

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи
УДК: 616.322-007.61-053.2

Ахтямов Дамир Ринатович

**МОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АДЕНОТОМИИ НА СЛИЗИСТУЮ
ОБОЛОЧКУ НОСА И ГЛОТКИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**

3.1.3. – Оториноларингология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д-р мед. наук, доцент Шабалдина Елена Викторовна
Научный консультант:
д-р мед. наук, доцент Шабалдин Андрей Владимирович

Кемерово 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА И ГЛОТКИ У ДЕТЕЙ С АДЕНОИДНЫМИ ВЕГЕТАЦИЯМИ, С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ НАЗОФАРИНГИТАМИ И ВЛИЯНИЕ АДЕНОТОМИИ НА ЭТИ ФАКТОРЫ (аналитический обзор)	12
1.1 Роль микробиома носоглотки в формировании рецидивирующего назофарингита с гипертрофией глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста	12
1.2 Иммунные конституции у детей раннего и дошкольного возраста, как основа формирования хронической патологии носоглотки у детей и современные подходы к лечению рецидивирующих назофарингитов у детей с позиции иммунных и микробиомных нарушений на слизистой оболочке носоглотки	24
1.3 Вклад аденомии в ремоделирование слизистой оболочки носа и глотки у детей с рецидивирующим назофарингитом, сочетающимся с гипертрофией глоточной миндалины.....	43
1.4 Заключение по анализу литературных данных с выделением не изученных ключевых позиций, на которые направлено настоящее научное исследование	49
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
2.1 Объект исследования. Критерии формирования групп	51
2.2 Методы исследования микробиома носоглотки в исследуемых группах	55
2.3 Методы исследования факторов регуляции (цитокинов) иммунитета слизистой оболочки носоглотки в исследуемых группах	56
2.4 Методы статистической обработки полученных результатов	57

2.5 Повторное исследование детей.....	58
2.6 Методы статистической обработки результатов.....	59
ГЛАВА 3 РОЛЬ РОДИТЕЛЬСКИХ И ПЕРСОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРТРОФИИ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ..	68
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМНЫХ И ИММУННЫХ МАРКЕРОВ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ НОСА И ГЛОТКИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ НАЗОФАРИНГИТОМ, СОЧЕТАЮЩИМСЯ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ	81
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА МОДУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА АДЕНОТОМИИ У ДЕТЕЙ С НАЗОФАРИНГИТАМИ И ГИПЕРТРОФИЕЙ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129
БЛАГОДАРНОСТИ	146

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ:

- АГ – антиген;
- АСГ – антистрептогиалуронидаза;
- АСЛ-О – антистрептолизин-О;
- АТ – антитело;
- АТЕ – антитела класса Е;
- АТГ – антитела класса G;
- БА – бронхиальная астма;
- ГМЛГК – гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИАВ – изолированные аденоидные вегетации;
- ИФА – иммуноферментный анализ;
- КОЕ – колониеобразующие единицы;
- ЛПС – липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий;
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- РФ – ревматоидный фактор;
- СРБ – С - реактивный белок;
- УПМ – условно-патогенная микробиота;
- CD – кластер детерминации;
- IgA – иммуноглобулин А;
- IgG – иммуноглобулин G;
- IgM – иммуноглобулин M;
- IgE – иммуноглобулин E;
- FITC – флюоресцеин изотиоцианат (Fluorescein isothiocyanate);
- IL – интерлейкин;
- IL-1a – интерлейкин 1 альфа;
- IL-1b – интерлейкин 1 бэта, *IL1b* – ген IL-1 бэта;
- IL-4 – интерлейкин 4, *IL4* – ген интерлейкина 4;
- IL-1Ra (*IL-1Ra*) – антагонист рецептора интерлейкина 1, (его ген);
- IL-6 – интерлейкина 6, *IL6* – ген интерлейкина 6;

IL-8 – интерлейкина 8;
IL-12 – интерлейкина 12;
IL-13 – интерлейкина 13;
IL-33 – интерлейкина 33;
INF-a – интерферон альфа;
HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген локуса DR (human leukocyte antigen DR);
PAMP – патоген ассоциированные молекулы распознавания;
PRR – паттерн-распознающие рецепторы;
SNP – точковая мутация;
Th1, Th2 – Т-хелперы 1 типа, Т-хелперы 2 типа;
TLR – toll-like рецепторы;
TNF-a – фактор некроза опухоли альфа;
VNTR – переменные нуклеотидные тандемные повторы.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Часто и длительно болеющие дети с аденоидными вегетациями являются одной из главных проблем современной педиатрии и детской оториноларингологии. Диспансерная группа, объединяющая этих детей, достигает 70 % в период раннего и дошкольного возраста [21]. Одной из причин постоянного рецидивирования ринитов, фарингитов и синуситов коморбидной с ними гипертрофии глоточной миндалины является конституциональная иммунная гиперреактивность, четыре типа которой обуславливают хронизацию воспаления в респираторном тракте [46]. В раннем и дошкольном возрасте под воздействием триггерных факторов макро- и микроэкологии начинается манифестация этой хронической патологии. Значимыми нозологическими формами, формирующимися в этом возрастном периоде, являются следующие нозологии. Прежде всего, это аллергический и неаллергический (ринит) назофарингит, хронический фарингит и тонзиллит, а также бронхиальная астма (БА) различных фенотипов и эндотипов [45, 69, 88,]. Эффективное лечение и профилактика рецидивов респираторных эпизодов может отсрочить дебют хронического заболевания респираторного тракта, а в группе детей без конституциональной предрасположенности остановить рецидивирующий воспалительный процесс.

Степень разработанности темы

Необходимо отметить, что при аллергической и неаллергической патологии респираторного тракта, а также при изолированных аденоидных вегетациях (ИАВ) иммуновоспалительный процесс максимально представлен в глоточной миндалине. Исследования, посвященные этой проблеме, показали, что экспрессия провоспалительных и регуляторных цитокинов (TNF, INF-g, IL-6, IL-5, IL-12, IL-15, VEGF, MCP-3) была самой высокой на клетках слизистой оболочки глоточной миндалины и в группе детей с ИАВ [58]. Эти данные указывают на то, что хроническое воспаление респираторного тракта в большей степени трансформируется на глоточную миндалину и этот процесс в ней носит

реактивный характер. Это указывает на то, что изолированного хронического аденоидита не существует, а при рецидивирующем и хроническом назофарингите и риносинусите всегда имеет место и аденоидит [15]. Именно этот феномен обуславливает сочетание рецидивирующего назофарингита с гипертрофией глоточной миндалины. Соответственно, проблема модулирования мукозальным иммунитетом верхних отделов респираторного тракта у часто и длительно болеющих детей раннего и дошкольного возраста остается актуальной для современной педиатрии и детской оториноларингологии.

Современные исследования метагенома носа, глотки и миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей показали присутствие пяти основных бактериальных филумов: Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Fusobacteria [68]. В то же время исследования пациентов раннего возраста с респираторной патологией выявили у них изменения микробиома верхних дыхательных путей по отношению к здоровым детям [18, 80]. Robert P. Dickson (2014) указывает на взаимосвязь между дисбиозом и пролонгированным воспалением в респираторном тракте, обозначив это состояние как «Dysbiosis-Inflammation Cycle» [82]. Пролонгированное воспаление на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и в миндалинах лимфоидного глоточного кольца способствует их гипертрофии и гиперплазии [62, 82, 121]. Нозологическими формами у детей, в патогенезе которых имеет место Dysbiosis-Inflammation Cycle, являются хронический назофарингит, риносинусит, гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца (ГМЛГК), хронический тонзиллофарингит и БА [80]. В то же время проблема дисбиоза верхних дыхательных путей у детей как ключевого звена патогенеза рецидивирующих назофарингитов с ГМЛГК и формирования хронической патологии ЛОР-органов остается актуальной и до конца неизученной проблемой в современной педиатрии.

Актуальным для современной детской оториноларингологии и педиатрии остается разработка строгих показаний для проведения аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста как операции, имеющей интраоперационные, ранние постоперационные и отдаленные осложнения и последствия. Основной

патогенетический эффект аденотомии связывают с уменьшением назальной и тубарной обструкции, с одной стороны, и с санационным эффектом очага непродуктивного воспаления в глоточной миндалине, с другой стороны. Эти два эффекта достаточно архаичны и спорны.

Исходя из современных знаний о роли глоточной миндалины в регулировании мукозального иммунитета носа и глотки, выдвигается рабочая гипотеза, что эффект аденотомии, прежде всего, связан с формирующейся после нее локальной иммуносупрессией, через которую ограничивается иммунное воспаление на слизистой носа, придаточных пазух и глотки и подавляются клинические проявления респираторных заболеваний [45]. Аденотомия оказывает существенное влияние на изменение микробиома носоглотки, что может иметь как положительный, так и отрицательный эффекты в отношении формирования хронической патологии носа и глотки. Это требует дальнейшего изучения.

Тем самым отсутствие специальных исследований, посвященных комплексному изучению проблемы модулирования иммунных и микробиологических компонентов слизистой оболочки носа и глотки у детей с аденоидными вегетациями и рецидивирующими назофарингитами после аденотомии, определило цель настоящего исследования.

Цель исследования:

изучить модулирующий эффект аденотомии на иммунные и микробиологические компоненты слизистой оболочки носа и глотки и её лечебную эффективность у детей с аденоидными вегетациями и рецидивирующими назофарингитами.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние родительских и персональных факторов риска на возникновение гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующего назофарингита у детей раннего и дошкольного возраста, а также установить взаимосвязь между этой патологией у детей и их микробиологическим статусом.
2. Изучить особенности микробиомного и цитокинового локальных статусов слизистой оболочки носоглотки при сопутствующей рецидивирующей патологии уха, придаточных пазух носа и нижних отделов респираторного тракта у детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией глоточной миндалины и рецидивирующим назофарингитом.
3. Оценить лечебную эффективность аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с аденоидными вегетациями и рецидивирующим назофарингитом с учетом локального цитокинового статуса и микробиома носоглотки.
4. Обосновать дифференциальный подход к показаниям для проведения аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с аденоидными вегетациями и рецидивирующим назофарингитом.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Получены значимые ассоциации экспрессии ДНК-маркеров условно-патогенных микроорганизмов глоточного биотопа с топическим цитокиновым статусом мукозального иммунитета носоглотки у детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией глоточной миндалины и рецидивирующим назофарингитом.

Показана ассоциативная связь между маркерами системного атопического процесса, с одной стороны, и топическим цитокиновым статусом мукозального иммунитета носоглотки, а также с экспрессией ДНК маркеров условно-патогенных микроорганизмов глоточного биотопа, с другой стороны, у детей

раннего и дошкольного возраста с аденоидными вегетациями и рецидивирующим назофарингитом.

Доказано снижение концентрации провоспалительных цитокинов в назофарингеальном смыве и уменьшение степени экспрессии ДНК маркеров микроорганизмов глоточного биотопа через 6 месяцев после выполненной аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с аденоидными вегетациями и рецидивирующим назофарингитом.

Методами математического моделирования показана значимость показателей системного и местного иммунитета, в том числе атопических маркеров, а также степени экспрессии ДНК-маркеров условно-патогенных микроорганизмов глоточного биотопа, на лечебный эффект аденотомии через 6 месяцев после ее проведения у детей раннего и дошкольного возраста.

Практическая значимость

На основе полученных результатов обоснованы показания для проведения аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим назофарингитом и с гипертрофией глоточной миндалины с атопической конституцией и без нее. Разработаны методические рекомендации «Иммуномодулирующий эффект аденотомии у детей с аденоидами и часто повторяющимися острыми назофарингитами». Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Кемеровской области – Кузбасс. Методические рекомендации используются в работе ГАУЗ КО «Кемеровская областная детская клиническая больница» и ООО «Современные медицинские технологии».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Формирование гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующего назофарингита ассоциировано с интегративными родительскими и персональными (социальными и медицинскими) факторами риска, а также с высокой экспрессией в глоточном биотопе *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна-Бара.

1. Иммунные и микробиомные маркеры топического иммунного воспаления значительно различают рецидивирующий назофарингит с гипертрофией глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста по степени вовлеченности в патологический процесс среднего уха, придаточных пазух носа и нижних отделов респираторного тракта.

2. Аденоотомия является операцией выбора в лечении детей раннего и дошкольного возраста с аденоидными вегетациями и рецидивирующим назофарингитом без вирус-индуцированной бронхиальной астмы, дающей стойкий иммуносупрессорный эффект и уменьшающей степень экспрессии условно-патогенных микроорганизмов глоточного биотопа.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 1 МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА И ГЛОТКИ У ДЕТЕЙ С АДЕНОИДНЫМИ ВЕГЕТАЦИЯМИ, С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ НАЗОФАРИНГИТАМИ И ВЛИЯНИЕ АДЕНОТОМИИ НА ЭТИ ФАКТОРЫ (аналитический обзор)

1.1 Роль микробиома носоглотки в формировании рецидивирующего назофарингита с гипертрофией глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Аденоидные вегетации рассматриваются большинством авторов с позиции доминирования пролиферативного компонента в пролонгированном воспалительном процессе в глоточной миндалине [15]. В то же время, развитие и поддержание воспаления в глоточной миндалине определяется взаимодействием ксено- и эндобиотиков с мукозальным иммунитетом. В раннем онтогенезе происходит становление иммунной компетентности, в том числе на уровне слизистых оболочек респираторного тракта, за счет первично формирующегося микробиома этих биотопов. Соответственно микробиом определяет и вектор иммунных ответов в периферических органах мукозального иммунитета [18]. С этих позиций остановимся на микробиоме носоглотки и его роли в поддержании воспаления.

Взаимосвязь между рецидивирующим воспалительным процессом в носоглотке и состоянием микробиома этого биотопа у детей раннего и дошкольного возраста можно рассматривать с позиции их влияния друг на друга. Robert P. Dickson (2014) указывает на взаимосвязь между дисбиозом и пролонгированным воспалением в респираторном тракте, обозначив это состояние как «Dysbiosis-Inflammation Cycle» [82]. Как известно, дисбактериоз (дисбиоз) характеризуется изменением соотношения представителей нормальной

(индигенной) микрофлоры, снижением числа или исчезновением некоторых видов микроорганизмов за счет увеличения количества других, и доминированием микробов, которые обычно встречаются в незначительном количестве или совсем не определяются в данном биотопе [4]. Современные исследования метагенома носа, глотки и миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей показали присутствие пяти основных бактериальных филумов: Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Fusobacteria [68]. В то же время исследования пациентов раннего возраста с респираторной патологией выявили у них изменения микробиома верхних дыхательных путей по отношению к здоровым детям [80]. Также надо отметить, что пролонгированное воспаление на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и в миндалинах лимфоидного глоточного кольца способствует их гипертрофии и гиперплазии [62, 82, 121]. Нозологическими формами у детей, в патогенезе которых имеет место Dysbiosis-Inflammation Cycle, являются хронический ринит, аденоидные вегетации, гипертрофия небных миндалин, хронический тонзиллофарингит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь [5].

В отечественной педиатрии с прошлого века выделяют детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями в отдельную диспансерную группу, обозначаемую как «часто болеющие дети» (ЧБД) [19]. В этой группе детей доминирует патология ЛОР-органов, в том числе аденоидные вегетации и инфекционно-аллергическое воспаление на слизистой оболочке носа и глотки [2, 81, 125]. Доказано, что повторяющиеся респираторные инфекции также ассоциированы с изменениями микробиома верхних дыхательных путей [7]. То есть можно предположить, что Dysbiosis-Inflammation Cycle является ключевым звеном патогенеза постоянно повторяющихся респираторных инфекций у детей и на этом фоне развитие гипертрофии глоточной миндалины.

Эпидемиологические исследования показали, что у детей частота постоянно рецидивирующих респираторных инфекций остается высокой уже более 40 лет и, по данным разных авторов, находится в пределах 10–70% – у детей раннего и дошкольного возраста [51, 91].

С этих позиций проблема дисбиоза верхних дыхательных путей у детей, как ключевого звена патогенеза частой респираторной заболеваемости, гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и формирования хронической патологии ЛОР-органов и респираторного тракта, является актуальной для современной педиатрии. Кроме того, поиск управляемых факторов в микроэкологии ребенка, через которые Dysbiosis-Inflammation Cycle был бы ингибирован, является приоритетной задачей современной педиатрической фармакологии [105].

В настоящее время основной тренд в методах оценки микробиоты верхних дыхательных путей направлен в молекулярную генетику микроорганизмов [61], учитывающих филогенетическое родство или различие микроорганизмов. Прежде всего, это анализ последовательности переменных участков гена (V1-V6) [16S рибосомальной РНК](#) (16S rRNA) [86]. Известно, что ген, кодирующий 16S rRNA (каждая из двух субъединиц рибосом состоит из переплетенных молекул белков и цепочек рибонуклеиновых кислот), есть в геноме всех известных бактерий и архей, но отсутствует у эукариот и вирусов [61]. Тем самым, обнаружение этого гена доказывает наличие в метагеноме прокариотических нуклеотидных последовательностей. Данный ген имеет как консервативные участки, одинаковые у всех прокариот, так и специфичные для типов, классов, порядков и видов. Консервативные участки служат для первого этапа – полимеразной цепной реакции (ПЦР), связанного с накоплением гена, а специфичные – для определения типа, класса, порядка и видов. Степень схожести специфичных участков отражает эволюционное родство разных видов [135].

Анализ переменных участков гена 16S rRNA проводится различными способами: секвенированием по Сенгеру, высокопродуктивным секвенированием (high-throughput sequencing) с помощью различных технологий (Illumina, SOLiD, 454, Ion Torrent и другие), микрочиповой технологией, в основе которой лежит ДНК-ДНК гибридизация (DNA microarrays), фрагментным ДНК анализом (PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism, Amplified Fragment Length Polymorphism, Random Amplification of Polymorphic DNA – PCR). Нуклеотидные

последовательности 16S рибосомальных РНК всех известных бактерий и архей общедоступны в открытых базах данных NCBI (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch&BLAST_SPEC=MicrobialGenomes).

Если рассматривать микрофлору респираторного тракта, то количество микробных тел на мл здесь не превышает 10^2 – 10^3 . В соответствии с приказом МЗ РФ № 535 от 22.04.85 г. приняты следующие нормативы колониеобразующих единиц на тампон (КОЕ/тампон): *Staphylococcus aureus* – 10^1 – 10^2 ; *Streptococcus haemolyticus* – 10^3 – 10^4 ; *Enterococcus* – 10^1 – 10^2 ; *Escherichia coli* – 10^1 – 10^2 ; *Candida* sp. – 10^1 ; *Klebsiella* – 10^1 – 10^2 ; *Streptococcus* – 10^3 – 10^4 ; *Staphylococcus Saprophyticus* – 10^1 . Как видно из представленных данных, роль облигатных анаэробов (в частности, рода *Bacteroides*) в нормальном биоценозе верхних дыхательных путей в данном документе не отражено. Это связано со сложной идентификацией этих микроорганизмов культуральным методом. Современные методы генетического тестирования метагенома дают представления о значимом представительстве микроорганизмов рода *Bacteroides* в биотопах верхних дыхательных путей [133, 136].

Проведенный в рамках консорциума «Нормальный микробиом человека» метагеномный анализ (более 1 млн секвенирований) отделяемого носа и глотки здоровых индивидуумов, показал доминирование 5 основных филумов: Firmicutes (44 %), Proteobacteria (41 %), Bacteroidetes (11 %), Actinobacteria (3 %) and Fusobacteria (около 1 %) [65].

Исследования Zh. Gao (2014) выявили, что доминирующим филумом в носоглоточном биотопе у здоровых индивидуумов являются *Bacteroides* (48 %) и Firmicutes (32 %), а на Proteobacteria приходится не более 10 % [126].

На сопоставимость удельных весов Bacteroidetes (10–22 %) и Proteobacteria (15–31 %), с одной стороны, и доминировании Firmicutes (35–65 %) в микробиоценозе носоглотки у здоровых людей, с другой, указывают и консорциумные исследования в Европейских странах [124].

Сравнительные исследования метагенома носоглотки здоровых детей выявили некоторые отличия от взрослых индивидуумов по распределению процентного содержания весов основных бактериальных типов: Proteobacteria (64 %), Firmicutes (21 %), Bacteroidetes (11 %), Actinobacteria (3 %) и Fusobacteria (1,4 %) [79]. Авторы считают, что микробиом верхних дыхательных путей изменяется с возрастом, в том числе и за счет увеличения гетерогенности родов [79].

Кроме того, доказан феномен сезонной микробиологической динамики. Так, показано, что с осени к весне в носоглотке у здоровых детей удельный вес Proteobacteria меняется с 71 % на 51 %; Fusobacteria – с 1,4 % на 2 %, а Bacteroidetes – с 19 % на 3 %, в то время как содержание Firmicutes увеличивается с 45 % до 85 % [136].

Исследования показали, что у здоровых детей основными родовыми представителями Bacteroidetes и Firmicutes являлись Prevotella, Veillonella и Streptococcus [79]. Кроме того, у здоровых детей выявляется Филум: Chlamydiae. Класс: Chlamydiae. Семейство: Chlamydiaceae, род: Chlamydia [89, 120, 127].

Изучение бактериального разнообразия на гипертрофированной глоточной миндалине у детей с помощью мультиплексного пиросеквенирования V1-V2 гипервариабельных регионов гена 16S rRNA показало доминирование семи основных филумов: Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Spirochaetes, Tenericutes. У этих детей были выявлены новые таксоны (кандидаты в новые филумы) TM7 и SR1 [128]. Удельный вес основных филумов распределялся следующим образом: Firmicutes (45,4 %), Proteobacteria (28,6 %) и Fusobacteria (11,1 %). Авторы отмечают, что 3,2 % нуклеотидных последовательностей были не классифицированы, что может отражать новые бактериальные таксоны [133]. Идентифицированными оказались 94 рода различных бактерий, персистирующих на глоточной миндалине, основными представителями были: Streptococcus (18,0 %), Staphylococcus (14,7 %), Haemophilus (11,2 %), Fusobacterium (10,4 %), Moraxella (5,7 %), Prevotella (4,1 %),

Gemella (2,8 %), *Neisseria* (2,7 %), *Corynebacterium* (2,3 %), *Granulicatella* (1,4 %) и *Pseudomonas* (1,3 %).

В то же время показано выраженное разнообразие соотношений различных филумов в биотопе глоточной миндалины у детей с ее гипертрофией. Проведенный кластерный анализ по распределению филумов в микроэкосистеме глоточной миндалины позволил выделить 5 кластеров. В первом кластере доминировали Firmicutes, во втором – соотношение Firmicutes и Proteobacteria было равным, в третьем – доминировали Proteobacteria, в четвертом – основными представителями глоточного биотопа были Fusobacterium, в пятом – соотношение этих трех филумов и филумов Actinobacteria, Bacteroidetes было сопоставимо. О высоком разнообразии бактериального пейзажа на аденоидных вегетациях указывает показатель сходства микробиоты Chao–Jaccard [101]. Для аденоидных вегетаций он составил 0,26 (пределы 0–1,0).

Проведенное в штате Висконсин (США) исследование назофарингеальной микробиоты у часто и длительно болеющих детей раннего возраста, а также у детей с острым синуситом, идентифицировало 951 таксон из семейств Rickenellaceae, Lachnospiraceae, Verrucomicrobiaceae, Pseudomonadaceae и Moraxellaceae, а также несколько неклассифицированных представителей филума Proteobacteria. В работе было показано, что постоянно рецидивирующие респираторные инфекции связаны с уменьшением таксономического разнообразия назофарингеальной микробиоты, но ассоциаций этого преморбидного фона у детей с конкретными таксонами не выявлено. В то же время для острого синусита у детей раннего возраста показана достоверная положительная ассоциация с *Moraxella nonliquefaciens* [106].

У детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и хроническим тонзиллитом в криптах небных миндалин доминировал род *Streptococcus* (S) и следующие его виды: *S. pneumoniae*, *S. pseudopneumoniae*, *S. Intermedius*, а также из группы пиогенных стрептококков: *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, и *S. dysgalactiae* subsp. *equisimil* [66, 84].

Показано, что у детей с хроническим тонзиллитом и / или гипертрофией небных миндалин, помимо пяти основных филумов (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*), появляется и шестой – *Spirochaetes* [133]. Более детальное таксономическое исследование выявило 12 основных родов, характерных для детей с хроническим тонзиллитом и / или гипертрофией небных миндалин: *Actinomyces*, *Rothia*, *Streptococcus*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Johnsonella*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Neisseria* и *Haemophilus*. В этой работе было показано, что у детей с хроническим тонзиллитом и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца выявлялись следующие виды бактерий: *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus paraphrohaemolyticus*, *Gemella haemolysans*, *Gemella Morbillorum*, *Gemella sanguinis*. Причем у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца уровень инфицирования крипт небных миндалин *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus paraphrohaemolyticus*, *Gemella haemolysans*, *Gemella Morbillorum*, *Gemella sanguinis* был выше, чем у детей с хроническим тонзиллитом. Кроме того у детей с хроническим тонзиллитом в биотопе крипт небных миндалин идентифицировали бактерии рода *Neisseria* (N): *N. cineria*, *N. Flavescens* и *N. Elongata* / *Kingella denitrificans* [133].

Исследование метагенома содержимого крипт миндалин лимфоидного глоточного кольца с помощью технологий *high-throughput sequencing* позволило обнаружить и некультивируемые бактерии в этом биотопе у детей с их гипертрофией: *Porphyromonas* genomospecies PAJ1, *Tannerella* genomospecies TAJ1, *Abiotrophia* genomospecies AAJ1, *Fusobacterium* genomospecies designated FAJ1 и FAJ2 [32, 133].

Тем самым секвенирование метагенома глоточного биотопа вносит существенное дополнение о разнообразии факультативных и облигатных анаэробных бактерий у здоровых детей и детей с патологией лимфоидного глоточного кольца.

Особое значение в формировании дисбиоза верхних дыхательных путей имеют и интегрированные вирусные геномы [98]. Анализ метагенома дыхательных путей у пациентов с рецидивирующей респираторной патологией с помощью ДНК/РНК препарации и 454-пиросеквенирования позволил выделить бактериальные, вирусные, аутосомные (принадлежащие человеку) и недифференцированные контиги [37]. Показано, что удельный вес выделенных вирусных контиг составляет более 40 %, что сопоставимо с бактериальными. В то же время идентифицировать вирусные геномы с помощью NCBI/Blast удалось в 4 % случаев. В расшифрованном вирусном контенте доминировали Paramyxoviridae (38 %), далее Picornaviridae (31%) и Orthomyxoviridae (21 %). В семействе Paramyxoviridae в 80 % случаев выделялись человеческие респираторно-синцитиальные вирусы (hRSV), в семействе Picornaviridae доминировали риновирусы А (65 %) и риновирусы С (35 %), а в семействе Orthomyxoviridae 96 % контиг были гомологичны геному вируса гриппа А [37]. Представленные результаты согласуются с данными других исследователей, посвященных вирусной составляющей метагенома дыхательных путей человека [108, 110].

Тем самым, интегрированные в метагеном дыхательных путей вирусы могут вносить существенное значение в поддержании воспаления и дисбиоза и в формировании гипертрофии глоточной миндалины.

Интеграция макроорганизма и микроорганизмов базируется на принципе саморегуляции, в основе которой лежат межклеточные контакты, в том числе бактериальных и аутосомных клеток. Между микробиомом и аутогеномом существуют тесные взаимосвязи, которые обозначаются как генно-метаболические сети, определяющие жизнедеятельность человека и микроорганизмов [6]. Особое значение микробиоты человека связано с эпигенетическим модулированием генетически детерминированных процессов [92, 124].

Микробиоценоз респираторного тракта формируется в перинатальный и неонатальный периоды. Исследования сопоставимости микробиома носовых

ходов новорожденных детей и их матерей с помощью амплификации гена бактериального шаперона-60 (*cpn60*) показали наличие не более пяти общих для матерей и их детей родов из филумов Actinobacteria, Firmicutes и Proteobacteria [67]. Причем авторы показали прогрессивное изменение микробиома носоглотки ребенка в течение первого года жизни. Кроме того, было выявлено, что соотношение филумов и родов носоглоточного микробиома младенцев было наиболее близко к материнскому в двухмесячном возрасте. В этот период доминирующими филумами и родами были Actinobacteria (рода *Corynebacterium*, *Rhodococcus* и *Propionibacterium*); Firmicutes (основные рода: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Dolosigranulum* и *Veillonella*), и Proteobacteria (основной род *Moraxella*). Причем удельный вес рода *Dolosigranulum* в микробиоме носоглотки в этот период достигал 60 %. Но к концу первого года жизни в носоглотке детей доминировал род *Staphylococcus* (46 %).

Показано, что рождение детей методом кесарева сечения, недоношенность, трансплацентарные инфекции, длительное нахождение детей на аппарате искусственной вентиляции легких, применение антибиотиков в ранний неонатальный период, раннее искусственное вскармливание меняют микроэкологию носо- и ротоглотки в сторону увеличения представителей условно-патогенной микрофлоры, а также к увеличению общего числа таксонов к концу первого года жизни, оцененных по метагеномному профилю [99, 118, 130].

Кроме того, доказано, что геномы прокариот являются чрезвычайно динамичными в пределах одного вида за счет гибких, вспомогательных (чаще всего операционных) генов [6, 8]. Важное значение в формировании динамичности генома прокариот имеют такие генетические структуры как, мобильные элементы, плазмиды, интегроны, профаги, CRISPR локусы, различные регуляторные элементы. Причем данные генетические элементы могут переносить генетический материал как внутри одной бактериальной клетки, так и от прокариоты к прокариоте и от прокариоты к эукариоте [6, 50, 113]. Генетическая мобильность прокариот, в том числе и за счет бактериально-

вирусных и вирусно-вирусных фагов, может быть дополнительным условием формирования дисбиоза верхних дыхательных путей у детей в постнатальном периоде [96, 113].

Проведенное сравнительное исследование микрофлоры носо- и ротоглотки у детей раннего возраста с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и их матерей показало положительные корреляционные связи по нескольким представителям патогенной и условно-патогенной микрофлоры, выделенной со слизистых носа и глотки: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* [65].

Исследователи, изучающие динамику в микробиоме носоглоточного биотопа у детей первого года жизни, отмечают прогрессивное увеличение в течение года представителей условно-патогенной микрофлоры *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [47, 67]. Причем только для *Staphylococcus aureus* показана положительная корреляция с материнским носоглоточным биотопом.

Представители рода *Staphylococcus*, семейства *Staphylococcaceae* (класс *Bacilli*, филум *Firmicutes*) имеют ряд факторов патогенности: адгезины (взаимодействия со слизистой), капсула (защита от фагоцитоза), белок А (неспецифическое связывание Fc-фрагмента молекул IgG, свойства суперантигена), ферменты – бета-лактамаза, коагулаза (образование фибриновой пленки, защищающей микроорганизм), а также гиалуронидаза, дезоксирибонуклеаза, фибринолизин, стафилокиназа [67, 99, 130]. Для антигенов стафилококка присуща еще одна характерная способность - либерация гистамина. Наличие у представителей семейства *Staphylococcaceae* суперантигенов и способности к либерации гистаминов является основой для развития аллергического воспаления и формирования гипертрофии глоточной миндалины.

Другие представители транзитной микрофлоры носоглоточного биотопа детей (рода *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Micrococcus*, *Haemophilus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*) могут образовывать клинически значимые

количества гистамина и через это быть триггерами атопического воспаления и патологии носа, глотки и бронхов [8].

Тем самым описанный выше *Dysbiosis-Inflammation Cycle* [82] может манифестировать с первичного дисбиоза носоглотки [65, 96], развившегося с участием материнского микроокружения, способа родоразрешения, патологии перинатального периода, особенностей вскармливания на первом году жизни и факторов макроокружения (в том числе вирусной нагрузки на ребенка) [96].

Одним из ярких клинических проявлений роли пролонгированного аллергического воспаления, ассоциированного с первичными дисбиотическими нарушениями на слизистых оболочках носа и глотки, является гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца. Как уже говорилось выше, методами секвенирования метагенома криптнебных миндалин показано увеличение в них массы условно-патогенной и патогенной микрофлоры из родов *Streptococcus* и *Haemophilus*. Кроме того, выявлен высокий иммунный ответ по IgE типу к представителям данных микробных родов, с одновременным увеличением провоспалительных цитокинов в назофарингеальном смыве, у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца [47, 65]. Тем самым не вызывает сомнения роль дисбиотических нарушений в формировании гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей.

Заключение по подглаве 1.1. Таким образом, микробиом глоточного биотопа у детей раннего дошкольного возраста продолжает изучаться. Показан широкий диапазон колебаний процентного содержания различных родов микроорганизмов пяти основных филумов: Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Fusobacteria, в микробиоценозе носа и глотки у детей.

Выявлены популяционные различия в распределении процентного содержания выше перечисленных филумов, но с обязательным доминированием Firmicutes.

Доказано, что дисбиоз верхних дыхательных путей у детей может быть основой для формирования рецидивирующего назофарингита, гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, хронического тонзиллита (и

заболеваний, ассоциированных с ним), а также аллергической патологии носа, глотки, гортани и бронхов.

Существенное значение имеет прогнозирование формирования дисбиоза верхних дыхательных путей как основного фактора риска развития гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующего назофарингита у детей раннего и дошкольного возраста и разработка методов лечения и профилактики этого состояния.

1.2 Иммунные конституции у детей раннего и дошкольного возраста, как основа формирования хронической патологии носоглотки у детей и современные подходы к лечению рецидивирующих назофарингитов у детей с позиции иммунных и микробиомных нарушений на слизистой оболочке носоглотки

Как уже говорилось в подглаве 1.1, иммунная компетентность индивидуума вносит существенный вклад в формирование пролонгированного воспаления, в том числе и в глоточной миндалине. Особенности иммунного реагирования на ксено- и эндобиотики связаны как с конституциональными особенностями, прежде всего с его индивидуальным геномом, так и с характером пренатальной центральной толерантности к антигенам микроокружения [47]. Рассмотрим эти события подробнее.

