,001$ . *Haemophilus influenzae*

выделили лишь у 11 пациентов (7,3%) из обеих групп. У 19 пациентов (12,6%) микрофлора была представлена бактериально-грибковыми ассоциациями (*Candida albicans*) (таб.8).

**Таблица 8** - Частота выделения патогенных бактерий и их сочетания из носоглотки обследованных детей.

Микрофлора		Частота выделения бактериальных возбудителей в исследуемых группах n (%)		p*	Всего (n=151)
		Группа 1 (n=73)	Группа 2 (n=78)		
S.aureus	монокультура	2 (2,7%)	5 (6,4%)	0,276	108 (71,5%)
	миксткультура	40 (54,8%)	61 (78,2%)	0,003	
S.pyogenes	монокультура	11 (15,1%)	6 (7,7%)	0,152	84 (55,6%)
	миксткультура	31 (42,5%)	36 (46,2%)	0,649	
S.pneumoniae	монокультура	0	0	-	23 (15,2%)
	миксткультура	3 (4,1%)	20 (25,6%)	<0,001	
Haemophilus influenzae	монокультура	2 (2,7%)	2 (2,6%)	0,947	11 (7,3%)
	миксткультура	1 (1,3%)	6 (7,7%)	0,052	
Candida albicans	монокультура	0	0	-	19 (12,6%)
	миксткультура	10 (13,6%)	9 (11,5%)	0,690	

\* – уровень статистически значимых различий

Статистически значимые различия при сравнении групп получены только при заселении носоглотки несколькими клинически значимыми возбудителями. Таких пациентов было ожидаемо больше в группе с выраженной гипертрофией миндалин. Очевидно, что и количество, и разнообразие патогенной и условно-патогенной флоры, включая бактерии и вирусы, влияют на степень гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки у детей. При определении чувствительности наиболее часто выделяемых

микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и бактериофагам были получены следующие результаты, представленные в таблицах 9,10.

**Таблица 9** - Антибиотикочувствительность основных бактериальных возбудителей хронических аденоидитов.

Возбудитель и вид антибиотика		Частота встречаемости типа резистентности у возбудителей n (%)			Всего исследовано штаммов
		Степень чувствительности			
		S	I	R	
S.aureus	амоксициллин	13 (26%)	2 (4%)	35 (70%)	50 (100%)
	цефокситин	<b>35 (70%)</b>	-	15 (30%)	
	цефотаксим	28 (56%)	2 (4%)	20 (40%)	
	цефтриаксон	<b>34 (68%)</b>	2 (4%)	14 (28%)	
	азитромицин	24 (48%)	3 (6%)	23 (46%)	
	кларитромицин	24 (48%)	6 (12%)	20 (40%)	
	ко-тримоксазол	26 (52%)	4 (8%)	20 (40%)	
S.pyogenes	амоксициллин	<b>43 (86%)</b>	2 (10%)*	5 (4%)*	50 (100%)
	цефотаксим	<b>37 (74%)</b>	7 (14%)*	6 (12%)*	
	цефтриаксон	<b>47 (94%)</b>	3 (6%)*	-	
	азитромицин	19 (38%)	4 (8%)	27 (54%)	
	кларитромицин	17 (34%)	5 (10%)	28 (56%)	
	ко-тримоксазол	26 (52%)	3 (6%)	21 (42%)	
S.pneumoniae	амоксициллин	13 (56,5%)	-	10 (43,5%)	23 (100%)
	амоксиклав	<b>18 (78,3%)</b>	-	5 (21,7%)	
	цефтриаксон	<b>17 (73,9%)</b>	-	6 (26,1%)	
	азитромицин	15 (65,2%)	-	8 (34,8%)	
	кларитромицин	13 (56,5%)	1 (4,4%)	9 (39,1%)	
	ко-тримоксазол	9 (39,1%)	3 (13,1%)	11 (47,8%)	

\*- результаты исследования бактериологической лаборатории ФБУН «КНИИЭМ» г. Казань

S-чувствительный, I-умеренно чувствительный, R-устойчивый

Как видно из таблицы, наиболее часто выделяемые бактерии (S.aureus, Str.pneumoniae и Str.pyogenes) обладали множественной резистентностью к антибиотикам. В целом, самыми 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).

Макролиды и ко-тримоксазол показали свою невысокую антибактериальную активность в отношении изучаемой микрофлоры.

Очевидно, что для эмпирической терапии в современных условиях эти группы антибактериальных препаратов непригодны.

Полученные нами результаты, к сожалению, указывают на снижение эффективности привычных схем санации носоглотки у детей с хроническими аденоидитами. По-видимому, настало время пересмотреть подходы к этиотропной терапии таких пациентов.

**Таблица 10** - Чувствительность основных бактериальных возбудителей хронических аденоидитов к бактериофагам и антисептикам.

Возбудитель и вид антимикробного препарата		Частота встречаемости типа резистентности у возбудителей n (%)			Всего исследован о штаммов
		Степень чувствительности			
		S	I	R	
S.aureus	стафилококковый бактериофаг	45 (90%)	1 (2%)	4 (8%)	50 (100%)
	пиобактериофаг	23 (46%)	1 (2%)	26 (52%)	
	гексорал	<b>50 (100%)</b>	-	-	
	хлоргексидин	<b>50 (100%)</b>	-	-	
	октенисепт	<b>50 (100%)</b>	-	-	
	мирамистин	<b>50 (100%)</b>	-	-	
	диоксидин	13 (26%)	1 (2%)	36 (72%)	
S.pyogenes	стрептококковый бактериофаг	<b>26 (52%)</b>	4 (8%)	20 (40%)	50 (100%)
	пиобактериофаг	<b>13 (26%)</b>	4 (8%)	33 (66%)	
	гексорал	<b>50 (100%)</b>	-	-	
	хлоргексидин	<b>50 (100%)</b>	-	-	
	октенисепт	<b>50 (100%)</b>	-	-	
	мирамистин	<b>50 (100%)</b>	-	-	
	диоксидин	32 (64%)	7 (14%)	11 (22%)	
S.pneumoniae	стрептококковый бактериофаг	20 (86,9%)	-	3 (13,1%)	23 (100%)
	пиобактериофаг	10 (43,5%)	-	13 (56,5%)	
	гексорал	<b>23 (100%)</b>	-	-	
	хлоргексидин	<b>23 (100%)</b>	-	-	
	октенисепт	<b>23 (100%)</b>	-	-	
	мирамистин	<b>23 (100%)</b>	-	-	
	диоксидин	13 (56,5%)	1 (39,1%)	9 (39,1%)	

S-чувствительный, I-умеренно чувствительный, R-устойчивый

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).

Поскольку золотистый стафилококк был на первом месте по частоте выделения среди патогенных бактерий у наших пациентов, дальнейшие специфические лабораторные исследования было решено проводить в отношении него. Детей, инфицированных *S.aureus*, обследовали на герпесвирусы (ГВ), а у стафилококков определяли *sIgA*-протеиназную активность. Данные представлены в таблице 11.

**Таблица 11** - 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 <i>sIgA</i> -протеиназной активностью	12/42 (28,6%)	51/66 (77,3%)	<0,001
Сочетанное инфицирование <i>S.aureus</i> с <i>sIgA</i> -протеиназной активностью и лимфотропными герпесвирусами	6/12 (50%)	43/51 (84,3%)	0,011

\* - уровень статистической значимости различий

Золотистые стафилококки чаще выделяли со слизистой оболочки носоглотки детей с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени,  $p < 0,001$ . В первой группе пациентов с гипертрофией глоточной миндалины 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,  $p < 0,001$ , причем 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 (обнаружена ДНК в смыве из носоглотки методом ПЦР). У пациентов первой группы, такой «неблагоприятный» вариант сочетанного инфицирования регистрировали у 8,2%, 6/73 обследованных, второй – у 55,1%, 43/78,  $p < 0,001$ .

Выявлены статистически значимые отличия частоты колонизации носоглотки патогенными штаммами стафилококка в зависимости от степени ГГМ. Так, в группе детей с ГГМ 3 степени 51 из 66 (77,3%) клинических изолятов *S.aureus*, обладали sIgA-протеиназной активностью, причем у 30 штаммов, активность была высокой. Тогда как в группе с ГГМ 1-2 степени лишь 28,6% изолятов *S.aureus*, обладали sIgA-протеиназной активностью. 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.

### **3.5. 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.

В результате исследования уровня sIgA в слюне было выявлено статистически значимое снижение его концентрации у пациентов с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени (Me 43; МКР 34,4-76,6),  $p < 0,001$  по сравнению с возрастной нормой и снижение концентрации sIgA в сравнении с результатами, полученными от пациентов с невыраженными степенями ГГМ (Me 63,8; МКР 44,2-98,6),  $p = 0,023$ .

Кроме того, мы дали сравнительную характеристику изменений уровня секреторного иммуноглобулина А в зависимости от бактериального и вирусного компонентов микробиоты носоглотки. Все пациенты были распределены 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. Результаты представлены в таблице 12.

**Таблица 12** - 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)
S.aureus + ГВ (1) n=59	40,8 (31,3-110,8)
S.aureus 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 <sub>1-2</sub> =0,686; p <sub>1-4</sub> =0,028; p <sub>1-3</sub> =0,074; p <sub>2-3</sub> =0,552; p <sub>2-4</sub> =0,487; p <sub>3-4</sub> =0,771	

Полученные результаты дают основание полагать, что при сочетанном инфицировании глоточной миндалины золотистым стафилококком и лимфотропными герпесвирусами отмечается более существенное снижение концентрации sIgA в слюне по отношению к группе детей с другой бактериальной флорой и неинфицированных герпесвирусами (p<sub>1-4</sub>=0,028).

### 3.6. 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.

Поскольку в литературе отражены показатели уровней дефензинов

HNP 1-3 у здоровых людей только с 14-летнего возраста, в качестве контроля мы приводим данные 15 условно здоровых детей в возрасте 3-7 лет (таб.13).

**Таблица 13** - Содержание  $\alpha$ -дефензинов (HNP1-3) (нг/мл) в слюне.

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

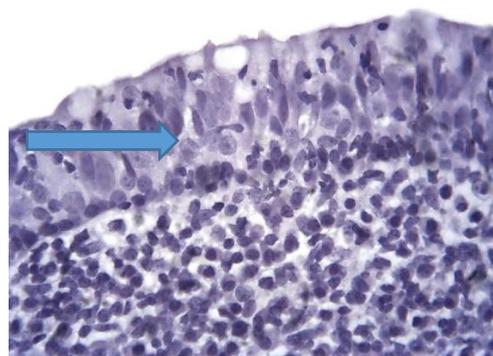
Проведенный анализ показал, что у детей с хроническими аденоидитами в обеих группах имело место статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации дефензинов в слюне по сравнению с возрастной нормой. Показатели превышали норму практически в 7 раз, что свидетельствует о значительной активации системы врожденного антимикробного иммунитета. Тогда как статистически значимых отличий между группами 1 и 2 выявлено не было. Таким образом, уровень дефензинов HNP 1-3 при хронических аденоидитах у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями повышен, что, по-видимому, можно объяснить увеличением их синтеза нейтрофилами, рекрутированными в очаг воспаления в ответ на избыточную антигенную стимуляцию, усилением экспрессии провоспалительных цитокинов, приводящих к активации систем врожденного и клеточного иммунитета и т.д. Возможно, наряду с sIgA, неспецифическим фактором защиты, дефензины представляют собой один из механизмов «сдерживания» инфекции, который препятствует ее генерализации, несмотря на наличие длительно существующего хронического очага.

### 3.7. Иммуноморфологические особенности хронических аденоидитов

Для оценки иммуноморфологических особенностей состояния лимфоидной ткани миндалин у детей с хроническими аденоидитами было отобрано 50 пациентов. Материал, забранный у них во время аденотомии, распределили по 4 подгруппам в зависимости от результатов молекулярно-генетического и бактериологического исследований.

**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 (рис. 13, 14), занимающем площадь  $6,1 \pm 0,53\%$  (таблица 14).



**Рисунок 13.** Однослойный многорядный реснитчатый эпителий. Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

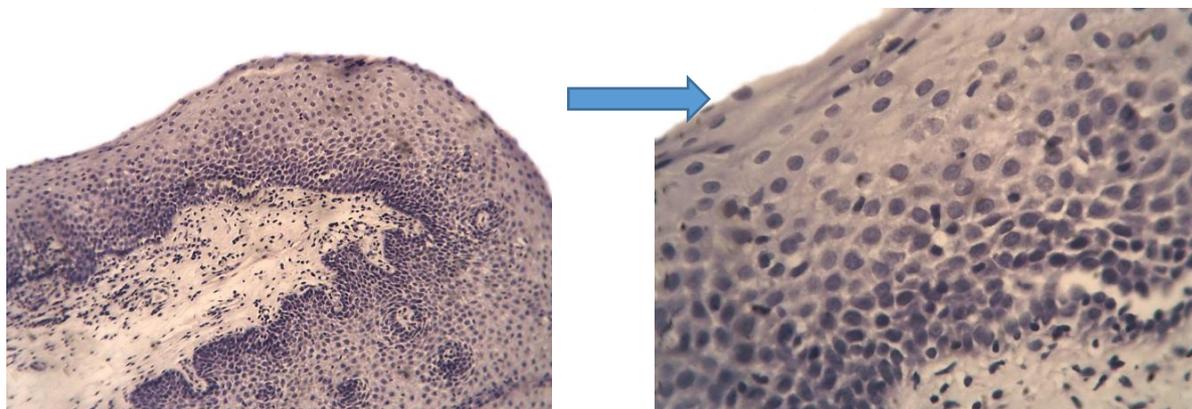
**Рисунок 14.** Деталь рис. 13. х 400.

Несколько меньшую площадь занимал эпителий переходного типа -  $3,9 \pm 0,63\%$ . Площадь многослойного плоского неороговевающего эпителия, встречающегося на пограничных участках, (рис. 15, 16), была незначительной и составляла  $1,0 \pm 0,30\%$ . В эпителиальном пласте иммуногистохимически определялась равномерная экспрессия панцитокератинов (рис. 17, 18). Его базальная мембрана в виде непрерывной тонкой полосы окрашивалась МКАТ против коллагена IV типа (рис. 19, 20).

**Таблица 14** - Площади структурных компонентов глоточной миндалины (в % от общей площади среза,  $M \pm m$ ).

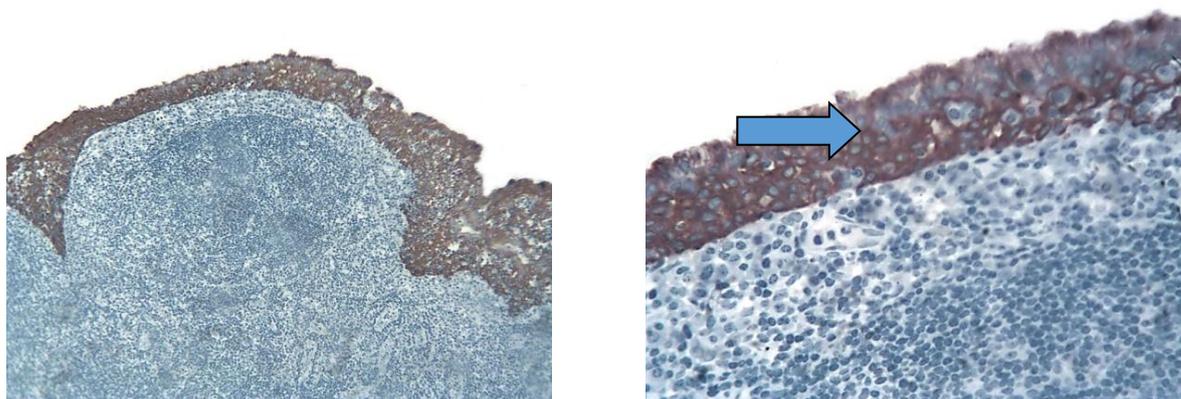
Структурные компоненты ГМ	Показатели площади в % в исследуемых группах			
	1 группа (n=12)	2 группа (n=11)	3 группа (n=14)	4 группа (n=13)
однослойный многоядный реснитчатый эпителий	6,1±0,53	6,7±0,72	7,9±0,91*	8,1±1,01*
эпителий переходного типа	3,9±0,63	4,1±0,75	3,0±0,54*	3,7±0,65
многослойный плоский неороговевающий эпителий	1,0±0,30	0,7±0,22	0,2±0,13*	0,1±0,09*
фолликулы без реактивных центров	2,6±0,93	1,9±0,16	0,1±0,08*	-
фолликулы с реактивными центрами	55,9±2,36	55,8±2,21	58,6±3,07	57,2±3,43
диффузная лимфоидная ткань	15,4±1,23	14,9±0,96	8,3±1,19*	7,9±0,65*
соединительно-тканная строма	9,6±1,29	10,1±1,17	14,2±1,26	15,1±0,83
кровеносные сосуды	5,5±0,41	5,8±0,87	7,7±1,33	7,9±1,29*

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



**Рисунок 15.** Многослойный плоский неороговевающий эпителий. Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

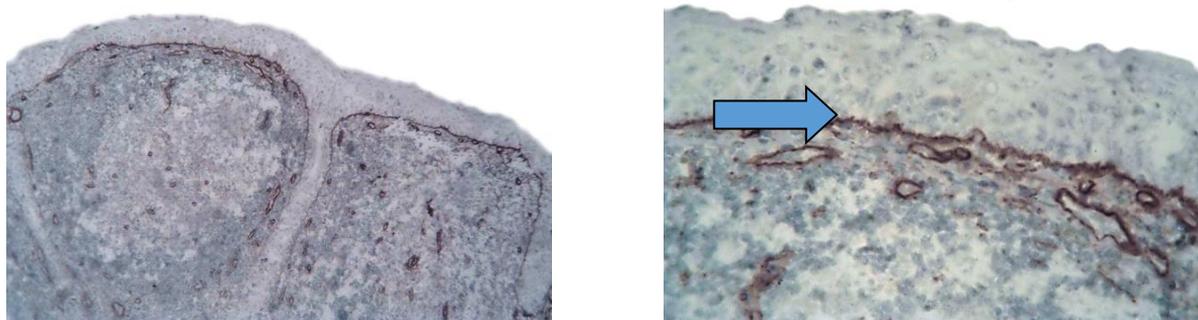
**Рисунок 16.** Деталь рис. 15. х 400.



**Рисунок 17.** Экспрессия пан-цитокератинов в эпителии ГМ.

LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 200.

