

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

УДК 616.323-007.61

*На правах рукописи*

**Колесникова Анна Викторовна**  
**ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ ПОКАЗАНИЙ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ САНАЦИИ**  
**ОЧАГА ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В НОСОГЛОТКЕ**

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Абдулкеримов Х.Т.

Санкт-Петербург

2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	4
Введение.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Физиология носоглоточной миндалины.....	11
1.2 Патология носоглоточной миндалины .....	15
1.3 Причины развития гипертрофии носоглоточной миндалины.....	16
1.4 Клиника гипертрофии носоглоточной миндалины .....	19
1.5 Лечение гипертрофии носоглоточной миндалины и хронического аденоидита .....	21
1.6 Свободнорадикальное окисление.....	27
1.7 Резюме к ГЛАВЕ 1 .....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	31
2.1 Материалы исследования.....	31
2.2 Общая характеристика исследованных пациентов .....	31
2.3 Методы исследования.....	33
2.3.1 Анамнестический метод исследования .....	34
2.3.2 Клинический метод исследования .....	35
2.3.3 Дополнительные методы диагностики .....	37
2.3.4 Определение антиоксидантной активности кожи .....	37
2.3.5 Определение антиоксидантной активности сыворотки крови.....	40
2.3.6 Определение антиоксидантной активности удаленной ткани носоглоточной миндалины .....	42
2.4 Статистическая обработка полученных данных.....	44
Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ .....	46
3.1. Клиническая характеристика группы условно здоровых пациентов .....	46
3.2. Клиническая характеристика групп пациентов с гипертрофией носоглоточной миндалины .....	47

3.2.1 Нарушение носового дыхания при увеличении объема носоглоточной миндалины .....	50
3.2.2 Признаки хронического воспаления в носоглоточной миндалине.....	53
3.2.3 Симптомы, связанные с нарушением функции слуховой трубы.....	55
3.2.4 Другие фоновые симптомы.....	58
3.3 Результаты изучения антиоксидантного статуса.....	60
3.3.1 Результаты исследования антиоксидантного статуса исследуемых групп пациентов. ....	61
3.4 Резюме к ГЛАВЕ 3 .....	64
<b>ГЛАВА 4. МАТЕМАТИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА</b>	
<b>РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ.....</b>	<b>66</b>
4.1 Исследование достоверности различий показателей антиоксидантной активности кожи в исследуемых группах .....	66
4.2 Исследование достоверности различий показателей активности антиоксидантной системы кожи после лечения .....	71
4.3 Исследование достоверности различий показателей антиоксидантной активности сыворотки крови до лечения .....	73
4.4 Исследование достоверности различий показателей ВАШ затруднения носового дыхания до и после лечения .....	74
4.5 Исследование взаимосвязи антиоксидантной активности ткани удаленной носоглоточной миндалины с другими параметрами.....	76
4.6 Исследование взаимосвязи степени увеличения носоглоточной миндалины с другими показателями .....	81
4.7 Резюме к ГЛАВЕ 4.....	85
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>86</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>95</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>96</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>97</b>

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

MALT – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой

NALT – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой носоглотки

АОС – антиоксидантная система

АФК – активные формы кислорода

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ОМ – оксидативная модификация макромолекул

ОС – оксидативный стресс

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

АОХ – антиоксидантная активность

ВЭБ – вирус Эпштейн-Барр

ЦМВ – цитомегаловирус

ВГ 6 типа – вирус герпеса 6 типа

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

В соответствие с современными представлениями, лимфоидная ткань глотки относится к MALT-системе иммунной системы, составной частью которой является NALT-система, т.е. лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой [122, 132]. По отношению к слизистым оболочкам верхних дыхательных путей, регионарным органом иммунорегуляции является лимфоидное кольцо. Кроме того, оно играет значимую роль в формировании как местных, так и общих защитных реакций организма. Основной особенностью этой системы является участие покровного эпителия в индукции иммунного ответа, наличие собственного иммунорегуляторного отдела и прямой контакт с внешней средой [55, 75, 90].

Функциональный пик развития лимфоэпителиального глоточного кольца Вальдейера-Пирогова приходится на дошкольный возраст, причем возрастная эволюция данной системы находится под генетическим контролем.

По данным литературы, патология лимфоэпителиального глоточного кольца у детей в возрасте 3-7 лет, составляет до 74% от всех ЛОР заболеваний [14, 125, 127]. При этом чаще всего в процесс вовлекается носоглоточная миндалина. Гипертрофия носоглоточной миндалины по разным данным наблюдается у детей дошкольного и школьного возраста от 3,5 до 8% случаев, причем в группе дошкольников эта цифра может быть значительно выше [86]. Гипертрофия носоглоточной миндалины у детей является причиной таких симптомов как затруднение носового дыхания, снижение слуха, возникновение храпа и синдрома обструктивного апноэ сна, изменению зубочелюстной системы, сопровождается частыми простудными заболеваниями как верхних, так и нижних дыхательных путей и развитием хронического воспаления всего лимфоэпителиального глоточного кольца [92]. Поэтому, несмотря на внедрение

современных методов диагностики и методик лечения, актуальность проблемы заболеваний лимфоэпителиального глоточного кольца в детской оториноларингологии не уменьшилась [32].

Прежде всего, необходимо отметить, что единого и официально утвержденного стандарта лечения гипертрофии носоглоточной миндалины и хронического аденоидита на сегодняшний день не выработано.

Обзор литературы последних лет показывает все более бережное отношение к носоглоточной миндалине, как к органу иммунитета, выявлению основных этиологических факторов ее гипертрофии и хронического воспаления и, как следствие, воздержания от ранних необоснованных хирургических вмешательств на них [17, 32, 53, 55, 75, 129].

Известно, что в возрасте 1-3 лет у детей, страдающих аденоидитом, отмечается переменная иммунореактивность, которая может проявляться в виде лимфатического диатеза, а также и других проявлений [40]. Учитывая этот факт и высокую роль участия лимфоэпителиального глоточного кольца и, в частности, носоглоточной миндалины в формировании иммунитета слизистых верхних дыхательных путей, все большее значение отводится консервативным методам лечения и органосохраняющим методикам оперативных вмешательств.

Несмотря на это, аденотомия до сих пор остается самым распространенным оперативным вмешательством в детской оториноларингологии [58, 64, 111, 137]. Кроме этого показаниями к оперативным вмешательствам до сих пор остаются достаточно субъективные показатели. Такие как, неэффективность консервативного лечения, тубарная дисфункция, рецидивирующие острые средние отиты с развитием стойкой кондуктивной тугоухости, сопутствующие заболевания нервной системы и другие [31, 71, 82].

Одним из перспективных направлений объективизации состояния ребенка и выбора дальнейшей тактики лечения, на наш взгляд, является

определение активности антиоксидантной системы организма, как одной из адаптивных систем организма ребенка.

### **Цель исследования**

Объективизация показаний к хирургической санации очага хронической инфекции в носоглотке при хроническом аденоидите с гипертрофией носоглоточной миндалины на основании параметров напряжённости адаптивных систем организма, вызванной гипоксией.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-лабораторные показатели антиоксидантной системы у детей при патологии лимфоэпителиального глоточного кольца.
2. Изучить взаимосвязь показателей антиоксидантной активности кожи, сыворотки крови и ткани носоглоточной миндалины у детей с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом.
3. Изучить взаимосвязь показателей антиоксидантной системы организма и другими симптомами гипертрофии носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом.
4. Разработать критерии и алгоритм определения тактики ведения пациента с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом по показателям активности антиоксидантной системы организма.

### **Научная новизна исследования**

Впервые определены основные показатели активности антиоксидантной системы у детей с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом.

Впервые показана зависимость показателей антиоксидантной активности кожи, сыворотки крови и ткани носоглоточной миндалины между собой и

другими симптомами гипертрофии носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом.

Для уточнения показаний к оперативному лечению детей с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом впервые использованы объективные показатели активности антиоксидантной системы.

### **Теоретическая значимость исследования**

На основании проведенного исследования доказана взаимосвязь показателей антиоксидантной активности кожи, сыворотки крови и ткани носоглоточной миндалины между собой и другими симптомами гипертрофии носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом.

Результаты диссертационного исследования показывают взаимосвязь показателей активности антиоксидантной системы организма ребенка с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом, которые являются следствием возможного развития гипоксии и хронического воспаления при данном состоянии.

### **Практическая значимость исследования**

На основании проведенного исследования уточнены показания к оперативному лечению детей с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом в соответствие объективными с показателями активности антиоксидантной системы организма.

Разработаны критерии выбора тактики ведения пациента с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом в зависимости от показателей активности антиоксидантной системы организма.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Гипертрофия носоглоточной миндалины и хронический аденоидит сопровождаются изменением адаптационных механизмов защиты организма, в том числе, активности антиоксидантной системы.



2. Исследование антиоксидантной активности кожи у детей с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом позволяет объективизировать состояние показателей общей антиоксидантной активности кожи и сыворотки крови, а также и определить адаптационные возможности организма.

3. У всех пациентов с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом имеет место снижение показателей общей антиоксидантной активности кожи и сыворотки крови, что может быть использовано в выборе тактики дальнейшего ведения пациента.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседаниях Свердловского областного общества оториноларингологов (Екатеринбург, 2014, 2015, 2016), конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии» (Нижний Новгород, 2014), Областной конференции отоларингологов с международным участием (Екатеринбург, 2015), Междисциплинарном информационном саммите «Оториноларингология, аллергология, педиатрия: единство специальностей на благо пациента» (Екатеринбург, 2015), III Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург 2014), на 62-ой научно-практической конференции молодых ученых - оториноларингологов (Санкт-Петербург 2015), на IV Петербургском международном форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург 2015), XIX съезде оториноларингологов Российской Федерации (Казань, 2016), Межрегиональной конференции оториноларингологов Уральского и Приволжского федеральных округов с международным участием "Современные аспекты диагностики и лечения в оториноларингологии" (Екатеринбург, 2017), VI Петербургском международном форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2017).

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическое здравоохранение в оториноларингологическом отделении МАУ ДГКБ №9 (г. Екатеринбург), в детском отделении поликлинического отделения МО «Новая больница» (г. Екатеринбург), в оториноларингологическом отделении МАУ ГКБ №40 (г. Екатеринбург), а так же в учебный процесс на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ (г. Екатеринбург).

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов из них 3 научные статьи в журналах рекомендованных ВАКом.

Получен Патент на изобретение №2565838 «Способ комплексной оценки прогноза течения и эффективности лечения гипертрофии глоточной миндалины и хронического аденоидита у детей по оксидант/антиоксидантной активности кожи», заявка № 2014119332/14 от 13.05.2014. Бюл. № 29.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 109 листах машинописного текста. Состоит из списка сокращений, введения, главы обзора актуальной литературы по теме исследования, глав с описанием материалов и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 26 рисунками. Список литературы содержит 142 библиографических источника, из них 82 отечественных и 60 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Физиология носоглоточной миндалины

Лимфоэпителиальный барьер глотки располагается кольцеобразно, в связи с чем получил название лимфаденоидного кольца Пирогова-Вальдейера. Его образуют две небные, одна носоглоточная, одна язычная и две тубарные миндалины. Кроме этого, на задней и боковых стенках глотки, в грушевидных карманах и в области желудочков гортани могут располагаться скопления лимфоидной ткани, которые наиболее развиты в детском возрасте (Пальчун В.Т., 2002).

По современным представлениям о морфофункциональном состоянии организма, носоглоточная миндалина относится к MALT-системе и является регионарным центром иммунорегуляции по отношению к слизистым оболочкам: носа, носоглотки и околоносовых пазух [53, 75].

Так же, как и другие образования лимфоидного кольца Пирогова-Вальдейера, носоглоточная миндалина вместе с неспецифическими факторами защиты (мукоциллиарный транспорт, продукция лизоцима, интерферона и др.) осуществляет барьерную функцию слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Из-за отсутствия замкнутой капсулы, афферентная стимуляция носоглоточной миндалины происходит антигенами, поступающими извне посредством контролируемой слизистой [75, 110, 116].

Для формирования гуморального иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей, дифференцировка IgA-продуцирующих иммуноцитов, является одной из важнейших функций носоглоточной

миндалины [56, 105]. Основной структурной зоной, где осуществляется иммунологическая регуляция, является эпителий слизистых оболочек с межэпителиальными лимфоцитами, целостность которых во многом определяет здоровье слизистых оболочек.

Современное состояние проблемы иммунореактивности слизистых оболочек представлено Рязанцевым С.В. с соавт. [55, 75]. Одним из главных направлений иммунологической теории стала разработка концепции иммуноцитокиновой сети системы гуморальных посредников между иммунокомпетентными и вспомогательными клетками, вовлеченными в защитные реакции.

Иммунологическая защита слизистых оболочек верхних дыхательных путей состоит из двух линий защиты. Первая из которых опосредована специфическими антителами совместно с разнообразными неспецифическими факторами противомикробной защиты, такими как муцин, лизоцим, лактоферрин и др. Второй же линией защиты является иммунологический клиренс, т.е. очищение, в результате которого происходит распознавание, инактивация, деструкция и удаление чужеродного антигена, который избежал иммунного исключения с помощью антител и проник через эпителиальный барьер [91].

По данным многих авторов, в носоглоточной миндалине происходит клональная пролиферация В-лимфоцитов и дифференцировка их в иммунопродуценты sIgA. При этом они заселяют слизистые оболочки верхних дыхательных путей [33, 75, 102, 105, 119].

Миграция лимфоцитов из лимфо- и кровотока в близлежащие слизистые оболочки происходит избирательно, а лимфоциты из лимфатических узлов мигрируют преимущественно в органы и ткани регионального дренирования или более отдаленные органы и ткани, но не в слизистые оболочки [89, 121].

При последующей встрече с антигеном В-лимфоциты, которые заселяют слизистые оболочки, дифференцируются в плазматическую клетку. Принято считать, что лимфоциты, образованные носоглоточной миндалиной направляются в слизистую оболочку носа, околоносовых пазух и среднего уха [61, 138].

Ассоциированная со слизистой верхних и нижних дыхательных путей лимфоидная ткань, имеет типичную фолликулярную структуру. Межклеточные взаимодействия лимфоцитов и эпителиоцитов являются уникальным феноменом лимфоэпителиальных органов, с участием последних в инициации иммунного ответа. В литературе имеются сведения об особой роли лимфоглоточного кольца в контроле за мукозальным иммунитетом не только верхних и нижних дыхательных путей, но и желудочно-кишечного тракта [49]. В основе работы данного механизма заложен принцип обратной связи органов с лимфоэпителиальным симбиозом, которые ассоциированы с миндалинами, что и объединяет их с центральными органами иммунитета.

Носоглоточная миндалина имеет в составе фолликулярную В-зависимую зону, занимающую 1/3 всей площади лимфоидной ткани, и экстрафолликулярную Т-зависимую зону, составляющую остальные 2/3 площади. Механизмы хоуминга пролиферируемых в лимфоэпителиальных органах клонов лимфоцитов обеспечиваются соответствующими рецепторами, которые Т и В-лимфоциты получают по ходу иммунорегуляторных клеточных взаимодействий [118].

Многие авторы подчеркивают наличие общих иммунологических барьеров слизистой оболочки верхних дыхательных и пищеварительных путей [56, 91, 110]. Именно единством мукоцилиарнопротекторной системы организма можно объяснить частые сочетания заболеваний верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

У здоровых, лиц в возрасте от 5 до 60 лет, в тканях носоглоточной миндалины определяются зрелые клетки, которые продуцируют иммуноглобулины [17]. Продукция IgG является преобладающей [139], но с возрастом, в связи с возрастанием продукции sIgA, продукция IgG падает. В младшей возрастной группе в носоглоточной миндалине преобладают иммуноглобулины A, M, D [33, 144]. Интересным является и тот факт, что в носоглоточной миндалине и в слизистой оболочке носа число иммуноглобулина D достоверно выше, чем в небных миндалинах [110, 117, 118].

Лимфоэпителиальные органы, образуя лимфоциты, направленные на слизистые оболочки, обеспечивают высокую продукцию IgA, IgM, IgD, которые входят в состав "первой линии защиты" слизистых оболочек в системе местного иммунитета. При изучении лимфоцитов в носоглоточной миндалине и периферической крови у детей обнаружено, что содержание В-лимфоцитов выше в ткани носоглоточной миндалины, чем в крови. Это указывает на наличие гиперреактивности у детей, имеющих гипертрофию носоглоточной миндалины.

По современным данным, лимфоглоточное кольцо Пирогова-Вальдейера является одним из основных органов, обеспечивающих организм информацией об антигенном составе окружающего мира в постнатальный период жизни человека.

Лимфоциты зоны лимфоэпителиального симбиоза носоглоточной миндалины представлены в основном клетками тимического происхождения, поэтому эта зона относится к тимус-зависимой. Основную часть лимфоцитов составляют субпопуляции Т-супрессоры, положительные к CD8. Увеличение площади лимфоэпителиального симбиоза коррелирует с увеличением площади вторичных фолликулов и имеет определенную возрастную динамику [46].

У детей дошкольного возраста с пиком в 5-7 лет лимфоэпителиальный симбиоз выражен наиболее ярко. Но это не исключает индивидуальных подъемов иммунологической активности миндалин у детей в возрасте 8-14 лет, но в среднем она ниже, чем у детей младшей возрастной группы. По мнению Гаращенко Т.И., в первые 5-7 лет жизни ребенка, значительным изменениям подвержены морфологическая и функциональная организация небных и носоглоточной миндалин [102].

Если в возрасте 1,5-2 лет Т-клетки, которые участвуют в реакциях замедленного типа и заселяющие межфолликулярные зоны, составляют около 80%, то в возрасте после 12 лет - менее 50%.

У детей 1,5-3 лет имеются физиологические изменения в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов, при котором имеется недостаток Т-хелперных клеток. Недостаточность Т-хелперов не обеспечивает адекватную дифференцировку небольшой популяции В-лимфоцитов в плазмocyты, продукцию полноценных антител в небных и носоглоточных миндалинах, выработку иммуноглобулина G и особенно иммуноглобулина A. Это в определенной степени объясняет превалирование вирусной, грибковой и условно-патогенной микрофлоры в патологии лимфоидного кольца, верхних дыхательных путей у детей младшего возраста [119].

## **1.2 Патология носоглоточной миндалины**

В состоянии носоглоточной миндалины необходимо выделить следующие формы:

- 1) гипертрофия лимфоидной ткани носоглоточной миндалины;
- 2) аденоидит – банальное воспаление, которое может быть, как острым, так и хроническим.

По степени гипертрофии принято выделять:

I степень – ткань носоглоточной миндалины перекрывает до 1/3 просвета хоан;

II степень – ткань носоглоточной миндалины перекрывает до 2/3 просвета хоан;

III степень – ткань носоглоточной миндалины перекрывает 2/3 просвета хоан, либо полностью.

М.Р. Богомильский (2013) предлагает выделить в состоянии носоглоточной миндалины 2 стадии по влиянию на организм ребенка: компенсированная и декомпенсированная. К первой стадии, по его мнению, следует отнести такое состояние, при котором «организм ребенка справляется с последствиями аденоидов». При второй стадии наблюдаются осложнения, такие как, кондуктивная тугоухость, средний отит, нарушение развития лицевого скелета и т.д. [5].

Максимальная физиологическая гипертрофия аденоидной ткани происходит в третьем (1—3 года) и четвертом (3—6 лет) критических периодах дискретного созревания иммунной системы, что связано с максимальной антигенной нагрузкой в эти периоды на формирующийся иммунитет.

Физиологическая гипертрофия носоглоточной миндалины второй степени в дошкольном возрасте отмечается примерно у 70% детей [54]. В 32,8% случаев гипертрофия носоглоточной миндалины сопровождается воспалительным процессом [72], т. е. имеет место аденоидит (острый или хронический), и это может быть причиной возникновения, рецидивирования и хронизации заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. По другим данным, аденоидит встречается почти у половины (43,8%) дошкольников [99].

### **1.3 Причины развития гипертрофии носоглоточной миндалины**

В происхождении гипертрофии носоглоточной миндалины принимает участие множество факторов: конституциональная и генетическая



предрасположенность, сенсibilизация в результате хронической антигенной нагрузки, неблагоприятные факторы окружающей среды и др. Кроме того, она может быть проявлением первичных иммунодефицитов по Т-типу и неопластических процессов [54].

Постоянная антигенная стимуляция (бактериями, вирусами, аллергенами, поллютантами) вызывает компенсаторное увеличение лимфаденоидной ткани, в частности носоглоточной миндалины, в виду того, что она является первым барьером на пути антигенов, проходящих через верхние дыхательные пути.

По данным литературных источников, большая роль в развитии гипертрофии носоглоточной миндалины отдается инфицированию и персистенции лимфотропных вирусов, таких как, вирус Эпштейн-Барр, вирус герпеса 6 типа, цитомегаловирус, аденовирусы, а также коронавирусов, риновирусов, вирусов гриппа и парагриппа [8, 49, 73, 96, 109, 115, 134]. Носительство вирусов группы герпеса (по данным ВОЗ) отмечается у 80% населения Земли. Это также может быть связано с многообразием путей передачи инфекции.

Чаще всего ребенок инфицируется указанными вирусами, начиная посещать организованный детский коллектив. Для инфицирования и течения самого инфекционного процесса, как правило, характерна стертая и многообразная клиническая картина [130, 140].

Эти вирусы обладают тропностью к эпителию носоглотки и являются лимфотропными [30, 88]. Так по современным данным, резервуаром для вируса Эпштейн-Барр являются В-лимфоциты памяти, для вируса герпеса 6 типа – Т- и В-лимфоциты и макрофаги, цитомегаловирус в латентной форме находится в фибробластах, но процесс репликации идет в Т-лимфоцитах [4, 24, 104, 106, 112, 141].

Наличие персистенции лимфотропных вирусов приводит к развитию оппортунистических инфекций и усилению вирулентности условно-патогенной

микрофлоры. Поэтому, по сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с гипертрофией носоглоточной миндалины в мазках из носоглотки определяется большее количество патогенной и условно-патогенной микрофлоры [28, 32, 89]. При этом, наблюдаются ассоциации различных микроорганизмов. Чаще выявляется условно-патогенная флора: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Candida*,  $\beta$ -гемолитический стрептококк, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [8, 12, 32, 80, 92, 123].

При этом, по данным некоторых авторов неблагоприятным фактором гипертрофии носоглоточной миндалины является персистенция  $\beta$ -гемолитического стрептококка и грибковой флоры.

Часть авторов отдает предпочтение в развитии гипертрофии носоглоточной миндалины сенсibilизации. При аллергологическом обследовании детей с гипертрофией носоглоточной миндалины более чем у 70% из них определяется положительная реакция на неинфекционные аллергены, а при морфологическом изучении ткани миндалины выявляются характерные признаки эозинофильного воспаления [3, 47]. Бытовые аллергены имеют большое значение в формировании гипертрофии носоглоточной миндалины (83%), в частности к аллергенам плесневых грибов [120, 126], чуть меньше – пыльцевые (56%) [7, 48, 76, 84, 97, 125].

Гипертрофия носоглоточной миндалины может быть проявлением конституции организма в виде лимфатического диатеза (лимфатизма). В основе данного состояния лежит особая форма иммунологической реактивности организма (недостаточность иммунной системы). Основным проявлением лимфатизма является истинная гипертрофия лимфоидной ткани, которая проявляется увеличением количества лимфоидных клеток [75, 124, 128].