Согласно современным представлениям, конституция человека (constitution – построение) связана с устойчивыми морфологическими, физиологическими, метаболическими свойствами организма, сформированными при взаимодействии наследственных, генетически детерминированных факторов, с одной стороны, и макроэкологических факторов, с другой стороны [25]. С позиции современных научных знаний конституция человека закладывается в раннем онтогенезе, а возможно еще на его предадаптивном этапе (с периода супружеского выбора), и определяется супергеномом (сочетанным действием аутогенома, микробиома и вирома) как самого индивидуума, так и его родителей, с одной стороны, и длительно действующими (в том числе в течение всей беременности) факторами макроэкологии и социального поведения, как самого индивидуума, так и его родителей, с другой стороны [23]. Роль родительских факторов в формировании конституции человека достаточно значима. Доказана значимость материнского и, частично, отцовского микробиома и вирома в формировании этих составляющих супергенома будущего индивидуума [72]. Именно факторы, детерминируемые супергеномом, будут определять характер иммунных, метаболических,

вегетативных, эндокринных и других реакций ребенка в ответ на воздействия факторов микро- и макроэкологии.

Положение о том, что аномалии конституции лежат в основе большинства заболеваний у детей, развивается в отечественной педиатрии с конца 20-х годов прошлого столетия [53]. Аномалии конституции или диатезы (греч. *Diáthesis*, предрасположение) определяются наследственной предрасположенностью организма человека к манифестации патологических реакций или нозологических форм, проявляющихся, как правило, в детском возрасте. Прежде всего, в период раннего детства начинают формироваться аллергические и иммуновоспалительные заболевания, в том числе респираторного тракта, а также нарушение кислотно-основного обмена и другая патология [55]. Исследования отечественных педиатров М. С. Маслова и Ю. Е. Вельтищева позволили до начала 21 века широко применять в практике термины экссудативно-катаральный диатез, аллергический диатез, тимико-лимфатический диатез и нервно-артритический диатез [25]. В настоящий момент в мировой медицине закрепляются термины фенотип и эндотип, которые также отражают характер конституционально обусловленных реакций организма на этапах формирования хронической патологии, в том числе респираторного тракта [14, 52]. С позиции известных реакций гиперчувствительности иммунной системы (атопический, цитотоксический, иммунокомплексный, CD4-ассоциированный и рецепторный), детерминированных через гены мессенджеров иммунной системы, можно также говорить о рисках формирования аллергических и иммуновоспалительных заболеваний верхних отделов респираторного тракта у детей дошкольного возраста [76].

С этих позиций одной из важных задач современной педиатрии и детской оториноларингологии является разработка методов ранней диагностики хронических заболеваний респираторного тракта у детей раннего и дошкольного возраста и эффективных методов лечения. Надо отметить, что одним из важных векторов современной медицины является персонифицированный подход к лечению в рамках одной нозологии. Этот принцип распространяется и на лечение

хронических и рецидивирующих респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста [43].

Рецидивирующие респираторные заболевания у детей протекают с симптомами назофарингита: назальной обструкцией и / или ринореей, катаром и / или отеком слизистой оболочки полости носа и задней стенки глотки. Более половины детей с рецидивирующими назофарингитами имеют гипертрофию глоточной миндалины [33]. В тоже время сам по себе часто и длительно повторяющийся назофарингит может быть манифестацией хронического заболевания верхних дыхательных путей.

По международной классификации у детей раннего и дошкольного возраста выделяют: инфекционный назофарингит, аллергический ринит (назофарингит), неаллергический ринит (назофарингит) с эозинофильным синдромом, неаллергический ринит (назофарингит) [69, 88]. Каждая из этих нозологий имеет свои иммунные нарушения, которые трансформируются и на глоточную миндалину.

Инфекционный ринит у детей раннего и дошкольного возраста может быть проявлением транзиторной иммунной недостаточности мукозального адаптивного иммунитета или вторичной (на фоне микроэлементоза – дефицита железа) недостаточности врожденного иммунитета.

Аллергический и неаллергический ринит имеют генетическое детерминирование нарушенных взаимодействий иммунокомпетентных клеток, в том числе и за счет синтеза и рецепции мессенджеров. С позиции клинических проявлений аллергический и неаллергический риниты относятся к хроническим заболеваниям.

Наиболее часто встречаемым является аллергический ринит, который охватывает до 12 % детей Российской Федерации [33]. Аллергический ринит может сочетаться с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца, с экссудативным отитом и с бронхиальной астмой. Поэтому остановимся на этой патологии более подробно.

Аллергический ринит (назофарингит) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и глотки связанное с IgE-опосредованным аллергическим воспалением, индуцированное воздействием различных аллергенов [33]. Данная патология относится к атопическим заболеваниям, для которых характерна генетически детерминированная склонность иммунной системы к гиперпродукции антител класса IgE к экзогенным аллергенам с последовательным вовлечением в патологический процесс нескольких систем организма. С позиции генетического детерминирования аллергического ринита можно выделить несколько групп генов, определяющих развитие иммунологической фазы аллергического воспаления [40]. Прежде всего, это гены интерлейкинов 4 и 13 (*IL4*, *IL13*), стимулирующих выработку плазматическими клетками антител класса IgE: ген альфа цепи рецептора IL-4 и IL-13 (*IL4RA*) и ген Fc – фрагмента высокоаффинного рецептора IgE (*MS4A2*). Эти гены детерминируют перестройку иммунного реагирования на аллергены на Th2-иммунный ответ (аллергический иммунный ответ, связанный с активацией Т-лимфоцитов хелперов второго типа). Вторая группа генов кодирует медиаторы воспаления, и тем самым определяет вовлечение в аллергический процесс других миелоидных и лимфоидных клеток. Прежде всего, это ген фермента лейкотриен-С4-синтаза (*LTC4S*), который участвует в синтезе цистеиниловых лейкотриенов, важнейших факторов тканевого воспаления при аллергии. Гиперэкспрессия *LTC4S* при аспириин-индуцированной астме является главным детерминантом респираторной реакции на аспирин; установлены полиморфизмы в промоторной области гена, ассоциированные с аллергическим фенотипом нетолерантности к аспирину, проявляющимся бронхиальной астмой [116]. Кроме того, в ограничении клеточного иммунного ответа (индукция анергии Т-лимфоцитов хелперов первого типа) участвуют такие цитокины, как IL-10 и TGF- β 1, а соответствующие гены также ассоциированы с аллергическими заболеваниями. Усиление «аллергических» свойств Т-лимфоцитов хелперов второго типа (Th2) происходит под влиянием TSLP (Thymic stromal lymphopoietin), синтезируемого эпителиальными клетками слизистой оболочки респираторного тракта. Для

полиморфного участка гена *TSLP* rs 1837253 показана ассоциация минорного аллеля и генотипа с аллергическим ринитом у детей, сочетающего с бронхиальной астмой [71]. Развитие иммунного воспаления определяется особенностями презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам, в этих процессах участвуют молекулы главного комплекса тканевой совместимости HLA-DR и HLA-DQ. Для некоторых аллелей генов *HLADRB1* и *HLADQB1* выявлены положительные ассоциации с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой у детей [68]. Для аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей показана значимость мутантных аллелей в промоторе гена *CD14* (-1145G/A). Молекула CD14 вместе с TLR рецептором 4 типа (TLR-4) входит в рецепторный комплекс распознавания бактериальных липополисахаридов [115] и тем самым регулирует этап антигенного распознавания, необходимого для активации сигнальных паттерн-распознающих рецепторов. Именно от этих рецепторов через каскадные цитоплазматические цепи сигнал об индукции синтеза IL-4 и IL-13 поступает в ядро клетки. Особенности первичного распознавания антигена (аллергена) могут влиять и на характер синтеза проаллергических интерлейкинов.

В отношении оценки роли различных генов в формировании мультифакториальных хронических заболеваний хорошо зарекомендовал себя электронный ресурс HuGE Navigator [3], позволяющий оценить вклад различных генов в развитие оцениваемого заболевания. В то же время увеличение распространенности в последние годы аллергического ринита не может быть только следствием изменения пула генов в популяциях.

Изучение особенностей локальной концентрации интерлейкинов, лейкотриенов, металлопротеиназ и экспрессии соответствующих рецепторов на клетках мукозального иммунитета и самого клеточного состава при аллергическом рините позволяет уточнять новые особенности патогенеза этой патологии. Проведенные исследования показали, что при аллергическом рините увеличиваются в назальном секрете концентрации IL-4, IL-13, IL-6 и IL-10 [64]. Уровень IL-4 в назальном секрете был ниже у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, чем у здоровых доноров, аналогично и с IL-13 при

сезонном аллергическом рините [64]. Описано увеличение в назальном секрете у пациентов с аллергическим ринитом провоспалительных цитокинов таких, как IL-17, колониестимулирующих факторов эозинофилов – IL-5, гранулоцитов – IL-3, грануло-моноцитарного ростка – GM-CSF [95].

Относительно ведущих медиаторов иммунного ответа IL-1b, TNF и IFN- γ показано, что их концентрации в назальном секрете при аллергическом рините не отличаются от здоровых индивидуумов. В то же время показана прямая корреляционная зависимость между уровнями этих цитокинов в назальном секрете и локальной эозинофилией и концентрацией эозинофильного катионного белка (ECP) [64]. Тем самым эти интерлейкины также участвуют в развитии воспалительного процесса на слизистой оболочке полости носа.

Наиболее значимыми при аллергическом рините, как сезонном, так и круглогодичном, являются высокие концентрации в назальном секрете хемокинов MCP-1 (CCL-2), MIP-1 (CCL-3, CCL-4). Именно эти хемокины привлекают в очаг воспаления нейтрофильные, эозинофильные и базофильные лейкоциты, а также стимулируют синтез макрофагальными клетками IL-1b, IL-6, TNF [64, 87, 95]. Как уже говорилось выше, во всех генах, кодирующих эти интерлейкины и хемокины, имеются полиморфные участки, определяющие скорость индукции гена, его степень экспрессии и функциональную состоятельность синтезируемого протеина (аффинность к лиганду). Сочетание этих полиморфизмов у индивидуума определяет особенности иммунорегуляторных реакций, развивающихся при антигенной и аллергенной нагрузке.

Принимая во внимание, что адаптивный кластер мукозальной иммунной системы и микробиом у детей раннего возраста продолжает формироваться, необходимо критически оценить особенности иммунорегуляторного потенциала мукозального иммунитета при аллергическом рините у детей раннего возраста [11].

Известны работы, указывающие на дефицит антимикробных протеинов (defensin-2b), синтезируемых клетками врожденного иммунитета в назальный секрет, как триггера аллергического ринита у детей [83]. Для аллергического

ринита у детей также характерен дефицит IFN- γ на фоне увеличения IL-4 и IL-13 в назальном секрете, что не отличает его от аллергического ринита у взрослых пациентов [30]. Определен повышенный уровень в назальном секрете IL-6 у детей с аллергическим ринитом, по сравнению со здоровыми детьми той же возрастной группы. Отмечено, что высокие локальные уровни IL-4 и IL-6 являются значимыми для диагностики аллергического ринита [1].

В ходе хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа происходит ремоделирование, в котором участвуют уже ранее озвученные интерлейкины: IL-4, IL-5, IL-13 [77]. Сам процесс ремоделирования слизистой связан как с изменением клеточного состава слизистой оболочки носа (эпителиальная гиперплазия, сквамозная метаплазия, нейтрофильные, эозинофильный и лимфоцитарные инфильтрации), так и с увеличением в ней коллагеновых волокон различных типов [74, 104]. Особое значение в процессе ремоделирования слизистой оболочки полости носа имеет экспрессия металлопротеиназ как на мембранах эпителиальных клеток, так и в растворимом виде. Металлопротеиназы (коллагеназы, желатиназы и стромелизины) участвуют в разрушении коллагена и в активации апоптоза. Данные ферменты синтезируются фибробластами, макрофагами и нейтрофилами, в том числе и под воздействием провоспалительных цитокинов. В то же время металлопротеиназы 3 и 9 активны в отношении IL-1 β [114].

Формирование аллергического ринита у детей связано и с особенностями клеточного состава слизистой оболочки полости носа. Это прежде всего доминирование дендритных клеток второго типа (DC2) и Т-лимфоцитов хелперов второго типа (Th2). В настоящее время уделяется важное значение повышенному синтезу эпителиальными клетками верхних отделов респираторного тракта цитокина TSLP, способного перестраивать DC2 на экспрессию костимулирующей молекулы OX40L [54]. Именно через эту молекулу и соответствующий рецептор на Т-лимфоцитах последние дифференцируются в аллергические Th2. Выявлены особенности «аллергических» Th2, главная из которых состоит в секреции наряду с классическими Th2-цитокинами провоспалительного цитокина TNF [54].

Возможно, что формирующееся в раннем онтогенезе микробное окружение слизистой оболочки носа является важным компонентом, определяющим как ее иммунокомпетентный кластер, так и синтез в нем цитокинов. Причем последнее может осуществляться как через антигенную стимуляцию, так и через эпигенетическое влияние на посттрансляционные события.

В настоящее время идет поиск молекулярных маркеров аллергического ринита и возможность их использования для таргетной терапии этой патологии [59]. Прежде всего, под пристальным вниманием остаются молекулы интерлейкинов и возможность использования их концентраций в назальном секрете для диагностики аллергического ринита [24].

В исследованиях С. Ю. Нетесовой и Е. В. Просековой (2014) была показана возможность использования концентраций IL-4, IL-13 и IFN- γ в диагностике аллергического ринита у детей. Авторы доказали, что уровень IL-4 и IL-13 на порядок повышался, а коэффициент отношений IFN- γ к IL-4 и IL-13 на порядок снижался в отношении к здоровым детям [31].

Так же было показано, что у здоровых детей раннего и дошкольного возраста уровень IL-4 в назофарингеальном смыве находится в пределах от 0 до 25 пг в мл, в среднем $8,05 \pm 1,5$ пг/мл [45]. Диагностическая значимость концентрации IFN- γ в назальном секрете и соответствующих коэффициентов IFN- γ к IL-4 и IL-13 оспаривается рядом авторов. Проведенные исследования не показали значимого снижения этого показателя у детей с аллергическим ринитом по отношению к группе контроля [131].

Неаллергический ринит также является важной нозологией, стартующей у детей раннего и дошкольного возраста и скрывающейся под маской рецидивирующего ринита (назофарингита). В современных классификациях хронических ринитов у детей выделяют вазомоторный ринит, хотя данный диагноз у детей раннего и дошкольного возраста фактически никому не ставится. С позиции европейской классификации ринитов у взрослых пациентов выделяют неаллергический ринит и неаллергический эозинофильный ринит [88, 131]. Патогенез последнего достаточно сложный, но имеет общие звенья с патогенезом

вирус-индуцированной бронхиальной астмы и с хронической обструктивной болезнью легких [131]. В патогенезе этого заболевания также имеется генетически детерминированная гиперреактивность регуляторных иммунокомпетентных клеток. В частности, речь идет о так называемых субпопуляциях лимфоидных клеток врожденного иммунитета (Innate lymphoid cells) [139].

Yeonduk Woo (2014) в обзоре литературы подробно описал роль трех субтипов лимфоидных клеток врожденного иммунитета (ILCs1, ILCs2, ILCs3) в формировании различных форм бронхиальной астмы [139]. Особое значение в развитии аллергической и вирус-индуцированной бронхиальной астмы уделено ILCs2. Именно эти клетки обладают хелперной функцией в отношении миелоидных клеток врожденного иммунитета, включающих эозинофильные, нейтрофильные и базофильные гранулоцитарные лейкоциты. В то же время эти эффекторные клетки участвуют не только в антигельминтной защите, но и в ликвидации клеточного мусора, активно формирующегося при гибели клеток на границе внешней и внутренней среды (желудочно-кишечный, респираторный тракты и кожа). Гиперреактивность ILCs2 через цитокиновые мессенджеры (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) передается к эффекторным миелоидным клеткам, которые формируют воспаление на слизистой оболочке респираторного, желудочно-кишечного трактов и кожи. В данном случае клеточный мусор и молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP), будут являться своеобразными аллергенами, на которые направлен иммунный ответ миелоидных клеток. И если понятие сенсibilизации в отношении клеток-мусорщиков не приемлемо, то в отношении естественных хелперных лимфоцитов вполне допустимо.

С этих позиций в патогенезе этой формы бронхиальной астмы и ринита присутствуют элементы аллергии по клеточному врожденному иммунитету. Триггерами этой патологии могут быть рецидивирующие вирусные инфекции, при которых увеличивается количество погибших эпителиальных клеток, а значит и степень сенсibilизации ILCs2. В свою очередь, активаторами ILCs2 являются

такие цитокины, как IL-7, IL-25, IL-33, активно продуцируемые стромальными, дендритными и тучными клетками слизистой оболочки респираторного тракта [139]. Как видно, активация ILCs2 также связана с особенностями клеточного микроокружения и особенностями экспрессии рецепторов на их мембране к IL-25 и IL-33. Кроме того, отводится роль особенностям синтеза ILCs2 амфирегулина и через него, усиления или ослабления локального воспаления на слизистой оболочке респираторного тракта [112]. Именно индивидуальные особенности в полиморфных вариантах генов *IL17RB* (кодирующим рецептор как к IL-17B, так и к IL-25), *IL1RL1* (кодирующий рецептор к IL-33), а также *AREG* (кодирующий амфирегулин) являются этиологическими факторами в развитии ILCs2 индуцированного воспаления без активации Th2 иммунного ответа. Надо отметить, что ILCs2 участвуют в развитии и атопического иммунного ответа с участием Th2 лимфоцитов и синтезом аллерген-специфических антител класса E [139]. Вопрос о том, при каких обстоятельствах развивается изолированное ILCs2 индуцированное воспаление, а когда с привлечением Th2 лимфоцитов, остается открытым. Возможно, что особенности функционирования ILCs1 и ILCs3 определяющим фактором в развитии атопического и неатопического локального воспаления на слизистой оболочке респираторного тракта.

Учитывая факт увеличения числа детей с эозинофильным неаллергическим ринитом вследствие воздействия факторов окружающей среды, был проведен модельный эксперимент на животных по индукции эозинофильного ринита озоном. Было доказано, что воспаление на слизистой оболочке верхних отделов респираторного тракта у животных было связано с индукцией ILCs2 [97].

У детей школьного возраста с эозинофильным ринитом выявлено увеличение в назальном секрете IL-5 и IL-8, причем уровень IL-5 коррелировал с количеством эозинофильных лейкоцитов в назальном секрете, а IL-8 – с нейтрофильными лейкоцитами [63].

Проведен сравнительный анализ цитокинового профиля в назальном секрете у взрослых пациентов с персистирующим аллергическим ринитом и неаллергическим ринитом с эозинофильным синдромом [87]. Анализу

подверглись IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GM-CSF, G-CSF, IFN- γ , TNF, MCP-1, MIP-1 β , эозинофильный катионный белок (ECP) и триптаза. Было выявлено, что у пациентов с неаллергическим ринитом в сравнении как с пациентами с персистирующим аллергическим ринитом, так и контрольной группы в назальном секрете были повышены IL-1 β , IL-17, IFN- γ , TNF и MCP-1. При обеих этих нозологиях повышались, в сравнении с контролем, IL-4, IL-5, IL-6, G-CSF, MIP-1 β , триптаза и ECP, но при неаллергическом рините IL-4, IL-6, G-CSF и ECP доминировали по сравнению с персистирующим аллергическим ринитом [87]. Цитокиновый статус при неаллергическом рините с эозинофильным синдромом, по результатам данного обследования, представлен преимущественно интерлейкинами Th1 клеток и ILCs3, что отражает активацию клеточного иммунитета при данной патологии.

Анализ системных и локальных иммунологических показателей у детей и взрослых с аллергическим и неаллергическим ринитом показал некоторые различия [100]. Было показано, что уровни назальных Th-связанных цитокинов (Th1, Th2 и Th17) не отличаются у пациентов с аллергическим и неаллергическим ринитом, независимо от возрастной группы. Локальный уровень IL-10 был выше у пациентов с неаллергическим ринитом, как у детей, так и у взрослых. При аллергическом рините уровни IL-10 и IFN- γ в назальном секрете были выше у детей, чем у взрослых пациентов. Авторы делают вывод, что про-Th2 и регуляторные ответы могут возникать одновременно в мукозальном иммунитете носа у детей с аллергическим ринитом. У взрослых пациентов с данной патологией эти две оси иммунного ответа ослабевают со старением. Исследования локального клеточного иммунитета с помощью проточной цитометрии назального секрета показали, что уровень макрофагов выше у детей с неаллергическим ринитом по сравнению с детьми с аллергическим ринитом. И уровень макрофагов в назальном секрете имел отрицательную корреляцию с концентрациями в этой биологической жидкости иммуноглобулина E (IgE) и IL-4. Авторы акцентируют внимание на активации врожденного клеточного иммунитета при неаллергическом рините у детей и взрослых [100].

У детей неаллергический ринит необходимо дифференцировать с рецидивирующим инфекционным ринитом, при котором имеют место также нарушения во врожденном клеточном иммунитете. Экспериментальные работы по индукции ринита бактериальным липополисахаридом показали увеличение в слизистой оболочке носа нейтрофильных лейкоцитов и концентраций в назальном секрете IL-17 и IFN- γ по сравнению с животными, у которых вызывался аллергический ринит овальбумином. У мышей с нокаутом гена IL-17 инфильтрация слизистой оболочки носа нейтрофильными лейкоцитами не происходила, что доказывает роль IL-17 в формировании ремоделирования слизистой оболочки носа [60].

Аллергический ринит у детей с позиции локального цитокинового статуса является достаточно изученной патологией, неаллергический ринит (с эозинофильным синдромом и без него) у детей раннего и дошкольного возраста остается белым пятном в современной педиатрии, оториноларингологии. Этиология и первые звенья патогенеза этой патологии остаются неизученными. Можно говорить лишь о том, что клинические проявления патологии определяются теми же медиаторами, что и при аллергическом рините. Поэтому лечение неаллергического ринита сходно с терапией аллергического ринита.

Основным коморбидным заболеванием к ринитам и риносинуситам у детей раннего и дошкольного возраста является *гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца (ГМЛГК)*. Рассмотрим эту патологию с позиции нарушений локального иммунорегуляторного потенциала у этих детей и возможности применения у них таргетной цитокиновой терапии.

Как уже говорилось выше, хронический аденоидит как отдельную нозологию рассматривать достаточно спорно, так как нет четких диагностических критериев этой патологии, а также ее нет в международной классификации болезней (МКБ-10).

Рассмотрим субклинические формы иммунных нарушений как основу гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца.

Особенности локального синтеза цитокинов при изолированных аденоидных вегетациях (МКБ 10 – J35.2), при гипертрофии небных миндалин (МКБ 10 – J35.1) и при сочетании аденоидов и гипертрофии небных миндалин (МКБ 10 – J35.3) являются значимым звеном в их патогенезе.

Еще в конце прошлого века в многочисленных работах был показан активный синтез цитокинов в небных миндалинах лимфоидными, миелоидными и эпителиальными клетками как про- (IL-1a, IL-1 b, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, TNF-b, IFN- γ) и противовоспалительных (IL-1RA, IL-10, TGFb 1-3), так и проаллергических (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13) интерлейкинов и колониестимулирующих факторов (GM-CSF, G-CSF). С помощью иммуногистохимии было показано, что IL-2, IL-3, IL-4, G-CSF, GM-CSF и TGF-b преимущественно продуцировались в экстрафолликулярной области. В ретикулярной части тонзиллярных крипт доминировали GM-CSF, G-CSF, and TGFb 1-3 как при гипертрофии небной миндалины, так и при хроническом тонзиллите [56, 107]. В эпителиальной части крипт (открывающихся во внешнюю среду) находились клетки, синтезирующие IL-1a, IL-1b и IL-1RA. Эти интерлейкины активно синтезируются под воздействием антигенной нагрузки. Было показано, что в ткани небных миндалин больше клеток, продуцирующих IL-2, IL-6, IFN- γ и IL-10 при их хроническом воспалении, по сравнению с гипертрофией. И, напротив, при гипертрофии небных миндалин в их ткани больше клеток, синтезирующих IL-4, по сравнению с миндалинами при хроническом тонзиллите [56]. Авторы данной работы отмечают, что при хроническом тонзиллите в небных миндалинах достоверно больше, чем при их гипертрофии, В-лимфоцитов и макрофагов.

Проведено обследование синтеза цитокинов на слизистой оболочке гайморовых пазух и в аденоидных вегетациях у детей с хроническим риносинуситом и атопической бронхиальной астмой и без нее, а также у детей с изолированными аденоидными вегетациями и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца [58].

Наиболее выраженные отличия по экспрессии цитокинов на клетках слизистой оболочки аденоидов касались детей с изолированным хроническим риносинуситом и изолированными аденоидными вегетациями. При хроническом изолированном риносинусите была повышена экспрессия провоспалительных и регуляторных цитокинов на клетках слизистой оболочке глоточной миндалины, таких как TNF, IFN- γ , IL-6, IL-5, IL-12, IL-15, VEGF, MCP-3. Эти показатели были снижены у пациентов с изолированными аденоидными вегетациями. В то время как на слизистой оболочке самих синусов уровень экспрессии этих цитокинов был сопоставим в сравниваемых группах, и только IL-12 и TNF- β был выше в группе детей с хроническим риносинуситом. Эти данные указывают на то, что хронический риносинусит в большей степени трансформируется на глоточную миндалину и воспаление в ней носит реактивный характер [58].

Показано увеличение синтеза TNF в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи у детей с хроническим риносинуситом и атопической бронхиальной астмы, по сравнению с изолированным хроническим риносинуситом. В слизистой оболочке аденоидов у детей с сочетанием хронического риносинусита и атопической бронхиальной астмой доминировали, по сравнению с изолированным хроническим риносинуситом, ростовые факторы такие, как эпидермальный фактор роста, эотаксин (СС хемотаксин из семейства эозинофильных хемотоксинов), фактор роста фибробластов – 2 и фактор роста тромбоцитов AA [58]. Это исследование показало, что при атопической конституции увеличивается синтез как провоспалительных интерлейкинов, так хемокинов и ростовых факторов.

Системная лимфоидная и тонзиллярная гипертрофия является проявлением иммунопатологии, в том числе за счет активации иммунитета внутриутробно (тимомегалия на первом году жизни). Для данного состояния характерны системная лимфаденопатия, тимомегалия на первом году жизни, гипертрофия небных и глоточной миндалин. Одним из критериев недостаточности мукозального иммунитета у этих детей является снижение в назофарингеальном

смыве (в этом отношении не является аналогом назального секрета) концентрации IL-1b ниже 4,6 пг/мл [117].

Тезисно представляем перспективы лечения иммунобиологическими препаратами манифестирующей в раннем возрасте иммуновоспалительной патологии носа и носоглотки.

Продолжаются разработки медицинских топических препаратов для лечения патологии верхних дыхательных путей.

Так как в индукции и поддержании инфекционного ринита и назофарингита принимают участие как экзогенные, так и резидентные вирусы и условно-патогенные бактерии, то активация клеток врожденного иммунитета через сигнальные паттерн-распознающие рецепторы TLR-9, возможно, будет основой таргетной терапии этой патологии. Известно, что внутриклеточное взаимодействие TLR-9 с бактериальными ДНК через мотив гуанин-фосфорцитозин (CpG) приводит к активации миелоидных и лимфоидных клеток и к синтезу провоспалительных интерлейкинов TNF, IFN- γ , что способствует уничтожению вирусов и бактерий и, в конечном итоге, к завершению ринита [102].

Для аллергического ринита идет активный поиск эффективных таргетных средств, способных на длительное время блокировать аллергическое воспаление. Как уже говорилось выше, пройдены доклинический и первый этап плацебо-контролируемых клинических испытаний для иммунобиологического препарата с топическим применением на слизистой оболочке носа на основе рекомбинантной альфа-цепи рецептора к IL-4 [134]. Так же в отношении топической терапии аллергического ринита разрабатываются моноклональные антитела, способные блокировать цитокин TSLP и сигнальный паттерн-распознающий рецептор врожденного иммунитета TLR-4. Основная иммунобиологическая идея разработки данных препаратов связана с подавлением активации DC2 и соответствующих аллергических Th2 и стимуляция DC1 и Th1. Данный лечебный подход реализован в модельных экспериментах на животных, с индуцированными

аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, которым интраназально применялись моноклональные антитела к TSLP и TLR-4 [138].

Патогенез неаллергического ринита продолжает активно изучаться и, как уже говорилось выше, в индукции неаллергического ринита принимают участие гиперреактивные лимфоидные и миелоидные клетки врожденного иммунитета. Одним из маркеров гиперреактивности этих клеток является повышенная экспрессия IL-25 и рецептора к IL-17 (способного связывать и IL-25). Исходя из этого активно ведутся работы по разработке моноклональных антител к этим молекулам. Вирусы и условно-патогенные бактерии при неаллергическом рините являются дополнительными агентами увеличивающими количество клеточного «мусора» (за счет активной гибели эпителиальных клеток слизистой оболочки), и это дополнительно стимулирует миелоидные клетки врожденного иммунитета. Ограничение вирусных и бактериальных воздействий через активацию TLR-9, возможно, будет дополнением к таргетной терапии этой патологии [103].

Изолированная гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца не требует активной топической иммунотерапии, но при сочетании гипертрофии небных миндалин с пищевой аллергией может быть применена топическая терапия рекомбинантной альфа-цепью рецептора к IL-4, что обговаривалось при лечении аллергического ринита [103, 134, 138].

Заключение по подглаве 1.2. Таким образом, в период раннего детства начинается манифестация хронической патологии носа и носоглотки, клиническими проявлениями которой являются рецидивирующие назофарингиты. Анализ литературных данных позволил выявить основные нарушения в мукозальном иммунитете при инфекционном, при аллергическом, при неаллергическом назофарингитах. Кроме того, проанализированы нарушения в мукозальном иммунитете при сопутствующей гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца.

Принимая во внимание данные различных авторов, изучающих иммунные нарушения при аллергическом рините, можно рекомендовать следующие нормативные показатели концентраций в назальном секрете для IL-4, IL-13, IFN- γ

и для коэффициентов отражающих нарушенный прайминг Th1 / Th2 (IFN- γ / IL-4 и IFN- γ / IL-13): IL-4 = 0–10 пг/мл, IL-13 = 1–12 пг/мл, IFN- γ = 100–200 пг/мл, IFN- γ / IL-4 = 20–100 и IFN- γ / IL-13 = 15–200. Уровень остальных цитокинов (IL-1b, TNF, IL-6, IL-3, IL-5, IL-10) может быть использован для мониторинга терапии аллергического ринита с коморбидными заболеваниями.

Анализ литературных данных показал, что для диагностики неаллергического ринита у детей раннего возраста необходимо дополнительно к выше описанным цитокинам исследовать IL-6, IL-17, ECP и триптазу. По данным литературы, уровень IL-6 в назальном секрете у здоровых пациентов может находиться в пределах от 0 до 250 пг/мл ($129,1 \pm 18,5$ пг/мл) [87]. У пациентов с аллергическим ринитом этот показатель снижается ($64,8 \pm 9,1$ пг/мл), а количество пациентов с нулевыми значениями увеличивается. В то время как при неаллергическом рините, напротив, уровень IL-6 в назальном секрете увеличивается и превышает 200 пг/мл. Надо отметить, что при неаллергическом рините увеличивается концентрация в назальном секрете и IFN-g также свыше 200 пг/мл. Исследования IL-5 и IL-17 в назальном секрете у детей, как правило, показывают их нулевой или стремящейся к нулю уровни. У небольшой части детей с неаллергическим ринитом выявляются концентрации IL-17 в назальном секрете чуть выше 1 пг/мл. Тем самым при рецидивирующем назофарингите у детей с нормальным уровнем иммуноглобулина E с эозинофильным синдромом или без него, для диагностики неаллергического ринита необходимо дополнительно исследовать уровни IL-6 и IFN- γ . При повышении данных показателей более 200 пг/мл можно думать о формировании неаллергического ринита.

Рецидивирующие назофарингиты являются источником инфекционного и иммунного воспаления, стимулирующего синтез и экспрессию провоспалительных, противовоспалительных и проаллергических интерлейкинов в лимфоидные, миелоидные и эпителиальные клетки миндалин лимфоидного глоточного кольца. Источником иммунорегуляторных мессенджеров выступают именно миндалины лимфоидного глоточного кольца. Поэтому патогенетический

круг замыкается, но от того насколько эффективно будет идти синтез цитокинов в глоточной миндалине зависит основной очаг воспаления на слизистой носа и глотки. Стимуляция или ограничение этого процесса в миндалинах может купировать воспаление слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта.

Тем самым ранняя диагностика хронической патологии верхних дыхательных путей у детей раннего возраста и назначение эффективной терапии являются основными приоритетами в современной педиатрии. Дополнительным способом диагностики хронической патологии верхних дыхательных путей у детей раннего возраста может выступить исследование концентраций цитокинов: в назальном секрете. У детей раннего и дошкольного возраста с постоянно рецидивирующими респираторными заболеваниями необходимо проводить анализ нескольких групп цитокинов, для диагностики инфекционного, аллергического и неаллергического ринитов и риносинуситов, транзиторной иммунной недостаточности мукозального иммунитета и тонзиллярной патологии. Исходя из литературных данных, необходимо исследовать концентраций и цитокинов в назальном секрете или назофарингеальном смыве (IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-1b, TNF, IFN-a).

В то же время, анализ литературы показал, что изолированная тонзиллярная гипертрофия без сопутствующего аллергического ринита и риносинусита не сопровождается выраженными изменениями местного уровня цитокинов. Но так как гипертрофия небных миндалин может быть проявлением пищевой аллергии (пищевой лимфатизм) и/или активации резидентных вирусов, прежде всего вируса Эпштейна-Барр, то у части пациентов в назофарингеальном смыве могут быть повышены IL-4 и IFN-a, но не IFN- γ .