**Рисунок 18.** Деталь рис. 17. х 400.

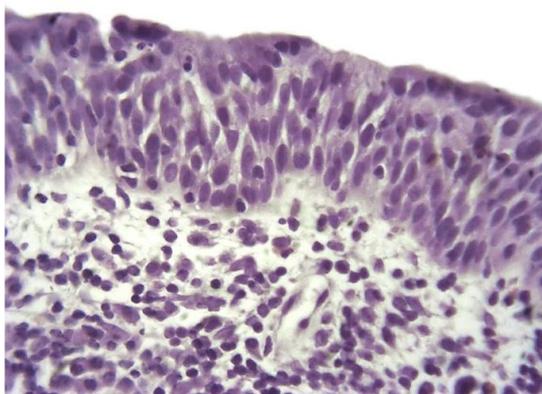


**Рисунок 19.** Экспрессия коллагена IV типа в базальной мембране покровного эпителия и сосудов в ГМ.

**Рисунок 20.** Деталь рис. 19. х 400.

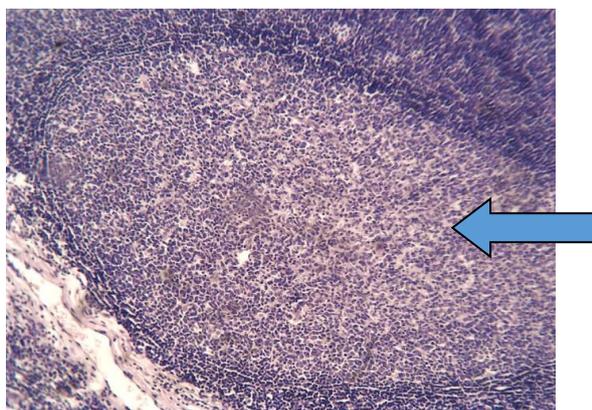
Среди клеточных элементов, инфильтрирующих в разной степени выраженности, эпителий иммуногистохимически, в большей степени, выявлялись Т- и В-лимфоциты и, в меньшей степени, макрофаги. В отдельных клетках, инфильтрирующих эпителий и на его поверхности определялся Ig A. Наиболее выраженная лимфоидноклеточная инфильтрация эпителия наблюдалась в местах его соприкосновения с фолликулами. При этом стиралась граница между эпителиальной выстилкой и лимфоидными фолликулами с образованием лимфоэпителиальных зон. Отдельные участки, где фолликулы плотно не соприкасались с эпителием, были заполнены

рыхлой волокнистой соединительной тканью с клеточной инфильтрацией (рис. 21).



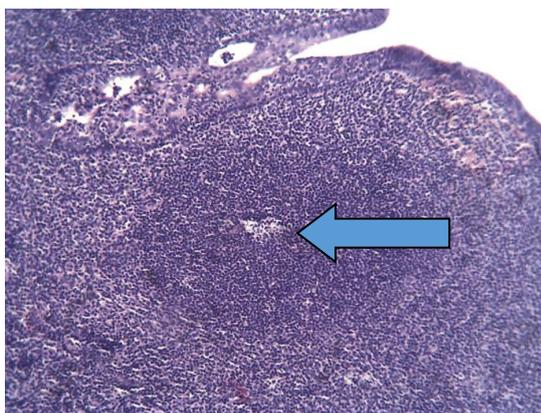
**Рисунок 21.** Рыхлая волокнистая соединительная ткань с клеточной инфильтрацией под многорядным призматическим реснитчатым эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. х 400.

Лимфоидная ткань глоточной миндалины была представлена двумя компонентами: фолликулами и диффузной лимфоидной тканью. Площадь гиперплазированных фолликулов с наличием крупных светлых (реактивных) центров составляла  $55,9 \pm 2,36\%$  (рис. 22), а фолликулов без реактивных центров (рис. 23) – всего  $2,6 \pm 0,93$ .

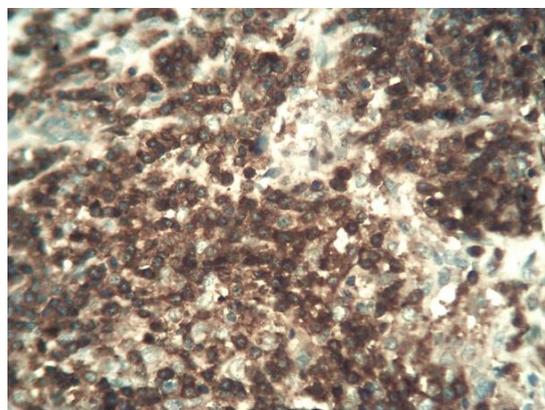
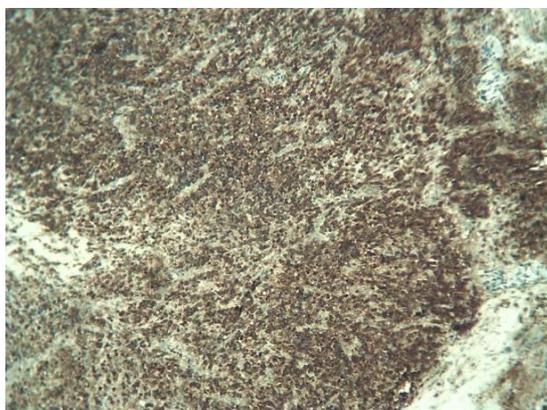


**Рисунок 22.** Гиперплазированный лимфоидный фолликул с крупным реактивным центром. Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

Иммуногистохимически во всех клетках лимфоидной ткани определялась экспрессия CD 45 (рис. 24, 25). Количество CD 45(+) клеточных элементов составляло  $75,7 \pm 3,42\%$  (таблица 15).



**Рисунок 23.** Лимфоидный фолликул без реактивного центра. Окраска гематоксилином и эозином. х 200.



**Рисунок 24.** Экспрессия в CD 45 в клетках лимфоидной ткани. LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 200.

**Рисунок 25.** Деталь рис. 24. х 400.

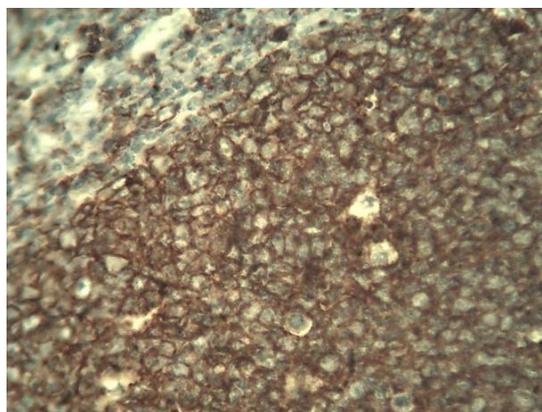
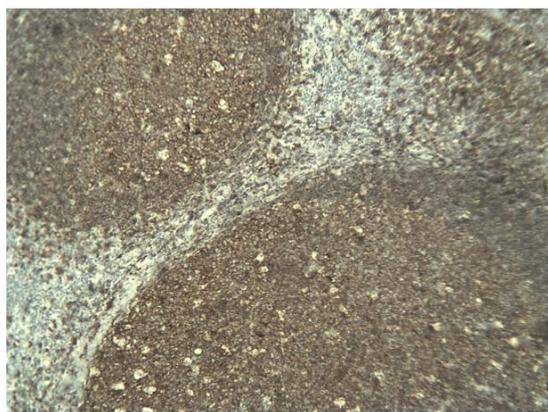
**Таблица 15** - Иммуногистохимический фенотип клеточных элементов глоточной миндалины.

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(+)	25,2±0,59	26,0±0,61	29,7±0,48*	30,5±0,66*

активированные В-лимфоциты				
Ig A(+) 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*

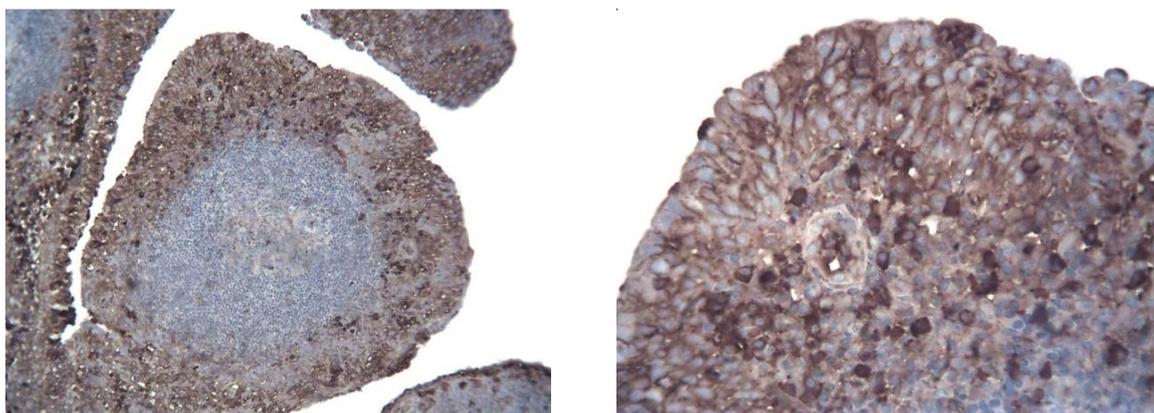
Примечание: \* - разница с 1 группой достоверна ( $p < 0,05$ )

CD 20(+) В-клетки фолликулов (рис. 26, 27) в 25,2±0,59% случаев находились в состоянии активации, что выявлялось экспрессией VLA-36. В реактивных центрах наблюдалась высокая митотическая активность клеток, судя по экспрессии Ki-67. В фолликулах всегда находились макрофаги – от единичных клеток до их значительных скоплений, что выявлялось экспрессией CD 68. По периферии фолликулов и в субэпителиальной области определялись скопления плазматических клеток, содержащих Ig A (рис. 28, 29).



**Рисунок 26.** Экспрессия CD 20 в В-клетках лимфоидных фолликулов. LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 200.

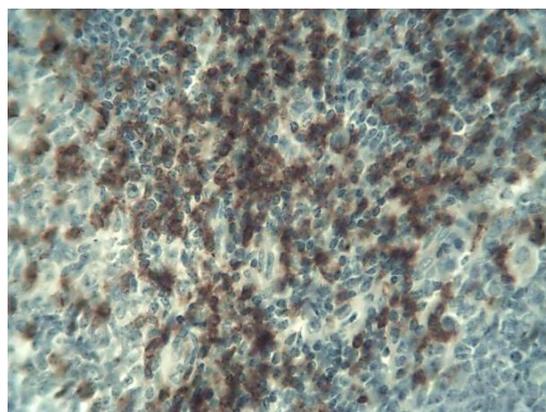
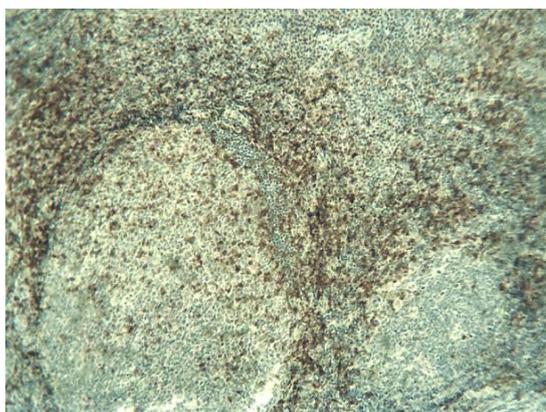
**Рисунок 27.** Деталь рис. 26. х 400.



**Рисунок 28.** Экспрессия Ig A в плазматических клетках по периферии фолликулов и в субэпителиальной области. LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 200.

**Рисунок 29.** Деталь рис. 28. х 400. Ig A в клетках, инфильтрирующих эпителий и на его поверхности.

В межфолликулярной диффузной лимфоидной ткани в основном содержались CD 3(+) Т-лимфоциты (рис. 30, 31). В целом в глоточной миндалине преобладали В-клетки -  $41,4 \pm 1,99\%$ , Т-клеток было  $20,4 \pm 0,46\%$ , а макрофагов -  $5,7 \pm 0,18\%$ .



**Рисунок 30.** Экспрессия CD 3 в Т-клетках диффузной лимфоидной ткани. LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 200.

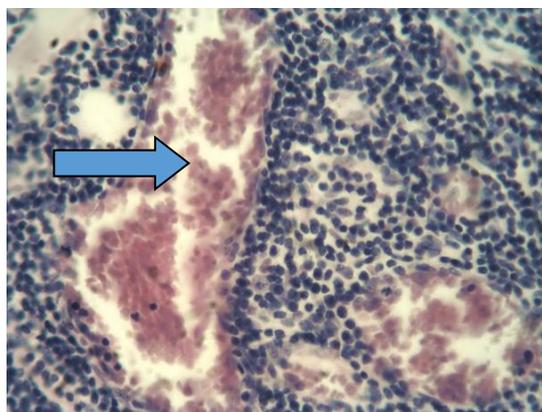
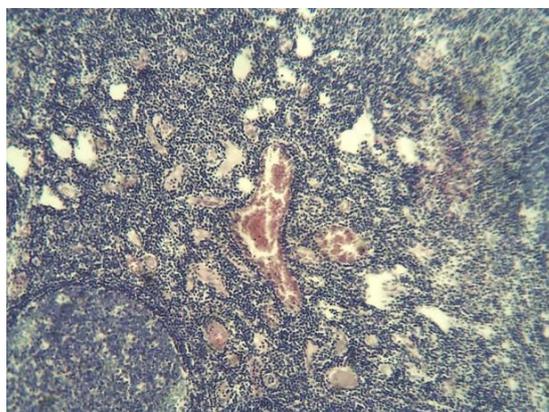
**Рисунок 31.** Деталь рис. 30. х 400.

Строма миндалины была представлена, как рыхлой, так и плотной неоформленной соединительной тканью, занимающей площадь  $9,6 \pm 1,29\%$ .

Определенным изменениям было подвержено кровеносное микроциркуляторное русло глоточной миндалины. Наблюдалось неравномерное кровенаполнение сосудов – от их полнокровия до запустевания. 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.

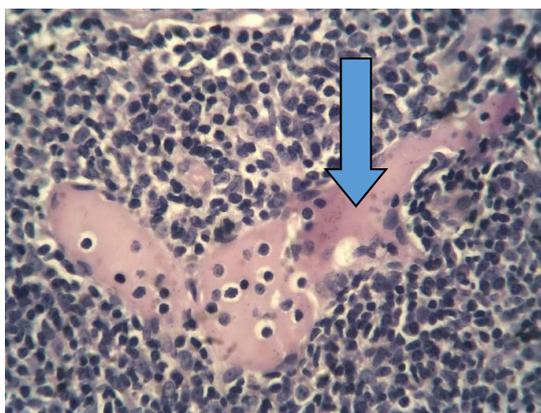
**2 подгруппа** – интраоперационный материал от пациентов с ЦМВ+ или герпес VI+ в сочетании с *Str.pyogenes* + *S.aureus*.

Морфологические изменения глоточной миндалины были практически идентичны 1 группе наблюдения, что подтверждается морфометрическим анализом. Можно только отметить углубление микроциркуляторных расстройств (рис. 32, 33, 34).



**Рисунок 32.** Неравномерное кровенаполнение сосудов - полнокровие и запустевание. Окраска гематоксилином и эозином. x 200.

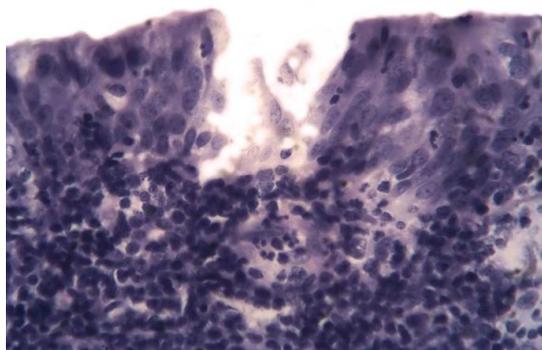
**Рисунок 33.** Деталь рис. 32. x 400.



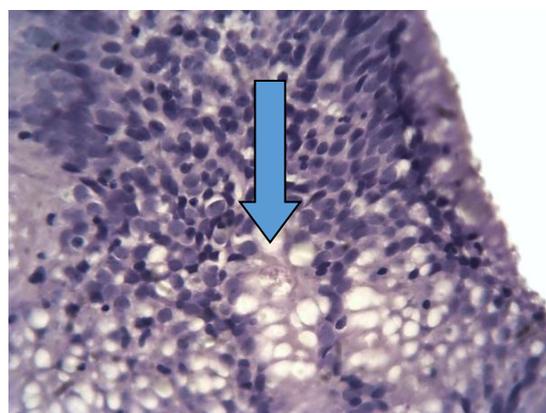
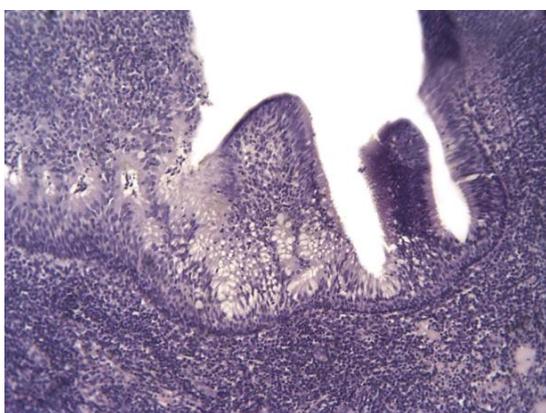
**Рисунок 34.** Лимфостаз. Окраска гематоксилином и эозином. х 400.

**3 подгруппа** – материал от пациентов с ВЭБ+ в сочетании с *Str.pyogenes* + *S.aureus*.

В морфологической картине этой группы имелись определенные отличия. Основные отличия в эпителиальной выстилке: 1) статистически значимо реже встречались участки многослойного плоского неороговевающего эпителия – его площадь составляла всего  $0,2 \pm 0,13\%$  по сравнению с  $1,0 \pm 0,30\%$  1-й группы и  $0,7 \pm 0,22\%$  2-й группы; 2) в однослойном многорядном реснитчатом эпителии и в эпителии переходного типа встречались, как очаги деструкции (рис. 35), так и выраженной пролиферации за счет гиперплазии бокаловидных клеток (рис. 36, 37); 3) в измененном эпителиальном пласте иммуногистохимически определялась неравномерная окраска МКАТ против пан-цитокератинов; 4) основным отличием от предыдущих групп было часто наблюдаемое повреждение базальной мембраны однослойного многорядного реснитчатого эпителия и эпителия переходного типа, МКАТ против коллагена IV типа выявляли ее расщепление и фрагментацию (рис. 38, 39). В эпителиальном пласте определялась инфильтрация Т- и В-лимфоцитами, а также макрофагами. В тоже время, в клетках, инфильтрирующих эпителий и на его поверхности снижалась экспрессия Ig A.

