

На правах рукописи

АХТЯМОВ Дамир Ринатович

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

3.1.3. – Оториноларингология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аденоидные вегетации более чем в половине случаев выявляются у часто и длительно болеющих детей раннего и дошкольного возраста, частота которых достигает 70 % от всех детей этого возрастного интервала (И. М. Лысенко, Г. К. Баркун, Л. Н. Журавлева, Н. Н. Федоришко, 2018). Одной из причин постоянного рецидивирования ринитов, фарингитов, синуситов и коморбидной с ними гипертрофии глоточной миндалины является конституциональная иммунная гиперреактивность, обуславливающая хронизацию воспаления в респираторном тракте (L. Van Gerven, B. Steelant, P. W. Hellings, 2018). В раннем и дошкольном возрасте под воздействием триггерных факторов макро- и микроэкологии начинается манифестация аллергического и неаллергического назофарингита, хронического фарингита и тонзиллита, а также бронхиальная астма (БА) различных фенотипов и эндотипов (Hardjojo A., Shek L. P.S., van Bever H. P.S., and Lee Bee W., 2011; Bousquet J. et al., 2020). Эффективное лечение и профилактика рецидивов респираторных эпизодов позволит отсрочить дебют хронического заболевания респираторного тракта, а в группе детей без конституциональной предрасположенности остановить рецидивирующий воспалительный процесс.

Степень разработанности темы

Показан феномен увеличения провоспалительных цитокинов (TNF, INF-g, IL-6, IL-5, IL-12, IL-15, VEGF, MCP-3) на клетках слизистой оболочки глоточной миндалины у пациентов с воспалением в верхних отделах респираторного тракта (A. Anfuso et al., 2015). Эти данные указывают на то, что иммунное воспаление на слизистой оболочке носа, придаточных пазух и глотки в большей степени регулируется из клеток глоточной миндалины. Тем самым хронический аденоидит у детей является неотъемлющей составляющей рецидивирующего и хронического назофарингита и риносинусита (Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов, 2009). Именно этот феномен обуславливает сочетанную с рецидивирующим назофарингитом гипертрофию глоточной миндалины.

Исследования иммунных конституций как основы формирования хронических заболеваний респираторного тракта (аллергического и неаллергического ринитов, бронхиальной астмы различных фенотипов и эндотипов) выполняются отечественными учеными-педиатрами Ю. В. Ровдой (2021), Н. П. Шабаловым (2016).

Одной из глобальных проблем современной медицины являются дисбактериозы (дисбиозы), развивающиеся от бесконтрольного применения местных и системных антибактериальных препаратов. Robert P. Dickson (2014) указывает на взаимосвязь между дисбиозом и пролонгированным воспалением в респираторном тракте, обозначив это состояние как «Dysbiosis-Inflammation Cycle» (R. P. Dickson, F. J. Martinez, G. B. Huffnagle, 2014). Нозологическими формами у детей, в патогенезе которых имеет место Dysbiosis-Inflammation Cycle, являются рецидивирующий назофарингит,

риносинусит, гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца (ГМЛГК), а также хронический тонзиллофарингит и БА (Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B., 2015). Проблема дисбиоза верхних дыхательных путей у детей, как ключевого звена патогенеза рецидивирующих назофарингитов с ГМЛГК и формирования хронической патологии ЛОР органов остается актуальной для современной педиатрии и детской оториноларингологии.

Актуальным для современной детской оториноларингологии остается разработка 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 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 и микробиома носа и глотки, выдвигается **рабочая гипотеза**: аденотомия вызывает локальную иммуносупрессию, ограничивает экспрессию условно-патогенных микроорганизмов со способностью активировать то или иное звено иммунной системы. Через этот эффект ограничивается иммунное воспаление на слизистой оболочке носа, придаточных пазух и глотки и подавляются клинические проявления респираторных заболеваний.

В то же время комплексных исследований, посвященных оценке иммунных, микробиомных и конституциональных факторов, способствующих развитию гипертрофии глоточной миндалины с одновременным прологированным и рецидивирующим воспалением на слизистой оболочке носа и глотки, не проводилось.