Гипертрофия миндалин (особенно небных) лимфоидного глоточного кольца при системной лимфоидной гипертрофии у детей раннего и дошкольного возраста является проявлением недостаточности врожденного клеточного мукозального иммунитета. Выявлено снижение уровня IL-1b в назофарингеальном смыве ниже 4,6 пг/мл у детей с этой патологией.

Как уже говорилось выше, существуют лишь перспективы таргетной терапии иммуновоспалительных заболеваний носа и носоглотки. В то же время гипертрофированная глоточная миндалина является основным поставщиком провоспалительных и проаллергических цитокинов, а также других мессенджеров. Исходя из того, что современные методы аденотомии являются щадящими, максимально безопасными и могут быть применены в раннем возрасте (со второго года жизни), то данная операция может быть рассмотрена как перспективный метод коррекции иммунных нарушений, индуцирующих формирование хронической патологии носа и носоглотки.

1.3 Вклад аденотомии в remodelирование слизистой оболочки носа и глотки у детей с рецидивирующим назофарингитом, сочетающимся с гипертрофией глоточной миндалины

Аденотомия является самой распространенной операцией среди методов хирургического лечения в России [17, 36]. В настоящее время отсутствуют установленные стандарты по лечению гипертрофии глоточной миндалины. Не вызывает сомнения, что значимым показанием к проведению аденотомии является сочетание гипертрофии глоточной миндалины, более, чем во второй степени, с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) средне-тяжелой и тяжелой степенями (более 15 эпизодов за ночь) и прогрессирующей кондуктивной тугоухостью, не поддающейся консервативному лечению и подтвержденной импедансометрией [17]. Другие высказанные в отечественной литературе показания остаются дискуссионными, в частности, проведение аденотомии для санации носоглотки у часто и длительно болеющих детей [17, 39]. Если принимать за абсолютное показание лишь выше описанное сочетание гипертрофии третьей степени глоточной миндалины с тяжелыми формами СОАС, то частота аденотомий будет находиться в пределах от 1 на 1000 до 1 на 10000 детей [22], что как минимум в три раза меньше количества аденотомий, проводимых в настоящее время. Нередко лишь увеличение глоточной миндалины второй степени, рецидивирующие респираторные инфекции (более 5 раз в год) и ночной храп являются причиной проведения аденотомии.

Анализ зарубежной литературы показывает, что в странах Западной Европы, Ближнего Востока и Северной Америки основными показаниями к аденотомии являются гипертрофия миндалин третьей степени, тяжелые формы СОАС, стойкая назальная обструкция и гипоосмия, прогрессирующая потеря слуха на фоне рецидивирующего среднего секреторного отита, а также сохраняющийся энурез [85, 111].

В зарубежных литературных источниках обсуждается вопрос о возможности увеличения (но не уменьшения) частоты респираторных инфекций у детей после проведенной аденотомии. И тот факт, что частота ОРВИ после

проведенной операции остается прежней расценивается как положительный результат [73].

Не вызывает сомнения то, что в странах Западной Европы и Северной Америки продолжается сокращение показаний для проведения аденотомии (аденоэктомии), в частности, это касается применения данной операции в комплексном лечении рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний носа, придаточных пазух и глотки [111]. В России, напротив, имеется тенденция к расширению показаний для ее проведения, в частности, она рекомендуется детям с рецидивирующими инфекционно-воспалительными и аллергическими заболеваниями ЛОР-органов и респираторного тракта [36]. Соответственно в эту группу попадают дети с рецидивирующим назофарингитом и гипертрофией глоточной миндалины.

В отечественной педиатрии и детской оториноларингологии доминируют обструктивная, инфекционно-воспалительная и связанная с ней импульсивно-вегетативная теории патогенетического влияния аденоидных вегетаций на другие органы и системы растущего организма ребенка раннего возраста [17]. Соответственно, аденотомия является операцией, положительно воздействующей на эти три механизма системного негативного влияния аденоидов на организм ребенка.

Вполне вероятно, что значимое влияние оказывает аденотомия на иммуновоспалительный процесс, как основу формирования аллергического и неаллергического ринита и назофарингита. С этих позиций проведен анализ литературных данных об эффективности аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим назофарингитом и гипертрофией глоточной миндалины. В частности, исследовано влияние аденотомии на микробиом носоглотки, топический цитокиновый статус, а также на вегетативную и эндокринную систему растущего детского организма.

Влияние аденотомии на микробиом и цитокиновую регуляцию в носоглотке. Как уже говорилось выше, исследования микробиома глоточной и небной миндалин у детей раннего возраста только начались. Так в педиатрическом

исследовании Kyung Soo Kim (2018) было показано, что на уровне филума микробиомы глоточной и небных миндалин существенно не отличались. Индексы альфа и бета разнообразия в этих биотопах были сопоставимы. Альфа-разнообразие всего адено tonsиллярного микробиома было связано с полом, эмоциональным стрессом и уровнями IL-8 в жидкостях с промывания миндалин. Бета-разнообразие было связано с уровнями белка теплового шока (Hsp27) в жидкостях промывания с миндалин и количеством лейкоцитов крови. Общие уровни сывороточного иммуноглобулина E были положительно достоверно связаны с бета-разнообразием адено tonsиллярного микробиома [94]. Всем обследованным детям была выполнена адено tonsиллоэктомия. Авторы не увидели существенного изменения иммуномикробиологических характеристик носоглотки после хирургического лечения. В то же время наличие связей между микробиомным разнообразием в адено tonsиллярном биотопе и иммунными характеристиками указывает на плотное взаимодействие микробиома с региональной иммунной системой слизистых оболочек [94].

В другом исследовании педиатрических пациентов было показано, что при гипертрофии глоточной миндалины у детей с хроническим риносинуситом и с обструктивным апноэ микробиомы носоглотки были сопоставимы по альфа и бета разнообразиям. При сравнении в этих группах отдельно биотопа носа и носоглотки было выявлено более высокое таксономическое разнообразие в носоглотке, причем на него не влиял размер аденоидов. Однако использование назальных стероидов, ингаляционных стероидов и антигистаминных препаратов повлияло на альфа разнообразие как в носоглотке, так и в полости носа. Образцы из носоглотки были выше по относительному содержанию *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Campylobacter*, по сравнению с полостью носа [132]. Всем обследованным детям проведена аденоэктомия, которая существенно не повлияла на соотношение филумов в носоглоточном биотопе [132].

Исследования Giorgio Ciprandi с соавторами (2018) касались того, что высокие степени аденоидной гипертрофии ассоциированы с большим содержанием в носоглоточном биотопе условно-патогенных микроорганизмов,

это состояние можно расценить как дисбиоз. Авторы предлагают использовать бактериотерапию смесью *Streptococcus salivarius* 24SMB и *Streptococcus oralis* 89a как альтернативу аденоэктомии [75]. В представленном исследовании показано, что 28 дневный прием этой бактериальной смеси уменьшает размер аденоидов, частоту респираторных инфекций, улучшает функционирование евстахиевой трубы, предотвращает хирургическое лечение аденоидных вегетаций [75].

В целом, говоря о микробиоме носоглотки, можно сделать один существенный вывод, что соотношение филумов в этом биотопе является устойчивым состоянием. Проведение аденотомии существенно не влияет на микробиом носоглотки. В то же время по отдельным представителям условно-патогенного кластера микробиома и вирома могут происходить значимые изменения после аденоэктомии. Этот феномен продемонстрирован на примере снижения экспрессии вируса Эпштейна-Барра у детей после аденоэктомии, выполненной по поводу гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и экссудативного среднего отита [29].

Отдельно рассмотрим изменения цитокиновой регуляции иммунной системы слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Исследования Fengjuan Zhu с соавторами (2021) показали, что при аденоидных вегетациях, сочетающихся с аллергическим ринитом, экспрессия таких цитокинов, как IL-4, IL-8, IL-18, IL-33, H2R, LTR1, LTR2 и GCR, в ткани глоточной миндалины, значимо выше, чем в изолированной гипертрофии глоточной миндалины. В то время как уровень экспрессии в клетках матричной РНК IL-12 и IFN- γ значимо выше при изолированных аденоидных вегетациях. Авторы указывают на эти существенные различия аденоидной гипертрофии и аденоидной гипертрофии, сочетающейся с аллергическим ринитом, и предполагают, что аденоэктомия может существенно ограничить иммуновоспалительный процесс на слизистой оболочке верхних дыхательных путей [142].

Другое исследование, посвященное изучению мессенджеров ремоделирования внеклеточного матрикса у детей с изолированными аденоидными вегетациями (ИАВ) и сочетанием аденоидных вегетаций (АВ) с

секреторным средним отитом (ССО), показало и различия. Так в группе АВ+ССО уровень металлопротеиназ MMP-8, MMP-9 и TIMP-1 был значимо выше, чем в группе ИАВ. Авторы делают заключение, что изменения концентраций MMP-8, MMP-9 и TIMP-1 могут указывать на усиление ремоделирования внеклеточного матрикса у детей с аденоидной гипертрофией и средним серозным отитом. Результаты могут иметь как клиническую, так и диагностическую ценность. Определение MMP-8 и MMP-9 может помочь квалифицировать ребенка для аденоидэктомии и дифференцировать педиатрических пациентов, страдающих аденоидной гипертрофией, со средним экссудативным отитом и без него [141].

Показано, что эндоскопическая аденоидэктомия эффективно увеличивает количество Т-хелперных лимфоцитов второго типа при одновременном снижении артериального давления у педиатрических пациентов с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во сне, имеющих склонность к детской артериальной гипертензии [140].

Тем самым аденоидэктомия является инструментом, с одной стороны, вызывающим ограничения топического иммунного воспаления за счет создания локальной иммуносупрессии, а с другой, – стимулирующей системные регуляторные лимфоциты и опосредованно влияющей на нейровегетативные функции. Вопрос о том, что эффективнее будет предотвращать формирование хронической иммуновоспалительной патологии верхних дыхательных путей: аденоидэктомия (аденотомия) или современные топические стероидные противовоспалительные препараты, остается открытым. Принимая во внимание существенные возрастные ограничения и спектр нозологических форм (только аллергический ринит у детей до 12 лет), при которых возможно применение этих лекарственных средств, то современные методы микродебридированной аденоидэктомии (аденотомии) имеют явные преимущества.

Таким образом, показания для оперативного лечения аденоидных вегетаций у детей с рецидивирующими назофарингитами могут быть расширены в виду того, что данный вид лечения будет способствовать ограничению иммунного

воспаления на слизистой оболочке носа и носоглотки, а также подавлению процессов ремоделирования слизистой оболочки и внеклеточного матрикса.

Заключение по подглаве 1.3. Аденоотомия является самой распространенной операцией среди методов хирургического лечения в России, но показания для её проведения остаются в дискуссионном поле. Анализ литературных данных показал, что аденоидэктомия (аденоотомия) является операцией, которая может снижать экспрессию некоторых условно-патогенных микроорганизмов (в частности вируса Эпштейна-Барра) как в самой глоточной миндалине (за счет ее эктомии), так и на слизистой оболочке носоглотки. Причем соотношение филумов в микробиоме носоглотки после аденоотомии существенно не меняется. Принимая во внимание значимую роль микробиома в формировании мукозального иммунитета, можно говорить о том, что после аденоидэктомии (аденоотомии) существенного патологического изменения компетентности иммунной системы слизистых оболочек верхних дыхательных путей не произойдет. В то же время некоторые девиации в цитокиновой регуляции после аденоидэктомии имеют место. Прежде всего, это связано с тем, что глоточная миндалина является основным иммунорегуляторным органом для мукозального иммунитета носа и глотки, соответственно ее удаление будет приводить к локальным цитокиновым отклонениям. Именно через это эффект многие исследователи видят положительное значение данного вида хирургического лечения в отношении аденоидных вегетаций, сочетающихся с уже имеющимся аллергическим ринитом и средним экссудативным отитом.

У детей раннего возраста манифестируют и другие иммуновоспалительные и нейроиммунные заболевания носа и глотки, сочетающиеся с аденоидными вегетациями. Вполне вероятно, что аденоидэктомия (аденоотомия) могла быть эффективной и в предотвращении формирования этой патологии.

1.4 Заключение по анализу литературных данных с выделением не изученных ключевых позиций, на которые направлено настоящее научное исследование

Анализ литературных данных является первичным исследованием, которое позволило высказать несколько предположений.

Глоточная миндалина является ведущим периферическим органом иммунной системы слизистой оболочки носа и носоглотки, которая принимает участие, с одной стороны в регуляции топических иммунных процессов, а с другой стороны при её гипертрофии, в поддержании прологированного иммунного воспаления в верхних дыхательных путях.

Конституциональные особенности микробиома носа и носоглотки могут влиять как на формирование ИАВ, так и сочетаний аденоидных вегетаций с иммуновоспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (аллергический ринит, экссудативный средний отит, неаллергический ринит и назофарингит, бронхиальная астма различных эндотипов и фенотипов).

Исследования показали, что особенности микробиома носа и носоглотки ассоциированы и с особенностями цитокиновой регуляции воспаления и ремоделирования. Кроме того, нарушения топической цитокиновой регуляции в иммунной системе слизистых оболочек верхних дыхательных путей могут быть конституционально обусловленными. Эти состояния в педиатрии принято обозначать как иммунные аномалии конституции (диатезы), которые вполне укладываются в современные представления об эндотипах и фенотипах. Особенности иммунной конституции ребенка могут быть оценены в раннем онтогенезе, что позволит определиться с риском формирования иммуновоспалительного заболевания верхних дыхательных путей. Иммунное воспаление в носоглотке в большинстве случаев связано и с гипертрофией глоточной миндалины, как основного источника воспалительных мессенджеров.

Аденоидэктомия (аденотомия) является операцией влияющей на ограничение иммунного воспаления без существенного изменения микробиома носоглотки, иммунной компетентности и неспецифической резистентности слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Аденоидэктомия предотвращает ремоделирование внеклеточного матрикса.

В то же время анализ литературных данных не дал ответа на некоторые значимые вопросы, на которые направлено настоящее диссертационное исследование.

Остается открытым вопрос, как изменяется экспрессия ДНК-маркеров патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также резидентных вирусов в отдаленный период после аденоидэктомии у детей с постоянно рецидивирующими назофарингитами.

Не до конца изученным является вопрос об особенностях изменения цитокинового статуса носоглотки в отдаленном периоде после аденоидэктомии у детей с постоянно рецидивирующими назофарингитами, по отношению к первичным результатам.

С позиции разработки новых показаний к аденотомии неизученными остаются показатели эффективности аденотомии, отраженными в интегральных показателях частоты респираторных эпизодов, девиации в провоспалительных и проаллергических цитокинов назального секрета и микробиомных маркерах.

Именно научное исследование по этим неизученным вопросам представлено ниже.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объект исследования. Критерии формирования групп

Для выполнения поставленной цели и решения задач было обследовано 228 детей, в возрастном интервале 2–7 лет (средний возраст детей был $3,6 \pm 0,2$ лет), проходивших лечение в детском оториноларингологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Кемерово, являющейся клинической базой кафедры оториноларингологии Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава России. Все дети были госпитализированы для проведения аденотомии (основная группа).

Основными критериями включения детей в основную группу были:

1. Гипертрофия глоточной миндалины второй и третьей степени (МКБ-10, J35.2).

2. Повторяющиеся, затяжные назофарингиты (МКБ-10, J00). Частая респираторная заболеваемость устанавливалась по рекомендациям В. Ю. Альбицкого и А. А. Баранова (1986) для соответствующего возрастного интервала [17].

3. Дополнительные патологические проявления со стороны ЛОР органов: острый средний гнойный отит (МКБ-10, H66.0), острый и подострый секреторный средний отит (МКБ-10, H65.0), обструктивное апноэ во сне (МКБ-10, G47.3), острые синуситы (МКБ-10, J01), кондуктивная тугоухость (МКБ-10, H90.0, H90.1), гипертрофия небных миндалин (МКБ-10, J35.1).

Клинические проявления назофарингитов были представлены сочетанием ринореи и/или назальной обструкции с болями в горле и/или с длительным навязчивым кашлем в течение суток, в том числе и в ночное время. При объективном обследовании были исключены острые ларингиты, бронхиты и документированы локальные признаки воспаления на слизистой оболочке носа и ротоглотки. Все дети, включенные в обследования, имели гипертрофию миндалин лимфоидного глоточного кольца второй и третьей степени.

Было проведено объективное обследование детей основной группы, включая сбор анамнеза. Особое внимание уделялось семейному анамнезу, в котором учитывались аллергические и иммуновоспалительные заболевания у родителей и родственников пациентов, наличие у них очагов хронических инфекций, в том числе ЛОР органов, а также первичных иммунодефицитных состояний. Проводилась оценка пренатального, неонатального периодов и периода раннего детства. Оценивались: течение настоящей беременности, характер родов, наличие или отсутствие неонатальной пневмонии или другой патологии этого периода, особенности вскармливания и вакцинации, а также проявление атопического дерматита (пищевой аллергии), частота инфекционных заболеваний (респираторных, кишечных и других). Особое внимание уделялось аллергическим заболеваниям респираторного тракта. С учетом осмотра других специалистов (педиатра, аллерголога-иммунолога, пульмонолога) и проведенных исследований были выставлены диагнозы: аллергический сезонный и круглогодичный риносинусит, бронхиальная астма. С учетом современных исследований бронхиальной астмы (БА) у обследованных детей выделяли аллерген-индуцированный и вирус-индуцированный эндотипы в Th2 фенотипе бронхиальной астмы, а также смешанный вариант БА [13, 16]. Для оценки значимости БА в поддержании частой респираторной заболеваемости после проведенной аденотомии присваивали каждой нозологической форме баллы (отсутствие БА – 0 баллов, аллерген-индуцированная БА – 1 балл, вирус-индуцированная БА – 2 балла).

Для количественной оценки случаев острого назофарингита использовали учет числа дней (недель) с симптомами заболевания. Редкими считались проявления, если у пациента симптомы отмечались менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году (2 недель за 6 месяцев). Напротив, частыми проявлениями считались симптомы заболевания более 4 дней в неделю или более 4 недель в году (более 2 недель за 6 месяцев). Данный подход применяется для оценки течения аллергического и неаллергического ринита [33]. Кроме того, учет

клинических проявлений по неделям в течение месяца позволил оценить эффект от проведенного лечения.

Объективный осмотр ЛОР органов в основной группе включал трансназальную эпифарингоскопию торцевой оптикой Хопкинса (Karl Storz, Германия) 0, 30 градусов, диаметром 2,7 мм и эпифарингоскопию торцевой оптикой Хопкинса (Karl Storz, Германия) 70, 90 градусов, диаметром 4,0 мм.

Всем детям исследуемой группы была проведена микродебридерная аденотомия под наркозом.

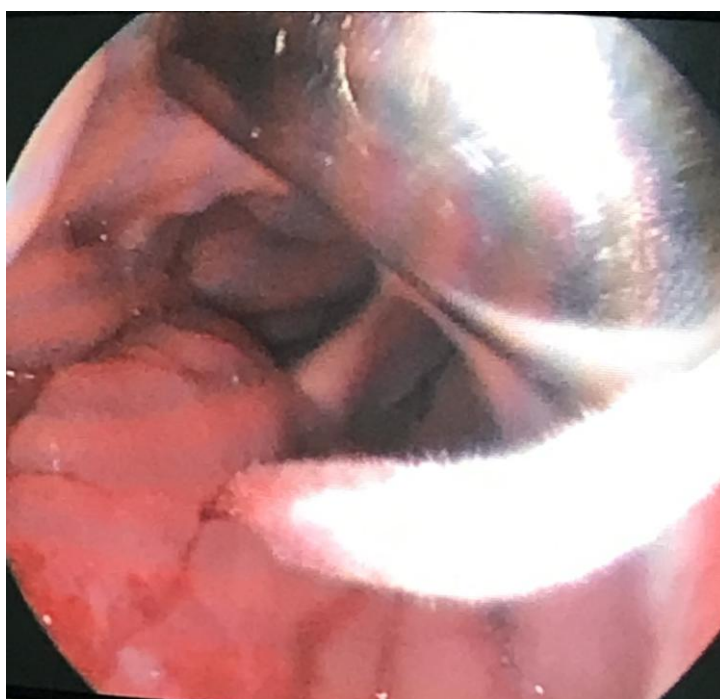


Рисунок 1 – Эпифарингоскопия торцевой оптикой Хопкинса (Karl Storz, Германия) 70 градусов, диаметром 4,0 мм и забор биологического материала с глоточной миндалины и задней стенки глотки одноразовым универсальным гибким зондом типа А (ООО «МИМ», г. Тюмень, Россия)

Перед проведением аденотомии под эндоскопическим контролем с глоточной миндалины и задней стенки глотки забирался клеточный мазок с помощью одноразового универсального гибкого зонда типа А (ООО «МИМ», г. Тюмень, Россия). Клеточный материал с зонда переносился в 500 мкл раствора

6М гуанидина-тиоционата, что позволяло выделить суммарную ДНК с биотопа глоточной миндалины (Рисунок 1).

Контрольную группу составили 63 ребенка в возрастном интервале 2–7 лет, которые проходили плановый медицинский осмотр у детских оториноларингологов и педиатров на базе клинических детских поликлиник.

У всех родителей основной и контрольной групп до момента включения их детей в исследование было получено информированное согласие на использование полученных персональных анамнестических данных и биологического материала в научном исследовании по теме Кемеровского государственного медицинского университета «Здоровье детей и подростков (в том числе детской популяции Кузбасса). Факторы риска, распространенность, особенности клиники патологических состояний, оптимизация лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий».

Проводился сбор анамнеза в основной и контрольной группах по разработанным анкетам. Вопросы анкеты были объединены в несколько разделов. Раздел «родительские социальные и медицинские факторы» включал в себя: образование, вредные привычки, профессиональные вредности, хронические болезни различных органов и систем, семейную отягощенность по аллергическим и неаллергическим заболеваниям, акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности, особенности родов и перинатального периода. Раздел «детские факторы» был представлен вопросами об особенностях неонатального периода, о наличии грудного вскармливания, о законченности вакцинации, о частоте острых респираторных инфекций за первый год жизни и за последующие годы, о проявлениях и выраженности атопического дерматита на первом году жизни и в последующие годы, о наличии хронических заболеваний. Все показатели имели качественную или количественную категории. Качественные показатели кодировались как 0 – отсутствие признака, или 1 – наличие признака. Количественные показатели отражались в соответствующей им размерности.

В контрольной группе детей, не имеющих гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующих острых респираторных

инфекций, выполнялся забор биологического материала с глоточной миндалины с помощью одноразового универсального гибкого зонда типа А (ООО «МИМ», г. Тюмень, Россия), изгибающегося под 90° за мягким нёбом. Забор биологического материала проводили при осмотре ЛОР-органов. Клеточный материал с зонда также переносился в 500 мкл раствора 6М гуанидина-тиоционата.

2.2 Методы исследования микробиома носоглотки в исследуемых группах

Для исследования экспрессии ДНК маркеров условно-патогенных микроорганизмов и резидентных вирусов у всех детей основной и контрольной групп использовали биологический материал, взятый с глоточной миндалины и задней стенки глотки в пробирку с 6М гуанидином-тиоционатом. Значимость глоточной миндалины в поддержании инфекционного и иммунного воспалительного процесса на слизистой оболочке носа и глотки у детей раннего и дошкольного возраста показано ранее [27, 28].

Содержимое пробирки, включающее раствор гуанидина-тиоционата и клетки, взятые с глоточной миндалины и задней стенки глотки, перемешивалось и замораживалось при -20° С. После накопления материала все пробирки размораживались и проводилось выделение ДНК методом ее сорбции на ионах кремния (гуанидин-силика) [122, 123].

Полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени, направленную на идентификацию таких микроорганизмов как *Streptococcus pyogenes* (StrPyo), *Streptococcus pneumoniae* (StrPne), *Streptococcus agalactiae* (StrAgl), *Staphylococcus aureus* (Staph aur), семейства *Streptococcaceae* (Strep), семейства *Staphylococcaceae* (Staph), вирусов цитомегалии (CMV), вируса Эпштейна-Барра (EBV), грибов рода *Fungi* (Fun) и вида *Candida albicans* (Cand.alb) проводили на ПЦР тест-системах, разработанных в лаборатории фармакогеномики (заведующий, к. б. н. М. Л. Филипенко) ИХБФМ СО РАН. Результаты ПЦР оценивались по количеству ампликонов идентифицированных микроорганизмов в пробе, отраженных условными единицами.

2.3 Методы исследования факторов регуляции (цитокинов) иммунитета слизистой оболочки носоглотки в исследуемых группах

Для исследования концентраций цитокинов, секретирующихся преимущественно клетками слизистой оболочки носоглотки, выполняли забор назофарингеального смыва. Для этого в 5 мл шприц без иглы набирали 3 мл физиологического раствора и, наклонив голову ребенку книзу и подставив под подбородок почкообразный медицинский стерильный лоток, энергично вводили физиологический раствор в носовой ход, что приводило к дренажу носа и глотки. Содержимое лотка собирали в шприц и далее переносили в пластиковую микропробирку, объемом 1,5 мл. Жидкая часть назофарингеального смыва использовалась для иммуноферментного анализа цитокинов. Особенности оценки цитокинов в назофарингеальном смыве описаны ранее и закреплены патентом Российской Федерации [27, 45].

В назофарингеальном смыве с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали концентрацию цитокинов: интерлейкин 1 бэта (IL-1b), рецепторный антагонист интерлейкина 1 бэта (IL-1Ra), интерлейкин 4 (IL-4), интерферон альфа (INF-a), интерферон гамма (INF-g), фактор некроза опухоли альфа (TNF-a). Для этого исследования были использованы коммерческие наборы ООО «Вектор-Бест» (Кольцово, г. Новосибирск). ИФА проводили согласно прилагаемым инструкциям к коммерческим наборам. В литературе неоднократно вставал вопрос о трактовке концентраций того или иного анализата в секретах. Один из предлагаемых способов выравнивания концентраций связан с пересчетом количества анализируемого вещества на грамм белка, содержащегося в исследуемом секрете. Учитывая возможность различного разведения назального смыва, провели исследования в каждой пробе общего белка колориметрическим методом с использованием красителя пирогаллолового красного. Получили концентрацию общего белка 0,5 г/л в каждой пробе, величина была постоянной. Исходя из того, что соответствующий коэффициент пересчета концентраций цитокинов на грамм белка также получался постоянным, отказались от данного

способа выравнивания и в дальнейшем концентрацию цитокинов, полученную в ИФА, анализировали в пг/мл.

2.4 Дополнительные лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование детей включало исследования концентрации иммуноглобулина Е общего в периферической крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на коммерческих наборах (ООО Алькорбио, г. Санкт-Петербург) по прилагаемым методикам, общий анализ крови и мочи, а также стандартное обследование перед выполнением аденотомии (коагулограмма, исследования в крови антител к ВИЧ-1/2, гепатиту С, Hbs антигена и ЭКГ).

Лабораторное обследование детей проводилось на базе ООО «Современные медицинские технологии» г. Кемерово (главный врач д. м. н., доцент Е. В. Шабалдина), а также в лаборатории диагностики и аналитических методов ГБУЗ «Городская больница № 40» г. Санкт-Петербурга (заведующая к. б. н. С. В. Апалько).

Из амбулаторных карт детей основной и контрольной групп использовались данные об аллергологическом обследовании, проведенные врачом аллергологом-иммунологом. Были учтены результаты кожных скарификационных аллергических проб и концентрации антител класса Е к пищевым, пыльцевым и бытовым аллергенам.

Проводилось гистологическое исследование операционного материала.

Всем детям выполнялась назоцитограмма по стандартной методике [26]. В назоцитограмме анализировали: выраженность эпителиальных реакций в баллах (более 20 клеток в поле зрения – 3 балла, от 10 до 20 клеток в поле зрения – 2 балла, менее 10 клеток в поле зрения – 1 балл, отсутствие эпителиальных клеток в мазке-отпечатке – 0 баллов); выраженность лейкоцитарных реакций в баллах (более 15 клеток в поле зрения – 3 балла, от 5 до 15 клеток в поле зрения – 2 балла, менее 5 клеток в поле зрения – 1 балл, отсутствие лейкоцитов в мазке-отпечатке – 0 баллов); выраженность бактериального обсеменения в баллах (более 10 микробных единиц в поле зрения – 3 балла, от 5 до 10 микробных единиц в

поле зрения – 2 балла, менее 5 микробных единиц в поле зрения – 1 балл, отсутствие бактерий в мазке отпечатке – 0 баллов); выраженность экссудативных реакций в баллах (слизь по всему мазку – 2 балла, единичные участки слизи в мазке отпечатке – 1 балл, отсутствие слизи в мазке отпечатке – 0 баллов). Кроме того, отдельно проводился процентный учет цилиндрического и плоского эпителия и лейкоцитарная формула. Бактериальное содержимое мазка-отпечатка описывалось как кокковая и/или палочковая микрофлора. Заключение по мазку-отпечатку было сделано по следующей форме: «Эпителий: цилиндрический – 98 %, плоский – 2 % (2 балла); слизь – 1 балл; лейкоцитарная формула: нейтрофильные лейкоциты – 91 %, эозинофильные лейкоциты – 9 % (3 балла); микрофлора: кокковая – 1 балл».

2.5 Повторное обследование детей

Повторное обследование проводили детям через шесть месяцев после проведенной аденотомии. В настоящее исследование по объективным причинам вошли 106 детей, соответственно результаты оценки эффективности аденотомии были получены в группе из 106 детей. Возрастной интервал в этой группе был в пределах 2–6 лет (средний возраст $3,21 \pm 0,34$ года).

При повторном осмотре анализировалась частота и длительность респираторных эпизодов за 6 месяцев после окончания лечения. В частности, характер течения заболевания интерпретировали с учетом повторения симптомов назофарингита за 4 недели (менее 4 дней в неделю и более 4 дней в неделю). На основании сравнения этого показателя до операции и после нее выставлялась оценка эффективности аденотомии в отношении снижения частоты острых назофарингитов (1 балл – аденотомия неэффективна; 0 баллов – аденотомия эффективна).

Проводился повторный забор биологического материала с задней стенки глотки с помощью одноразового универсального гибкого зонда типа А (ООО «МИМ», г. Тюмень, Россия), изгибающегося под 90° за мягким нёбом. Процедура выполнялась при осмотре ЛОР органов.

Кроме того, повторно выполнялось исследование уровня иммуноглобулина Е в периферической крови, назоцитограмма, исследовались цитокины (IL-1b, IL-1Ra, IL-4, INF-a, INF-g, TNF-a) в назофарингеальном смыве. Детекция ДНК маркеров бактерий, вирусов и грибов проводилась по вышеописанной методике.

2.6 Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили в пакетах программ Statistica for WINDOWS фирмы StatSoftInc. Версия 10.0 и MedCalc 17.5.3. по правилам вариационной статистики.

Нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей (%). Количественные данные представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (P25 и P75). Сравнение значений уровней метрических показателей в несвязанных выборках проводили с помощью непараметрического Манна-Уитни, а в связанных – Вилкоксона.

Для оценки роли родительских и персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста (глава 3) проводили математическое моделирование.

Математический анализ:

Особое значение в данной главе было уделено изучению ассоциаций социальных, медицинских и микробиомных предикторов с гипертрофией глоточной миндалины с помощью мультианализа. Результаты в основной и контрольной группах были представлены бинарными (да – 1, нет – 0) и количественными показателями широкого анамнеза и отдельных представителей микробиома глоточной миндалины. Основная и контрольная группы были сопоставимы по гендерному составу и возрасту.

Совокупность собранных показателей была разбита на четыре группы в соответствии с их онтологией и типом (таблица 1).

Факторы родительского риска (группа I) составили бинарные показатели (наличие или отсутствие того или иного состояния или анамнестической характеристики). В таблицу внесены только те показатели, в которых имелся один и более случаев наличия оцениваемого состояния (суммарный показатель больше нуля).

Факторы персонального риска были представлены как бинарными показателями (группа II), так и количественными (группа III). В группу II включены также только те показатели, в которых имелся один и более положительный исход по выборке.

На основе бинарных показателей родительского и персонального риска (группы I и II) дополнительно в группу III были введены два количественных показателя, которые определили совокупные родительские и персональные риски как число выявленных частных факторов риска у пациента.

В таблице 1 отдельного комментария требует ряд показателей группы IV: StrPyo, StrAgl, CMV и EBV. В них стандартное квадратичное отклонение (СКО) относительно среднего захватывает отрицательную зону. Это говорит о том, что на фоне большинства пациентов с малыми (нулевыми) значениями этих показателей имеется некоторое количество «выбросов» - пациентов с большими (в разы) значениями. Аналогичными свойствами обладает введенный показатель совокупного родительского риска из группы III.

Содержание собранных данных и формулировка цели анализа приводит к традиционной в медико-биологических исследованиях задаче бинарной многомерной классификации, где для двух заранее заданных классов (больные и здоровые) в обучающей выборке требуется построить классификатор – алгоритм отнесения выборочного пациента к одному из классов по значениям заданного набора показателей (предикторов).

Современный уровень развития информационно-вычислительных систем и программных средств позволяет отказаться от выбора «лучшего» метода и

воспользоваться несколькими наиболее популярными, чтобы повысить вес (достоверность) итогового заключения. Поэтому организующим принципом исследования в настоящей работе был мультианализ – оценка информативности показателей несколькими методами и сравнение результатов работы нескольких классификаторов.

