

УДК 616.323-007.61-089.87-053.37  
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-27-41>

## Иммуномодулирующий эффект аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и повторяющимися назофарингитами

Д. Р. Ахтямов<sup>1</sup>, Е. В. Шабалдина<sup>1</sup>, С. В. Гривцова<sup>1</sup>, С. В. Апалько<sup>2</sup>, А. В. Шабалдин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет,  
Кемерово, 650003, Россия

<sup>2</sup> Городская больница № 40,  
Санкт-Петербург, 197706, Россия

## Immunomodulatory effect of adenoidectomy in infants and preschool children with high degrees of adenoid hypertrophy and recurrent nasopharyngitis

D. R. Akhtyamov<sup>1</sup>, E. V. Shabaldina<sup>1</sup>, S. V. Grivtsova<sup>1</sup>, S. V. Apal'ko<sup>2</sup>, A. V. Shabaldin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo Medical State University,  
Kemerovo, 650003, Russia

<sup>2</sup> City Hospital N 40,  
Saint Petersburg, 197706, Russia

Показано, что 50% детей с постоянно рецидивирующими острыми назофарингитами имеют высокие степени гипертрофии глоточной миндалины (2-й и 3-й степени). Проведение аденотомии позволяет убрать obstruction носа и евстахиевой трубы. В то же время предполагается, что удаление глоточной миндалины позволит ограничить и воспаление на слизистой оболочке носа и глотки. Этот эффект может быть положительным в отношении как снижения частоты респираторных заболеваний, так и в предотвращения ранней манифестации хронических заболеваний респираторного тракта. Материалы и методы. Проведено обследование 101 ребенка, в возрастном интервале 2–6 лет, находившихся в детском оториноларингологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Кемерово, для проведения аденотомии. Проводили: объективный осмотр ЛОР-органов в основной группе, сбор биологического материала с глоточной миндалины для проведения ПЦР и оценки ДНК-маркеров вирусов, бактерий и грибов глоточного биотопа; забор назофарингеального смыва для исследования цитокинов. Результаты. Аденотомия значительно уменьшает частоту назофарингитов у детей с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины. Эффект от аденотомии связан с иммуномодулирующим воздействием на мукозальный иммунитет носа и глотки. После аденотомии снижается уровень типичных цитокинов, усиливающих воспаления (IL-1b, IL-1Ra). Аденотомия эффективно снижает частоту назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста с повышенным уровнем IL-4 в назофарингеальном смыве. Аденотомия оказывает значимый санационный эффект для носоглоточного биотопа, через уменьшение экспрессии ДНК-маркеров бактерий (пиогенного стрептококка), вирусов (вируса Эпштейна–Барр) и грибов (рода Кандида). Эффект аденотомии по отношению к ограничению частоты назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста снижается при сопутствующих бронхиальной астме и сезонном аллергическом риносинусите, высокой концентрации в назофарингеальном смыве TNF-а, значимом представительстве кокковой микрофлоры по данным риноцитогаммы и повышенной экспрессии ДНК-маркеров вируса Эпштейна–Барр в клетках слизистой оболочки носоглотки.

**Ключевые слова:** аденотомия, назофарингиты, иммуномодулирующий эффект.

**Для цитирования:** Ахтямов Д. Р., Шабалдина Е. В., Гривцова С. В., Апалько С. В., Шабалдин А. В. Иммуномодулирующий эффект аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и повторяющимися назофарингитами. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):27–41. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-27-41>

It is known that 50% of children with constantly recurrent acute nasopharyngitis have high degrees of hypertrophy of the pharyngeal tonsil (2nd and 3rd degree). Adenoidectomy can remove obstruction of the nose and Eustachian tube. At the same time, it is assumed that the removal of the pharyngeal tonsil will