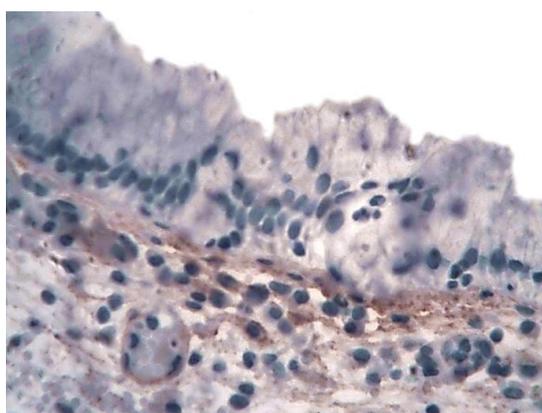


**Рисунок. 35.** Очаговая деструкция эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. x 400.

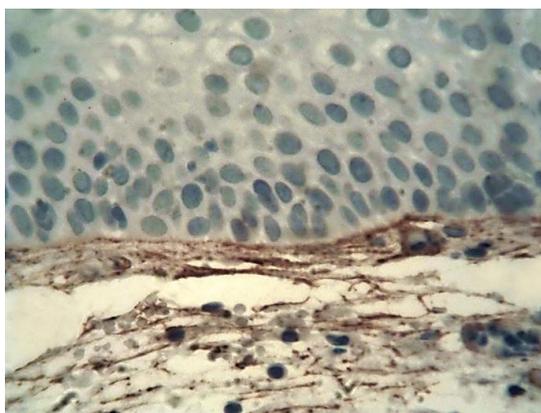


**Рисунок. 36.** Пролiferация эпителия с гиперплазией бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. x 200.

**Рисунок 37.** Деталь рис. 36. x 400.

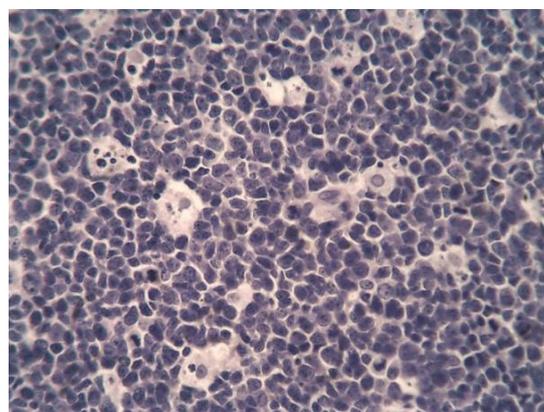
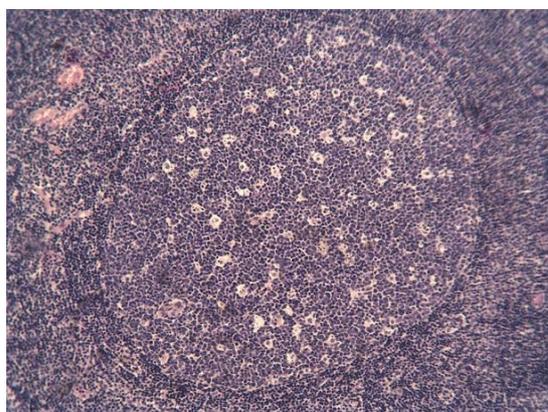


**Рисунок 38.** Расщепление и фрагментация базальной мембраны однослойного многорядного реснитчатого эпителия. Экспрессия МКАТ против коллагена IV типа. LSAB-метод с докраской гематоксилином. x 400.



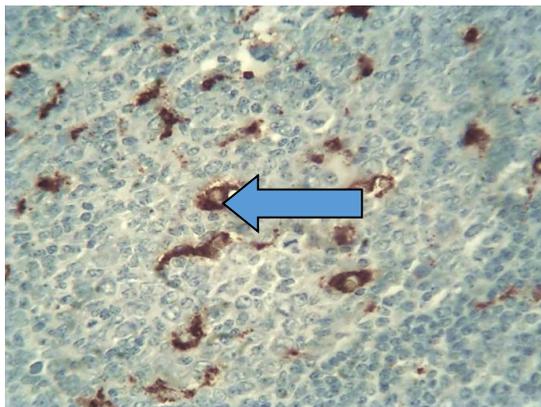
**Рисунок 39.** Расщепление и фрагментация базальной мембраны многослойного плоского неороговевающего эпителия. Экспрессия МКАТ против коллагена IV типа. LSAB-метод с докраской гематоксилином. x 400.

Объем лимфоидной ткани глоточной миндалины, представленной фолликулами, увеличивался за счет диффузной лимфоидной ткани, площадь которой уменьшалась до  $8,3 \pm 1,19\%$ . Площадь гиперплазированных фолликулов с крупными реактивными центрами составляла  $58,6 \pm 3,07\%$ , при этом они часто сливались между собой с образованием «гантелеподобных» структур. Площадь фолликулов без реактивных центров составляла  $0,1 \pm 0,08\%$ , то есть они практически отсутствовали. В гиперплазированных фолликулах, по сравнению с предыдущими группами, статистически значимо увеличивалось количество макрофагов до  $8,3 \pm 0,78\%$  (рис. 40, 41). Иммуногистохимически при этом возрастала экспрессия CD 68 (рис. 42).



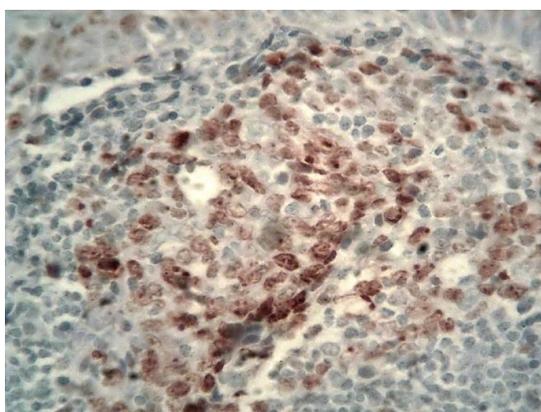
**Рисунок 40.** Скопление макрофагов в реактивном центре фолликула – картина «звездного неба». Окраска гематоксилином и эозином. x 200.

**Рисунок 41.** Деталь рис. 40. x 400.

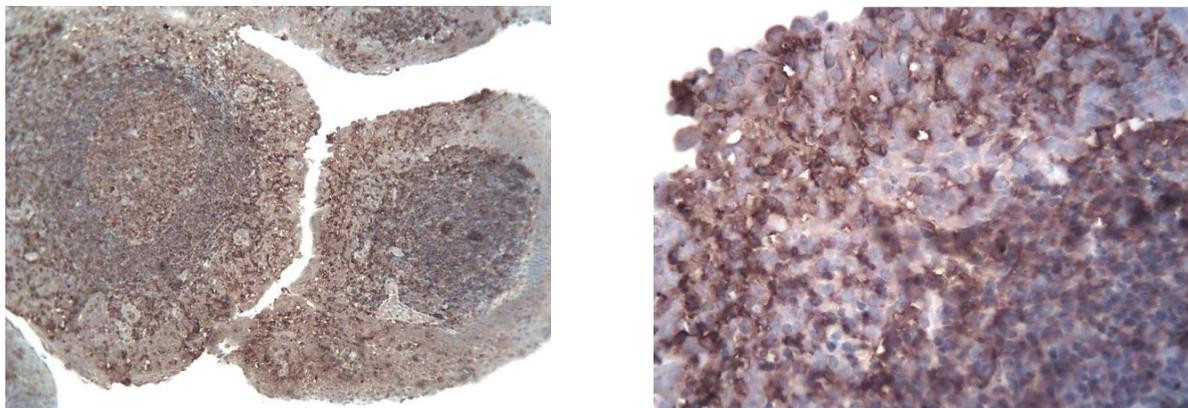


**Рисунок 42.** Экспрессия МКАТ против CD 68 в макрофагах реактивного центра. LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 400.

Основным отличием от 1 и 2-й групп - почти двукратное уменьшение в ткани миндалинах клеток, содержащих Ig A – до  $5,1 \pm 0,53\%$ . При этом сохранялось общее число CD 20(+) В- лимфоцитов ( $39,6 \pm 1,01\%$ ) и возрастала пролиферативная активность клеток реактивных центров. Количество Ki-67(+) элементов увеличивалось до  $23,8 \pm 1,24\%$ . Активированных В-клеток в этой группе было статистически значимо больше: VLA-36(+) активированных В-клеток -  $29,7 \pm 0,48\%$  по сравнению с 1-й группой -  $25,2 \pm 0,59\%$  и со 2-й группой -  $26,0 \pm 0,61\%$  (рис. 43, 44, 45). В то же время по периферии фолликулов и в субэпителиальной области определялось уменьшение или отсутствие плазматических клеток, содержащих Ig A. Такая же картина, как указывалось выше, была характерна и для эпителиальной выстилки.



**Рисунок 43.** Высокая пролиферативная активность клеток в реактивном центре. Экспрессия МКАТ против Ki-67. LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 400.

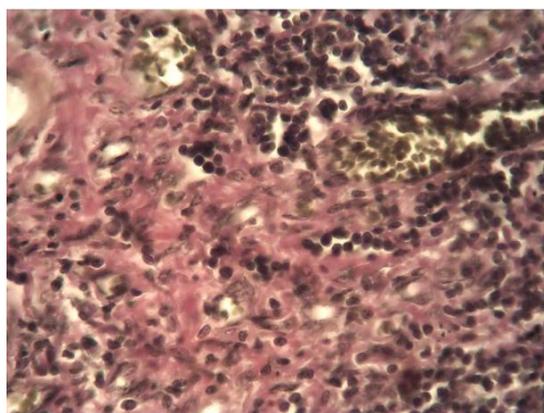
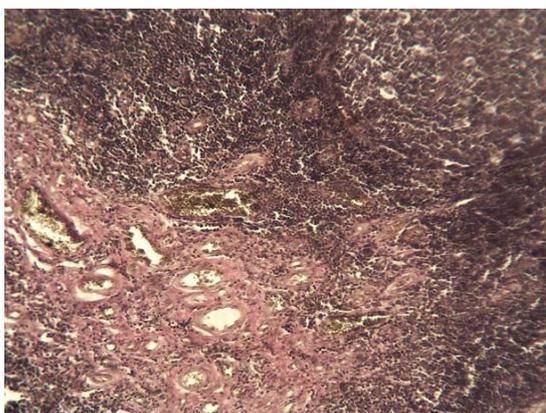


**Рисунок 44.** Активированные В-лимфоциты в реактивном центре, по периферии фолликулов, в субэпителиальной области и в эпителии. Экспрессия МКАТ против BLA 36. LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 200.

**Рисунок 45.** Деталь рис. 44. х 400.

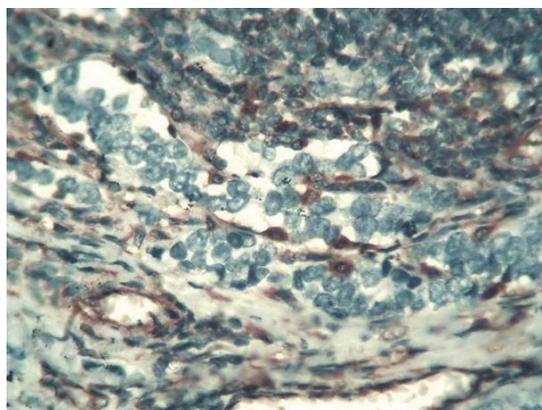
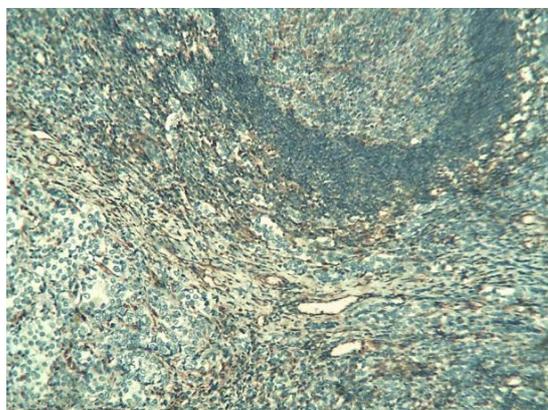
Не выявлено статистически значимых отличий в количестве CD 3(+) Т-лимфоцитов, находящихся в межфолликулярной диффузной лимфоидной ткани,  $21,3 \pm 0,54$  % по сравнению  $20,4 \pm 0,46$  в 1-й группе и  $19,9 \pm 0,39$  во 2-й группе ( $p > 0,05$ ).

В данной группе были выражены склеротические процессы. Площадь стромы увеличивалась до  $14,2 \pm 1,26$ % (рис. 46, 47). Иммуногистохимически при этом определялась высокая экспрессия виментина (рис. 48, 49). Количество виментин(+) фибробластов составляло  $13,9 \pm 0,14$ %.



**Рисунок 46.** Склероз ткани глоточной миндалины. Окраска по ван Гизону. х 200.

**Рисунок 47.** Деталь рис. 46. х 400.

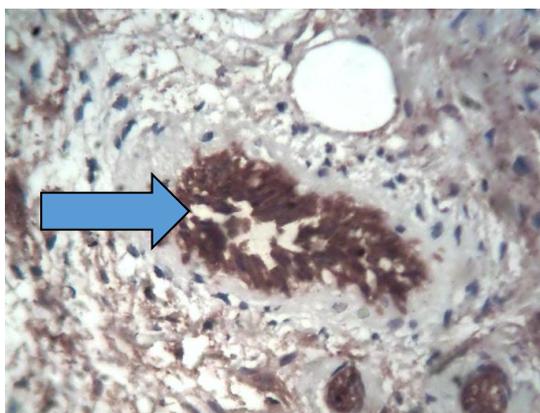


**Рисунок 48.** Экспрессия виментина в фибробластах. LSAB-метод с докраской гематоксилином. х 200.

**Рисунок 49.** Деталь рис. 48. х 400.

Микроциркуляторные расстройства также были более выраженными по сравнению с 1 и 2-й группой, часто наблюдался склероз сосудистых стенок. При этом иммуногистохимическая картина экспрессии CD 31 обнаруживала набухание и деструкцию эндотелия со значительным сужением просвета сосудов (рис. 50).

**4 подгруппа** – срез лимфоидной ткани от пациентов с одновременным инфицированием ВЭБ+, ЦМВ+, герпес VI типа+ в сочетании с *Str.pyogenes* + *S.aureus*.



**Рисунок 50.** Набухание, деструкция и десквамация эндотелия в просвет склерозированного сосуда. Экспрессия МКАТ против CD 31. LSAB- метод с докраской гематоксилином. х 400.

Морфологическая картина глоточной миндалины была практически идентичной 3 группе наблюдений. Это подтверждается количественным морфометрическим анализом структурных и клеточных элементов. Также, как и в 3 группе, при сохранении гиперплазии лимфоидных фолликулов, общего количества CD 45(+) клеток, CD 20(+) В-лимфоцитов, BLA 36(+) активированных В-лимфоцитов и Ki-67(+) пролиферирующих клеток, существенно снижалось количество клеточных элементов, содержащих Ig A, как в лимфоидной ткани, так и в субэпителиальной области, а также в эпителиальном пласте.

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что одной из ведущих причин несостоятельности местной иммунной защиты слизистых оболочек ВДП является инфицирование детей лимфотропными герпесвирусами, в первую очередь вирусом Эпштейна-Барр. Патоморфологически в группах с верифицированной ВЭБ инфекцией по сравнению с группами без маркеров ВЭБ были выявлены следующие особенности:

1) более выраженные изменения базальной мембраны эпителия в виде фрагментации в группах с маркерами ВЭБ, тогда как в группах без верифицированной ВЭБ базальные мембраны определялись в виде непрерывной тонкой полосы;

2) более высокая пролиферативная активность клеток реактивных центров всех фолликулов при наличии маркеров ВЭБ;

3) уменьшение в ткани миндалина количества клеток, содержащих Ig A при ВЭБ инфекции, по сравнению с группами без маркеров ВЭБ ( $p < 0,05$ );

4) уменьшение или отсутствие плазматических клеток, содержащих Ig A в группах с верифицированным ВЭБ.

Все это в совокупности доказывает, что ВЭБ является ведущей причиной формирования гипертрофии глоточной миндалина. В свою очередь, саму гипертрофию и хронический аденоидит можно рассматривать как клинические маркеры хронической ВЭБ –инфекции.

## Глава 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА

#### 4.1. Клиническое обследование пациентов

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

39 из 108 детей группы 1, инфицированных герпесвирусами, получили курс этиотропной противовирусной терапии инозина пранобекс. Остальные 69 детей данной группы получали антибактериальную и элиминационно-ирригационную терапию по показаниям в периоды обострения хронического аденоидита. 102 ребенка группы 2а получили хирургическое вмешательство + этиотропную противовирусную терапию в послеоперационном периоде. 253 пациента группы 2в, подвергнутых оперативному вмешательству, не получали этиотропную терапию, несмотря на положительные результаты определения ДНК герпесвирусов у 187 человек.

Во-первых, мы оценивали динамику среднего числа острых респираторных заболеваний до и через год после проведенного лечения (таб.16).

Сравнение количества эпизодов перенесенных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) показало, что до начала лечения пациенты обеих групп имели примерно равную их частоту в течение предыдущего года.

**Таблица 16** - Динамика среднего количества перенесенных острых респираторных заболеваний до и после проведенного лечения.

