

На правах рукописи

**ХАФИЗОВА
ФЛЮРА АСХАТОВНА**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ И
ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ РАЗНЫХ
КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва–2012

Работа выполнена в Уфимском филиале ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Дайхес Николай Аркадьевич**
доктор медицинских наук, профессор **Быкова Валентина Павловна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Гарашенко Татьяна Ильинична**
доктор медицинских наук, профессор **Карпищенко Сергей Анатольевич**
член-корр. РАМН,
доктор медицинских наук, профессор **Кактурский Лев Владимирович**

Ведущая организация: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «___»_____ 2012 г. в ___ часов
на заседании диссертационного Совета Д 208.059.01 при ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30/6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30/6

Автореферат разослан «___»_____ 2012 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор:

Яблонский С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В отечественной оториноларингологии сложилось и утвердилось широко распространенное представление о хроническом тонзиллите как общем инфекционно-аллергическом заболевании с местными проявлениями в виде стойкого хронического воспаления небных миндалин, протекающего как с обострениями, так и без таковых (В.Т. Пальчун, 2007; Ю.Х. Михайлов, И.В. Михайлов, 2011). Заболеваемость населения хроническим тонзиллитом составляет по разным оценкам от 22,1% до 40,1% (Э.А. Цветков, 2003). Болеют в основном лица молодого трудоспособного возраста. Это больные поликлинического уровня, которым проводится соответствующее консервативное лечение. В отечественной оториноларингологии при выборе метода лечения между консервативным и оперативным подходом критерием показаний к хирургическому лечению является состояние, которое укладывается в понятие «декомпенсированная» форма хронического тонзиллита. Так, при лечении паратонзиллярного абсцесса тонзиллэктомия и абсцесстонзиллэктомия продолжают оставаться операциями выбора (Б.С. Преображенский, 1970; В.Т. Пальчун и др., 1978; М.А. Господарь, 2006). Однако оперативный подход к лечению хронического тонзиллита, как показывает практика, не всегда оказывается рациональным выбором, так как последствия тонзиллэктомии не однозначны. Тонзиллэктомия не решает проблемы заболевания лимфаденоидного глоточного кольца, поскольку после операции наблюдается развитие гранулезного фарингита, рецидивируют ангины в области язычной миндалины. Тонзиллэктомия может осложниться кровотечением из области тонзиллярной ниши и является фактором риска развития ожирения у детей (Wijga A.H., Scholtens S., Wieringa M.H., 2000), астмы и астматического бронхита (Bland J.M., Peckham C.S., 1987), лимфомы Ходжкина (лимфогрануломатоза) (Westergaard T., 2009), повышает риск раз-

вития лимфолейкоза (Vineis P., 2003). Y. Yasui (2003), T.M. Brasky, M.R. Bonner (2009) обнаружили связь тонзиллэктомии с развитием рака молочной железы.

Хорошо известно, что небные миндалины являются органами очаговой инфекции, организуя воспаление (ангины), и миндалины же являются органами адаптивного иммунитета, организуя иммунный ответ и нарабатывая специфически реагирующие эффекторные клетки. Эта двойственность реагирования небных миндалин ставит отоларинголога перед непростым выбором: удалить ли миндалину как источник инфекции или лечить и сохранить как иммунокомпетентный орган.

Вопросы эффективного лечения больных хроническим тонзиллитом являются актуальными для решения не только медицинских, но и социально-экономических проблем. Частые рецидивы заболевания и тяжелое течение в отдельных случаях могут осложниться паратонзиллярным абсцессом, медиастинитом, сепсисом с летальным исходом и, по современным данным, отражают недостаточность адаптационных механизмов иммунной защиты в целом, проявляясь как на уровне врожденного, так и приобретенного иммунитета. Поэтому углубленное изучение этиопатогенеза данного заболевания в аспекте современного учения о врожденном и приобретенном иммунитете, выявление особенностей клинического течения и лабораторная оценка состояния обеих составляющих иммунитета в его клеточном и гуморальном звеньях на местном и системном уровнях являются актуальным подходом для решения вопроса об эффективном лечении больных хроническим тонзиллитом и их реабилитации.

За последние 20 лет получены многочисленные факты, указывающие на определенную роль герпесвирусов в этиопатогенезе хронического тонзиллита (R. Kobayashi, H. Takeuchi, M. Sasaki et al., 1998). Однако влияние вирусной персистенции на течение хронического тонзиллита остается пока за

рамками клинической оценки особенностей течения заболевания и развития его осложнений. Остается неясным также, с какой составляющей из двух ветвей иммунной системы взаимодействуют вирусы: структурами врожденного иммунитета или лимфоидными клетками адаптивного иммунного ответа. Приближение к решению этих вопросов на современном этапе невозможно без последовательного клинико-лабораторного и клинико-морфологического анализа клинического течения и оценки результатов консервативного и хирургического лечения разных клинических форм хронического тонзиллита. Поэтому выбор тактики лечения больных разными клиническими формами хронического тонзиллита, основанный на анализе клинико-лабораторных и иммуноморфологических сведений, включая высокотехнологические методы выявления в миндалинах герпесвирусной инфекции, представляется актуальным и соответствует запросам клиники и современному состоянию вопроса о роли вирусов в организме человека.

Цель исследования: на основании динамического клинического наблюдения, оценки микробиологического и вирусологического профилей небных миндалин, иммунного статуса пациентов при хроническом тонзиллите и иммуноморфологического исследования биопсийного и операционного материалов небных миндалин обосновать органосохраняющую тактику лечения больных разными формами хронического тонзиллита и уточнить показания к выполнению абсцесстонзиллэктомии.

Задачи исследования:

1. Провести микробиологическое (бактериологическое и вирусологическое) исследование небных миндалин у практически здоровых лиц и у больных разными формами хронического тонзиллита.
2. Определить показатели, характеризующие состояние местного и системного иммунитета у больных разными клиническими формами хрониче-

ского тонзиллита в сравнении с показателями группы практически здоровых лиц.

3. Провести морфологическое исследование небных миндалин при ангине, хроническом тонзиллите и паратонзиллите по биопсиям небных миндалин, а также на основании ретроспективного исследования оперативно удаленных небных миндалин.

4. Выявить особенности клинического течения паратонзиллита в зависимости от инфицированности небных миндалин вирусом Эпштейна–Барр и характера бактериальной флоры.

5. Разработать систему консервативного органосохраняющего и хирургического лечения разных форм хронического тонзиллита с учетом инфицированности больных вирусом Эпштейна–Барр и состояния местного иммунитета.

6. Уточнить показания к абсцесстонзиллэктомии.

Научная новизна исследования. Прослежены изменения микробиологического профиля в биоценозе небных миндалин при разных клинических формах хронического тонзиллита в сравнении с показателями группы практически здоровых лиц. Получены характеристики состояния местного и системного иммунитета у больных разными клиническими формами хронического тонзиллита в сравнении с показателями группы практически здоровых лиц. Уточнены морфологические изменения небных миндалин больных ангиной и разными формами хронического тонзиллита. Представлены иммуногистохимические характеристики функциональных компартментов небных миндалин. На основе хромогенной гибридизации *in situ* впервые доказано нахождение вируса Эпштейна–Барр не только в В-лимфоцитах фолликулов, но и в клетках люминарного и криптального эпителия, что указывает на особую роль эпителия миндалин как носителя, хранителя латентной инфекции, а также источника заражения и активации вируса. Впервые показано участие

вируса Эпштейна–Барр в развитии хронического тонзиллита и выявлены особенности клинического течения заболевания у ВЭБ-позитивных больных.

Иммуногистохимическими исследованиями небных миндалин показано, что независимо от клинической формы тонзиллита инициация воспаления и иммунного ответа происходит на фоне активации Толл-подобных рецепторов, которые были впервые обнаружены в криптальном и люминарном эпителии небных миндалин. Структуры адаптивного иммунитета включались последовательно, взаимодействуя со структурами врожденного иммунитета.

Впервые предложена система консервативного органосохраняющего лечения больных разными формами хронического тонзиллита с учетом инфицированности больных вирусом Эпштейна–Барр и состояния местного иммунитета. Данная система предусматривает включение в комплексное лечение внутривенных иммуноглобулинов (иммуновенина) с иммунозаместительной целью. Показано, что иммуновенин, благодаря высокому титру антител к вирусу Эпштейна–Барр и к другим герпесвирусам, оказывает анти-вирусное действие, а также корректирует местный иммунитет, восстанавливает местную продукцию секреторного иммуноглобулина А. Показано, что в комплексном лечении паратонзиллярных абсцессов более предпочтительны антибиотики, действующие на внутриклеточные микроорганизмы (в частности, таваник).

Практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют представление о роли небных миндалин в формировании местного иммунитета слизистых оболочек и доказывают роль вирусно-бактериальной ассоциации в этиопатогенезе хронического тонзиллита. Предложен критерий прогнозирования течения хронического тонзиллита по определению в слюне иммуноглобулина G и вируса Эпштейна–Барр. Обосновано и предложено комплексное лечение больных хроническим тонзиллитом, осложненным паратонзиллярным абсцессом, которое включает применение внутривенного

иммуноглобулина. Разработано анестезиологическое пособие, минимизирующее кровотечение во время тонзиллэктомии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хронический тонзиллит является полиэтиологическим заболеванием и развивается в результате нарушения нормального биоценоза на уровне слизистой оболочки ротоглотки в виде дисбиоза. Дисбиоз проявляется изменением микрофлоры миндалин в виде увеличения обсемененности микроорганизмами в патологическом количестве (более 10^4 КОЕ / тампон) и сменой нормальной флоры на условно-патогенную и патогенную.

2. В этиопатогенезе хронического тонзиллита важную роль играют герпесвирусы, особенно вирус Эпштейна–Барр. Клиническое течение и объективные признаки хронического тонзиллита, осложненного паратонзиллярным абсцессом, различаются в зависимости от инфицированности больного вирусом Эпштейна–Барр (HHV4).

3. При всех видах клинических проявлений – ангина, паратонзиллит и хронический тонзиллит вне обострения – на фоне признаков острого, подострого и хронического воспаления сохраняется активное иммунное реагирование небных миндалин по гуморальному или смешанному типу, что подтверждается динамикой иммунологических показателей и иммуноморфологическими данными. Иммунологическая активность небных миндалин имеет значение для формирования системного и местного иммунного ответа.

4. Лечение больных хроническим тонзиллитом, осложненным паратонзиллярным абсцессом, требует обязательного вскрытия паратонзиллярной клетчатки, адекватной антибиотикотерапии в сочетании с применением внутривенных иммуноглобулинов (иммуновенина) с иммунозаместительной целью. Использование иммуновенина в комплексной терапии способствует повышению ее эффективности и реализуется через местный иммунитет, обеспечивая активацию клеточного звена (увеличение количества CD4+ кле-

ток), повышение содержания SIgA, замещение недостаточного количества IgG с пополнением их спектра, снижение содержания IgE в слюне. Рецидивирующий паратонзиллярный абсцесс у ВЭБ-положительных больных с исходно низким содержанием IgG, которое не корректируется внутривенным введением иммуноглобулина и остается ниже 15 нмг/мл, является показанием для двусторонней тонзиллэктомии. Оптимальными условиями для проведения тонзиллэктомии являются интубационный наркоз с применением управляемой жидкими нитратами гипотонии.