В отечественной и зарубежной литературе достаточно большое место и значение отводится кислотозависимым заболеваниям ЖКТ. Регулярный заброс

желудочного содержимого приводит к угнетению работы реснитчатого эпителия слизистой рото- и носоглотки, нарушения реологии слизи, соответственно и развитию благоприятных условий для активации условно-патогенной флоры в носоглотке [31, 95, 100].

Так же известным фактором, который влияет на увеличение размеров носоглоточной миндалины за счет её отека, является наличие повышенного внутричерепного давления и нарушения мозгового кровообращения, которое является следствием в т.ч. и, перенесенной перинатальной энцефалопатии [70, 79].

Кроме этого, при развитии возрастной вегетативной дисфункции происходит нарушение чередования тонуса симпатической и парасимпатической нервных систем. Все это приводит к нарушению кровообращения в носоглотке и повышенной капиллярной проницаемости, что клинически проявляется гиперсекрецией и обструкцией носоглотки. После чего уже вторично происходит нарушение мукозального иммунитета в полости носа [79].

Так же увеличение размеров носоглоточной миндалины отмечено у больных, страдающих гипотиреозом, особенно его врожденной формой [13]. Некоторые заболевания, сопровождающиеся проявлением застоя (пороки сердца, заболевания печени и др.), то же могут обуславливать развитие гипертрофии носоглоточной миндалины.

#### **1.4 Клиника гипертрофии носоглоточной миндалины**

Клинические проявления гипертрофии носоглоточной миндалины весьма и весьма разнообразны.

I степень гипертрофии носоглоточной миндалины во время бодрствования ребенка клинически может себя никак не проявлять, но во время сна при наличии большего физиологического венозного застоя может проявляться ротовым дыханием, сопением.

Гипертрофия II и III степени вызывает синдром назальной обструкции, который проявляется практически постоянным ротовым или носо-ротовым дыханием, сопением и храпом во сне, синдромом обструктивного апноэ сна [9, 72].

Вынужденное дыхание через рот приводит к снижению тонуса мышц глотки. Кроме этого, при развитии турбулентного движения воздуха в носоглотке происходит вибрация мягкого неба, что может приводить к появлению храпа. После засыпания происходит постепенное расслабление мышц гортани и один из очередных вдохов приводит к обструкции дыхательных путей и остановке дыхания, т.е. к развитию синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [49].

Благодаря особому месторасположению носоглоточной миндалины в носоглотке, непосредственно за хоанами, рядом с носоглоточными устьями слуховых труб, позволяет им регулировать воздухообмен в среднем ухе для создания нормальных условий подвижности слуховых косточек. Следует заметить, даже небольшая гипертрофия носоглоточной миндалины может приводить к нарушению этих механизмов, что может проявляться развитием экссудативного среднего отита, острых средних отитов, длительного гноетечения, развития хронического среднего отита [25, 28, 67].

Объем поступающего в организм человека кислорода при ротовом дыхании составляет всего 78 % его нормального объема, а при постоянном дыхании через рот развивается гипервентиляция легких. В норме при дыхании через нос ребенок делает вдох и выдох каждые 6 секунд. У детей с нарушением носового дыхания вдох и выдох происходит в 2 раза чаще. Кроме того, при выключении носового дыхания количество микроорганизмов, которые проникают в нижние дыхательные пути, повышается в 10 раз по сравнению с нормальным носовым дыханием [44].

Хроническое ротовое дыхание ведёт к задержке роста верхнечелюстных пазух, что отрицательно сказывается на развитии верхней челюсти и обуславливает её сужение и формирование готической формы нёба, нарушающих фонацию, а также прикуса [54, 77, 98].

Для гипертрофии носоглоточной миндалины характерно развитие хронического воспаления в ее ткани, что проявляется частыми рецидивирующими и длительно протекающими насморками. За счет стекания патологического секрета в ротоглотку, у таких пациентов часто отмечается ночной кашель. Доказанным является и тот факт, что воспалительные явления в носоглотке могут приводить к нарушению адаптивных систем организма, в том числе и вегетативной нервной системы. Кроме этого, вегетативная нервная система активно участвует в воспалительных и репаративно-гиперпластических процессах и во многом определяет их динамику. Как правило, при этом вегетативные расстройства носят системный характер и существенно отягощают клиническое течение заболевания. Для таких пациентов является характерным сочетание ваготонии с преобладанием гиперсимпатикотонии, что не в состоянии обеспечить адекватное протекание защитных и восстановительных процессов в регулируемых тканях [51].

Невротические расстройства, нарушение памяти, признаки эмоциональной лабильности являются типичными проявлениями для детей с аденотонзиллярной патологией и нарушением носового дыхания [23].

### **1.5 Лечение гипертрофии носоглоточной миндалины и хронического аденоидита**

Единого и официально утвержденного стандарта лечения гипертрофии носоглоточной миндалины и хронического аденоидита нет.

Существующие методы лечения можно разделить на консервативные и хирургические.

В состоянии с преобладанием инфекционного и аллергического компонента показано проведение консервативного лечения, воздействующего на причинный фактор.

В настоящее время все большее значение отдается элиминационно-ирригационной терапии. Промывание полости носа приводит механическому ее очищению и к значительному разбавлению патологических факторов (бактерий, аллергенов), действующих на слизистую. В зависимости от состояния возможно применение изотонических, либо гипертонических растворов морской воды [15, 16, 35, 63].

Хроническое воспаление приводит к нарушению реологии слизи (увеличение вязкости), при этом страдает также мукоцилиарный клиренс и уменьшается эффективность очищения слизистой верхних дыхательных путей при кашле. А это приводит не только к изменению состава и продукции слизи, но и функций и структуры ресничек эпителия. Такую слизь организм не в состоянии вывести самостоятельно, что приводит к ее застою и скоплению в полостях Лор-органов.

Кроме того, сами респираторные патогены влияют на работу цилиарного аппарата, что вызывает нарушение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, нарушение мукоцилиарного клиренса, некроз и слущивание эпителиальных клеток [68]. Все это обуславливает необходимость использования мукоактивных препаратов [15, 27].

При наличии воспаления целесообразно применение антисептических и антимикробных препаратов, по показаниям не только местного применения [65], но и системного [38]. Предпочтение отдается защищенным пенициллинам, либо цефалоспорином II-III поколений, при наличии подтвержденного наличия внутриклеточной флоры используются макролиды [2, 6, 15]. С. В. Рязанцев и соавторы не раз замечали снижение потребности в оперативном лечении у пациентов с патологией носоглоточной миндалины после курса

антибактериальной терапии (в 37% случаев) [55]. Но в то же время, повторные курсы антибактериальной терапии у детей с рецидивирующими аденоидитами могут приводить к формированию резистентных штаммов условно-патогенной флоры.

Учитывая некоторые отрицательные аспекты использования системных антибактериальных препаратов, в педиатрической практике большое место отводится местным антисептическим и антибактериальным препаратам. Данные препараты имеют достаточно широкий диапазон активности в отношении основных респираторных патогенов, быстрое начало действия, высокую адгезивную способность и выраженный противовоспалительный эффект, что приводит к санации очага хронической инфекции [18, 54, 62].

Доказанным является тот факт, что при гипертрофии носоглоточной миндалины и хроническом аденоидите имеют место изменения в иммунореактивности ребенка. Поэтому по показаниям возможно применение иммуномодулирующих препаратов как местного, так и системного действия [1, 11, 62, 75].

Все большее место при этом занимают бактериальные лизаты [16]. Данные препараты включают антигенные фракции наиболее распространенных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей. Попадая на слизистую, данные препараты стимулируют как местный, так и системный иммунитет в виде активации фагоцитоза, образования sIgA, что помогает организму в элиминации возбудителя, особенно находящегося в биопленках, а также нормализации биоценоза слизистых [15].

Клинически достаточно трудно дифференцировать аллергическую природу аденоидита от инфекционного. К тому же доказанным является тот факт, что при наличии персистенции вирусов группы герпеса, происходит снижение образования IL-10 (противовоспалительное действие) и повышение

выработки IL-6 (проаллергический) [30, 43, 103, 107]. И таким образом, ребенок, не имевший в анамнезе атопии, становится аллергиком.

Поэтому все большее значение при лечении хронического аденоидита отводится применению топических глюкокортикостероидов. Так как они оказывают не только противоаллергическое действие, но и на уровне ядра клетки снижают образование провосполительных цитокинов, кроме этого имеют низкую системную биодоступность [27, 57, 74, 114, 136]. Под действием препаратов данной фармакологической группы происходит уменьшение процессов экссудации и продукции лимфокинов, торможение миграции макрофагов, что сопровождается отчетливым уменьшением отечно-инфильтративных изменений ткани носоглоточной миндалины [43, 57].

В европейских странах, да и в России так же не меньшее значение в настоящее время отводится препаратам ингибиторов лейкотриеновых рецепторов [12, 20, 87, 94, 113]. Биологические свойства лейкотриеновых рецепторов состоят в том, что они привлекают и активируют клетки, участвующие в воспалении (нейтрофилы и эозинофилы). Исследования показывают, что монтелукаст приводит к снижению количества воспалительных клеток, под их влиянием происходит уменьшение концентрации медиаторов воспаления, обеспечивается защита от различных провоцирующих стимулов [37, 64] .

Достаточной популярностью в лечении этой патологии пользуются гомеопатические препараты. Главным принципом гомеопатии принято считать – «подобное лечится подобным». Ввиду большого разведения действующего вещества многие авторы отмечают отсутствие осложнений и, при этом, достаточно высокий эффект от лечения данными препаратами. Хотя в мета-анализе, представленном в The Cochrane Library, проведенном на основании 326 рандомизированных плацебо контролируемых слепых исследований, показано



отсутствие различий в лечении аденоидитов с помощью гомеопатических препаратов и плацебо [55].

Использование физиотерапевтических методов является неплохим подспорьем в комплексном лечении гипертрофии носоглоточной миндалины и хронического аденоидита. Для этих целей может использоваться физиотерапевтический лазер, низкочастотный ультразвук и создаваемый им кавитированный раствор [81].

Низкоинтенсивный терапевтический лазер приводит к уменьшению воспалительной реакции, стимуляции общего и местного иммунитета и, как следствие, имеет антибактериальное действие.

Низкочастотный ультразвук многократно усиливает бактерицидные свойства местных антисептиков за счет эффекта кавитации, кроме этого обладает противовоспалительным и анальгезирующим действием. За счет кавитационной струи происходит отмывание ткани от биопленок и патологического отделяемого, микромассаж окружающих тканей и повышение микроциркуляции, что в конечном итоге приводит к санации очага инфекции и повышению местного иммунитета [49, 51].

При неэффективности консервативного лечения, истинной гипертрофии ткани носоглоточной миндалины, наличии осложнений показано проведение оперативного лечения.

Показаниями к хирургическому вмешательству являются [31, 71, 82]:

- неэффективность консервативного лечения;
- синдром обструктивного апноэ сна;
- тубарная дисфункция, рецидивирующие острые средние отиты с развитием стойкой кондуктивной тугоухости, не поддающиеся консервативному лечению;

- сопутствующие заболевания нервной системы (энурез, энкопрез, эпилептические припадки, сопровождающиеся на ЭЭГ нарушением биоэлектрической активности головного мозга разной степени выраженности и эпилептиформными феноменами);
- частые рецидивы хронического аденоидита с преобладанием гнойных форм, осложняющихся воспалительными процессами в полости носа и околоносовых пазухах или в нижележащих отделах дыхательной системы;
- частые рецидивы респираторных проявлений аллергии (аллергического ринита или бронхиальной астмы), частота которых не уменьшается на фоне проведения терапии;
- изменением прикуса.

На современном этапе развития имеется достаточно много методик оперативного лечения, начиная от классической аденотомии до видеоэндоскопической с помощью хирургического лазера, микрошейверной техники, радиоволны, коблации и др. [22, 34, 58].

По объему операция представляет собой иссечение гипертрофированной ткани носоглоточной миндалины, так как она не имеет капсулы, то абсолютно полное удаление лимфоидной ткани невозможно.

Так же выделяют парциальную аденотомию, при которой производится удаление определенных участков ткани миндалины, например, прикрывающий устья слуховых труб [34, 60].

Говоря о стандартной аденотомии под местным обезболиванием, нужно отметить, что на сегодняшний день данная методика малоприменима в виду неполного удаления аденоидной ткани, большого риска осложнений, а так же, что немаловажно, а возможно и наиболее важно – развития психологического

стресса ребенка [26, 59]. Поэтому предпочтительнее проводить оперативное вмешательство под управляемым эндотрахеальным наркозом.

Для лучшей визуализации хода операции в настоящее время используется эндоскопическое оборудование и специальные инструменты и аргоновую плазму, что позволяет значительно повысить качество производимых манипуляций. Выполнение аденотомии под контролем эндоскопа позволяет полностью визуализировать операционное поле, тщательно удалить из носоглотки ткань носоглоточной миндалины, не нанося лишней операционной травмы окружающим тканям, выявить и одномоментно откорректировать сопутствующую патологию окружающих структур (трубные валики, задние концы носовых раковин, боковые валики глотки и т.д.) [34].

Удаление ткани носоглоточной миндалины возможно несколькими способами, начиная от аденотома Бекмана и шейвера, заканчивая хирургическим лазером [34].

### **1.6 Свободнорадикальное окисление**

Хроническому течению воспалительного процесса, кроме патогенных микроорганизмов, также способствует нарушение сложной цепи иммунокомпетентной системы.

В последнее время широко обсуждается вопрос о роли дисбаланса про- и антиоксидантной систем, а также влияния активных форм кислорода на развитие и прогрессирование хронического воспалительного процесса. Между тем, эти данные позволили бы приблизиться к решению проблемы объективизации показаний к оперативному лечению и эффективной терапии при гипертрофии носоглоточной миндалины и хронического аденоидита.

Антиоксидантная система человека - это механизм, блокирующий образование высоко активных свободных радикалов (АФК – активные формы кислорода).

Сами по себе свободные радикалы и перекиси крайне токсичны. Они окисляют фосфолипиды и белки клеточных мембран, нарушая их целостность, инактивируют клеточные и мембранные ферменты.

Про- и антиоксидантная системы находятся в состоянии динамического равновесия, что поддерживается определенной организацией плазмменных и клеточных липидов, мобильной системой обмена мембранных фосфолипидов и холестерина, определяющих исходный уровень жесткости и окисляемости клеточных мембран [23].

При стимуляции иммунитета происходит усиление перекисного окисления липидов, что происходит под воздействием хемокинов, в том числе IL-8 и IL-16, выделяемых макрофагами, моноцитами, стимулированными Т-лимфоцитами, нейтрофилами и другими клетками. При этом АФК обладают выраженной бактерицидной активностью, уничтожая фагоцитированные структуры [14].

Практически любая патология респираторного тракта сопровождается развитием оксидативного стресса. Данное состояние формируется не столько под действием воспаления, сколько при развитии гипоксии.

Респираторный тракт располагается первым на пути экзогенных оксидантов – атмосферного кислорода и загрязнителями воздуха (озоном, оксидами азота, серы и углерода, компонентами выхлопных газов, табачного дыма и т.д.), кроме того, обладает наибольшей площадью контакта с ними.

Поэтому, по сравнению с другими системами органы дыхания наиболее уязвимы для повреждений, вызываемых окислительным стрессом, что связано с их анатомо-физиологическими особенностями.

При патологических состояниях одним из основных проявлений оксидативного стресса (ОС) становится лавинообразное нарастание генерации АФК при недостаточности антиоксидантной защиты, что приводит к развитию

различных повреждений. Окислительная модификация белков придает им антигенные свойства, а перекисное окисление липидов (ПОЛ) усиливает выработку хемоаттрактантов с миграцией фагоцитов к зоне их образования. Активация фагоцитов обладает свойством самопроизвольно усиливаться, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг.

При воздействии АФК происходит формирование дисульфидных связей и полимеризация биомолекул, что приводит к гиперсекреции и повышению вязкости отделяемого. Дальнейшая экспозиция АФК способствует запуску ПОЛ с экссудацией и воспалением в дыхательных путях.

При развитии гипоксии происходит локальная активация свободно-радикального окисления (СРО) в зоне ишемии и накопление продуктов деградации свободных радикалов стимулирует свертываемость крови, увеличивает ее вязкость, усиливает агрегацию и адгезию форменных элементов крови.

Доказанным является тот факт, что продукты ПОЛ могут служить маркерами, которые позволяют судить о развитии, выраженности и регрессии воспалительной реакции при возникновении патологических процессов [41, 52].

В настоящее время существует множество методов оценки активности антиоксидантной системы.

Исследование отдельного компонента системы, обладающего свойствами антиоксиданта, может быть менее информативным по сравнению с определением общей антиоксидантной активности.

Учитывая тот факт, что выше изложенные показания для оперативного лечения гипертрофии ткани носоглоточной миндалины являются достаточно субъективными, нами проведен поиск определения более объективных показателей развития декомпенсации патологического процесса.

Нами были выбраны показатели уровня активности антиоксидантной системы, как одной из адаптивных систем организма.

Учитывая тот факт, что определение отдельных компонентов АОС, являющихся антиоксидантами, может быть менее информативным по сравнению с определением общей антиоксидантной активностью, мы выбрали определение показателей общей антиоксидантной активности кожи, сыворотки крови и удаленной ткани носоглоточной миндалины.

### **1.7 Резюме к ГЛАВЕ 1**

Носоглоточная миндалина является не только центром иммунорегуляции для слизистых оболочек верхних дыхательных путей, но и первым барьером на пути неблагоприятных факторов окружающей среды.

Единого стандарта лечения данной патологии нет в виду большого количества вероятных причин развития. Все большее значение отводится к органосохраняющим консервативным методикам лечения, но, все же, аденотомия остается самым частым оперативным вмешательством в детской оториноларингологии.

Одним из проявлений хронического воспаления и гипоксии является развитие окислительного стресса. Определение состояния активности антиоксидантной системы является перспективным объективным методом оценки состояния пациента, которое может также использоваться в уточнении определения тактики ведения пациента с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом.

## **ГЛАВА 2.**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

#### **2.1 Материалы исследования**

#### **2.2 Общая характеристика исследованных пациентов**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Набор клинического материала осуществлялся на базе кафедры оториноларингологии – в специализированном оториноларингологическом отделении МАУ ДГКБ №9 г. Екатеринбурга и детского поликлинического отделения ООО МО «Новая больница» путем безвыборочного, сплошного метода (ретро- и проспективное исследование).

У всех родителей обследованных детей было получено информированное согласие на участие в исследовании и использование полученных данных в научных целях.

Все исследования были проведены в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» [78] и поправок Приказа Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266 «Правила клинической практики в Российской Федерации» [45].

Гендерный состав пациентов: в исследование включались пациенты обоих полов.

Возраст пациентов: от 1 года 6 месяцев до начала подросткового периода (14 лет).

Критериями исключения из исследования:

1. Отказ родителей (опекунов) пациентов от участия в исследовании.
2. Наличие любого острого или обострения хронического заболевания.
3. Предшествующие операции на носоглоточной или небных миндалинах.

Нами было сформировано 3 группы пациентов (Табл. 1):

Таблица 1.

Возрастной и половой состав исследуемых групп пациентов.

Группа	Количество			Средний возраст, лет
	мальчиков	девочек	всего	
Группа 1	28	22	50	5,9
Группа 2	26	23	49	5,9
Группа 3	24	25	49	6,06

В первую группу исследования вошли пациенты, наблюдавшиеся и проходившие обследование в амбулаторных условиях с впервые установленным диагнозом гипертрофии носоглоточной миндалины.

На момент первичного осмотра пациенты не имели любых острых заболеваний или обострения хронических заболеваний, либо были в состоянии компенсации по основному хроническому заболеванию.

Во вторую группу исследования были включены пациенты, поступившие для оперативного лечения в оториноларингологическое отделение детского стационара с диагнозом гипертрофия носоглоточной миндалины, ранее получавшие консервативное лечение в полном объеме без выраженного



клинического эффекта, а также имеющие другие показания к оперативному лечению.

Третья группа состояла из условно-здоровых пациентов. Эта группа являлась группой сравнения.

В данную группу пациентов входили пациенты, набранные на амбулаторном оториноларингологическом приеме детского поликлинического отделения ООО МО «Новая больница» г. Екатеринбурга, а также пациенты, поступившие для планового оперативного вмешательства в отделения плановой хирургии и отделения уроандрологии МАУ ДГКБ №9 г. Екатеринбурга.

При обследовании ни родители (законные представители), ни сами дети не предъявляли активных жалоб со стороны ЛОР-органов. При проведении осмотра ЛОР-органов не было обнаружено каких-либо заболеваний ЛОР-органов

На момент первичного осмотра пациенты не имели любых острых заболеваний или обострения хронических заболеваний, либо были в состоянии компенсации по основному хроническому заболеванию.

### **2.3 Методы исследования**

В данной работе были использованы следующие методы исследования: сбор анамнеза и жалоб, оториноларингологическое, инструментальное обследование, взятие мазков из зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, исследование на наличие и персистенцию лимфотропных вирусов в объеме полимеразной цепной реакции венозной крови на вирус Эпштейн-Барр, вирус герпеса 6 типа и цитомегаловирус, определение показателей активности антиоксидантной системы организма (Таблица 2).

Таблица 2.

## Методы исследования пациентов.

№	Метод исследования	1 группа	2 группа	3 группа
1.	Сбор анамнеза и жалоб	50	49	49
2.	Оториноларингологический осмотр	50	49	49
3.	Осмотр с помощью жесткой оптики	0	49	25
4.	Осмотр с помощью гибкого эндоскопа	50	0	24
5.	Тимпанометрия	50	49	49
6.	Риноманометрия	15	20	17
7.	Рентгенологическое исследование: ОНП и боковая рентгенограмма черепа	28	34	0
8.	КТ ОНП	5	0	0
9.	Микробиологическое исследование	50	0	0
10.	ПЦР крови на ВЭБ	48	20	12
11.	ПЦР крови на ВГ 6 типа	48	20	12
12.	ПЦР крови на ЦМВ	48	20	12
13.	Исследование антиоксидантной активности кожи	50	49	49
14.	Исследование антиоксидантной активности сыворотки крови	50	49	40
15.	Исследование антиоксидантной активности ткани удаленной носоглоточной миндалины	0	49	0

**2.3.1 Анамнестический метод исследования**

С целью сбора анамнестических данных анализировалась первичная медицинская документация (форма 112/у – «История развития ребенка»).

Для уточнения данных генеалогического, биологического и социального анамнеза использовался анкетный метод.

### **2.3.2 Клинический метод исследования**

Проводился стандартный осмотр ЛОР-органов пациента на автоматизированном рабочем месте врача оториноларинголога с применением видеоэндоскопического оборудования (гибких и жестких эндоскопов) (рис. 1).



Рисунок 1. Автоматизированное рабочее место врача оториноларинголога

Оценивалось состояние носового дыхания ребенка, характер слизистой полости носа, наличие отделяемого и его расположение, состояние носовых раковин и носовых ходов, состояние перегородки носа. При осмотре носоглотки оценивался размер носоглоточной миндалины по отношению к

сошнику, характер слизистой, покрывающей ее, наличие налетов и казеозного отделяемого, состояние глоточного устья слуховой трубы (свободно или прикрыто тканью миндалины), наличие отделяемого в носоглотке. Осмотр гортаноглотки включал в себя оценку состояния слизистой, язычной миндалины, надгортанника, карманов и хрящей гортани, состояние голосовых связок (их цвет, подвижность, ширину голосовой щели), подголосового пространства.