Группа	Количество перенесенных ОРЗ в год		p*
	До лечения Медиана (МКР)	После лечения Медиана (МКР)	
Группа 1 (n=108)	14 (МКР 13-15)	4 (МКР 3-5)	<0,001

Группа 2	2а (n=102)	15 (МКР 14-16)	2 (МКР 2-3)	<0,001
(n=355)	2в (n=253)	15 (МКР 14-16)	5 (МКР 2-4)	<0,001
$p_{1-2a}=0,048, p_{2a-2b}=0,023$				

\* - уровень статистической значимости различий

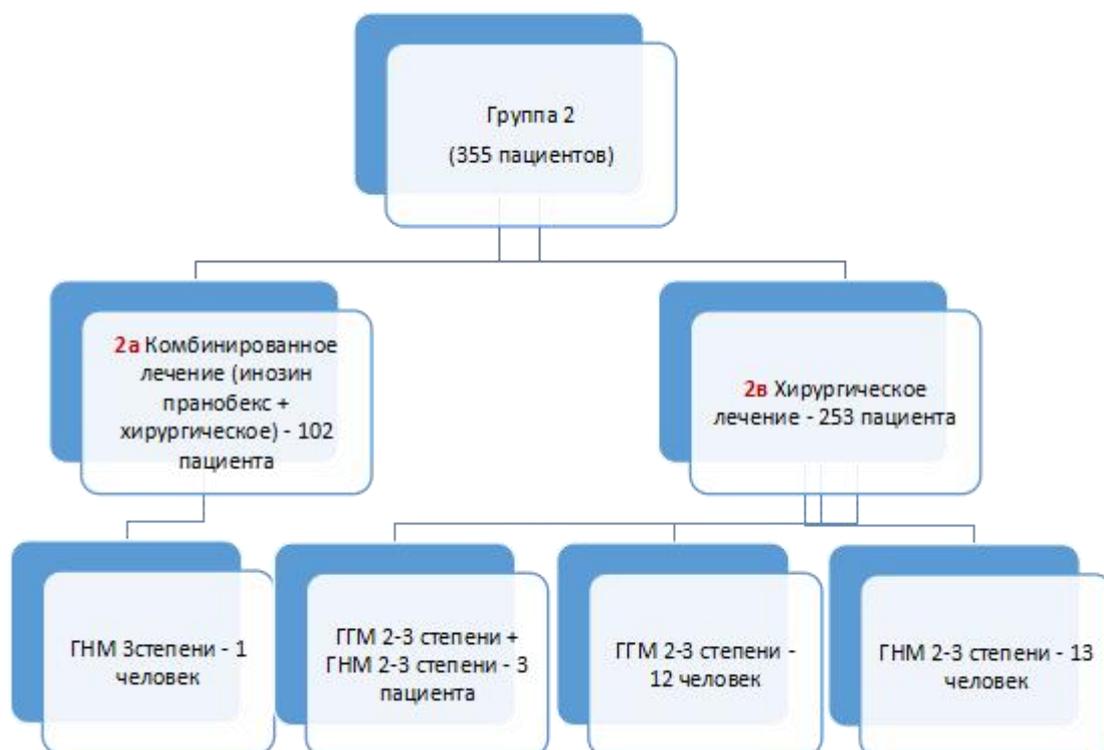
При анализе средней частоты эпизодов ОРЗ через год после проведенного лечения (табл. 16) выявлено, что во всех группах детей после лечения отмечалось статистически значимое снижение этого показателя. При сравнении групп через год после лечения между собой статистически значимое отличие выявлено в группах 1 и 2а ( $p_{1-2a}=0,048$ ), а также 2а и 2в ( $p_{2a-2b}=0,023$ ). Таким образом, частота эпизодов ОРЗ была наименьшей в группе детей, получивших хирургическое вмешательство в сочетании с этиотропной противовирусной терапией в послеоперационном периоде.

#### **4.2. Результаты инструментальных исследований через год после лечения**

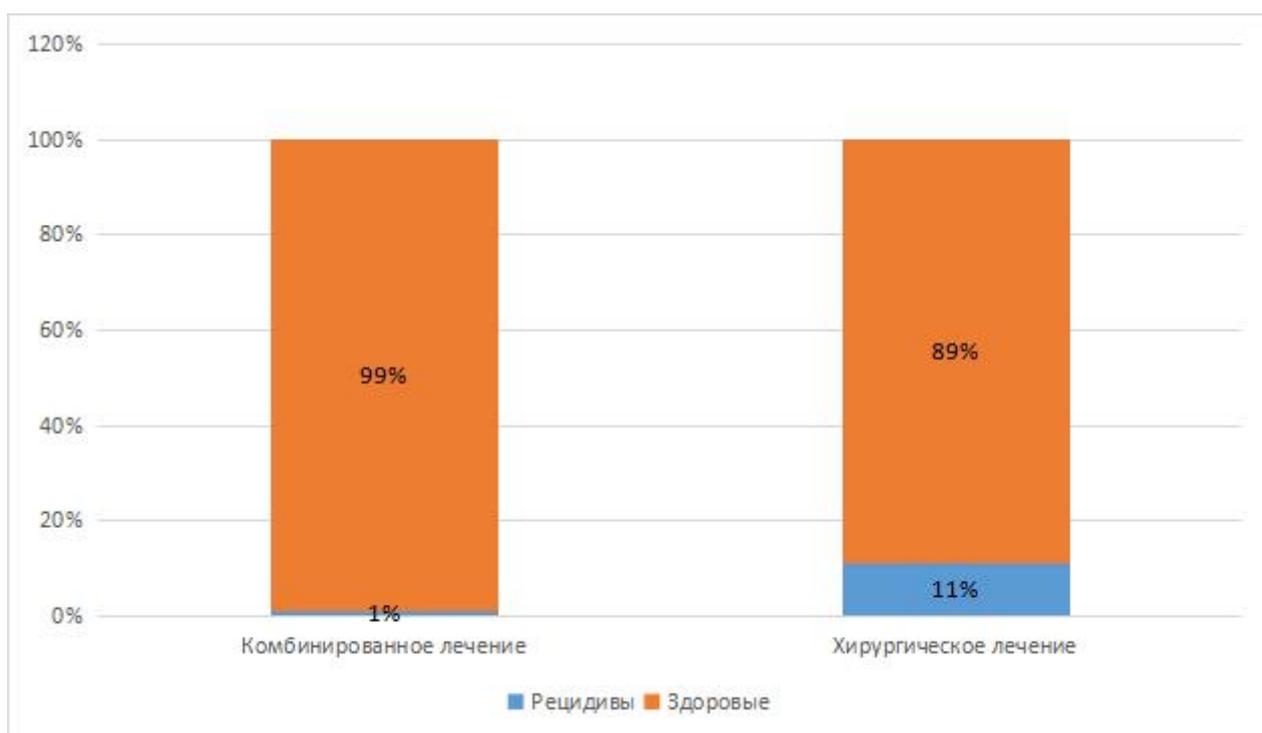
Через год после лечения всем 355 пациентам второй группы, подвергнутых хирургическому лечению, проведен стандартный оториноларингологический осмотр и эндоскопическая диагностика полости носа и носоглотки.

Выявлены следующие особенности: рецидивы гипертрофии глоточной миндалины 2-3 степени и компенсаторной гипертрофии небных миндалин 2-3 степени обнаружены в целом у 29 обследованных детей (8,2%). Из них - 28 детей из группы 2в, не получавших этиотропную терапию и 1 ребенок из группы 2а, где применяли комбинированное лечение (рис. 51-52).

Кроме этого, при проведении исследования ушей и слуховой функции через год после операции у 5 пациентов (1,4%) группы 2в с рецидивами выявлены признаки экссудативного среднего отита. 20 детей были повторно прооперированы.



**Рисунок 51.** Характеристика групп, в которых регистрировали рецидивы.



**Рисунок 52.** Частота рецидивов в группах: 0,9%, 1/102 в группе комбинированного лечения и 11%, 28/253 в группе хирургического,  $p < 0,001$ .

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. Полученные данные обосновывают необходимость применения противовирусной и иммуномодулирующей терапии больным ХА с целью повышения эффективности лечения.

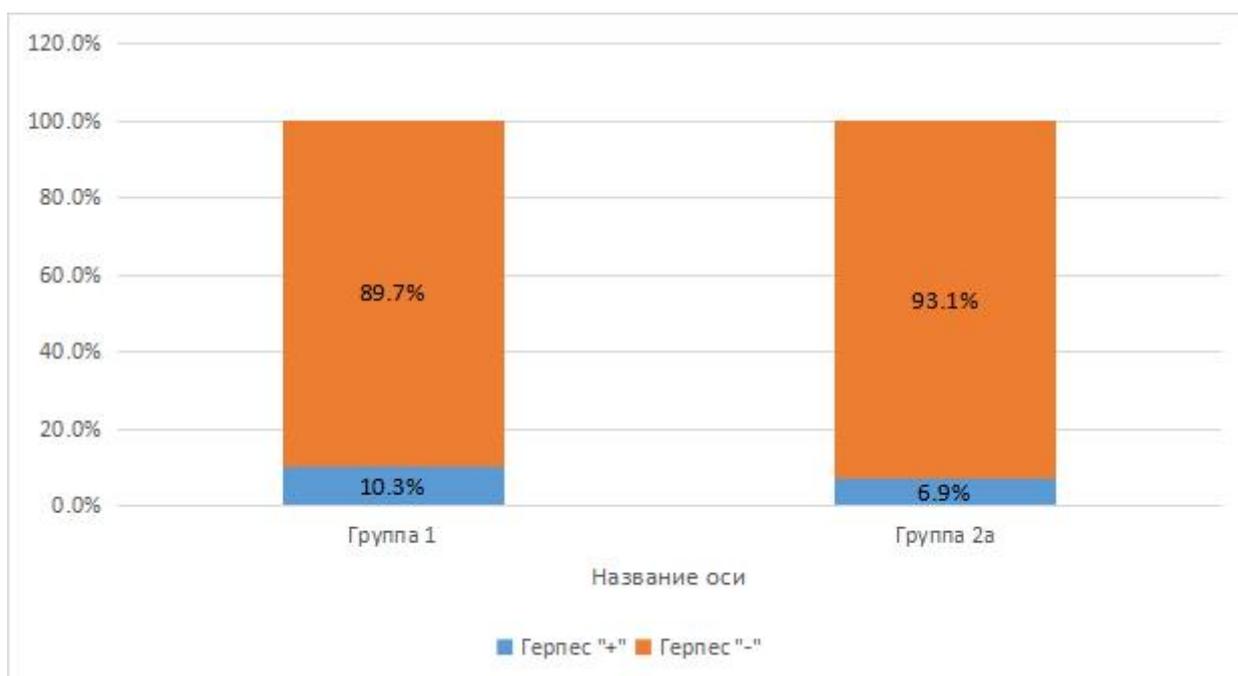
#### 4.3. Анализ динамики показателей вирусологического обследования

Через год после применения комплексного лечения с использованием инозина пранобекса у всех пациентов его получавших мы оценивали динамику показателей вирусологического обследования, определяя ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в смыве из носоглотки. Исследование проведено у 39 человек 1-й группы и 102 пациентов 2а группы (таб. 17, рис.53).

**Таблица 17** – Частота выделения герпесвирусов у пациентов, получавших инозин пранобекс.

Группы*	Частота выделения вирусов на этапах исследования % (n)	
	Герпесвирусы «-» после лечения (отриц. результат)	Герпесвирусы «+» после лечения (положит. результат)
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 (39 чел.); группа 2а – дети, подвергшиеся хирургическому лечению в сочетании с инозин пранобексом (102 чел.).



**Рисунок 53.** Частота выделения герпесвирусов у пациентов, получавших инозин пранобекс.

Особенно интересны результаты анализа на герпесвирусы у 29 пациентов 2-й группы с рецидивами и компенсаторной гипертрофией небных миндалин: у 89,7% (26 детей) была выявлена ДНК герпесвирусов. Среди верифицированных возбудителей в вариантах моно- и микст инфекции доминировал вирус Эпштейна-Барр, его обнаружили в смывах из носоглотки у 24 пациентов второй группы (82,8%) (таб. 18).

**Таблица 18** - Частота выделения ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и их сочетания из носоглотки детей с рецидивами ГГМ и ГНМ.

Вид вируса		Частота выделения вирусов в группе n (%) (n=29)
ВЭБ	моно	19 (65,5%)
	микст	5(17,2%)
ЦМВ	моно	0 (0%)
	микст	3(10,3%)
ВГЧ-6	моно	0(0%)
	микст	5(17,2%)

Таким образом, можно утверждать, что активация персистирующих герпесвирусов является причиной рецидивов гипертрофии глоточной миндалины и гипертрофии небных миндалин после эндоскопической

аденоидомии. Использование препарата инозин пранобекс в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом клинически эффективно, поскольку снижает риска развития рецидива гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторной гипертрофии небных миндалин.

Необходимо добавить, что при приеме препарата инозин пранобекс ни у одного ребенка не было зарегистрировано нежелательных явлений.

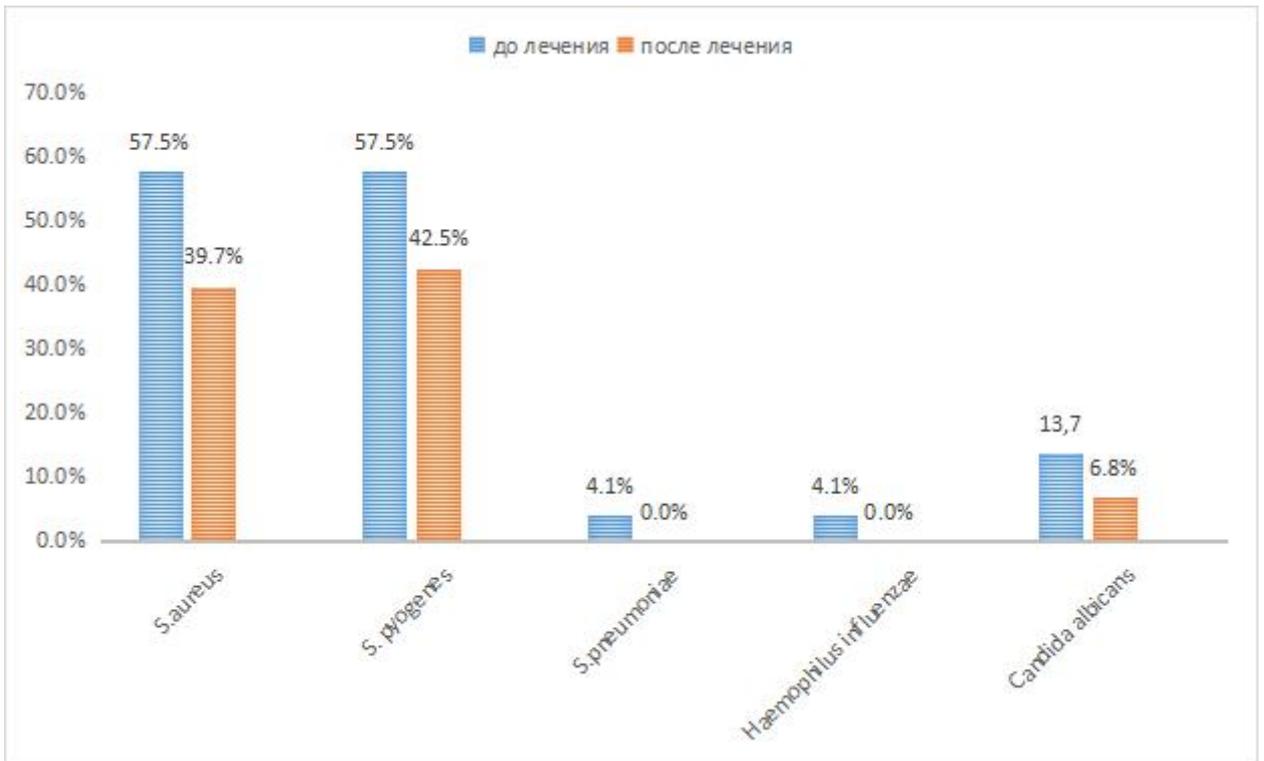
#### 4.4. Анализ динамики показателей бактериологического обследования

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

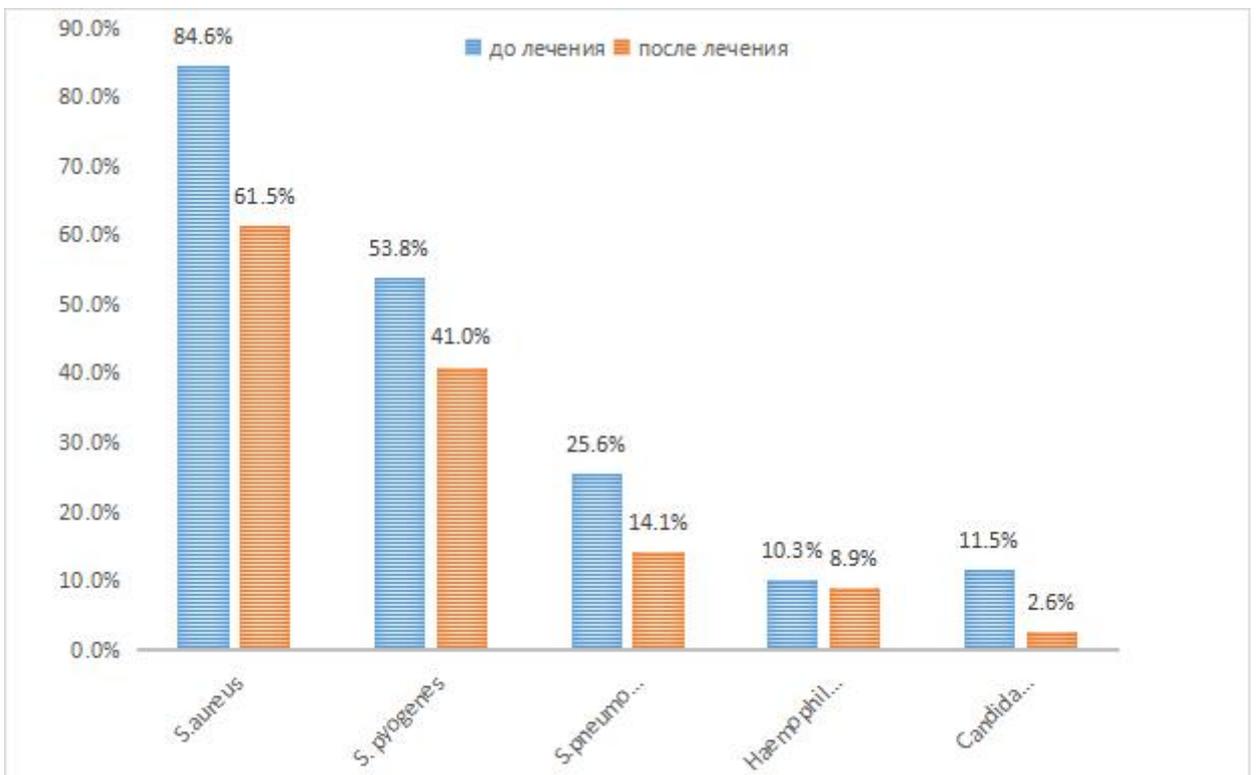
Было установлено снижение частоты высеваемости наиболее часто встречаемых патогенов в обеих группах: *S.aureus* в целом с 71,5%, 108/151 до 50,9%, 77/151; *S.pyogenes* до лечения – 55,6%, 84/151, после лечения - 41,7%, 63/151. Обсемененность слизистых *S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Candida albicans* сохранялась в единичных случаях – у 4,6-7,3% (таб.19, рис. 54, 55).