Личный вклад автора. Автор лично обследовала 54 практически здоровых лиц, обследовала и провела лечение 594 пациентов с разными клиническими формами хронического тонзиллита, в том числе выполнила оперативные вмешательства 220 больным. Разработала и внедрила метод комплексного лечения больных хроническим тонзиллитом, осложненным паратонзиллярным абсцессом, предусматривающий внутривенное введение «Иммуноглобулина», и разработала минимизирующее кровопотерю анестезиологическое пособие для проведения абсцесстонзиллэктомии и тонзиллэктомии. Провела клинико-лабораторный и клинико-морфологический анализ течения разных форм хронического тонзиллита.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на VI конгрессе Российского общества ринологов (Санкт-Петербург, 2005); на заседаниях общества оториноларингологов Республики Башкортостан (2007, 2008); на Республиканской научно-практической конференции «Новые технологии в оториноларингологии» (Уфа, 2009), на II Уральской (региональной) научно-практической конференции, посвященной 40-летию кафедры ЛОР-болезней ТюмГМА «Современные технологии в оториноларингологии», (Тюмень, 2007); на конференции «Прикладная и фундаментальная наука российской оториноларингологии», посвященной 80-летию Санкт-Петербургского НИИ

уха, горла, носа и речи (2010); на XVIII съезде оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, в том числе 14 – в центральной печати, среди них 2 патента.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация изложена на 260 страницах, содержит 51 таблицу и 52 рисунка. Состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 463 источника (320 отечественных и 143 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические наблюдения и методы исследования. Работа выполнена на базе Уфимского филиала ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России».

В исследование были включены 176 больных острым тонзиллитом, 30 больных хроническим тонзиллитом (ХТ) в стадии ремиссии, 220 больных ХТ осложненным паратонзиллярным абсцессом, 68 больных ХТ, сопровождающимся обострением хронического гнойного риносинусита. 54 практически здоровых лиц (контрольная группа). Критерием включения больных в исследование явились возраст старше 15 лет, наличие типичной картины заболевания, отсутствие метатонзиллярных осложнений хронического тонзиллита. В соответствии с «Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» до начала проведения диагностических манипуляций и лечения все пациенты были ознакомлены и подписывали информационное добровольное согласие на медицинское вмешательство (табл. 1).

Таблица 1. Распределение наблюдаемых лиц по полу и возрасту в зависимости от форм заболеваний

Воз- раст	ПЗЛ (n=54)		Больные							
			ОТ(n=176)		ХГРС (n=68)		ХТ, (n=30)		ПТА (n=220)	
	Муж.	Жен.	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен.
15-19	8	5	7	22	11	8	2	7	51	31
20-29	25	16	15	38	15	10	5	5	29	25
30-39	0	0	12	29	9	4	3	5	26	23
40-49	0	0	8	14	3	7	2	1	9	5
50-59	0	0	14	17	1	0	0	0	11	7
60 и старше	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Всего абс	33	21	56	120	39	29	12	18	129	91
%	61	39	31,8	68,2	57,4	42,6	40	60	58,7	41,3

Клиническое обследование больных проводилось в условиях поликлинического и оториноларингологического отделений МУГКБ № 5 г. Уфы и включало изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, данных о полученном ранее лечении и сопутствующих заболеваниях, оценку общего и локального статуса.

До начала лечения и в течение курса терапии всем больным проводили обследование с применением лабораторных методов исследования (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, проведение исследования для выявления дифтерии, сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ). Для исключения сопутствующих заболеваний больные были консультированы терапевтом, по показаниям – анестезиологом-реаниматологом и другими специалистами.

Комплекс лабораторно-иммунологических исследований выполнен на базе лабораторий ГУЗ «Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова» (г. Уфа). Автор благодарен заведующей кафедрой оториноларингологии ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА РОССИИ д.м.н., профессору Арефьевой Нине Алексеевне и д.м.н., профессору Азнабаевой Лилие Фаритовне за

помощь и поддержку в работе над диссертацией.

Бактериологическое исследование включало посев содержимого лакун небных миндалин или полости абсцесса на селективные, дифференциально-диагностические питательные среды. Идентификацию микроорганизмов проводили на основе их морфологических, культуральных и биохимических особенностей с использованием тест-систем фирмы «Lachema» (Чехия); пластин биохимических, дифференцирующих энтеробактерии и стафилококки (Нижний Новгород). Количество основных представителей микрофлоры выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ/тампон). Антибактериальную резистентность определяли диско-диффузионным методом.

Биологическим материалом для проведения **ПЦР** служила ткань небных миндалин или слюна. Для амплификации участка ДНК искомым микроорганизмов использовались комплекты ПЦР-тест-системы АМплиСенс ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ: «АМплиСенс-200 Chlamydia trachomatis – 330/700» – для хламидии трахоматис, «АМплиСенс-200 CMV-500/800-ВКО» – для цитомегаловирусов, «АМплиСенс-200 HSV-430» – для вируса простого герпеса I и II типов и «АМплиСенс-200 EBV-290» – для вируса Эпштейна–Барр. Методом ПЦР в реальном времени обследовано 220 больных паратонзиллярным абсцессом и 54 практически здоровых лиц.

Для **оценки роли небных миндалин в местном иммунитете** использовали слюну и клетки, полученные из ткани небных миндалин. Количественное определение IgA, SIgA, IgG, IgM, IgE в смешанной слюне проводили методом иммуноферментного анализа (тест-системы «ИФА-БЕСТ-СТРИП», ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., п. Кольцово). Определение уровня альбумина в биологических жидкостях выполняли бромкрезоловым методом (тест-системы «Альбумин-Ново», ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл.,

п. Кольцово). Количество клеток в 1 мм^3 ткани небных миндалин и среди них процент жизнеспособных клеток подсчитывались в камере Горяева. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов по кластерам дифференцировки проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (ГНЦ Института иммунологии МЗ РФ). Показатели местного иммунитета сравнивались с показателями системного иммунитета, который оценивали в гуморальном звене по исследованию сыворотки крови методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Морфологические исследования (обзорная микроскопия при окраске гематоксилин-эозином и специальными методами, иммуногистохимия и хромогенная гибридизация *in situ*) выполнены в лаборатории патологической анатомии ЛОР органов ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России. Объектом исследования служила ткань небных миндалин, удаленных во время абсцесстонзиллэктомии, и биопсийный материал ткани небных миндалин, полученный от 52 больных. Операционный материал оценивали макроскопически, фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 6,8–7,0), обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм готовили на роторном микротоме фирмы Leica RM 2145, расправляли на стеклах, для иммуногистохимических исследований и хромогенной *in situ* гибридизации – на стеклах, покрытых поли-L-лизинном (Thermo Scientific). Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, альциановым синим, в ряде случаев проводили ШИК-реакцию.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось на серийных парафиновых срезах отобранных образцов (случайная выборка). Панель моно- и поликлональных антител включала основные дифференцировочные маркеры (CD3, CD5, CD19, CD20, CD68, CD79a), маркер пролиферации (Ki67),

антиапоптотический маркер (bcl-2), антитела к распознающим рецепторам врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, TLR9), ко-рецептору врожденного иммунитета (B7-1), панцитокератину (H.M. Weight, клон 34BE12), антитело к латентному мембранному протеину (LMP-1) вируса Эпштейна–Барр (EBV, клон CS1-4). Постановку реакций осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым моно- и поликлональным антителам. Для визуализации реакций применяли готовые тест-системы с универсальными вторичными антителами, меченными хромогеном: HRP-polymer Detection system, BioGenex (3,3¹-диаминобензидин), Histophine, Nichirei Corp. (3,3¹-диаминобензидин).

При проведении хромогенной гибридизации *in situ* депарафинизацию препаратов осуществляли по протоколу иммуногистохимических исследований. Выявление генома вируса проводили с помощью РНК-зонда ZytoFast EBV Probe (Zytovision), несущего дигоксигенин в качестве метки. Для визуализации реакций применяли готовую тест-систему с пероксидазой хрена и 3,3¹ – диаминобензидином (ZytoFast PLUS CISH implementation Kit HRP – DAB, Zytovision). На последнем этапе осуществляли фоновое окрашивание, используя раствор ядерного синего (Zytovision). Позитивные результаты хромогенной гибридизации *in situ* учитывали при наличии двух негативных и одного позитивного контролей: на специфичность реакции с контрольными зондами Zyto Fast РНК (-) и Zyto Fast РНК (+) (Zytovision), отсутствие активной эндогенной пероксидазы. Гистопрепараты оценивали и фотографировали на микроскопе Leica DM 5000B.

Результаты исследований и их обсуждение

Как показали клинические наблюдения, при всех формах хронического тонзиллита заболевание, имея общие черты, протекало индивидуально, что проявлялось разной степенью тяжести клинического течения и разной часто-

той обострений. Так, среди больных острым тонзиллитом 33,3% пациентов были с легкой степенью интоксикации, 46,7% – с интоксикацией средней тяжести и только 20% – с тяжелой степенью. При ХТ, осложненном паратонзиллярным абсцессом, течение заболевания при удовлетворительном состоянии наблюдалось у 79,3%, состояние средней тяжести – у 18,3%, и тяжелое течение – у 2,4% больных. Хронический тонзиллит протекал в безангинной форме или же с редкими повторными ангинами (1–2) раза в год – 70%, часто рецидивирующие формы составили 30%.

По данным бактериологического исследования, хронический тонзиллит оказался полиэтиологическим заболеванием, связанным с собственной микрофлорой, населяющей крипты небных миндалин. При микробиологическом обследовании практически здоровых лиц у 92% в лакунах небных миндалин определялась нормальная микрофлора со степенью обсемененности менее 10^3 КОЭ/тампон, в 8% – колонизация условно-патогенными микроорганизмами со степенью обсемененности менее 10^4 КОЭ/тампон. Патогенная флора не выявлялась. При остром тонзиллите колонизация условно-патогенными микроорганизмами достигала 28% со степенью обсемененности 10^3 КОЭ/тампон; патогенными – 58% со степенью обсемененности более 10^4 КОЭ/тампон. При ХТ условно-патогенная микрофлора выявлена у 60% со степенью обсемененности 10^3 КОЭ/тампон, патогенные микроорганизмы – у 20% со степенью обсемененности более 10^4 КОЭ/тампон. При осложненном ХТ (паратонзиллярном абсцессе) соотношение условно-патогенной и патогенной микрофлоры приближалось к характеристике острого тонзиллита, составляя 27% и 53% соответственно.