also limit inflammation on the mucous membrane of the nose and pharynx. This effect may be positive both in terms of reducing the frequency of respiratory diseases and in preventing the early manifestation of chronic respiratory diseases. Materials and methods. 101 children were examined, in the age range of 2–6 years, who were in the children’s department of Otolaryngology of the Regional Children’s Clinical Hospital in Kemerovo for adenoidectomy. An objective examination of the ENT organs in the main group was carried out; biological material from the pharyngeal tonsil for PCR tests and DNA markers of viruses, bacteria, and fungi in the pharyngeal bioburden was collected; nasopharyngeal lavages for cytokine testing were collected. Results: Adenoidectomy significantly reduces the incidence of nasopharyngitis in children with high degrees of pharyngeal tonsil hypertrophy. The effect of adenoidectomy is associated with an immunomodulatory effect on the mucosal immunity of the nose and pharynx. After adenoidectomy, the level of topical cytokines that increase inflammation (IL-1b, IL-1Ra) decreases. Adenoidectomy effectively reduces the incidence of nasopharyngitis in infants and preschool children with elevated levels of IL-4 in the nasopharyngeal lavage. Adenoidectomy has a significant biodebridement effect for the nasopharyngeal bioburden through a decrease in the expression of DNA markers of bacteria (pyogenic streptococcus), viruses (Epstein–Barr virus), and fungi (Candida genus). The effect of adenoidectomy in relation to limiting the frequency of nasopharyngitis in children of early and preschool age is reduced with concomitant bronchial asthma and seasonal allergic rhinosinusitis; high concentration in the nasopharyngeal washout of TNF- $\alpha$ , a significant representation of the coccal bioburden according to rhinocytogram data, and increased expression of DNA markers of the Epstein–Barr virus in the cells of the nasopharyngeal mucosa.

**Keywords:** adenoidectomy, nasopharyngitis, immunomodulatory effect.

**For citation:** Akhtyamov D. R., Shabalina E. V., Grivtsova S. V., Apal’ko S. V., Shabaldin A. V. Immunomodulatory effect of adenoidectomy in infants and preschool children with high degrees of adenoid hypertrophy and recurrent nasopharyngitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(1):27-41. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-27-41>

### Введение

Современные представления о воспалительном процессе на слизистой оболочке верхних дыхательных путей определяют его распространенность на структуры носа, придаточных пазух и глотки [1, 2]. У детей в этот процесс вовлекается глоточная миндалина ввиду ее повышенного физиологического функционирования [3]. С этих позиций в классификации воспаления на слизистой оболочке носа термину ринит соответствует термин риносинусит. У детей раннего и дошкольного возраста острый риносинусит сочетается и с клиническими проявлениями фарингита (длительный навязчивый кашель, задняя ринорея, гиперемия и разрыхленность слизистых оболочек задней стенки носоглотки). В отечественной педиатрии и детской оториноларингологии сочетания клинических проявлений риносинусита и фарингита принято определять как аденоидит, указывая на ведущий очаг воспаления в глоточной миндалине [3]. Этот диагноз вполне обоснован и доказан большим количеством исследований, подтвердивших выраженность провоспалительного потенциала, представленного высокой экспрессией цитокинов их рецепторов, в тканях глоточной миндалины при остром риносинусите и фарингите [4].

Почти у половины детей с постоянно рецидивирующими острыми назофарингитами имеются высокие степени гипертрофии глоточной миндалины (2-й и 3-й степени) [1, 5]. Это состо-

яние способствует появлению дополнительных патологических симптомов: ночное апноэ, храп, снижение слуха, а также персистирующая назальная обструкция с переходом на евстахиеву трубу. Кроме того, высоко функционирующая глоточная миндалина, первично активированная воздушно-капельными ксенобиотиками и поллютантами, является плацдармом иммунного воспаления, которое сохраняется на слизистых оболочках верхних дыхательных путей в периоды между ксенобиотическими (в том числе вирусными) атаками. Именно с этих позиций глоточная миндалина является поставщиком мессенджеров, поддерживающих топическое воспаление, а ее частичное или полное удаление может быть патогенетически обоснованным в отношении ограничения иммунновоспалительного процесса.

Дискуссия о значимости аденотомии в «оздоровлении» часто и длительно болеющих детей с высокими степенями аденоидных вегетаций продолжается в отечественной педиатрии и детской оториноларингологии [6]. Нет единого мнения и клинических рекомендаций на необходимые и достаточные показания для проведения данной операции. В настоящий момент аденотомия является самой часто проводимой операцией в детском возрасте [6, 7]. Вполне вероятно, что ее модулирующий эффект в отношении пролонгированного топического иммунного воспаления на слизистой оболочке носа, придаточных пазух и глотки может быть ограничительным и через этот

феномен прерывать цепь звеньев патогенеза формирующихся хронических заболеваний респираторного тракта.

Исходя из этого целью настоящего исследования было изучение иммуномодулирующего эффекта аднотомии у детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и часто повторяющимися назофарингитами.

#### Пациенты и методы исследования

Для выполнения поставленной цели проведено обследование 101 ребенка, в возрастном интервале 2–6 лет (средний возраст  $3,6 \pm 0,2$  года), находившихся в детском оториноларингологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Кемерово для проведения аднотомии.