**Таблица 19** - Характеристика микрофлоры носоглотки через год после проведенного лечения.

Вид микрофлоры	Частота выделения возбудителей в группах исследования на этапах лечения					
	Группа 1 (n=73)		Группа 2 (n=78)		Всего (n=151)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>S.aureus</i>	42 (57,5%)	29 (39,7%)	66 (84,6%)	48 (61,5%)	108 (71,5%)	77 (50,9%)
<i>S.pyogenes</i>	42 (57,5%)	31 (42,5%)	42 (53,8%)	32 (41,0%)	84 (55,6%)	63 (41,7%)
<i>S.pneumoniae</i>	3 (4,1%)	0 (0%)	20 (25,6%)	11 (14,1%)	23 (15,2%)	11 (7,3%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (4,1%)	0 (0%)	8 (10,3%)	7 (8,9%)	11 (7,3%)	7 (4,6%)
<i>Candida albicans</i>	10 (13,7%)	5 (6,8%)	9 (11,5%)	2 (2,6%)	19 (12,6%)	7 (4,6%)



**Рисунок 54.** Частота выделения видов микрофлоры в группе 1 до и после лечения.



**Рисунок 55.** Частота выделения видов микрофлоры в группе 2 до и после лечения.

В отношении золотистых стафилококков после лечения проводился анализ протеиназной активности. Результаты исследования представляют интерес в силу того, что мы выявили не только снижение частоты колонизации слизистой оболочки носоглотки *S.aureus*, но и уменьшение частоты изоляции штаммов с протеиназной активностью (таб. 20).

**Таблица 20** - Варианты колонизации носоглотки *S.aureus* с sIgA-протеиназной активностью пациентов после лечения в зависимости от степени гипертрофии глоточной миндалины.

Группы исследования	Частота выделения <i>S.aureus</i> на этапах лечения в группах		Частота выделения <i>S.aureus</i> с sIgA-протеиназной активностью на этапах лечения в группах	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Группа 1, n = 73	42 (57,5%)	29 (39,7%)	12 (28,6%)	5 (17,2%)
Группа 2, n =78	66 (84,6%)	48 (61,5%)	51 (77,3%)	18 (37,5%)
p*	<0,001	<0,001	<0,001	0,060

\* - уровень статистической значимости различий

Таким образом, при исследовании бактериального микробиоценоза носоглотки после проведенного лечения, отмечали статистически значимое снижение частоты выделения флоры с высоким патогенным потенциалом в обеих группах: группе 1 с 28,6% до 17,2%, а в группе 2 с 77,3% до 37,5%.

#### 4.5. Анализ динамики показателей мукозального иммунитета

Положительная клиническая динамика при лечении ХА подтверждалась полученными в ходе мониторинга данными иммунологических показателей. У всех пациентов, получавших терапию,

через год после лечения была проведена оценка параметров мукозального иммунитета (sIgA) (таб. 21).

Лабораторный контроль выявил выраженную положительную динамику - уровень sIgA увеличился до показателей физиологической возрастной нормы в обеих группах пациентов.

**Таблица 21** - Уровень секреторного иммуноглобулина А до и после лечения.

Группы	Уровни sIgA (мг/л) на этапах лечения		p*
	Медиана (МКР)		
	До лечения	После лечения	
Группа 1	63,8 (44,2-98,6)	90,8 (67,5-122,2)	p=0,023
Группа 2	43 (34,4-76,6)	113,9 (77,4-118,8)	p=0,507

\* - уровень статистической значимости различий

Резюмируя результаты исследований, можно утверждать, что проведенное комплексное лечение способствовало увеличению уровня секреторного иммуноглобулина А, а также снижению частоты выделения герпесвирусов и флоры с высоким патогенным потенциалом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование микробно - вирусного пейзажа слизистой носоглотки и факторов мукозального иммунитета является актуальной проблемой современной оториноларингологии, имеющей определяющее значение для этиопатогенетического обоснования комплексного подхода к лечению хронического аденоидита. Кроме того, актуальность проблемы определяет то, что немаловажную роль в процессах гипертрофии миндалин играют персистирующие лимфотропные вирусы В первую очередь, речь, конечно, идет об Эпштейна-Барр вирусе, обладающем возможностью пожизненного сохранения в В-лимфоцитах, с чередованием латентной и литической фаз, с иммуносупрессией клеточного звена, с возможностью частичной блокады апоптоза в пермиссивных клетках и т.д. Однако вопросы, касающиеся комплексной оценки факторов местного иммунитета, анализа показателей в зависимости от характера вирусно - бактериального инфицирования, а также эффективности комбинации хирургического лечения с сопутствующей консервативной терапией, включавшей препарат с иммуностимулирующим и противовирусным действием, остаются малоизученными.

На основании вышеизложенных фактов, концептуальных положений и взглядов, научной и практической значимости проблемы хронических аденоидитов у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями были сформулированы цель и задачи настоящей работы.

Целью нашей работы стало повышение эффективности лечения хронических аденоидитов на основании изучения состояния мукозального иммунитета верхних дыхательных путей, биоценоза слизистой оболочки носоглотки и применения комбинированного иммунотропного препарата.

Для достижения цели научно-исследовательской работы нами были сформированы задачи:

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.

В соответствии с целью и поставленными задачами в настоящем исследовании приняли участие 463 пациента в возрасте от 3-х до 7 лет. Дети были распределены по 2-м группам в зависимости от степени гипертрофии глоточной миндалины:

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

Пациенты представленных групп прошли стандартное клинико-лабораторное обследование. Кроме этого, детям проводили бактериологические, вирусологические, иммунологические исследования, дополнительно изучали морфологические и иммуногистохимические особенности лимфоидной ткани их носоглотки. Материалом для исследований были мазки со слизистой носоглотки, слюна и биоптаты глоточной миндалины.

39 из 108 детей группы 1, инфицированных герпесвирусами, получили курс этиотропной противовирусной терапии инозина пранобекс. Остальные 69 детей данной группы получали антибактериальную и элиминационно-

ирригационную терапию по показаниям в периоды обострения хронического аденоидита. 102 ребенка группы 2а получили хирургическое вмешательство + этиотропную противовирусную терапию в послеоперационном периоде. В подгруппу хирургического лечения (2в) отнесены 253 пациента, которым была выполнена адено- или аденотонзиллотомия без назначения этиотропной терапии, несмотря на положительные результаты определения ДНК герпесвирусов у 187 человек.

В результате решения первой поставленной задачи - определения частоты выделения лимфотропных герпесвирусов у пациентов с хроническим аденоидитом было выявлено, что частота выделения лимфотропных герпесвирусов у детей с хроническим аденоидитом в целом составила 70,8%, при этом внутри групп доля инфицированных была следующей: 36,1% в первой группе и 81,4% - во второй,  $p < 0,001$ . Наиболее часто со слизистой глоточной миндалины в моно- и микст вариациях выделяли EBV. Интересным наблюдением является тот факт, что в группе детей с выраженной гипертрофией глоточной миндалины преобладали «микстовые» варианты инфицирования: 46% в группе детей с выраженной гипертрофией глоточной миндалины по сравнению с 21% детей с гипертрофией глоточной миндалины 1-2 степени. Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что персистенция нескольких герпесвирусов потенцирует отрицательный эффект воздействия на слизистые и прилегающие к ним лимфоидные ткани, усугубляя в них гипертрофические процессы.

Вторая задача заключалась в проведении клинко-микробиологического исследования характера вирусно-бактериальной микрофлоры у детей с хроническим аденоидитом. Было выявлено, что самым частым бактериальным патогеном, колонизирующим носоглотку детей с хроническим аденоидитом, является *S.aureus* (71,5%). Проведенный анализ позволил установить, что видовой состав микробиоценоза носоглотки у пациентов с хроническим аденоидитом отличается в зависимости от

клинического варианта заболевания: *S.aureus* чаще колонизировал слизистую оболочку носоглотки детей с выраженными степенями гипертрофии глоточной миндалины: в первой группе пациентов с гипертрофией 1-2 степени *S.aureus* выявлен у 57,5% обследованных, во второй – у 84,6%.

В последние годы в работах многих авторов показана возрастающая роль золотистого стафилококка в возникновении инфекций верхних дыхательных путей. Однако только факт выделения условно-патогенного микроорганизма не всегда свидетельствует о его непосредственном участии в реализации инфекционно-воспалительного процесса. В связи с этим при определении этиологической значимости условно-патогенных бактерий наряду с их количеством необходимо учитывать и их факторы патогенности. Нас заинтересовали IgA-протеазы, которые относятся к группе бактериальных ферментов, расщепляющих человеческий иммуноглобулин А. Данный фермент вырабатывают ряд бактерий, в числе которых *S.aureus*. Поскольку наиболее часто выделяемым со слизистой оболочки носоглотки наших пациентов патогеном являлся золотистый стафилококк, дальнейшие исследования были проведены в этом направлении. Мы изучили не только распространенность инфицирования носоглотки детей с хроническими аденоидитами золотистым стафилококком с высокой sIgA-протеиназной активностью, но и выявили клинические особенности такого варианта инфицирования. Было установлено, что *S.aureus* с sIgA-протеиназной активностью чаще высевался со слизистой оболочки при выраженных степенях гипертрофии ГМ. Сочетанное инфицирование носоглотки детей с хроническими аденоидитами *S.aureus* с высокой sIgA-протеиназной активностью и лимфотропными герпесвирусами также статистически чаще наблюдалось в группе детей с выраженной гипертрофией глоточной миндалины – 84,3% по сравнению с 50% у пациентов с незначительными степенями гипертрофии глоточной миндалины ( $p=0,011$ ).

Третья задача - исследовать факторы мукозального иммунитета носоглотки и иммуноморфологические особенности гипертрофированной

глоточной миндалины у детей, инфицированных лимфотропными герпесвирусами. Исходя из результатов проведенных исследований, было выявлено: 1) у детей с гипертрофией глоточной миндалины 3 степени имело место статистически значимое снижение концентрации sIgA в слюне (Me 43; МКР 34,4-76,6),  $p < 0,001$  по сравнению с возрастной нормой (75-250 мг/л) и статистически значимое снижение концентрации sIgA в сравнении с результатами, полученными от пациентов с незначительными степенями гипертрофии глоточной миндалины (Me 63,8; МКР 44,2-98,6),  $p = 0,023$ ; 2) при сочетанном инфицировании глоточной миндалины золотистым стафилококком и лимфотропными герпесвирусами отмечается более существенное снижение концентрации sIgA в слюне по отношению к группе детей с другой бактериальной флорой и неинфицированных ГВ ( $p = 0,028$ ). При анализе антимикробного статуса детей с хроническими аденоидитами было установлено, что независимо от степени гипертрофии глоточной миндалины, 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. Итак, снижение активности адаптивного (sIgA) звена мукозального иммунитета при хронических аденоидитах компенсаторно сопровождалось активацией врожденного антимикробного иммунитета, в основном за счет реализации защитных механизмов  $\alpha$ -дефензинов 1-3.

В результате проведенного иммуноморфологического исследования гипертрофированной глоточной миндалины, были получены следующие результаты. В двух группах пациентов с верифицированной ВЭБ инфекцией по сравнению с двумя группами без маркеров ВЭБ были выявлены следующие особенности: 1) более высокая пролиферативная активность клеток реактивных центров всех фолликулов при наличии маркеров ВЭБ; 2) уменьшение в ткани миндалины количества клеток, содержащих Ig A при ВЭБ инфекции, по сравнению с группами без маркеров ВЭБ ( $p < 0,05$ ); 3)

уменьшение или отсутствие плазматических клеток, содержащих Ig A в группах с верифицированным ВЭБ. Этим фактом мы доказали несостоятельность иммунной системы детей, страдающих хроническим аденоидитом, которая проявляется угнетением внутриклеточной продукции Ig A в ткани глоточной миндалины. Как правило, такое состояние характерно для пациентов, инфицированных Эпштейна-Барр вирусом, реже другими лимфотропными вирусами из семейства Herpesviridae.

В результате решения четвертой задачи мы оценили частоту возникновения рецидивов гипертрофии глоточной и небных миндалин. Было выявлено, что 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 8,2% и зависит от подходов к терапии. Особенно интересны результаты анализа на герпесвирусы у 29 пациентов 2-й группы с рецидивами и компенсаторной гипертрофией небных миндалин: у 89,7% (26 детей) была выявлена ДНК герпесвирусов. Доминировал опять ЭБВ, его верифицировали со слизистой носоглотки у 24 пациентов (82,8%), при чем чаще в моно- варианте (19/65,5%).

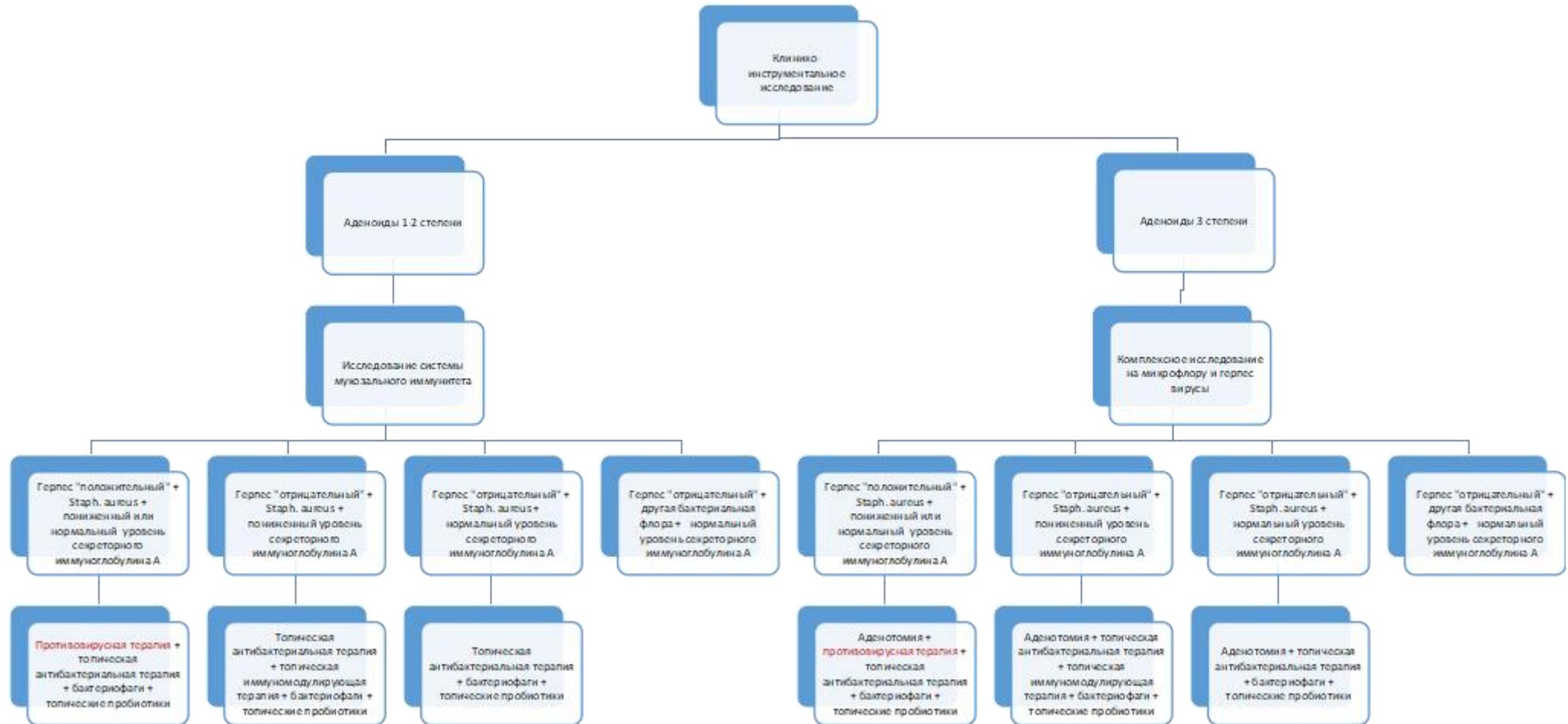
Пятая задача - доказать целесообразность включения иммуностимулирующих средств с неспецифической противовирусной активностью (инозина пранобекса) в состав комплексного лечения детей с хроническим аденоидитом, была решена путем проведения анализа отдаленных последствий операции. Наибольшее количество рецидивов и компенсаторных гипертрофий небных миндалин возникало у детей с герпесвирусным инфицированием, которые не получали этиотропную терапию после аденотомии. Рецидивы гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторная гипертрофия небных миндалин были выявлены у 29 человек: 28 человек (11%) из группы 2в, не получавших этиотропную терапию и 1 человек (0,9%) из группы 2а соответственно ее получавший. То есть 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%.

Таким образом, конечным итогом нашей научно-исследовательской работы было усовершенствование алгоритма диагностики и лечения хронического аденоидита (см. алгоритм).

В нашей работе мы показали, что при формировании гипертрофии глоточной миндалины, связанной с персистенцией на слизистой оболочке и в лимфоидной ткани Эпштейна-Барр вируса, основной мишенью которого являются В-лимфоциты, происходит снижение выработки Ig A. Кроме этого, усугубляет дисбаланс концентрации Ig A наличие на слизистой золотистого стафилококка с протеазной активностью. Поэтому, только идентификация уникального для больного спектра патогенных микроорганизмов с целью прогноза течения хронического аденоидита без учета мукозальных иммунологических особенностей отличается низкой прогностической значимостью. При назначении терапии таким пациентам необходимо воздействовать как на этиологическое звено процесса (бактериально-вирусное), так и осуществлять коррекцию мукозального иммунитета. Такая лечебная тактика позволит обеспечить адекватный иммунный ответ на местном уровне, что приведет к снижению частоты рецидивов аденоидитов.

## Алгоритм диагностики и лечения хронического аденоидита



## ВЫВОДЫ

1. ДНК лимфотропных герпесвирусов выделяли из носоглотки обследованных в 70,8% случаев, преобладал при этом ВЭБ,  $p < 0,001$ . 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 ВЭБ и изоляцией *S.aureus* ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,005$ ).
3. В слюне детей с ГГМ 3 степени, инфицированных *S.aureus* и/или ВЭБ, 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 ВЭБ, 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 (ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6) в смыве из носоглотки, а при выявлении нарушения микробного пейзажа и выделении ДНК герпесвирусов – определение концентрации секреторного иммуноглобулина А в слюне.