Таблица 1 – Распределение факторов риска для гипертрофии глоточной миндалины в зависимости от их онтологии и типа

Группа	Онтология группы	Тип	Показатели*
I	Факторы родительского риска	Бинарный	Врожденные пороки сердца в анамнезе (3); Врожденные пороки мочеполовой системы в анамнезе (1); Хромосомные аномалии в анамнезе (1); Алкоголизм отца (1); Курение матери (2); Курение отца (78); Рецидивирующая герпетическая инфекция у матери (4); Хронические заболевания почек у матери (6); Хронический тонзиллит у матери (7); Хронический тонзиллит у отца (2); Аллергии у родителей (11); Острая краснуха во время беременности (1); ОРВИ у матери до 12 недель беременности (6); Бактериальная инфекция у матери во время беременности (2); Прием матерью рекомбинантных прогестеронов во время беременности (6); Прием матерью НПВС во время беременности (6); Сахарный диабет у матери во время беременности (2); Токсикоз в 1-ой половине беременности (26); Гестоз во 2-ой половине беременности (17); Угроза выкидыша до 12 недель беременности (11); Повторная угроза выкидыша (3)
II	Факторы персонального риска	Бинарный	Пневмония, сепсис и другие осложнения в период новорожденности (3); Вираз туберкулиновой пробы после 2 лет (9); Рецидивирующий бронхит и бронхиолит на первом году жизни (42); Гипертрофия тимуса на первом году жизни (6); Атопический дерматит на первом году жизни (31); Рецидивирующий ринит на первом году жизни (13); Обструктивный бронхит, ларингит на первом году жизни (27); Рецидивирующие кишечные инфекции на первом году жизни (2)
III	Факторы персонального, родительского рисков	Количес- твенный	Возраст ребенка ($3,6 \pm 0,2$); Возраст матери ($27,5 \pm 6,3$ лет); Возраст отца ($29,3 \pm 8,6$ лет); Срок родов ($38,5 \pm 1,7$ недель); Масса тела при рождении (3345 ± 517 г); Длина тела при рождении ($52,2 \pm 3,2$ см); Число ОРВИ у ребенка до 1 года ($1,8 \pm 1,1$); Частота ОРВИ ребенка после 1 года ($4,1 \pm 2,4$); Совокупный родительский риск ($1,4 \pm 1,5$); Совокупный персональный риск ($2,3 \pm 1,5$)

IV	Микробиологический статус	Количес- твенный	StrPne (31,7±9,1); StrPyo (8,6±15,7); StrAgl (1,3±7,0); Strep (26,7±2,5); Staph.aur (38,3±4,5); All.bac (25,2±2,0); CMV (4,4±12,4); EBV (13,4±18,4)
----	---------------------------	---------------------	---

Примечание: * В скобках указаны: для бинарных показателей – число положительных исходов по всей выборке в %; для количественных показателей – среднее и стандартное квадратичное отклонение.

В работе использованы методы из числа реализованных в пакете Scikit-learn для языка программирования Python [119, 129]. В качестве среды разработки использован пакет визуального программирования Orange [9].

Информативность или дискриминирующий потенциал показателей относительно заданных классов оценивались по представленным далее критериям, которые наиболее популярны в теоретических и прикладных исследованиях, связанных с *Data Mining* и классификацией. Ниже представлены данные по составлению интегрального рейтинга информативности показателей.

Взаимная информация (Mutual Information – *MI*) – это статистическая функция двух случайных величин, описывающая количество информации, содержащееся в одной случайной величине относительно другой: $MI(X,Y) = H(X) + H(Y) - H(X,Y)$, где X, Y – случайные величины, здесь и далее X – целевой показатель, Y – предиктор; $H(...)$ – энтропия случайной величины по К. Шеннону; $H(X,Y)$ – условная энтропия двух случайных величин [42]. Взаимная информация обладает следующими принципиальными свойствами: если два показателя X и Y независимы, то $MI(X,Y) = 0$; если показатель X является детерминированной функцией показателя Y , то $MI(X,Y) = H(X)$; взаимная информация инвариантна относительно выбора предиктора и целевого показателя, т. е. $MI(X,Y) = MI(Y,X)$. Очевидно, что чем больше взаимная информация, тем лучше предиктор предсказывает значение целевого показателя.

Критерий согласия Пирсона (Pearson Chi-square Test – *CsT*) – это классический непараметрический статистический критерий для проверки гипотезы о том, что наблюдаемая случайная величина подчиняется некоторому заданному закону распределения. В роли последнего в задаче бинарной классификации выступает распределение вероятностей по классам в целевом

показателе [41]. Величина критерия находится в прямой зависимости от степени подобия предиктора целевому показателю, и при их тождественности достигает определенного максимума. Условием, позволяющим отвергнуть нулевую гипотезу о независимости целевого показателя и предиктора, является превышение полученного значения критерия над критическим $CsT > CsT_{crit}$. Критическое значение определяется путем интегрирования функции плотности χ^2 -распределения с двумя параметрами: число степеней свободы $r = (A - 1) * (B - 1)$; вероятность ошибки 1-го рода по нулевой гипотезе α . Например, для пары бинарных показателей $r = 1$ при вероятности ошибки $\alpha = 0,05$ критическое значение составит $CsT_{crit} = 3,841$.

Индекс Джини (Gini Index – GI) – это статистическая функция двух случайных величин, которая была введена в методе деревьев принятия решений (см. ниже RF). Она измеряет отклонение вероятностей классов в предикторе от вероятностей классов в целевом показателе [70]. Для него известно несколько вариантов определения и сложилась некоторая терминологическая путаница. Индекс Джини определен на основе индекса испорченности Джини (Gini Impurity Index - $Gini(\dots)$). Он обладает следующими принципиальными свойствами: значение $Gini(X)$ характеризует дисбаланс вероятностей классов в целевом показателе; значение $Gini(X,Y)$ характеризует дисбаланс вероятностей классов в предикторе с поправкой на дисбаланс в целевом показателе; $Gini(X,Y)$ всегда меньше либо равен $Gini(X)$. Максимум «испорченности» достигается тогда, когда все значения предиктора попадают в один класс, т. е. для принятия решения этот показатель бесполезен. Отсюда определен индекс $GI(X,Y) = Gini(X) - Gini(X,Y)$, который оценивает противоположность «испорченности» – пригодность для классификации.

Коэффициент ранговой корреляции τ -Кендалла (KT) – это один из стандартных коэффициентов для оценки взаимосвязи между двумя величинами, одна из которых или обе могут быть ранговыми. Его интерпретация определяется как разность вероятностей совпадения и инверсии в рангах. Он принимает значения в интервале от -1 (полная рассогласованность) до 1 (полная

согласованность). Для бинарной классификации значения рангов не важны, важно лишь число пересечений (совпадений) рангов в предикторе с рангами в целевом показателе, иными словами связь «чем больше, тем больше» равноценна связи «чем больше, тем меньше». Поэтому далее, при составлении интегрального рейтинга информативности, используется абсолютное значение этого коэффициента [93].

Интегральный рейтинг информативности (Overall Rating – OR) – интегральная оценка пригодности показателя для классификации. Рейтинг определен в группах как сумма вкладов показателя в суммарные значения критериев по всем показателям: $OR_{i,j} = \sum_i (q_{i,j} / \sum_j q_{i,j})$, где i – индекс (имя) критерия; j – индекс (имя) показателя; $q_{i,j}$ – значение i -го критерия у j -го показателя. Он использован для упорядочивания списка показателей в группах и выбора лучших из них.

В качестве классификаторов в работе использованы популярные и хорошо реализованные алгоритмы машинного обучения. В работе не ставилась задача поиска лучшего или оптимизации конкретного классификатора. Акцент был установлен на оценке среднего качества классификации имеющихся данных набором доступных алгоритмов со стандартными (пригодными для большинства случаев) настройками. Для обучения классификаторов использовалась стратегия 5-кратной перекрестной проверки (кросс-валидации). Работа алгоритмов оценивалась по показателю AUC из ROC-анализа ставшего, фактически, стандартом для оценки качества бинарной классификации [143].

Наивный байесовский классификатор (Naive Bayes – NB) – это алгоритм классификации, основанный на теореме Байеса с допущением о независимости предикторов. Разработан был для задач индексации и фильтрации текстов. Идеино практически не изменился с момента выхода, но алгоритмически был адаптирован под задачу со многими классами. Основные достоинства: экономность вычислений; при выполнении допущения (наивного) о независимости предикторов показывает высокую точность при малой обучающей выборке. Среди недостатков можно отметить плохую работу с количественными

показателями, в том смысле, что для них требуется куда более жесткое условие – нормальность распределения [109].

Логистическая регрессия (Logistic Regression – LR) – статистический метод классификации с использованием линейного дискриминанта Фишера. Идея логистической регрессии заключается в том, что пространство значений обучающей выборки может быть разделено линейной границей на две области соответствующих классов. Отсюда можно идентифицировать логистическую функцию — найти весовые коэффициенты к значениям предикторов. Результатом подстановки значений выборочного объекта в логистическую функцию является вероятность того, что он принадлежит к одному из заданных классов [137].

Метод ближайших соседей (k-Nearest Neighbor – kNN) – алгоритм классификации, который относит объекты к классу, которому принадлежит большинство из k его ближайших соседей в многомерном пространстве предикторов. Основной проблемой алгоритма является выбор адекватного числа ближайших соседей – его увеличение повышает достоверность классификации, но при этом размывается граница между классами. Несмотря на свою относительную простоту, метод показывает хорошие результаты. Главным его недостатком является объем вычислений, который квадратично зависит от числа объектов [57].

Метод опорных векторов (Support Vector Machine – SVM) – это относительно простой алгоритм, который проводит границу между двумя классами путем построения гиперплоскости – $n-1$ мерной подплоскости в n -мерном пространстве предикторов. Она разделяет пространство на две отдельные части, так что не происходит перемешивания объектов из различных классов целевого показателя. Это одни из лучших классификаторов для двух линейно разделяемых классов, и чем выше размерность пространства предикторов, тем выше вероятность того, что в нём выборка окажется линейно разделяемой [78].

Многослойный перцептрон (Multilayered Perseptron – MLP) – один из вариантов искусственной нейронной сети. Это алгоритм машинного обучения, в котором информация об образе класса формируется на обучающей выборке в виде набора весовых коэффициентов к значениям предикторов в классифицирующей функции, ответы которой сравниваются по объектам со

значениями целевого показателя. Известна теорема о сходимости персептрона, согласно которой независимо от начальных значений коэффициентов и порядка использования объектов из обучающей выборки, персептрон за конечное число шагов гарантировано построит правило разделения объектов на два класса, если только такая классификация существует [34].

Метод случайного леса (Random Forest – RF) – это композитный алгоритм, объединяющий множество бинарных решающих деревьев, построенных по алгоритму CART (Classification and Regression Tree). В задаче классификации решение о классе принимается большинством голосов по совокупности отдельных решающих деревьев. Отдельные деревья строятся независимо по случайным подвыборкам обучающей выборки, поэтому результат также обладает определенной случайностью. Считается самым универсальным методом в плане пригодных для использования типов показателей [70, 90].

Для оценки значимости полученного уравнения в прогнозировании риска неэффективности аденотомии в отношении снижения частоты острых назофарингитов использовали ROC-анализ, анализирующий следующие параметры: AUC (area undercurve) – площадь под кривой (характеризует диагностическую ценность показателя (0.9–1.0 – отличная; 0.8–0.9 – очень хорошая; 0.7–0.8 – хорошая, 0.6–0.7 – средняя, 0.6 и меньше – неудовлетворительная)), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) фактора, критические значения ("cut-offpoint") показателей.

Для оценки особенностей носоглоточных микробиомных и иммунных маркеров при рецидивирующих назофарингитах и гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста (глава 4) использовали логистическую регрессию с линейной дискриминантой Фишера. В настоящем исследовании зависимой переменной было отсутствие (контрольная группа) или наличие (основная группа) повторений острого назофарингита свыше возрастных критериев В. Ю. Альбицкого и А. А. Баранова (1986), а независимыми – все анализируемые факторы анкеты широкого анамнеза, а также количественные показатели концентраций цитокинов назального секрета и экспрессии ДНК-маркеров вирусов, бактерий и грибов в клетках слизистой оболочки глотки и глоточной миндалины.

Для оценки иммуномодулирующего эффекта аденотомии у детей с назофарингитами и гипертрофией глоточной миндалины (глава 5) использовали множественную логистическую регрессию и ROC-анализ. В настоящей главе использовали вариант пошаговой регрессии, при которой пространство значений обучающей выборки разделено линейной границей на несколько областей, соответствующих баллам эффективности (1 балл – неэффективно, 0 баллов – эффективно). Именно такое деление по баллам позволяет выявить факторы, определяющие неэффективность аденотомии. На основе логистической функции были получены уравнения расчета рисков неэффективности аденотомии в отношении снижения частоты острых назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста. Кроме того, логистическая регрессия позволяет выделить основные клинические и лабораторные предикторы этой неэффективности. Для оценки значимости полученного уравнения в прогнозировании риска неэффективности аденотомии в отношении снижения частоты острых назофарингитов использовали ROC-анализ, анализирующий следующие параметры: AUC (area undercurve) – площадь под кривой (характеризует диагностическую ценность показателя (0.9–1.0 - отличная; 0.8–0.9 – очень хорошая; 0.7–0.8 - хорошая, 0.6–0.7 – средняя, 0.6 и меньше - неудовлетворительная)), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) фактора, критические значения ("cut-offpoint") показателей.

Уровень статистической значимости различий для всех исследований принимали при $p < 0,05$, что соответствует медико-биологическим критериям [20].

ГЛАВА 3 РОЛЬ РОДИТЕЛЬСКИХ И ПЕРСОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРТРОФИИ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Первично проведенный анализ по возрастному распределению детей основной и контрольной групп показал следующее. Сравнимые группы значимо не различались по возрастным интервалам (Рисунок 2). Как видно из рисунка 2, прогнозирование риска формирования гипертрофии глоточной миндалины наиболее актуально для детей во второй возрастной группе 2,5–4,0 года. Это связано с началом посещения детских дошкольных образовательных учреждений (ДДОУ) и сопутствующей высокой инфекционной и аллергической нагрузкой на организм ребенка и его иммунную систему. Отсюда представляет интерес построение такого прогноза по широкому анамнезу с участием показателей родительского, персонального риска и данных по отдельным показателям экспрессии условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и резидентных вирусов в глоточном биотопе у детей. Выявление до этого возрастного интервала (до 2,5 лет) значимых персональных и родительских факторов риска формирования гипертрофии глоточной миндалины позволит принять решение о возможности посещать ДДОУ, являющееся дополнительным фактором риска, положительно ассоциированным с развитием этой патологии у детей. Кроме того, ряд предикторов может быть устранен до момента посещения ДДОУ. Прежде всего, это лечение фоновой патологии, пищевой аллергии, проведение в полном объеме вакцинации и устранение родительских факторов, в частности, курения. Особое значение может иметь эффективная семейная санация носоглотки у родителей и их детей, при наличии у первых признаков хронического тонзиллита, риносинусита и другой ЛОР патологии. Кроме того, этот же подход может быть применен для детей с высокой экспрессией в носоглотке ДНК-маркеров условно-патогенных, патогенных микроорганизмов и резидентных вирусов.

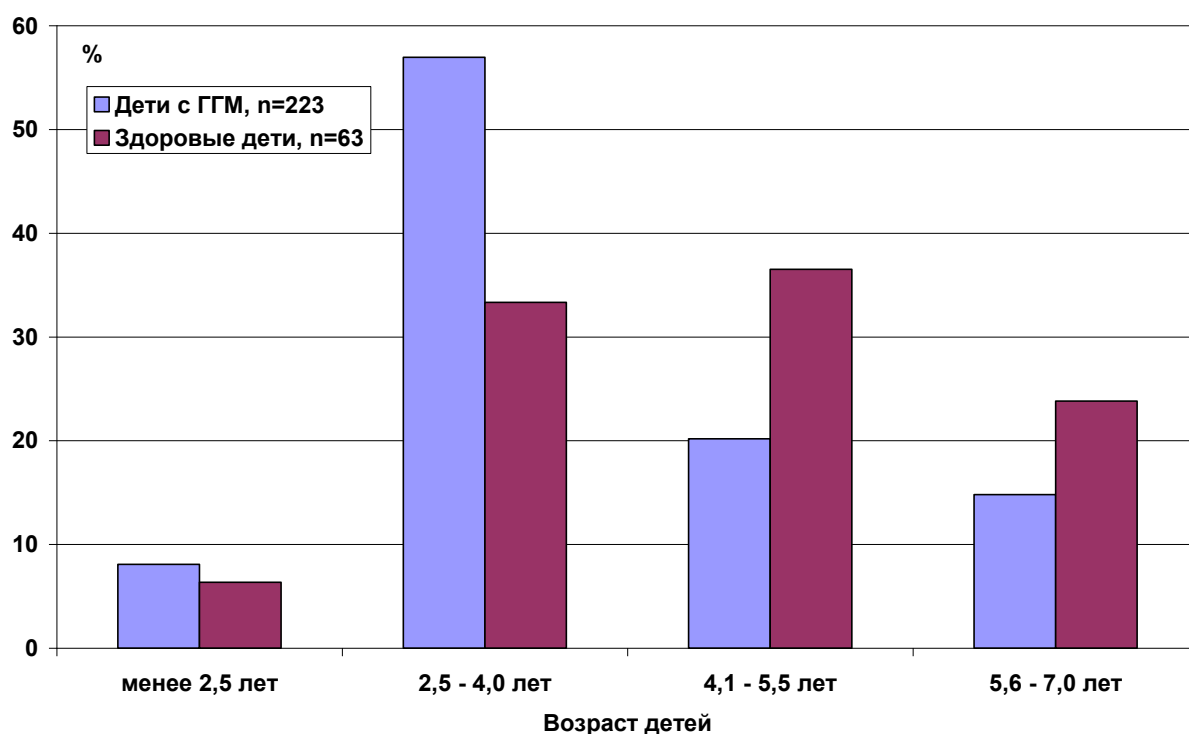


Рисунок 2 – Распределение детей основной и контрольной групп по возрастным интервалам. Примечание: ГГМ – гипертрофия глоточной миндалины. Значимого различия не обнаружено

Для поиска предикторных факторов риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста применяли мультианализ, описанный в главе «Материалы и методы», и результаты которого представлены ниже.

Полученные оценки информативности показателей первой группы (факторы родительского риска) и качество классификации приведены в таблицах 2 и 3. Показатели в таблице 3 отсортированы по уровню интегральной информативности. Как видно из таблицы 2, значимых коэффициентов ассоциации не получено ни для одного критерия информативности. В то же время все исследуемые критерии одинаково ранжировали исследуемые родительские показатели, первое место из которых пришлось на заболеваемость матери во время беременности острыми респираторными инфекциями в срок до 12 недель гестации. Вторым ранжированным показателем было применение женщиной во время беременности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и третьим – рецидивирующий герпес у женщины. Самым слабым фактором

формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей последующего поколения был факт наличия у женщины заболеваний мочеполовой системы.

Таблица 2 – Показатели информативности факторов родительского риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Показатель	<i>MI</i>	<i>GI</i>	<i>CsT</i>	<i>KT</i>	<i>OR</i>
ОРВИ матери во время беременности до 12 недель гестации	0,0177	0,0043	3,7193	0,11847	0,62917
Применение матерью НПВС во время беременности	0,0143	0,0035	3,0219	0,10619	0,51738
Рецидивирующий герпес у матери	0,0132	0,0032	2,7895	0,10183	0,48015
Хронический тонзиллит у матери	0,0082	0,0027	2,2957	0,09361	0,37782
Курение матери	0,0076	0,0018	1,6272	0,07706	0,29335
Хронический тонзиллит у отца	0,0076	0,0018	1,6272	0,07706	0,29335
Бактериальная инфекция матери во время беременности	0,0054	0,0013	1,1623	0,06489	0,21753
Наличие пороков развития МПС в анамнезе	0,0025	0,0014	1,2672	0,06739	0,19755
Аллергические заболевания у родителей	0,0026	0,0012	0,9771	0,06252	0,17354
Алкоголизм отца	0,0032	0,0008	0,6974	0,05009	0,13990
Токсикоз первой половины беременности	0,0022	0,0009	0,6041	0,05376	0,13193
Применение во время беременности рекомбинантных прогестеронов	0,0017	0,0006	0,5594	0,04603	0,10901
Краснуха у матери во время беременности	0,0022	0,0005	0,4649	0,04082	0,09964
Сахарный диабет матери, в том числе во время беременности	0,0010	0,0005	0,4313	0,03967	0,08385
Вирусные гепатиты у матери	0,0011	0,0003	0,2325	0,02881	0,05709
Алкоголизм матери	0,0011	0,0003	0,2325	0,02879	0,05708
Наличие в анамнезе ВПС	0,0006	0,0002	0,2115	0,02783	0,04971
Угроза выкидыша до 12 недель гестации	0,0005	0,0002	0,1512	0,02459	0,04037
Гестоз второй половины беременности	0,0003	0,0001	0,1040	0,02108	0,03192
Хронические заболевания почек у матери	0,0002	0,0001	0,0566	0,01468	0,01966

Примечание: МПС – мочеполовая система, ВПС – врожденный порок сердца, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. Сокращение интегративных критериев представлено в главе «Материалы и методы».

Качество классификации факторов родительского риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

различными системами классификации представлено в таблице 3. Как видно из таблицы, уровень классификации по всем системам анализа не превышал 0,632. То есть фактически любое сочетание родительских факторов может лишь на 60 % говорить о риске развития гипертрофии глоточной миндалины у детей, а в 40 % случаев это событие может не произойти.

Тем самым родительские факторы по отдельности не вносят существенного значения в риск формирования гипертрофии глоточной миндалины у их детей.

Таблица 3 – Особенности классификации факторов родительского риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста различными системами классификации

Алгоритм	AUC, 3 лучших	AUC, 5 лучших	AUC, 7 лучших	AUC, 9 лучших	AUC, все
kNN	0,538	0,609	0,595	0,573	0,602
LR	0,585	0,607	0,600	0,605	0,600
NB	0,585	0,607	0,566	0,599	0,605
MLP	0,585	0,608	0,608	0,592	0,632
RF	0,585	0,609	0,603	0,594	0,581
SVM	0,500	0,500	0,500	0,524	0,512

Примечание: Сокращение алгоритмов представлено в главе «материалы и методы»

Полученные оценки информативности показателей второй группы и качество классификации приведены в таблицах 4, 5. Показатели в таблице 4 отсортированы по уровню интегральной информативности.

Таблица 4 – Показатели информативности качественных факторов персонального риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Показатель	<i>MI</i>	<i>GI</i>	<i>CsT</i>	<i>KT</i>	<i>OR</i>
Обструктивный бронхит, ларингит на первом году жизни	0,02323	0,00859	5,78122*	0,16754	1,38329
Атопический дерматит на первом году жизни	0,00866	0,00347	2,19764	0,10643	0,59336
Пневмония, сепсис и др. в неонатальный период и на первом году жизни	0,00983	0,00235	2,09211	0,08770	0,52799
Гипертрофия тимуса	0,00651	0,00217	1,87122	0,08419	0,44585
Аллергический ринит	0,00465	0,00177	1,41292	0,07594	0,35566
Рецидивирующий бронхит после первого года жизни	0,00414	0,00172	0,92405	0,07506	0,31308
Рецидивирующие кишечные инфекции	0,00186	0,00091	0,82114	0,05464	0,20271
Вираз туберкулиновой пробы после двух лет жизни	0,00195	0,00076	0,63459	0,04969	0,17806

Примечание: * - $p < 0,05$; сокращение интегративных критериев представлено в главе «Материалы и методы».

Анализ интегративных критериев, отражающих ассоциации показателей персонального риска с формированием гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста, выявил весомое значение в согласии Пирсона (Chi-square Test – *CsT*) для предиктора «обструктивные бронхиты и ларингиты на первом году жизни». Причем по другим интегративным критериям для этого и других показателей персонального риска значимых ассоциаций с гипертрофией глоточной миндалины не получено.

Таблица 5 – Особенности классификации качественных факторов персонального риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста различными системами классификации

Алгоритм	AUC, 3 лучших	AUC, 5 лучших	AUC, 7 лучших	AUC, 9 лучших	AUC, все
kNN	0,628	0,481	менее 0,1	менее 0,1	0,509
LR	0,640	0,637	менее 0,1	менее 0,1	0,656
NB	0,640	0,632	менее 0,1	менее 0,1	0,656
MLP	0,638	0,657	менее 0,1	менее 0,1	0,672
RF	0,635	0,646	менее 0,1	менее 0,1	0,651
SVM	0,500	0,500	менее 0,1	менее 0,1	0,500

Примечание: Сокращение алгоритмов представлено в главе «Материалы и методы».

Для качественных показателей персонального риска уровень классификации по всем системам анализа не превышал 0,672, что и для родительских показателей, и для персональных, является не существенным для прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной миндалины, так в 32 % случаев это событие не произойдет.

Качественные родительские и персональные показатели по отдельности не могут быть предикторами, их максимальная прогностическая значимость увеличивается, если они встречаются у ребенка или у его родителя все вместе. Исходя из этого, введены количественные показатели «суммарный родительский и персональный риск», которые анализировали в третьей группе.

Полученные оценки информативности показателей третьей группы и качество классификации приведены в таблицах 6, 7. Показатели в таблице 6 отсортированы по уровню интегральной информативности.

Анализ интегральных факторов, отражающих ассоциации количественных показателей родительского и персонального рисков с гипертрофией глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста, обозначил ряд весомых значений в согласии Пирсона (*Chi-square Test – CsT*). Как видно из таблицы 6, наиболее значимым по *CsT* оказался показатель частоты ОРВИ у ребенка после первого года жизни, затем идут такие показатели, как совокупный персональный риск, совокупный родительский риск и число ОРВИ у ребенка на первом году жизни. Для первого показателя «число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года» высоким был критерий OR, отражающий интегративный рейтинг информативности предиктора ($OR=1,535$).

Таблица 6 – Показатели информативности количественных факторов родительского и персонального рисков формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста

Показатель после п	<i>MI</i>	<i>GI</i>	<i>CsT</i>	<i>KT</i>	<i>OR</i>
Число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года	0,14130	0,06366	35,7749*	0,34081	1,53560
Совокупный персональный риск	0,06316	0,02641	20,8596*	0,29853	0,85787
Совокупный родительский риск	0,02687	0,01047	10,1430*	0,19908	0,65559
Число ОРВИ в год, в возрасте до одного года	0,19850	0,01006	6,61568*	0,16599	0,40865
Срок родов, в неделях	0,01257	0,00549	1,22784	0,05657	0,13161
Длина тела при рождении	0,00543	0,00240	1,06859	0,05049	0,08605
Возраст отца	0,03335	0,01492	0,08280	0,04495	0,22141
Масса тела при рождении	0,01078	0,00480	0,00547	0,01369	0,07042
Возраст матери	0,00339	0,00139	0,00760	0,01796	0,03279

Примечание: * - $p < 0,05$; сокращение интегративных критериев представлено в главе «Материалы и методы».

Принимая во внимание эти данные, провели оценку эффективности классификации положительных и отрицательных прогнозов по исследуемым предикторам риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей и раннего и дошкольного возраста (Таблица 7).

Таблица 7 – Особенности классификации количественных факторов персонального и родительского рисков формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста различными системами классификации

Алгоритм	AUC, 1 лучший	AUC, 2 лучших	AUC, 3 лучших	AUC, 4 лучших	AUC, 5 лучших	AUC, все
kNN	0,751	0,796	0,764	0,892	0,875	0,552
LR	0,784	0,872	0,875	0,902	0,889	0,871
NB	0,773	0,859	0,850	0,909	0,883	0,912
MLP	0,784	0,861	0,865	0,888	0,869	0,877
RF	0,775	0,856	0,856	0,912	0,901	0,923
SVM	0,458	0,781	0,785	0,867	0,823	0,883

Примечание: Сокращение алгоритмов представлено в главе «материалы и методы».

Как видно из таблицы 7, для суммы двух и более количественных персональных и родительских показателей выявляется высокая вероятность положительного прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной

миндалины у детей раннего и дошкольного возраста по большинству анализируемых классификаторов.

Так для суммы первых четырех количественных персональных и родительских показателей вероятность развития гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста выше 90 % была получена с помощью логистической регрессии (LR), наивного байесовского классификатора (NB) и метода случайного леса (RF). Для суммы всех количественных персональных и родительских показателей вероятность развития гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста выше 90 % была получена с помощью наивного байесовского классификатора (NB) и метода случайного леса (RF).

Показатели экспрессии микробных и вирусных ДНК-маркеров (VI группа) в глоточном биотопе у детей раннего и дошкольного возраста нельзя расценивать предикторами, так как они не являются анамнестическими и были выявлены уже в момент случившегося события (гипертрофии глоточной миндалины).

Результаты сравнения экспрессии микробных и вирусных ДНК-маркеров в основной и контрольной группах представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика экспрессии ДНК маркеров условно-патогенной, патогенной микрофлоры и резидентных вирусов в глоточном биотопе у детей раннего и дошкольного возраста

ДНК-маркеры	Контрольная группа			Основная группа			p
	<i>Me</i>	<i>P25</i>	<i>P75</i>	<i>Me</i>	<i>P25</i>	<i>P75</i>	
StrPne	29,9713	20,5761	39,3665	32,1364	17,7878	46,4849	>0,05
StrPyo	0,05	0,005	0,095	10,5548	-14,744	35,8539	0,001*
StrAgl	0,05	0,005	0,095	1,63259	-9,9822	13,2474	>0,05
Strep	28,4687	23,0624	33,8749	26,3181	23,3392	29,297	>0,05
Staph aur	35,4855	24,6236	46,3473	38,9153	34,0255	43,8051	>0,05
All bac	25,5766	22,1535	28,9997	25,1147	22,1785	28,0509	>0,05
CMV	2,06491	-10,775	14,9052	4,97039	-14,636	24,5769	>0,05
EBV	7,79717	-15,313	30,9075	14,6958	-13,491	42,8822	0,03*

Примечание; * - $p < 0,05$; сокращение бактерий и вирусов представлено в главе «материалы и методы».

Как видно из таблицы 8, значимые различия касались двух ДНК-маркеров, это высокого уровня экспрессии в глоточном биотопе у детей с гипертрофией глоточной миндалины *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна Бара, по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$). Для других ДНК маркеров значимых различий не получено, в том числе по общей бактериальной «загрязненности» глоточной миндалины (All bac).

Эти данные необходимо учитывать при назначении антибактериальной и противовирусной терапии детям с гипертрофией глоточной миндалины при остром респираторном заболевании.

С учетом возможных предикторов гипертрофии глоточной миндалины провели расчет прогностического уравнения, как прототипа калькулятора для расчета рисков формирования гипертрофии глоточной миндалины. Использовали показатели третьей группы, как наиболее ассоциированных с этой патологией. Из таблицы 7 видно, что при выборе всех показателей третьей группы достигается наибольшее качество классификации у байесовского алгоритма (NB) и у алгоритма случайных деревьев (RF). Однако заметен локальный экстремум качества классификации у всех алгоритмов при выборе 4 лучших показателей. Например, качество логистической регрессии (LR) при выборе 4 лучших показателей превышает 90 %. Логистическая регрессия является удобной моделью для практического использования, а ее коэффициенты наглядно иллюстрируют влияние предиктора на итоговое заключение (Таблица 9).

Логистическая регрессия показала степень влияния количественных родительских и персональных предикторов в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей.

Таблица 9 – Логистическая регрессия по количественным родительским и персональным показателям

Показатель	Коэффициенты логистической модели для показателей III группы		
	4 лучших	Все	Рациональная модель
Число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года	0,57323	0,58231	0,49608
Совокупный персональный риск	0,59439	0,63697	0,56786
Число ОРВИ в год, в возрасте до одного года	-0,93595	-1,04331	-
Совокупный родительский риск	0,17129	0,20097	0,11823
Возраст отца	-	-0,09323	-
Срок родов, в неделях	-	0,01221	-
Длина тела при рождении	-	-0,02855	-
Масса тела при рождении	-	-0,05514	-
Возраст матери	-	0,00071	-
Свободный член логистической модели	0,02053	-0,00304	-1,42336

Выявлен парадокс, связанный с положительным влиянием числа ОРВИ у ребенка до года на вероятность избежать возникновения ЛОР патологий. То есть чем больше ребенок болеет ОРВИ на первом году жизни, тем меньше вероятность формирования у него гипертрофии глоточной миндалины после двух лет постнатальной жизни. Этот феномен требует дальнейшего изучения, но с позиции математического анализа просматривается влияние малого разброса внутри и между классами ($1,8 \pm 1,1$ – число заболеваний ОРВИ у детей до года колеблется от 1 до 3), вызванного слабой представительностью интервала наблюдения. С этих позиций, в рациональную модель прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста, этот показатель не вошел.

С учетом последнего, уравнение прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста по количественным показателям широкого анамнеза выглядит следующим образом:

$$Y = (\text{EXP} (Z) / (1 + \text{EXP} (Z))) \times 100 \%, \text{ где}$$

$$Z = (-1,423 + (X_1 \times 0,496) + (X_2 \times 0,568) + (X_3 \times 0,118)),$$

где:

Y – вероятность риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста (%);

X_1 – число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года (количественный показатель, число случаев за второй год жизни);

X_2 – совокупный персональный риск (сумма положительных ответов при анализе персональных качественных рисков, каждый положительный ответ равен 1);

X_3 – совокупный родительский риск (сумма положительных ответов при анализе родительских качественных рисков, каждый положительный ответ равен 1);

-1,423 – свободный член логистической модели.

Значимость вклада всех трех предикторов была высокая ($p < 0,001$).