*Основные критерии включения детей в исследуемую группу:*

гипертрофия глоточной миндалины второй и третьей степени (МКБ-10, J35.2);

повторяющиеся, затяжные назофарингиты (МКБ-10, J00); частая респираторная заболеваемость устанавливалась по рекомендациям В. Ю. Альбицкого и А. А. Баранова (1986) для соответствующего возрастного интервала [8];

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

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

Родители детей, включенных в основную группу, подписывали информированное согласие на использование биологического материала в научном исследовании по теме Кемеровского государственного медицинского университета «Здоровье детей и подростков (в том числе детской популяции Кузбасса). Факторы риска, распространенность, особенности клиники патологических состояний, оптимизация лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ № 46 от 11.12.2018 года.

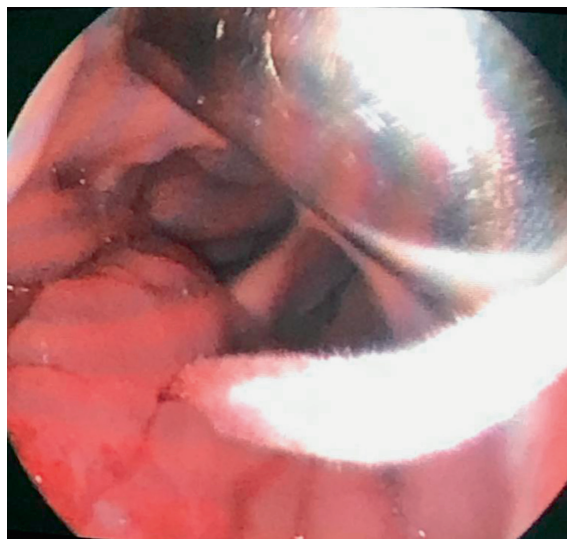
Было проведено объективное обследование детей, включая сбор анамнеза. Особое внимание уделялось семейному анамнезу, в котором учитывались аллергические и иммуновоспалительные заболевания у родителей и родственников пациентов, наличие у них очагов хронических инфекций, в том числе ЛОР-органов, а также первичных иммунодефицитных состояний. Проводилась оценка пренатального, неонатального периодов и периода раннего детства. Оценивались: течение настоящей беременности, характер родов, наличие или отсутствие неонатальной пневмонии или другой патологии этого периода, особенности вскармливания и вакцинации, а также проявлений атопического дерматита (пищевой аллергии), частота инфекционных заболеваний (респираторных, кишечных и других). Особое внимание уделялось аллергическим заболеваниям респираторного тракта. С учетом осмотра других специалистов (педиатра, аллерголога-иммунолога, пульмонолога) и проведенных исследований были выставлены диагнозы: аллергический сезонный и круглогодичный риносинусит, бронхиальная астма. С учетом современных исследований бронхиальной астмы (БА) у обследованных детей выделяли аллерген-индуцированный и вирус-индуцированный эндотипы в Th2 фенотипе бронхиальной астмы, а также смешанный вариант БА [9, 10]. Для оценки значимости БА в поддержании частой респираторной заболеваемости после проведенной аднотомии присваивали каждой нозологической форме баллы (отсутствие БА – 0 баллов, аллерген-индуцированная БА – 1 балл, вирус-индуцированная БА – 2 балла).

Для количественной оценки случаев острого назофарингита использовали учет числа дней (недель) с симптомами заболевания. Редкими считались проявления, если у пациента симптомы отмечались менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году (2 недель за 6 месяцев). Напротив, частыми проявлениями считались симптомы заболевания более 4 дней в неделю или более 4 недель в году (более 2 недель за 6 месяцев). Данный подход применяется для оценки течения аллергического и неаллергического ринита [11]. Кроме того, учет клинических проявлений по неделям в течение месяца позволило оценить эффект от проведенного лечения.

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

Всем детям исследуемой группы была проведена поднаркозная микродебридерная аднотомия.

Перед проведением аднотомии под эндоскопическим контролем с глоточной миндалины



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

**Fig. 1.** Epipharyngoscopy with end optics of H. H. Hopkins (Karl Storz, Germany) 70°, 4.0 mm in diameter and sampling of biological material from the pharyngeal tonsil and posterior pharyngeal wall with a disposable universal flexible probe type A (MIM LLC, Tyumen, Russia)

и задней стенки глотки забирался клеточный мазок с помощью одноразового универсального гибкого зонда типа А (ООО «МИМ», Тюмень, Россия). Клеточный материал с зонда переносили в 500 мкл раствора 6М гуанидина-тиоционата, что позволяло выделить суммарную ДНК с биотопы глоточной миндалины (рис. 1).

Проводилось гистологическое исследование операционного материала.