Проведена оценка состояния слуховой трубы с помощью отоскопии и тимпанометрии на аудиометре – тимпанометре Interacoustics AA222.



Рисунок 2. Аудиометр – тимпанометр Interacoustics AA222.

Для оценки состояния носового дыхания проводилась передняя риноманометрия на аппарате Rhino 4000 Notho, родителям было предложено заполнить визуально-аналоговую шкалу нарушения носового дыхания ребенка.

По показаниям проводились лучевые методы исследования ОНП и носоглотки (КТ, МРТ, рентгенографическое исследование).

### **2.3.3 Дополнительные методы диагностики**

Для дифференциальной оценки характера патологического процесса у пациентов на амбулаторном этапе проводилось взятие мазков из зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, исследование на наличие и персистенцию лимфотропных вирусов в объеме полимеразной цепной реакции венозной крови на вирус Эпштейн-Барр, вирус герпеса 6 типа и цитомегаловирус.

По показаниям пациент направлялся к смежным специалистам: инфекционист, аллерголог-иммунолог, гастроэнтеролог, невролог.

### **2.3.4 Определение антиоксидантной активности кожи**

Для определения антиоксидантной активности кожи использовался «Способ неинвазивного потенциометрического определения оксидант/антиоксидантной активности биологических тканей» (патент RU 2 433 405 C1, 10.11.2011) с помощью анализатора потенциометрического «АНТИОКСИДАНТ», г. Екатеринбург (Свидетельство об утверждении типа средств измерений RU.C.31.005.A № 53595) (рис. 3).

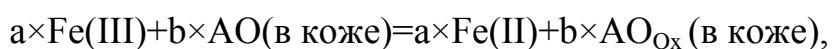
Весь процесс исследования занимает 10 минут. Способ прост в исполнении, не требует сложного оборудования или дорогостоящих расходных материалов, при этом высоко информативен.

Для определения антиоксидантной активности кожи пациента выбран участок кожи на внутренней поверхности предплечья, с помощью влажной салфетки поверхность кожи очищается от грязи и отделяемого сальных и потовых желез.

Электропроводный гель с введенной в него медиаторной системой в виде пары соединений химического элемента в разных степенях окисления

$K_3[Fe(CN)_6]$  /  $K_4[Fe(CN)_6]$  наносится на поверхность кожи пациента, на которой размещают также рабочий электрод, который контактирует с гелем, содержащим медиаторную систему. В контакт с гелем вводят электрод сравнения и измеряют изменение потенциала системы с использованием цифрового анализатора.

При этом взаимодействие с антиоксидантами кожи описывается следующей формулой:



где  $AO$  - антиоксиданты в коже,  $AO_{Ox}$  - продукты окисления антиоксиданта в коже;

$a$ ,  $b$  - стехиометрические коэффициенты реакции.

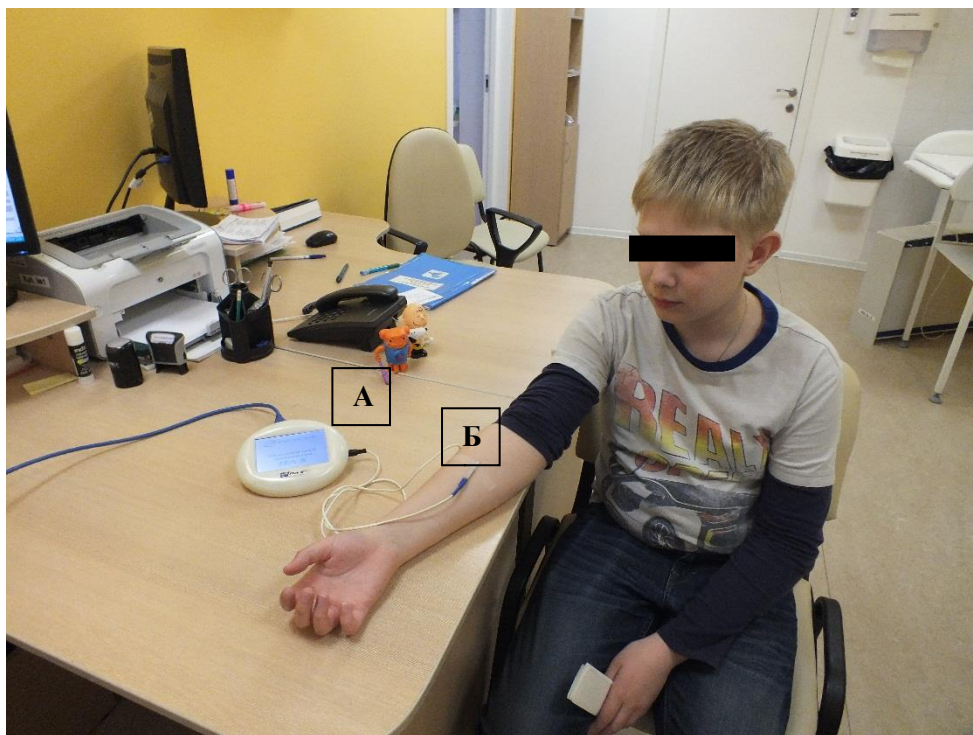


Рисунок 3. Проведение исследования антиоксидантной активности кожи у пациента. А-аппарат для исследования. Б-рабочий электрод.



Способ реализуют с помощью устройства, которое включает рабочий электрод в виде пластины 1, установленной со стороны открытой части емкости 3 и частично перекрывающей ее, электрод сравнения 2 и соединенный с ними прибор для измерения потенциалов 7. На нижнюю часть емкости 3 нанесен клеящий слой 4, а сама емкость заполнена электропроводящим гелем 5. Рабочий электрод 1, электрод сравнения 2 и гель 5 контактируют с исследуемым объектом 6.

Пластина рабочего электрода 1 (рис.4) выполнена в виде керамической подложки 8 с контактной зоной платиносодержащего слоя 9 и отделенной от последней изолятором 10 рабочей зоной платиносодержащего слоя 11.

Устройство работает следующим образом.

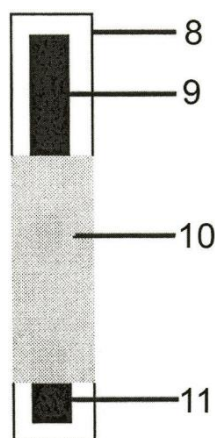


Рисунок 4. Рабочий электрод.

Рабочий электрод 1 крепится на поверхности кожи (рис.5), с помощью клейкого слоя 4. В качестве электрода сравнения 2 используется хлоридсеребряный электрод, вмонтированный в верхнюю часть емкости 3.

Электропроводный гель 5 с введенной в него медиаторной системой заполняет емкость 3 и наносится на поверхность кожи 6. Необходимым условием является нахождение хлоридсеребряного электрода и рабочей зоны платинового электрода в контакте с проводящим гелем.

Окислительное действие кислорода воздуха на медиаторную систему исключается за счет ее изоляции от внешних воздействий клейким слоем 4 и гелем 5.

Установившийся в системе электрический потенциал измеряют с помощью прибора 7.

В качестве рабочего электрода используется толсто пленочный платиновый электрод, изготовленный методом трафаретной печати, или любой плоский электрод, потенциал которого определяется составом медиаторной системы.

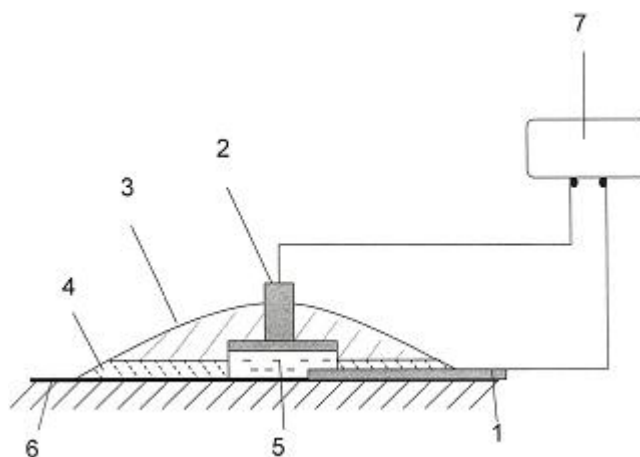


Рисунок 5. Схема определения антиоксидантной активности кожи.

### **2.3.5 Определение антиоксидантной активности сыворотки крови**

Для определения антиоксидантной активности сыворотки крови проводился забор венозной крови из кубитальной вены пациента в вакуумную пробирку BD Vacutanier® SST™ II Advance, сразу после взятия крови пробирку аккуратно переворачивали 8-10 раз для обеспечения полного перемешивания крови и реагента пробирки. После этого содержимое пробирок центрифугировали в течение 15 минут при 3000 об/мин для того, чтобы



форменные элементы крови осели под слой геля для получения сыворотки крови для исследования.

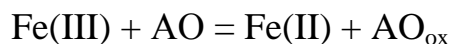
Полученные пробирки замораживались и при накоплении некоторого количества материала проводилось исследование антиоксидантной активности сыворотки крови сразу нескольких образцов.

Для измерения использовали многофункциональный потенциометрический анализатор МПА-1 со встроенной функцией «Антиоксидантный тестер» (НПВП "ИВА", Екатеринбург, Россия) (рис. 6). Индикаторным служил планарный screen-printed платиновый электрод, (НПВП "ИВА", Екатеринбург, Россия), в качестве электрода сравнения применяли насыщенный хлорсеребряный электрод. Измерительную ячейку заполняли фосфатным буферным раствором (рН 7.2), содержащим медиаторную систему  $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$ .



Рисунок 6. Потенциометрический анализатор МПА-1 со встроенной функцией «Антиоксидантный тестер».

Источником информации об антиоксидантной активности служил сдвиг потенциала электрода в медиаторной системе  $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$ , наблюдавшийся при введении антиоксидантов (пробы) в раствор. Этот сдвиг является следствием изменения соотношения окисленной и восстановленной форм компонентов медиаторной системы в результате реакции:



где AO – антиоксидант,  $AO_{ox}$  – продукт окисления антиоксиданта.

АОА выражали в миллимоль-экв/л (мМ-экв). Для расчётов использовали приведённое в уравнение (1):

$$AOA = \frac{C_{ox} - C_{red}}{n \cdot \alpha} \quad (1)$$

$$\alpha = 10^{(E - E_1)/b} \cdot C_{red}/C_{ox};$$

$$b = 2.3RT/nF$$

где E,  $E_1$  – измеряемый потенциал в системе до и после введения анализируемого образца, мВ;

$C_{ox}$  – концентрация окисленной формы медиаторной системы в ячейке, М;

$C_{red}$  – концентрация восстановленной формы медиаторной системы в ячейке, М;

АОА – антиоксидантная активность, мМ-экв.

### 2.3.6 Определение антиоксидантной активности удаленной ткани носоглоточной миндалины

Ткань носоглоточной миндалины была получена у пациентов во время аденотомии.

Для исследования бралась ткань носоглоточной миндалины в объеме 1 мл. Образцы замораживались с помощью жидкого азота сразу после получения.

Для выбора метода гомогенизации ткани проводилось 2 исследования:

1. Гомогенизация ткани с помощью гомогенизатора Medimashine (США) в течение 2 минут с 1 мл дистиллированной воды, после чего все содержимое картриджа собирали в контейнер.

2. Замораживание образца ткани жидким азотом ( $N_2$ ), после чего производилось размельчение в ступке. После оттаивания содержимого в образец добавлялся 1 мл дистиллированной воды. Все содержимое ступки собиралось для исследования в контейнер.

Так как проба была измельчена для определения антиоксидантной активности ткани носоглоточной миндалины, то центрифугирование образцов было нецелесообразно и для проведения исследования бралась проба в виде всего материала в таком же объеме, что и для определения антиоксидантной активности сыворотки крови.

Для измерения антиоксидантной активности ткани носоглоточной миндалины использовался тот же аппарат, что и для определения антиоксидантной активности сыворотки крови.

Источником информации об АОА так же служил сдвиг потенциала электрода в медиаторной системе  $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$ , наблюдавшийся при введении пробы в раствор. Этот сдвиг является следствием изменения соотношения окисленной и восстановленной форм компонентов медиаторной системы.

Расчеты проводились по такому же принципу, что и при определении антиоксидантной активности сыворотки крови, а также учитывалось, что в пробу добавлялся 1 мл дистиллированной воды, т.е. проводилось разведение в 2 раза.

Таблица 3.

Результаты подбора методики для гомогенизации ткани носоглоточной  
миндалины

Проба	Повтор эксперимента	АОА сыворотки (Гомогенизатор Medimashine), мМ-экв	Повтор эксперимента	АОА сыворотки (Гомогенизации в ступке) , мМ-экв
1	1	0,944	1	0,931
	2	0,941	2	0,930
	3	0,940	3	0,927
2	1	1,369	1	1,398
	2	1,366	2	1,395
	3	1,365	3	1,391
3	1	1,256	1	1,261
	2	1,256	2	1,260
	3	1,252	3	1,255

Для выбора оптимальной методики исследование было проведено на 3 образцах с повтором эксперимента в количестве 3 раз (табл. 3). Статистический анализ был выполнен с использованием коэффициентов Стьюдента при  $p < 0.05$ .

В силу того, что данные не имели статистической разницы ( $p < 0.05$ ) и для проведения гомогенизации с помощью гомогенизатора Medimashine (США) необходима покупка дорогостоящих расходных материалов.

Нами была выбрана методика гомогенизации ткани с помощью растирания в ступке после глубокого замораживания ткани жидким азотом.

#### 2.4 Статистическая обработка полученных данных

Все полученные в результате исследования данные заносились и хранились в пользовательской базе данных, размещенной на рабочем листе программы MS Excel 2010.

Статистическая обработка результатов клинических и инструментальных исследований производилась с использованием пакета прикладных программ SPSS for Windows, версия 16.

Для проведения анализа было проведено логарифмическое преобразование данных.

Полученные показатели были обработаны методом математической статистики с расчётом среднего значения, стандартного отклонения, границ 95% доверительного интервала. Проверка на нормальность проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, теста Манна-Уитни, теста Краскела-Уоллиса. Исследование проводилось с помощью параметрических и непараметрических методов статистики.

При проведении корреляционного анализа использовались коэффициент Пирсона, регрессионный анализ, а также коэффициент ранговой корреляции Кенделла.

Для визуализации исходных данных были использованы модуль построения диаграмм системы Microsoft Office 2010 и графические возможности пакета прикладных программ SPSS for Windows, версия 16.

В качестве критерия достоверности полученных данных мы использовали общепринятый в медицине показатель  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3**

## **КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ**

Под нашим наблюдением находились 148 пациентов, 49 из которых были условно здоровыми детьми, 50 пациентов, получавшими консервативное лечение на амбулаторном этапе и 49 пациентов, поступивших на оперативное лечение в оториноларингологическое отделение.

### **3.1. Клиническая характеристика группы условно здоровых пациентов**

Средний возраст пациентов данной группы соответствовал 6,06 лет. Половой состав данной группы выглядел следующим образом – мальчики (n=24); девочки (n=25) = 1 : 1,04.

При оценке анамнестических данных, клинических проявлений и результатов объективного обследования нарушения носового дыхания не отмечалось (средний балл по ВАШ нарушения носового дыхания 1,9, значения данных передней активной риноманометрии соответствовали возрастным нормам [52]).

При проведении оториноларингологического осмотра у 100% пациентов данной группы носовое дыхание свободное, жалоб на длительные, либо частые насморки, храп и сопение во сне, гнусавый оттенок голоса, эпизодов синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), снижение слуха не отмечалось.

При осмотре слизистая полости носа была розовая в 49% (n=24) случаев, бледно-розовая – в 37% (n=18), розовая с синюшным оттенком – в 14% (n=7), в

4% (n=2) случаев отмечалось значимое искривление перегородки носа, наличие слизистого отделяемого в полости носа и на ткани носоглоточной миндалины не было не у одного пациента, в 82% (n=40) случаях имели носоглоточную миндалину I степени, а у 18% (n=9) - в своде носоглотки.

Отоскопическая картина у всех пациентов данной группы соответствовала норме (барабанная перепонка перламутрово-серого цвета с четкими анатомическими ориентирами). При проведении электроакустической импедансометрии у большинства пациентов отмечалась тимпанограмма типа «А» (n=41/83%), типа «В» (n=1/2%), типа «С» (n=7/14%).

В анамнезе подтвержденную персистенцию герпес вирусов имела незначительная часть пациентов данной группы (ВЭБ – n=4, ЦМВ - n=4, ВГ 6 типа - n=5).

### **3.2. Клиническая характеристика групп пациентов с гипертрофией носоглоточной миндалины**

Из пациентов, имеющих подтвержденную гипертрофию носоглоточной миндалины, мы сформировали 2 группы:

1 группу составили пациенты с гиперплазией носоглоточной миндалины II и III степени, лечившиеся консервативно в амбулаторных условиях;

Во 2 группу входили лица с гипертрофией носоглоточной миндалины II и III степени, поступившие на оперативное лечение в плановом порядке в специализированное стационарное отделение.

Показаниями для оперативного лечения являлись:

1. Подтвержденная гипертрофия носоглоточной миндалины II и III степени с явными клиническими проявлениями.
2. Неэффективность консервативного лечения.
3. Стойкая дисфункция слуховой трубы с рецидивами экссудативных и средних отитов.

#### 4. Сопение, храп и синдром обструктивного апноэ сна.

Средний возраст пациентов из I группы составил 5,9 лет, соотношение по половому признаку в данной группе мальчики (n=28/56%); девочки (n=22/44%) = 1,27 : 1. Во II группе средний возраст – 5,9 лет, распределение по полу – мальчики (n=26/53%); девочки (n=23/47%) = 1,13 : 1 (рис. 7).

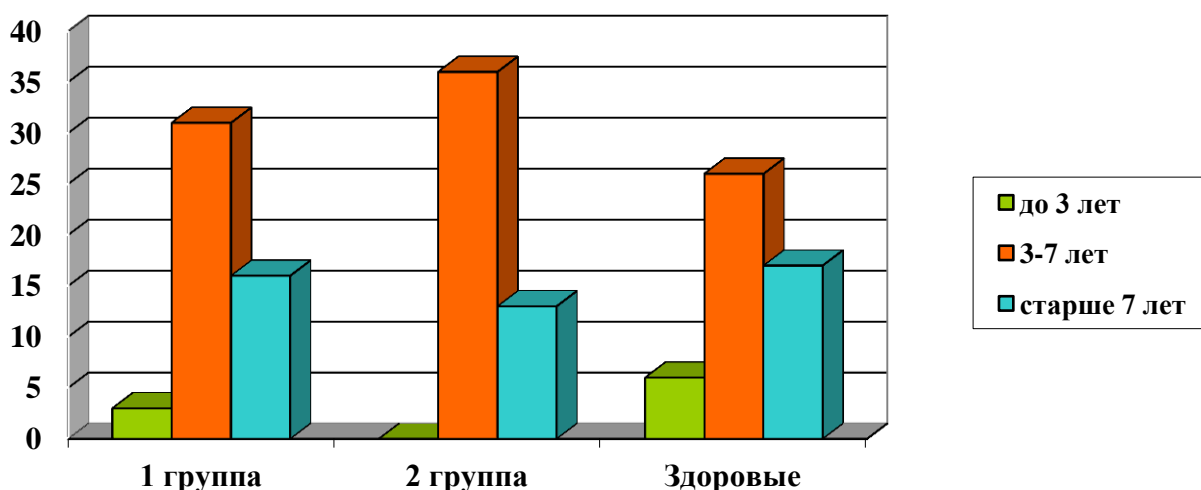


Рисунок 7. Распределение пациентов по возрасту.

Основную массу пациентов во всех клинических группах составляли дети дошкольного возраста (Табл. 4, Рис.8), что соответствует литературным данным.

Средняя длительность болезненного состояния в I группе к моменту обращения на прием составила 13, 7 месяцев, во II группе – около 29 месяцев.



Таблица 4.

## Возрастной и половой состав исследуемых групп

		I группа n=50	II группа n=49	Условно здоровые n=49
Средний возраст, лет		5,9	5,9	6,06
Половой состав	мальчики	28	26	24
	девочки	22	23	25
Длительность жалоб, мес.		13,7	29	

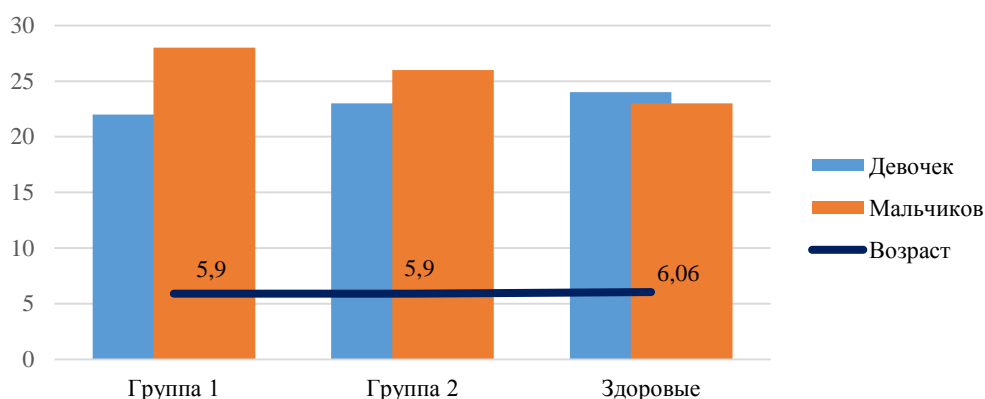


Рисунок. 8. Возрастной и половой состав исследуемых групп пациентов.

При первичном обращении все пациенты имели удовлетворительное состояние и нормальную температуру тела, т.к. одним из критериев включения в исследование были период ремиссии хронического аденоидита, либо любого другого заболевания, а также отсутствие любого острого заболевания.

После комплексного обследования все клинические проявления мы объединили в несколько групп симптомов:

- Нарушение носового дыхания при увеличении объема носоглоточной миндалины.
- Признаки хронического воспаления в носоглоточной миндалине.
- Проявления, связанные с нарушением функции слуховой трубы.

- Другие фоновые симптомы.
- Состояние показателей антиоксидантного статуса.

### 3.2.1 Нарушение носового дыхания при увеличении объема носоглоточной миндалины

Увеличение объема носоглоточной миндалины приводило к нарушению носового дыхания, которое проявлялось следующими симптомами:

- ✓ Затруднение носового дыхания.
- ✓ Сопение и храп в горизонтальном положении.
- ✓ Остановки дыхания во сне и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).
- ✓ Нарушение функции слуховой трубы.
- ✓ Кашель, преимущественно в горизонтальном положении.
- ✓ Симптомы, связанные с развитием гипоксии.

На затруднение носового дыхания и сопение жаловались 48 пациентов из первой группы и 48 пациентов из второй группы, и 2 наблюдаемых из третьей группы, причем значение по ВАШ затруднения носового дыхания в первой группе составляло 7-8 баллов, столько же во второй во второй группе, у лиц из группы сравнения – 1-3 балла (Табл. 5, Рис. 9).