Ведущим этиологическим фактором при острых тонзиллитах в нашем исследовании был β -гемолитический стрептококк (58%), стафилококки были высеяны в 22,6% случаев. В выборке $n=176$ в 84,6% случаев микроорганизмы высевались в виде бактериально-бактериальных ассоциаций. Развитие хронического тонзиллита сопровождалось увеличением обсемененности микроорганизмами в патологическом количестве (более 10^4 КОЭ/тампон) в 20% случаев и сменой флоры на пиогенные кокки – *Str. pyogenes* и *Staph. aureus*. У больных ХТ, осложненным паратонзиллитом, обсемененность микроорганизмами в патологическом количестве в очаге воспаления составила 53%, присутствовали грам-положительные кокки (62%), грам-отрицательная флора (20%).

При исследовании биоптатов небных миндалин методом полимеразной цепной реакции, проводившимся как у больных ХТ, осложненным ПТА, так и у здоровых лиц, выявилась инфицированность герпесвирусами с лидирующим преобладанием вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). У практически здоровых лиц ВЭБ обнаружен в 37% . Среди них 33,3% обследованных явились носителями только ВЭБ, 3,7% имели ВЭБ в сочетании с вирусом простого герпеса. Из 220 больных паратонзиллитом герпесвирусы не были выявлены в 31,6% случаев. В 46,3% случаев обнаружен только ВЭБ, в 9,5% случаев – ВЭБ в комбинации с цитомегаловирусом и в 7,4% случаев – в комбинации с вирусом простого герпеса. Таким образом, вирус Эпштейна-Барр присутствовал в ткани небных миндалин больных паратонзиллитом в 63,2% случаев, против 37% в группе ПЗЛ ($\chi - 10,7$; $p = 0,002$) (табл.2)

Таблица 2. Выявляемость герпесвирусов в биопсийном материале небных миндалин

Выявляемость ДНК герпесвирусов		Исследуемые группы			
		Практически здоровые лица (n=54)		Больные паратонзиллитом (n=220)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Выявлена	ВЭБ	18	33,3	102	46,3
	ВПГ	0	0	5	2,1
	ВЭБ+ЦМВ	0	0	20	9,5
	ВЭБ+ВПГ	2	3,7	16	7,4
	ВПГ+ЦМВ	0	0	7	3,1
Не выявлена		34	63	70	31,6
Итого		54	100	220	100

Полученные данные вносят поправки в представления об этиологии тонзиллита как полиэтиологического заболевания. По сути дела, ХТ развивается в результате нарушения физиологического биоценоза. По-видимому, нельзя не согласиться с мнением Т.И. Гаращенко и В.Г. Володарской (2011), которые рассматривают этиологию данного заболевания в аспекте дисбиоза, возникновение которого может быть связано с различными факторами, в том числе с нерациональной антибиотикотерапией, изменяющей местную иммунологическую реактивность. Поэтому изучение иммунологической реактивности небных миндалин при разных клинических формах ХТ стало логическим дополнением бактериологических исследований (табл.3).

Таблица 3. Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов ткани небных миндалин

	ПЗЛ (n=54)	ХГРС (n=68)	ХТ (n=30)	ОТ (n=30)	ПТА ВЭБ- (n=30)	ПТА ВЭБ+ (n=91)
CD,3%	48,52±2,49	74,50±0,73	55,46±3,79	65,50±2,64	50,29±1,44	51,22±2,08
P/t		*** 10,01	1,53	*** 4,67	0,61	0,8
CD,4%	30,26±2,35	42,2±0,82	38,38±3,54	55,67±2,63	38,71±1,05	36,89±1,88
P/t		*** 4,8	1,91	*** 7,2	**3,28	0,01
CD8,%	17,74±1,55	27,25±1,02	23,00±3,04	32,33±4,53	18,85±1,04	22,11±1,98
P/t		*** 5,13	1,54	** 3,05	0,59	1,7
CD4/CD8	2,37±0,46	1,60±0,05	2,07±0,47	1,91±0,27	2,0±1,0	1,6±0,9
P/t		1,66	0,45	0,98	0,16	0,05
CD22,%	17,41±1,78	24,63±1,52	27,31±3,35	25,50±6,08	15,29±1,17	21,89±2,23
P/t		** 3,08	*2,6	1,28	0,99	1,5
CD16,%	13,22±1,33	14,59±1,52	14,23±1,87	24,50±5,15	12,29±1,03	14,78±1,89
P/t		0,68	0,44	* 2,12	0,55	0,6
HLA-DR,%	36,30±1,69	48,23±1,42	38,38±4,38	30,67±5,95	33,55±2,03	35,02±2,23
P/t		*** 5,4	0,44	1,37	0,8	0,3
CD25,%	33,26±2,73	21,08±1,54	17,62±2,68	24,50±5,79	17,0±1,93	23,9±2,55
P/t		** 3,89	*** 4,08	0,09	***4,86	*2,5
CD71,%	19,04±1,75	17,17±2,48	18,77±3,85	18,33±7,28	12,56±1,53	23,27±2,54
P/t		0,61	0,06	* 2,47	***3,24	1,3
CD95,%	32,41±2,32	46,65±1,6	21,69±3,39	20,67±4,14	20,0±2,79	29,95±2,68
P/t		*** 5,05	* 2,61	0,86	**3,0	0,6
Z	1,4±0,34	0,10 ±0,02	12,69±5,28	4,58 ± 3,23	1,76±0,46	6,63±1,9
P/t		**3,82	* 2,13	0,98	0,61	*2,7
Ж %	30,33±3,46		24,86 ±5,3	36,0±7,74	24,14±	33,59±2,37
P/t			0,87	0,67	1,3	0,7

Ж% – жизнеспособность,% * P< 0,05 ** P< 0,01 *** P< 0,001

Z - абсолютное число клеток в 1 мм³ ткани небных миндалин . 10⁹

При остром тонзиллите (ангине) выявлен активный иммунный ответ клеточного звена: увеличение лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+ на фоне уменьшения количества лимфоцитов CD71+, CD95+ и статистически недостоверное снижение гуморальных факторов защиты IgA, SIgA, IgG, IgM в слюне. Возможно, последнее связано с тем, что иммуноглобулины, синтезируемые клетками небных миндалин, концентрируются в очаге

воспаления, а слюна отражает совокупный гуморальный ответ всех миндалин лимфаденоидного глоточного кольца.

У больных хроническим тонзиллитом вне обострения отмечалась тенденция увеличения Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), В-лимфоцитов (CD22+), а также АПК (по увеличению экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR+) на фоне уменьшения экспрессии маркеров активации Т-клеток CD25+ и CD95+. Также было выявлено увеличение SIgA, IgA, IgG в слюне, что указывало на активацию местного гуморального иммунитета.

В связи с тем, что небные миндалины контролируют местный иммунитет слизистых оболочек верхних дыхательных путей, было изучено иммунное реагирование небных миндалин больных хроническим тонзиллитом при обострении хронического гнойного риносинусита. Иммунное реагирование небных миндалин характеризовалось активацией Т- и В-клеточного звена иммунной системы на фоне снижения лимфоцитов CD25+ и CD71+, которые могут влиять на пролиферативную активность, а также дисбалансом в гуморальном звене в виде увеличения продукции IgA и снижения IgG. По полученным показателям иммунологической реактивности небных миндалин при ангине и хроническом тонзиллите идея местного иммунодефицита на уровне механизмов адаптивного иммунитета миндалин не нашла весомого подтверждения. Небные миндалины продолжали функционировать как иммунный орган на уровне миндалин из группы здоровых лиц (табл.4).

Таблица 4. Показатели исследования факторов гуморальной защиты в слюне.

Показатели	ПЗЛ (n =54)	ХГРС (n =68)	ХТ (n =30)	ОТ (n =30)	ПТА ВЭБ- (n=30)	ПТА ВЭБ+ (n=91)
SIgA, мкг/л	452,49 ± 44,07	484,10 ± 231,17	534,19 ± 60,55	379,39 ± 48,97	505,53± 42,56	518,78± 35,42
t		0.13	1.09	1.1	0,8	1,1
IgA, мкг/л	72,31 ± 7,71	186,71 ± 5,03 ***	124,84 ± 18,23 *	69,32 ± 18,47	92,75± 8,77*	89,53± 8,43*
t		12.43	2.65	0.15	1,7	1,5
IgG, мкг/л	35,16 ± 5,71	20,92 ± 0,75**	43,71 ± 11,56	20,34 ± 5,44	31,96± 4,02	26,15± 3,72
t		2.47	0.66	1.88	0,4	1,3
IgM, мкг/л	3,79 ± 0,30	3,88 ± 0,78	3,27 ± 0,26	2,94 ± 0,61	3,61±0,2	3,47±0,2
t		0.1	1.31	1.25	0,4	0,8
ВПА, у.е.	1126,07 ± 146,00	1146, 50 ± 57,5	1029,15 ± 190,25	1197,33 ± 285,67	1457,01± 147,69	1562,11± 119,83*
t		0.13	0.4	0.22	1,5	2,3
Альбу мин, мкг/л	1,01 ± 0,21	1,56 ± 1,49	1,19 ± 0,47	0,56 ± 0,16	2,04±0,28 ***	2,14±0,30 ***
t		0.36	0.35	1.7	2,9	

* P< 0,05 ** P< 0,01 *** P< 0,001

Изучение иммунного реагирования ВЭБ-негативных и ВЭБ-позитивных больных ХТ, осложненным паратонзиллярным абсцессом, выявило ряд различий между этими группами больных и группой практически здоровых лиц. У ВЭБ-инфицированных лиц выявлены разнонаправленные отклонения в сторону изменения клеточного либо гуморального звена. Результаты исследований свидетельствовали о наличии у больных паратонзиллитом признаков дисбаланса в Т-клеточном звене. Изменения В-клеточного звена иммунной системы у больных паратонзиллитом по показателям периферической крови свидетельствовали о наличии незначительных различий в исследуемых группах, которые мало отличались друг от друга и от показа-

телей практически здоровых лиц и были статистически недостоверными. В группе ВЭБ-инфицированных было выявлено более выраженное снижение относительного содержания CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, имело место снижение количества В-лимфоцитов, повышение в крови уровня ЦИК на фоне отсутствия статистически значимых различий в содержании сывороточных иммуноглобулинов. Увеличение количества эозинофилов и IgE также было более выражено в группе ВЭБ-позитивных больных паратонзиллитом, но это превышение было статистически недостоверным. Различия по IgE по сравнению с группой практически здоровых лиц отличались статистической достоверностью.