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

Всем детям выполнялись риноцитогрaмма, а также забор назофарингеального смыва. Для этого в 5 мл шприц без иглы набирали 3 мл физиологического раствора и, наклонив голову ребенку книзу и подставив под подбородок почкообразный медицинский стерильный лоток, энергично вводили физиологический раствор в носовой ход, что приводило к дренажу носа и глотки. Содержимое лотка собирали в шприц и далее переносили в пластиковую микропробирку объемом 1,5 мл. Жидкая часть назофарингеального смыва использовалась для иммуноферментного анализа

цитокинов. Особенности оценки цитокинов в назофарингеальном смыве описаны ранее и закреплены патентом Российской Федерации [12–14]. В назофарингеальном смыве с помощью ИФА исследовали концентрацию цитокинов: интерлейкин 1 бета (IL-1β), рецепторный антагонист интерлейкина 1 бета (IL-1Ra), интерлейкин 4 (IL-4), интерферон альфа (INF-α), интерферон гамма (INF-γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Для этого исследования были использованы коммерческие наборы ООО «Вектор-Бест» (Кольцово, Новосибирск).

Для исследования экспрессии ДНК-маркеров условно-патогенных микроорганизмов и резидентных вирусов у всех детей основной и контрольной групп использовали биологический материал, взятый с глоточной миндалины и задней стенки глотки. Значимость глоточной миндалины в поддержании инфекционного и иммунного воспалительного процесса на слизистой оболочке носа и глотки у детей раннего и дошкольного возраста показана ранее [12, 15]. Суммарную ДНК выделяли методом ее сорбции на ионах кремния (гуанидин-силика) [16, 17]. Полимеразноцепную реакцию (ПЦР) в реальном времени, направленную на идентификацию таких микроорганизмов, как *Streptococcus pyogenes* (*StrPyo*), *Streptococcus pneumoniae* (*StrPne*), *Streptococcus agalactiae* (*StrAgl*), *Staphylococcus aureus* (*Staph aur*), семейства *Streptococcaceae* (*Strep*), семейства *Staphylococcaceae* (*Staph*), вирусов цитомегалии (CMV), вируса Эпштейна–Барр (EBV), грибов группы *Fungi* (*Fun*) и вида *Candida albicans* (*Cand.alb.*) проводили на ПЦР тест-системах, разработанных в лаборатории фармакогеномики (заведующий кандидат биологических наук М. Л. Филипенко) ИХБФМ СО РАН. Результаты ПЦР оценивались по количеству ампликонов идентифицированных микроорганизмов в пробе, отраженных условными единицами.

Повторное обследование проводили детям через 6 месяцев после проведенной аденотомии. При осмотре анализировались частота и длительность респираторных эпизодов за 6 месяцев после окончания лечения. В частности, характер течения заболевания интерпретировали с учетом повторения симптомов назофарингита за 4 недели (менее 4 дней в неделю и более 4 раз в неделю). На основании сравнения этого показателя до операции и после нее выставлялась оценка эффективности аденотомии в отношении снижения частоты острых назофарингитов (1 балл – аденотомия неэффективна; 0 баллов – аденотомия эффективна). Проводился забор биологического материала с задней стенки глотки с помощью одноразового универсального гибкого зонда типа А (ООО «МИМ», Тюмень, Россия), изогнутого под 90° за мягким небом. Процедура выполнялась при

осмотре ЛОР-органов. Кроме того, выполнялись исследование уровня иммуноглобулина Е в периферической крови, риноцитограмма, исследовались цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-4, INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) в назофарингеальном смыве. Детекция ДНК-маркеров бактерий, вирусов и грибов проводилась по выше описанной методике.

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

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

В качестве математического моделирования оценки эффективности аденотомии в отношении уменьшения частоты острых назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста, а также ее классификации использовались: множественная логистическая регрессия и ROC-анализ. Множественная логистическая регрессия является статистическим методом классификации с использованием линейного дискриминанта Фишера. В настоящем исследовании использовали вариант пошаговой регрессии, при которой пространство значений обучающей выборки разделено линейной границей на несколько областей, соответствующих баллам эффективности (1 балл – неэффективно, 0 баллов – эффективно). Именно такое деление по баллам позволяет выявить факторы, определяющие неэффективность аденотомии. На основе логистической функции были получены уравнения расчета рисков неэффективности аденотомии в отношении снижения частоты острых назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста. Кроме того, логистическая регрессия позволяет выделить основные клинические и лабораторные предикторы этой неэффективности. Для оценки значимости полученного уравнения в прогнозировании риска неэффективности аденотомии в отношении снижения частоты острых назофарингитов использовали ROC-анализ, анализирующий следующие параметры: AUC (area undercurve) – площадь под кривой, характеризующей диагностическую ценность показателя (0,9–1,0 – отличная; 0,8–

0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая, 0,6–0,7 – средняя, 0,6 и меньше – неудовлетворительная), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) фактора, критические значения (cut-offpoint) показателей.