2. С целью обеспечения оптимального подхода к выбору схемы лечения хронического аденоидита у пациентов с хронической/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 литературы

1. Абатуров, А.Е. Дефенсины и дефенсин-зависимые заболевания / А.Е. Абатуров, И.Л. Герасименко, М.Ю. Высогина. —Одесса: Изд-во ВМВ, 2011. — 265 с.
2. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г.Автандилов. - М.: Медицина, 1990. - 382с.
3. Алексеева, Ю.А. Особенности показателей иммунитета и микробиоты полости рта у детей с патологией глоточной миндалины / Ю.А. Алексеева, А.М. Самоукина, О.В. Андреева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 5. - С. 104.
4. Альбицкий, В.Ю. Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты: пути оздоровления / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов. - Саратов, 1986. -165 с.
5. Антонив, В.Ф. Новый взгляд на гипертрофию глоточной миндалины: аденоиды - аденоидная болезнь / В.Ф. Антонив, В.М. Аксенов, П.А. Рауцкис // Российский мед. журнал. - 2004. - № 3. - С. 45–46.
6. Арефьева, Н.А. Обоснование лечебной тактики при патологии носоглоточной миндалины (аденоидах) / Н.А. Арефьева // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. - 2012. - Т. 12. - № 3. - С. 24-26.
7. 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.
8. Бабаченко, И.В. Эффективность различных методов этиологической диагностики у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр и цитомегаловирусной инфекциями / И.В. Бабаченко, А.С. Левина, О.В. Седенко, Е.В. Шарипова, В.В. Власюк, Е.А. Мурина, З.А. Осипова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2009. - Т. 37. - №2. - С 13-15.

9. Бабаченко, И.В. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекциями / И.В. Бабаченко, А.С. Кветная, О.В. Мельник, А.С. Левина // Журнал инфектологии. - 2011. – Т.3. - № 4. - С. 67-72.

10. Барычева, Л.Ю. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, А.В. Волкова // Детские инфекции. - 2014. – Т. 13. - № 2. - С. 28-33.

11. Баязитова, Л.Т. Вирулентные свойства стафилококковой микрофлоры кожи при атопическом дерматите: автореф. дис. ...к-та мед.наук: 03.00.07 / Баязитова Лира Табрисовна. - Уфа, 2009. 24 с.

12. Белан, Э.Б. Оптимизация терапии рецидивирующего ринофарингита, ассоциированного с цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна–Барр, у детей / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина // Фарматека. – 2015. - № 14. – С. 63-66.

13. Бениова, С.Н. Клинико-иммунологические особенности хронических заболеваний назально-ассоциированной лимфоидной ткани у детей / С.Н. Бениова, С.В. Таранова, С.В. Бабко // Вестник оториноларингологии. – 2014. - №4. - С. 36-38.

14. Блашкова, С.Л. Роль эндогенных антимикробных пептидов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении / Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-3. – С. 461-465.

15. Богородицкая, А.В. Эндоскопическая диагностика патологии ЛОР-органов у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Богородицкая Алла Владимировна. – М., 2018. – 26 с.

16. Богомильский, М. Р. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство / М.Р. Богомильский, В.Р. Чистякова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 736 с.

17. Богомилский, М.Р. Особенности хронических аденоидитов у детей с атопией / М.Р. Богомилский, Н.А. Круговская // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2009. - № 1. - С. 44-46.
18. Богомилский, М.Р. Аденоиды / М.Р. Богомилский // Вестник оториноларингологии. – 2013. - № 3. – С. 61-64.
19. Богомилский, М.Р. Комплексная терапия аденоидита у детей / М.Р. Богомилский, Е.Ю. Радциг, К.К. Баранов [и др.] // Consilium medicum. Педиатрия. – 2017. - № 4. - С. 46-49.
20. Бойко, Н.В. Аденотомия и аденотонзиллотомия у детей с затруднением носового дыхания / Н.В. Бойко, А.С. Бачурина // Российская ринология. – 2015. - № 1. – С. 9-12.
21. Боковой, А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей - актуальная проблема современной клинической практики / А.Г. Боковой // Детские инфекции. - 2010. - Т. 9. - № 2. - С. 3-7.
22. Бондарева, Г.П. Иммуноморфологические особенности хронического тонзиллита / Г.П. Бондарева, Н.А. Антонова, П.Л. Чумаков // Вестник оториноларингологии. – 2013. - №3. – С. 12-16.
23. Борзов, Е.В. Цитокиновый профиль детей с гипертрофией аденоидов и хроническим аденоидитом и локальная цитокиноterapia / Е.В. Борзов, Н.Ю. Сотникова, Е.В. Толкачева // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. - № 1. – С. 85-86.
24. Борзов, Е.В. Аденоиды. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / Е.В. Борзов; под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой – М., 2015. - С. 225–232.
25. Боронина, Л.Г. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале / Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова, С.М. Блинова //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2017. – Т. 19.  
- № 2. – С. 168-175.

26. Будихина, А.С. Дефензины — мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2008. - № 2. - С. 31—40.

27. Бурлакова, К.Ю. Совершенствование методов диагностики и лечение хронического аденоидита и экссудативного среднего отита у детей дис. ... к-та мед. наук: 3.1.3 / Бурлакова Ксения Юрьевна. – Москва, 2022. – 26 с.

28. Быков, В.Л. Цитология и общая гистология. Функциональная морфология клеток и тканей человека. Учеб.для ст. мед.инст., Сотис, С-Пб, 2002 г

29. Быкова, В.П. Аденоиды и аденоидиты в физиологии и патологии детского возраста / В.П. Быкова, О.А. Бруевич, О.В. Паюшина // Архив патологии. – 2007. – Т. 69. - № 4. – С. 50-55.

30. Быкова, В.П. Состояние глоточной миндалины часто болеющих детей после местной иммуномодулирующей терапии / В.П. Быкова, Д.В. Калинин // Российская ринология. - 2011. - № 3. - С. 3-5.

31. Быкова, В.П. Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммуностропных препаратов / В.П. Быкова, П.И. Белавина, А.Г. Рязанская, А.С. Юнусов // Российская ринология. – 2018. - № 2. - С. 3-14.

32. Вавилова, В.П. Значение адено tonsиллярной патологии в развитии кашля у детей в практике врача первичного звена здравоохранения / В.П. Вавилова, Н.И. Тарасов, О.А. Вайман // Consilium medicum / Педиатрия. - 2010. - № 4. - С. 36-40

33. Вавилова, Т.П. Антимикробные пептиды – многофункциональная защита тканей полости рта / Т.П. Вавилова, Н.И. Деркачева, И.Г. Островская // Российская стоматология. – 2015. - № 3. – С. 3–12.

34. Ващенко, В.И. Противомикробное и противовирусное действие дефенсинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии / В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14. - №2. – С. 3-37.

35. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы. М., 1998. 80 с

36. Гаврилик О.С. К вопросу о рецидивах аденоидов / О.С. Гаврилик, А.С. Кутьева // Молодежь, наука, медицина: тезисы 66-й Всероссийской Межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. – Тверь, 2020. - С. 41.

37. Гаращенко, Т.И. Оценка эффективности применения суспензии лизатов бактерий в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей / Т.И. Гаращенко, В.Н. Яблонева // Вопросы современной педиатрии. - 2010. - Т. 9, № 2. - С. 109-112.

38. Гаращенко, Т.И. Иммуномодуляторы топического применения в профилактике и лечении хронического аденоидита у детей / Т.И. Гаращенко, И.В. Зеленкова, М.В. Алферова // Вестник оториноларингологии. - 2011. - № 2. - С. 62–65.

39. Гаращенко, Т.И. Цефалоспорины в лечении внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей / Т.И. Гаращенко, О.В. Карнеева, Н.Ю. Елифанова // Вопросы практической педиатрии. – 2017. - № 12. – С. 24–36.

40. Гаращенко, Т.И. Использование ирригационной терапии гипертоническими растворами при инфекционном риносинусите у детей / Т.И. Гаращенко, Г.Д. Тарасова, А.С. Тулина [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2018. - Т. 26, № 2. - С. 79-84.

41. Гаршина, Е.В. Сравнительный анализ эффективности эндоскопической аденоидэктомии и "стандартной" аденотомии: автореф.

дис. ... к-та мед. наук: 14.00.04 / Гаршина Евгения Владимировна. – Новосибирск, 2006. – 20 с.

42. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С.Баранова. – СПб.: Изд-вл Н-Л, 2009. – 528 с.

43. Гербер В.Х. Аденоидные разрастания у детей раннего возраста – очаг инфекции и сенсibilизации организма: матер. меж. обл. конф. оториноларингологов Сибири и выездн. сессии МНИИ уха, горла и носа. М., 1970. С. 130–132.

44. Гизингер, О.А. Мониторинг микрофлоры поверхности глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, проживающих на территории города Челябинска / О.А. Гизингер, С.А. Щетинин // Вестник оториноларингологии. – 2016. - № 1. - С. 33-36.

45. Гизингер, О.А. Патогенез изменений иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом бактериальной природы / О.А. Гизингер, С.А. Щетинин, М.Ю. Коркмазов // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. - №3. - С. 66-75.

46. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин / Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2021.

47. Дроздова, М.В. Продукция провоспалительных цитокинов в ткани глоточной миндалины при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей / М.В. Дроздова, А.С. Симбирцев, Е.А. Варюшина, Е.В. Тырнова // Российская оториноларингология. – 2009. - №5. – С. 50-55.

48. Дроздова, М. В. Лимфопролиферативный синдром у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей (этиология, патогенез, клиническая и лабораторная диагностика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.03 / Дроздова Марина Владимировна. – Санкт-Петербург, 2010. – 49 с.

49. Дружкин, Л.В. Анализ чувствительности микроорганизмов у пациентов с хроническим аденоидитом к антибактериальной фармакотерапии / Л.В. Дружкин, Е.С. Дружкина // Современные проблемы науки и образования. - 2020. - № 3. - С. 113.

50. Дубровских, М.В. Сравнительный анализ течения хронического аденоидита у детей при различных терапевтических подходах / М.В. Дубровских Е.Ю. Крупенева // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 51-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых. – Тюмень, 2017. – С. 264.

51. Егорова, О.А. Антибактериальная терапия в оториноларингологии: аспекты применения пероральных цефалоспоринов III поколения в амбулаторной педиатрической практике / О.А. Егорова // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. – 2017. - № 11. – С. 29-36.

52. Зайнутдинов, С.С. Мукозальный иммунитет и вакцины против вирусных инфекций / С.С. Зайнутдинов, Г.Ф. Сиволобова, В.Б. Локтев, Г.В. Кочнева // Вопросы вирусологии. - 2021. –Т. 66. - №6. – С. 399- 408.

53. Заплатников, А.Л. Топические бактериальные лизаты в педиатрической практике / А.Л. Заплатников, А.А. Гирина., И.В. Леписева, В.И. Свинцицкая // Фарматека. - 2020. - Т. 27. - № 9. - С. 31-37.

54. Зарипова, А.З. Ig A протеазная активность клеточных ферментов различных серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей-бактерионосителей / А.З. Зарипова, Ю.А. Тюрин, Л.Т. Баязитова, О.Ф. Тюпкина, Г.Ш. Исаева // Инфекция и иммунитет. – 2019. - Т.9. - №5-6. – С.680-686.

55. Злобина, Н.В. Диагностика и лечение аденоидита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Злобина Наталья Викторовна. – М., 2019. – 27 с.

56. Золотова, Т.В. Хронический аденоидит и экссудативный средний отит на фоне персистирующей вирусной инфекции / Т.В. Золотова, А.Г. Манукян // Вестник оториноларингологии. - 2014. - № 5 (Приложение). - С. 58-59.

57. Зорина, В.Н. Некоторые аспекты патогенетических механизмов гипертрофии и воспаления глоточной миндалины у детей / В.Н. Зорина, И.И.

Климова, А.С. Вышлова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. - Т. 12. - № 4-5. - С. 441-446.

58. Зырянова, К.С. Элиминационно-ирригационная терапия в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов. / К.С. Зырянова, М.Ю. Коркмазов // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2013. – № 3. – С. 83-85.

59. Зырянова, К.С. Элиминационная терапия комбинированными солевыми растворами в лечении гипертрофии глоточной миндалины и хронического аденоидита у детей в условиях мегаполиса / К.С. Зырянова, А.С. Белошангин, И.Д. Дубинец, Д.А. Крюкова // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. - Т. 5. - № 4. - С. 12-16.

60. Зырянова, К.С. Хронические заболевания лимфоглоточного кольца у детей: этиология, диагностика, клиника, принципы лечения / К.С. Зырянова, Н.В. Корнова, А.М. Коркмазов, А.С. Белошангин // Терапевт. – 2021. -№3.

61. Ивойлов, А.Ю. Рецидивирующие аденоиды и аденоидиты у детей: автореф. дис. ... канд мед. наук / Ивойлов А.Ю. -Москва, 1989. - 19 с.

62. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков - СПб.: Спецлит, 2013. - 670 с.

63. Казанская, Т.В. Хламидийная инфекция у часто болеющих детей с хроническим аденоидитом / Т.В. Казанская, Н.К. Перевощикова // Вопросы современной педиатрии. - 2006. – Т.5. - № 1. - С. 233.

64. Кан, Н.Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей / Н.Ю. Кан // Детские инфекции. – 2008. - № 2. – С. 64-67.

65. Кан, Н.Ю. Клинико-патогенетическое значение влияния Эпштейна-Барр и цитомегаловируса на систему мононуклеарных фагоцитов у детей-реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Кан Нелли Юрьевна. – М., 2017. – 24 с.

66. Карпова, Е.П. Хронический аденоидит у детей. Пособие для врачей / Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов. - М: РМАПО 2009. - 53 с.

67. Карпова, Е.П. Ирригационная терапия в педиатрической ринологии / Е.П. Карпова, Е.Е. Вагина // Вопросы современной педиатрии. – 2009. - № 5. – С. 115-119.

68. Карпова, Е.П. Изменение микрофлоры глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) / Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов, Т.Г. Завикторина // Российская ринология. – 2009. №-2. - С. 61.

69. Карпова, Е.П. О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей / Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов // Лечащий врач. – 2013. - № 1. – С. 26-29.

70. Карпова, Е.П. Гипертрофия аденоидных вегетаций и аденоидиты / Е.П.Карпова, Д.А.Тулупов, М. - 2013. - 51с.

71. Карпова, Е.П. Профилактический подход в лечении хронического аденоидита у детей / Е.П.Карпова, К.Ю. Бурлакова // Лечащий врач. - 2017. - №9. – С.26.

72. Карпова, Е.П. Возможности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом / Е.П. Карпова, К.Ю. Бурлакова // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83. - № 6. – С. 40-43.

73. Карпова, Е.П. Применение антисептических препаратов в симптоматической терапии ринита и острого назофарингита у детей / Е.П. Карпова, О.Г. Наумов, К.Ю. Бурлакова [и др.] // Практика педиатра. – 2019. - № 2. – С. 28-32.

74. Карпов, И.А. Стафилококковая инфекция: клинические аспекты и перспективы терапии / И.А. Карпов, Е.Ф. Качанко // Медицинские новости. – 2005. – № 9. – С. 53–56.

75. Касымова, Е.Б. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии / Е.Б. Касымова, Б.И. Кантемирова, А.Х. Чернышева [и др.] // Перспективы развития современной медицины: сборник научных

трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2016. – С. 134-137.

76. Киселев, В.В. Роль хронической вирусной инфекции в формировании аденоидов в группе часто болеющих детей / В.В. Киселев, М.Г. // Актуальные вопросы оториноларингологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием. – Благовещенск, 2017. - С. 102-106.

77. Киселев, В.В. Хронический аденоидит - причина длительного кашля у детей / В.В. Киселев, М.Г. Лукашевич // Актуальные вопросы оториноларингологии: сборник печатных работ, посвящ. 95-летию основания кафедры болезней уха, горла, носа ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и 50-летию трудовой деятельности профессора А.Г. Волкова. - Ростов-на-Дону, 2019. - С. 46-49.

78. Климов, А.В. Морфологические изменения в глоточной миндалине у детей с хроническим аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом / А.В. Климов, Е.Н. Кологривова, Р.И. Плешко, Н.В. Щербик, Р.Ш. Юнусов, И.В. Редькина // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7. – № 2–3. – С. 266.

79. Климов, А.В. Клинико - иммунологические факторы риска развития экссудативного среднего отита на фоне хронического аденоидита у детей автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.01.03 / Климов Андрей Владимирович. - Москва, 2015. - 26 с.

80. Климов, В.В. Клиническая иммунология и аллергология / В. В. Климов, Е. Н. Кологривова, Н. А. Черевко [и др.]; Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – 2-е издание, доработанное. – Томск : Печатная мануфактура, 2008. – 211 с. – ISBN 978-5-94476-152-1. – EDN QLTRFB

81. Климова, И.И. Клиническая эффективность растительного препарата с противовоспалительными и иммуностимулирующими свойствами при патологии глоточной миндалины у детей / И.И. Климова, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. - № 5. – С. 112–117.

82. Климович, В.Б. Иммуноглобулин А (Ig A) и его рецепторы // В.Б. Климович, М.П. Самойлович // Медицинская иммунология. – 2006. –Т. 8. - №4. – С. 483-500.

83. Ковалева, Л.М. Диагностика и лечение заболеваний глотки у детей / Л.М. Ковалева, А.А. Ланцов. - СПб.: СПб НИИ уха, горла, носа и речи, 1995. – 99 с.

84. Козлова, С.Н. Аденоидные вегетации как проблема хронической цитомегаловирусной и Эпштейн-Барр-вирусной инфекций и новые технологии в иммунореабилитации часто болеющих детей / С.Н. Козлова, А.Г. Коробкина // International journal on immunorehabilitation. – 2010. - Т. 12. - № 2. - С. 211.

85. Кокорина, В.Э. Возможность оптимизации терапии хронического аденоидита в различных возрастных группах / В.Э. Кокорина // Актуальные вопросы оториноларингологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием. - Благовещенск, 2020. - С. 157-161.

86. Коробкина, А.Г. Состояние мукозального и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей с маркерами цитомегаловирусной и Эпштейн-Барр вирусной инфекцией и их прогностическая значимость: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Коробкина Анна Геннадьевна. – Екатеринбург, 2009. - 26 с.

87. Крамарь, Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика мононуклеозо-подобного синдрома у детей / Л.В. Крамарь // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2012. - № 1. - С. 88-90.

88. Красножен, В.Н. Аденомотомия — применение новых технологий / В.Н. Красножен, А.Р. Мангушев, Т.С. Литовец // Практическая медицина. - 2011. - Т. 3. - № 51. - С. 15–18.