У всех ВЭБ-негативных больных паратонзиллитом была выявлена активация Т-клеточного звена в виде повышения содержания CD4⁺ лимфоцитов в сравнении с практически здоровыми лицами ($p < 0,01$). Различия в субпопуляционном составе лимфоцитов небных миндалин больных паратонзиллитом в зависимости от инфицированности ВЭБ касались снижения содержания CD 95⁺ лимфоцитов ($p < 0,01$). В группе больных паратонзиллитом, инфицированных ВЭБ, имело место понижение содержания CD25⁺ лимфоцитов ($p < 0,05$), что указывало на снижение активационных механизмов Т-клеточного звена.

У ВЭБ-негативных больных паратонзиллитом имело место увеличение SIgA в слюне ($p < 0,05$). Другие классы иммуноглобулинов повышались незначительно. Инфицированность небных миндалин ВЭБ сопровождалось еще большим увеличением SIgA ($p < 0,05$) и, более того, снижением содержания IgG и IgM ($p < 0,05$) на фоне повышения неспецифических факторов воспаления – внеклеточной пероксидазной активности ($p < 0,05$) и альбумина ($p < 0,05$) – показателя проницаемости кровеносных сосудов. Таким образом, у ВЭБ-позитивных больных паратонзиллитом наблюдались отклонения в адаптационных механизмах местного иммунитета небных миндалин. Эти особенности

характеризовались дисбалансом в активации клеточных иммунных процессов в виде повышения представительства лимфоцитов Т-клеточного звена (CD4+) на фоне снижения активационных механизмов (CD25+). Одновременно отмечалось снижение содержания IgG и IgM в слюне.

При гистологическом исследовании биоптатов миндалин, полученных от больных с лакунарной ангиной, воспалительный процесс локализовался в лакунарной области миндалин с переходом на субэпителиальную лимфоидную ткань. На поверхности экссудата выявлялась обильная кокковая флора, образующая колонии. Экссудат носил фибринозно-гнойный характер.

Небные миндалины больных ХТ с частыми ангинами обнаруживали признаки хронического воспаления, сочетающегося с выраженным иммунным ответом по гуморальному типу и старыми поствоспалительными изменениями в виде склероза. При этом в шеечной части отдельных крипт обнаруживались признаки обострения воспалительного процесса разной степени выраженности – от умеренной инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами эпителия и субэпителиальной зоны до небольших наложений фибринозного экссудата.

Патоморфология хронического тонзиллита вне обострения отражала идущие процессы адаптивного иммунитета по гуморальному или смешанному типу, сочетающиеся с остаточными поствоспалительными изменениями. Выраженность последних определялась количеством ангин в анамнезе.

Микроскопия небных миндалин больных хроническим тонзиллитом, осложненным паратонзиллярным абсцессом, выявила наличие подострого воспалительного процесса (или обострение хронического), большую бактериальную «загрязненность», в том числе актиномицетами, следы перенесенного ранее экссудативного воспаления в виде рубцевания. Эти изменения сочетались с признаками идущего иммунного ответа по гуморальному типу в виде крупных вторичных фолликулов со светлыми реактивными центрами и

появлением новых первичных фолликулов, а также мелких и средних вторичных фолликулов.

Иммуногистохимическое исследование небных миндалин при разных формах хронического тонзиллита выявило наличие на эпителиальных клетках Toll-подобных рецепторов, в первую очередь на клетках крипталного и люминарного эпителия, составляющих пограничный защитный барьер. Кроме эпителиальных клеток, изучаемые TLR2, TLR4 и TLR9 были обнаружены на дендритных клетках герминативных центров вторичных фолликулов и эндотелии приносящих и отводящих мелких сосудов. Кроме того, выраженная экспрессия этих рецепторов обнаруживалась на сегментоядерных лейкоцитах.

Иммуногистохимическое исследование показало также, что, несмотря на идущий воспалительный процесс, при всех клинических формах ХТ, небная миндалина не перестает функционировать как иммунокомпетентный орган. На это указывало увеличение вторичных фолликулов в размерах и появление новых фолликулов. Гистохимически отмечалось увеличение экспрессии CD20+ В-лимфоцитов не только в пределах фолликулов, но и в пределах диффузной лимфоидной ткани, то есть Т-зависимой зоны, а также в зоне лимфоэпителиального симбиоза. Таким образом, по мере удлинения анамнеза хронического тонзиллита небные миндалины все больше и больше становились В-клеточным органом, что не исключало активного участия Т клеток. Последнее отражалось увеличением площади диффузной лимфоидной ткани, образованной в основном CD3+ Т-лимфоцитами (CD4+ и CD8+), что отражало клеточную составляющую иммунного ответа и позволяло говорить об иммунном ответе по смешанному типу. Последнее было характерно для миндалин ВЭБ-положительных больных с паратонзиллитом. Пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов подтверждала высокая экспрессия молекулы Ki67 – маркера пролиферации.

Поскольку использованный в настоящей работе метод ПЦР для выявления герпесвирусов в ткани небных миндалин у больных ХТ предполагает разрушение клеток и тканей для изоляции нуклеиновых кислот вирусов и перевода их в жидкую фазу, результаты реакции невозможно связать с конкретным гистологическим типом клетки, в которой персистирует вирус. Равным образом невозможно ответить, в клетках каких структур небных миндалин и в каком количестве находится вирус. Эти недостатки ПЦР «исправляет» метод хромогенной *in situ* гибридизации (CISH).

С учетом того, что у 150 больных в ткани небных миндалин методом ПЦР был выявлен вирус ВЭБ, мы провели исследование биоптатов и удаленных небных миндалин методом хромогенной *in situ* гибридизации в 10 случаях. Наличие вирусного генома герпесвируса 4 (ВЭБ) выявлено не только в В-лимфоцитах субэпителиальной локализации и лимфобластах герминативных центров, но и в клетках люминарного и криптального эпителия. Кроме того, в одном биоптате в малой слюнной железе иммуногистохимическим методом обнаружена экспрессия латентного мембранного антигена ВЭБ. Эти находки указывают не только на возможную этиопатогенетическую роль ВЭБ в развитии хронического тонзиллита, но ставят вопрос об особой роли эпителия как носителя, хранителя латентной инфекции, а также источника заражения и активации вируса.

По данным клинических наблюдений, течение хронического тонзиллита, осложненного паратонзиллярным абсцессом, имея общие черты, не являлось однотипным, а проявлялось своими особенностями в зависимости от инфицированности вирусом Эпштейна-Барр. Заболевание паратонзиллитом у ВЭБ-негативных больных чаще развивалось как безангинное, а у ВЭБ-позитивных являлось осложнением после перенесенной ангины или развивалось на фоне ангины. ВЭБ-позитивные больные имели более отягощенный анамнез, который отмечен у 71,3% больных против 60,0% у ВЭБ-

негативных. При этом частые ангины зафиксированы в 58% против 43,3%, рецидивы паратонзиллярного абсцесса – в 23% против 13,3% и сочетание ангины и паратонзиллярного абсцесса – в 47,3% против 33,3% соответственно.

Обострение сопутствующих заболеваний при паратонзиллите наблюдалось у 30,8% ВЭБ-положительных больных по сравнению с 19,8% заболевших в группе ВЭБ-негативных. При этом у ВЭБ-негативных больных преобладали воспалительные заболевания слизистых оболочек, а у ВЭБ-положительных – поражение сосудистой системы на уровне проницаемости, на что указывало повышение содержания альбумина в слюне у ВЭБ-положительных – $2,29 \pm 0,45$ против $1,15 \pm 0,41$ у ВЭБ-негативных ($p < 0,05$). Визуально миндалины у ВЭБ-положительных больных были увеличенные, сочные, рыхлые, легко повреждались, имели повышенную кровоточивость при оперативных вмешательствах, у ВЭБ-негативных больных – миндалины одинаковые с обеих сторон, чаще нормальных размеров или атрофичные. Приведенные фактические данные, несомненно, указывают на более тяжелое течение заболевания при инфицированности вирусом Эпштейна-Барр (табл. 5).

Таблица 5. Особенности клинического течения паратонзиллита в зависимости от инфицированности небных миндалин ВЭБ.

Клинические признаки	Больные паратонзиллитом	
	ВЭБ-негативные больные	ВЭБ-позитивные больные
Начало заболевания	Острое, с проявлениями паратонзиллита с первых дней заболевания	Заболевание после перенесенной ангины на 3–4 день или в разгар ангины
Температурная реакция	38 ⁰ –39 ⁰ в первые дни и снижается до нормальных цифр на следующие сутки после вскрытия и дренирования абсцесса	38 ⁰ –39 ⁰ в первые дни и держится длительный субфебрилитет, несмотря на хорошее дренирование полости абсцесса
Боль в горле	Присутствует	Присутствует
Тризм	Выражен	Выражен
Состояние НМ до лечения: размер	НМ со стороны поражения не отличается от миндалины с другой стороны, плотная, иногда атрофичная	НМ со стороны поражения более увеличена, чем с другой стороны, рыхлая, «сочная».
Содержимое абсцесса	Обильное, гнойное, но быстро дренируется и к 3 суткам обычно нет отделяемого	Обильное, грязно-сукровичное отделяемое при вскрытии, полость абсцесса длительно сокращается, отделяемое скудное до 5–6 суток
Лимфатические узлы	1 увеличенный болезненный лимфатический узел у угла нижней челюсти	Увеличенный болезненный лимфатический узел у угла нижней челюсти и увеличенные лимфатические узлы по ходу кивательной мышцы
Состояние после вскрытия абсцесса:		
улучшение самочувствия; исчезновение тризма; отсутствие боли в горле; снятие воспаления НМ	через 2–3 часа на вторые сутки 4 день к 8 дню	на 3–4 день на 3–4 сутки 3–6 день 9 – 10 день
Рецидивы заболевания	Через 5–6 месяцев	В течение 1 месяца

Комплексное лечение хронического тонзиллита, осложненного паратонзиллярным абсцессом, проводилось с учетом полученных результатов лабораторного и иммуноморфологического исследования. Оно включало обязательное вскрытие паратонзиллярной клетчатки с целью опорожнения очага инфекции и создания доступа кислорода к тканям для предупреждения возможной анаэробной инфекции. Из антибактериальных препаратов был выбран цефазолин (по чувствительности к нему флоры) и левофлоксацин (таваник), который способен проникать внутриклеточно. Назначение антибиотиков дополнялось стандартным набором симптоматической терапии. Помимо вышеперечисленных лечебных мероприятий на 2-ой день госпитализации назначали однократное введение препарата «Иммуновенин» производства ГУП «Иммунопрепарат», в дозе 25,0 (при массе тела до 80 кг) или 50,0 (при массе тела более 80 кг) мл внутривенно, капельно, со скоростью 10–20 капель в минуту.

Для объективной оценки методов лечения и выявления преимуществ комплексного метода с применением «Иммуновенина» все больные паратонзиллитом были распределены на сопоставимые по качественным и количественным параметрам группы. При этом ВЭБ-позитивные больные (91 человек) в зависимости от назначенного лечения были разделены на 3 группы: 1 группа – 31 больной, получили традиционное лечение с применением антибиотика цефазолин; 2 группа – 30 больных, получили цефазолин, дополненный внутривенным введением иммуновенина; 3 группа – 30 больных, получили иммуновенин в комплексе с таваником.