Логарифмический характер уравнения, полученного на основе логистической регрессии для расчета вероятности риска формирования гипертрофии глоточной миндалины, ограничивает интервал показателей риска от 0 до 1, что соответствует от 0 до 100 %. Соответственно, чем ближе показатель к 100 %, тем вероятнее формирование у ребенка после двух лет жизни гипертрофии глоточной миндалины. С этих позиций данная формула четко определяет риск формирования гипертрофии глоточной миндалины. Это уравнение может выступить прототипом калькулятора определения риска формирования данной патологии. Как видно из формулы, существенный вклад в формирование гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста вносят персональные и родительский качественные показатели. Их оценка возможна при анкетировании родителей в конце второго года жизни по широкому анамнезу, включающему показатели первой и второй группы (Таблица 1). Исходом данного прогнозирования может быть принятие решения о посещении ДДОУ, как дополнительного отрицательного фактора, способствующего увеличению антигенной и аллергенной нагрузки на формирующуюся иммунную систему ребенка. Кроме того, после установления высокого риска формирования гипертрофии глоточной миндалины и развития частой респираторной заболеваемости необходимо проанализировать вклад различных показателей родительского и персонального рисков в развитие данной патологии. По проведенному анализу необходимо строить профилактические мероприятия в

отношении детей и их родителей, в частности лечение и профилактика рецидивов аллергических заболеваний, семейная санация очагов хронической интоксикации, отказ от курения матерей и отцов.

Кроме того, целесообразно проводить обследование всех детей перед поступлением в ДДОУ на носительство пиогенного стрептококка и вируса Эпштейна-Бара, так как эти два микроорганизма показали положительную ассоциацию с гипертрофией глоточной миндалины и частой респираторной заболеваемостью (рецидивирующими назофарингитами) у детей [89]. Данные исследования можно проводить с помощью ПЦР диагностики на идентификацию ДНК-маркеров этих возбудителей. Данный метод широко применяется в клинической практике и по себестоимости эффективно конкурирует с бактериологическими вирусологическими исследованиями, а по информативности – с серодиагностикой, выполненной с помощью иммуноферментного анализа.

Для выявления чувствительности и специфичности полученного уравнения проведен ROC-анализ (Рисунок 3, Таблица 10).

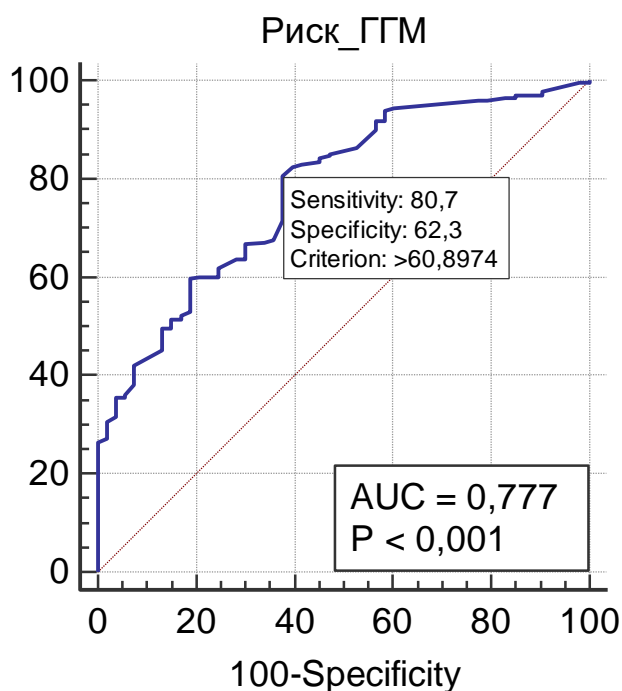


Рисунок 3 – ROC-анализ, определение специфичности и чувствительности в расчете риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего

и дошкольного возраста. Критерий разграничения благоприятного и неблагоприятного исхода определяется процентом больше или равно 60,9 %.

Таблица 10 – Критерии ROC-анализа

Youden index J	0,4297
Associated criterion	>60,89736381
Sensitivity	80,70
Specificity	62,26

Как видно из рисунка 3 и таблицы 10, специфичность (способность определять истинно положительные результаты) уравнения была равна 62,26 %, а чувствительность (способность определять истинно отрицательные результаты) равнялась 80,7 % при критерии разграничения, равном 60,89 %. Площадь под кривой была равна величине 0,777 и значимо отличалась ($p < 0,001$) от равновероятного распределения признака.

Тем самым значимая чувствительность и специфичность уравнения указывает на возможность определения риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста.

Заключение по главе 3

Проведенное исследование показало, что формирование гипертрофии глоточной миндалины ассоциировано с интегративными родительскими и персональными факторами риска, а также с высокой экспрессией в глоточном биотопе *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна-Бара.

Оценка этих факторов риска возможна в конце второго года жизни ребенка при решении вопроса о поступлении ребенка в детское дошкольное образовательное учреждение.

Выявление в глоточном биотопе у детей раннего и дошкольного возраста *Streptococcus pyogenes* и вируса Эпштейна-Бара должно быть учтено при назначении антибактериальной и противовирусной терапии при лечении рецидивирующих назофарингитов, сочетающихся с гипертрофией глоточной миндалины.

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМНЫХ И ИММУННЫХ МАРКЕРОВ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ НОСА И ГЛОТКИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ НАЗОФАРИНГИТОМ, СОЧЕТАЮЩИМСЯ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

Анализ литературных данных показал, что формирование рецидивирующей и хронической патологии верхних отделов респираторного тракта, в том числе с гипертрофией глоточной миндалины, происходит под воздействием как микробиомных, так и иммунологических особенностей слизистых оболочек носа, носоглотки и самой глоточной миндалины.

Из факторов, присущих детям с рецидивирующими назофарингитами с гипертрофией глоточной миндалины, значимыми оказались повышенная частота респираторных инфекций на втором году жизни, высокий уровень экспрессии ДНК-маркеров пиогенного стрептококка, вируса Эпштейна-Барра, грибов рода *Candida Albicans*, а также повышенный уровень концентрации интерлейкина 4 в назофарингеальном смыве и, напротив, пониженный – рецепторного антагониста интерлейкина 1 (Таблица 11).

Таблица 11 – Особенности детей с рецидивирующими назофарингитами по социальным, медицинским, микробиологическим и иммунным факторам (представлены результаты только по значимым различиям)

Социальные, медицинские, микробиологические, иммунные факторы	Контрольная группа, n=85			Опытная группа, n=242			p-level
	Me	P25	P75	Me	P25	P75	
Заболеваемость ОРВИ у ребенка на втором году жизни, число в год	0,172	0,097	0,247	1,628	1,580	1,676	<0,01
StrPyo, у.е.	0,374	0,087	0,935	10,563	8,937	12,190	<0,001
EBV, у.е.	7,719	4,711	10,726	14,959	13,142	16,777	<0,01
Cand.alb, у.е.	0,979	0,051	2,010	6,226	5,056	7,396	<0,01
IL-1Ra, пг/мл	444,29	319,39	569,19	348,28	299,98	396,58	<0,001
IL-4, пг/мл	8,649	6,446	10,852	11,750	10,638	12,861	<0,05

Примечание: Сокращение ДНК маркеров бактерий и вирусов, а также цитокинов представлено в главе «Материалы и методы».

Очень важным детским показателем была частота респираторных заболеваний на втором году жизни. По этому показателю основная группа

значимо отличалась от контроля. Факт наличия у детей с рецидивирующими назофарингитами частых респираторных заболеваний на втором году жизни и гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца указывал на их иммунокомпроментированность. Именно конституционально обусловленное неэффективное формирование адаптивного мукозального иммунитета может быть причиной рецидивирующего воспалительного процесса на слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

Кроме того, как видно из таблицы 11, в основной группе значимо выше была экспрессия в клетках слизистой оболочки ротоглотки ДНК-маркеров вирусов, бактерий и грибов. В частности, получено значимое различие по экспрессии ДНК-маркеров *Streptococcus pyogenes*, вируса Эпштейна-Барра, грибов вида *Candida albicans*. Именно эти микроорганизмы могут быть причинно значимыми как в активации рецидивов назофарингита у детей, так и в развитии гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца. Сама по себе повышенная экспрессия ДНК маркеров этих микроорганизмов у детей основной группы может быть связана как с неэффективностью работы врожденного и адаптивного клеточного мукозального иммунитета, так и с передачей этих микроорганизмов от родителей. Эти данные требуют отдельного изучения.

В таблице 11 показано, что концентрация IL-1Ra в назофарингеальном смыве у детей основной группы была значимо ниже, чем в группе контроля, а концентрация IL-4 в этом биологическом материале была, напротив, выше в основной группе, по отношению к контролю. Известно, что IL-1Ra участвует в регуляции клеточного врожденного иммунитета посредством конкуренции за мембранные рецепторы (IL1R1, IL1R2) на фагоцитарных и иммунокомпетентных клетках к IL-1b. IL-1b является основным провоспалительным цитокином, соответственно снижение синтеза его основного антагониста и противовоспалительного цитокина (IL-1Ra) будет способствовать пролонгации воспаления. IL-4 является цитокином Т-хелперов второго типа, посредством которого происходит активация реакций гуморального адаптивного иммунитета.

Посредством этой активации увеличивается синтез иммуноглобулинов E (IgE) и G₄, что также усиливает IgE зависимое воспаление.

Для уточнения вклада клинических, иммунологических и микробиомных предикторов в частоту рецидивов острого назофарингита у детей основной группы провели линейную логистическую регрессию, где зависимым фактором было количество случаев рецидивирующего назофарингита у детей в последний год перед аденотомией, а независимыми предикторами – все показатели анкеты, объективного осмотра и лабораторных исследований. Результаты линейной логистической регрессии представлены в таблице 13.

Как видно из таблицы, выявлены предикторы, оказывающие положительное и отрицательное влияние на количество рецидивов острого назофарингита у детей с гипертрофией глоточной миндалины раннего и дошкольного возраста. Необходимо отметить, что β -коэффициенты отражают относительное влияние предиктора на зависимую переменную, а B-коэффициенты показывают прогностическую значимость предиктора. Положительно ассоциированными предикторами оказались число респираторных вирусных инфекций на первом году жизни и уровень экспрессии в клетках слизистой оболочки ротоглотки *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Кроме того, по данным назоцитогаммы, значимыми положительно ассоциированными признаками были выраженность бактериальных реакций (обнаружение кокковой флоры с помощью микроскопии назального содержимого) и эозинофилия (процент эозинофильных лейкоцитов в мазке-отпечатке). Именно одномоментное обнаружение высокой экспрессии представителей условно-патогенного кластера назального биотопа и эозинофилии указывает на клеточные иммуновоспалительные реакции, направленные на активирующие микроорганизмы. Этот феномен ранее определялся как инфекционно аллергический патогенез рецидивирующего назофарингита.

Таблица 13 – Результаты линейной логистической регрессии для зависимого фактора – частоты рецидивирующего назофарингита с сопутствующей гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста (представлены значимые предикторы)

Предикторы	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	В-коэффициент	Стандартная ошибка В-коэффициента	p-level
Intercept			4,038	0,760	0,000
Выраженность бактериальных реакций по назоцитограмме, в баллах	0,350	0,166	0,202	0,096	0,041
Выраженность эпителиальных реакций по назоцитограмме, в баллах	-0,446	0,181	-0,329	0,134	0,018
Эозинофилия по назоцитограмме, в %	0,347	0,149	0,012	0,005	0,025
ДНК маркер CMV, у.е.	-0,304	0,140	-0,013	0,006	0,036
ДНК маркер StrPyc, у.е.	0,220	0,051	0,006	0,001	0,0001
ДНК маркер Staph aur, у.е.	0,247	0,052	0,020	0,004	0,0001
Концентрация TNF-а в назофарингеальном смыве, пг/мл	-0,270	0,138	-0,041	0,021	0,047
Заболеваемость ОРВИ у ребенка на первом году жизни, число ОРВИ за 1 год	0,692	0,047	0,365	0,025	0,0001

Примечание: Intercept – свободный член логистической регрессии, сокращения ДНК-маркеров микроорганизмов и цитокинов представлены в главе «Материалы и методы», а также в списке сокращений.

Выявлены и отрицательно ассоциированные показатели. Ими оказались выраженность эпителиальных реакций по результатам назоцитограммы, концентрация фактора некроза опухоли альфа в назофарингеальном смыве и уровень экспрессии ДНК-маркеров цитомегаловируса. Полученные результаты можно представлять с позиции снижения неспецифической резистентности слизистой оболочки носа. В частности, снижение у детей с частыми острыми назофарингитами эпителиальных реакций, прежде всего, проявляется в увеличении в назоцитограмме клеток плоского эпителия, который не обладает способностью к мукоцилиарному клиренсу, а уровень цилиндрического мерцательного эпителия значительно уменьшается. Одновременно увеличивается количество эозинофильных лейкоцитов (Рисунок 4). Изменение эпителиального состава слизистой оболочки носа можно расценивать как манифестацию ее

ремоделирования, что будет способствовать формированию хронического процесса в верхних отделах респираторного тракта.

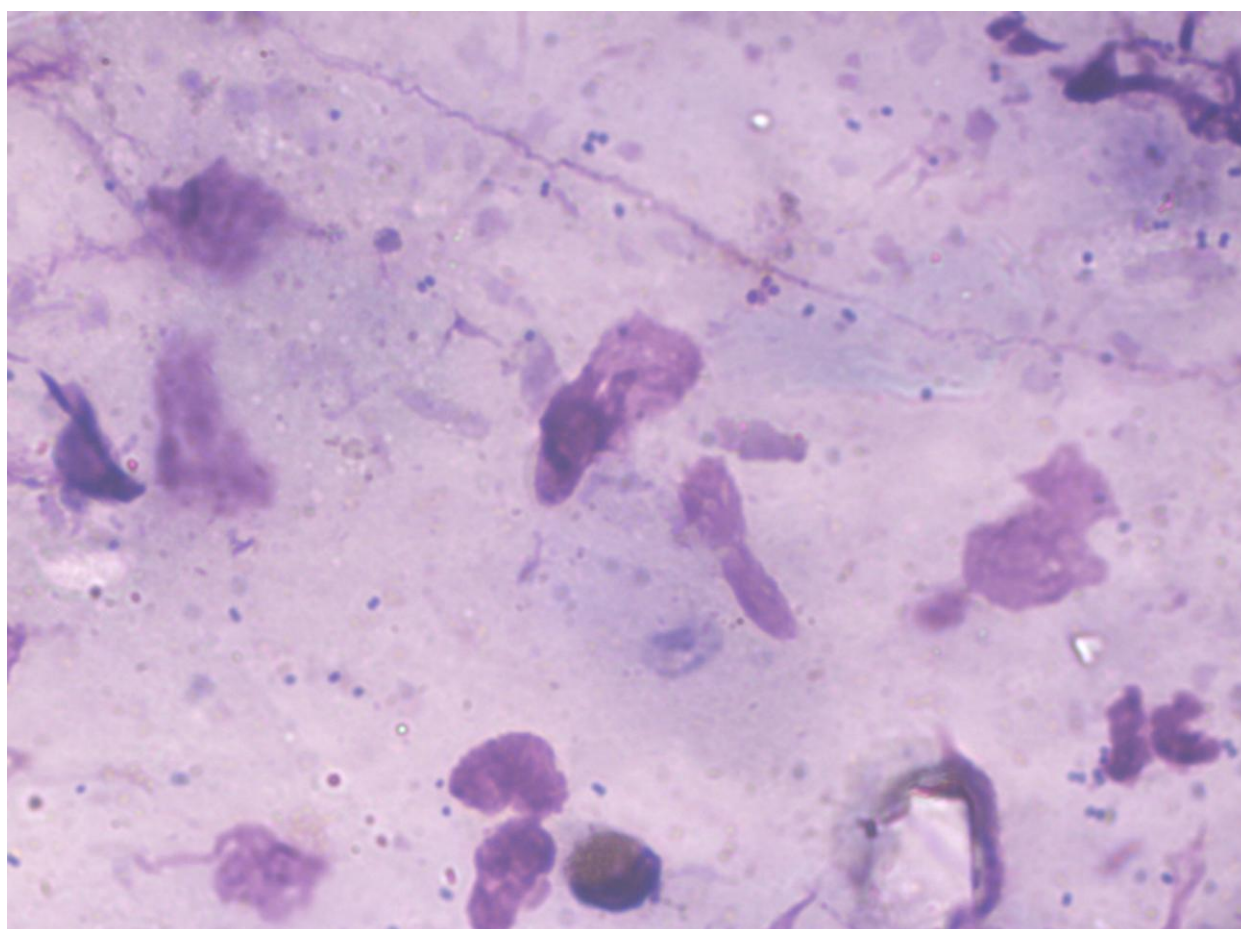


Рисунок 4 – Назоцитогамма ребенка с рецидивирующим назофарингитом и гипертрофией клеточной миндалины. Отмечается эозинофилия, увеличение плоского эпителия и уменьшение цилиндрического эпителия.

Одними из продуцентов иммунорегуляторных цитокинов являются клетки цилиндрического эпителия слизистой оболочки носа и глотки. Учитывая возможность ремоделирования слизистой оболочки носа со снижением пролиферативной активности для эпителиальных клеток, можно предположить и относительный дефицит продуцируемых ими цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли альфа.

Результат, требующий дальнейшего изучения, связан с отрицательной ассоциацией числа случаев острого назофарингита и степени экспрессии ДНК-маркера цитомегаловируса. Эти данные указывают, что чем реже проявления

назофарингита у детей с гипертрофией глоточной миндалины, тем выше экспрессия данного вируса. Можно предположить, что изолированная гипертрофия глоточной миндалины без частых респираторных эпизодов в большей степени связана с цитомегаловирус – индуцированной пролиферацией лимфоидных и эпителиальных клеток в аденоидных вегетациях.

В то же время не получено ассоциаций между степенью гипертрофии глоточной миндалины и частотой острых назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста.

Тем самым значимыми предикторами, повышающими частоту рецидивирующего назофарингита у детей в раннем и дошкольном возрасте с сопутствующей гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца, являются: высокий уровень экспрессии ДНК-маркеров *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* в глоточном биотопе, частые респираторные инфекции на первом году жизни, а также эозинофильные и бактериальные реакции по данным риноцитогаммы. Рецидивирующий назофарингит с сопутствующей гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста ассоциирован с особенностями микробиома ротоглотки, снижением неспецифической резистентности слизистой оболочки носа, нарушениями регуляции клеточного врожденного и адаптивного мукозального иммунитета и с ранним рецидивированием респираторных инфекций.

У детей основной группы присутствовала другая рецидивирующая патология респираторного тракта, частота которой представлена на Рисунке 5.

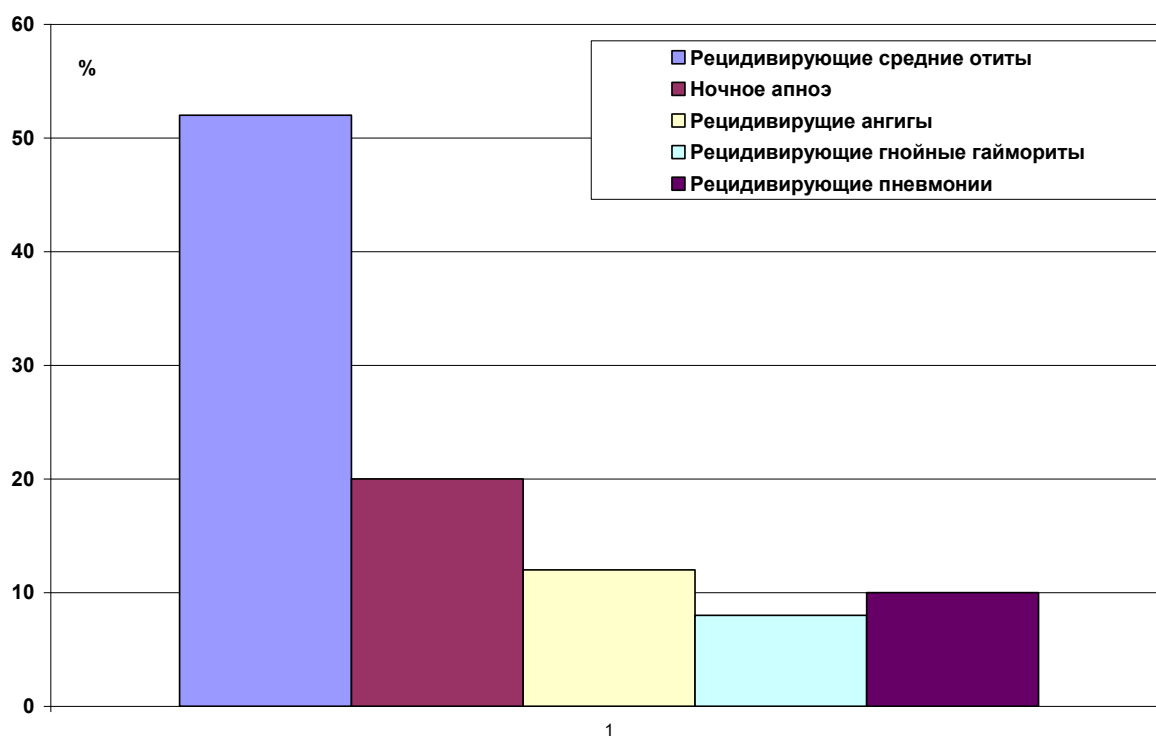


Рисунок 5 – Рецидивирующая патология респираторного тракта у детей основной группы

Первое место занимали рецидивирующие средние гнойные отиты, которые встречались у 52 % детей основной группы; второе место было у ночного апноэ, выявленного у 20 % детей. Также у 12 % детей встречались рецидивирующие ангины, у 8 % – рецидивирующие гнойные гаймориты и у 10% – рецидивирующие пневмонии (более 2 пневмоний за посленатальный период жизни). Снижение слуха документировано у 60 % детей.

Был проведен анализ влияния различных анамнестических, иммунологических и микробиомных факторов на формирование рецидивирующих заболеваний респираторного тракта у детей основной группы. Для этого использована линейная логистическая регрессия, где зависимыми факторами были количество случаев рецидивирующего заболевания респираторного тракта у детей основной группы перед аденотомией, а независимыми предикторами – все показатели анкеты, объективного осмотра и лабораторных исследований. Результаты линейной логистической регрессии представлены в таблицах.

В таблице 14 представлены значимые ассоциации с рецидивирующими средними гнойными отитами у детей основной группы. Они были как положительные, так и отрицательные, а касались преимущественно иммунологических и микробиомных факторов.

Таблица 14 – Результаты линейной логистической регрессии для зависимого фактора – частоты рецидивирующего среднего гнойного отита у детей основной группы (представлены значимые предикторы)

Предикторы	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	В-коэффициент	Стандартная ошибка В-коэффициента	p-level
Intercept			-0,392	1,488	0,049
ДНК маркеры StrPyo, у.е.	-0,387	0,146	-0,020	0,008	0,012
ДНК маркеры Cand.alb, у.е.	-0,304	0,132	-0,039	0,017	0,027
ДНК маркеры Strep, у.е.	-0,523	0,168	-0,098	0,032	0,004
IL-1Ra, пг/мл	-0,388	0,141	0,000	0,000	0,009
Нейтрофильные лейкоциты по назоцитограмме, %	0,909	0,293	0,014	0,005	0,004
Выраженность лейкоцитарных реакций, в баллах	1,378	0,401	1,160	0,338	0,002
Выраженность эпителиальных реакций, в баллах	0,530	0,228	0,758	0,326	0,026
ДНК-маркеры StrPne, у.е.	0,386	0,167	0,042	0,018	0,027

Примечание: Intercept – свободный член логистической регрессии, сокращения ДНК-маркеров микроорганизмов и цитокинов представлены в главе «Материалы и методы», а также в списке сокращений.

Как видно из таблицы 14, частота гнойного среднего отита положительно коррелировала с нейтрофильными лейкоцитарными реакциями по данным назоцитограммы, выраженностью эпителиальных реакций по этому же исследованию, а также с экспрессией ДНК-маркеров пневмококка. В отношении других микробиомных маркеров, таких как общие ДНК-маркеры семейства Streptococcaceae, пиогенного стрептококка и грибов вида Candida albicans, выявлена отрицательная ассоциация, возможно, за счет избирательного доминирования пневмококка. Кроме того, обнаружена отрицательная ассоциация частоты рецидивирования гнойного среднего отита у детей основной группы и концентрацией рецепторного антагониста интерлейкина 1 (IL-1Ra) в назофарингеальном смыве. Связь указывает на то, что чем ниже уровень этого

топического цитокина, тем выше частота повторений острого гнойного среднего отита. Как уже отмечалось выше, IL-1Ra является главной регуляторной молекулой воспаления, индуцированного через IL-1b. Анализируя эти результаты комплексно, можно думать о том, что рецидивирующие гнойные отиты у детей основной группы формируются на фоне инфекционно-аллергического процесса, триггером которого может выступать пневмококк, а поддерживаются за счет отсутствия торможения топического иммунного воспаления. С этих позиций аденотомия может повлиять на оба фактора, потенцирующих этот процесс. Удаление глоточной миндалины повлечет за собой уменьшение экспрессии в носоглоточном биотопе пневмококка и ограничит синтез IL-1b, как ведущей молекулы иммунного воспаления.

Следующим значимым сопутствующим заболеванием в основной группе детей были рецидивирующие ангины, частота которых у отдельных детей достигала 3 раз за один год. Проведенный логистический анализ позволил выявить ряд иммуно-микробиомных факторов положительно и отрицательно ассоциированных с частотой ангин у обследованных детей (Таблица 15).

Как видно из таблицы 15, большинство выявленных предикторов были положительно ассоциированы с рецидивирующими ангинами у детей основной группы, то есть они оказывали потенцирующее влияние или были звеньями патогенеза этой патологии. Высокой значимой положительной ассоциацией обладали нейтрофильные лейкоцитарные реакции, по данным назоцитогаммы. Эти реакции показали, с одной стороны, солидарность слизистых в едином носоглоточном континууме, а с другой – что острые тонзиллиты могут влиять на формирование реактивного иммунного воспаления в слизистой оболочке носа.

Таблица 15 – Результаты линейной логистической регрессии для зависимого фактора – частоты ангин у детей основной группы (представлены значимые предикторы)

Предикторы	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	В-коэффициент	Стандартная ошибка В-коэффициента	p-level
Intercept			-1,091	0,346	0,003
Нейтрофильные лейкоциты по назоцитограмме, %	1,060	0,286	0,008	0,002	0,001
ДНК маркер <i>Cand.alb</i> , у.е.	0,356	0,111	0,021	0,006	0,003
Выраженность лейкоцитарных реакций, в баллах	0,799	0,318	0,308	0,123	0,017
ДНК маркеры CMV, у.е.	0,330	0,117	0,012	0,004	0,008
ДНК маркеры EBV, у.е.	-0,274	0,113	-0,006	0,002	0,020
IgE, нг/мл	0,647	0,225	0,002	0,001	0,007
IL-1b, пг/мл	0,262	0,126	0,004	0,002	0,045

Примечание: Intercept – свободный член логистической регрессии, сокращения ДНК-маркеров микроорганизмов и цитокинов представлены в главе материалы и методы, а также в списке сокращений.

Необходимо отметить, что воспаление на слизистой носа было не инфекционным, так как не обнаружены высокие бактериальные реакции. Более того, в назофарингеальном смыве выявлено повышение IL-1b у детей с частыми повторяющимися ангинами. Это также доказывает наличие у этих детей реактивного иммунного воспаления.

Не выявлено значимых ассоциаций с экспрессией ДНК-маркеров представителей семейств Streptococcaceae и Staphylococcaceae. Положительные значимые ассоциации были достигнуты для грибов вида *Candida albicans* и цитомегаловируса. Это указывает на тот факт, что острые тонзиллиты у детей раннего и дошкольного возраста с часто повторяющимися назофарингитами ассоциированы с активацией резидентных вирусов (вирус цитомегалии) или могут быть проявлениями дисбиотических нарушений в носоглотке, в том числе за счет неконтролируемого применения системных и топических антибактериальных средств. В последнем случае экспрессия ДНК-маркеров *Candida albicans* будет указывать именно на дисбиотические нарушения на слизистой оболочке носоглотки и глоточной миндалины.

Описывая микробиомные маркеры, необходимо остановиться и на отрицательной значимой ассоциации экспрессии ДНК-маркера вируса Эпштейна-Барра с частотой острых тонзиллитов у детей основной группы. В известном исследовании М. В. Дроздовой (2010) была показана положительная ассоциация этого вируса с гипертрофией как глоточной, так и небных миндалин [12]. В главе 3 также было показано, что экспрессия ДНК-маркеров EBV на глоточной миндалине была значимо выше у детей основной группы, по отношению к контролю. Но у детей с часто повторяющимися острыми тонзиллитами, вполне вероятно, имеет место перераспределение экспрессии резидентных вирусов в клетках слизистой оболочки глоточной миндалины. Так, уровень экспрессии CMV увеличивается, а EBV – уменьшается.

Еще одна положительная значимая ассоциация рецидивирующих ангин у детей основной группы была получена для концентрации в периферической крови IgE, который, как известно, является маркером атопического иммунного воспаления.

Тем самым можно говорить о том, что у детей с рецидивирующими назофарингитами и гипертрофией глоточной миндалины повторяющиеся острые тонзиллиты по этиологии и патогенезу являются иммуновоспалительными заболеваниями. Вполне вероятно, что данный тип воспаления был индуцирован резидентными вирусами, в частности вирусом цитомегалии, первично активированным в лимфоидных и эпителиальных клетках глоточной миндалины. Соответственно, аденотомия может способствовать подавлению экспрессии этого вируса и развитию иммунной супрессии в носоглоточном континууме.

Рецидивирующие гнойные гаймориты являются также значимыми заболеваниями ухудшающими качество жизни детей основной группы.

В данном исследовании выделены дети именно с острыми гнойными гайморитами, которым проводилось дополнительное лечение этой патологии у ЛОР врача на этапах амбулаторного наблюдения. Как известно, солидарность слизистых оболочек носа и его придаточных пазух определяет развитие воспаления на всем их протяжении. То есть фактически любой ринит является

риносинуситом [26]. Поэтому были выделены отдельно дети с острыми гнойными повторяющимися гайморитами.

Линейная логистическая регрессия позволила выявить ряд предикторов и протекторов в развитии и поддержании повторяющихся острых гнойных гайморитов у детей основной группы (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты линейной логистической регрессии для зависимого фактора – частоты рецидивирующих гнойных гайморитов у детей основной группы (представлены значимые предикторы)

Предикторы	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	В-коэффициент	Стандартная ошибка В-коэффициента	p-level
Intercept			-3,657	0,941	0,000
ДНК-маркеры <i>Cand.alb</i> , у.е.	0,340	0,118	0,022	0,008	0,007
ДНК-маркер <i>StrPyo</i> , у.е.	-0,491	0,120	-0,013	0,003	0,000
Выраженность эпителиальных реакций, в баллах	0,568	0,155	0,413	0,112	0,001
IL-1Ra, пг/мл	0,425	0,126	0,000	0,000	0,002
ДНК-маркер <i>All bac</i> , у.е.	0,960	0,205	0,141	0,030	0,000
ДНК-маркер <i>Strep</i> , у.е.	-0,723	0,180	-0,069	0,017	0,000
ДНК-маркер <i>Fungi</i> , у.е.	0,317	0,131	0,067	0,028	0,021
TNF-a, пг/мл	-0,243	0,114	-0,036	0,017	0,041

Примечание: Intercept – свободный член логистической регрессии, сокращения ДНК маркеров микроорганизмов и цитокинов представлены в главе материалы и методы, а также в списке сокращений.

Как видно из таблицы 15, положительно ассоциированными факторами с рецидивирующими гнойными гайморитами были иммунорегуляторный факторы, микробиомные ДНК-маркеры и эпителиальные реакции со стороны слизистой оболочки носа.

Прежде всего, остановимся на микробиомных маркерах. Положительную значимую ассоциацию с рецидивирующим гнойным гайморитом имела общая бактериальная обсемененность глоточной миндалины, а так же высокий уровень экспрессии ДНК-маркеров грибов рода *Fungi* и вида *Candida albicans*. В то же время отрицательную значимую ассоциацию с этой патологией имели уровни экспрессии ДНК-маркеров семейства *Streptococcaceae* и отдельного вида – пиогенного стрептококка. Эти данные можно трактовать с позиции

дисбиотических нарушений на слизистой оболочке носоглотки, развивающихся у этих детей, в том числе за счет частых курсов антибактериальной терапии. Главными маркерами дисбиоза носоглотки выступили ДНК-маркеры грибов рода *Fungi* и вида *Candida albicans*. Кроме того, уровень бактериальной обсемененности глоточной миндалины возрастал, возможно, за счет не стрептококковой группы комменсалов.

Показатели регуляции иммунного воспаления в данной группе детей были с превалированием противовоспалительных факторов. Так выявлена положительная значимая ассоциация рецидивирующего гнойного гайморита с высокой концентрацией в назофарингеальном смыве противовоспалительного антагониста рецептора интерлейкина 1 бэта; и отрицательная ассоциация – с провоспалительным фактором некроза опухоли альфа. Кроме того, выявлена положительная значимая ассоциация рецидивирующего гнойного гайморита с выраженностью эпителиальных реакций по данным назоцитогаммы. Данный тип назоцитогаммы, как правило, отражает вазомоторные реакции на слизистой оболочке носа. Большое количество эпителия в мазке-отпечатке указывает на факт сохраняющегося топического воспалительного процесса, но без выраженного участия иммунной системы. С позиции нейроиммунной регуляции воспаления при вазомоторных риносинуситах начинает преобладать вегетативная составляющая этого регуляторного процесса [26].

Тем самым эти данные указывают, что формирование частых повторений острого гнойного гайморита у детей основной группы связано с нарушениями в нейроиммунной регуляции воспалительного процесса на слизистой оболочке носа и его придаточных пазух. С одной стороны, имеет место ограничение воспалительных реакций, вызванных инфекционным возбудителем и необходимых для эффективного завершения иммунного ответа по врожденному и адаптивному типам. С другой стороны, сохраняется высокая активация нейровегетативных функций, способствующих отеку слизистой оболочки носа, его придаточных пазух и соустья. Возможно, что лечение острых гайморитов без учета этих функциональных особенностей и с частым применением местных и

системных антибактериальных препаратов привели к вторичным дисбиотическим нарушениям, которые усилили и пролонгировали воспалительный процесс на слизистой оболочке носа и придаточных пазух.