Уровень статистической значимости различий принимали при  $p < 0,05$ , что соответствует медико-биологическим исследованиям [18].

### Результаты исследования

Характеристика обследованной группы детей показала наличие следующих анамнестических и клинических особенностей, представленных в табл. 1.

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

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

В то же время удельный вес atopических заболеваний респираторного тракта в этой группе детей был средним (аллергический риносинусит – 15,8%; бронхиальная астма первого фенотипа – 17,8%). С сопоставимой частотой в этой группе встречалась экссудативно-катаральная аномалия конституции [19, 20], манифестацией которой могли быть нейродермит и неаллергический (вазомоторный) риносинусит.

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

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

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

Таблица 1

**Клинические и анамнестические особенности детей с гипертрофией глоточной миндалины и с рецидивирующими острыми назофарингитами**

Table 1

**Clinical and anamnestic features of children with pharyngeal tonsil hypertrophy and recurrent acute nasopharyngitis**

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

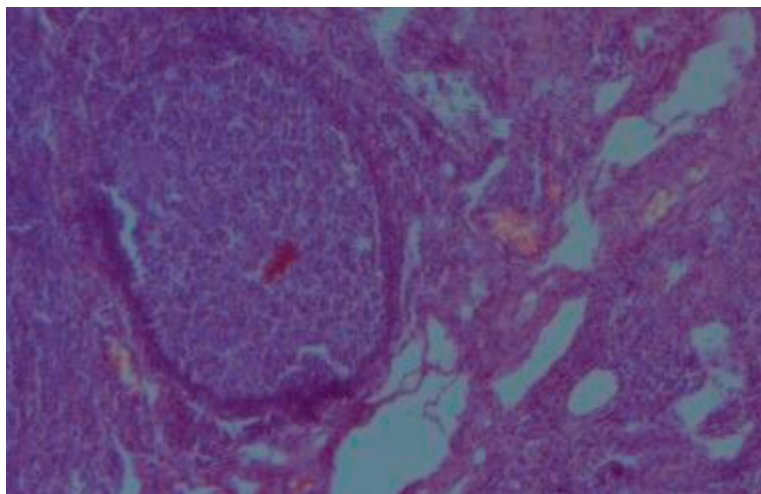


Рис. 2. Гистологическое исследование ткани глоточной миндалины, окраска гематоксилин-эозином. Обнаружены очаги воспаления и деструкции

Fig. 2. Histological examination of the tissue of the pharyngeal tonsil, stained with hematoxylin-eosin. Foci of inflammation and destruction found

ния уха – острый средний отит и кондуктивная тугоухость. Из других инфекционных заболеваний респираторного тракта у 5,94% обследованных детей встречалась пневмония.

Анализ гистологического материала операционного материала показал во всех случаях наличие воспалительного процесса в тканях глоточной миндалины (рис. 2).

Эти данные показывают правомочность выставления диагноза аденоидит детям с клиническими проявлениями повторяющихся затяжных назофарингитов и гипертрофией глоточной миндалины. Характер воспалительного процесса в тканях глоточной миндалины в настоящем исследовании не проводился, но можно предположить об иммунном характере воспаления.

На следующем этапе исследования провели сравнение клинических и лабораторных показателей у детей до проведения аденотомии и через 6 месяцев после этой операции. Данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, через 6 месяцев после проведенной аденотомии частота острых назофарингитов значительно снизилась. Это является важным показателем эффективности аденотомии в уменьшении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей. Кроме того, за это время из 52 детей с рецидивирующими острыми средними гнойными отитами лишь у 8 детей были проявления серозного отита на фоне назофарингита. Из 7 детей с экссудативным средним отитом проявления данной патологии за 6 месяцев наблюдались у 1 ребенка. За этот период в группе детей после аденотомии не выявлен ни один случай пневмонии, острых гайморита, ларингита, бронхита. Тем самым эти данные указывают, что аденотомия эффективно снижает уровень респи-

раторной заболеваемости у детей раннего и дошкольного возраста.