ВЭБ-негативные пациенты (30 больных, составили группу сравнения) получали традиционное лечение цефазолином. После традиционного лечения в группе ВЭБ-негативных больных наблюдали статистически значимые изменения показателей в сторону увеличения количества CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, CD95+лимфоцитов, уменьшения IgM, увеличения IgE, кото-

рые после лечения не достигали, однако, показателей практически здоровых лиц (рис.1).

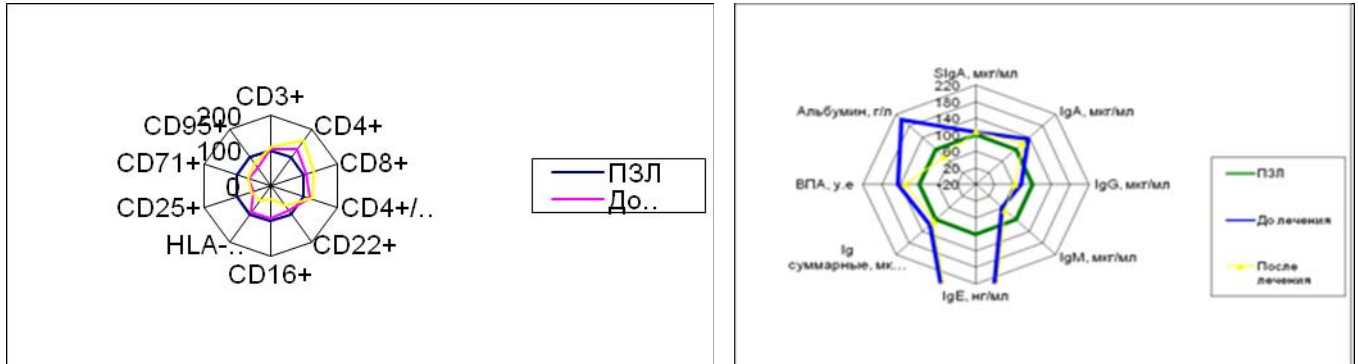


Рис. 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов и показатели гуморального иммунитета ткани небных миндалин у практически здоровых лиц и ВЭБ-негативных больных паратонзиллярным абсцессом при традиционной терапии.

В группе ВЭБ-позитивных больных после традиционного лечения, несмотря на клиническое выздоровление, при статистически достоверном увеличении количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов происходило снижение количества CD22+, CD 25+, CD71+. Увеличивалось содержание в слюне SIgA, IgG, IgM, IgE и уменьшалось содержание IgA (рис.2).

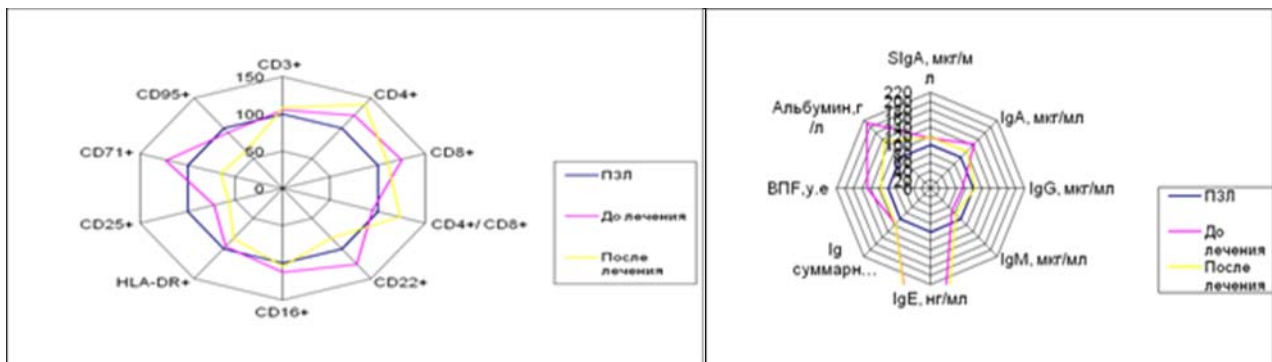


Рис. 2. Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов и гуморального иммунитета ткани небных миндалин у практически здоровых лиц и ВЭБ-позитивных больных паратонзиллярным абсцессом при традиционной терапии (1 группа).

В группе ВЭБ-позитивных больных, которые получили комплексное лечение цефазолином с добавлением иммуновенина, после лечения увеличивалось количество CD4+, CD8+ лимфоцитов, нормализовалось количество CD22+, CD71+, статистически достоверно снижалось количество CD25+ лимфоцитов, уменьшалось количество SIgA, IgA, увеличивалось количество IgG, нормализовалось содержание IgE (рис.3).

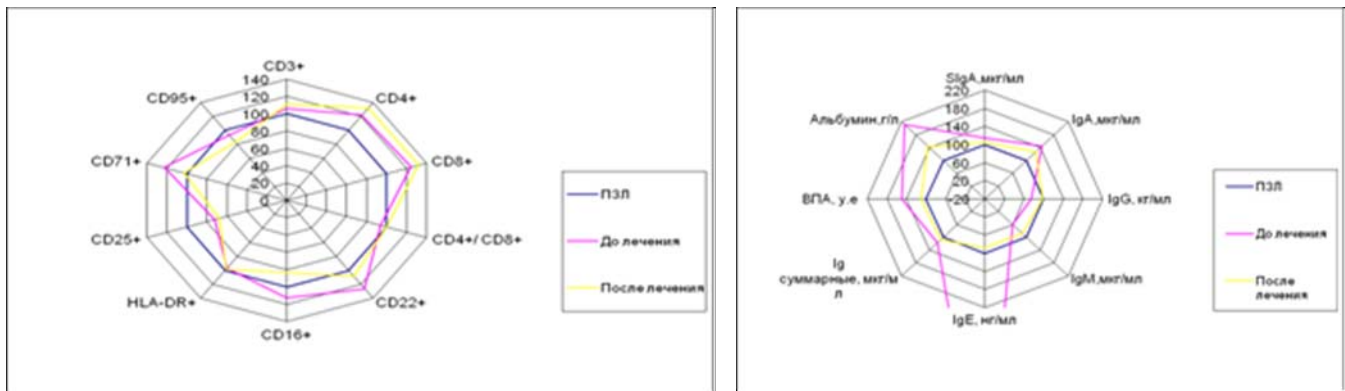


Рис. 3. Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов и гуморального иммунитета ткани небных миндалин у практически здоровых лиц и ВЭБ-позитивных больных паратонзиллярным абсцессом при терапии цефазолин + иммуновенин (2 группа).

В группе ВЭБ-позитивных больных при комплексном лечении с тава-ником и иммуновенином после лечения увеличивалось количество CD4+, CD8+, CD22+ нормализовалось количество CD71+, статистически достоверно снижалось количество CD25+ лимфоцитов. Происходило снижение количества IgE, увеличение количества IgM, IgG, уменьшалось количество SIgA, IgA (рис.4).



Рис. 4. Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов и гуморального иммунитета ткани небных миндалин у практически здоровых лиц и ВЭБ-позитивных больных паратонзиллярным абсцессом при терапии таваник + иммуновенин (3 группа).

Таким образом, при анализе иммунологических показателей сопоставляемых групп больных хроническим тонзиллитом, осложненным паратонзиллярным абсцессом, статистически достоверных различий, которые можно было бы связать с применением иммуновенина, не было выявлено. Однако при рассмотрении динамики показателей в ходе лечения больных с исходно низкими значениями IgG в иммунограмме установлено статистически достоверное снижение содержания IgE в слюне больных, получавших иммуновенин, с $2,33 \pm 0,87$ до $0,30 \pm 0,11$ и $0,82 \pm 0,87$ нг/мл ($P < 0,05$), 3 и 4 группы, соответственно. Исходно низкие значения SIgA (40% больных) после комплексного лечения с добавлением иммуновенина (3 и 4 группы) увеличились практически в 2 раза – с $239,78 \pm 51,20$ до $494,33 \pm 73,37$ мкг/мл ($P < 0,01$). Исходно высокие значения SIgA (60% больных) снизились с $716,73 \pm 52,08$ до $489,34 \pm 103,150$ мкг/мл ($P > 0,05$, $t = 1,97$), приблизившись к нормальному уровню. Низкие значения IgA (40% больных) увеличились с $38,57 \pm 6,53$ до $78,24 \pm 15,50$ мкг/мл ($P < 0,05$), а высокие снизились с $124,46 \pm 11,44$ до $95,79 \pm 10,63$ мкг/мл ($P > 0,05$, $t = 1,84$). Низкие уровни IgG (65% случаев) заметно возросли – с $7,81 \pm 1,56$ до $40,29 \pm 15,2$ мкг/мл ($P < 0,05$), тогда как высокие снизились – с $51,95 \pm 10,7$ до $25,86 \pm 8,1$ мкг/мл ($P > 0,05$, $t = 1,93$). Таким образом, добавление в терапевтический комплекс иммуновенина приводило к повышению исходно низких показателей и снижению исходно высоких зна-

чений с приближением их к значениям группы практически здоровых лиц. Исходные показатели, приближенные к нормальным значениям, под влиянием иммуновенина не менялись. Подобные результаты статистического анализа, основанного на данных клинической иммунологии, указывают на иммуномодулирующее действие иммуновенина.

В процессе обследования и лечения выделилась группа из 17 ВЭБ-положительных больных ПТА (8%) с исходно низким содержанием IgG в слюне. Всем больным внутривенно вводился иммуновенин. Однако в процессе лечения значение IgG в слюне оставалось ниже 15 мкг/мл. У всех этих больных на протяжении последующих 1–3 месяцев возник рецидив заболевания. Им была проведена операция – односторонняя абсцесстонзиллэктомия со стороны поражения. 10 больным (из 17) в течение последующих 2-х лет из-за рецидивов паратонзиллита с другой стороны потребовалось провести контрлатеральную абсцесстонзиллэктомию.

Исходя из этого опыта, практически приемлемым критерием оценки эффективности препарата внутривенного иммуноглобулина (иммуновенина), в комплексном лечении осложненного паратонзиллярным абсцессом хронического тонзиллита можно считать уровень IgG в слюне после лечения. Уровень IgG в слюне выше 35 нг/мл можно считать достаточным, а при уровне менее 15 нг/мл высока вероятность рецидивов и более тяжелого течения заболевания. В таких случаях необходимо выполнить абсцесстонзиллэктомию.