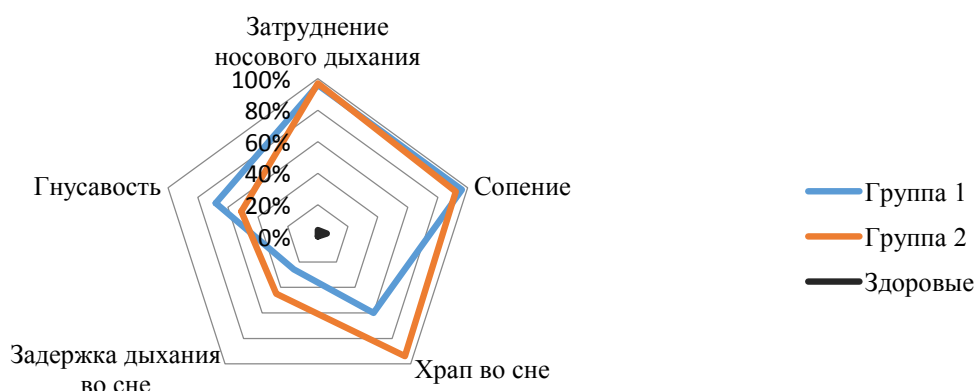


Рисунок 9. Жалобы, связанные с нарушением носового дыхания.

Таблица 5.

## Жалобы, связанные с нарушением носового дыхания

		I группа n=50	II группа n=49	III- группа n=49
Жалобы на нарушение носового дыхания	Затруднение носового дыхания, чел / %	48 / 96%	48 / 97%	2 / 4%
	Среднее значение ВАШ (1-норма, 10 – отсутствует)	7,14±1,35	7,24±1,04	1,9±0,8
Сопение, чел / %		48 / 96%	45 / 92%	3 / 6%
Храп во сне, чел / %		30 / 60%	46 / 94%	0
Задержка дыхания во сне, чел / %		13 / 26%	22 / 45%	0
Гнусавость, чел / %		34 / 68%	25 / 51%	0
Достоверные различия по сравнению с нормой - $p < 0,05$				

Как видно из представленной таблицы 4, практически все пациенты 1 и 2 групп имели жалобы на затруднение носового дыхания, сопение и храп во сне, при оценке результатов ВАШ отмечалось значительное затруднение носового дыхания, причем различия между группами пациентов были незначительными. При этом, на храп во сне жаловались только 60% пациентов 1-й группы, против 94% 2-й группы.

При этом затруднение носового дыхания у 35 (70%) больных из первой группы и 40 (82%) пациентов второй группы отмечалось в течение всего дня и ночи; остальные же наблюдаемые, предъявляющие жалобы на затруднение носового дыхания, отмечали данное проявление преимущественно в ночные часы. Кроме этого, 15 (30%) лиц из первой группы и 10 (20%) из второй группы отмечали попеременную заложенность носа в положении лежа.

Практически половина родителей пациентов 2-й группы предъявляла жалобы на задержку (остановку) дыхания во сне, при этом во второй группе эти жалобы встречались только в 26% случаев.

У пациентов 1-й группы в 68% случаев отмечался гнусавый оттенок голоса, а во 2-й группе этот симптом встречался – в 51%.

Так же признаками развития гипоксии являются такие симптомы, как психоэмоциональные и когнитивные нарушения, нарушения сна, энурез.

В нашем исследовании 5 (10%) пациентов из первой группы и 7 (14%) – из второй группы отмечали нарушение сна в виде беспокойного сна, частых пробуждений. 2 (4%) и 3 (6%) пациентов, соответственно, наблюдались неврологом с синдромом дефицита внимания и гиперреактивности. Один ребенок (2%) из второй группы имел симптомы ночного энуреза в течение 1 года.

Немаловажную роль в нормальной физиологии функционирования верхних дыхательных путей играет наличие или отсутствие гиперреактивности слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Соответственно, сенсibilизация, которая нередко встречается у пациентов всех возрастных групп, в том числе и детей, может привести к нарушению носового дыхания.

Поэтому, в настоящее время, большое значение в развитии хронического аденоидита и гипертрофии носоглоточной миндалины уделяется фоновым заболеваниям (в т.ч. гистамин индуцированным процессам и в частности - аллергии), что согласуется и с данными литературных источников. По данным разных авторов, у лиц с хроническим аденоидитом и гипертрофией лимфоидной ткани носоглоточной миндалины, атопию в анамнезе находят до 25% пациентов [7, 98, 133, 138]. При этом большинство авторов не принимают во внимание главенствующей роли аллергии в развитии данного состояния.

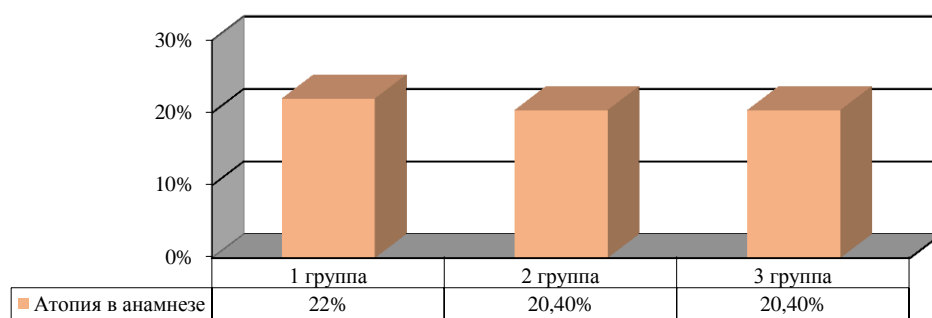


Рисунок 10. Частота встречаемости атопии у обследованных пациентов.

Частота доказанной атопии в анамнезе среди наших пациентов соответствовала тем же данным, что описывается в литературных источниках [3]. Соответственно, у наблюдаемых 1 и 2 групп повышенные показатели общего и специфических IgE в анамнезе отмечались у 11 (22%) и 10 (20,4%) пациентов, у условно здоровых пациентов в 10 (20,4%) случаев (Рис.10). По данным показателям исследуемые группы не отличались.

При этом, сезонный аллергический ринит был выявлен у 3 (6%) пациентов первой группы, 4 (8%) – второй группы и 3 (6%) – третьей группы. Аллергический ринит, вызванный бытовыми аллергенами, отмечался у 4 (8%), 5 (10%) и 2 (4%) пациентов, соответственно.

### 3.2.2 Признаки хронического воспаления в носоглоточной миндалине

Хроническое воспаление в ткани носоглоточной миндалины диагностируется на основании жалоб, клинических проявлений, данных объективного осмотра и гистологического исследования удаленной ткани глоточной миндалины.

Чаще всего для этого состояния характерны жалобы на слизистые выделения из носа, больше по утрам, и ночной кашель.

При объективном осмотре выявляется увеличение объема лимфоидной ткани носоглоточной миндалины до II и III степени, ее отечность и наличие

густого слизистого отделяемого, покрывающего аденоидные вегетации, казеозных пробок в криптах и др.

Жалобы на периодические слизистые выделения, больше к утру, из полости носа пациенты обеих групп (1 гр.– 2 гр.) предъявляли практически в одинаковой частоте (32 (64%) и 32 (65%), соответственно).

Ночной кашель был характерен для пациентов 1-й группы в 58 % случаев (n=29), для пациентов 2-й группы этот показатель был несколько ниже и составлял – 45% (n=22).

При выполнении видеоэндоскопического исследования носоглотки определялось увеличение размеров носоглоточной миндалины у всех пациентов. При этом для 1-й группы пациентов распределение степеней гипертрофии было более равномерное (II степень – 58%(n=29), II-III степень – 42%(n=21)), для 2-й же группы более характерным была гипертрофия II степени (88% (n=43)), против II-III степени (12%(n=6)) (Рис.11). Данное явление в первой группе пациентов, получавших консервативное лечение, по сравнению со второй группой пациентов, поступивших для оперативного лечения в специализированный стационар, связано с более выраженными процессами экссудации в ткани миндалины.

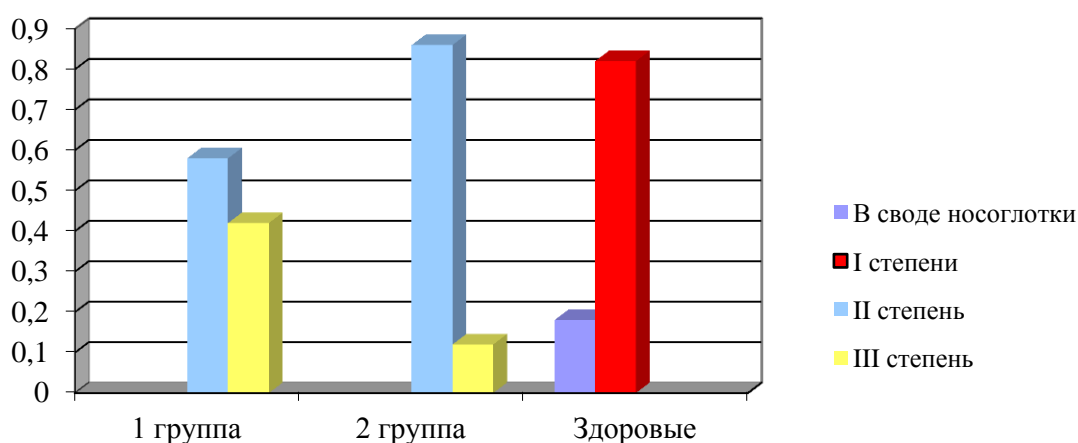
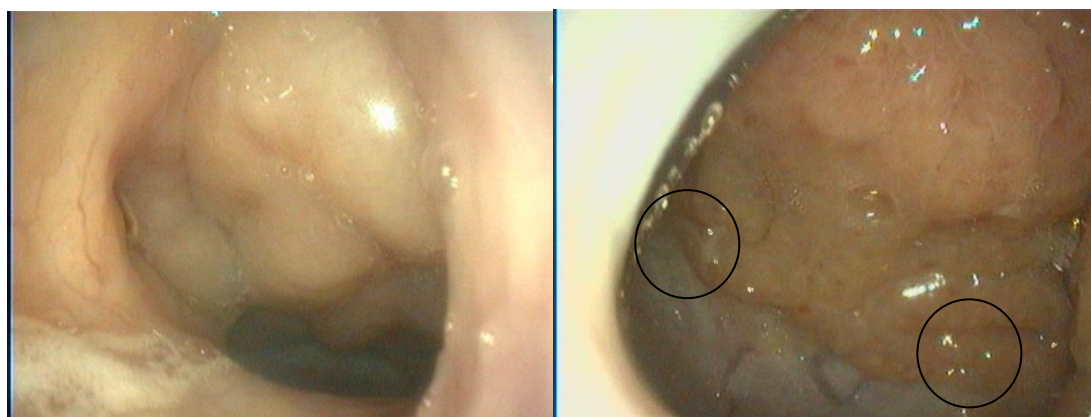


Рисунок 11. Распределение степени увеличения носоглоточной миндалины

При проведении видеоэндоскопического исследования в ткани носоглоточной миндалины были выявлены такие макроскопические признаки хронического воспаления, как казеозные массы в криптах со слизистым, или слизисто-гнойным секретом стекающим из носоглотки, сглаженность борозд, отечность и полное покрытие поверхности носоглоточной миндалины густой слизью (Рис.12).



А)

Б)

Рисунок 12. Эндофотографии носоглотки пациентов.

А-отечность ткани носоглоточной миндалины, слизистое отделяемое на поверхности. Б-казеозное содержимое крипт носоглоточной миндалины.

При морфологическом изучении удаленной ткани носоглоточной миндалины в большинстве случаев определялась фолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани и плоскоклеточная метаплазия покровного эпителия, что характерно для длительно текущего раздражения посредством воспалительного процесса и иммунологической стимуляцией.

### **3.2.3 Симптомы, связанные с нарушением функции слуховой трубы**

Связь между носоглоткой и полостями среднего уха осуществляется посредством слуховой трубы, дисфункция которой может привести к

дисбалансу между атмосферным и внутри барабанным давлением, соответственно к функциональным, или органическим нарушениям со стороны органа слуха.

Увеличение объема носоглоточной миндалины вызывал отек слизистой оболочки, или механическую обструкцию глоточного устья слуховой с нарушением вентиляционной и дренажной функций слуховой трубы, которая приводило к снижению слуха и накоплению секрета в барабанной полости, что способствовало развитию рецидивирующих экссудативных средних отитов у этой категории больных (Рис. 13).

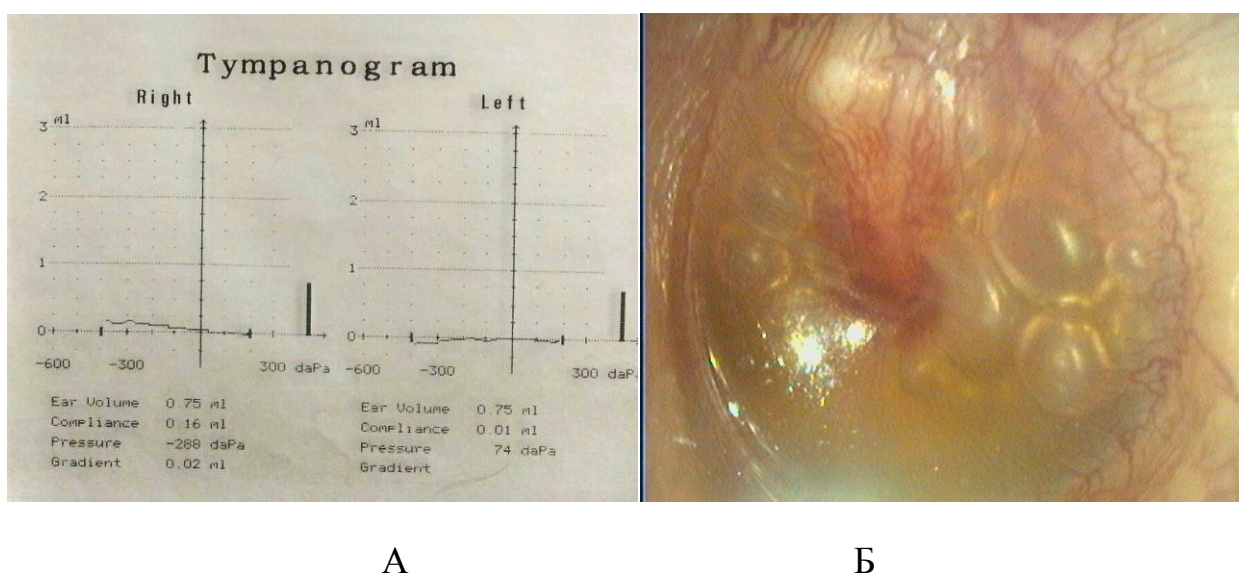


Рисунок 13. а)Тимпанограмма тип В пациента Н. с экссудативным средним отитом. б) Фотография барабанной перепонки этого же пациента.

Учитывая, что экссудативный средний отит в детском возрасте не бывает изолированным заболеванием, начальные стадии данного заболевания протекают без явной симптоматики.

Главным, а порой и единственным, признаком экссудативного среднего отита являлось снижение слуха. Чаще всего родители ребенка не расценивали



такие симптомы, как «переспрашивание», «отсутствие реакции ребенка при обращении к нему», в качестве признака снижения слуха. При этом родители списывали данные жалобы на невнимательность, вредность, отсутствие интереса.

В нашем исследовании жалобы на снижение слуха предъявляли 34% (n=17) родителей из 1-й группы пациентов, для 2-й группы это значение было на уровне 45% (n=22). При этом, 10 (20%) пациентов из первой группы и 15 (31%) пациентов из второй группы часто переспрашивали; 14 (28%) и 12 (24%) пациентов, соответственно, предъявляли жалобы на шум в ушах в виде низкочастотного шума, 5 (10%) и 2(4%) пациентов из обеих групп отмечали переливание жидкости или бульканье в ушах, 2 ребенка (4%) из первой группы и 5 детей (10%) из второй группы предъявляли жалобы на аутофонию, причем по образному выражению одного ребенка, что «с ним кто-то разговаривает в голове».

При проведении объективного осмотра признаки экссудативного среднего отита наблюдались у 54% (n=27) пациентов 1-й группы, и 60% (n=29) – 2-й группы.

Учитывая длительность течения заболевания и высокую частоту рецидивов аденоидита, для наших пациентов были характерны рецидивирующие средние отиты в следующей частоте 30% (n=15) и 37% (n=18), соответственно (Табл. 6).

Ни одного пациента с хроническим гнойным средним отитом в нашем исследовании не было.

## Изменения со стороны среднего уха у исследуемых групп пациентов

		1-я группа (n=50)	2-я группа (n=49)
Осмотр барабанной перепонки	Не изменена, n / %	28 / 56%	23 / 47%
	Выбухает, экссудат, n / %	16 / 32%	17 / 35%
	Втянута, n / %	6 / 12%	9 / 18%
Импедансометрия	Тип А, n / %	23 / 46%	20 / 40%
	Тип В, n / %	17 / 34%	15 / 31%
	Тип С, n / %	10 / 20%	14 / 29%
Экссудативный средний отит, n / %		27 / 54%	29 / 60%
Достоверные различия по сравнению с нормой - $p < 0,05$			

**3.2.4 Другие фоновые симптомы.**

Герпес-вирусная инфекция является достаточно большой эпидемиологической проблемой в связи с ее широкой распространенностью, легкостью инфицирования путем контактной передачи со слюной и способности пожизненно персистировать в клетках иммунной системы, не нанося явного вреда.

Учитывая лимфотропность вирусов данной группы, в частности к тканям носоглотки и В-лимфоцитам, большинство носителей данных вирусов формируют лимфопролиферативный синдром при их реактивации.

В нашем исследовании проведено обследование 48 пациентов 1-й группы и 20 пациентов 2-й группы на наличие персистенции ВЭБ, ВГЧ 6 типа и ЦМВ в объеме ПЦР крови на данные вирусы.

В результате мы выявили персистенцию герпес вирусов в 1-й группе в объеме: 29% (n=14) ВЭБ, 29% (n=14) ВГЧ 6 типа и 25% (n=14) ЦМВ. Во 2-й

группе данные показатели составили 60% (n=12), 30% (n=6) и 15% (n=3), соответственно. Полученные данные отображены на рисунке 14.

При этом не имели персистенции вирусов группы герпеса в 1-й группе 19 пациентов (39,5%) и во 2-й группе – 6 пациентов (30%).

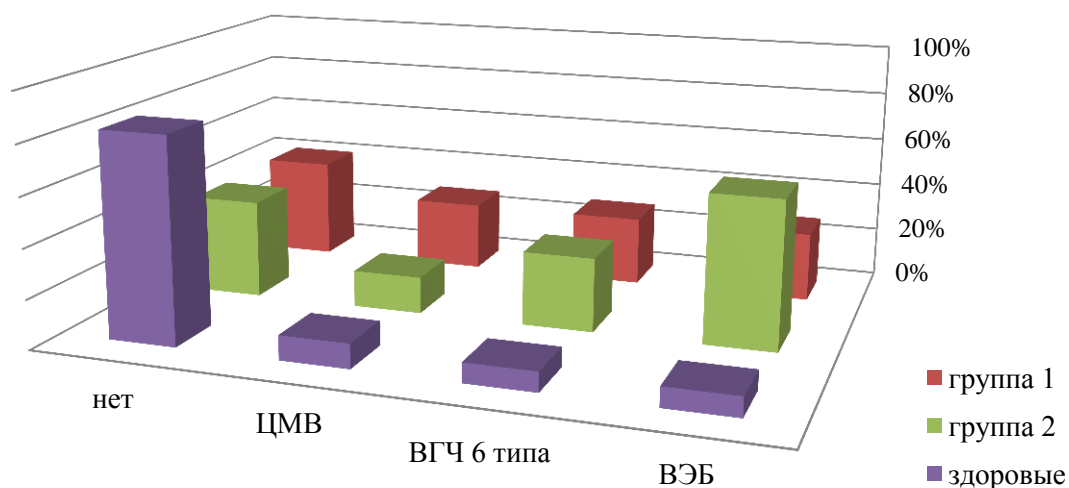


Рисунок 14. Распространенность персистенции лимфотропных вирусов.

Микробиологический состав до начала лечения у пациентов первой группы показал, что нормальная микрофлора носоглотки была представлена  $\alpha$ -гемолитическими стрептококками, нейсериями, но степень ее обсеменения была недостаточной, в среднем  $10^2$  КОЕ/мл, при норме  $10^4$  КОЕ/мл и выше. Данные проявления могут быть расценены как проявления дисбиоза и косвенно служить признаком наличия воспалительного процесса в носоглотке.

Снижение роста индигенной флоры может способствовать избыточному росту добавочной флоры, что и прослеживается в результатах нашей работы. При этом мы отметили тот факт, что почти половина мазков высевали бактериальные ассоциации. Так чаще всего встречались популяции *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* в степени обсеменения  $10^4$  КОЕ/мл и выше (Рис. 15). На первом месте по частоте высеваемости отмечался *Staphylococcus aureus* (27%), на

втором - *Candida albicans* (13%), что можно связать с высокой частотой предшествующей антибактериальной терапии у исследуемой группы пациентов. На третьем месте по частоте высева выявлена *Haemophilus influenzae* (12%). Необходимо отметить тот факт, что *Streptococcus pneumoniae* по частоте распространения оказался лишь на 4-м месте. Это можно связать с тем, что вакцинация к данному возбудителю введена в региональный прививочный календарь Свердловской области введен с 2014 года. При этом 16 (32%) пациентов из первой группы были вакцинированы от пневмококка вакцинами Пневмо 23 и Превенар.

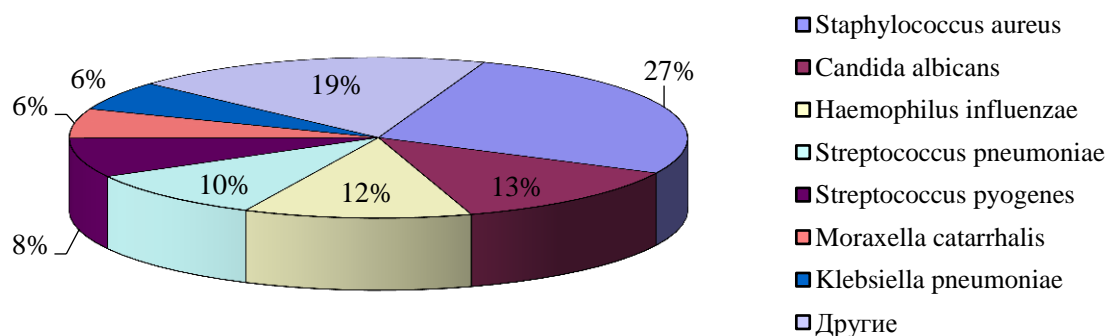


Рисунок 15. Видовой состав условно-патогенной флоры у исследуемых пациентов.

### 3.3 Результаты изучения антиоксидантного статуса

Как известно, пусковым механизмом хронического воспаления является оксидативный стресс. При этом дисбаланс в системе оксидант-антиоксидант признается одним из основных механизмов нарушения репарации на фоне повышенного повреждения тканей [41]. А сам патологический процесс

развивается под воздействием аэрополлютантов, персистенции и реактивации вирусно-бактериальных ассоциаций, что приводит к повышенному образованию свободных радикалов, которые вызывают повреждение рецепторного аппарата, разрушение мембран, изменение ферментативной активности.

В большинстве случаев ранее проводилось исследование отдельных антиоксидантов организма, таких как супероксиддисмутаза эритроцитов, глутатионпероксидаза эритроцитов, глутатионредуктаза эритроцитов, что не может в полной мере отразить общий антиоксидантный статус пациента.