Из табл. 2 видно, что после аденотомии произошло значимое снижение нейтрофильных лейкоцитов в назоцитogramмах и уровня провоспалительного интерлейкина 1 бета и его регулятора – рецепторного антагониста интерлейкина 1 бета – в назофарингеальном смыве. Эти данные указывают на снижение топического иммунного воспаления в слизистой оболочки носа и глотки. Именно этот феномен является важным в ограничении рецидивов назофарингита, синусита, среднего отита, тонзиллита.

Продемонстрировано и снижение экспрессии ДНК-маркеров патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также грибов и вирусов в глоточном биотопе. Надо отметить, что повторный мазок был выполнен с операционного места и задней стенки глотки. С этих позиций можно лишь констатировать об относительной санации глоточного биотопа. Важно акцентировать внимание, что в глоточном биотопе после аденотомии почти полностью исчез пиогенный стрептококк, что является важным фактором в профилактике иммуновоспалительной патологии, ассоциированной с данным инфекционным возбудителем. Кроме того, существенно снизилась экспрессия ДНК-маркеров вируса Эпштейна–Барр. Вполне вероятно, что данный вирус преимущественно проявлялся в тканях глоточной миндалины и при ее удалении исчезли клетки с его вирусом.

Тот факт, что у детей раннего возраста с высокой степенью гипертрофии глоточной миндалины и рецидивирующим назофарингитом имела место высокая экспрессия ДНК-маркеров *Candida albicans*, указывает на дисбиотические наруше-

Таблица 2

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

Table 2

Clinical and laboratory parameters in children with pharyngeal tonsil hypertrophy and recurrent nasopharyngitis before adenoidectomy and 6 months after surgery (significant differences shown)

Показатель	До операции			После операции			P
	Me	P25	P75	Me	P25	P75	
Рецидивирующий назофарингит, количество за 6 месяцев	2,840	2,285	3,395	1,286	0,270	2,301	<0,01
Нейтрофильные лейкоциты в назоцитограмме, %	42,720	0,215	100,000	34,460	0,005	100,000	<0,05
IL-1Ra, пг/мл	418,44	2,134	1346,13	245,21	0,751	854,21	<0,001
IL-1β, пг/мл	28,679	0,011	58,269	23,380	0,023	52,974	<0,05
StrPyo, у. е	7,212	0,025	27,897	0,444	0,001	5,149	<0,01
Strep, у. е.	28,187	22,465	33,909	23,562	20,692	26,433	<0,01
EBV, у. е.	13,165	0,075	39,830	8,255	0,002	21,844	<0,05
Cand. alb., у. е.	8,212	0,065	25,777	1,136	0,003	9,574	<0,01
Fungi, у. е.	29,192	26,598	31,786	24,951	20,292	29,610	<0,01

Примечание. Сокращения представлены в разделе «Пациенты и методы исследования».

ния в глоточном биотопе, в том числе индуцированных частым приемом антибиотиков и топических антибактериальных средств. Аденотомия привела к значимому снижению экспрессии ДНК-маркеров грибов этого рода и всего семейства Fungi. Допустимо, что вегетирование этих микроорганизмов проходило и в тканях глоточной миндалины. В целом аденотомия способствовала деконтаминации глоточного биотопа и ограничению воспалительного потенциала.

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

Для выявления предикторов неэффективности аденотомии в отношении снижения частоты и выраженности острых назофарингитов провели логистическую регрессию, где зависимым фактором был класс неэффективная (1) или эффективная (0) аденотомия, а не зависимыми были все показатели, анализируемые в данном исследовании (табл. 3).

Логистическая регрессия позволила выявить ряд предикторов неэффективности аденотомии, они имели положительный и отрицательный эффект. Прежде всего положительно ассоциированной с неэффективностью аденотомии была бронхиальная астма, которая анализировалась по фенотипам. Вирус-индуцированный эндотип Th2-фенотипа бронхиальной астмы максимально ограничивал эффект аденотомии в отношении снижения частоты респираторной заболеваемости. Таким же эффектом обладал и сезонный аллергический риноконъюнктивит. Наличие у детей бронхиальной астмы и сезонного аллергического риноконъюнктивита является маркером того, что воспалительный процесс в респираторном тракте будет продолжать манифестировать вне зависимости от проведения аденотомии. В данном случае эта операция необходима для блокирования воспалительных процессов в среднем ухе, а также она должна быть в комплексе с базовой консервативной терапией.

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



Таблица 3

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

Table 3

Logistic regression (stepwise variant) of assessing the failure of adenoidectomy in relation to the limitation of acute nasopharyngitis in infants and preschool children by clinical, immunological, and molecular genetic predictors

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

Пр и м е ч а н и е. Сокращения представлены в разделе «Материалы и методы».