Таким образом, 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 влияния родительских и персональных факторов риска на возникновение гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующего назофарингита у детей раннего и дошкольного возраста, а также установление взаимосвязи 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. Методические рекомендации используются в работе ФГАУЗ КО «Кемеровская областная детская клиническая больница» и ООО «Современные медицинские технологии».

Методология и методы исследования

Проведено проспективное исследование. В соответствии с поставленными задачами были выбраны современные иммунологические и ПЦР методы исследования, позволяющие полноценно охарактеризовать изучаемую выборку. Материалом для молекулярно-генетического и иммунологических исследований служили клеточные мазки со слизистой оболочки носа, глоточной миндалины, задней стенки глотки, а также назофарингеальный смыв и периферическая кровь из кубитальной вены. В работе использовались анкеты. Основная и контрольная группы формировались на клинических базах ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. Все участники исследований подписывали информированное согласие.

В работе были использованы следующие методы: иммуноферментный анализ, выделение ДНК методом фенол-хлороформной экстракции; генотипирование методом ПЦР; гистологические исследования; статистический анализ результатов.

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.
2. Иммунные и микробиомные маркеры топического иммунного воспаления значимо 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.
3. Аденомотомия 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.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов исследования, выводы и рекомендации базируются на достаточном объеме выборки, методических и методологических подходах с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных методов исследования (иммуноферментный анализ, ПЦР, гистологические исследования), а также адекватных статистических методах обработки результатов, полученных данных.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на: Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Кемерово, 18–19 декабря 2020 года, II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Проблемы

эффективной организации медицинской помощи населению на современном этапе", Кемерово, 23–24 декабря 2020 года, днях специалиста оториноларинголога в декабре 2020 года и мае 2021 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 – в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, из которых 1 – в рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; а также методические рекомендации «Иммуномодулирующий эффект аденотомии у детей с аденоидами и часто повторяющимися острыми назофарингитами», утвержденные министром здравоохранения Кемеровской области–Кузбасс.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, выводов и списка литературы, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 23 таблицами. Библиографический указатель включает в себя 153 источника (55 отечественных и 98 иностранных).

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования лично сформированы цели и задачи исследования, а также выводы и положения, выносимые на защиту. Весь материал, представленный в диссертации, получен и обработан лично автором.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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. 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).

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 симптомов считались 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 (РАДАР, 2017). Учет клинических проявлений по неделям в течение месяца позволило 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.

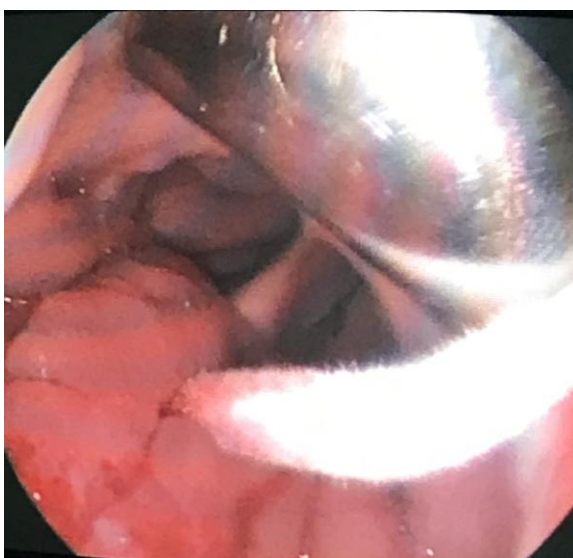


Рисунок 1 – Эпифарингоскопия торцевой оптикой Хопкинса (Karl Storz, Германия) 70 градусов, диаметром 4,0 мм, и забор биологического материала с глоточной миндалины и задней стенки глотки одноразовым универсальным гибким зондом типа А (ООО «МИМ», г. Тюмень, Россия)

Всем детям исследуемой группы была проведена микродебридерная аденотомия под наркозом. Перед проведением аденотомии под эндоскопическим контролем с глоточной миндалины и задней стенки глотки забирался клеточный мазок (Рисунок 1) с помощью одноразового универсального гибкого зонда типа А (ООО «МИМ», г. Тюмень, Россия). Клеточный материал с зонда переносился в 500 мкл раствор 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 ($3,8 \pm 0,6$ лет), которые проходили плановый медицинский осмотр у врачей 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 «Персональные 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.