Поэтому для оценки антиоксидантного статуса мы выбрали исследование общей оксидант/антиоксидантной активности сыворотки крови.

Учитывая тот факт, что ранее общий антиоксидантный статус на потенциометрическом анализаторе «АНТИОКСИДАНТ» для диагностики кожи и многофункциональном потенциометрическом анализаторе МПА-1 со встроенной функцией «Антиоксидантный тестер» для диагностики сыворотки крови и удаленной ткани глоточной миндалины в детском возрасте не использовались и мы не имели референсных значений данных показателей у детей, первым этапом мы провели исследование у условно-здоровых детей.

### **3.3.1 Результаты исследования антиоксидантного статуса у исследуемых групп пациентов.**

При обследовании здоровых детей мы выявили очень высокий уровень антиоксидантной активности кожи, в разы выше уровней здоровых взрослых людей [66]. На рисунке 16 изображен график изменения потенциала при измерении антиоксидантной активности кожи.



Рисунок 16. График изменения потенциала при измерении  
антиоксидантной активности кожи

Определение показателей антиоксидантной активности кожи и сыворотки крови мы проводили поэтапно (Рис.16).

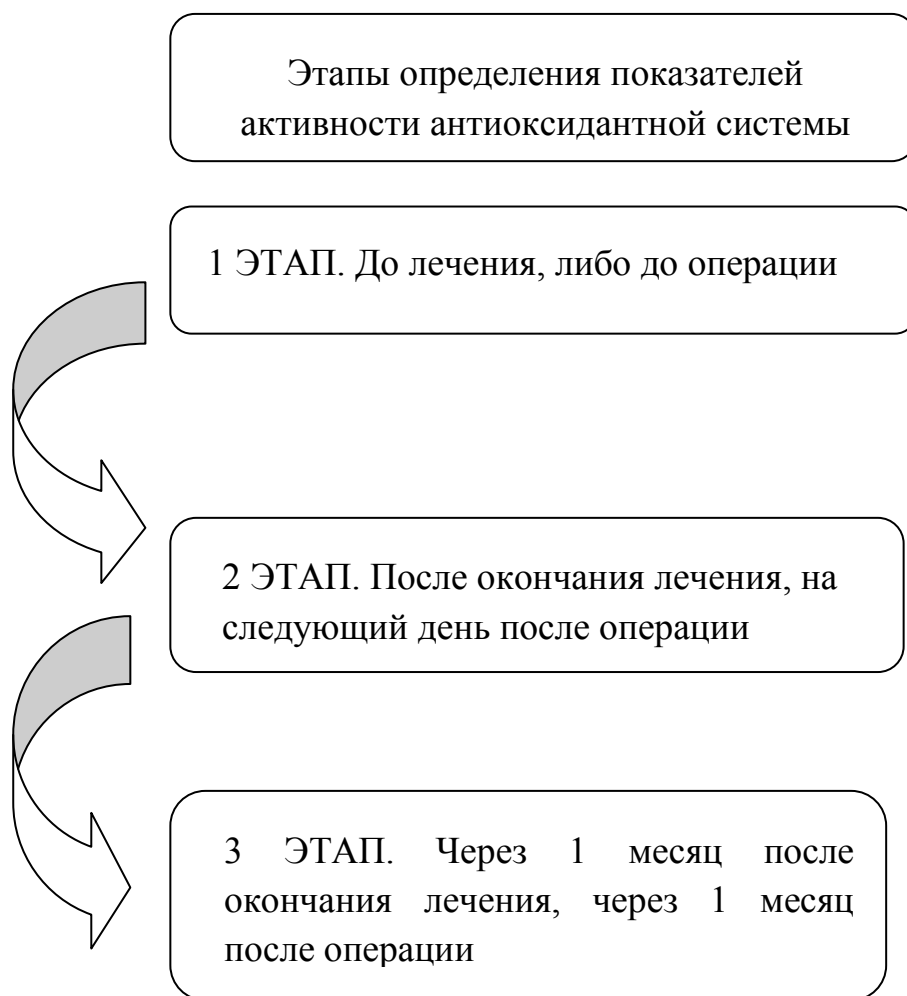


Рисунок 16. Этапы определения показателей активности антиоксидантной системы.

Среднее значение антиоксидантной активности кожи в данной группе составило  $12,78 \times 10^{-2}$  мМ-экв, среднее значение антиоксидантной активности сыворотки крови – 1,79 мМ-экв.

При исследовании антиоксидантной активности кожи и сыворотки крови у пациентов 1-й группы мы отметили самые низкие уровни данных показателей в нашем исследовании,  $1,64 \times 10^{-4}$  мМ-экв и 0,389 мМ-экв, соответственно. Эти результаты можно связать с достаточно активным воспалительным процессом в ткани носоглоточной миндалины, который приводит к развитию окислительного стресса.

Для 2-й группы пациентов были характерны средние значения антиоксидантной активности кожи и сыворотки крови,  $1,85 \times 10^{-2}$  мМ-экв и 1,52 мМ-экв, что можно связать с уменьшением роли активного воспаления и преобладанием истинной гипертрофии ткани носоглоточной миндалины, в результате чего начинает возрастать роль гипоксии над воспалением.

Кроме того, в данной группе мы провели исследование антиоксидантной активности удаленной ткани глоточной миндалины. Ее уровень составил 3,06 мМ-экв, что практически в 2 раза выше уровня антиоксидантной активности сыворотки крови. Данный факт может отражать, все-таки, более высокие уровни иммунокомпетентных клеток в ткани глоточной миндалины, а соответственно, и антиоксидантов, по сравнению с кровью.

Результаты исследований приведены в таблице 7.

Средние показатели активности антиоксидантной системы у исследуемых групп пациентов

	Кожа, мМ-экв		Сыворотка, мМ-экв		Р
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
1 группа	$1,64 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-2}$	0,389	1	$p < 0,05$
2 группа	$1,85 \times 10^{-2}$	$3,35 \times 10^{-2}$	1,52	3,66	$p < 0,05$
Здоровые	$12,78 \times 10^{-2}$		1,79		$p < 0,05$

На фоне консервативного лечения уровень показателей активности антиоксидантной системы организма до уровня показателей второй группы исследования (пациенты, поступившие для оперативного лечения)  $1,87 \times 10^{-2}$  мМ-экв и 1,0016 мМ-экв, соответственно, что связано с купированием воспалительных явлений в носоглотке.

Для пациентов через 1 месяц после оперативного лечения так же было характерно повышение показателей, но значительно выше –  $3,35 \times 10^{-1}$  мМ-экв и 3,62 мМ-экв, что значительно превышает показатели у условно-здоровых детей, что можно связать с коррекцией показателей на фоне удаления патологического очага и устранения гипоксии. Далее в течение двух месяцев мы отмечали восстановление указанных параметров до уровня у условно-здоровых детей.

### 3.4 Резюме к ГЛАВЕ 3

Во всех группах исследования преобладали дети дошкольного возраста. Причем, в клинических группах, жалобы связанные с нарушением носового дыхания явно превалировали среди других проявлений, практически половина пациентов имела признаки экссудативного среднего отита, признаки гиперреактивности слизистой (аллергии) в анамнезе выявлены практически в 20% случаев. У большинства пациентов выявлены признаки хронического воспаления носоглоточной миндалины. При выявлении этиологического фактора у пациентов из 2 группы чаще встречалась персистенция ВЭБ. При



определении микробиологического состава выявлялись популяции *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*.

Данные исследования активности антиоксидантной системы подтверждают наличие оксидативного стресса в обеих исследуемых группах. При этом, для пациентов 1 группы данные показатели самые низкие, что можно связать с наиболее активным воспалительным процессом в ткани носоглоточной миндалины.

На фоне лечения отмечается повышение показателей активности антиоксидантной системы.

## ГЛАВА 4

### МАТЕМАТИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ

Для оценки возможности использования показателей активности антиоксидантной системы мы провели следующее статистическое исследование.

#### 4.1 Исследование достоверности различий показателей антиоксидантной активности кожи в исследуемых группах

Для исследования достоверности различий показателей «АОХ Кожи до лечения» в исследуемых группах приведены описательные статистики (Табл. 8).

Таблица 8

Описательные статистики для показателя «Антиоксидантная активность  
кожи до лечения»

	группа		
	1	2	3
Число пациентов	50	49	49
Среднее	$1.643 \cdot 10^{-4}$	$1.74 \cdot 10^{-2}$	$1.28 \cdot 10^{-1}$
Медианна	$5.83 \cdot 10^{-5}$	$4.1 \cdot 10^{-3}$	$3.17 \cdot 10^{-2}$
Минимум	$8 \cdot 10^{-6}$	0	$3 \cdot 10^{-4}$
Максимум	$1.12 \cdot 10^{-3}$	$3.58 \cdot 10^{-1}$	1

Анализ таблицы 8 показывает, что разброс данных очень большой, а именно, отношение наибольшего значения к наименьшему  $= 1/8 \cdot 10^{-6} = 1.25 \cdot 10^5$ . Кроме того, распределение очень несимметричное (Рис. 17).

Данные распределены по лог-нормальному закону. Поэтому для проведения анализа мы применили логарифмическое преобразование данных.

После преобразования данные стали подчиненными нормальному закону распределения (Рис. 18).

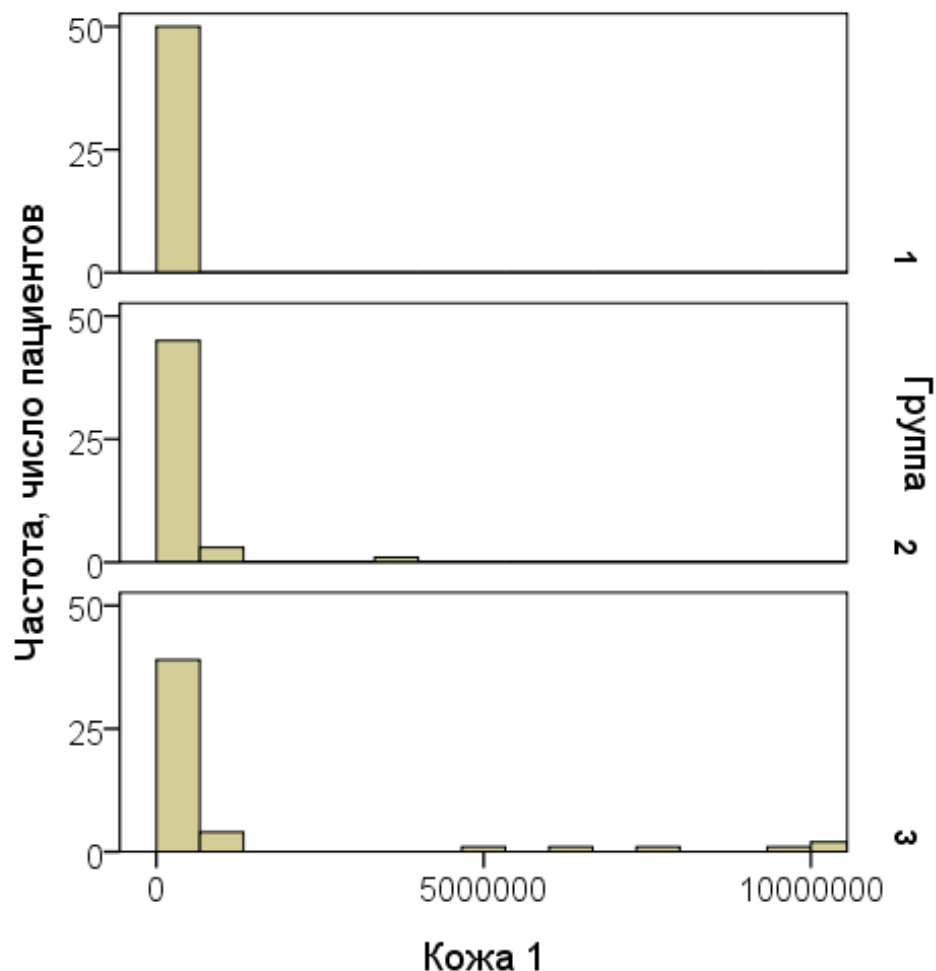


Рисунок 17. Распределение пациентов по показателю АОХ кожи до лечения. На оси Ох – значение АОХ кожи 1 в масштабе  $10^7$ , на оси Оу – число пациентов. График разбит на 3 панели – группы пациентов.

При проверке гипотезы о нормальном распределении преобразованных данных мы воспользовались тестом Колмагорова-Смирнова, см. табл. 8. Поскольку все p-value значительно больше 0.05, гипотезу о нормальности приняли.

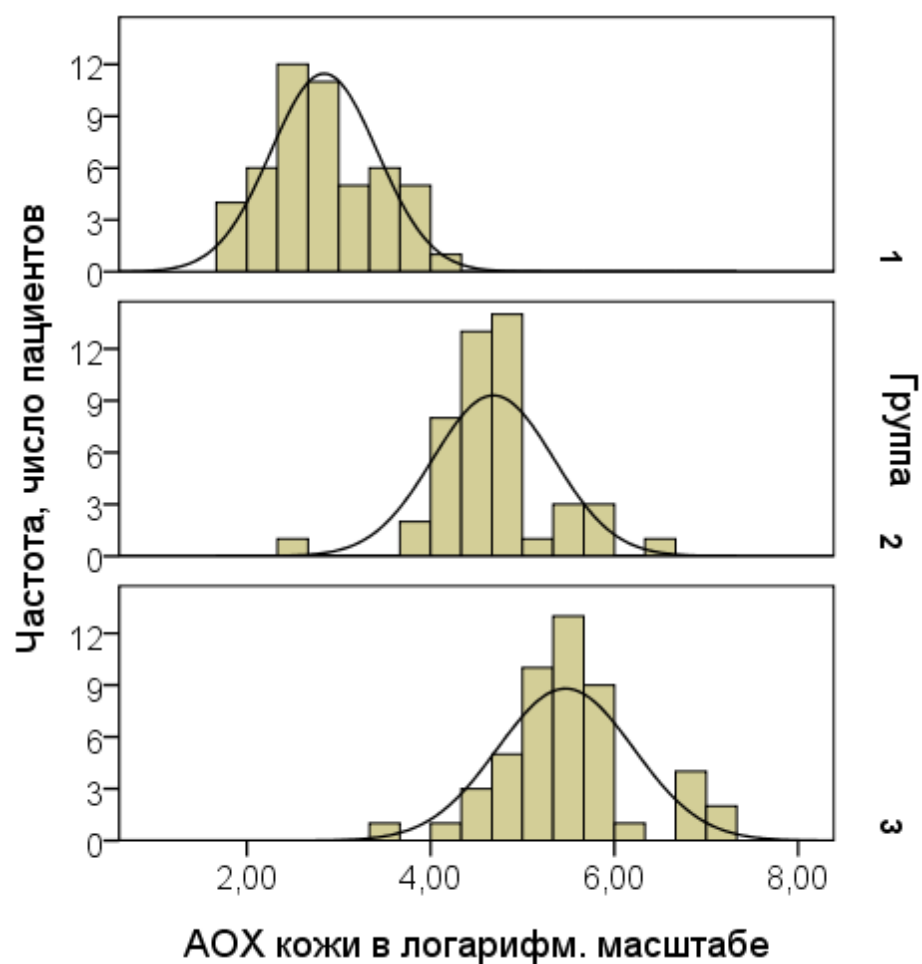


Рисунок 18. Распределение пациентов по показателю АОХ кожи до лечения в логарифмическом масштабе и нормальные кривые. На оси Ох – значение  $\log_{10}(\text{АОХ кожи до лечения})$ , на оси Оу – число пациентов. График разбит на 3 панели – группы пациентов.

Таблица 9

#### Проверка нормальности по тесту Колмагорова-Смирнова

группа	1	2	3
p-value	0,608	0,215	0,500

Для проведения однофакторного дисперсионного анализа необходимо оценить:

- нормальность распределения в каждой группе (табл. 9);

- равенство дисперсий в группах.

Для проверки равенства дисперсий воспользуемся тестом Ливеня (LeveneStatistic) на равенство дисперсий:  $p\text{-value} = 0.481$ , следовательно, дисперсии в группах отличаются статистически незначимо. Таким образом, требования к данным, необходимые для проведения ОДА выполнены.

Для проверки достоверности различий в группах показателя  $\log_{10}(\text{АОХ кожи до лечения})$  воспользуемся однофакторным дисперсионным анализом, фактор – группа пациентов.

Первым шагом для проведения однофакторного дисперсионного анализа является – представление описательной статистики, которая представлена в табл. 10.

Таблица 10

Описательные статистики для  $\log_{10}(\text{АОХ кожи до лечения})$

N	Среднее	Сред.кв. отклонение	Границы 95% доверит.интервала для среднего		min	max
			Нижняя	Верхняя		
1	2,8401	0,57992	2,6753	3,0049	1,90	4,05
2	4,6824	0,65729	4,4872	4,8776	2,48	6,55
3	5,4681	0,74047	5,2554	5,6808	3,48	7,00

Однофакторный дисперсионный анализ показывает нам, что группы различаются:  $p\text{-value} = 1.2 \cdot 10^{-42}$ . Однако, данный вид анализа не показывает, какие именно группы отличаются, поэтому мы воспользовались попарными сравнениями. Тесты попарных сравнений Tukey HSD и Tamhane показывают, что все три группы достоверно отличаются  $p\text{-value} < 0.001$ . См. так же рис. 19 и 20, которые показывают, что группы достоверно различаются.

Таким образом, АОХ кожи до лечения является статистически значимым классификатором пациентов. У пациентов, которым назначено консервативное лечение этот показатель самый низкий, у пациентов, поступивших на оперативное лечение, больше, у здоровых – самый высокий.

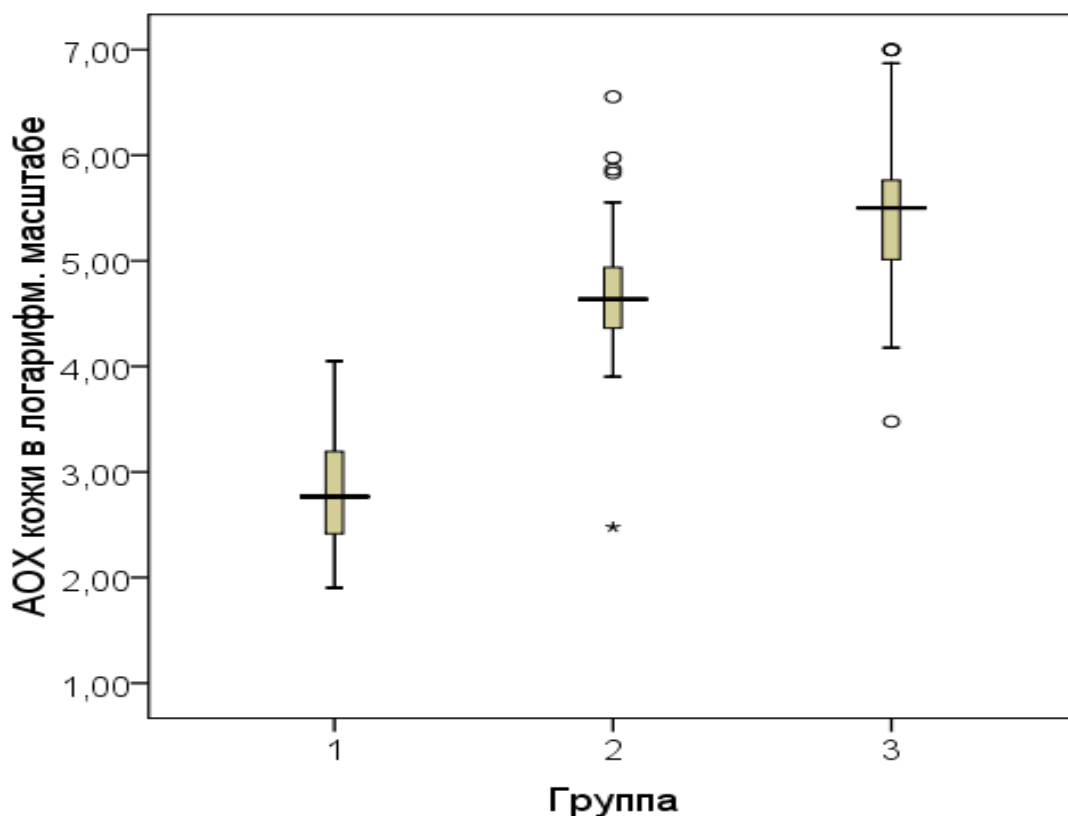


Рисунок 19. «Ящик с усами» для АОХ кожи до лечения в логарифмическом масштабе в зависимости от номера группы. Такой вид диаграммы в удобной форме показывает медиану, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значение выборки и выбросы; позволяет визуально сравнивать одно распределение с другим.

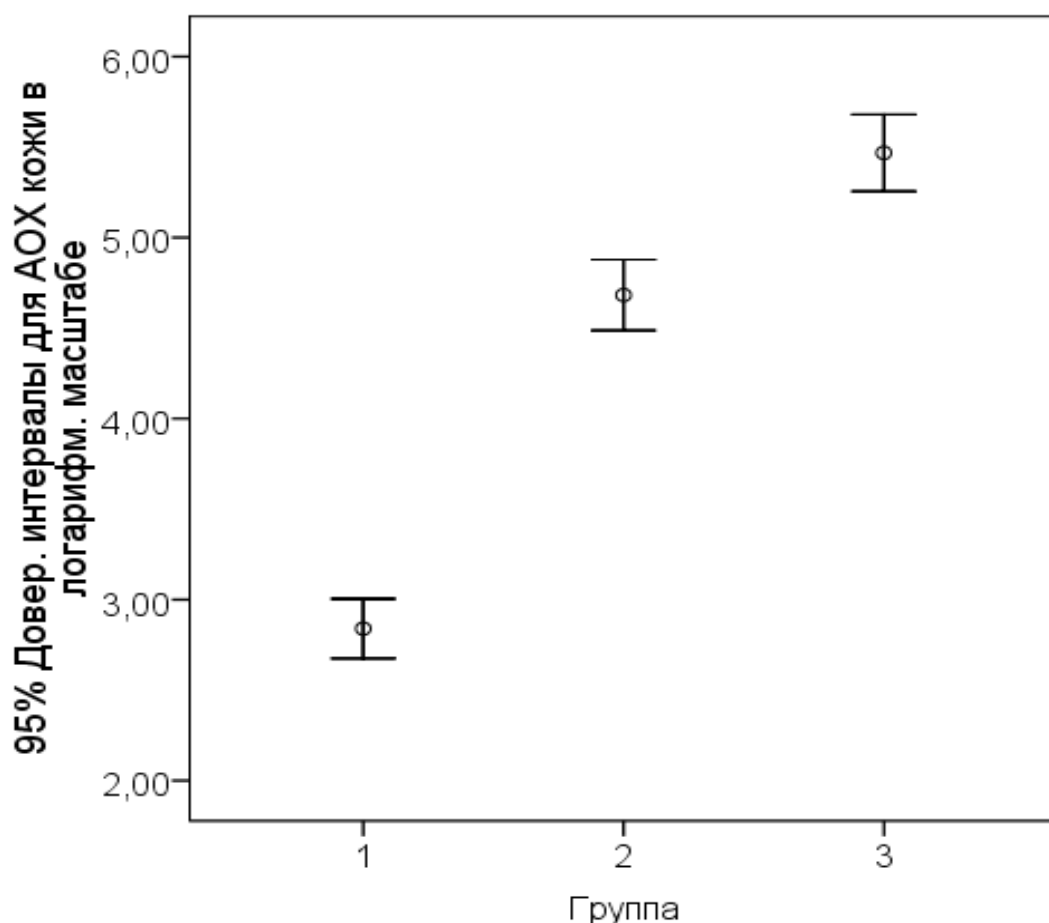


Рисунок 20. 95% Доверительные интервалы для АОХ кожи в логарифмическом масштабе.