Разработанный и внедренный совместно с Р.И. Сабуровым (2006) метод современной общей анестезии с использованием нейрелептаналгезии на фоне управляемой гипотонии жидкими нитратами позволил создать оптимальные условия для выполнения абсцесстонзиллэктомии, обеспечивая для больного минимальный риск анестезии. В то же время этот метод позволил значительно снизить операционную кровоточивость тканей и вместе с тем максимально уменьшить осложнения, связанные со снижением системного арте-

риального давления и редукции мозгового кровотока. Метод управляемой гипотонии дает возможность своевременно проводить профилактику интраоперационных и послеоперационных осложнений при оториноларингологических операциях, в частности при абсцессотонзиллэктомии.

Длительность госпитализации пациентов ВЭБ-негативной группы составила $8,9 \pm 0,12$ суток, ВЭБ-позитивных 1 группы – $9,37 \pm 0,09$; 2 группы – $7,0 \pm 0,11$; 3 группы – $6,37 \pm 0,14$ суток, что статистически значимо подтверждало преимущество лечения таваником в комплексе с иммуновенином в сравнении с длительностью лечения ВЭБ-негативных больных при традиционной терапии ($p < 0,001$) (рис. 5).

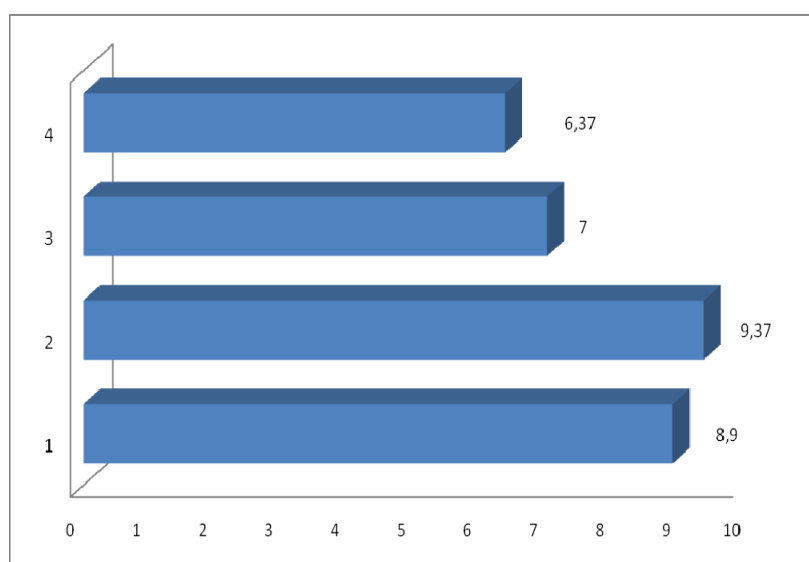


Рис. 5. Длительность пребывания больных на госпитальном лечении в зависимости от группы лечения:

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. ВЭБ-негативная | 2. 1 группа ВЭБ-позитивная |
| 3. 2 группа ВЭБ-позитивная | 4. 3 группа ВЭБ-позитивная |

Оценка результатов лечения проводилась в течение первого месяца после лечения. Ближайшие результаты рассматривались как отличные при отсутствии жалоб, нормализации фарингоскопической картины, уменьшении

регионарных лимфатических узлов. Хорошие клинические результаты: сохранение некоторых жалоб (дискомфорт в горле, слабость) и легкая гиперемия слизистой ротоглотки. Удовлетворительные результаты лечения: сохранение некоторых жалоб (дискомфорт в горле, слабость) и легкая гиперемия слизистой ротоглотки, рецидивы ангин и абсцессов в течение короткого времени (до 1 месяца) (рис.6).

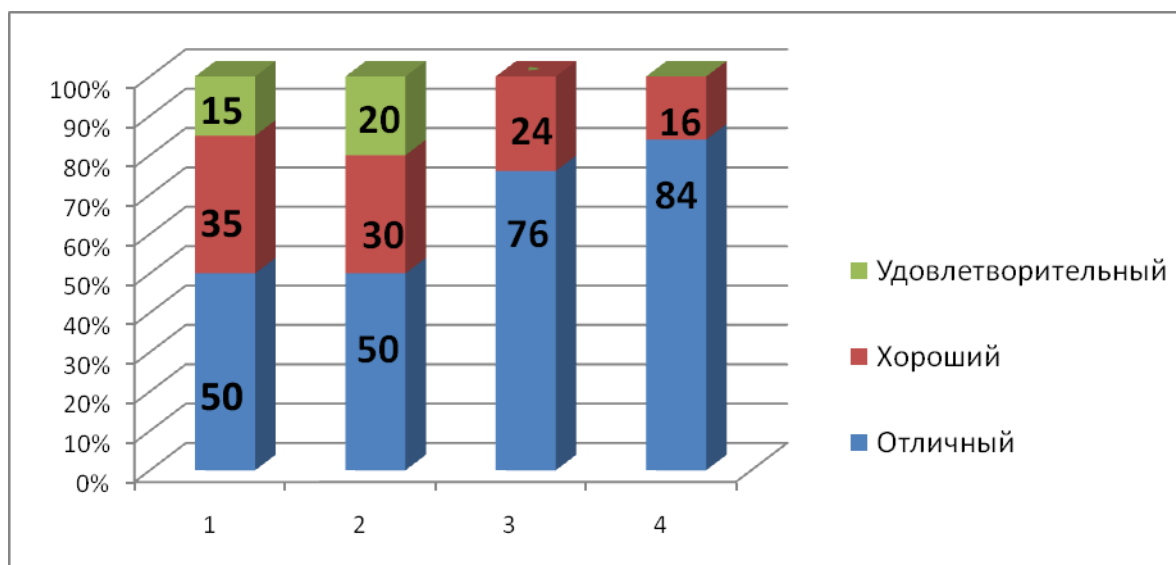


Рис. 6. Результаты лечения больных хроническим тонзиллитом, осложненным паратонзиллярным абсцессом: 1 – контр группа ВЭБ-негативных больных получивших цефазолин; 2 – первая группа ВЭБ-позитивных больных получивших цефазолин; 3 – вторая группа ВЭБ-позитивных больных получивших цефазолин и иммуновенин; 4 – третья группа ВЭБ-позитивных больных получивших таваник и иммуновенин.

Отдаленные результаты оценивались по количеству рецидивов паратонзиллярных абсцессов в течение трех лет (табл. 6).

Таблица 6. Количество рецидивов паратонзиллярного абсцесса в разных группах лечения.

Рецидивы заболевания, %	Исследуемые группы по видам лечения			
	ВЭБ-негативные больные	ВЭБ-позитивные больные		
	Цефазолин (n=30)	Цефазолин (n=31)	Цефазолин + иммуновенин (n=30)	Таваник + иммуновенин (n=30)
Рецидивы заболевания в течение 1 года	16	23	6,6	3,3
Рецидивы заболевания в течение 3 лет	36,6	51,6	13,2	9,9

Как следует из таблицы, наилучшие результаты были получены при комплексном лечении с применением внутривенного введения иммуноглобулина (иммуновенина) с имунозаместительной целью и антибиотика фторхинолонового ряда левофлоксацина (таваника).

Подводя итоги проведенного исследования, считаем целесообразным еще раз остановиться на основных результатах, которые составляют новизну данной работы и которые создают фактологическую базу для пересмотра некоторых утвердившихся в оториноларингологии незыблемых взглядов на этиопатогенез хронического тонзиллита и тактику лечения паратонзиллярных осложнений.

Прежде всего, это полученные нами данные бактериологического обследования больных хроническим тонзиллитом, которые дают основание рассматривать его как полиэтиологическое заболевание, связанное с нарушением симбионтных отношений собственной микрофлоры, вегетирующей в

криптах небных миндалин, с организмом хозяина. Другими словами, этиология хронического тонзиллита своими корнями уходит в дисбиоз, то есть нарушение естественного биоценоза, которое может быть вызвано как внутренними, так и внешними факторами, в первую очередь нерациональным использованием антибиотиков, предшествующей острой вирусной инфекцией или хронической вирусной инфекцией.

Реальность «вмешательства» вирусной инфекции в этиопатогенез хронического тонзиллита убедительно показана нами на примере герпесвирусной инфекции с участием HHV4, известного как вирус Эпштейна-Барр. Инфицированность больных ХТ данным вирусом в высоком проценте случаев, выявленная методом полимеразной цепной реакции, позволила провести клиническую оценку заболевания в зависимости от герпесвирусной инфекции. Проведенный нами клинический анализ выявил целый ряд различий в течении заболевания между ВЭБ-положительными и ВЭБ-отрицательными пациентами по тяжести, продолжительности и выраженности симптоматики, а также по результатам лечения, что служит веским доказательством участия данного вируса в развитии и течении заболевания и его осложнения в форме паратонзиллита. Однако прямым подтверждением участия ВЭБ в развитии хронического тонзиллита стало выявление вирусного генома в лимфоидных и эпителиальных клетках самих небных миндалин методом хромогенной гибридизации *in situ*, выполненное с использованием РНК-зондов, то есть по наличию РНК-транскриптов, что указывает на активное состояние вируса, его готовность к репликации или на начало репликации.

Установление факта участия ВЭБ в патогенезе хронического тонзиллита и развитии паратонзиллита послужило основанием для разработки комплексного метода лечения с использованием готовых антител к данному вирусу в составе препарата группы ВИИГ «Иммуновенина». По сути дела, применение данного препарата в терапии «декомпенсированного» тонзилли-

та в известной мере означает приближение к таргетной терапии вирус-опосредованного декомпенсированного тонзиллита.

Вторым важным итогом выполненного исследования стало получение фактических доказательств и обоснование правомерности органосохраняющего подхода к лечению хронического тонзиллита при всех его клинических формах, включая осложненные паратонзиллитом. Органосохраняющее направление в лечении хронического тонзиллита опирается на знание физиологических функций небных миндалин, которые играют важную роль в иммунологической защите организма на уровне местного иммунитета и которые необходимы для полноценного иммунного реагирования организма в целом. Существующая практика хирургического лечения хронического тонзиллита в форме удаления больного органа не решает проблемы тонзиллярной болезни и поэтому не является конструктивной.

Данные клинической иммунологии и иммуноморфологии, полученные при оценке разных клинических форм хронического тонзиллита, которые представлены в настоящей диссертации, не подтверждают наличия иммунодефицита в системе адаптивного иммунитета, связанного с состоянием миндалин. Напротив, они показывают сохранность иммунологических функций небных миндалин при наличии некоторых разнонаправленных отклонений транзиторного характера, которые восстанавливаются после адекватного терапевтического лечения. Морфологическое исследование показало, что наряду с поствоспалительным склерозом и утратой определенной части паренхимы миндалины лимфоидная ткань восстанавливается, образуя новые криптолимфоны, а функциональные характеристики составляющих их лимфоцитов по данным иммуногистохимического фенотипирования указывают на усиление их эффекторных функций, что подтверждается увеличением представительства В-клеточной популяции (рис. 7).