Повторяющиеся пневмонии также присутствовали в основной группе детей. Количество пневмоний на одного ребенка достигало 3 раз в год. Логистическая регрессия позволила выявить факторы, ассоциированные с повторяющимися пневмониями. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты линейной логистической регрессии для зависимого фактора – частота пневмоний у детей основной группы (представлены значимые предикторы)

Предикторы	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	В-коэффициент	Стандартная ошибка В-коэффициента	p-level
Intercept			-1,626	1,023	0,496
ДНК маркеры CMV, у.е.	0,338	0,131	0,016	0,006	0,013
ДНК маркеры Fungi, у.е.	0,404	0,151	0,097	0,036	0,011
ДНК маркеры Strep, у.е.	-0,271	0,133	-0,030	0,015	0,048
IgE, нг/мл	-0,388	0,150	-0,001	0,001	0,013
Нейтрофильные лейкоциты по назоцитограмме, %	0,306	0,150	0,003	0,001	0,048

Примечание: Intercept – свободный член логистической регрессии, сокращения ДНК-маркеров микроорганизмов и цитокинов представлены в главе «Материалы и методы», а также в списке сокращений.

Как видно из таблицы 17, маркерами повторяющихся пневмоний со стороны носоглотки были ДНК-маркеры грибов рода Fungi и вируса цитомегалии, а также выраженные нейтрофильные лейкоцитарные реакции по данным назоцитограммы. Отрицательная значимая ассоциация была выявлена для концентрации в крови иммуноглобулина E и экспрессии на клетках глоточной миндалины ДНК-маркеров семейства Streptococcaceae.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что у этих детей в носоглотке развивался дисбиоз, при котором активировались грибы рода Fungi и цитомегаловирус. В то же время нейтрофильные лейкоцитарные реакции отражали высокий уровень функционирования врожденного клеточного

иммунитета у этих детей; а отрицательная ассоциация с уровнем иммуноглобулина Е указывала на низкий уровень гуморального адаптивного иммунного ответа, в том числе по atopическому типу.

Тем самым частые пневмонии у детей основной группы развиваются на фоне измененных иммунных реакций как местного, так и системного характера. Вполне вероятно, что это дети, рожденные с внутриутробными цитомегаловирусными инфекциями, которые первично изменили их иммунную реактивность. В дальнейшем иммунная компроментированность легла в основу патогенеза как рецидивирующих пневмоний, так и повторяющихся назофарингитов с гипертрофией глоточной миндалины. Соответственно предполагаем, что аденотомия может изменить как иммунное реагирование на уровне респираторного тракта, так и снизить экспрессию резидентных вирусов и грибов в носоглотке.

Одной из значимых нозологий, которая манифестирует как рецидивирующий назофарингит, может быть аллергический ринит. В настоящем исследовании врачами-специалистами был выставлен сезонный аллергический риноконъюнктивит у 16 детей (7,01 %), в то же время концентрация иммуноглобулина Е была повышена более чем у трети детей основной группы. Учитывая, что IgE является одним из важных маркеров atopического воспаления, лежащего в основе патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы, провели оценку ассоциаций его концентрации с другими иммунными и микробиомными показателями. Результаты логистической регрессии представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты линейной логистической регрессии для зависимого фактора – концентрация в периферической крови IgE у детей основной группы (представлены значимые предикторы)

Предикторы	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	В-коэффициент	Стандартная ошибка В-коэффициента	P Level
Intercept			719,575	238,959	0,004
Эозинофилия по назоцитогамме, в %	0,682	0,094	7,188	0,993	0,000

IL-1b, пг/мл	-0,264	0,068	-1,545	0,396	0,000
Выраженность лейкоцитарных реакций, в баллах	0,514	0,126	69,550	17,064	0,000
Выраженность бактериальных реакций, в баллах	-0,431	0,182	-103,982	43,866	0,023
Плоский эпителий по назоцитограмме, в %	-5,653	1,851	-72,575	23,763	0,004
Цилиндрический эпителий, в %	-5,517	1,839	-70,626	23,541	0,005

Примечание: Intercept – свободный член логистической регрессии, сокращения ДНК маркеров микроорганизмов и цитокинов представлены в главе «Материалы и методы», а также в списке сокращений.

Как видно из таблицы 18, положительная значимая ассоциация была выявлена для уровня эозинофилии и лейкоцитарных реакций, по данным назоцитограммы. Это вполне объяснимо и показывает, что чем выше концентрация иммуноглобулина E в периферической крови, тем больше эозинофильных лейкоцитов в мазке-отпечатке со слизистой оболочки носа. Такие особенности лабораторных показателей характерны и соответствуют аллергическому риниту.

В то же время отрицательные значимые ассоциации показали дополнительные особенности манифестации аллергического ринита. Ими были следующие показатели назоцитограммы: скудность эпителиальных реакций, отраженных дефицитом цилиндрического и плоского эпителия, а также отсутствие бактериальных реакций по данным мазка-отпечатка со слизистой оболочки носа.

Кроме того, концентрация иммуноглобулина E в периферической крови отрицательно коррелирует с концентрацией IL-1b в назофарингеальном смыве.

Тем самым можно говорить о манифестации аллергического ринита у детей с рецидивирующим назофарингитом при выявлении у них одновременно следующих иммунных отклонений: повышение иммуноглобулина E в периферической крови, эозинофилии по назоцитограмме, скудность бактериальных и эпителиальных реакций по этому же методу исследования,

снижение IL-1b в назофарингеальном смыве. По своим топическим характеристикам аллергический ринит проявляется как асептическое воспаление без активации адаптивного клеточного иммунитета. С этих позиций, возможно, что аллергический ринит с не высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины является одним из противопоказаний для проведения аденотомии. При такой клинической ситуации аденотомия не обладает санационным эффектом и может усилить дефицит клеточного мукозального иммунитета. Положительным эффектом аденотомии в данных клинических случаях может быть снятие обструкции с устья слуховой трубы и улучшение аэрации среднего уха.

Другим значимым маркером рецидивирующего назофарингита и гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста была общая бактериальная обсемененность глоточной миндалины (All bac). Логистический анализ выявил единственный значимый отрицательно ассоциированный показатель (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты линейной логистической регрессии для зависимого фактора – выраженность общей бактериальной обсемененности (All bac) в глоточном биотопе у детей основной группы (представлены значимые предикторы)

Предикторы	β-коэффициент	Стандартная ошибка β-коэффициента	В-коэффициент	Стандартная ошибка В-коэффициента	P Level
Intercept			26,136	0,765	0,000
IL-1Ra, пг/мл	-0,317	0,144	-0,001	0,001	0,034

Примечание: Intercept – свободный член логистической регрессии, сокращения цитокинов представлены в главе материалы и методы, а также в списке сокращений.

Как видно из таблицы 19, повышенная экспрессия ДНК-маркеров общей бактериальной обсемененности клеток глоточной миндалины была ассоциирована дефицитом IL-1Ra, как основного противовоспалительного регуляторного цитокина. То есть было показано, что чем выше общая бактериальная обсемененность на глоточной миндалине, тем ниже процесс ограничения воспаления на слизистой оболочке носоглотки. Вполне вероятно, что именно

инфекционная составляющая с дефицитом ограничения топического воспаления являлась основой патогенеза как рецидивирующего назофарингита, так и гипертрофии глоточной миндалины.

Заключение по главе 4

Проведенное исследование показало, что формирование рецидивирующего назофарингита с гипертрофией глоточной миндалины, происходит под воздействием как микробиомных, так и иммунологических особенностей слизистых оболочек носа, носоглотки и самой глоточной миндалины. Выявлено, что более чем у половины детей основной группы встречался рецидивирующий средний отит, у 20 % – ночное апноэ, примерно у 10 % обследованных детей – рецидивирующие гайморита, ангины и пневмонии. Все эти состояния ухудшали качество жизни. Одним из важных предикторов этих сопутствующих заболеваний была высокая бактериальная обсемененность глоточной миндалины, выявленная по экспрессии соответствующего ДНК-маркера. Кроме того, выявлялась высокая экспрессия ДНК-маркеров грибковой микрофлоры, что соответствует риску формирования дисбиотических нарушений в носоглотке. Показан дефицит противовоспалительных интерлейкинов, таких как IL-1Ra, и, напротив, повышение провоспалительных цитокинов, в частности TNF-а.

С этих позиций аденотомия может быть значимой операцией не только для снятия обструкции с назофаринготубулярного узла, но и для уменьшения провоспалительного назофарингеального потенциала, а также для уменьшения степени экспрессии условно-патогенных микроорганизмов, запускающих на себя инфекционно-аллергические реакции.

Эффективность аденотомии с позиции клинических проявлений назофарингита и сопутствующей патологии, а также с учетом иммунных и микробиомных показателей представлена в следующей главе.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА МОДУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА АДЕНОТОМИИ У ДЕТЕЙ С НАЗОФАРИНГИТАМИ И ГИПЕРТРОФИЕЙ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

Группа детей, на которой был оценен модулирующий эффект аденотомии в отношении клинических проявлений рецидивирующей патологии респираторного тракта, иммунных и микробиомных показателей, была равна 106 детям, из первично 228 обследованных. Характеристика первично и повторно обследованных детей этой группы показала наличие следующих анамнестических и клинических особенностей, представленных в таблице 20.

Из таблицы видно, что большинство детей в группе имели гипертрофию глоточной миндалины второй степени. Показано, что у 6 % детей гипертрофия глоточной миндалины сочеталась с гипертрофией небных миндалин первой степени, у 8 % – со второй степенью и у 2 % – с третьей степенью.

Почти 36 % детей имели наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям по материнской линии. Эта конституциональная предрасположенность реализовалась атопическим дерматитом до и после первого года жизни более чем у 30 % детей.

В то же время удельный вес аллергических заболеваний респираторного тракта в этой группе детей был средним (аллергический риносинусит – 15,8 %; бронхиальная астма первого фенотипа – 17,8 %). С сопоставимой частотой в этой группе встречалась эксудативно-катаральная аномалия конституции [48, 49], манифестацией которой могли быть нейродермит и неаллергический (вазомоторный) риносинусит.

Таблица 20 – Клинические и анамнестические особенности детей с гипертрофией глоточной миндалины и с рецидивирующими острыми назофарингитами

Показатели	Абсолютное число детей	Процент детей
Гипертрофия глоточной миндалины 2 степени	78	77,23
Гипертрофия глоточной миндалины 3 степени	23	22,77
Гипертрофия небных миндалин 1 степени	6	5,94
Гипертрофия небных миндалин 2 степени	8	7,92
Гипертрофия небных миндалин 3 степени	2	1,98
Наследственность по атопии по линии матери	36	35,64
Наследственность по атопии по линии отца	16	15,84
Наследственность по атопии по линии матери и отца	2	1,98
Хронические инфекционные заболевания ЛОР органов у матери	6	5,94
Хронические инфекционные заболевания ЛОР органов у отца	10	9,90
ОРВИ во время беременности	8	7,92
Гестоз во время беременности	14	13,86
Кесарево сечение	72	71,29
Неонатальная пневмония и/или другие заболевания неонатального периода	6	5,94
Искусственное вскармливание с первого месяца жизни	8	7,92
Полная вакцинация в декретированные сроки	97	96,04
Проявления экссудативно-катаральной аномалии конституции	16	15,84
Атопический дерматит до года (пищевая аллергия)	32	31,68
Атопический дерматит после первого года	34	33,66
Инсектная аллергия	2	1,98
Лекарственная аллергия	4	3,96
Бронхиальная астма аллерген-индуцированная	18	17,82
Бронхиальная астма вирус-индуцированная	2	1,98
Круглогодичный аллергический риносинусит	16	15,84
Сезонный аллергический риноконъюнктивит	8	7,92
Посещение детского сада до 2 лет	19	18,81
Частые респираторные заболевания по критериям В. Ю. Альбицого и А. А. Баранова до года	14	13,86
Ночное апноэ	21	20,79
Рецидивирующие ангины	12	11,88
Рецидивирующие гаймориты	8	7,92
Пневмония в период раннего возраста	6	5,94
Рецидивирующий острый средний отит	52	51,49
Экссудативный средний отит	7	6,93
Кондуктивная тугоухость	43	42,57
Иммуноглобулин Е в периферической крови, свыше возрастных показателей	44	43,56

Одним из показателей иммунной гиперреактивности является концентрация иммуноглобулина Е в сыворотке крови. В настоящем исследовании было показано, что у 43,56 % детей этот показатель был выше возрастной нормы.

Тем самым более половины первично и повторно обследованных детей с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующими назофарингитами имели конституциональные предпосылки для иммунной гиперреактивности, развивающейся по atopическому или нейроиммунному типам.

В группе обследованных детей часто встречалась сочетанная патология ЛОР органов. Это были следующие состояния и заболевания: гипертрофия небных миндалин – у 15,84% детей, рецидивирующие ангины – у 11,88% пациентов, повторяющийся острый средний отит – у 51,49% обследованных, повторяющиеся острые гаймориты – у 7,92%, экссудативный средний отит – у 6,93 %, кондуктивная тугоухость – у 42,57% детей. Как видно из представленных данных, у обследованных детей доминировали заболевания уха – острый средний отит и кондуктивная тугоухость. Из других инфекционных заболеваний респираторного тракта у 5,94 % обследованных детей встречалась пневмония.

Гистологический анализ операционного материала показал во всех случаях наличие воспалительного процесса в тканях глоточной миндалины (Рисунок 6).

Эти данные показывают, что у детей с рецидивирующими назофарингитами и гипертрофией глоточной миндалины воспалительный процесс распространяется и на аденоиды. С этих позиций аденоидит правомочен и подтвержден гистологическим исследованием. В то же время характер воспалительного процесса в тканях глоточной миндалины в настоящем исследовании не проводился, но можно предположить, с учетом литературных данных, о течении иммуновоспалительного процесса.

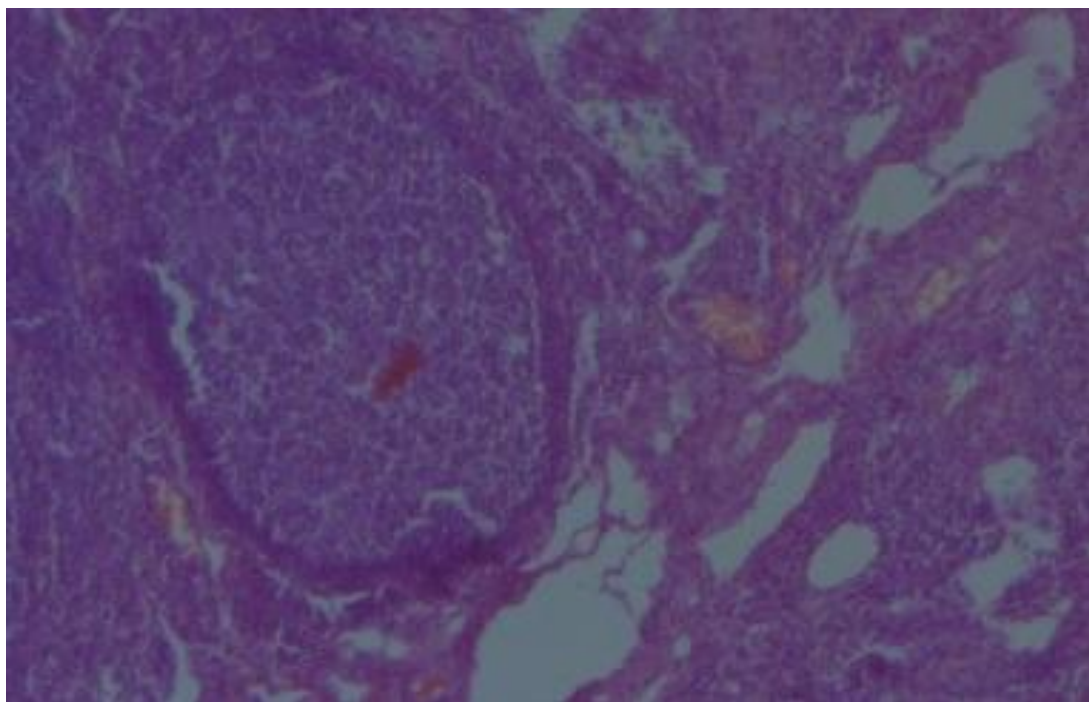


Рисунок 6 – Гистологическое исследование ткани глоточной миндалины, окраска гематоксилин-эозином. Обнаружены очаги воспаления и деструкции.

На следующем этапе исследования провели сравнения клинических и лабораторных показателей у детей до проведения аденотомии и через 6 месяцев после этой операции. Данные представлены в таблице 21.

Как видно из таблицы 21, через 6 месяцев после проведенной аденотомии частота острых назофарингитов значительно снизилась. Это является важным показателем эффективности аденотомии в уменьшении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей. Кроме того, за это время из 52 детей с рецидивирующими острыми средними гнойными отитами лишь у 8 детей были проявления серозного отита на фоне назофарингита. Из 7 детей с экссудативным средним отитом, проявление данной патологии за шесть месяцев наблюдалось у 1 ребенка. За этот период в группе детей после аденотомии не выявлен ни один случай пневмонии, острого гайморита, ларингита, бронхита. Тем самым эти данные указывают, что аденотомия эффективно снижает уровень респираторной заболеваемости у детей раннего и дошкольного возраста.

Таблица 21 – Клинические и лабораторные показатели у детей с гипертрофией глоточной миндалины и рецидивирующими назофарингитами до аденотомии и через 6 месяцев после операции (представлены значимые различия)

Показатели	До операции			После операции			p
	Me	P25	P75	Me	P25	P75	
Рецидивирующий назофарингит, количество за 6 месяцев	2,840	2,285	3,395	1,286	0,270	2,301	<0,01
Нейтрофильный лейкоциты в назоцитогамме, в %	42,720	0,215	100,00	34,460	0,005	100,00	<0,05
IL-1Ra, пг/мл	418,44	2,134	1346,1	245,21	0,751	854,21	<0,001
IL-1b, пг/мл	28,679	0,011	58,269	23,380	0,023	52,974	<0,05
ДНК маркеры StrPyo, у.е	7,212	0,025	27,897	0,444	0,001	5,149	<0,01
ДНК маркеры Strep, у.е.	28,187	22,465	33,909	23,562	20,692	26,433	<0,01
ДНК маркеры EBV, у.е.	13,165	0,075	39,830	8,255	0,002	21,844	<0,05
ДНК маркеры Cand.alb., у.е.	8,212	0,065	25,777	1,136	0,003	9,574	<0,01
ДНК маркеры Fungi, у.е.	29,192	26,59	31,786	24,951	20,29	29,610	<0,01

Примечание – сокращения представлены в главе «Материалы и методы».

Из таблицы 21 видно, что после аденотомии произошло значимое снижение нейтрофильных лейкоцитов в назоцитогаммах и уровень провоспалительного интерлейкина 1 бэта и его регулятора – рецепторного антагониста интерлейкина 1 бэта – в назофарингеальном смыве. Эти данные указывают на снижение топического иммунного воспаления в слизистой оболочке носа и глотки. Именно этот феномен является важным в ограничении рецидивов назофарингита, синусита, среднего отита, тонзиллита.

Продемонстрировано и снижение экспрессии ДНК-маркеров патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также грибов и вирусов в глоточном биотопе. Надо отметить, что повторный мазок был выполнен с операционного места и задней стенки глотки. С этих позиций можно лишь констатировать об относительной санации глоточного биотопа. Важно акцентировать внимание, что в глоточном биотопе после аденотомии почти полностью исчез пиогенный стрептококк, что является важным фактором в профилактике иммуновоспалительной патологии ассоциированной с данным инфекционным возбудителем. Кроме того, существенно снизилась экспрессия ДНК-маркеров

вируса Эпштейна-Барра. Вполне вероятно, что данный вирус преимущественно проявлялся в тканях глоточной миндалины и при ее удалении исчезли клетки с его виромом.

Тот факт, что у детей раннего возраста с высокой степенью гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующим назофарингитом имела место высокая экспрессия ДНК-маркеров *Candida albicans*, указывает на дисбиотические нарушения в глоточном биотопе, в том числе индуцированных частым приемом антибиотиков и топических антибактериальных средств. Аденоотомия привела к значимому снижению экспрессии ДНК-маркеров грибов этого рода и всего семейства *Fungi*. Допустимо, что вегетирование этих микроорганизмов проходило и в тканях глоточной миндалины. В целом, аденоотомия способствовала деконтаминации глоточного биотопа и ограничению воспалительного потенциала.

В то же время с учетом перехода частоты и выраженности назофарингита из разряда персистенции в интенирование, и интермитирование в отсутствие заболеваемости была выявлена группа детей с неэффективной, по этому критерию, аденоотомией. Выявлено, что у 34 детей (33,7 %) интермитирующий вариант рецидивирования назофарингита сохранился даже после проведенной аденоотомии. Вполне вероятно, что эта группа детей имеет конституционально обусловленную ту или иную форму иммунной гиперреактивности, а фактически являющейся манифестацией хронического заболевания ЛОР органов и респираторного тракта.

Для выявления предикторов неэффективности аденоотомии в отношении снижения частоты и выраженности острых назофарингитов провели логистическую регрессию, где зависимым фактором был класс неэффективная (1) или эффективная (0) аденоотомия, а не зависимыми были все показатели, анализируемые в данном исследовании (Таблица 22).

Логистическая регрессия позволила выявить ряд предикторов неэффективности аденоотомии, они имели положительный и отрицательный эффект.

Таблица 22 – Логистическая регрессия (пошаговый вариант) оценки неэффективности аденотомии в отношении ограничения острого назофарингита у детей раннего и дошкольного возраста клиническими, иммунологическими и молекулярно-генетическими предикторами

Показатели	Regression Summary for Dependent Variable: Зависимый показатель: неэффективный – 1 балл; эффективный – 0 баллов					
	Бета	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(31)	p-level
ОТРЕЗОК			3,931	1,122	3,503	0,001
Бронхиальная астма (0 – отсутствие, 1 – аллерген-индуцированная, 2 – вирус-индуцированная), X1	0,525	0,113	0,548	0,118	4,655	0,000
Staph. aur, у.е., X2	-0,425	0,123	-0,023	0,007	-3,456	0,002
Fungi, у.е., X3	-0,357	0,116	-0,100	0,032	-3,084	0,004
IL-4, пг/мл, X4	-0,506	0,118	-0,021	0,005	-4,270	0,000
Степень гипертрофии глоточной миндалины (2 и 3 степень), X5	-0,291	0,113	-0,338	0,131	-2,574	0,015
Кокковая флора в назоцитограмме (0 – нет, 1 – есть), X6	0,465	0,185	0,472	0,187	2,521	0,017
All bac, у.е., X7	0,454	0,184	0,089	0,036	2,469	0,019
Сезонный аллергический риноконъюнктивит (0 – нет, 1 – есть), X8	0,663	0,154	1,173	0,273	4,297	0,000
EBV, у.е., X9	0,357	0,112	0,011	0,003	3,186	0,003
Strep, у.е., X10	-0,384	0,175	-0,049	0,022	-2,190	0,036
Степень гипертрофии небных миндалин (0, 1, 2, 3 – степени гипертрофии), X11	-0,328	0,126	-0,242	0,093	-2,614	0,014
TNF-а, пг/мл, X12	0,272	0,116	0,054	0,023	2,351	0,025
Инсектная аллергия (0 – нет, 1 – есть), X13	-0,257	0,110	-0,630	0,269	-2,346	0,026

Примечание – сокращения представлены в главе «Материалы и методы», X1... 13 – предикторы для уравнения логистической регрессии.

Прежде всего положительно ассоциированной с неэффективностью аденотомии была бронхиальная астма, которая анализировалась по фенотипам. Вирус-индуцированный эндотип Th2-фенотипа бронхиальной астмы максимально ограничивал эффект аденотомии в отношении снижения частоты респираторной заболеваемости. Таким же эффектом обладал и сезонный аллергический риноконъюнктивит. Наличие у детей бронхиальной астмы и сезонного аллергического риноконъюнктивита является маркером того, что воспалительный процесс в респираторном тракте будет продолжать манифестировать вне зависимости от проведения аденотомии. В данном случае эта операция

необходима для блокирования воспалительных процессов в среднем ухе, а также она должна быть в комплексе с базовой консервативной терапией.

Одним из важных топических иммунологических предикторов неэффективности аденотомии явился уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF-а) в назофарингеальном смыве (чем выше данный показатель, тем выше риск неэффективности от проведенной аденотомии). Это указывает на особое значение иммунного воспаления на слизистой оболочке носоглотки, связанного с гиперпродукцией TNF-а, которое может лежать в основе манифестирующих аллергических и неаллергических (иммуновоспалительных) заболеваний респираторного тракта.

Проведенное исследование выявило, что высокий уровень обсемененности условно-патогенными микроорганизмами и вирусом Эпштейна-Барра слизистой оболочки носа, глоточной миндалины и глотки является предиктором того, что аденотомия не будет эффективной в отношении ограничения частоты острых назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста. Так, показана положительная ассоциация степени выраженности экспрессии ДНК-маркеров вируса Эпштейна-Барра и общей бактериальной обсемененности (All bac) в биотопе глоточной миндалины и задней стенки глотки с неэффективностью аденотомии. Положительно ассоциированным с этим эффектом было присутствие кокковой флоры в назоцитограмме.

Относительно полученных отрицательных ассоциаций можно сделать обратный вывод, об их положительных ассоциациях с эффективностью аденотомии в отношении ограничения частоты и выраженности острых назофарингитов. Прежде всего, необходимо обратить внимание на такой показатель как степень гипертрофии глоточной миндалины. Так, можно считать, что чем меньше гипертрофия глоточной миндалины, тем менее, эффективна аденотомия, и, напротив, чем больше гипертрофия, тем она эффективнее. То же самое касается и гипертрофии небных миндалин. Самой эффективной в отношении ограничения воспалительного процесса на слизистой оболочке носа и

глотки является аденотонзиллотомия, проведенная у детей с гипертрофией глоточной и небных миндалин третьей степени.

Из ассоциаций с клиническими проявлениями выявлена и отрицательная ассоциация неэффективности аденотомии с инсектной аллергией. Данная патология по своему патогенезу в большинстве случаев относится к либераторному типу псевдоаллергии, где доминирует нейромедиаторная гиперреактивность. Вполне вероятно, что аденотомия может снижать этот тип гиперреактивности и через это ограничивать частоту назофарингита, как дебюта вазомоторного ринита.

Полученную отрицательную ассоциацию уровня интерлейкина 4 (IL-4) с неэффективностью аденотомии можно трактовать и с обратной позиции, чем выше уровень этого цитокина в назальном секрете, тем эффективнее будет аденотомия предотвращать рецидивирование назофарингита.

Точно также можно трактовать и отрицательные ассоциации с бактериальными и грибковыми ДНК-маркерами. То есть чем выше экспрессия в биотопе глоточной миндалины ДНК-маркеров грибов семейства Fungi, представителей семейства Streptococcaceae и золотистого стафилококка, тем эффективнее аденотомия предотвращает рецидивирование назофарингита у детей раннего и дошкольного возраста. В отношении микробиома и вирома носоглотки можно сказать следующее, что высокая экспрессия ДНК-маркеров вирусов и бактерий ассоциирована с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и частыми длительными назофарингитами. Часть из исследованных ДНК-маркеров микроорганизмов глоточного биотопа является предикторами эффективности аденотомии в отношении ограничения частоты рецидивирования назофарингита, а другая часть, напротив, предикторами – неэффективности этой операции.

В целом на основании логарифмической регрессии получили уравнения расчета рисков неэффективности аденотомии.

$$Y = (\exp Z / (1 + \exp Z)) * 100$$

$Z = (3,93 + 0,55 * X_1 - 0,02 * X_2 - 0,10 * X_3 - 0,02 * X_4 - 0,34 * X_5 + 0,47 * X_6 + 0,09 * X_7 + 1,17 * X_8 + 0,01 * X_9 - 0,05 * X_{10} - 0,24 * X_{11} + 0,05 * X_{12} - 0,63 * X_{13})$, где X указаны в таблице 22.

Для выявления чувствительности и специфичности полученного уравнения проведен ROC-анализ (Таблица 23, Рисунок 6).

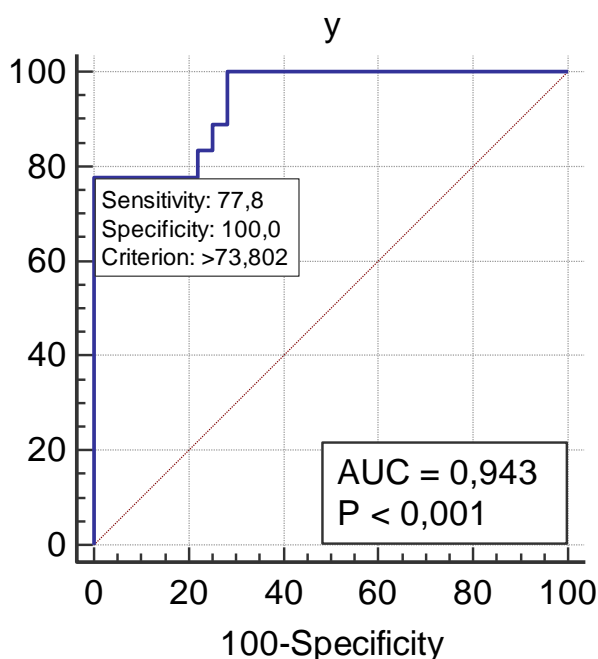


Рисунок 6 – ROC-анализ, определение специфичности и чувствительности в расчете риска неэффективности аденотомии. Критерий разграничения благоприятного и неблагоприятного исхода определяется процентом больше 73,8 %.

Таблица 23 – Критерии ROC-анализа

Youden index J	0,7778
Associated criterion	>73,80199885
Sensitivity	77,78
Specificity	100,00

Как видно из рисунка 6, специфичность (способность определять истинно положительные результаты) уравнения равна 100 %, а чувствительность (способность определять истинно отрицательные результаты) – равна 77,78 %, при критерии разграничения 73,8 %. Высокая чувствительность и специфичность уравнения способствует возможности определения аденоидии в отношении ограничения рецидивирования назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста.

Дополнительно для поиска значимых предикторов неэффективности аденоидии выполнено статистическое исследование «дерева классификации». С помощью данного метода множественной статистики получен лишь один критерий, значимо разделяющий эффективность и неэффективность аденоидии. Этим критерием оказалась бронхиальная астма (БА). На рисунке 7 показан результат этого анализа. Так, наличие у пациента подтвержденной БА является критерием неэффективности аденоидии как в отношении уменьшения числа острых назофарингитов, так и приступов самой БА. В данном исследовании БА не делилась на различные фенотипы, и поэтому любой из них является фактором риска неэффективности аденоидии. Кроме того, логистическая регрессия показала (Таблица 22), что сезонный аллергический риноконъюнктивит также является предиктором неэффективности аденоидии.

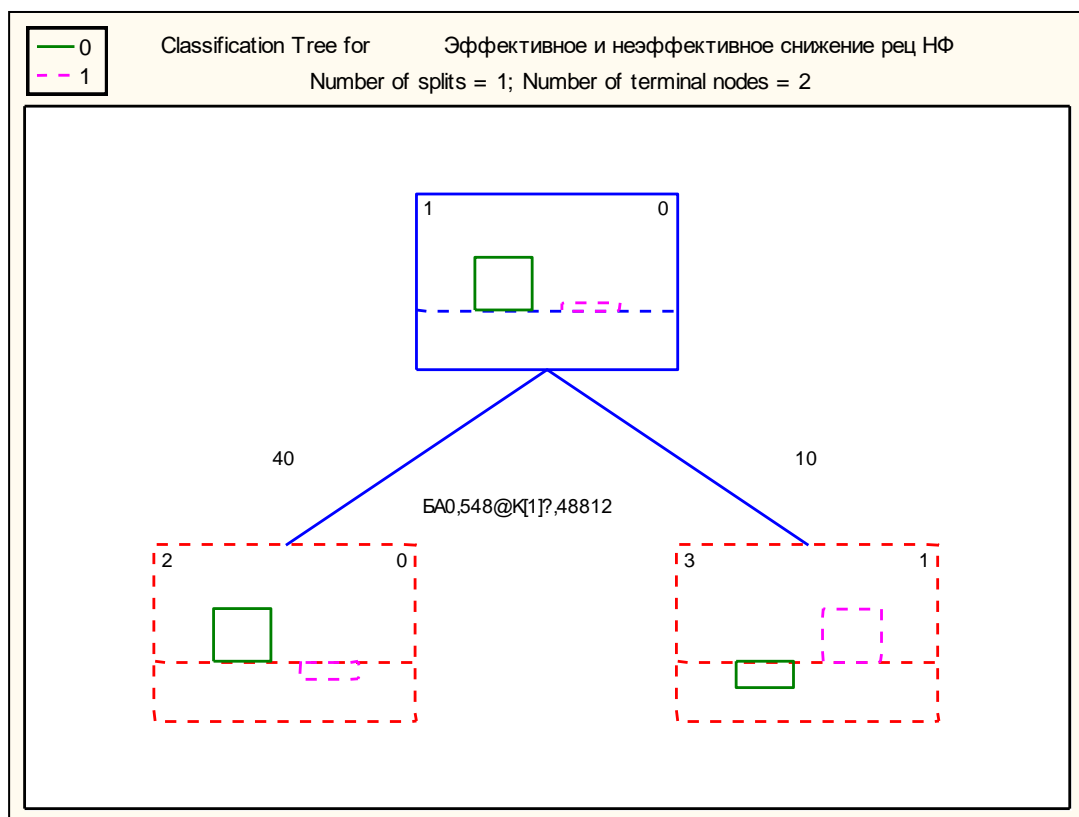


Рисунок 7 – Деревья классификации предикторов неэффективности аденотомии.
БА – бронхиальная астма.