#### 4.2 Исследование достоверности различий показателей активности антиоксидантной системы кожи после лечения

Далее мы исследовали достоверность различий показателей «АОХ Кожи после лечения» в группах детей по той же схеме. Исходные данные распределены не по нормальному закону: тест Колмагорова-Смирнова для каждой группы дает  $p\text{-value} < 0.001$ . Для проведения анализа мы применили логарифмическое преобразование данных.

После преобразования данных тест Колмагорова-Смирнова не находит значимого отличия от нормальности:  $p\text{-value} = 0.141$  и  $p\text{-value} = 0.240$  для группы 1 и 2 соответственно. Поскольку все  $p\text{-value}$  значительно больше 0.05, гипотезу о нормальности преобразованных данных принимаем.

Отметим, что дисперсии  $\log_{10}(\text{АОХ Кожі после лечения})$  в группах 1 и 2 отличаются: для теста Ливеня на равенство дисперсий имеем  $p\text{-value} < 0.001$ . Соответственно, для сравнения средних воспользуемся обобщенным t-тестом для сравнения средних. Обобщенный t-тест показывает, что группы 1 и 2 значимо отличаются по показателю  $\log_{10}(\text{АОХ Кожі после лечения})$ :  $p\text{-value} < 0.001$ .

Отметим, что несмотря на результаты Колмагорова-Смирнова гистограммы распределений для  $\log_{10}(\text{АОХ Кожі после лечения})$  «визуально отличаются» от нормальных (рис. 21).

Далее мы применили непараметрический тест для Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака  $\log_{10}(\text{АОХ кожи после лечения})$ . Распределение значений признака видны на рисунке 18. Группы значимо отличаются:  $p\text{-value} < 0.001$ .

Следовательно, АОХ кожи после лечения является статистически значимым классификатором пациентов. У пациентов, которым назначено консервативное лечение этот показатель ниже, у пациентов, поступивших для оперативного лечения, больше.



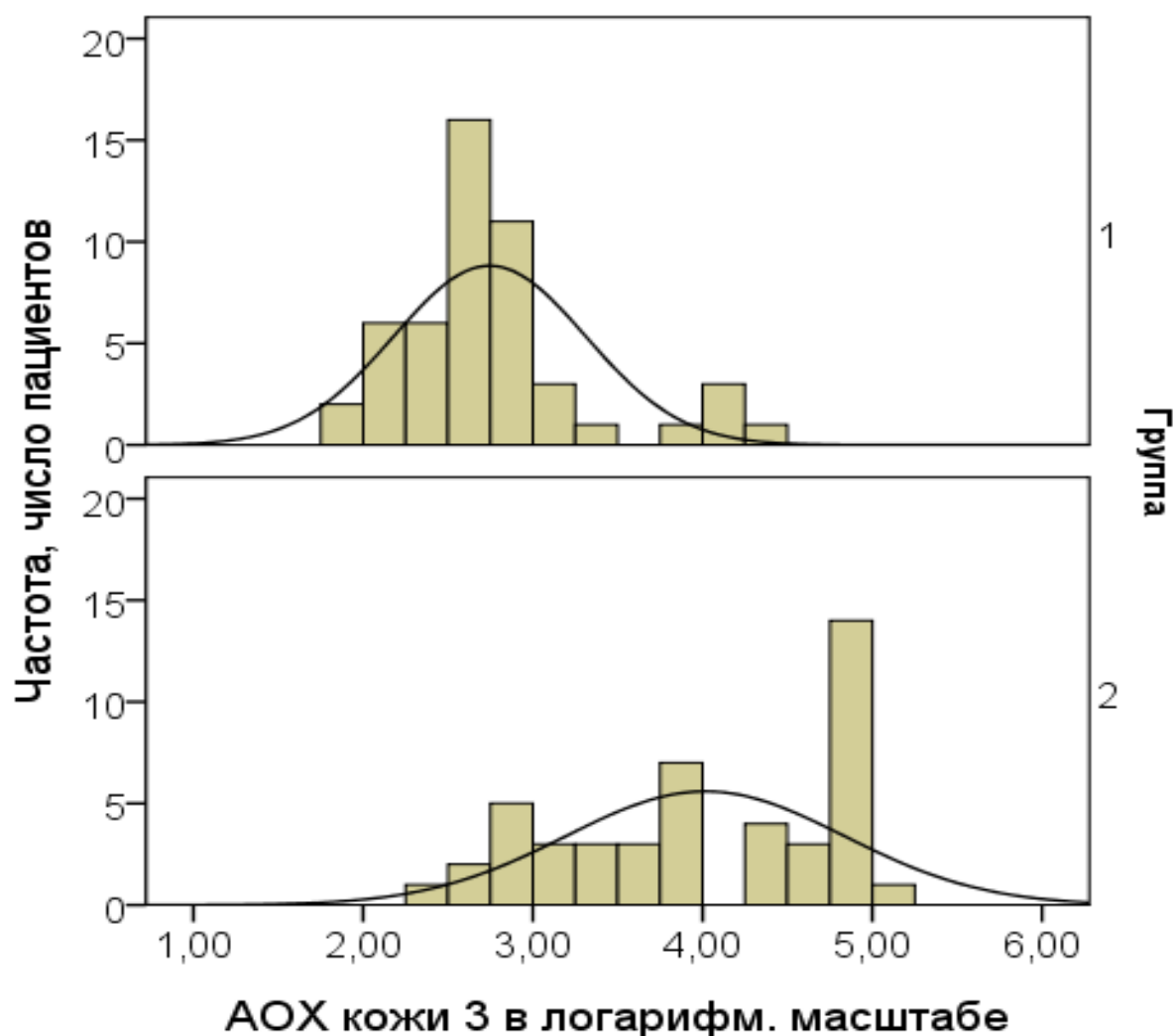


Рисунок 21. Распределение пациентов по показателю АОХ кожи после лечения в логарифмическом масштабе и нормальные кривые. На оси Ох – значение  $\log_{10}(\text{АОХ кожи } 3)$ , на оси Оу – число пациентов. График разбит на 2 панели – группы пациентов.

#### 4.3 Исследование достоверности различий показателей антиоксидантной активности сыворотки крови до лечения

Достоверность различий показателей «АОХ Крови до лечения» в трех исследуемых группах пациентов.

Исходные данные распределены не по нормальному закону: тест Колмагорова-Смирнова для каждой группы дает  $p\text{-value} < 0.001$ . Однако,

поскольку имеются отрицательные значения, логарифмическое преобразование недопустимо.

Поэтому мы применили непараметрический тест для Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака АОХ крови до лечения. Группы значимо отличаются:  $p\text{-value} < 0.001$ .

Следовательно, АОХ крови до лечения является статистически значимым классификатором пациентов. У пациентов, которым назначено консервативное лечение этот показатель ниже, чем у пациентов, поступивших на оперативное лечение, и здоровых (Рис. 22). Т.к. 95% доверительные интервалы не пересекаются, то группы различаются на уровне значимости 0.05.

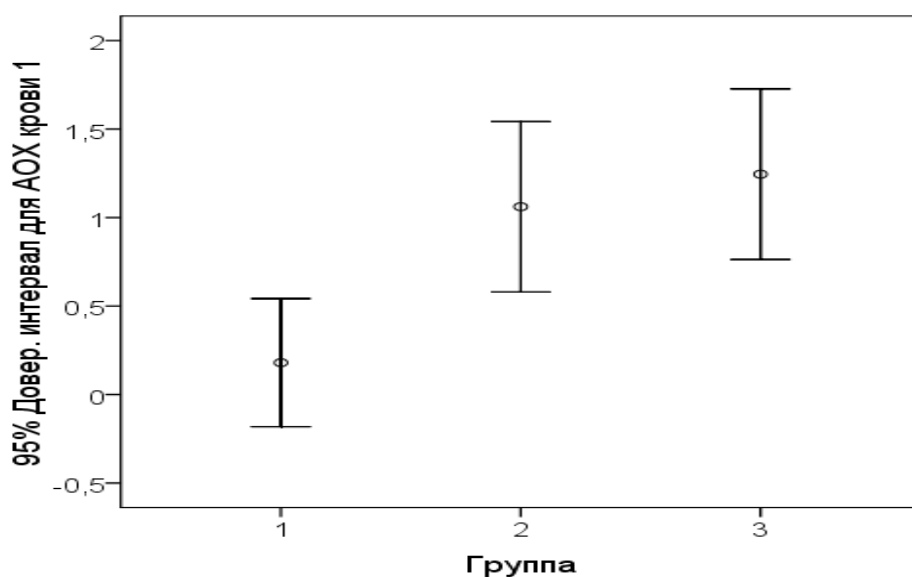


Рисунок 22. 95% доверительные интервалы для АОХ крови до лечения по группам пациентов.

#### **4.4 Исследование достоверности различий показателей ВАШ затруднения носового дыхания до и после лечения**

Исследование достоверности различий показателей «ВАШ до лечения» в трех группах пациентов и «ВАШ после лечения» в двух.

Для решения данной задачи мы применили непараметрический тест Краскела-Уоллиса для оценки различий между тремя независимыми выборками по уровню признака ВАШ до лечения. Группы значимо отличаются:  $p\text{-value} < 0.001$ .

Тест Краскела-Уоллиса, однако, не указывает, какие именно группы достоверно отличаются, а какие различаются статистически незначимо. Проведем попарные сравнения: для групп 1 и 2  $p\text{-value} = 0.636$ , следовательно, группы 1 и 2 статистически незначимо отличаются по «ВАШ до лечения». Группа условно-здоровых пациентов статистически значимо отличается по ВАШ до лечения от групп 1 и 2:  $p\text{-value} < 0.001$  в обоих случаях. Рис. 23 иллюстрирует значимость различий между группами по ВАШ до лечения.

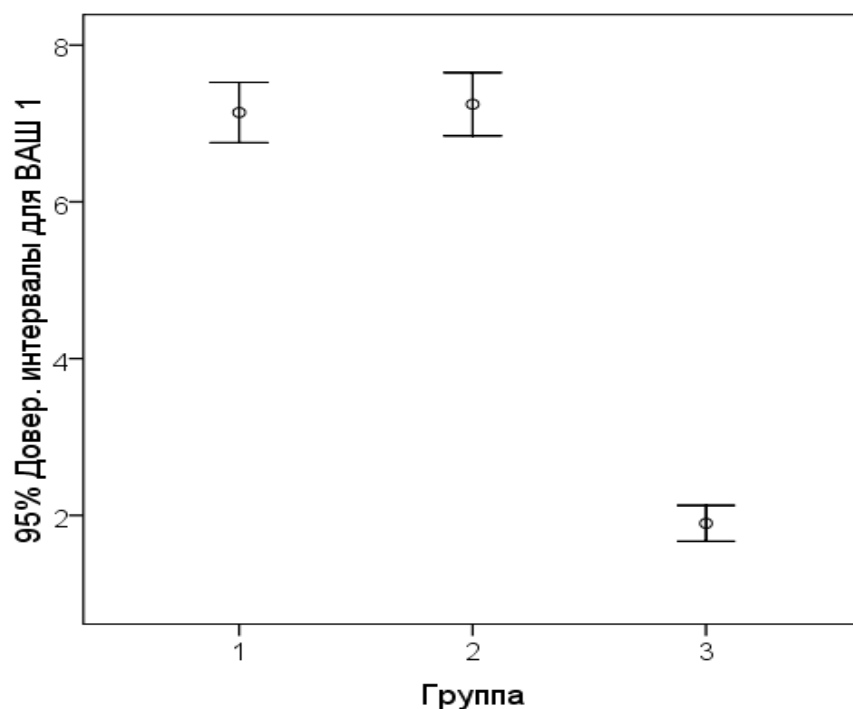


Рисунок 23. 95% доверительные интервалы для ВАШ нарушения носового дыхания до лечения по группам пациентов.

Следовательно, ВАШ до лечения является статистически значимым классификатором пациентов в той его части, что различает пациентов, которым назначено консервативное лечение или оперативное лечение от здоровых.

Стоит напомнить, что во вторую группу входили пациенты, которые подвергались оперативному лечению в виду неэффективности предшествующей консервативной терапии и напряженности показателей антиоксидантного статуса, которые свидетельствовали о наличии хронического воспаления в сочетании с гипоксией.

Показатель ВАШ после лечения статистически незначимо отличается в группах 1 и 2:  $p\text{-value}=0.899$ .

#### **4.5 Исследование взаимосвязи антиоксидантной активности ткани удаленной носоглоточной миндалины с другими параметрами**

При проведении корреляционного анализа между антиоксидантной активностью удаленной ткани носоглоточной миндалины и такими показателями, как «Возраст», «Длительность заболевания», «ВАШ до операции», «ВАШ через 1 неделю после операции» и «ВАШ после лечения», взаимосвязи не выявлено. Все  $p\text{-value}>0.05$ , (табл. 11). Следовательно, данные показатели не могут быть использованы в клинической или научной практике для априорной оценки антиоксидантной активности удаленной ткани носоглоточной миндалины.

Корреляционный анализ: АОХ ткани носоглоточной миндалины с  
результатами объективного осмотра

	ВАШ (до лечения)	ВАШ (через 1 неделю)	ВАШ (через 1 месяц после операции)	Возраст	Анамнез
Коэффициент корреляции	0,034	0,044	-0,038	0,081	0,026
p-value	0,817	0,766	0,796	0,582	0,857
Число пациентов	49	48	49	49	49

Далее мы исследовали корреляционную связь между показателем активности ткани носоглоточной миндалины и показателями антиоксидантной активности кожи до операции, через 1 неделю после операции и через 1 месяц после оперативного вмешательства (табл. 12).

Для показателя «АОХ кожи до операции» исследование проведено в обычном и логарифмическом масштабах; для остальных показателей это не делается, так как показатели имеют, в том числе, отрицательные значения.

Получена достоверная корреляционная связь между «АОХ ткани носоглоточной миндалины» и «АОХ кожи до лечения» в логарифмическом масштабе:  $p\text{-value} = 0.018$ . При этом сила связи умеренная, коэффициент корреляции Пирсона = 0,347.

Таблица 12

Корреляционный анализ: АОХ ткани носоглоточной миндалины с АОХ  
кожи

	Кожа (до лечения)	Log (Кожа до лечения)	Кожа (по окончании лечения)	Кожа (через 1 месяц после лечения)
Коэффициент корреляции	0,276	0,347	0,116	0,279
p-value	0,055	0,018	0,447	0,061
Число пациентов	49	46	45	46

Следующим этапом нашего исследования было выявление корреляционных связей между показателями антиоксидантной активности удаленной ткани носоглоточной миндалины и антиоксидантной активности сыворотки крови до операции и через 1 месяц после оперативного вмешательства (табл. 13).

Таблица 13

Корреляционный анализ: АОХ ткани носоглоточной миндалины с АОХ  
сыворотки крови

	Кровь (до лечения)	Кровь (через 1 месяц после лечения)
Коэффициент корреляции	0,901	0,459
p-value	0,000	0,001
Число пациентов	49	49

В результате данного анализа мы выявили весьма высокую положительную корреляционную связь между показателями антиоксидантной активностью ткани носоглоточной миндалины и антиоксидантной активностью сыворотки крови до лечения, коэффициент корреляции Пирсона = 0.946. Т.е. с увеличением показателя антиоксидантной активности сыворотки крови, растет

показатель антиоксидантной активности удаленной ткани носоглоточной миндалины.

Кроме этого, корреляция между показателями антиоксидантной активности ткани носоглоточной миндалины и антиоксидантной активностью сыворотки крови через 1 месяц после оперативного лечения, тоже имеет место быть, коэффициент корреляции 0,459, т.е. имеется умеренная значимая связь данных показателей.

Но с практической точки зрения нужно помнить, что антиоксидантная активность сыворотки крови через 1 месяц – это показатель, который берется после операции, а потому прогностической пользы не имеет, поэтому мы можем его использовать только для объяснения закономерностей изменения активности антиоксидантной системы в организме пациента.

По результатам корреляционного анализа мы провели регрессионный анализ. График зависимости антиоксидантной активности ткани носоглоточной миндалины от антиоксидантной активности сыворотки крови до операции представлен на рис. 24. Следует отметить, что точки практически идеально ложатся на прямую.

Результаты проведения регрессионного анализа приведены в таблице 14. Указаны значения коэффициентов, их стандартная ошибка, значимость и границы 95% доверительных интервалов. Уравнения для оценки величины АОХ аденоидной ткани имеет вид:

$$\text{АОХ Аденоидной ткани} = 1977 * \text{АОХ крови} + 964.$$

Оба коэффициента значимо отличаются от нуля:  $p\text{-value} < 0.001$ .

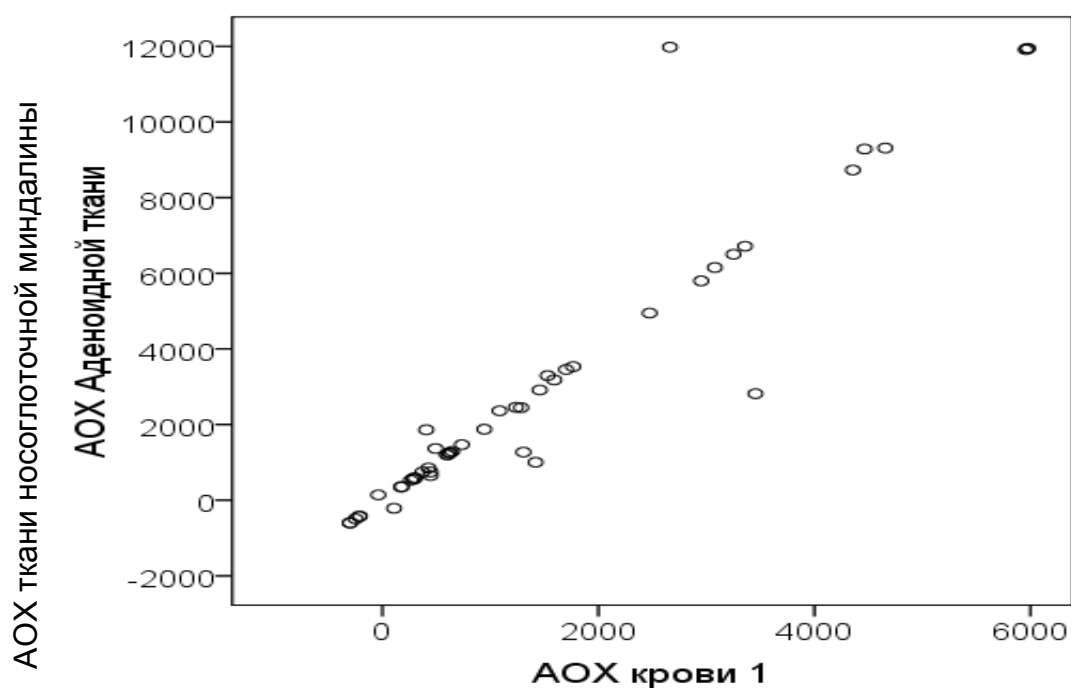


Рисунок 24. Зависимость «АОХ ткани носоглоточной миндалины» от «АОХ сыворотки крови до операции».

Таблица 14

Регрессионный анализ: АОХ ткани носоглоточной миндалины по АОХ сыворотки крови. Коэффициенты

	Коэффициенты		p-value	Границы 95% довер. интервалов для коэффициентов	
	Величина	Ст. ошибка		Нижняя	Верхняя
Константа	964,16	273,78	0,001	413,37	1514,94
Коэффициент при АОХ сыворотки крови до операции	1977,38	139,03	0,000	1697,68	2257,09

Качество модели позволяет оценить статистики из таблицы 15. Коэффициент детерминации R квадрат численно равен доли объясненной дисперсии, т. е. 81.1% дисперсии переменной АОХ ткани носоглоточной



миндалины может быть объяснена по АОХ сыворотки крови. Что имеет очень высокое качество прогноза.

Далее мы оценили корреляционную связь между показателями антиоксидантной активностью кожи и сыворотки крови. По данным 148 наблюдений выявлена умеренная положительная корреляционная связь между данными показателями до лечения. Т.е. с увеличением показателя антиоксидантной активности сыворотки крови, растет показатель антиоксидантной активности кожи. Корреляция является умеренной, коэффициент корреляции Пирсона = 0.385.

Таблица 15

Регрессионный анализ: АОХ ткани носоглоточной миндалины по АОХ сыворотки крови. Оценка качества модели.

R	R квадрат	«Исправленный» R квадрат	Стандартная ошибка оценивания
0,901	0,811	0,807	1614,359

Таким образом, по результатам проведенного корреляционного анализа мы можем сделать вывод, что для оценки антиоксидантной активности ткани носоглоточной миндалины мы можем проводить исследование антиоксидантной активности сыворотки крови. Учитывая, умеренную корреляционную связь между показателями АОХ кожи и АОХ сыворотки крови, и АОХ кожи и АОХ ткани носоглоточной миндалины, мы не рекомендуем делать оценку антиоксидантной активности ткани носоглоточной миндалины по результатам антиоксидантной активности кожи.

#### **4.6 Исследование взаимосвязи степени увеличения носоглоточной миндалины с другими показателями**

С целью выявления значимых предикторов увеличения носоглоточной миндалины мы провели корреляционный анализ показателей «Степень

увеличения носоглоточной миндалины» с показателями «АОХ Кожи до лечения», «АОХ Сыворотки до лечения», «ВАШ до лечения», «Возраст» и «Длительность заболевания».

«Длительность заболевания» и «Возраст» не связаны корреляционной связью со степенью увеличения носоглоточной миндалины:  $p\text{-value} = 0.356$  и  $p\text{-value} = 0.101$ , соответственно. Но мы определили значимо коррелированные предикторы, которые представлены в таблице 16.

Таблица 16

Корреляционный анализ: Степень гипертрофии носоглоточной миндалины с различными предикторами

	Кожа (до лечения)	log(Кожа (до лечения))	Кровь (до лечения)	ВАШ (до лечения)
Коэффициент корреляции	-0,554	-0,557	-0,355	0,671
p-value	0,000	0,000	0,000	0,000
Число пациентов	148	145	148	148

По данным 148 наблюдений выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между показателями «АОХ Сыворотки крови до лечения» и «Степень увеличения носоглоточной миндалины». Т.е. меньшему показателю антиоксидатной активности сыворотки крови соответствует более высокая степень увеличения носоглоточной миндалины, что подтверждает значимость гипоксии при данной патологии. Корреляция является умеренной, коэффициент ранговой корреляции Кенделла = -0.355.

В то же время по данным 148 наблюдений выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между показателями «АОХ Кожи до лечения» и «Степень увеличения носоглоточной миндалины». Т.е. меньшему показателю антиоксидатной активности кожи соответствует более высокая степень увеличения носоглоточной миндалины. Корреляция заметная,

коэффициент ранговой корреляции Кенделла= -0.554. Примерно тот же результат дает корреляция с логарифмически преобразованным показателем «АОХ Кожи до лечения»: коэффициент ранговой корреляции Кенделла= -0.557.

Таким образом, достоверность прогноза степени увеличения носоглоточной миндалины по уровню антиоксидантной активности кожи незначительно лучше достоверности такого же прогноза по антиоксидантной активности сыворотки крови.