Методы исследования микробиома носоглотки в исследуемых группах

Проводили выделение ДНК из клеток глоточной миндалины и слизистой носоглотки методом (гуанидин-сислика) ее сорбции на ионах кремния (Т. В. Rasmussen, 2008).

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) выполнили 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 (у.е.).

Методы исследования факторов цитокиновой регуляции иммунитета слизистой оболочки носоглотки в исследуемых группах

Концентрацию цитокинов исследовали в назофарингеальном смыве. 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 (А. В. Тюменев, Е. В. Шабалдина, А. В. Шабалдин, А. С. Симбирцев, С. В. Рязанцев, 2015).

В назофарингеальном смыве с помощью иммуно-ферментного анализа (ИФА) исследовали концентрацию цитокинов: интерлейкин 1 бэта (IL-1 β), рецепторный антагонист интерлейкина 1 бэта (IL-1Ra), интерлейкин 4 (IL-4), интерферон альфа (INF- α), интерферон гамма (INF- γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Для этого исследования были использованы коммерческие наборы ООО «Вектор-Бест» (Кольцово, Новосибирск). ИФА проводили согласно прилагаемым инструкциям к коммерческим наборам.

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 (директор, д. м. н., доцент А. В. Шабалдин), 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 концентраций антител класса Е к пищевым, пыльцевым и бытовым аллергенам.

Проводилось гистологическое исследование операционного материала.

Всем детям выполнялись назоцитогамма по стандартной методике (В. Т. Пальчун, 2008). В назоцитогамме 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 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».

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.

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.

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, персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста использовали математическое моделирование. Для этого использовали методы из числа реализованных в пакете Scikit-learn для языка программирования Python (<https://scikit-learn.org/stable/>; <https://www.python.org/>;). В качестве среды разработки использован пакет визуального программирования Orange (<https://orange.biolab.si/>). Дискриминирующий потенциал показателей оценивали в следующих информационных системах: Mutual Information – MI, Pearson Chi-square Test – CsT, Gini Index – GI, Коэффициент ранговой корреляции τ -Кендалла – KT, Overall Rating – OR. В качестве классификаторов в работе использованы популярные и хорошо реализованные алгоритмы машинного обучения: Naive Bayes – NB, Logistic Regression – LR, k-Nearest Neighbor – kNN, Support Vector Machine – SVM, Multilayered Perseptron – MLP, Random Forest – RF.

Оценку ассоциативных связей между носоглоточными микробиомными, иммунными маркерами и рецидивирующими назофарингитами с гипертрофией глоточной миндалины проводили методом логистической регрессии с линейной дискриминантой Фишера.

Для оценки иммуномодулирующего эффекта аденотомии у детей с назофарингитами и гипертрофией глоточной миндалины использовали множественную пошаговую логистическую регрессию и ROC-анализ. В ROC-анализе анализировали 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.

Уровень статистической значимости различий для всех исследований принимали при $p < 0,05$, что соответствует медико-биологическим критериям (Г. Ф. Лакин, 1990).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка роли родительских, персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста.

Для поиска предикторных факторов риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста применяли мультианализ. Было показано, что качественные родительские и детские

(персональные) показатели по отдельности не являются предикторами, но их максимальная прогностическая значимость увеличивается, если они встречаются у ребенка или у его родителя все вместе (интегральный фактор или совокупный риск).

Анализ интегральных факторов (совокупных рисков), отражающих ассоциации количественных показателей родительского и персонального рисков с гипертрофией глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста, а также других количественных показателей, обозначил ряд весомых значений в согласии Пирсона (Chi-square Test – *CsT*, таблица 1).

Таблица 1 – Показатели информативности количественных факторов родительского и персонального рисков 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>
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 информационных систем представлено в параграфе «Материалы и методы».

Значимыми по *CsT* оказались показатели частоты ОРВИ у ребенка после первого года жизни, 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 ($OR = 1,535$).