Тем самым высказанное в главе 4 предположение, что аллергические заболевания респираторного тракта являются самостоятельными хроническими заболеваниями, и аденотомия не даст положительного эффекта в отношении как частоты острых назофарингитов, гайморитов, отитов, так и частоты респираторных эпизодов основного заболевания. В то же время введенное понятие «неэффективности» аденотомии условно и касается лишь частоты клинических проявлений респираторных заболеваний, в то же время данная операция позволяет снизить степень обструкции в назотубулярном узле, уменьшить противовоспалительный топический потенциал и степень микроорганизменной контаминации носоглотки.

Дискуссия о роли аденотомии в комплексном лечении часто и длительно болеющих детей с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины продолжается [35]. Показания для проведения аденотомии достаточно широкие и могут интерпретироваться в зависимости от клинических ситуаций. Одна из

современных тенденций в проведении аденотомии связана с уменьшением возраста для ее проведения. Это связано с новыми медицинскими технологиями, позволяющими проводить оперативное лечение под наркозом и с применением эндоскопии. Неоспоримым преимуществом микродебридаторной аденотомии под наркозом является то, что удаление глоточной миндалины может быть выполнено в том объеме и локализациях, которые планирует хирург. В то же время остается открытым вопрос: на сколько оправдано проведение аденотомии в период раннего детства. И если в большинстве отечественных работ периода 90х–2000х годов, посвященных аденотомии в комплексном лечении аллергических заболеваний респираторного тракта (аллергический ринит и бронхиальная астма), оперативному вмешательству подвергались дети 7-14 лет [38], то в современных исследованиях возраст существенно омолаживается [45].

Как видно из выше представленных данных, аденотомия проводилась у детей раннего и дошкольного возраста с медианой в 3,6 лет. Выполненное математическое моделирование роли различных факторов на эффективность аденотомии по снижению частой респираторной заболеваемости не показало значимость возраста как предиктора эффективности или неэффективности аденотомии. Возможно, это связано и с тем, что анализируемый возрастной интервал был слишком коротким и более 70 % детей оперировались с 2,5 до 4 лет.

Поиск причин и механизмов формирования высоких степеней гипертрофии глоточной миндаины у детей раннего и дошкольного возраста активно продолжается, в том числе и автором настоящего исследования [45]. Выше было показано, что важными предикторами в развитии этого патологического состояния являются родительские и персональные факторы, к которым можно отнести возраст родителей, наличие у них хронической патологии, особенности беременности, родов, а также высокая частота респираторных заболеваний на первом году жизни ребенка. Было показано, что дети с гипертрофией глоточной миндалины имели высокую экспрессию ДНК-маркеров вируса Эпштейна-Барра и пиогенного стрептококка в глоточном биотопе. Одним из факторов риска формирования аденоидных вегетаций и частой респираторной заболеваемости

было раннее посещение детского дошкольного учреждения. Эти социальные и медицинские факторы необходимо учитывать участковым педиатрам и информировать родителей о риске формирования высоких степеней гипертрофии глоточной миндалины и частой респираторной заболеваемости у ребенка после того, как он начнет посещать детский сад. С другой стороны, адекватная оценка врачом происходящего с ребенком, позволит выделить группу детей с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и повторяющимися затяжными назофарингитами, для которых аденотомия в период раннего детства будет эффективна, в том числе и в отношении ограничения рецидивов назофарингита. Соответственно, будет выделена и другая группа детей, проведение которым аденотомии без дополнительных показаний (прогрессирующая кондуктивная тугоухость, затяжной экссудативный отит, тяжелые апноэ) не целесообразна.

Остановимся на выявленных в настоящем исследовании предикторах неэффективности аденотомии в отношении снижения частоты респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями аденоидных вегетаций.

В проведенном исследовании было получено, что бронхиальная астма у детей раннего и дошкольного возраста является главным фактором, снижающим эффективность аденотомии в отношении ограничения частоты назофарингитов у детей. Причем, как показало исследование, именно вирус-индуцированный эндотип Th2 фенотипа БА в большей степени оказывал этот негативный эффект. То есть дети с данным эндотипом БА продолжали часто болеть назофарингитами, даже после аденотомии. Респираторные инфекции, преимущественно вирусные, провоцировали приступы основного заболевания. Эти данные не противоречат ранее полученным исследованиям, – что аденотомия в возрастном интервале 7–14 лет уменьшает число приступов атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита. Более того, эта операция снижает и степень сенсибилизации организма к пыльцевым аллергенам [35]. Необходимо отметить, что в проведенном исследовании, во-первых, дети были более раннего возраста, а, во-вторых, при вирус-индуцированном эндотипе БА имеет место выраженный

дисбаланс Т-хелперных лимфоцитов второго и первого типов. Именно этот тип гиперреактивности связан с гиперпродукцией TNF-а и с выраженными воспалительными проявлениями на слизистой оболочке респираторного тракта [10]. Вполне вероятно, что у части детей аденотомия не приводит к снижению общего воспалительного потенциала респираторного тракта. В настоящем исследовании не выявлено значимого снижения TNF-а в назофарингеальном смыве через шесть месяцев после проведенной аденотомии, с одной стороны, и показано влияние на неэффективность аденотомии высокого уровня TNF-а в назофарингеальном смыве до хирургического удаления аденоидов.

В то же время уровень IL-4 был предиктором эффективности аденотомии в отношении подавления частой респираторной заболеваемости у детей раннего и дошкольного возраста. Известно, что этот цитокин определяет развитие atopических заболеваний, в том числе аллерген-индуцированной бронхиальной астмы. Тем самым полученные результаты согласуются с другими исследованиями, в которых был получен эффект от аденотомии при аллергических заболеваниях респираторного тракта.

Несколько противоречивыми явились данные о том, что сезонный аллергический риносинусит был предиктором неэффективности аденотомии в отношении ограничения частоты и длительности назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста. Вполне вероятно, что здесь основным фактором был ранний возраст дебюта аллергического сезонного риносинусита, в патогенезе которого доминируют нейроиммунные воспалительные реакции. При аллергическом сезонном риносинусите у детей старшего возраста увеличивается вклад atopических реакций и сенсбилизаций к пылевым аллергенам [10]. По – видимому, нейроиммунное воспаление на слизистой оболочке носа и глотки у детей раннего возраста с сезонным аллергическим риносинуситом сохранялось даже после проведенной аденотомии.

Значимость микробиома носоглотки на эффект аденотомии в отношении частоты респираторных заболеваний неоднозначна. Так высокий уровень экспрессии ДНК-маркера вируса Эпштейна-Барра на глоточной миндалине, а

также представительство кокковой флоры на слизистой оболочке носа являются предикторами неэффективности аденотомии. Эти данные также можно расценивать с позиции конституционально обусловленной недостаточности клеточных реакций мукозального иммунитета (относительный дефицит функции Т-хелперных лимфоцитов первого типа). Соответственно, высокая степень экспрессии вируса Эпштейна-Барра на слизистой оболочке носоглотки и одновременное значительное представительство кокковой флоры, по данным риноцитогаммы, будет указывать, что после аденотомии частота респираторных инфекций у ребенка значимо не уменьшится. По – видимому, в этой ситуации ведущее значение имеет вирус Эпштейна-Барра, который, с одной стороны, стимулирует неспецифические гуморальные реакции, в том числе аллергические, а с другой стороны, подавляет клеточный мукозальный иммунитет [44]. Поэтому детям с этими инфекционными предикторами должна дополнительно проводиться терапия, направленная на подавление экспрессии вируса Эпштейна-Барра. Напротив, у детей с инфицированной золотистым стафилококком и стрептококками носоглоткой без вируса Эпштейна-Барра проявляется выраженный положительный эффект от аденотомии, в отношении снижения частоты респираторных инфекций.

В целом, чтобы оценить эффект аденотомии в отношении снижения респираторных инфекций у детей раннего возраста с высокими степенями аденоидных вегетаций и часто повторяющимися назофарингитами необходимо комплексное обследование, включающее сбор широкого анамнеза, осмотр ЛОР органов, исследования цитокинов назофарингеального смыва и ДНК-маркеров вирусов, бактерий и грибов носоглоточного биотопа. На основе проведенного исследования и полученного из логистической регрессии уравнения можно оценить эффективность аденотомии в отношении снижения частоты респираторных инфекций. Кроме того, анализ предикторов позволит принять решение о дополнительной консервативной терапии, направленной на полноценное оздоровление ребенка и на предотвращение ранней манифестации хронических заболеваний респираторного тракта.

Заключение по главе 5

Современные методы микродебридированной аденотомии под наркозом широко применяются в детской оториноларингологии у детей раннего и дошкольного возраста.

Данный вид аденотомии можно расценивать как значимый этап комплексного оздоровления детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и частыми респираторными заболеваниями (преимущественно назофарингитами), позволяющий уменьшить частоту респираторных инфекций.

Эффект от аденотомии связан с иммуномодулирующим воздействием на мукозальный иммунитет носа и глотки. После аденотомии снижается уровень топических цитокинов, усиливающих воспаления (IL-1b, IL-1Ra). Аденотомия эффективно снижает частоту назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста с повышенным уровнем IL-4 в назофарингеальном смыве.

Аденотомия оказывает значимый санационный эффект для носоглоточного биотопа, через уменьшения экспрессии ДНК-маркеров бактерий (пиогенного стрептококка), вирусов (вируса Эпштейна-Барра) и грибов (рода Кандида).

Эффект аденотомии по отношению к ограничению частоты назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста снижается при сопутствующих бронхиальной астме и сезонном аллергическом риносинусите; высокой концентрации в назофарингеальном смыве TNF-а, значимом представительстве кокковой микрофлоры по данным риноцитогаммы и повышенной экспрессии ДНК-маркеров вируса Эпштейна-Барра в клетках слизистой оболочки носоглотки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной российской педиатрии и детской оториноларингологии проблема оздоровления группы часто и длительно болеющих детей остается актуальной, так как этот контингент в детской популяции раннего и дошкольного возраста достигает 70 % [2, 21]. Как уже говорилось в литературном обзоре, основной нозологией у этих детей являются острые назофарингиты, которые могут повторяться свыше 12 раз в год. Более того, проблема рецидивирования назофарингитов рассматривается и с позиции оценки воспаления на глоточной миндалине. Исследования по этой теме позволили сформулировать концепцию хронического аденоидита как основы поддержания рецидивов острого воспаления на слизистой носа и глотки [15]. В свою очередь, хронизация воспаления на глоточной миндалине рассматривается с позиции иммунной и микробиомной недостаточности и/или дисфункции, развивающейся под воздействием внешних и внутренних факторов [15]. Эта концепция заслуживает дальнейшего изучения, но спорным является лишь высокий процент хронического аденоидита у детей. Маловероятно, что каждый второй ребенок в раннем и дошкольном периоде имеет хроническое воспаление на глоточной миндалине.

При анализе литературных данных было высказано предположение, что частая респираторная заболеваемость у детей раннего и дошкольного возраста может быть дебютом и манифестацией хронических заболеваний верхних отделов респираторного тракта, таких как аллергический и неаллергический, но иммуновоспалительный, риниты.

Проблема ранней диагностики иммуновоспалительной патологии верхних отделов респираторного тракта актуальна особенно для детей раннего и дошкольного возраста. В современной фундаментальной медицине поиск молекулярных маркеров, отражающих патогенез этой патологии, перешел в область OMICS технологий.

Название OMICS произошло от суффикса *omics*, который находится в аббревиатуре таких исследований как *genomics*, *proteomics*, *metabolomics*, *metagenomics* и *transcriptomics* [144]. В этих технологиях широко применяются

новые методы секвенирования (*next generation sequencing, NGS*), в том числе и для РНК (РНК-секвенирование, RNA-Seq). RNA-Seq имеет практически неограниченный динамический диапазон и позволяет проводить цифровую количественную оценку большого количества транскриптов, учет изоформ транскриптов и их альтернативный сплайсинг, а также обеспечивает их случайную сборку, без участия готовых маркеров. Последнее позволяет оценивать в исследовании и некодирующие РНК.

В то же время на сегодняшний день существует ограниченное количество примеров применения технологии RNA-Seq для поиска транскриптомных маркеров аллергических заболеваний, в том числе из-за сложности получения клеточного материала для значимой мощности исследования. Хотя именно через эти маркеры, можно выйти на белки-мишени для таргетной терапии аллергических заболеваний. В частности, для бронхиальной астмы и аллергического ринита была выявлена повышенная экспрессия в клетках гладких мышц дыхательных путей и в мерцательном эпителии слизистой оболочки носа генов *CRISPLD2*, *FAM129A* и *SYNPO2* в ответ на глюкокортикоидную экспозицию [145, 146, 147].

Современные исследования продемонстрировали важность сосредоточения внимания на суррогатных тканях (клетках-мишенях) для прогнозирования экспрессии генов в тканях (клетках), к которым сложно получить доступ в больших количествах (например, легочная ткань). Poole A., et al. (2014) использовали полнотранскриптомное секвенирование (RNA-Seq), которое показало, что эпителий носовых дыхательных путей отражает экспрессию генов в бронхиальных дыхательных путях. РНК-секвенирование кандидатных биомаркеров дыхательных путей подтвердило, что у детей с астмой транскриптом клеток слизистой оболочки носа изменен, по сравнению со здоровым контролем, аналогично эпителию бронхов [148].

Последние исследования аллергического ринита как полигенного заболевания проходят не только с помощью OMICS технологий, но и с применением биоинформационных инструментов. К последним относятся

«онтология генов» (GO), «Киотская энциклопедия генов и геномов» (KEGG) и современная сетевая визуализация NeVOmics (в свободном доступе, URL: <https://github.com/bioinfproject/bioinfo/>). Именно биоинформационные технологии позволяют сравнивать и оценивать различные уровни экспрессии огромного количества генов (differentially expressed genes, DEGs). В конечном итоге, математическое моделирование позволяет выявлять патогенетические сети, приводящие к формированию мультифакториального (полигенного) заболевания.

Анализ аллергического ринита с помощью GO технологии позволил выявить две основные функции, присущие клеткам слизистой оболочки носа, это апоптоз миелоидных клеток и агрегация лейкоцитов. KEGG анализ показал патогенетические пути формирования аллергического ринита, связанные с заражением золотистым стафилококком и с передачей сигналов интерлейкином 17 (IL-17). Кроме того, биоинформационный анализ DEGs при аллергическом рините выделил 3 основные сетевые группы, которые по своей функциональности можно определить как гуморальный иммунный ответ, позитивная регуляция активности эндопептидазы, регуляция процессинга белка. Функциональная сеть по основным DEGs показала, что при аллергическом рините важное значение имеет низкая экспрессия регуляторного гена *PLEKHC1*, отражающаяся на экспрессии гена *CD68*. Необходимо отметить, что *PLEKHC1* является геном, кодирующим киндлины – регуляторные белки для генов интегринов. Соответственно, экспрессия этого гена будет влиять на межклеточные взаимодействия, а также на особенности внеклеточного матрикса. Молекула CD68 является трансмембранным рецептором макрофагов, относящимся к макросиалинам. Он обеспечивает как межклеточные взаимодействия, так и взаимодействия макрофаг-патоген. Нарушенная экспрессия гена *CD68* будет влиять на активность макрофагов, как основных клеток внеклеточного матрикса. В целом, выявлена экспрессия генов характерных для IL-17 ассоциированного сигнального пути в патогенезе аллергического ринита [149].

Другие исследования транскриптома при атопическом марше (сочетание атопического дерматита с аллергическим ринитом) также показали высокую

активность генов Т-хелперных лимфоцитов 17 типа (Th17) [150]. Авторы выявили высокую экспрессию *IL17A*, которая была выше *IL4R*. Тем самым делается вывод о значимости Th17 в формировании атопического марша и аллергического ринита.

На модельных животных было проведено изучение механизмов индуцированного включения генов слизистой оболочки носа при попадании на нее значимого аллергена [151]. В эксперименте на мышах, было показано, что в ответ на ингаляционное введение овальбумина в клетках слизистой оболочки носа значимо увеличивается циркулирующая РНК и снижается микро РНК. Эти показатели ассоциированы с изменением экспрессии генов Т-клеточного и В-клеточного рецепторов. Авторы делают вывод, что циркулирующая и микро РНК являются важными элементами регуляции иммунного ответа на значимый аллерген.

Выполнено сравнительное исследование экспрессии геном и трансмембранных молекул на базофилах периферической крови людей, страдающих аллергическим и неаллергическим ринитом. Было показано, что у пациентов с аллергическим ринитом после стимуляции базофилов значимым аллергеном высоко экспрессируется ген рецептора стромального лимфопоэтина тимуса (*TSLPR*) и цитокиноподного рецептора фактора 2 (cytokine receptor-like factor 2, *CRLF2*). Эти рецепторы взаимосвязаны между собой и усиливают аллергический иммунный ответ [152]. При неаллергическом рините эта функциональная сеть отсутствует.

Тем самым исследования транскриптома позволяют определиться с основными молекулярными маркерами аллергического ринита, которые в дальнейшем можно будет выявлять не только с помощью высокоточного секвенирования РНК, но и с помощью применяемого на практике метода проточной цитофлуориметрии. Кроме того, эти молекулы, например IL-17, и его рецептор могут быть мишенью для дальнейшей топической таргетной терапии аллергического ринита. В тоже время генетическое детерминирование самой иммунной гиперреактивности, присущей аллергическому риниту, можно выявить

либо с помощью полногеномного ДНК секвенирования, либо, в классическом варианте, с помощью SNP – ассоциаций.

Кроме того, анализ литературных данных указывает на новые, ранее неописанные иммунные механизмы, связанные с гиперпродукцией IL-17. Это цитокин, вырабатывается Т-хелперными лимфоцитами 17 типа под влиянием ксенобиотиков и микробных патогенов [54]. С этих позиций, у аллергического ринита появляются новые патогенетические оттенки. С одной стороны, ведущим звеном патогенеза аллергического ринита может быть инфекционная аллергия, в том числе на антигены условно-патогенной микрофлоры. С другой стороны, это заболевание может развиваться по клеточным типам аллергии без существенной выработки специфических антител класса Е или неспецифического иммуноглобулина Е. Именно этот факт вносит существенные коррективы в диагностические критерии аллергического ринита как атопического заболевания с повышенной выработкой общего и/или локального иммуноглобулина Е [33]. Соответственно, исходя из вышесказанного, часть аллергического ринита не может быть диагностирована с помощью рутинных технологий, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.

С этих позиций в настоящем исследовании у части детей с рецидивирующими назофарингитами и гипертрофией глоточной миндалины мог манифестировать аллергический ринит, даже без повышения концентрации иммуноглобулина Е в периферической крови. Одними из важных критериев, указывающих на конституциональную предрасположенность к аллергическому воспалению в верхних отделах дыхательных путей у детей, стали выявленные в настоящем исследовании родительские факторы риска, в том числе семейный анамнез по аллергическим заболеваниям.

В то же время, проведенное исследование показало, что у детей с рецидивирующим назофарингитом и гипертрофией глоточной миндалины значимо повышался, по отношению к условно-здоровым детям, уровень интерлейкина 4 в назофарингеальном смыве и экспрессии пиогенного стрептококка в носоглоточном биотопе. В настоящем исследовании не ставилась

цель выявления новых диагностических маркеров аллергического и неаллергического (иммуновоспалительного) ринита, поэтому диагноз выставлялся специалистами с учетом общепринятых клинических симптомов и показателей. Учитывая современные исследования, посвященные этой теме, можно говорить об иммунном воспалении на слизистой оболочке носа у значимой части детей основной группы.

Особое значение в поддержании этого воспаления имеет глоточная миндалина. Так, проведено обследование синтеза цитокинов на слизистой оболочке гайморовых пазух и в аденоидных вегетациях у детей с хроническим риносинуситом и атопической бронхиальной астмой и без нее, а также у детей с изолированными аденоидными вегетациями и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца [40, 53].

Наиболее выраженные отличия по экспрессии цитокинов на клетках слизистой оболочке аденоидов касались детей с изолированным хроническим риносинуситом и изолированными аденоидными вегетациями. При хроническом изолированном риносинусите была повышена экспрессия провоспалительных и регуляторных цитокинов на клетках слизистой оболочки глоточной миндалины, таких как TNF- β , INF- γ , IL-6, IL-5, IL-12, IL-15, VEGF, MCP-3. Соответственно эти показатели были снижены у пациентов с изолированными аденоидными вегетациями. В то время как на слизистой оболочке самих синусов уровень экспрессии этих цитокинов был сопоставим в сравниваемых группах и только IL-12 и TNF- α и β был выше в группе детей с хроническим риносинуситом. Эти данные указывают на то, что хроническое воспаление на слизистой оболочке носа и придаточных пазух в большей степени трансформируется на глоточную миндалину и воспаление в ней носит реактивный характер [40].

Показано увеличение синтеза TNF- α в слизистой оболочке гайморовой пазухи у детей с хроническим риносинуситом и атопической бронхиальной астмой, по сравнению с изолированным хроническим риносинуситом. В слизистой оболочке аденоидов у детей с сочетанием хронического риносинусита и атопической бронхиальной астмы доминировали, по сравнению с

изолированным хроническим риносинуситом, ростовые факторы такие, как эпидермальный фактор роста, эотаксин (СС хемотаксин из семейства эозинофильных хемотоксинов), фактор роста фибробластов – 2 и фактор роста тромбоцитов AA [40]. Это исследование показало, что при атопической конституции увеличивается синтез как провоспалительных интерлейкинов, так и хемокинов и ростовых факторов.

Тем самым рецидивирующие назофарингиты, риносинуситы, тонзиллиты и фарингиты являются клиническим проявлением иммунного воспаления, развивающегося на дисбалансе провоспалительных, противовоспалительных и проаллергических интерлейкинов. Значимым источником провоспалительных цитокинов выступают миндалины лимфоидного глоточного кольца, поддерживающие основную очаг воспаления на протяжении всей слизистой оболочки носа, глотки и придаточных пазух. Было высказано предположение, что аденотомия может эффективно ограничивать этот процесс на слизистой оболочке верхних отделов респираторного тракта.

Последующие этапы исследования доказали феномен эффективного ограничения воспалительного процесса на слизистой оболочке носоглотки после проведения микродебридированной аденотомии под наркозом. С учетом продолжающейся дискуссии о роли аденотомии в комплексном лечении часто и длительно болеющих детей с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины необходимо отметить, что современная аденотомия – это, прежде всего, новая медицинская технология. Она позволяет проводить оперативное лечение под наркозом и с применением эндоскопии детей раннего и дошкольного возраста. Именно эта группа детей является манифестантами в формировании хронической патологии респираторного тракта. Как уже говорилось выше, неоспоримым преимуществом микродебридированной аденотомии под наркозом является то, что удаление глоточной миндалины может быть выполнено в том объеме и локализациях, которые планирует хирург, с эффективным контролем риска формирования операционных осложнений, в том числе кровотечения.

В настоящем исследовании микродебридированная аденотомия под наркозом проводилась у детей раннего и дошкольного возраста с медианой в 3,6 лет. Сравнительный анализ иммунных и микробиомных показателей выявил значимое снижение частоты острых назофарингитов после аденотомии. Это является важным показателем эффективности данного вида лечения. Кроме того, после аденотомии произошло значимое снижение нейтрофильных лейкоцитов в назоцитограммах и уровня цитокинов, определяющих иммунное воспаление на слизистой оболочке носа и глотки. Так в назофарингеальном смыве значительно снизилось после аденотомии содержание IL-1b и IL-1Ra. Высказано предположение, что именно этот феномен является важным в ограничении рецидивов назофарингита, синусита, среднего отита, тонзиллита после аденотомии.

Продемонстрировано и снижение экспрессии ДНК-маркеров патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также грибов и вирусов в глоточном биотопе после аденотомии. Так, после аденотомии с биотопа носоглотки полностью исчез пиогенный стрептококк, что является важным фактором в профилактике иммуновоспалительной патологии ассоциированной с данным инфекционным возбудителем. Кроме того, существенно снизилась экспрессия ДНК-маркеров вируса Эпштейна-Барра. Этот вирус, за счет своей способности поливалентно активировать иммунную систему, также является триггером иммуновоспалительной патологии.

Кроме того, аденотомия привела к значимому снижению экспрессии ДНК-маркеров грибов рода *Candida albicans* и всего семейства *Fungi*, которые являются маркерами дисбиотических нарушений, развившихся из-за частых и длительных применений местных и системных антибактериальных лекарственных препаратов.

В целом, аденотомия способствовала деконтаминации глоточного биотопа и через этот эффект способствовала ограничению воспалительного потенциала на слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

В тоже время исследование выявило ряд предикторов неэффективности аденотомии в отношении снижения частоты респираторных заболеваний у детей основной группы.

Основным предиктором такой неэффективности была бронхиальная астма. Так, дети с БА продолжали часто болеть назофарингитами даже после аденотомии. Было показано, что респираторные инфекции провоцировали приступы основного заболевания. Это указывает на то, что БА у этой группы детей была смешанного фенотипа, относящегося к вирус-индуцированным формам. В исследованиях, проведенных ранее, было показано ограничение приступов атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей более старшего возраста [35]. Учитывая ранее высказанное предположение, что инфекционно-аллергический процесс с высоким синтезом TNF-а по выраженности иммунного воспаления более агрессивен, чем атопический, можно предположить, что это активирует механизм ограничения эффективности аденотомии [10]. Вполне вероятно, что у части детей аденотомия не приводит к снижению TNF-а ассоциированного воспалительного потенциала респираторного тракта. Проведенное исследование показало отсутствие снижения TNF-а в назофарингеальном смыве через шесть месяцев после проведенной аденотомии. Этот феномен мог существенно влиять на неэффективность аденотомии в отношении рецидивирования назофарингитов.

Эффект микробиома на эффективность аденотомии в отношении частоты респираторных заболеваний был неоднозначным. Было показано, что высокий уровень экспрессии ДНК-маркера вируса Эпштейна-Барра на глоточной миндалине, а также представительство кокковой флоры на слизистой оболочке носа являются предикторами неэффективности аденотомии. Как уже говорилось выше, эти данные также можно расценивать с позиции конституционально обусловленной недостаточности клеточных реакций мукозального иммунитета. Соответственно высокая степень экспрессии вируса Эпштейна-Барра на слизистой оболочки носоглотки и одновременное значительное представительство кокковой флоры, по данным риноцитогаммы, будет

указывать, что после аденотомии частота респираторных инфекций у ребенка значимо не уменьшится. Ведущее значение имеет вирус Эпштейна-Барра, который, с одной стороны, стимулирует неспецифические гуморальные реакции, в том числе аллергические, а, с другой стороны, подавляет клеточный мукозальный иммунитет [44]. Предполагаем, что детям с высокой степенью экспрессии инфекционных предикторов должна дополнительно проводиться терапия, направленная против вируса Эпштейна-Барра.

Таким образом, для оценки эффекта аденотомии в отношении снижения респираторных инфекций у детей раннего возраста с высокими степенями аденоидных вегетаций и часто повторяющимися назофарингитами необходимо комплексное обследование, включающее сбор широкого анамнеза, осмотр ЛОР органов, исследования цитокинов назофарингеального смыва и ДНК-маркеров вирусов, бактерий и грибов носоглоточного биотопа. Полученное логистическое уравнение позволяет оценить эффективность аденотомии в отношении снижения частоты респираторных инфекций. Анализ полученных предикторов дает возможность принимать решение о дополнительной консервативной терапии, направленной на полноценное оздоровление ребенка и на предотвращение ранней манифестации хронических заболеваний респираторного тракта.

Говоря о дифференциальном подходе к показаниям для проведения аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с аденоидными вегетациями и рецидивирующим назофарингитом, необходимо отметить следующее. Аденотомия показана детям с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующим назофарингитом, как операция, снижающая уровень иммунного воспаления на слизистой оболочке носа и глотки, уменьшающая степень экспрессии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов глоточного биотопа, способных стимулировать и поддерживать иммуновоспалительный процесс в носоглотке. Через эти феномены аденотомия, прежде всего, ограничивает частоту респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и предотвращает раннюю хронизацию процесса. В то же время основными предикторами неэффективности проведения аденотомии в

отношении снижения частоты респираторных заболеваний были: вирус-индуцированная бронхиальная астма и сезонный аллергический риноконъюнктивит; высокий уровень экспрессии кокковой микрофлоры как на слизистой оболочке носа, так и на самой глоточной миндалине, а также вируса Эпштейна-Барра; высокие концентрации в назофарингеальном смыве TNF- α . Учитывая возможности практического здравоохранения, можно рекомендовать не проводить аденотомию детям раннего возраста с вирус-индуцированной бронхиальной астмой, выраженными бактериальными реакциями по результатам назоцитогаммы и положительного теста на ДНК-маркер вируса Эпштейна-Барра. Причем все три показателя одновременно должны присутствовать у ребенка. Этим детям может быть выполнена аденотомия после эффективного консервативного противовоспалительного и санационного лечения у профильных специалистов (пульмонолога, инфекциониста и аллерголога-иммунолога). Основным методом оперативного удаления аденоидов может быть микродебридаторная аденотомия под наркозом.

ВЫВОДЫ

1. Формирование высоких степеней гипертрофии глоточной миндалины с рецидивирующим назофарингитом ассоциировано с интегративными родительскими и персональными факторами риска, а также с высокой частотой респираторных инфекций на первом году жизни.
2. Значимыми факторами, ассоциированными с сопутствующими заболеваниями уха, придаточных пазух носа и нижних отделов респираторного тракта, у детей с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующим назофарингитом были: высокая экспрессия в клетках глоточной миндалины ДНК-маркеров грибковой микробиоты, низкий уровень IL-1Ra, и, напротив, повышенная концентрация в назофарингеальном смыве TNF-а.
3. Современные методы микродебридаторной аденотомии вносят значимый вклад в комплексное оздоровление детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и частыми респираторными заболеваниями (преимущественно назофарингитами) за счет уменьшения частоты респираторных инфекций.
4. Эффект от аденотомии связан с иммуномодулирующим воздействием на мукозальный иммунитет носа и глотки через уменьшение уровня топических цитокинов, усиливающих воспаления (IL-1b, IL-1Ra), а также с санационным эффектом в отношении носоглоточного биотопа через уменьшение экспрессии ДНК-маркеров бактерий (пиогенного стрептококка), вирусов (вируса Эпштейна-Барра) и грибов (рода Кандида).
5. Основными предикторами неэффективности проведения аденотомии в отношении снижения частоты респираторных заболеваний были: вирус-индуцированная бронхиальная астма и сезонный аллергический риноконъюнктивит; высокий уровень экспрессии кокковой микрофлоры как на слизистой оболочке носа, так и на самой глоточной миндалине, а также вируса Эпштейна-Барра; высокие концентрации в назофарингеальном смыве TNF-а.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основе полученных результатов обоснованы показания для проведения аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим назофарингитом и с гипертрофией глоточной миндалины с сопутствующей патологией респираторного тракта.

Показаниями для проведения микродебридаторной аденотомии под наркозом у детей раннего и дошкольного возраста являются: 2 и 3 степень гипертрофии глоточной миндалины, повторяющиеся острые назофарингиты более 6 раз в год, сопутствующая рецидивирующая патология уха (острый средний отит, серозный отит), придаточных пазух носа (гнойные гаймориты), нижних отделов респираторного тракта (пневмонии).

Противопоказаниями для проведения микродебридаторной аденотомии под наркозом у детей раннего и дошкольного возраста являются вирус-индуцированная бронхиальная астма, выраженные бактериальные реакции по результатам назоцитогаммы и положительный тест на ДНК-маркер вируса Эпштейна-Барра. Причем все три показателя одновременно должны присутствовать у ребенка. Этим детям может быть выполнена аденотомия после эффективного консервативного противовоспалительного и санационного лечения у профильных специалистов (пульмонолога, инфекциониста и аллерголога-иммунолога).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллахвердиева, Л. И. Цитокиновый мониторинг у детей с аллергическим ринитом / Л. И. Аллахвердиева, Э. С. Сафаралиева // [Аллергология и иммунология](#). – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 69.
2. Альбицкий, В. Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1986. – 184 с.
3. База данных по геномике и прецизионному здравоохранению в общественном здравоохранении (версия 7.6). – URL: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/hNHome.action> (дата обращения 21.05.2021)
4. Бондаренко, В. М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В. М. Бондаренко, Н. М. Грачева, Т. В. Мацулевич. – Москва: КМК Scientific Press, 2003. – 220 с.
5. Бонч-Осмоловская, Е. А. Анализ полных геномов – очередной этап в развитии микробиологии / Е. А. Бонч-Осмоловская, Н. В. Равин // Вестник РАН. – 2010. – № 11(80). – С. 977–984.
6. Бочков, И. А. Состояние микрофлоры толстой кишки у детей раннего возраста (по материалам амбулаторных исследований) / И. А. Бочков, Л. П. Юрко, Н. М. Юдицкая // Инфекционные болезни. – 2004. – № 2 (3). – С. 83–85.
7. Волкова, Р. А. Проблемы генотипирования микроорганизмов. / Р. А. Волкова, Е.С. Сколетнева, Е.В. Эльберт [и др.] // БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – № 16 (3). – С. 139–144.
8. Воропаев, Е. В. Опыт использования современных геномных технологий для изучения микроорганизмов и их сообществ. / Е. В. Воропаев, И. О. Стома, Д. В. Тапальский [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – 18(3). – 159-167.
9. Интерактивная визуализация данных. – URL: <https://orange.biolab.si/> (дата обращения 10.09.2021).
10. Галицкая, М. А. Некоторые особенности воспаления у пациентов с атопической бронхиальной астмой при воздействии респираторных вирусов /

М. А. Галицкая, О. М. Курбачёва, И. П. Шиловский [и др.] // Иммунология. – 2020. – № 41 (2). – С. 154–163.

11. Гариб, Ф. Ю. Взаимодействия патогенов с врожденным иммунитетом / Ф. Ю. Гариб. – Москва: Изд-во МГУ, 2013. – 284 с.