По результатам выше проведенного корреляционного анализа мы провели регрессионный анализ степени увеличения носоглоточной миндалины, в качестве потенциальных предикторов выбраны антиоксидантная активность кожи до лечения, антиоксидантная активность сыворотки крови до лечения, ВАШ до лечения. Для решения данной задачи мы воспользовались порядковой регрессией. Кроме этого, мы построили график зависимости показателей «Степень носоглоточной миндалины» от «АОХ Кожи крови до лечения» и «ВАШ до лечения» (рис. 25).

Введение в модель двух независимых предикторов: «АОХ кожи до лечения» в логарифмическом масштабе и «ВАШ до лечения» дает статистически значимое повышение точности определения степени увеличения носоглоточной миндалины: тест на отношение функций правдоподобия дает  $p\text{-value} < 0.001$ .

Результаты проведения регрессионного анализа приведены в табл. 16. Указаны значения коэффициентов, их стандартная ошибка, значимость и границы 95% доверительных интервалов. Оба коэффициента значимо отличаются от нуля:  $p\text{-value} < 0.001$ . Следовательно, ВАШ и  $\log_{10}(\text{АОХ кожи})$  являются статистически значимыми предикторами степени увеличения носоглоточной миндалины.

Степень носоглоточной миндалины

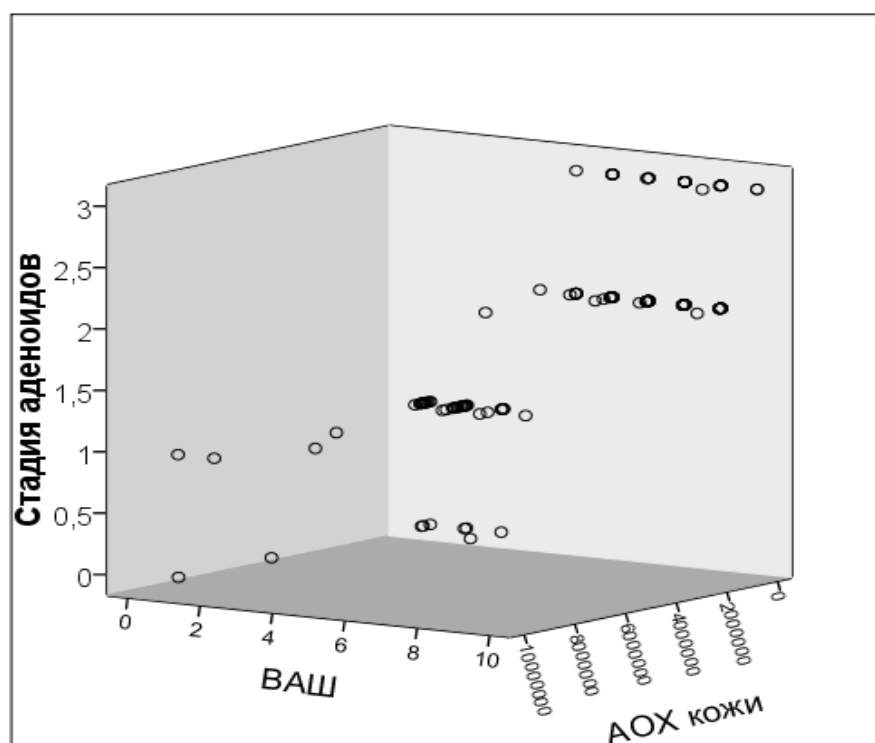


Рисунок 25. Зависимость «Степень носоглоточной миндалины» от «АОХ Кожи до лечения» и «ВАШ до лечения» в масштабе 1 к  $10^7$ .

Таблица 17

Порядковая регрессия: Степень носоглоточной миндалины по двум предикторам

Предиктор	Величина коэффициента	Ст. ошибка	p-value	Границы 95% довер. интервалов для коэффициентов	
				Нижняя	Верхняя
ВАШ	1,618	0,381	0,000	0,871	2,365
$\log_{10}(\text{АОХ кожи})$	-1,447	0,396	0,000	-2,223	-0,670

Из таблицы 17 мы видим, что положительный коэффициент при ВАШ 1,618 означает, что с увеличением степени носоглоточной миндалины увеличивается балл ВАШ затруднения носового дыхания; отрицательный коэффициент при  $\log_{10}(\text{АОХ Кожи})$  -1,447 означает, что с увеличением степени носоглоточной миндалины уменьшается антиоксидантная активность кожи.

Качество модели позволяют оценить результаты статистики из табл. 18, в которой представлены псевдо-R квадрат статистики, вычисленные по трем методикам: CoxandSnell, Nagelkerke и McFadden. Идеальный вариант – равенство данных коэффициентов единице, случай отсутствия связи – равенство нулю. Большие значения данных коэффициентов означают, что модель порядковой регрессии детектирует тесную связь между «Степень носоглоточной миндалины» от «АОХ Кожи до лечения» и «ВАШ до лечения».

Таблица 18

Регрессионный анализ: АОХ Аденоидной ткани по АОХ крови. Оценка качества модели.

CoxandSnell	Nagelkerke	McFadden
0,701	0,772	0,508

Таким образом, по результатам вышеприведенного корреляционного и регрессионного анализа мы можем рекомендовать возможность оценки степени увеличения носоглоточной миндалины по результатам антиоксидантной активности кожи и общему баллу ВАШ затруднения носового дыхания.

#### 4.7 Резюме к ГЛАВЕ 4

По результатам проведенного статистического исследования мы установили, что во всех исследуемых группах пациентов показатели активности антиоксидантной системы статистически различались. При этом нами отмечена достоверная корреляционная связь между всеми показателями активности антиоксидантной системы. Так же выявлена корреляционная связь между показателями активности антиоксидантной системы и другими симптомами гипертрофии носоглоточной миндалины, такими как степень увеличения носоглоточной миндалины и балл по ВАШ нарушения носового дыхания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носоглоточная миндалина занимает передовые позиции на пути проникновения антигенов извне, является региональным центром иммунорегуляции для слизистых оболочек верхних дыхательных путей и входит в MALT-систему организма.

Заболеваемость структур лимфоглоточного кольца в дошкольном возрасте, по данным литературы, составляет до 74% от всех ЛОР заболеваний [14, 125, 127]. При этом патология носоглоточной миндалины занимает наиболее весомую долю.

Гипертрофия носоглоточной миндалины происходит из-за многих факторов.

Большинство авторов основной причиной гипертрофии носоглоточной миндалины выделяют антигенную нагрузку на лимфоидную ткань носоглотки. На фоне постоянной антигенной стимуляции (бактериями, вирусами, аллергенами, поллютантами) происходит компенсаторное увеличение носоглоточной миндалины, в виду того, что она является первым барьером на пути антигенов, проходящих через верхние дыхательные пути.

В литературе также большую роль отводят персистенции лимфотропных вирусов [73, 96, 115, 134]. Так по современным данным, резервуаром для вируса Эпштейн-Барр являются В-лимфоциты памяти, для вируса герпеса 6 типа – Т- и В-лимфоциты и макрофаги, цитомегаловирус в латентной форме находится в фибробластах, но процесс репликации идет в Т-лимфоцитах [5, 104, 106, 112, 141]. Это и приводит к компенсаторной гиперплазии и гипертрофии лимфоидной ткани.

При персистенции данных вирусов происходит развитие оппортунистических инфекций и усиление вирулентности условно-патогенной микрофлоры. Поэтому у пациентов с гипертрофией носоглоточной миндалины в мазках из носоглотки определяется большее количество патогенной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению со здоровыми людьми [32, 89].

Часть авторов, в развитии гипертрофии носоглоточной миндалины отдаёт предпочтение аллергическому фактору. При аллергологическом обследовании детей с гипертрофией носоглоточной миндалины более чем у 70% из них регистрируется положительная реакция на неинфекционные аллергены, а при морфологическом изучении ткани миндалины выявляются характерные признаки ее аллергического воспаления [3].

Кроме этого, не меньшее значение имеет патология ЖКТ, нервной системы, а так же конституциональные особенности детского организма [31, 47, 75, 79, 95, 100, 124, 128].

В виду многообразия клинических проявлений и способов лечения, единого и официально утвержденного стандарта лечения гипертрофии носоглоточной миндалины и хронического аденоидита нет.

Существующие методы лечения можно разделить на консервативные и хирургические.

Тактика консервативного лечения выбирается в соответствие с преобладающим причинным фактором развитием патологического состояния и клиническими проявлениями.

Показаниями к хирургическому вмешательству являются [31, 71, 82]:

- неэффективность консервативного лечения;
- синдром обструктивного апноэ сна;

- тубарная дисфункция, рецидивирующие острые средние отиты с развитием стойкой кондуктивной тугоухости, не поддающиеся консервативному лечению;
- сопутствующие заболевания нервной системы;
- частые рецидивы хронического аденоидита с преобладанием гнойных форм, осложняющихся воспалительными процессами в полости носа и околоносовых пазухах или в нижележащих отделах дыхательной системы;
- частые рецидивы респираторных проявлений аллергии (аллергического ринита или бронхиальной астмы), частота которых не уменьшается на фоне проведения терапии;
- изменение (нарушение) прикуса.

Каждый из этих показателей является достаточно субъективным, и лечащий врач может трактовать данные показания в пользу любого показателя. Поэтому в настоящее время ведется достаточно большая работа по объективизации показаний к оперативному лечению.

На наш взгляд, одним из возможных перспективных направлений объективизации показаний к хирургической санации очага инфекции можно отнести и определение антиоксидантного статуса, как показателя наличия напряжённости одного из адаптивных систем организма, вызванной гипоксией.

Хроническому течению воспалительного процесса, кроме патогенных микроорганизмов, также способствует нарушение сложной цепи иммунокомпетентной системы.

Значительная выраженность воспалительного процесса с активацией нейтрофилов и макрофагов приводит к накоплению АФК и оксидативной модификации макромолекул, что, в свою очередь, ведет к развитию окислительного стресса [36].



Доказанным является тот факт, что продукты ПОЛ могут служить маркерами, который позволяет судить о развитии, выраженности и регрессии воспалительной реакции при возникновении патологических процессов [36, 42].

В соответствие с поставленными целями и задачами мы обследовали 148 пациентов, 50 из которых, получали консервативное лечение на амбулаторном этапе и 49 пациентов, поступивших на оперативное лечение в оториноларингологическое отделение, 49 – условно-здоровые детьми.

Большинство пациентов были дошкольного возраста (66% и 82%, соответственно), что и соответствует литературным данным. Средняя длительность жалоб в 1 группе к моменту обращения на прием составила 13, 7 месяцев, во 2 группе – 29 месяцев.

При проведении эндоскопического обследования в 1-й группе пациентов распределение степеней гипертрофии было более равномерное (I степень – 58%, II степень – 42%), для 2-й же группы более характерным была гипертрофия II степени (88%), против III степени (12%).

Среди наших пациентов роль доказанной атопии в анамнезе соответствовала литературным данным [3]. Для 1 и 2 групп значения были следующими – 11 (22%) и 10 (20,4%), а для условно здоровых лиц она составила –10 (20,4%).

При обследовании наблюдаемых нами больных была выявлена персистенция герпес вирусов в 1-й группе в объеме: 29% (n=14) ВЭБ, 29% (n=14) ВГЧ 6 типа и 25% (n=14) ЦМВ. Во 2-й группе данные показатели составили 60% (n=12), 30% (n=6) и 15% (n=3), соответственно.

Среди представителей микрофлоры глотки у пациентов с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом чаще всего встречались

популяции *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* в степени обсеменения  $10^4$  КОЕ/мл и выше.

При обследовании группы условно-здоровых детей мы выявили очень высокий уровень антиоксидантной активности кожи, в разы выше уровней здоровых взрослых людей [66]. Среднее значение антиоксидантной активности кожи в данной группе составило  $12,78 \times 10^{-2}$  мМ-экв, среднее значение антиоксидантной активности сыворотки крови – 1,79 мМ-экв.

Исследование антиоксидантной активности кожи и сыворотки крови у пациентов 1-й группы показало самые низкие уровни в нашей работе  $-1,64 \times 10^{-4}$  мМ-экв и 0,389 мМ-экв, соответственно. Данный факт связан с тем, что дети, не получавшие ранее консервативного лечения, имели более выраженные воспалительные явления, что, в свою очередь, еще больше приводило к ухудшению показателей активности антиоксидантной системы.

У больных из 2-й группы средние значения антиоксидантной активности кожи и сыворотки крови имели значения  $-1,85 \times 10^{-2}$  мМ-экв и 1,52 мМ-экв.

Кроме того, в этой группе мы провели также исследование антиоксидантной активности удаленной ткани глоточной миндалины. Ее уровень составил 3,06 мМ-экв, что практически в 2 раза выше уровня антиоксидантной активности сыворотки крови.

На фоне консервативного лечения уровень показателей активности антиоксидантной системы организма до уровня показателей второй группы исследования (пациенты, поступившие для оперативного лечения), что связано с купированием воспалительных явлений в носоглотке. Для пациентов через 1 месяц после оперативного лечения так же было характерно повышение показателей, но значительно выше показателей у условно-здоровых детей ( $3,35 \times 10^{-1}$  мМ-экв и 3,62 мМ-экв, соответственно), что можно связать с коррекцией показателей на фоне удаления патологического очага и развитием

гипервентиляции. Далее в течение двух месяцев мы отмечали восстановление указанных параметров до уровня у условно-здоровых детей.

Проведенный в работе статистический анализ позволяет значительно дополнить представление об изменении адаптивных систем организма при хроническом воспалительном процессе, в частности, одной из таких систем является антиоксидантная система.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволяют предположить о влиянии на антиоксидантную систему организма хронического аденоидита и гипертрофии носоглоточной миндалины. Данная патогенетическая связь выявлена не только по результатам лабораторных исследований, но и по объективным показателям активности антиоксидантной системы с количественной оценкой данных.

Выявлено, что при более выраженном воспалительном процессе показатели активности антиоксидантной системы находятся на самых низких уровнях, при затухании же воспалительного процесса, эти показатели находятся в коридорах средних значений.

Кроме этого, обнаружено, что даже при наличии декомпенсации и выборе тактики лечения пациента в объеме оперативного вмешательства, ткань носоглоточной миндалины остается высоко антиоксидантно активной по сравнению с показателями антиоксидантной активности кожи и сыворотки крови.

Учитывая вышеперечисленные доводы, мы предлагаем при выявлении гипертрофии носоглоточной миндалины и явлений хронического аденоидита следующий алгоритм обследования пациента с целью объективизации показаний перевода на этап хирургической санации очага хронической инфекции (Рис. 26).



Рисунок 26. Диагностический алгоритм определения тактики ведения пациента с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом.

Для определения активности антиоксидантной системы мы предлагаем исследовать такой показатель, как антиоксидантная активность кожи. При

проведении математико-статистического исследования нами выявлена корреляционная связь между всеми показателями активности антиоксидантной системы.

Кроме этого, исследование антиоксидантной активности кожи является не инвазивным и безболезненным методом исследования, быстрым и простым в использовании, а также мало затратным, как в финансовом, так и трудозатратном плане.

Объективизация состояния антиоксидантной системы с количественным анализом параметров может быть использован как маркёр для определения наличия или отсутствия хронической гипоксии у ребёнка, имеющего гипертрофию носоглоточной миндалины (II и более степени) и/или страдающего хроническим аденоидитом, или тонзиллитом.

У наблюдаемых нами пациентов с впервые установленным диагнозом гипертрофии носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом были характерны более яркие проявления воспалительного процесса со стороны носоглотки.

В зависимости от полученных результатов, мы в индивидуальном порядке в каждом случае принимали конкретное решение:

1. Уровень антиоксидантной активности кожи  $10^{-4} - 10^{-6}$  и выше мМ-экв;
2. Впервые выявленная гипертрофия носоглоточной миндалины и/или явления хронического аденоидита;
3. Рецидив патологического процесса с предыдущим положительным эффектом на фоне консервативной терапии;
4. Разрешение тубарной дисфункции, течения острого среднего отита на фоне консервативной терапии.

При вышеперечисленных результатах обследования мы воздерживались от оперативного лечения:

А при результатах приведённых, ниже в качестве дальнейшей тактики, мы проводили хирургическую санацию очага хронической инфекции:

1. Уровень антиоксидантной активности кожи  $10^{-2} - 10^{-3}$  и выше мМ-экв;
2. Неэффективность предыдущего консервативного лечения;
3. Стойкая тубарная дисфункция, рецидивирующие острые средние отиты с развитием стойкой кондуктивной тугоухостью;
4. Сопутствующие функциональные нарушения со стороны ЦНС и др.;
5. Нарушения со стороны лицевого скелета.

В отечественной и зарубежной литературе последних лет достаточно широко рассматриваются вопросы, касающиеся хирургического лечения при патологии лимфоглоточного кольца в детском возрасте. При этом вопросы относящиеся тактики консервативного ведения пациентов на амбулаторном этапе рассматриваются в недостаточном объеме.

В настоящем исследовании был сделан акцент на изучении показателей активности антиоксидантной системы у детей с гипертрофией носоглоточной миндалины и явлениями хронического аденоидита, как на амбулаторном этапе лечения, так и на этапе хирургической санации очага хронической инфекции, что позволяет более взвешенно и объективно выбрать тактику ведения пациента на амбулаторном и на стационарном этапах лечения с учётом персонифицированных данных каждого пациента.

## ВЫВОДЫ

1. Изучение показателей активности антиоксидантной системы у пациентов с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом позволяет выявить их отклонения по сравнению с уровнями у условно здоровых детей.

2. Показатели антиоксидантной активности кожи, сыворотки крови и ткани носоглоточной миндалины коррелируют между собой во всех исследуемых группах пациентов.

3. Активность антиоксидантной системы находится в чёткой зависимости со степенью гипертрофии носоглоточной миндалины и нарушения носового дыхания, что свидетельствует о напряжённости одного из адаптивных систем организма, вызванной гипоксией.

4. Определение уровня антиоксидантной активности кожи с количественным анализом параметров может быть использован как дополнительный маркёр для определения показаний к хирургической санации очага инфекции при хроническом аденоидите, или гипертрофии носоглоточной миндалины.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для объективизации состояния пациента с гипертрофией носоглоточной миндалины и хроническим аденоидитом мы рекомендуем оценить состояние активности антиоксидантной системы, как одной из адаптивных систем организма.

2. Исследование активности антиоксидантной системы организма следует проводить в объеме определения показателя антиоксидантной активности кожи, как наименее трудоемкого и финансово затратного, а так же, что не менее важно в детской практике, не инвазивного показателя.

3. Результат определения антиоксидантной активности кожи рекомендуется использовать как маркер, для возможного определения показаний к консервативному, либо оперативному лечению пациента.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров А. Е. HHV-6— инфекция у детей / А. Е., Абатуров Л. Р. Шостакович-Корецкая // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3. – С. 6.
2. Андреева И. В. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы/ И. В. Андреева, О. У. Стецюк // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. –М, 2009.– Вып. 9. – 200 стр. – С. 83.
3. Баранов, А. А. Аллергический ринит у детей : пособие для врачей / А. А. Баранов, М. Р. Богомильский. – М., 2002. – 80 с.
4. Белова Е. Г. Герпесвирусы 6, 7, 8-го типов/ Е. Г. Белова, Т. К. Кускова //Лечащий врач. – 2006. – Т. 2. – С. 76-79.
5. Богомильский, М. Р. Аденоиды / М. Р. Богомильский // Вестник оториноларингологии. - 2013. - N 3. - С. 61-64.
6. Богомильский М. Р. Антибактериальная терапия ЛОР-инфекций у детей: синуситы, средние отиты, тонзиллиты/ М. Р. Богомильский //Consilium medicum. – 2001, приложение. – 2001. – Т. 3. – С. 8.
7. Богомильский М. Р. Особенности хронических аденоидитов у детей с атопией / М. Р. Богомильский, Н. Л. Круговская // Вестн. РГМУ. – 2008. – № 7. – С. 32-36.
8. Богомильский М. Р. Элиминационная терапия при аллергическом аденоидите у детей/ М. Р. Богомильский, Н. Л. Круговская //Вестник оториноларингологии. – 2008. – С. 3.
9. Борзов Е.В. Факторы риска развития аденоидных вегетаций у детей / Е.В. Борзов // Вестник оториноларингологии. – 2003. - №2. – С. 22-23.
10. Борискин А. А. Изучение взаимосвязи хронического воспаления глоточной миндалины и аллергопатологии у детей/ А. А. Борискин //Российская оториноларингология. – 2006. – № 4. – С. 51-52.
11. Вавилова, В.П. Применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. /В.П. Вавилова // Иммунология. – 2003. - №1. – С. 43-46.
12. Вайман О. А. Перспективы применения антилейкотриеновых препаратов у детей с патологией лимфоглоточного кольца/ О. А. Вайман //Российская оториноларингология. – 2009. – №2. – С. 184-189.

13. Волкова Г.В. Состояние слуха у детей с врожденным гипотиреозом. Дисс. на соискание степени канд. наук. Москва. 2006. 164 стр
14. Володин А. В. Изучение локализации и формы носоглоточной миндалины по результатам эндоскопии полости носа и носоглотки у детей в возрасте 3-5 лет/ А. В. Володин //Российская ринология. – 2009. – № 2. – С. 104.
15. Гаращенко Т. И. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей/ Т. И. Гаращенко //Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. – № 1. – С. 91-95.
16. Гаращенко Т. И. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей/ Т. И. Гаращенко //Российская оториноларингология. – 2007. – № 5. – С. 156-163.
17. Гаращенко Т.И. Иммуномодуляторы топического применения в профилактике и лечении хронического аденоидита у детей/ Т.И. Гаращенко, И.В. Зеленкова, М.В. Алферова // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 2. – С. 62-65.
18. Гаращенко Т. И. Затрудненное носовое дыхание у детей: диагностика и принципы лечения/ Т. И. Гаращенко //Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 5. – С. 68-75.
19. Гаращенко Т. И. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении хронических аденоидов у детей / Т. И. Гаращенко // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6. - № 3. – С. 49-53.
20. Геппе Н.А. Монтелукаст–антагонист лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе, Е.В. Фролкова// ДОКТОР.РУ. – 2013. - №8. – С. 46-50.
21. Голубева Е. К. Физиологические механизмы эритродиереза/ Е. К. Голубева //Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16. – № 3. – С. 56-60.
22. Дебрянский В.А. Аденотонзиллэктомия под общим обезболиванием в условиях однодневного детского стационара/ В.А. Дебрянский, Г.А. Кутин// Российская ринология. – 1998. - № 3. – С.11-12.
23. Детская оториноларингология: Руководство для врачей / Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. - Т.1. – М.: «Издательство Медицина», 2005. – С. 296-302.
24. Дроздова, М.В. Клинико-лабораторный мониторинг хронической Эпштейна-Барра вирусной инфекции у детей с лимфопролиферативным синдромом / М.В. Дроздова, Е.В. Тырнова // Российская оториноларингология. - 2008. - №6(37). - С. 50-55.