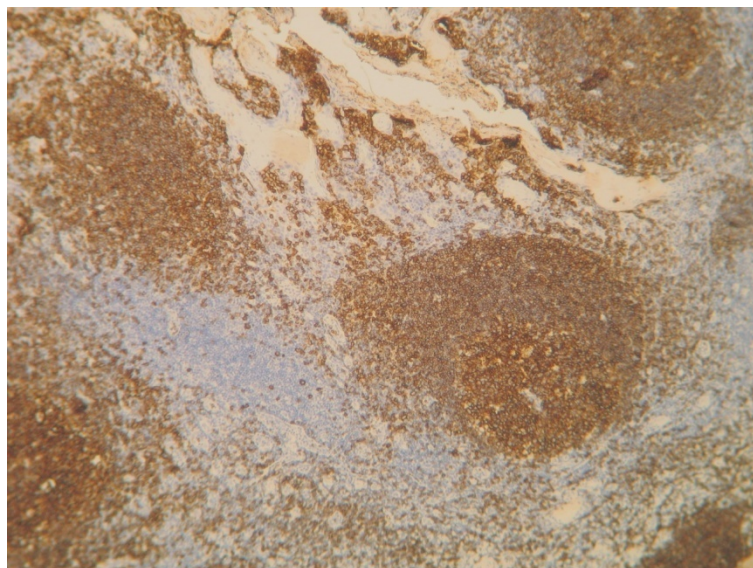


Рис. 7.— Выраженная экспрессия молекул CD20 В-клетками в области вторичных фолликулов, диффузной лимфоидной ткани и ЛЭС. ИГХ ДАБ, гематоксилин, увел. x100

По результатам иммуногистохимического исследования, в клетках миндалин выявлена выраженная экспрессия Toll-подобных рецепторов (рис. 8).

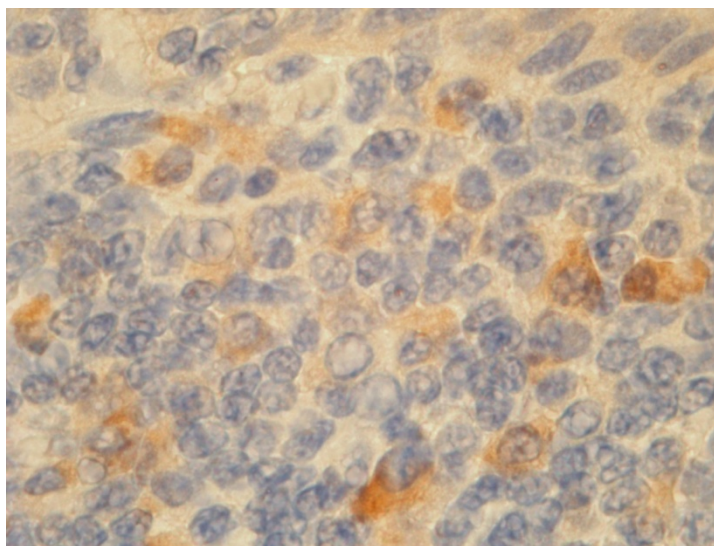


Рис. 8. Экспрессия TLR9 субэпителиальными мононуклеарами и базальными эпителиальными клетками. ИГХ ДАБ, гематоксилин, увел. x1000 (иммерсия).

Нельзя исключить, что причины хронизации воспаления, то есть перехода острого тонзиллита в хронический и предпосылки для рецидивирования

воспалительных процессов связаны с отклонениями в системе врожденного иммунитета, то есть являются конституционально заложенными.

Органосохраняющее направление не отменяет тонзиллэктомии как жизненно необходимого вмешательства при определенных условиях. Более того, нами разработано и предложено оптимальное анестезиологическое пособие, минимизирующее послеоперационную кровопотерю. Эта разработка свидетельствует об ответственном и взвешенном отношении автора данной диссертационной работы к хирургическому лечению хронического тонзиллита при наличии паратонзиллярных осложнений.

Как известно, диагноз «декомпенсированный тонзиллит» положен в основу принятого стандарта для радикального хирургического вмешательства в форме двусторонней тонзиллэктомии. Однако, как показало данное исследование, адекватное лечение антибиотиком фторхинолонового ряда в сочетании с внутривенным назначением «Иммуновенина» и обязательным вскрытием паратонзиллярного абсцесса позволяет в большом числе случаев избежать тонзиллэктомии, сохранить иммунокомпетентный орган и перевести его в состояние компенсированного безрецидивного течения хронического тонзиллита (по крайней мере, в ближайшие три года, как прослежено в данном исследовании). Что касается тонзиллэктомии как необходимого лечебного звена при метатонзиллярных заболеваниях (IgA-зависимая нефропатия, ревматические заболевания, пальмаро-плантарный пустулез), то этот вопрос в пределах данной диссертационной работы не входил в задачу исследования, поскольку указанная группа аутоиммунных заболеваний составляет прерогативу клиники внутренних болезней, где лечатся эти больные. По современным данным, патогенетическую основу данной формы аутоиммунной патологии составляет нарушение механизмов центральной или периферической иммунологической толерантности. Какую конкретную роль играют здесь небные миндалины в плане преодоления периферической толерантно-

сти к собственным антигенам, еще предстоит выяснять в будущих клинико-лабораторных исследованиях с использованием высокотехнологичных методов фундаментальной науки. На современном этапе эта связь между аутоиммунными заболеваниями и хроническим тонзиллитом пока показана только клиническими наблюдениями. Это очень сложная проблема, заслуживающая отдельного исследования. В нашем исследовании реферируемый контингент больных составили пациенты поликлинического наблюдения, попадающие в ЛОР стационар для хирургического лечения по поводу паратонзиллита, то есть воспалительных, а не аутоиммунных осложнений хронического тонзиллита.

С нашей точки зрения, сформировавшейся на основе многолетнего клинического наблюдения и анализа клинико-лабораторных, морфологических данных и результатов лечения различных форм хронического тонзиллита, тонзиллэктомия в принципе не должна рассматриваться как профилактика паратонзиллита. Истинной профилактикой паратонзиллярных осложнений хронического тонзиллита должно служить своевременное и адекватное консервативное лечение ангины и «компенсированных» форм хронического тонзиллита на основе улучшения лабораторной диагностики, в том числе выявления герпесвирусных инфекций при персонифицированном подходе к лечению на уровне поликлинического звена. Это повышает роль оториноларингологии как лечебно-профилактической дисциплины при оказании медицинской помощи населению на поликлиническом догоспитальном этапе.

Выводы

1. Хронический тонзиллит при всех формах заболевания имеет общие клинические признаки, но протекает индивидуально с разной степенью тяжести и разной частотой обострений. Так, больные с ангиной распределились следующим образом: с легкой степенью тяжести – 33,3% , со средней – 46,7% , с тяжелой – 20%. При хроническом тонзиллите, осложненном паратонзиллярным абсцессом, удовлетворительное состояние больных наблюдалось у 79,3%, средней тяжести – у 18,3%, и тяжелое течение – у 2,4%.

2. Хронический тонзиллит является полиэтиологическим заболеванием и развивается в результате нарушения нормального биоценоза на уровне слизистой оболочки ротоглотки в виде дисбиоза. Дисбиоз проявляется изменением микрофлоры миндалин в виде увеличения обсемененности микроорганизмами в патологическом количестве (более 10^4 КОЕ/тампон) и сменной нормальной флоры на условно патогенную и патогенную.

3. В этиопатогенезе хронического тонзиллита важную роль играют герпесвирусы, особенно вирус Эпштейна-Барр, который определялся в 37% случаев у практически здоровых лиц и в 63,2% случаев у больных паратонзиллярным абсцессом.

4. По данным иммунограмм при всех формах хронического тонзиллита сохраняются иммунологические функции миндалин при разнонаправленных колебаниях показателей. При ангине определяются активный иммунный ответ Т-клеточного звена (\uparrow CD3+, CD4+, CD8+), тенденция недостаточности антительной защиты по IgG. При хроническом тонзиллите вне обострения происходят активация В-клеточного звена (\uparrow CD22+) на фоне нарушения процессов активации (\downarrow CD25+, CD95+), повышение содержания IgA. При хроническом тонзиллите, осложненном паратонзиллярным абсцессом, определяется активация Т-клеточного звена (\uparrow CD4+) при снижении в слюне IgG и IgM.

5. Морфологические и иммуногистохимические изменения небных миндалин при хроническом тонзиллите отражают сочетание воспалительных и иммунных процессов и протекают на уровне криптального эпителия, подлежащих лимфатических фолликулов и парафолликулярной диффузной лимфоидной ткани. Инициация воспаления происходит на уровне эпителия, что подтверждается экспрессией TLR2, TLR4 и TLR9. При всех видах клинических проявлений (острый тонзиллит, паратонзиллит и хронический тонзиллит вне обострения) на фоне признаков острого, подострого и хронического воспаления сохраняется активное иммунное реагирование небных миндалин по гуморальному типу (в ряде случаев по смешанному типу), что доказывает формирование иммунного ответа непосредственно клетками небных миндалин.

6. Клиническое течение и объективные признаки хронического тонзиллита, осложненного паратонзиллярным абсцессом, различаются в зависимости от инфицированности больного вирусом Эпштейна-Барр по течению, тяжести заболевания, выраженности и продолжительности температурной реакции, состоянию регионарных лимфатических узлов, размерам миндалин и содержанию абсцесса, срокам выздоровления и наступлению рецидивов.

7. Иммунное реагирование небных миндалин ВЭБ-положительных больных отличается более выраженным снижением количества CD25⁺ и IgG, чем у ВЭБ-негативных больных.

8. Лечение больных с паратонзиллярным абсцессом требует обязательного вскрытия паратонзиллярной клетчатки, адекватной антибиотикотерапии в сочетании с назначением внутривенных иммуноглобулинов (иммуновенина) с иммунозаместительной целью.

9. Внутривенное введение иммуновенина способствует активизации Т-клеточного звена иммунитета и, как следствие, – активизации гуморального

звена, что проявляется значительным повышением уровня SIgA и IgG в слюне.

10. Наиболее эффективным лечением ПТА у ВЭБ инфицированных больных является назначение иммуновенина в комплексе с таваником. Рецидивы заболевания, прослеженные в течение 3-х лет, в данной группе отмечены в 9,9% (в 13,2% – при лечении иммуновенином и цефазолином), по сравнению с 51,6% рецидивов при традиционном лечении.

11. Рецидивирующий паратонзиллярный абсцесс у ВЭБ позитивных больных с исходно низким содержанием IgG, которое не корректируется внутривенным введением иммуновенина и остается ниже 15 нмг/л, является показанием для двусторонней тонзиллэктомии.

Практические рекомендации

1. Целесообразно включение в стандарт обследования больных с хроническим тонзиллитом исследования слюны на содержание IgG и вируса ВЭБ.

2. Больные хроническим тонзиллитом должны наблюдаться иммунологами для своевременного назначения иммунокоррекции.