Показатели экспрессии микробных и вирусных ДНК-маркеров 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).

С учетом возможных предикторов гипертрофии глоточной миндалины провели расчет прогностического уравнения как прототипа калькулятора для расчета рисков формирования гипертрофии глоточной миндалины. Логистическая регрессия (MLP) показала степень влияния количественных родительских и персональных предикторов в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей (Таблица 2).

Таблица 2 – Логистическая регрессия по количественным родительским и персональным показателям

Показатель	Коэффициенты логистической модели для показателей основной группы		
	4 лучших	Все	Рациональная модель
Число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года – X ₁	0,57323	0,58231	0,49608
Совокупный персональный риск – X ₂	0,59439	0,63697	0,56786
Совокупный родительский риск – X ₃	0,17129	0,20097	0,11823
Свободный член логистической модели	0,02053	-0,00304	-1,42336

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

Уравнение прогнозирования риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста по количественным показателям широкого анамнеза, выглядит следующим образом.

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

X₁ – число ОРВИ в год, в возрасте старше одного года (количественный показатель, число случаев за второй год жизни);

X₂ – совокупный персональный риск (сумма положительных ответов при анализе персональных качественных рисков, каждый положительный ответ равен 1);

X₃ – совокупный родительский риск (сумма положительных ответов при анализе родительских качественных рисков, каждый положительный ответ равен 1);

-1,423 – свободный член логистической модели.

Для выявления чувствительности и специфичности полученного уравнения проведен ROC-анализ (Рисунок 2). Из рисунка видно, что 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 равномерного распределения признака.

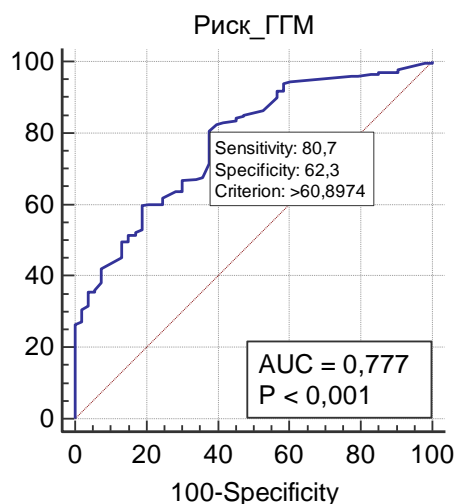


Рисунок 2 – ROC-анализ, определение специфичности и чувствительности в расчете риска формирования гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста. Критерий разграничения благоприятного и неблагоприятного исхода определяется процентом больше или равно 60,9 %

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

Особенности микробиомных и иммунных маркеров на слизистой оболочке носа и глотки у детей с рецидивирующим назофарингитом, сочетающимся с гипертрофией глоточной миндалины

Проведенное исследование показало (Таблица 3), что у детей с рецидивирующими назофарингитами и с гипертрофией глоточной миндалины имелось значимое повышение по отношению к контролю следующих показателей.

Таблица 3 – 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	
Заболееваемость 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

Прежде всего, это было повышение частоты респираторных инфекций на втором году жизни, уровня экспрессии ДНК-маркеров пиогенного стрептококка (StrPyo), вируса Эпштейна-Барра (EBV), грибов рода *Candida Albicans* (Cand.alb), а также концентрации интерлейкина 4 (IL-4) в назофарингеальном смыве. Кроме того, было выявлено значимое понижение концентрации рецепторного антагониста интерлейкина 1 (IL-1Ra) в назофарингеальном смыве в основной группе, по отношению к контролю. Именно *Streptococcus pyogenes*, вирус Эпштейна-Барра, грибы вида *Candida albicans* могут быть причинно значимыми как в активации рецидивов назофарингита у детей, так и в развитии гипертрофий миндалин лимфоидного глоточного кольца.

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 4.

Таблица 4 – 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 назоцитогамме, в баллах	0,350	0,166	0,202	0,096	0,041
Выраженность эпителиальных реакций по назоцитогамме, в баллах	-0,446	0,181	-0,329	0,134	0,018
Эозинофилия по назоцитогамме, 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 StrPyo, 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.