12. Дроздова М. В., Ларионова С. Н., Тырнова Е. В. Клинико-этиологические аспекты лимфопролиферативного синдрома у детей 2-3 лет. / М. В. Дроздова, С. Н. Ларионова, Е. В. Тырнова // Российская оториноларингология. – 2019. – Т. 18. – №. 6 (103). – С. 18-25.

13. Зайцева, О. В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона / О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина, С. В. Зайцева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – № 96 (2). – С. 99–105.

14. Зайцева, С. В. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению / С. В. Зайцева, А. К. Застрожина, О. В. Зайцева, С. Ю. Снитко // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 76–86.

15. Карпова, Е. П. Хронический аденоидит у детей: пособие для врачей / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов – Москва: РМАПО, 2009. – 54 с.

16. Клименко, В. А. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения / В. А. Клименко, Л. М. Адарюкова, О. Н. Плахотная [и др.] // Астма та алергія. – 2011. – № 4. – С. 50-57.

17. Крюкова, Д. А. Аденоидит и ее влияние на функциональное состояние иммунной и эндокринной систем / Д. А. Крюкова, А. С. Белошангин // Вестник СМУС74. – 2017. – № 2 (17).

18. Кутенкова, Н. Е. Роль атопической сенсibilизации к условно-патогенной микрофлоре в патогенезе рецидивирующих респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.05 / Н. Е. Кутенкова, – Кемерово, 2012, – 25 с.

19. Кушнарeва, М. В. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста / М. В. Кушнарeва, Т. В. Виноградова,

Е. С. Кешишян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61 (3). – С. 12–21. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.

20. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин – Москва: Высшая школа, 1990. – 352 с.

21. Лысенко, И. М. Новые подходы в реабилитации группы часто и длительно болеющих детей: контроль и коррекция состояния органов сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений / И. М. Лысенко, Г. К. Баркун, Л. Н. Журавлева, Н. Н. Федоришко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16. – №. 6. – С. 706–710, doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-706-710.

22. Михайлов, Ю. Х. Связь соас с ЛОР-патологией у детей: клиника, диагностика, лечение / Ю. Х. Михайлов, И. В. Михайлова // Acta Medica Eurasica. – 2018. – № 2.

23. Негашева, М. А. Морфологическая конституция человека в юношеском периоде онтогенеза (интегральные аспекты): автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук: 03.00.14 / М. А. Негашева – Москва, 2008, – 48 с.

24. Нетесова, С. Ю. Локальный цитокиновый профиль и его фармакологическая коррекция при аллергическом рините у детей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.36 / С. Ю. Нетесова – Владивосток, 2009, – 22 с.

25. Неудахин, Е. В. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах / Е. В. Неудахин, В. В. Чемоданов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2005. – № 5. – С. 60–67.

26. Пальчун, В. Т. Оториноларингология. Национальное руководство / Пальчун В. Т. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2008. – 919 с.

27. Патент 2569054 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 33/5. Способ определения провоспалительных и проаллергических интерлейкинов в назальном секрете у детей раннего и дошкольного возраста для диагностики этиологии рецидивирующих острых ринофарингитов и аденоидитов:

№ 2013146333/15; заявл. 16.10.2013; опубл. 20.11.2015 / Тюменев, А. В., Шабалдина, Е. В., Шабалдин, А. В., Симбирцев, А. С., Рязанцев, С. В.; заявитель и патентообладатель Тюменев А. В., Шабалдина Е. В., Шабалдин А. В., Симбирцев А. С., Рязанцев С. В.

28. Патент 2576839 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ диагностики дисбиотических нарушений в биоптатах слизистой носа и глотки у детей раннего и дошкольного возраста с постоянно рецидивирующими острыми респираторными инфекциями: № 2013146331/15: заявл. 16.10.2013: опубл. 10.03.2016 Тюменев А. В., Шабалдина Е. В., Шабалдин А. В., Симбирцев А. С., Рязанцев С. В.; заявитель и патентообладатель Тюменев А. В., Шабалдина Е. В., Шабалдин А. В., Симбирцев А. С., Рязанцев С. В.

29. Преображенская, Ю. С. Особенности лечения пациентов с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца, осложненной развитием экссудативного среднего отита / Ю. С. Преображенская, М. В. Дроздова // Российская оториноларингология. – 2014. – № 3 (70). – С. 89–96.

30. Просекова, Е. В. Состояние иммунных и цитокиновых механизмов при аллергических заболеваниях у детей / Е. В. Просекова, В. В. Деркач, В. А. Сабыныч [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 57–60.

31. Просекова, Е. В. Структура цитокинового профиля назального секрета при аллергическом рините у детей / Е. В. Просекова, С. Ю. Нетесова, Н. Р. Забелина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 39–434.

32. Раввин, Н. В. Геном прокариот / Н. В. Раввин, С. В. Шестаков // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013; – № 4/2 (17). – С. 972–984.

33. Ревякина, В. А. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – 2-е изд., перераб. и доп. / Ревякина В. А., Дайхес Н. А., Геппе Н. А. – Москва: Оригинал-макет, 2017. – 80 с.

34. Розенблатт, Ф. Принципы нейродинамики: Персептроны и теория механизмов мозга / Ф. Розенблатт. – Москва: Мир, 1965. – 480 с.

35. Русецкий, Ю. Ю. Иммунологические последствия и риски аденоидитов / Ю. Ю. Русецкий, Е. Н. Латышева, О. А. Спиранская, А. Е. Пашкова, У. С. Малявина // Вестник оториноларингологии. – 2018. – № 83 (2). – С. 73–76. [URL:https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76](https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76) (дата обращения 25.08.2021).

36. Русецкий, Ю. Ю. О «Вреде» аденоидитов / Ю. Ю. Русецкий, Д. П. Поляков, Е. Н. Латышева, Т. А. Полунина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2015. – № 6. – С. 82–86.

37. Савченко, Т. Н. Микроэкология новорожденных. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 03.02.03 / Т. Н. Савченко – Волгоград, 2011. – 37 с.

38. Соколова, М. В. Аденоидит у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.04 / М. В. Соколова – Москва, 2007. – 31 с.

39. Тен, И. В. Аденоидит за и против (обзор) / И. В. Тен, Д. С. Калиолдина, С. А. Таукелева // Вестник АГИУВ. – 2017. – № 2. – С. 11–16.

40. Фрейдин, М. Б. Генетика человека: синтропные гены аллергических заболеваний / М. Б. Фрейдин, В. П. Пузырев // Генетика. – 2010. – Т. 46 (№ 2). – С. 255–261.

41. Холлендер, М. Непараметрические методы статистики / М. Холлендер, Д. Вульф. – Москва: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.

42. Хэмминг, Р. В. Теория кодирования и теория информации: пер. с англ. / Хэмминг Р.В. – Москва: Радио и связь, 1983. – 176 с.

43. Чучалин, А. Г. Новые перспективы в терапии бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 5–11.

44. Шабалдин, А. В. Особенности микробиома верхних отделов респираторного тракта у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / А. В. Шабалдин, Е.В. Шабалдина, А. С. Симбирцев // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 4 (7). – С. 341–349.

45. Шабалдина, Е. В. Нарушения системной и локальной иммунной регуляции при гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.01.03 / Е. В. Шабалдина – Санкт-Петербург, 2016. – 32 с.

46. Шабалдина, Е. В. Особенности иммунного и цитокинового статусов у детей с гипертрофией лимфоидного глоточного кольца и сопутствующей аллергией к инфекционным антигенам / Е. В. Шабалдина, Н. Е. Кутенкова, А. В. Шабалдин // Российская оториноларингология. – 2012. – Т. 57 (№ 2). – С. 118–123.

47. Шабалдина, Е. В. Роль сенсibilизации к инфекционным антигенам в патогенезе рецидивирования острых респираторных инфекций у детей / Е. В. Шабалдина, Н. Е. Кутенкова, А. В. Шабалдин, В. П. Тихонюк, Г. В. Лисаченко // – Педиатрия. – 2013. – № 1. – С. 24–33.

48. Шабалов, Н. П. Возрастно-специфические аномалии конституции и диатезы / Н. П. Шабалов, В. Г. Арсентьев, Н. А. Иванова, Ю. И. Староверов, О. А. Федоров // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). – 2016. – № 2. – С. 82–85.

49. Шабалов, Н. П. Диатезы и аномалии конституции как педиатрическая проблема / Н. П. Шабалов // Педиатрия. – 2005. – Т. 84 (№ 5). – С. 72–76.

50. Шестаков, С. В. Как происходит и чем лимитируется горизонтальный перенос генов у бактерий / С. В. Шестаков // Экологическая генетика. – 2007. – № 2 (5). – С. 12–24.

51. Шестаков, С. В. Метагеномика микробиома человека / С. В. Шестаков // Успехи современной биологии. – 2010. – № 6 (30). – С. 531–543.

52. Шпагина, Л. А. Фенотипы и эндотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов или неорганической пыли / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, О. Н. Герасименко, И. С. Шпагин, Т. Н. Суровенко, С. А. Кармановская, М. А. Ермакова // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10 (№ 5). – С. 56-65.

53. Щербак, В. А. Диатезы и аномалии конституции у детей / В. А. Щербак, Н. А. Хамина, Н. М. Щербак // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 3 (87). – С. 75–79.

54. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

55. Яровая, Ю. А. Аномалии конституции и туберкулезная инфекция у детей / Ю. А. Яровая, М. Э. Лозовская, Е. Б. Васильева, Л. В. Ключкова, О. М. Носкова, И. А. Быкова // – Педиатр. – 2017. – № 3. – С. 62–68.

56. [Agren, K.](#) The production of immunoregulatory cytokines is localized to the extrafollicular area of human tonsils / К. [Agren](#), [U. Andersson](#), [M. Litton](#), К. [Funa](#), [B. Nordlander](#), [J. Andersson](#) // [Acta Otolaryngol.](#) – 1996. – Vol. 116 (3). – P. 477–85.

57. Altman, N.S. An introduction to kernel and nearest-neighbor nonparametric regression / N.S. Altman // The American Statistician. – 1992. – Vol. 46 (3). – P. 75–185.

58. [Anfuso](#), A. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma / A. [Anfuso](#), H. [Ramadan](#), A. Terrell [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2015. – Vol. 114 (2). – P. 103–110.

59. Aryan, Z. New Era of Targeting the Ancient Gatekeepers of the Immune System: Toll-Like Agonists in the Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma / Z. Aryan, S.T. Holgate, D. Radzioch, N. Rezaei // Int Arch Allergy Immunol. – 2014. – Vol. 164. – P. 46–63.

60. Bae, J. S. The Role of IL-17 in a Lipopolysaccharide-Induced Rhinitis Model Allergy Asthma / J. S. Bae, J. H. Kim, E. H. Kim, J. H. Mo // Immunol Res. – 2017. – Vol. 9 (2). – P. 169–176.

61. Basis, C. M. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals / C. M. Bassis, Erb- J. R. Downward, R.P. Dickson [et al.] // MBio. – 2015. – Vol. 6. – P. 7–15.

62. Benninger, M. Bacterial interference in upper respiratory tract infections: a systematic review / M. Benninger, I. Brook, J. M. Bernstein [et al.] // Am J Rhinol Allergy. – 2011. – Vol. 25. – PP. 82–88.

63. [Benson, M.](#) Interleukin-5 and interleukin-8 in relation to eosinophils and neutrophils in nasal fluids from school children with seasonal allergic rhinitis / M. [Benson](#), I. L. [Strannegård](#), G. [Wennergren](#) [et al.] // [Pediatr Allergy Immunol.](#) – 1999. – Vol. 10 (3). – P. 178–185.

64. Benson, M. Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid T_H2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , or neutrophils / M. Benson, I. L. Strannegard, O. Strannegard, G. Wennergren // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2000. – Vol. 106 (2). – P. 307 – 312.

65. Biesbroek, G. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children / G. Biesbroek, E. Tsivtsivadze, E. A. Sanders [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 190 (11). – P. 1283–1292. – doi:10.1164/rccm.201407-1240OC.

66. Bochkov, Y.A. Improved molecular typing assay for rhinovirus species A, B, and C / Y. A. Bochkov, K. Grindle, F. Vang, M. D. Evans, J. E. Gern // *J Clin Microbiol.* – 2014. – Vol. 52 (7). – P. 2461–71.

67. Bogaert, D. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children / D. Bogaert, A. van Belkum, M. Sluijter, [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P 1871–1872.

68. Bogaert, D. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis / D. Bogaert, B. Keijser, S. Huse, J. Rossen [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6 (2). – P. 17035–17043.

69. Bousquet, J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63 (86). – P. 8–160.

70. Breiman, L. Classification and Regression Trees / L. Breiman, J.H. Friedman, R. A. Olshen, C. J. Stone // *Wadsworth and Brooks,* – 1984. – Vol. 37 (15). – P. 237–251.

71. [Bunyavanich](#), S. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is associated with allergic rhinitis in children with asthma / S. [Bunyavanich](#), E. [Melen](#), J.B. [Wilk](#) [et al.] // [Clin. Mol. Allergy](#). – 2011. – Vol. 9. – P. 211–219.

72. Burgos, F. A. Bacterial diversity and community structure of the intestinal microbiome of Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) during ontogenesis / F. A. Burgos, C. L. Ray, C. R. Arias // *Systematic and applied microbiology*. – 2018. – Vol. 41 (5). – P. 494–505.

73. 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 Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2018. – Vol. 144 (7). – P. 594–603.

74. [Carey, S. A.](#) Persistent rhinitis and epithelial remodeling induced by cyclic ozone exposure in the nasal airways of infant monkeys / S. A. [Carey](#), C. A. [Ballinger](#), C. G. [Plopper](#), [et al.] // [Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol](#). – 2011. – Vol. 300 (2). – P. 42–54. – doi: 10.1152/ajplung.00177.2010.

75. Ciprandi, G. Is Adenoidectomy Preventable? / G. Ciprandi, I. La Mantia, A. Varricchio // *Turkish archives of otorhinolaryngology*. – 2018. – Vol. 56 (2). – P. 129.

76. Commins, S. P. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines / S. P. Commins, L. Borish, J. W. Steinke // *Journal of Allergy and Clinical immunology*. – 2010. – Vol. 125 (2). – P. S53–S72.

77. Corren, J. Remodeling in allergic rhinitis. Adding new data to an old debate / J. Corren, T. Alkis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 192 (12). – P. 1403–1404.

78. Cortes, C. Support-vector networks / C. Cortes, V.N. Vapnik // *Machine Learning*. – 1995. – Vol. 20 (3). – P. 273–297.

79. Costello, E. K. Bacterial community variation in human body habitats across space and time / E. K. Costello, C. L. Lauber, M. Hamady, N. Fierer, J. I. Gordon, R. Knight // *Science*. – 2009. – Vol. 326. – P. 1694–1697.

80. Dickson, R. P. The Microbiome and the Respiratory Tract / R. P. Dickson, J. R. Erb-Downward, F. J. Martinez, G. B. Huffnagle // ARI. – 2015. – Vol. 22. – P. 13–48.

81. Dickson, R. P. The role of the bacterial microbiome in lung disease / R. P. Dickson, J. R. Erb-Downward, G. B. Huffnagle // Expert Rev. Respir. Med. – 2013. – Vol. 7. – P. 245–257.

82. Dickson, R. P. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases / R. P. Dickson, F. J. Martinez, G. B. Huffnagle // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 691–702.

83. Dilek, F. Evaluation of nasal fluid β -defensin 2 levels in children with allergic rhinitis / F. Dilek, Ö. Emin, B. [Gültepe](#), M. Yazici // Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. – 2017. – Vol. 52 (2). – P. – 79.

84. Edwards, R. A. Viral metagenomics / R.A. Edwards, F. Rohwer // Nat Rev Microbiol. – 2005. – Vol. 3. – P. 504–510.

85. Galvão, C. P. Evolution of obstructive sleep apnea syndrome, nasal flow and systolic pressure of the pulmonary artery in children with indication for adenoidectomy and/or tonsillectomy over 18 months / C. P. Galvão, M. M. Tinano, C. M. Nader et al. // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2019. – Vol. 120. – P. 210–214.

86. Gao, Zh. Human pharyngeal microbiome may play a protective role in respiratory tract infections / Zh. Gao, Yu. Kang, Yu. Jun, L. Ren // Genomics Proteomics Bioinformatics. – 2014. – Vol. 12. – P. 144–150.

87. [Gröger, M.](#) Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome / M. [Gröger](#), [C. Klemens](#), [S. Wendt](#) et al. // [Int Arch Allergy Immunol.](#) – 2012. – Vol. 159 (2). – P. 171–178.

88. Hardjojo, A. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges / A. Hardjojo, L. P. Shek, P. S. van Bever H., W. B. Lee // Asia Pac Allergy. – 2011. – Vol. 1. – P. 115–122.

89. Hilty, M. Disordered microbial communities in asthmatic airways / M. Hilty, C. Burke, H. Pedro, P. Cardenas, A. Bush // PLOS ONE. – 2010. – Vol. 5. – PP. 8578.

90. Ho, T. K. The Random Subspace Method for Constructing Decision Forests / T.K. Ho // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 1998. – Vol. 20 (8). – P. 832–844.

91. Jensen, A. Molecular Mapping to Species Level of the Tonsillar Crypt Microbiota Associated with Health and Recurrent Tonsillitis / A. Jensen, H. Fago-Olsen, C. H. Sorensen, M. Kilian // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8 (2). – P. 56418.

92. Jiménez, E. [Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section](#) / E. Jiménez , L. Fernández , M. L. Marín, R. Martín , J. M. Odriozola, C. Nueno-Palop // Curr. Microbiol. – 2005. – Vol. 51. – P. 270–274.

93. Kendall, M. A New Measure of Rank Correlation / M. Kendall // Biometrika. – 1938. – Vol. 30 (1–2). – P. 81–89.

94. Kim, K. S. Correlation between adenotonsillar microbiome and clinical characteristics of pediatrics with snoring / K. S. Kim, H. J. Min // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. – 2021. – Vol. 14 (3). – P. 295.

95. König, K. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis / K. König, Ch. Klemens, K. Eder, M. San Nicol, S. Becker, M. F. Kramer, M. Gröger // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. –2015. – Vol. 11. – P. 26–37.

96. Kononen, E. Development of oral bacterial flora in young children / E. Kononen // Annals of medicine. – 2000. – Vol. 32 (2). – P. 107–112.

97. [Kumagai, K.](#) Ozone-Induced Nasal Type 2 Immunity in Mice Is Dependent on Innate Lymphoid Cells / K. [Kumagai](#), [R. Lewandowski](#), [D.N. Jackson-Humbles](#), [N. Li](#), et al.. // [Am J Respir Cell Mol Biol](#). – 2016. – Vol. 54 (6). – P. 782–91.

98. Kumar, H. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis / H. Kumar, R. Lund, A. Laiho, K. Lundelin, R. E. Ley, E. Isolauri, S. Salminen // mBio. – 2014. – Vol. 5 (6). – P. 13–14.

99. Lebon, A. Dynamics and determinants of Staphylococcus aureus carriage in infancy: the Generation R Study / A. Lebon, J. A. Labout, H. A. Verbrugh,

V. W. Jaddoe, A. Hofman, W. van Wamel et al. // *J Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 3517–3521.

100. Lee, K. S. Local Immune Responses in Children and Adults with Allergic and Nonallergic Rhinitis / K. S. Lee, J. Yu, D. Shim, H. Choi, M. Y. Jang et al. // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11 (6). – P. e0156979.

101. Lee, W-M. High-throughput, sensitive, and accurate multiplex PCR-microsphere flow cytometry system for large-scale comprehensive detection of respiratory viruses / W-M. Lee, K. Grindle, T. Pappas, D. J. Marshall, M. J. Moser, E. L. Beaty // *J Clin Microbiol.* – 2007. – Vol. 45 (8). – P. 2626–2634.

102. Li, H. T. Intranasal administration of CpG oligodeoxynucleotides reduces lower airway inflammation in a murine model of combined allergic rhinitis and asthma syndrome / H. T. Li, T. T. Zhang, Z. G. Chen, J. Ye, H. Liu, X. L. Zou, H. L. Yang // [International Immunopharmacology.](#) – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 390–398.

103. Li, H. T. Targeted Treatment Allergic Rhinitis With CpG Oligodeoxynucleotides Reduces Airway inflammation of combined Allergic Rhinitis and Asthma syndrome via down-regulation Thymic Stromal Lymphopoietin / H. T. Li, Z.G. Chen, H. Liu, J. Ye, X. L. Zou, Y. H. Wang // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. A6714. – P. 193.

104. [Li, X.](#) Nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis without nasal polyps / X. [Li](#), [Z. Zhan](#), [J. Sun](#), [B. Zeng](#), [Y. Xue](#), S. [Wang](#) // [Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.](#) – 2013. – Vol. 27 (20). – P. 1110-1113, 1117.

105. Liu, C. M. The otologic microbiome: a study of the bacterial microbiota in a pediatric patient with chronic serous otitis media using 16SrRNA gene-based pyrosequencing / C. M. Liu, M. K. Cosetti, M. Aziz, J. L. Buchhagen, T. L. Contente-Cuomo. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 137. – P. 664–668.

106. Lysholm, F. Characterization of the Viral Microbiome in Patients with Severe Lower Respiratory Tract Infections, Using Metagenomic Sequencing / F. Lysholm, A. Wetterbom, C. Lindau, H. Darban, A. Bjerkner // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7 (2). – P. e30875.

107. [Makihara](#), S. Local expression of interleukin-17a is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis / S. [Makihara](#), M. [Okano](#), T. [Fujiwara](#), Y. [Noda](#), T. [Higaki](#), T. [Miyateke](#), K. [Kanai](#), T. [Haruna](#), Sh. [Kariya](#), K. [Nishizaki](#) // [Allergy Rhinol \(Providence\)](#). – 2014. – Vol. 5 (1). – P. e22–e27.

108. [Malygina, O. G.](#) Influence of antibiotics on formation of microecology in premature children with low and extremely low body weight at birth / O. G. [Malygina](#), T. A. [Bazhukova](#) // [Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol](#). – 2014. – Vol. 1. – P. 61–65.

109. Maron, M. E. Automatic Indexing: An Experimental Inquiry / M. E. Maron // [Journal of the ACM](#). – 1961. – Vol. 8 (3). – P. 404–417.

110. Milani, C. Exploring Vertical Transmission of Bifidobacteria from Mother to Child / C. Milani, L. Mancabelli, G. A. Lugli, S. Duranti, F. Turrone, C. Ferrario, M. Mangifesta, A. Viappiani, P. Ferretti, V. Gorfer, A. Tett, N. Segata, D. van Sinderen, M. Ventura // [Appl Environ Microbiol](#). – 2015. – Vol. 81. – P. 7078–7087.

111. Miller, B. J. Adenoidectomy / B. J. Miller, G. Gupta // [StatPearls \[Internet\]](#). – StatPearls Publishing, 2018. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535352/>.

112. Monticelli, L. A. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus / L. A. Monticelli, G. F. Sonnenberg, M. C. Abt, T. Alenghat, C. G. Ziegler et al. // [Nat. Immunol](#). – 2011. – Vol. 12 (11). – P. 1045–1054.

113. Moore, H. C. The interaction between respiratory viruses and pathogenic bacteria in the upper respiratory tract of asymptomatic aboriginal and non-aboriginal children / H. C. Moore, P. Jacoby, A. Taylor, G. Harnett, J. Bowman, T. V. Riley // [Pediatr Infect Dis J](#). – 2010. – Vol. 29. – P. 540–545.

114. [Mori](#), S. Expression and Roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 in Allergic Nasal Mucosa / S. [Mori](#), R. [Pawankar](#), Ch. [Ozu](#), M. [Nonaka](#), T. [Yagi](#), K. [Okubo](#) // [Allergy Asthma Immunol Res](#). – 2012. – Vol. 4 (4). – P. 231–239.

115. [Nabih, E. S.](#) Association Between CD14 Polymorphism (-1145G/A) and Childhood Bronchial Asthma / E. S. [Nabih](#), [H. F. Kamel](#), [T. B. Kamel](#) // [Biochem Genet](#). – 2016. – Vol. 54 (1). – P. 50–60.

116. Penrose, J. F. Leukotriene C4 synthase, a candidate gene for the aspirin_intolerant asthmatic phenotype / J. F. Penrose, M. H. Baldasaro // Allergy Asthma Proc. – 1999. – Vol. 20. – P. 353–360.

117. Perić, A. Correlation Between Cytokine Levels in Nasal Fluid and Scored Clinical Parameters in Patients with Nasal Polyposis / A. Perić, D. Vojvodić, A. V. Perić, V. Radulović, O. Miljanović // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2013. – Vol. 65 (2). – P. 295–300.

118. Peterson, S. W. A Study of the Infant Nasal Microbiome Development over the First Year of Life and in Relation to Their Primary Adult Caregivers Using *cpn60* Universal Target (UT) as a Phylogenetic Marker / S. W. Peterson, N. C. Knox, G.R. Golding, S. D. Tyler, A. D. Tyler // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11(3). –P. e0152493.

119. Python // URL: <https://www.python.org/> (дата обращения 10.06.2021).

120. Quintero, B. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus colonization in healthy Venezuelan children / B. Quintero, M. Araque, C. van der Gaast-de Jongh, F. Escalona, M. Correa, S. Morillo-Puente // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2011. – Vol. 30. – P. 7–19.

121. Rajeschwary, A. Bacteriology of symptomatic adenoids in children / A. Rajeschwary, S. Rai, G. Somayajj // N Am J Med Sci. – 2013. – Vol. 5. – P. 113–118.

122. Rasmussen, T. B. Boom-silica RNA extraction / T. B. Rasmussen – 2008. – URL: <http://www.molmeth.org/protocols/L4XNQ1> (дата обращения 10.10.2021).

123. Rasmussen, T. B. Rapid and simple method for purification of nucleic acids / T. B. Rasmussen, R. Boom, C. J. Sol, M. M. Salimans // J. Clin. Microbiol. – 1990. – Vol. 28. – P. 495–503.

124. Ren, T. 16 S rRNA survey revealed complex bacterial communities and evidence of bacterial interference on human adenoids / T. Ren, D. G. Ulrike, T. Nh. Nguyen, E. A. Kaitlynn, St. V. Early, M. Sale, B. Winther, M. Wu // Environmental Microbiology. – 2012. – Vol. 1. – P. 2–13.

125. Romantsov, M. G. Sickly children: issues of pharmacotherapy (scientific review) / M. G. Romantsov, I. Yu. Melnikova // Terra medica. – 2014. – Vol. 1. – P. 55–69.

126. Sakwinska, O. Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients / O. Sakwinska, V. B. Schmid, B. Berger, A. Bruttin, K. Keitel, M. Lepage et al. // J Clin Microbiol. – 2014. – Vol. 52 (5). – P. 1590–1594.

127. Santee, Cl. A. Nasopharyngeal microbiota composition of children is related to the frequency of upper respiratory infection and acute sinusitis / Cl. A. Santee, N. A. Nagalingam, A. A. Faruqi, Gr. P. DeMuri, J. E. Gern, E. R. Wald, S. V. Lynch // Microbiome. – 2016. – Vol. 4 (34). – P. 1–9.

128. Scholz, C. F. Novel molecular method for identification of Streptococcus pneumoniae applicable to clinical microbiology and 16S rRNA sequence-based microbiome studies / C. F. Scholz, K. Poulsen, M. Kilian // J Clin Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – P. 1968–1973.

129. Scikit-learn – эффективные инструменты для прогнозного анализа данных. URL: <https://scikit-learn.org/stable/> (дата обращения 05.03.2021).

130. Shilts, M. H. Minimally invasive sampling method identifies differences in taxonomic richness of nasal microbiomes in young infants associated with mode of delivery / M. H. Shilts, C. Rosas-Salazar, A. Tovchigrechko et al. // Microbial ecology. – 2016. – Vol. 71 (1). – P. 233–242.

131. [Sin](#), B. Pathophysiology of Allergic and Nonallergic Rhinitis / [Sin](#) B., and [Togias](#) A. // [All Annals ATS Issues](#). – 2011. – Vol. 8 (1). – P. 106–114.

132. Stapleton, A. L. The microbiome of pediatric patients with chronic rhinosinusitis / A. L. Stapleton, A. D. Shaffer, A. Morris, K. Li, A. Fitch, B. A. Methé // Int Forum Allergy Rhinol. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 31–39.

133. Stearns, J. C. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age / J. C. Stearns, C. J. Davidson, S. McKeon, F. J. Whelan, M. E. Fontes, A. B. Schryvers // ISME J. – 2015. – Vol. 9 (5). – P. 1268.

134. Steinke, J. W. Th2 cytokines and asthma – Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists / J. W. Steinke, L. Borish // *Respiratory Research*. – 2003. – Vol. 2 (2). – P. 1–5.

135. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. / The Human Microbiome Project Consortium // *Nature*. – 2012. – Vol. 486. – P. 201–214.

136. Teo Shu, M. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development / M. Teo Shu, D. Mok, K. Pham, M. Kusel, M. Serralha, N. Troy // *Cell Host Microbe*. – 2015. – Vol. 17 (5). – P. 704–715.

137. Walker, S. H. Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables / S. H. Walker, D. B. Duncan // *Biometrika*. – 1967. – Vol. 54 (1/2). – P. 167–178.

138. Wiley, J. Treatment with anti-cytokine monoclonal antibodies can potentiate the target cytokine rather than neutralize its activity *European journal of allergy and clinical immunology* / J. Wiley, A. S. Sons // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71. – P. 283–285.

139. Woo, Y. The Roles of Innate Lymphoid Cells in the Development of Asthma / Y. Woo, D. Jeong, D. H. Chung, H. Y. Kim // *Immune network*. – 2014. – Vol. 14 (4). – P. 171–181.

140. Yang, N. Effect of transoral endoscopic adenoidectomy on peripheral blood T-lymphocyte subsets in children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its treatment strategy / N. Yang, Y. Ji, Y. Liu // *Exp Ther Med*. – 2017. – Vol. 14. – P. 3022–3028.

141. Zelazowska-Rutkowska, B. Selected cytokines in hypertrophic adenoids in children suffering from otitis media with effusion / B. Zelazowska-Rutkowska, B. Skotnicka, E. Hassmann-Poznanska, B. Cylwik, // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2020. – Vol. 128. – P. 109700.

142. Zhu, F. Tissue Cytokine Adenoid Expression in Hypertrophic Adenoid Gland in Children with Allergic Rhinitis / F. Zhu, K. Sun, L. Yu, S. Sun, Y. Wan, L. Shi // *J Coll Physicians Surg Pak*. – 2021. – Vol. 31 (8). – P. 903–909.

143. Zweig, M. H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // *Clinical Chemistry*. – 1993. – Vol. 39 (8). – P. 561–577.

144. Ortiz, R. A. Genetics of allergic diseases. / R. A. Ortiz, K. C. Barnes. // *Immunol Allergy Clin North Am*. – 2015. – 35(1). – P. 19–44. doi:10.1016/j.iac.2014.09.014.

145. Yick, C. Y. Gene expression profiling of laser microdissected airway smooth muscle tissue in asthma and atopy. C. Y. Yick, A. H. Zwinderman, P. W. Kunst [etal] // *Allergy*. – 2014. – May 30; [PubMed] [Google Scholar].

146. Himes, B. E. RNA-Seq Transcriptome Profiling Identifies CRISPLD2 as a Glucocorticoid Responsive Gene that Modulates Cytokine Function in Airway Smooth Muscle Cells. / B. E. Himes, X. Jiang, P. Wagner, [etal]. // *PloS one*. – 2014. – 9 (6). – P.: e99625 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

147. Yick C. Y. Glucocorticoid-induced changes in gene expression of airway smooth muscle in patients with asthma. C. Y. Yick, Zwinderman A. H., P. W. Kunst, [etal]. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2013. – May 15. – 187(10). – P. 1076–1084. [PubMed] [Google Scholar].

148. Poole, A. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. A. Poole, C. Urbanek, C. Eng, [etal]. // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2014. – Mar; 133 (3). – P. 670–678. e612. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

149. Guan, B. Transcriptomic Properties Involved in Allergic Rhinitis Based on RNA-seq B. Guan, W. Ma, D. Ji, X. Yang, S. Ye, Y. Wang, & H. Sun. Analysis. // *Asian Journal of Immunology*. – 2021. – P. 44-52.

150. Tian, X. RNA-Seq Identifies Marked Th17 Cell Activation and Altered CFTR Expression in Different Atopic Dermatitis Subtypes in Chinese Han Populations. X. Tian, B. Liu, L. Chen, Y. Xie, J. Liang, Y. Yang, & Y. Liu. // *Frontiers in immunology*. – 2021. – 12. –P. 794.

151. Chen, J. Altered circular RNA expression profiles in an ovalbumin-induced murine model of allergic rhinitis. J. Chen, X. Xiao, S. He, Y. Qiao, & S. Ma. // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2021. – 49 (2). – P. 94-103.

152. Arai, T. Basophils from allergic rhinitis patients show allergen-specific upregulation of thymic stromal lymphopoietin receptor. // T. Arai, D. Sakurai, T. Iinuma, T. Nakagawa, S. Yonekura, & Y. Okamoto. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2018. – 120 (2). – P. 155-163.

153. Nabih, E. S. Association Between CD14 Polymorphism (-1145G/A) and Childhood Bronchial Asthma. E. S. Nabih, H. F. Kamel, T. B. Kamel. // *Biochem Genet*. – 2016. – Feb. – 54(1): P. 50-60.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю благодарность руководителю, д. м. н., доценту Шабалдиной Елене Викторовне за активную помощь в разработке темы и за постоянное консультирование на этапах выполнения работы. Выражаю благодарность коллективу лаборатории фармакогеномики НИИ ИХБФМ СО РАН (зав. лабораторией к. б. н. М. Л. Филипенко) и коллективу ООО СМТ (генеральный директор, д.м.н., доцент А. В. Шабалдин) за помощь в выполнении лабораторных исследований.