3. С целью иммунозаместительной терапии у больных с паратонзиллярным абсцессом рекомендуется включение в комплексное лечение препарата внутривенного иммуноглобулина – иммуновенина, который вводится однократно в дозе 25 мл внутривенно капельно после вскрытия абсцесса.

4. При тяжелом течении хронического тонзиллита, осложненного паратонзиллярным абсцессом, препаратами выбора можно считать антибиотики фторхинолонового ряда.

5. При тяжелом течении хронического тонзиллита, осложненного паратонзиллярным абсцессом, с инфицированностью организма вирусом Эпштейна-Барр и уровнем иммуноглобулина G в слюне менее 15 нмг/мл, после

введения внутривенных иммуноглобулинов рекомендовано производить двустороннюю тонзиллэктомию.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Арефьева Н.А., Медведев Р.М., Фазлыева Р.М., Вагапова Ш.В., Шарипов Р.А., Хафизова Ф.А., Машко П.Н. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии. – Уфа: БГМУ, 1997. – 120 с.
2. Хафизова Ф.А. Иммунитет небных миндалин при паратонзиллите // Клиническая аллергология и иммунология. Иммунодиагностика и иммунореабилитация. – Минск; Витебск, 1998. – С. 258–260.
3. Хафизова Ф.А., Фазлынурова Д.М., Цыглин А.А. Обоснование показаний к абсцесстонзиллэктомии // Взаимосвязанные заболевания челюстно-лицевой области и смежные специальности: сборник научных работ. – Уфа, 2000. – С. 57–59.
4. Арефьева Н.А., Цыглин А.А., Хафизова Ф.А. Профилактика осложнений хирургического лечения хронического тонзиллита и паратонзиллита // Неотложные состояния в челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции челюстно-лицевых хирургов и оториноларингологов. – Уфа, 2001. – С. 67–70.
5. Арефьева Н.А., Абдурашитов Р.Ш., Сабуров Р.И., Хафизова Ф.А. Обезболивание в оториноларингологии: методические рекомендации. – Уфа: БГМУ, 2002. – 19 с.
6. Арефьева Н.А., Кильсенбаева Ф.А., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А., Машко П.Н. Иммуноцитологические исследования в ринологии. – Уфа: БГМУ, 2002. – 88 с.
7. Сабуров Р.И., Абдурашитов Р.Ш., Хафизова Ф.А. Управляемая гипотония при внедрении новых технологий в ринологии // Проблема реабилитации в оториноларингологии: труды Всероссийской конференции с международным участием и семинара «Актуальные вопросы фониатрии». – Самара, 2003. – С. 551–552.
8. Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А. Функция небных миндалин у больных паратонзиллитом и хроническим гнойным риносинуситом // Проблема

реабилитации в оториноларингологии: труды Всероссийской конференции с международным участием и семинара «Актуальные вопросы фониатрии». – Самара, 2003. – С. 334–335.

9. Трофимова Н.В., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А., Салахова А.Х., Арефьева Н.А., Гумерова М.И. Состояние гуморального иммунитета ротовой полости при использовании иммуновенина в комплексном лечении паратонзиллита // Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии: материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых. – Уфа: ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, 2004. – С. 187–188.
10. Трофимова Н.В., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А., Салахова А.Х., Арефьева Н.А. Состояние клеточного звена местного иммунитета небных миндалин при использовании иммуновенина в комплексном лечении паратонзиллита // Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии: материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых. – Уфа: ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, 2004. – С. 189–190.
11. Хафизова Ф.А., Быкова В.П. Иммуноморфологический анализ хронического тонзиллита по данным биопсийного исследования // Дни иммунологии и аллергологии в Самаре: сборник статей научно-практической конференции Приволжского федерального округа. – Самара, 2004. – С. 160–163.
12. Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А., Салахова А.Х., Арефьева Н.А. Показатели клеточного и гуморального звена иммунитета небных миндалин у больных паратонзиллитом // Уральский медицинский журнал. – 2004. – №6 (7). – С. 22–25.
13. Хафизова Ф.А., Азнабаева Л.Ф., Трофимова Н.В., Арефьева Н.А., Салахова А.Х. Факторы гуморального иммунитета при персистенции вируса Эпштейна–Барр в ткани небных миндалин у практически здоровых лиц и больных паратонзиллитом // Уральский медицинский журнал. – 2004. – №6 (7). – С. 12–14.

- 14.Быкова В.П., Хафизова Ф.А. Морфологическое состояние небных миндалин при различных формах воспаления по данным биопсийного исследования // Российская ринология. – 2004. - №1. – С. 61–62.**
- 15.Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Трофимова Н.В. Клинико-лабораторное обоснование применения внутривенных иммуноглобулинов при паратонзиллите // Российская ринология. – 2004. – №1. – С. 65–67.**
- 16.Сабуров Р.И., Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А., Абдурашитов Р.Ш., Петрова И.В. Целесообразность общего обезболивания на фоне управляемой гипотонии при оториноларингологических операциях // Российская оториноларингология. – 2004. – №3 (10). – С. 91–92.**
- 17.Азнабаева Л.Ф., Салахова А.Х., Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А., Кильсенбаева Ф.А., Гумерова М.И. Адаптационные механизмы местного иммунитета небных миндалин у больных паратонзиллитом на фоне инфицированности герпесвирусами // Экология человека: прил. к журналу. – 2004. – №4: Биологические аспекты экологии человека: материалы Всероссийской конференции с международным участием 1–3 июля 2004 г., Архангельск. – С. 4–7.**
- 18.Хафизова Ф.А., Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Трофимова Н.В. Иммунное реагирование небных миндалин при хроническом гнойном воспалении околоносовых пазух // Российская оториноларингология. – 2005. – №2. – С. 41.**
- 19.Сабуров Р.И., Арефьева Н.А., Хафизова Ф.А. Оптимизация анестезиологического пособия при эндоскопических и микрохирургических операциях в ринологии с использованием управляемой гипотонии // Российская оториноларингология. – 2005. – №2. – С. 110.**
- 20.Сабуров Р.И., Галеев Ф.С., Хафизова Ф.А. Анализ нейроэндокринного ответа при различных методах анестезии // Вестник первой областной клинической больницы. – 2005. – №3. – С. 45.**
- 21.Салахова А.Х., Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Хафизова Ф.А. Особенности реагирования иммунной системы небных миндалин у больных паратонзиллитом**

- при персистенции вируса Эпштейна-Барр в ткани небных миндалин // Вестник первой областной клинической больницы. – 2005. – №3. – С. 42–43.
22. Хафизова Ф.А., Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Трофимова Н.В., Напальчикова И.Л., Ахметзянов А.С. Особенности клинического течения и лечения паратонзиллита при инфицированности герпесвирусом Эпштейна-Барр // Вестник первой областной клинической больницы. – 2005. – №3. – С. 22–23.
23. Хафизова Ф.А., Абдурашитов Р.Ш., Сабуров Р.И. Коагулопатические изменения при различных видах наркоза // Медицинские иммунологические препараты в XXI веке: разработка, производство, применение: материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня основания филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ 7–9 июня 2005 г. – Уфа, 2005. – Ч. II. – С. 364–366.
24. Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Трофимова Н.В., Салахова А.Х. Особенности клинического течения паратонзиллита в зависимости от инфицированности небных миндалин вирусом Эпштейна-Барр // Медицинские иммунологические препараты в XXI веке: разработка, производство, применение: материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня основания филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ 7–9 июня 2005 г. – Уфа, 2005. – Ч. I. – С. 281–283.
25. Хафизова Ф.А., Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Трофимова Н.В. Иммуноterapia паратонзиллита иммуновенином // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1: Объединенный иммунологический форум. – Р. 247.
26. Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф. Иммунологические аспекты показаний к абсцесстонзиллэктомии при паратонзиллите // Материалы XVII съезда оториноларингологов России, 7–9 июня 2006 г., Н. Новгород. – Н. Новгород, 2006. – С. 227–228.

- 27.Арефьева Н.А., Хафизова Ф.А., Азнабаева Л.Ф. Патогенетическая роль ВЭБ вирусов при рецидивирующем паратонзиллите // Вестник оториноларингологии. – 2006. – №5. – С. 313.
- 28.Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А. Роль небных миндалин в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. – №5. – С. 61–63.
- 29.Салахова А.Х., Хафизова Ф.А., Азнабаева Л.Ф. Показатели клеточного и гуморального звена иммунитета небных миндалин у больных паратонзиллитом в зависимости от инфицированности вирусом Эпштейна-Барр // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. – № 5. – С. 111–113.
- 30.Хафизова Ф.А. Клинические особенности течения паратонзиллита в зависимости от инфицированности вирусом Эпштейна-Барр // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. - №5. – С. 125–128.
- 31.Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Шарипов Р.А., Хафизова Ф.А., Муртазин З.Я., Даянов А.Н., Панкратов А.В. Герпесвирусная инфекция при заболеваниях ЛОР органов: методические рекомендации. – Уфа: БГМУ, 2007. – 22 с.
- 32.Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Хафизова Ф.А., Салахова А.Х. Иммунное реагирование небных миндалин при их инфицированности герпесвирусами // Российская оториноларингология. – 2008. – №3: приложение. – С. 3–7.
- 33.Хафизова Ф.А. Внутривенные иммуноглобулины в терапии декомпенсированной формы хронического тонзиллита // Российская оториноларингология.— 2010. - №1: приложение. – С. 336–341.
- 34.Трофимова Н.В., Хафизова Ф.А. Иммунологическая реактивность небных миндалин у больных паратонзиллярным абсцессом // Материалы XXVIII съезда оториноларингологов России. – М., 2011. – Т. 2. – С. 493–495.
- 35.Хафизова Ф.А. Микробный пейзаж небных миндалин при остром и хроническом воспалении // Материалы XXVIII съезда оториноларингологов России. – М., 2011. – Т. 2. – С. 496–498.

- 36.Быкова В.П., Хафизова Ф.А., Калинин Д.В. , Дайхес Н.А. Хромогенная in situ гибридизация в диагностике герпесвирусной инфекции при хроническом тонзиллите // Архив патологии. – 2012. – Т. 74. - №2. – С. 19–22.**

Патенты:

- 37.Способ оценки функционального состояния иммунной системы небных миндалин у больных паратонзиллитом: пат. 2297631 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006/1) / Азнабаева Л.Ф., Салахова А.Х., Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А.; патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА России. -- № 2005118741/15; заявл.16.06.2005; опубл.20.04.2007, Бюл. №11. – 5 с.**
- 38.Способ оценки эффективности лечения паратонзиллита препаратом иммуноглобулина для внутривенного введения у больных с исходно низким содержанием иммуноглобулина в слюне: пат. 2305843 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006/1) / Хафизова Ф.А., Азнабаева Л.Ф., Трофимова Н.В., Арефьева Н.А.; патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА России. -- № 2006107299 /15; заявл. 09.03.2006; опубл.10.09.2007, Бюл. №25. – 4 с.**