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

Относительно полученных отрицательных ассоциаций можно сделать обратный вывод об их положительных ассоциациях с эффективностью аденотомии в отношении ограничения частоты и выраженности острых назофарингитов. Прежде

всего необходимо обратить внимание на такой показатель, как степень гипертрофии глоточной миндалины. Так, можно считать, что чем меньше гипертрофия глоточной миндалины, тем менее эффективна аденотомия, и, напротив, чем больше гипертрофия, тем она эффективнее. То же самое касается и гипертрофии небных миндалин. Самой эффективной в отношении ограничения воспалительного процесса на слизистой оболочке носа и глотки является аденотонзиллотомия, проведенная у детей с гипертрофией глоточной и небных миндалин третьей степени.

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

ту назофарингита как дебюта вазомоторного ринита.

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

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

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

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

$$Z = (3,93 + 0,55 \cdot X_1 - 0,02 \cdot X_2 - 0,10 \cdot X_3 - 0,02 \cdot X_4 - 0,34 \cdot X_5 + 0,47 \cdot X_6 + 0,09 \cdot X_7 + 1,17 \cdot X_8 + 0,01 \cdot X_9 - 0,05 \cdot X_{10} - 0,24 \cdot X_{11} + 0,05 \cdot X_{12} - 0,63 \cdot X_{13}),$$

где X указаны в табл. 3.

Для выявления чувствительности и специфичности полученного уравнения проведен ROC-анализ (табл. 4, рис. 3).

Как видно из рис. 3, специфичность (способность определять истинно положительные результаты) уравнения равна 100%, а чувствительность (способность определять истинно отрицательные результаты) – 77,78%, при критерии

Таблица 4  
Критерии ROC-анализа

Table 4  
Criteria for ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis

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

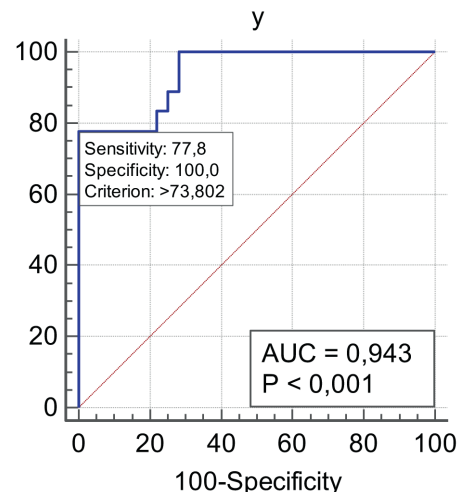


Рис. 3. ROC-анализ, определение специфичности и чувствительности в расчете риска неэффективности аденотомии. Критерий разграничения благоприятного и неблагоприятного исхода определяется процентом больше 73,8%

Fig. 3. ROC analysis, determination of specificity and sensitivity in calculating the risk of adenoidectomy failure. The criterion for distinguishing between a favorable and unfavorable outcomes is determined by a percentage greater than 73.8%

разграничения 73,8%. Высокая чувствительность и специфичность уравнения способствует возможности определения аденотомии в отношении ограничения рецидивирования назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста.

**Обсуждение**

Дискуссия о роли аденотомии в комплексном лечении часто и длительно болеющих детей с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины продолжается [21]. Показания для проведения аденотомии достаточно широкие и могут интерпретироваться в зависимости от клинических ситуаций. Одна из современных тенденций в проведении аденотомии связана с уменьшением возраста для ее проведения. Это связано с новыми медицинскими технологиями, позволяющими проводить оперативное лечение под наркозом и с применением эндоскопии. Неоспоримым преимуществом поднаркозной микродебридированной аденотомии является то, что удаление глоточной миндалины может быть выполнено в том объеме и в тех локализациях, которые планирует хирург. В то же время остается открытым вопрос: насколько оправдано проведение аденотомии в период раннего детства. И если в большинстве отечественных работ периода 1990–2000-х годов, посвященных аденотомии в комплексном лечении аллергических заболеваний респираторного тракта (аллергический ринит и бронхиальная астма), оперативному вмешательству подвергались дети 7–14 лет [22], то в современных исследованиях возраст существенно омолаживается [23].