25. Дроздова, М.В. Экссудативный средний отит у детей с хроническим лимфопролиферативным синдромом / М.В. Дроздова, Ю.С. Преображенская, Е.В. Тырнова // Российская оториноларингология. - 2011. - № 4(53). - С. 62-68.
26. Зинкин А. Н. 10-ти летний опыт общего обезболивания при аденоотомии / А. Н. Зинкин, М.М. Сергеев, Н.Г. Зингилевская и др. //Российская оториноларингология. – 2003. – № 1. – С. 159-162.
27. Иваничкин С. А. Особенности местного лечения воспалительных болезней ЛОР-органов у детей/ С. А. Иваничкин //Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – № 6. – С. 72-76.
28. Извин, А.И. Микробиоценоз носоглотки у детей при аденоидах вегетациях, ассоциированных с экссудативным средним отитом /А.И. Извин, Н.Е. Кузнецова // Российская оториноларингологии. - 2011. - № 4(53) - С. 86-88.
29. Калинин Д.В. Патоморфология аденоидных вегетаций в возрастном аспекте (морфометрическое и иммуногистохимическое исследование): дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02/ Д.В. Калинин. – Москва, 2013. – 166 с.
30. Калинина Н. М. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр/ Н. М. Калинина, Л. Б. Дрыгина, Т. В. Горейко // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1. – № 2. – С. 121-130.
31. Карпова Е. П. Хронический аденоидит у детей. Пособие для врачей / Карпова Е. П., Тулупов Д. А. – М. – 2009.
32. Квантовая терапия в комплексном лечении часто болеющих детей с хроническим аденоидитом/ В.П. Вавилова, Т.И. Гаращенко, Н.К. Перевощикова и др. - М.: ЗАО «МИЛТА-ПКП ГИТ. – 2009.
33. Климова И. И. Клиническая эффективность растительного препарата с противовоспалительными и иммуностимулирующими свойствами при патологии глоточной миндалины у детей/ И. И. Климова, В. Н. Зорина, Р. М. Зорина //Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 5. – С. 112-118.
34. Красножен В. Н. Аденоотомия – применение новых технологий/ В. Н. Красножен, А. Р. Мангушев, Т. С. Литовец //Практическая медицина. – 2011. – № 51. – С. 15-18.
35. Круговская Н. Л. Элиминационная терапия при аллергическом аденоидите у детей/ Н. Л. Круговская, М. Р. Богомильский // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 3-С. – С. 32-34.

36. Кулинский В. И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита/ В. И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – Т. 1. – № 38. – С. 2.
37. Куличенко Т. В. Монтелукаст в лечении аллергических болезней / Т. В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3. – № 4. – С. 32-42.
38. Лусс Л. В. Место иммуномодуляторов в педиатрической практике / Л. В. Лусс // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). – 2010. – Т. 3. – С. 72-6.
39. Манухина Е. Б. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Е. Б. Манухина, И.Ю. Малышев, С.В. Лямина и др. // Кардиология. – 2002. – Т. 11. – С. 73-81.
40. Методы консервативной терапии детей при аденоидитах/ С.Б. Безшапочный, В.В. Кищук, В.В. Лобурец и др. // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2009. – № 6. – С. 74-81.
41. Нагорная Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки/ Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 23-25.
42. Некрасов Э. В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях/ Э. В. Некрасов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 46. – С. 98-107.
43. Носуля Е. В. Эффективность мометазона фууроата в лечении гипертрофии глоточной миндалины у детей/ Е. В. Носуля, И. А. Ким // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 95-98.
44. Няшин Ю. И. Взаимодействие зубочелюстной системы с другими системами человеческого организма в рамках концепции виртуального физиологического человека/ Ю. И. Няшин, А.Н. Еловикова, Я.А. Кор-кодинов и др. // Российский журнал биомеханики. – 2011. – Т. 15. – №. 3. – С. 8-26.
45. Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации: приказ М. Р. Ф. от 19.06. 2003 № 266 // Российская газета. – 2003. – №. 135.
46. Овчаренко Л. С. Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции/ Л. С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко и др. // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2008. – Т. 4. – №. 15. – С. 25-27.
47. 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 и др. // Российская оториноларингология. - 2012. - №2(57). - С. 118-123.

48. Плужников М. С. Иммунология хронического тонзиллита/ Плужников М.С., Лавренова Г.В., Левин М.Я. и др. - СПб.: Диалог, 2004. – 59 с.

49. Полуниин М. М. Комплексная терапия аденоидитов у детей/ М. М. Полуниин, Л. С. Титарова, Т. А. Полунина //Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – № 3. – С. 91-94.

50. Помелова Н. В. Небулайзерная терапия как метод лечения патологии носоглоточной миндалины у детей/ Н. В. Помелова, А. Н. Храбриков //Вятский медицинский вестник. – 2008. – № 2. – С. 103-106.

51. Пономарева Л. И. Особенности вегетативной регуляции и минерального обмена у детей с патологией глоточной миндалины/ Л. И. Пономарева, Ю. А. Алексеева, А.Б. Барашкова //Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17. – № 1. – С. 70.

52. Попова О. И. Клинические аспекты использования акустической риноманометрии и передней активной риноманометрии при различной патологии перегородки носа у детей/ О. И. Попова // Российская оториноларингология. – 2008. – № 1. - С. 119-123.

53. Пухлик С. М. Аденоиды, аденоидит и аллергический ринит/ С. М. Пухлик, Э. Г. Нейверт //Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – №. 5/2. – С. 68.

54. Радциг Е. Ю. Новые возможности местной терапии аденоидитов у детей/ Е. Ю. Радциг //Лечащий врач. – 2006. – Т. 6. – С. 17-21.

55. Рязанцев С. В. Хронические заболевания ЛОР-органов у детей: дифференцированные схемы лечения и профилактики обострений/ С. В. Рязанцев, И. А. Тихомирова //Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8. – № 1. – С. 125-129.

56. Плужников М.С., Лавренова Г.В. Воспалительные и аллергические заболевания носа и околоносовых пазух — Киев: Здоровье, 1985. — 143 с.

57. Рязанцев С. В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов/ С. В. Рязанцев, Н. М. Хмельницкая, Е. В. Тырнова //Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 3. – С. 60-64.

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

59. Русецкий Ю. Ю. Оценка эффективности функциональной органосохраняющей эндоскопической аденотомии с позиций доказательной медицины/ Ю. Ю. Русецкий, В. Ю. Шишина, А. П. Буянов //Российская оториноларингология. – 2004. – №3. – С. 101.
60. Русецкий Ю.Ю. Эволюция аденотомии (обзор литературы)/ Ю.Ю. Русецкий //Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 4. – С. 23-26.
61. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии/ Г. А. Самсыгина //Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 66-73.
62. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии/ Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль //Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 10-15.
63. Селиванова Е. Н. Гипертрофия глоточной миндалины как причинный фактор формирования контингента часто болеющих детей/ Е. Н. Селиванова, М. В. Жилаковская, Д. Е. Тимербаяева //Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 3-1. – С. 43-44.
64. Сергеев Д. В. Эндоскопическая аденотомия у детей и ее эффективность/ Д. В. Сергеев, С. Р. Мансурова //Нов. оторинолар. и логопатол. – 2001. – № 1. – С. 93-94.
65. Солдатский Ю. Л. Возможности современных макролидов в лечении тонзиллита в детском возрасте/ Ю. Л. Солдатский //Журнал «Лечащий Врач». – 2013. – № 8. – С. 32-36.
66. Способ неинвазивного потенциометрического определения оксидант/антиоксидантной активности биологических тканей и устройство для его осуществления: пат. 2433405 Рос. Федерация : МПК51 G01N 33/483 (2006.01), G01N 27/26 (2006.01) / Х.З. Брайнина, Е. Л. Герасимова, М. Я. Ходос; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Уральский государственный экономический университет", Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное внедренческое предприятие "ИВА". - № 2010125573/15 ; заявл. 23.06.2010 ; опубл. 10.11.2011 Бюл. № 31. – 1с.
67. Тарасевич, Т.Н. Проблема острых средних отитов у детей с гиперплазией глоточной миндалины / Т.Н. Тарасевич, Х.Т. Абдулкеримов // Российская оториноларингология. - 2009. - №2(39). - С. 171-174.
68. Тарасова Г. Д. Флюидтек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей/ Г. Д. Тарасова, Т. В. Иванова, П. Г. Протасов //Российская оториноларингология. – 2005. – № 6. – С. 19.

69. Тарасова Г.Д. Комплексный подход к восстановлению носового дыхания с применением метода миофункциональной коррекции [Электронный ресурс] / Г.Д. Тарасова, Т.Д. Агафонова, Е.А. Сатыго. – Режим доступа: [http://ortoplan.alltrades.ru/articles/a5.kompleksnyy\\_podhod\\_k\\_vosstanovleniyu\\_nosovogo\\_dyhaniya\\_s\\_primeneniyem\\_metoda\\_mio\\_funkcionalnoy\\_korrekcii.htm](http://ortoplan.alltrades.ru/articles/a5.kompleksnyy_podhod_k_vosstanovleniyu_nosovogo_dyhaniya_s_primeneniyem_metoda_mio_funkcionalnoy_korrekcii.htm). Дата обращения: 23.06.2014.
70. Тарасова Г. Д. Комплексный подход к проблеме ротового дыхания у детей [Электронный ресурс]/ Г. Д. Тарасова, Т. Д. Агафонова, Т. Г. Царёва. – Режим электронного доступа: <http://pandia.ru/text/78/169/74293.php>. Дата обращения: 23.06.2014.
71. Тарасова Г. Д. Клинико-лабораторные показания к аденотомии/ Г. Д. Тарасова, М. А. Мокроносова //Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 92-95.
72. Тарасова Г. Д. Особенности микрофлоры носоглотки и функциональное состояние среднего уха у детей/ Г. Д. Тарасова, Л. С. Страчунский //Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 4. – С. 30-32.
73. Терскова Н. В. Возрастные количественные и функциональные показатели иммунной системы у детей с хроническим аденоидитом в зависимости от ассоциации биологических видов микроорганизмов/ Н. В. Терскова, С. Г. Вахрушев, Н. А. Шнайдер // Российская оториноларингология. – С. 126-138.
74. Терскова Н. В. Хронический аденоидит/ Н. В. Терскова //Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 4 (94). – С. 85-92.
75. Тихомирова И. А. Дифференцированные схемы лечения хронических заболеваний ЛОР-органов у детей с применением бактериальных лизатов/ И. А. Тихомирова, С. В. Рязанцев //Российская оториноларингология. – 2009. – № 1.– С. 188-193.
76. Тихомирова И. А. Профиль патологии у детей с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей/ И. А. Тихомирова, В. Г. Частнык //Российская оториноларингология. – 2005. – № 4. – С. 112-115.
77. Флис П. С. Необходимость устранения этиологических факторов при лечении дистального прикуса путем взаимодействия с врачами смежных специальностей/ П. С. Флис, Д. М. Касьяменко //Современная стоматология. – 2014. – № 1 (58). – С. 30-33.
78. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях//Хельсинки. – 1964, дополнения. – 1975. – Т. 1983. – № 1996. – С. 2000.

79. Царева Т. Г. Комплексный метод нормализации носового дыхания у детей сменного прикуса/ Царева Т. Г., Кочарян И. А. //Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2010. – Т. 12. – № 6. – С. 320.
80. Цветков Э. А. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в иммунной системе организма/ Э. А. Цветков, Н. Н. Наumenко //Российская оториноларингология. – 2003. – № 3. – С. 7-14.
81. Цитологическая картина эффективности лазеротерапии патологии лимфоглоточного кольца у детей / Н. У. Адильханова, В. М. Исаев, В. М. Свистушкин и др. // Российская оториноларингология. - 2010. - №5(48). - С. 3-7.
82. Юнусов А. С. Аденотомия в комплексном лечении острого гайморита у детей/ А. С. Юнусов, В. П. Быкова //Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 7. – С. 45-47.
83. Adamidis I. P. The effects of lymphadenoid hypertrophy on the position of the tongue, the mandible and the hyoid bone/ I. P. Adamidis, M. N. Spyropoulos //The European Journal of Orthodontics. – 1983. – Т. 5. – №. 4. – P. 287-294.
84. Adenoids during childhood: the facts / G. L. Marseglia, D. Caimmi, F. Pagella et al. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 1–5.
85. Adenoid hypertrophy and nasal mucociliary clearance in children. A morphological and functional study/ M. Maurizi, F. Ottaviani, G. Paludetti et al. //International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 1984. – Vol. 8. – № 1. – P. 31-41.
86. Acute otitis media in children: Correlation with palatine tonsil size, adenoidectomy and adenotonsillectomy/ D. Vranjes, S. Spremo, D. Travar et al. //Paediatrics Today. – 2014. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-7.
87. Antileukotrienes in adenotonsillar hypertrophy: a review of the literature/ M. Kar, N. Altintoprak, N.B. Mulusket al. //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2016. – Vol. 273. – № 12. – P. 4111–4117.
88. Borza C. M. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein–Barr virus/ C. M. Borza, L. M. Hutt-Fletcher //Nature medicine. – 2002. – Vol. 8. – №. 6. – С. 594-599.
89. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know/ Brandtzaeg P.// International Congress Series. - Volume 1254. –2003. – P. 89–99.
90. Brandtzaeg P. Regionalized immune function of tonsils and adenoids / P. Brandtzaeg //Immunology today. – 1999. – Vol. 20. – № 8. – P. 383-384.



91. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles / P. Brandtzaeg // *Acta oto-laryngologica. Supplementum.* – 1995. – Vol. 523. – P. 55-59.
92. Casselbrant M. L. What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis anatomical considerations/ M. L. Casselbrant // *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* – 1999. – Vol. 49. – P.133-135.
93. Cengel S., Akyol M. U. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy/ S. Cengel, M. U. Akyol // *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* – 2006. – Vol. 70. – № 4. – P. 639-645.
94. Cielo C. M. Treatment Options for Pediatric Obstructive Sleep Apnea/ C. M. Cielo, A. Gungor // *Current problems in pediatric and adolescent health care.* – 2016. – Vol. 46. – № 1. – P. 27-33.
95. DelGaudio J. M. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis/ J. M. DelGaudio // *The Laryngoscope.* – 2005. – Vol. 115. – № 6. – P. 946-957.
96. Detection of Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis/ L.H. Endo, D. Ferreira, MCS. Montenegro et al. // *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* – 2001. – Vol. 58. – № 1. – P. 9-15.
97. Endo L. H. Tonsils diseases, past, present and future and the impact in clinical practice in Brazil/ L. H. Endo // *Adv. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 72. – P. 136–138.
98. Flutter J. Ротовое дыхание как фактор негативного влияния на общее развитие детского организма/ J. Flutter // *Ортодонтия.* – 2015. – № 2. – С. 50-55.
99. Flutter J. The negative effect of mouth breathing on the body and development of the child/ J. Flutter // *International journal of orthodontics.* – 2006. – Vol. 17. – № 2. – P. 31.
100. Gastroesophageal reflux disease: its importance in ear, nose, and throat practice/ S.R. Megale, A.BA. Scanavini, E.C. Andrade et al. // *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* – 2006. – Vol. 70. – № 1. – P. 81-88.
101. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children/ D. Gozal // *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 102. – № 3. – P. 616-620.
102. Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues: functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils/ P.N. Boyaka, P.F. Wright, M. Marinaro et al. // *The American journal of pathology.* – 2000. – Vol. 157. – № 6. – P. 2023-2035.

103. HIV induces IL-6 production by human B lymphocytes. Role of IL-4/ F. Boue, C. Wallon, C. Goujard et al. //The Journal of Immunology. – 1992. – Vol. 148. – № 12. – P. 3761-3767.
104. Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo/ M. Luppi, P. Barozzi, C. Morris et al. //Journal of virology. – 1999. – Vol. 73. – № 1. – P. 754-759.
105. Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues: functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils/ P. N. Boyaka, P. F. Wright, M. Marinaro et al. //The American journal of pathology. – 2000. – Vol. 157. – № 6. – P. 2023-2035.
106. Huang S. W. The risk of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis/ S. W. Huang, C. Giannoni //Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2001. – Vol. 87. – № 4. – P. 350-355.
107. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo/ D. G. Brooks, M. J. Trifilo, K. H. Edelmann et al. //Nature medicine. – 2006. – Vol. 12. – № 11. – P. 1301-1309.
108. Kheirandish-Gozal L. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea/ L. Kheirandish-Gozal, R. Bhattacharjee, D. Gozal //Sleep medicine. – 2010. – Vol. 11. – № 7. – P. 714-720.
109. Klenerman P. T cells and viral persistence: lessons from diverse infections/ P. Klenerman, A. Hill //Nature immunology. – 2005. – Vol. 6. – № 9. – P. 873-879.
110. Korsrud F. R. Immune systems of human nasopharyngeal and palatine tonsils: histomorphometry of lymphoid components and quantification of immunoglobulin-producing cells in health and disease/ F. R. Korsrud, P. Brandtzaeg //Clinical and experimental immunology. – 1980. – Vol. 39. – № 2. – P. 361-370.
111. Krajewski M. Endoscopic adenotomy-clinical assessment of value and safety-an own experience/ M. Krajewski, B. Samoliaski, J. Schmidt // The Polish otolaryngology. – 2006. – Vol. 61. – № 1. – P. 21-24.
112. Latent murine  $\gamma$ -herpesvirus infection is established in activated B cells, dendritic cells, and macrophages/ E. Flaño, S.M. Husain, J.T. Sample et al. //The Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 165. – № 2. – P. 1074-1081.
113. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children/ A.D. Goldbart, J.L. Goldman, M.C. Veling et al. //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2005. – Vol. 172. – № 3. – P. 364-370.
114. Long-term follow-up of children undergoing topical intranasal steroid therapy for adenoidal hypertrophy/ M. Berlucchi, L. Valetti, G. Parrinello et al.

//International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2008. – Vol. 72. – №. 8. – P. 1171-1175.

115. Lymphoid changes of the nasopharyngeal and palatine tonsils that are indicative of human immunodeficiency virus infection: a clinicopathologic study of 12 cases/ B.M. Wenig, LD.R. Thompson, S.S. Frankel et al. //The American journal of surgical pathology. – 1996. – Vol. 20. – № 5. – P. 572-587.

116. Maeda T. Diode laser restores normal condition to bradykinin altered rat neural cells: a controlled in vivo study/ T. Maeda, T. Ohshiro //Lasers in Surgery and Medicine. – 1990. - Vol.2. – P.13.

117. Mattila P.S. B- and T-lymphocyte subpopulations in the adenoids of children with otitis media/ P.S. Mattila, J. Tarkkanen //APMIS. – 1996. – Vol.104. - №10. – P. 698-704.

118. Modrzynski M. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children / M. Modrzynski, E. Zawisza. //International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2007. – Vol. 71. - № 5. – P. 713–719.

119. McDermott M. R. Evidence for a common mucosal immunologic system I. Migration of B immunoblasts into intestinal, respiratory, and genital tissues/ M. R. McDermott, J. Bienenstock //The Journal of Immunology. – 1979. – Vol. 122. – № 5. – P. 1892-1898.

120. Modrzynski M. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children/ M. Modrzynski, E. Zawisza //International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2007. – Vol. 71. – № 5. – P. 713-719.

121. Mucosal Immunology of the Upper Airways: An Overview/ P. Brandtzaeg, F. L. Jansen, I. N. Farstad et al. //Annals of the New York Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 830. – №. 1. – P. 1-18.

122. Nasal-associated lymphoid tissue (NALT): frequency and localization in young children/ A.S. Debertin, T. Tschernig, H. Tönjes et al.//Clinical & Experimental Immunology. – 2003. – Vol. 134. – № 3. – P. 503-507.

123. Persistence of non-typeable Haemophilus Influenzae in the pharynx of children with adenotonsillar hypertrophy after treatment with azithromycin/ O. Olszewska-Sosińska, B. Zieliński-Jurkiewicz, M. Stępińska et al. //Pathogens and disease. – 2016. – Vol. 74. – № 1. – P. 1-4.

124. Przybilla B. Stigmata of the atopic constitution/ B. Przybilla //Handbook of Atopic Eczema. – Springer Berlin Heidelberg, 1991. – P. 31-45.

125. Sadeghi-Shabestari M. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy?/ M. Sadeghi-Shabestari, Y. J. Moghaddam, H.

Ghaharri //International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2011. – Vol. 75. – № 4. – P. 589-591.

126. Schmidt V. On Adenoid Growths and Exudative-Lymphatic Diathesis/ V. Schmidt //Acta Oto-Laryngologica. – 1924. – Vol. 6. – № 1. – P. 345-358.

127. Selimoğlu E. Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy?/ E. Selimoğlu, M. A. Selimoğlu, Z. Orbak //Journal of international medical research. – 2003. – Vol. 31. – № 2. – P. 84-87.

128. Serratto M. Upper airways obstruction. Presentation with systemic hypertension / M. Serratto, V. J. Harris, I. Carr//Archives of disease in childhood. – 1981. – Vol. 56. – № 2. – P. 153-155.

129. Shih-Wen Huang. The risk of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis/ Shih-Wen Huang, Carla Giannoni //Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2001. – Vol. 87. - № 4. – P. 350–355.

130. Sixbey J. W. Immunoglobulin A-induced shift of Epstein-Barr virus tissue tropism/ J. W. Sixbey, Q. Y. Yao //Science. – 1992. – Vol. 255. – P. 1578-1582.

131. Sorensen C. H., IgD in nasopharyngeal secretions and tonsils from otitis-prone children/ C. H. Sørensen, P. L. Larsen //Clinical and experimental immunology. – 1988. – Vol. 73. – №. 1 – P. 149–154.

132. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue/ P. Brandtzaeg, H. Kiyono, R. Pabst et al. //Mucosal immunology. – 2008. – Vol. 1. – №. 1. – P. 31-37.

133. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD-and IgM-producing cells in their nasal mucosa/ P. Brandtzaeg, G. Karlsson, G. Hansson et al. //Clinical and experimental immunology. – 1987. – Vol. 67. – №. 3. – P. 626-636.

134. The correlation between EBV viral load in the palatine tonsils of patients with recurrent tonsillitis and concurrent serum titers of VCA-IgG/ B. Dogan, S. Rota, L. Gurbuzler et al. //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2010. – Vol. 267. – № 1. – P. 143-148.

135. The effect of hypertrophic adenoids and tonsils on the development of posterior crossbite and oral habits/ C.J. Oulis, G.P. Vadiakas, J. Ekonomides et al. //The Journal of clinical pediatric dentistry. – 1993. – Vol. 18. – № 3. – P. 197-201.

136. The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study/ M. Berlucchi, D. Salsi, L. Valetti et al. //Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – №. 6. – P. 1392-1397.

137. Tonsillectomy and adenotomy as a one day procedure? / A. Peeters, D. V. Rompaey, B. Schmelze et al. // *Acta oto-rhino-laryngologica belgica*. – 1998. – Vol. 53. – № 2. – P. 91-97.
138. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases/ SS. Kilic, I. Tezcan, O. Sara et al. // *Pediatr. Int.* – 2000. – Vol. 42. - № 6. – P. 647–650.
139. Rowe D. S. Immunoglobulin D in serum, body fluids and lymphoid tissues/ D. S. Rowe, P. A. Crabbé, M. W. Turner // *Clin. Exp. Immunol.* – 1968. – Vol. 3. - № 6. – P. 477–490.
140. Williams H. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice/ H. Williams, D. H. Crawford // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – № 3. – P. 862-869.
141. Young L. S. Epstein–Barr virus: 40 years on/ L. S. Young, A. B. Rickinson // *Nature Reviews Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – № 10. – P. 757-768.
142. Zaytseva O. V. Recurrent respiratory infections: is it possible to prevent them? / O. V. Zaytseva // *Pediatriya named after GN Speransky*. – 2015. – Vol. 94. – № 2.