89. Кривоपालов, А.А. Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов / А.А. Кривоपालов, С.В. Рязанцев, В.А. Шаталов, С.В. Шервашидзе // Русский медицинский журнал. - 2017. - Т. 25. - № 11. - С. 797-804.

90. Крюков, А.И. Диагностика и лечение хронического грибкового аденоидита у детей: методические рекомендации / сост.: А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, В.Я. Кунельская [и др.]. – М., 2013. – 12 с.

91. Крюков, А.И. Клиническая эффективность применения препарата Мирамистин у детей с обострением хронического грибкового аденоидита / А.И. Крюков, В.Я. Кунельская, А.Ю. Ивойлов [и др.] // Лечебное дело. – 2016. - № 4. – С. 45-50.

92. Крюков, А.И. Грибковый аденоидит и тонзилломикоз у детей: особенности диагностики и терапии / А.И. Крюков, В.Я. Кунельская, А.Ю. Ивойлов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2019. - № 2. – С. 78-83.

93. Крюкова, Н.О. Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID -19 / Н.О. Крюкова, Е.Б. Ракунова, М.П. Костинов, И.А. Баранова, О.А. Свитич // Пульмонология. - 2021. – Т. 31. - №6 . – С. 792-798.

94. Кунельская, В.Я. Применение антимикотиков в лечении воспалительных заболеваний глотки в детском возрасте / В.Я. Кунельская, А.И. Мачулин, Е.А. Харитонова // Российская оториноларингология. – 2010. - № 1 (прил.). - С. 154–156.

95. Кунельская, Н.Л. Особенности заболеваемости ЛОР-органов у лиц молодого возраста / Н.Л. Кунельская, Л.Ю. Скрябина // Вестник оториноларингологии. - 2011. - № 3. - С. 55–58.

96. Куртасова, Л.М. Иммунологические показатели и энзиматическая активность лимфоцитов периферической крови у детей с гипертрофией

глоточной миндалины / Л.М. Куртасова, Н.А. Шакина, Т.В. Лубнина, А.И. Николаева // Вестник оториноларингологии. – 2017. - №2. - С. 42-45.

97. Ларина, Л.А. Близнецовый метод при оценке формирования патологии лор-органов в детском возрасте: автореферат на соискание степени к.м.н. Москва, 2006.

98. Левина, А.С. Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности / А.С. Левина, И.В. Бабаченко, Н.В. Скрипченко, Т.А. Чеботарева, О.И. Демина // РМЖ. Мать и дитя. - 2022. – Т. 4. - №5. –С. 332-339.

99. Лодочкина, О.Е. Проблема нарушения сна у детей с аденоидами / О.Е. Лодочкина // Актуальные вопросы оториноларингологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием. - Благовещенск, 2017. – С. 38-42.

100. Лукашевич, М.Г. Аденоиды и часто болеющие дети - клинкоморфологические параллели / М.Г. Лукашевич, В.В. Киселев, Г.И. Кирий // Вестник оториноларингологии. – 2010. - №4. - С. 35-37.

101. Маккаев, Х.М. Хронический аденотонзиллит у детей как проблема педиатрии и детской оториноларингологии / Х.М. Маккаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. – 2002. - С. 7–11.

102. Маковецкая, А.К. Изучение состояния местного иммунитета слизистых оболочек дыхательного тракта у лиц с аллергической патологией / А.К. Маковецкая, О.В. Высоцкая, В.Д. Иванов // Экологически обусловленные ущербы здоровью: методология, значение и перспективы оценки: материалы пленума. – М., 2005. – С. 436–438.

103. Мальцева, Г.С. Тактика консервативного лечения хронического аденоидита у детей / Г.С. Мальцева, М.В. Дроздова, С.В. Рязанцев [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2019. - № 2. – С. 36-39.

104. Мачулин, А.И. Диагностика и лечение хронического аденоидита грибковой этиологии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Мачулин Алексей Иванович. - Москва, 2013. С. 26.

105. Мелехина, Е.В. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения / Е.В. Мелехина, Д.В. Преображенская, А.Д. Музыка, Е.Ю. Солдатова, А.В. Горелов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 11 - № 7. – С. 704-712.

106. Мелехина, Е.В. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. - № 1. - С. 13-19.

107. Мельник, О.В. Роль вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта у часто болеющих детей / О.В. Мельник, И.В. Бабаченко, А.С. Левина // Вопросы практической педиатрии. - 2011. - Т. 6. - № 3. - С. 30-34.

108. Минасян, В.С. Особенности течения рецидивирующих средних гнойных отитов у детей, имеющих маркеры герпетических инфекций / В.С. Минасян, М.М. Полунин, Л.С. Титарова [и др.] // Педиатрия. - 2015. – Т. 95. - № 1. – С. 165–166.

109. Михайлова, Л.В. Факторы, способствующие персистенции условно-патогенных микроорганизмов / Л.В. Михайлова, В. О. Крамарь, Т. Н. Савченко, Т. Н. Климова // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 4. – С.76-79.

110. Нестерова, К.И. Анализ влияния метода лечения аденоидита на микробиоценоз носоглотки у детей / К.И. Нестерова, А.А. Нестерова // Вестник оториноларингологии. - 2015. - № 4. - С. 56-60.

111. Нестерова, А.А. Органосохраняющее комплексное лечение хронического аденоидита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / А.А. Нестерова. – Омск, 2019. – 26 с.

112. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях. Сб. трудов 2-го ММИ. 1980; 150 (6): 18–22
113. Оториноларингология / А.А. Горохов, Ю.К. Янов, В.В. Дворянчиков, В.Г. Миронов. - Санкт-Петербург, 2019. - 224 с.
114. Очилов, Р.Т. Современные данные о проблеме лимфоэпителиального глоточного кольца / Р.Т. Очилов // Российская оториноларингология. – 2014. - № 1. - С. 169-172.
115. Песчаный, В.Г. Особенности комплексной терапии некоторых острых воспалительных ЛОР-заболеваний у детей в амбулаторных условиях / В.Г. Песчаный // Национальное здоровье.– 2017.- № 3-4.- С. 75-84.
116. Петрова, И.В. Оценка состояния иммунной системы у детей неинвазивными методами / И.В.Петрова // Материалы IX Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. Москва, 2001, т.2, с.433-436.
117. Пискунова, А.С. Современные возможности терапии аденоидных вегетаций в педиатрической практике / А.С. Пискунова // Практика педиатра. – 2019. - № 2. – С. 24-27.
118. Покровская, Е.М. Оптимизация лечения гипертрофии органов лимфоэпителиального глоточного кольца у детей, инфицированных герпесвирусами / Е.М. Покровская, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин [и др.] // Практическая медицина. - 2020. - Т. 18, № 6.- С. 133-137.
119. Пономаренко, С.В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы) / С.В. Пономаренко // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 3. – С.13–17.
120. Преображенская, Ю.С. Этиологическая роль латентных инфекций верхних дыхательных путей в патогенезе экссудативного среднего отита у детей: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.01.03 / Преображенская Юлия Сергеевна. - Санкт-Петербург, 2014. - 21с.
121. Преображенская, Ю.С. Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей на современном

этапе / Ю.С. Преображенская, М.В. Дроздова, С.В.Рязанцев // Медицинский совет . – 2021. - №18. – С.100-105.

122. Рабинович, О.Ф. Роль цитокинов и иммуноглобулинов ротовой жидкости в генезе аутоиммунных заболеваний слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Е.С. Абрамова // Стоматология. – 2019. – Т. 98. - № 6-2. – С. 42-45.

123. Русецкий, Ю.Ю. Сравнительное бактериологическое исследование микрофлоры поверхности и биоптатов миндалин у детей с патологией лимфоидного кольца / Ю.Ю. Русецкий, Т.К. Седых, И.О. Чернышенко, В.А. Смирнова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. - № 2. – С. 52-56.

124. Русецкий, Ю.Ю. 10-летний опыт эндоскопической органосохраняющей аденотомии / Ю.Ю. Русецкий, И.О.Чернышенко, Т.К. Седых // Российская ринология. – 2012. - №3. – С. 4-8.

125. Рябчук, Ф.Н. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих инфекций хламидийной и микоплазменной этиологии у детей / Ф.Н. Рябчук, З.И. Пирогова // Лечащий врач. - 2011. - № 1. - С. 42.

126. Рязанская, А.Г. Клинико-морфологическая характеристика гипертрофии глоточной миндалины на фоне применения иммуномодулирующей терапии у детей: дис. ... к-та мед. наук: 14.01.03 / Рязанская Анна Георгиевна. – Москва, 2021. – 25 с.

127. Савенко, И.В. Герпесвирус – ассоциированные экссудативные средние отиты в детском возрасте / И.В. Савенко // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. - 2013. - Т. 19. - № 2. - С. 17-22.

128. Садыков, М.И. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с полным отсутствием зубов / М.И. Садыков, А.В. Шумский, А.М. Нестеров, Г.М. Нестеров // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5.

129. Сапожников, В.Г. О гипертрофии глоточной миндалины в педиатрической практике / В.Г. Сапожников, Ю.А. Холина, А.Д. Лари // Вестник новых медицинских технологий. - 2017. - №1. - С.99- 102.

130. Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов. - М.: Медицина, 1996. - 544 с.

131. Сидоренко, С.В. Инфекционный процесс как "диалог" между хозяином и паразитом / С.В. Сидоренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3. - № 4. – С. 301–315.

132. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А.С.Симбирцев. Медицинский академический журнал. – 2013. – Т.1. - №3. – С.18-41.

133. Симованьян, Э.Н. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - Т. 10. - № 2. - С. 16-21.

134. Симованьян, Э.Н. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян [и др.] // Детские инфекции. – 2016. - № 1. - С. 15-24.

135. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения : учеб. пособие / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. — Челябинск : Цицеро, 2016 - 82 с.

136. Стефанов, С.Б. Морфометрическая сетка случайного шага как средство ускоренного измерения элементов морфогенеза // Цитология. – 1974. -№ 6 - С. 785 – 787.

137. Столяров, Д.И. Разработка комплексной диагностики и контроля лечения хронического аденоидита, ассоциированного с дисбиозом кишечника: Авто-реф. дис. ... канд. мед. наук. - Тверь, 2010. - 28 с.

138. Субботина, М.В. Применение метода передней эпифарингоскопии для диагностики аденоидов и аденоидита у детей / М.В. Субботина, Т.Д. Приходько // Лечащий врач. - 2019. - № 10. - С. 25-27.
139. Тарасенко, Л.М., Непорада К.С. Биохимия полости рта. – Полтава: издательство «Полтава», 2008. –70 с.
140. Тарасова, Г.Д. Клинико-лабораторные показания к аденотомии / Г.Д. Тарасова, М.А. Мокроносова // Российская ринология. - 1999. - № 1. - С. 92.
141. Терскова, Н.В. Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические предикторы хронического аденоидита у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.03 / Терскова Наталья Викторовна. - Красноярск, 2016 – 51 с.
142. Тулупов, Д.А. Диагностика и лечение хронического аденоидита у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Тулупов. – Москва, 2009. – 28 с.
143. Титова, Н.Д. Рекомендации по безопасному применению топических глюкокортикостероидов у детей / Н.Д. Титова // Педиатрия. Восточная Европа. - 2019. - Т. 7. - № 3. - С. 509-521.
144. Тулупов, Д.А. Галитоз, сопутствующий хронической ЛОР-патологии у детей / Д.А. Тулупов, Д.Н. Бахмутов, Е.П. Карпова // Вестник оториноларингологии. – 2013. - № 1. – С. 26–28.
145. Тулупов, Д.А. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей / Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова // Вопросы современной педиатрии. - 2014. - Т. 13. - № 1. - С. 172-175.
146. Тупицин, А.А. Гипоксия-индуцированная антимикробная иммунная регуляция патогенной микрофлоры у пациентов с кариесом зубов 14.01.14 Москва 2020
147. Тюркина, С.И. Оптимизация диагностики и лечения хронического аденоидита у часто болеющих детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Тюркина Светлана Ивановна. - Москва, 2015. - 28с.

148. Тюркина С.И. Структура инфицирования и влияние герпес-вирусов и атипичных патогенов на течение хронического аденоидита в группе часто болеющих детей / С.И. Тюркина, В.С. Минасян, М.С. Савенкова, А.В. Буллик // Российская оториноларингология. - 2015. - № 5. - С. 69-75.

149. Халиуллина, С.В. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, К.Р. Халиуллина, Е.М. Покровская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 162–166.

150. Халиуллина, С.В. Инфицирование носоглотки монозиготных близнецов Эпштейна–Барр вирусом / С.В. Халиуллина, Е.М. Покровская, В.А. Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 219–222.

151. Холодок, Г. Н. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.02.03 / Холодок Галина Николаевна. – Москва, 2012. – 41 с.

152. Чистякова, В.Р. Аденоиды. Оториноларингология: национальное руководство / В.Р. Чистякова; ред. В. Т. Пальчун. - М., 2008. - С. 705-715.

153. Штыров, А.А. Инфицированность латентными вирусами детей с адено tonsиллярной патологией / А.А. Штыров, А.М. Дашкевич, В.А. Стегний, В.Л. Чекан // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2012. - № 2. - С. 126-127.

154. Щеплягина, Л.А. Секреторный иммуноглобулин А в формировании местного иммунитета в детском возрасте / Л.А. Щеплягина // Лечение и профилактика. – 2016. – Т. 19 . - №3. – С. 49-55.

155. Щетинин, С.А. Патология глоточной миндалины – современное состояние вопроса, проблемы и возможные пути решения / С.А. Щетинин, К.С. Зырянова // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2012. – № 4. – С. 26-28.

156. Ярилин, А.А. Иммунология. М: ГЭОТАР-Медиа 2010.

157. Al-Salam, S. Prevalence of Epstein-Barr virus in tonsils and adenoids of United Arab Emirates nationals / S. Al-Salam, S.A. Dhaheri, A. Awwad // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2011. - Vol. 75. - №9. – P. 1160–1166.

158. Anfuso, A. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma / A. Anfuso, H. Ramadan, A. Terrell [et al.] // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2015. - Vol. 114. - № 2. – P. 103-110.

159. Antos-Bielska, M. Utility of antimicrobial susceptibility testing of multiple *Haemophilus influenzae* isolates from throat swabs of children with adenoid hypertrophy / M. Antos-Bielska, M. Lau-Dworak, O. Olszewska-Sosinska [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 79. - № 3. – P. 396–398.

160. Arbuckle, J.H. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration / J.H. Arbuckle, P.G. Medveczky // *Microbes. Infect.* – 2011. - Vol. 13. - № 8-9. – P. 731–741.

161. Assadian, F. Distribution and molecular characterization of human adenovirus and Epstein-Barr virus infections in tonsillar lymphocytes isolated from patients diagnosed with tonsillar diseases / F. Assadian, K. Sandström, K. Bondeson [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. - № 5. – P. 0154814.

162. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. S.Byars, S.Stearns, J. Boomsma / *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* Published online June 7, 2018. doi:10.1001/jamaoto.2018.0614

163. Bale, J.F. Jr. Cytomegalovirus infections / J.F. Jr. Bale // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 19. - № 3. – P. 101-106.

164. Belcher, R. The role of the adenoids in pediatric chronic rhinosinusitis / R Belcher, F. Virgin // *Medio Sciro (Basel).* – 2019. - Vol. 7. - № 2. – P. 35.

165. Bidgood, S.R. Translocalized IgA mediates neutralization and stimulates innate immunity inside infected cells / S.R. Bidgood, J.C. Tam, W.A. McEwan et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. - Vol.111. - №37. – P. 13463–13468.

166. Bielicka, A. Role of chlamydia pneumoniae in the pathogenesis of hypertrophy and adenoid tissue inflammation in children / A. Bielicka, B. Zielnik-Jurkiewicz, E. Podsiadly [et al.] // *Otolaryngol. Pol.* – 2016. - Vol. 70. - № 5. – P. 7–12.
167. Biill Primo, O.V. Detection of respiratory viruses in nasopharyngeal swab and adenoid tissue from children submitted to adenoidectomy: pre- and postoperative analysis / O.V. Biill Primo, E.A. Lourenfo, S.D. Passos // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2014. - Vol. 18. - № 2. – P. 150-154.
168. Bilal, J.A. Prevalence and Clinical Characteristics of Primary Epstein-Barr Virus Infection Among Children Presented with Cervical Lymphadenopathy / J.A. Bilal // *J Clin Diagn Res.* – 2015. - Vol. 9. - №7. – P. 8-10.
169. Bowers, I, Shermetaro, C. Adenoiditis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020; PMID: 30725616.
170. Brambilla, I. Adenoids in children: Advances in immunology, diagnosis, and surgery / I. Brambilla, A. Pusateri, F. Pagella [et al.] // *Clin. Anat.* – 2014. – Vol. 27. – P. 346–352.
171. Brandtzaeg, P. Immune function of nasopharyngeal lymphoid tissue / P. Brandtzaeg // *Adv. Otorhinolaryngol.* – 2011. - Vol. 72. – P. 20-24.
172. Brook, I. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis / I. Brook, K. Shah // *Annals Otol, Rhinol Laryngol.* – 2001. - Vol.110. – P. 844-848.
173. Bulfamante, A.M. Adenoidal disease and chronic rhinosinusitis in children-is there a link? / A.M. Bulfamante, A.M. Saibene, G. Felisati [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. - Vol. 8. - № 10. – P. 1528.
174. Byars, S.G. Association of long-term risk of respiratory, allergic, and infectious diseases with removal of adenoids and tonsils in childhood / S.G. Byars, S.C. Stearns, J.J. Boomsma // *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2018. - Vol. 144. - № 7. – P. 594-603.
175. Cedeño, E.E.G. Adenoid hypertrophy and chronic rhinosinusitis: *Helicobacter pylori* on antral lavages, adenoid tissue and salival immunoglobuline

A on paediatric patients / E.E.G. Cedeño, D. Ortiz-Princz, S.A.C. Figueredo, M.E.C. Porro // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2016. - Vol. 80. – P. 82–87.

176. Chen, M.R. Epstein-barr virus, the immune system, and associated diseases / M.R. Chen // *Front. Microbiol.* - 2011. - Vol. 2. – P. 5.

177. Chien-Chia, Huang. Tissue microbiota in nasopharyngeal adenoid and its association with pneumococcal carriage / Chien-Chia Huang, Tzu-Hao Chang, Cheng-Yang Lee, Pei-Wen Wu, Chyi-Liang Chen, Ta-Jen Lee, Ming-Li Liou, Cheng-Hsun Chiu // *Microbial Pathogenesis.* – 2021. - Vol. 157. – P. 104999.