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).

Выявлены и отрицательно ассоциированные показатели. Ими оказались выраженность эпителиальных реакций по результатам назоцитогаммы, концентрация фактора некроза опухоли альфа в назофарингеальном смыве и уровень экспрессии ДНК-маркеров цитомегаловируса.

На рисунке 3 показано увеличение клеток плоского эпителия, и дефицит цилиндрического мерцательного эпителия в мазке-отпечатке.

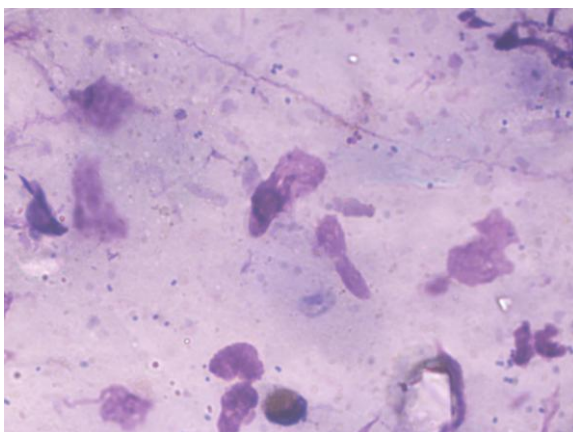


Рисунок 3 – Назоцитогамма ребенка с рецидивирующим назофарингитом и гипертрофией глоточной миндалины. Отмечается эозинофилия, увеличение плоского эпителия и уменьшение цилиндрического эпителия

Изменение эпителиального состава слизистой оболочки носа можно расценивать как манифестацию ее ремоделирования, что будет способствовать формированию хронического процесса в верхних отделах респираторного тракта.

Тем самым значимыми факторами, 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 дефицит цилиндрического мерцательного эпителия.

Оценка модулирующего эффекта аденотомии у детей с назофарингитами и гипертрофией глоточной миндалины

Всем детям основной группы была выполнена микродебридаторная аденотомия. Гистологический анализ операционного материала показал во всех случаях наличие воспалительного процесса в тканях глоточной миндалины (Рисунок 4).

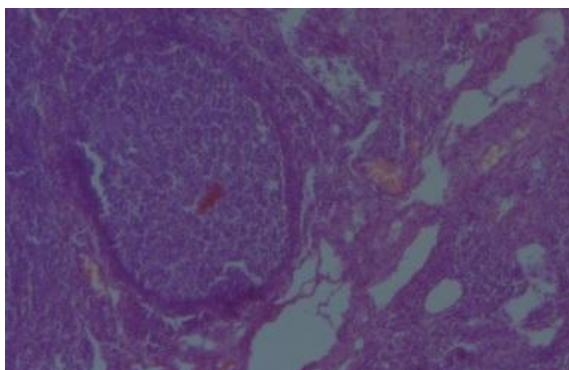


Рисунок 4 – Гистологическое исследование ткани глоточной миндалины, окраска гематоксилин-эозином. Обнаружены очаги воспаления и деструкции

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.

Сравнение клинических и лабораторных показателей у детей до проведения аденотомии и через 6 месяцев после этой операции показало следующее (Таблица 5).

Таблица 5 – 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

Из таблицы видно, что 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.

После аденотомии произошло значимое снижение нейтрофильных лейкоцитов в назоцитограмах 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 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.

В то же время у 34 детей (33,7 %) интермитирующий вариант рецидивирования назофарингита сохранился даже после проведенной аденотомии. 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 аденотомии в отношении снижения частоты и выраженности острых назофарингитов провели логистическую регрессию, где зависимым фактором был класс неэффективная (1) или эффективная (0) аденотомия, а не зависимыми были все показатели, анализируемые в данном исследовании (Таблица 6).

Таблица 6 – 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	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 назоцитогамме (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 – степень), 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 – X1... X13 – предикторы для уравнения логистической регрессии.

Логистическая регрессия позволила выявить ряд показателей, ассоциированных с неэффективностью аденотомии, они имели положительный и отрицательный эффект.