178. Cohen, J.I. Epstein-Barr virus infection / J.I. Cohen // *N Engl J Med.* - 2000. - Vol. 343. - №7. - P. 481–492.

179. Comar, M. HHV-6 infection of tonsils and adenoids in children with hypertrophy and upper airway recurrent infections / M. Comar, D. Grasso, G. dal Molin [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2010. - Vol. 74. - № 1. – P. 47-49.

180. Connolly, S.A. The structural basis of herpesvirus entry / S.A. Connolly, T.S. Jardetzky, R. Longnecker // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2021. – Vol.19. - №2. – P. 110-121.

181. Davcheva-Chakar, M. Adenoid vegetations—reservoir of bacteria for chronic otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis / M. Davcheva-Chakar, A. Kaftandzhieva, B. Zafirovska // *Prilozi.* – 2015. - Vol. 36. – P. 71–76.

182. DeDio, R.M. Microbiology of the tonsils and adenoids in a pediatric population // *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* - 1998. - Vol. 114. - P. 763-765.

183. Dinc, M.E. objective assessment of halitosis in children with adenoid vegetation during pre- and post-operative period / M.E. Dinc, A. Altundag, D. Dizdar [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 88. – P. 47–51.

184. Dinges, M.M. Exotoxins of *Staphylococcus aureus* / M.M. Dinges, P.M. Orwin, P.M. Schlievert // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2000. – Vol. 13. - №1. – P. 16–34.

185. Durgut, O. The effect of adenoid hypertrophy on hearing thresholds in children with otitis media with effusion / O. Durgut, O. Dikici // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2019. - Vol. 124. – P. 116-119.

186. Duval, M. A case-control study of repeated adenoidectomy in children / M. Duval, J.C. Chung, J.P. Vaccani // *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2013 - Vol. 139. - № 1. – P. 32–36.

187. Elwany, S. Relationship between bacteriology of the adenoid core and middle meatus in children with sinusitis / S. Elwany, A.N. El-Dine, A. El-Medany [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2011. – Vol. 125. – P. 279–281.

188. Emaneini, M. Prevalence of Panton-Valentine leucocidin and phenotypic and genotypic characterization of biofilm formation among *Staphylococcus aureus* strains isolated from children with adenoid hypertrophy / M. Emaneini, S.S. Khoramrooz, S. Shahsavan [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2015. – Vol. 89. – P. 150–153.

189. Endo, L. H. Detection of Epstein–Barr virus and subsets of lymphoid cells in adenoid tissue of children under 2 years of age / L. H. Endo, E. Sakano, J. Vassallo // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* – 2002. – Vol. 66 . - №3. - P. 223 - 226.

190. Endo, L. H. The EBV action in tonsils and adenoids / L.H. Endo, E. Sakano, L.A. Camargo [et al.] // *Int. Congr. Ser.* – 2003. - Vol. 1257 (Dec). – P.263-267.

191. Faden, H. The ubiquity of asymptomatic respiratory viral infections in the tonsils and adenoids of children and their impact on airway obstruction / H. Faden, V. Callanan, M. Pizzuto [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 90. – P. 128-132.

192. Formanek, M. Comparison of three methods used in the diagnosis of extraesophageal reflux in children with chronic otitis media with effusion / M. Formanek, P. Kominek, P. Matousek [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2015. –P. 547959.

193. Furci, L. Alpha-defensins block the early steps of HIV-1 infection: interference with the binding of gp120 to CD4 / L. Furci, F. Sironi, M. Tolazzi, L. Vassena, P. Lusso // *Blood*. - 2007. - Vol. 109. - № 7. - P. 2928-2935.
194. Gao, F. Upper airway cough syndrome in 103 children / F. Gao, Q.L. Gu, Z.D. Jiang // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2019. – Vol. 132. - № 6. – P. 653-658.
195. Gerber, M.E. Adenoidectomy with balloon catheter sinuplasty: A randomized trial for pediatric rhinosinusitis / M.E. Gerber, A.A. Kennedy // *Laryngoscope*. – 2018. - Vol. 128. – P. 2893–2897.
196. Jazi, S.M. Treatment of adenotonsillar hypertrophy: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs. fluticasone / S.M. Jazi, B. Barati, A. Kheradmand // *J. Res. Med. Sci.* – 2011. - Vol. 16. - № 12. – P. 1590-1597.
197. Jensen, R.G. The risk of hearing loss in a population with a high prevalence of chronic suppurative otitis media / R.G. Jensen, A. Koch, P. Homøe // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2013. - Vol. 77. – P. 1530–1535.
198. Jud, A. Tonsillar CD56brightNKG2A+ NK cells restrict primary Epstein-Barr virus infection in B cells via IFN-gamma / A. Jud, M. Kotur, C. Berger [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. - Vol. 8. - № 4. – P. 6130-6141.
199. Kamekura, R. Expression and localization of human defensins in palatine tonsils / R. Kamekura, R. Imai, K. Takano, K. Yamashita, S. Jitsukawa et al. // *Adv. Otorhinolaryngol.* – 2016. -№ 77. – P. 112–118.
200. Kania, R. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part I: a case control study of prevalence of biofilms in adenoids, risk factors and middle ear biofilms / R. Kania, P. Vironneau, H. Dang [et al.] // *Acta. Otolaryngol.* – 2019. – Vol. 139. – P. 345–350.
201. Karlıdağ, T. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis / T. Karlıdağ, Y. Bulut, E. Keleş [et al.] // *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* – 2012. - Vol. 22. - № 1. – P. 32-37.
202. Kiyono, H. The mucosal immune system: From dentistry to vaccine development / H. Kiyono, T. Azegami // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* - 2015. - Vol. 91. - №8. – P. 423-439.

203. Kurnatowski, P. Physical and emotional disturbances in children with adenotonsillar hypertrophy / P. Kurnatowski, L. Putynski, M. Lapienis, B. Kowalska // *J. Laryngol. Otol.* – 2008. - Vol. 122. - № 9. – P. 931–935.

204. Kocyigit, M. Frequency of serous otitis media in children without otolaryngological symptoms / M. Kocyigit, S.G. Ortekin, T. Cakabay [et al.] // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 21. – P. 161–164.

205. Kourieh, A. Prevalence of human herpesviruses infections in nonmalignant tonsils: The SPLIT study / A. Kourieh, T. Gheit, M. Tommasino [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2019. – Vol. 91. - № 4. – P. 687-697.

206. Lin, C.D. Association of adenoid hyperplasia and bacterial biofilm formation in children with adenoiditis in Taiwan / C.D. Lin, M.H. Tsai, C.W. Lin [et al.] // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* – 2012. – Vol. 269. – P. 503–511.

207. Lin, M. IgA subclass switch recombination in human mucosal and systemic immune compartments / M. Lin, L. Du, P. Brandtzaeg, Q. Pan-Hammarström // *Mucosal. Immunol.* – 2014. – Vol. 7. - № 3. – P. 511-520.

208. Liu, G. Y. Molecular Pathogenesis of Staphylococcus aureus Infection / G. Y. Liu // *Pediatric Research.* –2009. – Vol. 65. - № 5. – P. 71R–77R.

209. Liu, H.H. Retrospective analysis of the four kinds of virus in adenotonsillar tissues from children using PCR / H.H. Liu, T.Peng // *Lin. Chung. Er. Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2017. - Vol. 31. - № 14. – P. 1082-1085.

210. Mamchur, V.I. Defensins are endogenous peptides with anti-infectious and antitumor properties / V.I. Mamchur, A.E. Leviev // *Tavrisheskiy medikobiologicheskiy vestnik.* - 2012. - Vol. 15. - №2. – P. 315–321.

211. Marseglia, G.L. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy / G.L. Marseglia, F. Pagella, C. Klersy [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2007. – Vol. 71. – P. 581–583.

212. Marseglia, G.L. Adenoids during childhood: the facts / G.L. Marseglia, D. Caimmi, F. Pagella, [et al.] // *Int. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24. - №4. – P. 1–5.

213. Marzouk, H. The utility of nasopharyngeal culture in the management of chronic adenoiditis / H. Marzouk, B. Aynehchi, P. Thakkar [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 76. - № 10. – P. 1413-1415.
214. McClay, J.E. Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report / J.E. McClay // *Arch Otolaryngol.* – 2000. - Vol. 126. – P. 625-629.
215. McGlashan, J.A. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux / J.A. McGlashan, L.M. Johnstone, J. Sykes [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* – 2009. - Vol. 266. - № 2. – P. 243-251.
216. Modrzynski, M. Frequency of adenoid hypertrophy in children with allergic diseases / M. Modrzynski, E. Zawisza // *Przegl. Lek.* – 2003. – Vol. 60. - № 5. – P. 322–324.
217. Moutsopoulos, N.M. The oral mucosa: A barrier site participating in tissue-specific and systemic immunity / N.M. Moutsopoulos, H.M. Moutsopoulos // *Oral Dis.* – 2018. - Vol. 24. - №1-2. – P. 22-25.
218. Murphy, T.K. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections / T.K. Murphy, E.A. Storch, A.B. Lewin [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160. – P. 314–319.
219. Önal, M. Possible role of apoptosis in pathogenesis of adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis: prospective case-control study / M. Önal, T. Yılmaz, E. Bilgiç [et al.] // *Auris. Nasus. Larynx.* – 2015. – Vol. 42. - № 6. – P. 449-452.
220. Pachêco-Pereira, C. Correlation and reliability of cone-beam computed tomography nasopharyngeal volumetric and area measurements as determined by commercial software against nasopharyngoscopy-supported diagnosis of adenoid hypertrophy / C. Pachêco-Pereira, N. Alsufyani, M. Major, S. Palomino-Gómez, J. R. Pereira, C. Flores-Mir // *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* – 2017. - Vol. 152. -P. 92-103.

221. Pereira, L. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis / L. Pereira, J. Monyror, F.T. Almeida [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2018. - Vol. 38. – P. 101-112.
222. Proenca-Modena, J.L. High rates of detection of respiratory viruses in tonsillar tissues from children with chronic adenotonsillar disease / J.L. Proenca-Modena, F.C. Pereira Valera, M.G. Jacob [et al.] // *PLoS One.* 2012. – Vol. 7. - № 8. – P. 42136.
223. Rajeshwary, A. Bacteriology of symptomatic adenoids in children / A. Rajeshwary, S. Rai, G. Somayaji [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2013. - № 5. – P. 113–118.
224. Ren, T. 16S rRNA survey revealed complex bacterial communities and evidence of bacterial interference on human adenoids / T. Ren, D.U. Glatt, T.N. Nguyen [et al.] // *Environ. Microbiol.* – 2013. – Vol. 15. – P. 535–547.
225. Ren, J. An association between adenoid hypertrophy and extra-gastroesophageal reflux disease / J. Ren, Y. Zhao, X. Ren // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2015. – Vol. 29. - № 15. – P. 1406-1408.
226. Rosales, C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? / C. Rosales // *Front Physiol.* – 2018. -№9. – P. 113.
227. Roush, K.S. Prevalence and cellular reservoir of latent human herpesvirus 6 in tonsillar lymphoid tissue / K.S. Roush, R.K. Domiati-Saad, L.R. Margraf [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2001. - Vol. 116. - № 5. – P. 648-654.
228. Sakarya, E.U. Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy / E.U. Sakarya, N. Bayar Muluk, E.G. Sakalar [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2017. – Vol. 131. - № 5. – P. 384–390.
229. Schupper, A.J. Adenoidectomy in children: what is the evidence and what is its role? / A.J. Schupper, J. Nation, S. Pransky // *Curr. Otorhinolaryngol. Rep.* – 2018. – Vol. 6. -№ 1. – P. 64-73.
230. Shokouhi, F. Montelukast in adenoid hypertrophy: its effect on size and symptoms / F. Shokouhi, A. Meymaneh Jahromi, M.R. Majidi, M. Salehi // *Iran. J. Otorhinolaryngol.* – 2015. - Vol. 83. - № 27. – P. 443-448.

231. Singh, R. Correlation between microbiological profiles of adenoid tissue and nasal discharge in children with co-existent chronic adenoiditis and chronic rhinosinusitis / R. Singh, R. Shilpa, C. Mukhopadhyay [et al.] // Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. -2020. - Vol. 72. - № 1. – P. 112-116.

232. Skoloudik, L. Relation between adenoid size and otitis media with effusion / L. Skoloudik, D. Kalfert, T. Valenta, V. Chrobok // Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Dis. – 2018. – Vol. 135. - № 6. – P. 399-402.

233. Snijder, J. Integrin and defensin modulate the mechanical properties of adenovirus / J. Snijder, V.S. Reddy, E.R. May et al. // J Virol. – 2013. - Vol. 87. -№5 - P. 2756-2766.

234. Snoeck, V. The IgA system: a comparison of structure and function in different species / V. Snoeck, R. Iain, Peters and Eric Cox // Vet. Res. – 2006. - Vol. 37. - №3. - P. 455-467.

235. Takács, A. Exudative tonsillitis in children. How can we reduce the unnecessary antibiotic consumption? / A. Takács, D. Szűcs, G. Terhes // Orv. Hetil. – 2020. – Vol. 161. - № 2. – P. 50-55.

236. Taspinar, M. HHV-6 is ubiquitously found using Western blot in tonsils and adenoid tissues of healthy people / M. Taspinar, N. Cetin, D. Gerceker [et al.] // New. Microbiol. – 2013. - Vol. 36. - № 3. – P. 251-256.

237. Taylor, C.R. Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgical pathologist / C.R. Taylor, R.J. Cote. – Philadelphia, 1994. – 236 p.

238. Thuy, My Le. Alterations of the oropharyngeal microbial flora after adenotonsillectomy in children: a randomized controlled trial / Thuy My Le, Maroeska M Rovers, Birgit K van Staaij, Emma H van den Akker, Arno W Hoes, Anne GM Schilder // Arch Otolaryngol Head Neck Surgery. – 2007. - Vol. 133. - №10. –P. 969-972.

239. Torretta, S. Role of biofilms in children with chronic adenoiditis and middle ear disease / S. Torretta, L. Drago, P. Marchisio [et al.] // J. Clin. Med. – 2019. - Vol. 8. - № 5. – P. 671.

240. Türkoğlu Babakurban, S. Adenoidectomy: current approaches and review of the literature / S. Türkoğlu Babakurban, E. Aydın // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* – 2016. – Vol. 26. - № 3. – P. 181-190.

241. Ueda, S. Oropharyngeal group A streptococcal colonization disrupts latent Epstein-Barr virus infection / S. Ueda, S. Uchiyama, T. Azzi, C. Gysin, C. Berger, M. Bernasconi, Y. Harabuchi, A. S. Zinkernagel, D. Nadal // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2014. – Vol. 209. - № 2. - P. 255–264.

242. Uhliarová, B. The effect of adenotomy, allergy and smoking on microbial colonization of upper aerodigestive tract in children / B. Uhliarová, G. Bugová, M. Jeseňák [et al.] // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* – 2017. - Vol. 66. - № 2. – P. 67-72.

243. Van Hoecke, H. Haemophilus influenzae biofilm formation in chronic otitis media with effusion / H. Van Hoecke, A.S. De Paepe, E. Lambert [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 273. – P. 3553–3560.

244. Vigué, M.G. Lymphoma-Like syndrome: 4 Case reports about atypical presentation of primary cytomegalovirus infection in immunocompetent children / M.G. Vigué, E. Tuailon, A. Makinson [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. - Vol. 94. - №26 - P. 855.

245. Vistarop, A.G. Analysis of Epstein-Barr virus infection models in a series of pediatric carriers from a developing country / A.G. Vistarop, M. Cohen, E. De Matteo [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 18. - № 6. – P. 23303.

246. Vitovski, S. Nontypeable Haemophilus influenzae in carriage and disease: a difference in IgA1 protease activity levels / S. Vitovski, K.T. Dunkin, A.J. Howard, J.R.Sayers // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. - №13. –P. 1699-1705.

247. Wang, G. Human antimicrobial peptides and proteins / G. Wang // *Pharmaceuticals.* – 2014. -№ 7. - P. 545–594.

248. Wang, H. IL-6 promotes the expression of vascular endothelial growth factor through the signalling pathway in hypertrophied adenoids in children / H. Wang, J. Bai, J. Zhang, W. Yang, K. Zuo, H. Li // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2013. - Vol.77. - №2. – P. 205-209.

249. Wang, J. Correlations between obstructive sleep apnea and adenotonsillar hypertrophy in children of different weight status / J. Wang, Y. Zhao, W. Yang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. - №1. - P. 11455.
250. Wang, H.J. Chronic adenoiditis / H.J. Wang // *Int. Med. Res.* – 2020. - Vol. 48. - № 11.
251. Wani, J.H. Identification, cloning and sequencing of the immunoglobulin A1 protease gene of *Streptococcus pneumoniae* / J.H. Wani, J.V. Gilbert, Plaut A.G., Weiser J.N. // *Infect. Immun.* – 1996. - Vol. 64. – P. 3967–3974.
252. Warman, M. Improvement in allergic and nonallergic rhinitis: A secondary benefit of adenoidectomy in children / M. Warman, E. Granot, D. Halperin // *Ear. Nose. Throat. J.* – 2015. - Vol. 94. - № 6. – P. 220-227.
253. Winther, B. Location of bacterial biofilm in the mucus overlying the adenoid by light microscopy / B. Winther, B.C. Gross, J.O. Hendley [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2009. - Vol. 145. - № 12. – P. 1239-1245.
254. Xu, H. B cell-activating factor regulates the survival of B lymphocytes infected with human cytomegalovirus / H. Xu, P. Dong, X. Ma [et al.] // *Immunol Lett.* – 2017. – Vol. 187. – P. 1-6.
255. Xu, J. The microbiomes of adenoid and middle ear in children with otitis media with effusion and hypertrophy from a tertiary hospital in China / J. Xu, W. Dai, Q. Liang [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 134. P.110058.
256. Xue, X.C. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA in Chinese children with tonsillar and/or adenoidal hypertrophy / X.C. Xue, X.P. Chen, W.H. Yao [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2014. – Vol. 86. - № 6. – P. 963-967.
257. Ysunza, A. Video fluoroscopy for evaluating adenoid hypertrophy in children / A. Ysunza, M. C. Pamplona, J. M. Ortega, H. Prado // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2008. - Vol. 72. - № 8. - P. 1159–1165.

258. Zhu, Y.L. Association between upper airway cough syndrome and adenoidal hypertrophy in children / Y.L. Zhu, L. Wang, F. Liu // Zhong Guo Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke. – 2013. - Vol. 20. – P. 486–48