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.

Одним из важных иммунологических факторов, ограничивающих эффективность аденотомии, явилась концентрация 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.

На основании этого исследования выявили критерии эффективности и неэффективности аденотомии (Таблица 7).

Таблица 7 – Критерии эффективности и неэффективности аденотомии в отношении ограничения рецидивов острого назофарингита и отита у детей раннего и дошкольного возраста

<i>Критерии эффективности аденотомии по отношению к рецидивирующим назофарингитам и отитам у детей раннего и дошкольного возраста</i>	<i>Критерии неэффективности аденотомии по отношению к рецидивирующим назофарингитам и отитам у детей раннего и дошкольного возраста</i>
1. Гипертрофия глоточной миндалины 3 степени.	1. Вирус-индуцированная бронхиальная астма.
2. Гипертрофия небных миндалин 2 степени и выше.	2. Аллергический риноконъюнктивит.
3. Сочетание гипертрофии глоточной и небных миндалин.	3. Сочетание бронхиальной астмы и аллергического риноконъюнктивита.
4. Высокая концентрация IL-4 в назофарингеальном смыве.	4. Высокая концентрация TNF-а в назофарингеальном смыве.
5. Высокая экспрессия ДНК-маркера в клетках носоглотки Staph aureus.	5. Высокая экспрессия ДНК-маркера в клетках носоглотки вируса Эпштейна-Барра.
6. Высокая экспрессия ДНК-маркера в клетках носоглотки Fungi.	6. Выраженные бактериальные реакции по результатам назоцитогаммы
7. Высокая экспрессия ДНК-маркера в клетках носоглотки грибов рода Candida.	

Соответственно критерии эффективности аденотомии являются дополнительными показаниями для ее проведения у детей раннего и дошкольного возраста.

В то же время 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 7.

Для выявления чувствительности и специфичности полученного уравнения проведен ROC-анализ (Рисунок 5).

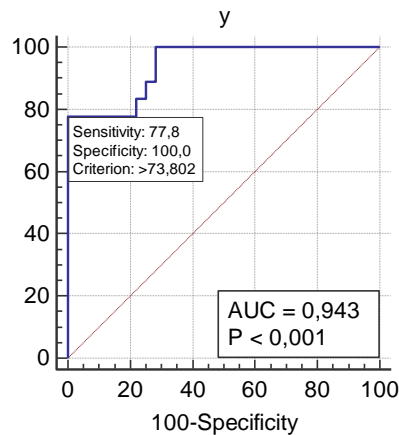


Рисунок 5 – ROC-анализ, определение специфичности и чувствительности в расчете риска неэффективности аденотомии. Критерий разграничения благоприятного и неблагоприятного исхода определяется процентом больше 73,8%

Как видно из рисунка, 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 аденотомии в отношении ее ограничения рецидивирования назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста.

Дополнительно для поиска значимых предикторов неэффективности аденотомии выполнено статистическое исследование «Деревья классификации» (Рисунок 6).

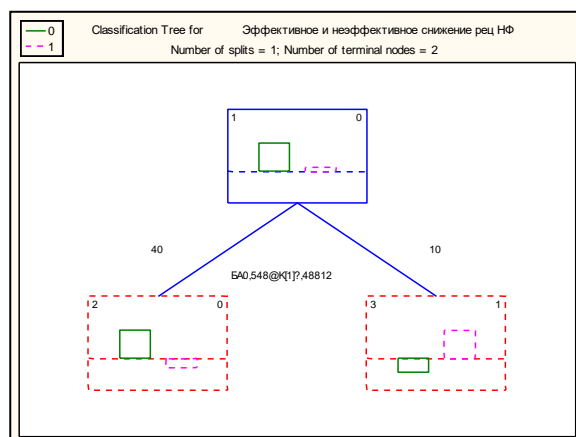


Рисунок 6 – Деревья классификации предикторов неэффективности аденотомии. БА – бронхиальная астма

С помощью данного метода множественной статистики получен лишь один критерий, значимо разделяющий эффективность и неэффективность аденотомии. Этим критерием оказалась бронхиальная астма (БА).

Это доказывает, 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.

Введенное понятие «неэффективности» аденотомии условно и касается лишь частоты клинических проявлений респираторных заболеваний и/или эпизодов.

Таким образом, современные методы микродебридированной аденотомии обоснованно 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, позволяющей значимо уменьшить их частоту.

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 микродебридированной 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 и сопутствующей патологией респираторного тракта.

Показаниями для проведения микродебридальной 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 микродебридальной 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в журналах перечня рецензируемых научных изданий (ВАК при Минобрнауки РФ)

1. Иммуномодулирующий эффект аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и повторяющимися назофарингитами. Д.Р. Ахтямов, Е.В. Шабалдина, С.В. Гривцова, С.В. Апалько, А.В. Шабалдин / Российская оториноларингология. 2022. Т. 21. № 1 (116). С. 27-41.
2. Клинико-anamнестические особенности детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией глоточной миндалины и локальной экспрессией днк-маркера streptococcus pyogenes. Е. В. Шабалдина, Д. Р. Ахтямов, С. В. Горшкова, Н. С. Деева, А. В. Шабалдин, М. Л. Филипенко / Российская оториноларингология. 2018. – № 6 (97). – С. 64–71.
3. Клинико-иммунологические особенности аллергического и неаллергического ринита у детей раннего и дошкольного возраста Е. В. Шабалдина, А. А. Мельников, Д. Р. Ахтямов, С. В. Горшкова, А. В. Шабалдин / Детская оториноларингология. – 2019. – № 1. – С. 26–31.
4. Эффективность растительного лекарственного препарата в лечении и иммунореабилитации детей раннего и дошкольного возраста с повторяющимися острыми назофарингитами. Е. В. Шабалдина, Д. Р. Ахтямов, С. В. Гривцова, А. В. Шелковников, С. В. Апалько,

А. В. Шабалдин / Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. № 5. – С. 57–67. (Scopus)

Материалы конференций

5. **Ахтямов, Д. Р.** Влияние аденоидии на мукозальный иммунитет носоглотки у детей с гипертрофией глоточной миндалины. Проблемы фундаментальной медицины и биологии Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов Кемерово, 18–19 декабря 2020 года, Кемерово, 2020. С. 34–36.

6. **Ахтямов, Д.Р.** Изменения экспрессии ДНК-маркеров условно-патогенных микроорганизмов глоточного биотопа после аденоидии у детей «Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Проблемы эффективной организации медицинской помощи населению на современном этапе". Кемерово, 23–24 декабря 2020 года. – Кемерово, 2020. – С. 97–99.

Методические рекомендации

7. Иммуномодулирующий эффект аденоидии у детей с аденоидами и часто повторяющимися острыми назофарингитами / Е. В. Шабалдина, Д. Р. Ахтямов, А. В. Шабалдин. – Кемерово, 2021. – 35 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма,

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота,

ПЦР – полимеразная цепная реакция,

AUC – area undercurve,

StrPyo – Streptococcus pyogenes,

StrPne – Streptococcus pneumoniae,

StrAgl – Streptococcus agalactiae,

Staph aur – Staphylococcus aureus,

Strep – семейство Streptococcaceae,

Staph – семейство Staphylococcaceae,

CMV – вирус цитомегалии,

EBV – вирус Эпштейна-Барра,

Fun – грибы рода Fungi,

Cand.alb – вид Candida albicans,

IL-1b – интерлейкин 1 бэта,

IL-1Ra – рецепторный антагонист интерлейкина 1 бэта,

IL-4 – интерлейкин 4,

INF-a – интерферон альфа,

INF-g – интерферон гамма,

TNF-a – фактор некроза опухоли альфа,

MI – Mutual Information,

CsT – Pearson Chi-square Test,

GI – Gini Index,

KT – Коэффициент ранговой корреляции τ -Кендалла,

OR – Overall Rating,

NB – Naive Bayes,

LR – Logistic Regression,
kNN – k-Nearest Neighbor,
SVM – Support Vector Machine,
MLP – Multilayered Perseptron,
RF – Random Forest,
Th2 – Т-хелперы 2 типа.