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

Поиск причин и механизмов формирования высоких степеней гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста активно продолжается, в том числе и авторами настоящего исследования [23, 24]. Ранее было показано, что важными предикторами в развитии этого патологического состояния являются родительские и персональные факторы, к которым можно отнести возраст родителей, наличие у них хронической патологии, особенности беременности, родов, а также высокая частота респираторных заболеваний на первом году жизни ребенка [24]. Было показано, что дети с гипертрофией глоточной миндалины имели высокую экспрессию ДНК-маркеров вируса Эпштейна–Барр и пиогенного стрептококка в глоточном биотопе. Одним из факторов риска формирования аденоидных вегетаций и частой респираторной заболеваемости было раннее посещение детского дошкольного учреждения [23]. Эти социальные и медицинские факторы необходимо учитывать участковым педиатрам и информировать родителей о риске формирования высоких степеней гипертрофии глоточной миндалины и частой респираторной заболеваемости у ребенка после того, как он начнет посещать детский сад. С другой стороны, адекватная оценка врачом происходящего с ребенком позволит выделить группу детей с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и повторяющимися затяжными назофарингитами, которым аденотомия в период раннего детства будет эффективна, в том числе и в отношении ограничения рецидивов назофарингита. Соответственно будет выделена и другая группа детей, проведение которым аденотомии без дополнительных показаний (прогрессирующая кондуктивная тугоухость, затяжной экссудативный отит, тяжелые апноэ) не целесообразно.

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

В проведенном исследовании было получено, что бронхиальная астма у детей раннего и

дошкольного возраста является главным фактором, снижающим эффективность аденотомии в отношении ограничения частоты назофарингитов у детей. Причем, как показало исследование, именно вирус-индуцированный эндотип Th2 фенотипа БА в большей степени оказывал этот негативный эффект. То есть дети с данным эндотипом БА продолжали часто болеть назофарингитами, даже после аденотомии. Респираторные инфекции, преимущественно вирусные, провоцировали приступы основного заболевания. Эти данные не противоречат ранее полученным исследованиям, что аденотомия в возрастном интервале 7–14 лет уменьшает число приступов атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита. Более того, эта операция снижает и степень сенсibilизации организма к пыльцевым аллергенам [21]. Необходимо отметить, что в проведенном исследовании, во-первых, дети были более раннего возраста, а во-вторых, при вирус-индуцированном эндотипе БА имеет место выраженный дисбаланс Т-хелперных лимфоцитов второго и первого типов. Именно этот тип гиперреактивности связан с гиперпродукцией TNF- $\alpha$  и с выраженными воспалительными проявлениями на слизистой оболочке респираторного тракта [25]. Вполне вероятно, что у части детей аденотомия не приводит к снижению общего воспалительного потенциала респираторного тракта. В настоящем исследовании не выявлено значимого снижения TNF- $\alpha$  в назофарингеальном смыве через 6 месяцев после проведенной аденотомии, с одной стороны, и показано влияние на неэффективность аденотомии высокого уровня TNF- $\alpha$  в назофарингеальном смыве до хирургического удаления аденоидов.

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

Несколько противоречивыми явились данные о том, что сезонный аллергический риносинусит был предиктором неэффективности аденотомии в отношении ограничения частоты и длительности назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста. Вполне вероятно, что здесь основным фактором был ранний возраст дебюта аллергического сезонного риносинусита, в патогенезе которого доминируют нейроиммунные воспалительные реакции. При аллергическом сезонном риносинусите у детей старшего возраста увеличивается вклад атопических реакций и сенсibili-

лизаций к пыльцевым аллергенам [25]. По видимому, нейроиммунное воспаление на слизистой оболочке носа и глотки у детей раннего возраста с сезонным аллергическим риносинуситом сохранялось даже после проведенной аденоотомии.

Значимость влияния микробиома носоглотки на эффект аденоотомии в отношении частоты респираторных заболеваний неоднозначна. Так высокий уровень экспрессии ДНК-маркера вируса Эпштейна–Барр на глоточной миндалине, а также представительство кокковой флоры на слизистой оболочке носа являются предикторами неэффективности аденоотомии. Эти данные также можно расценивать с позиции конституционально обусловленной недостаточности клеточных реакций мукозального иммунитета (относительный дефицит функции Т-хелперных лимфоцитов первого типа). Соответственно высокая степень экспрессии вируса Эпштейна–Барр на слизистой оболочке носоглотки и одновременное значительное представительство кокковой флоры по данным риноцитогаммы будет указывать, что после аденоотомии частота респираторных инфекций у ребенка значимо не уменьшится. По-видимому, в этой ситуации ведущее значение имеет вирус Эпштейна–Барр, который, с одной стороны, стимулирует неспецифические гуморальные реакции, в том числе аллергические, а с другой стороны, подавляет клеточный мукозальный иммунитет [26]. Поэтому детям с этими инфекционными предикторами должна дополнительно проводиться терапия, направленная на подавление экспрессии вируса Эпштейна–Барр. Напротив, у детей с инфицированной золотистым стафилококком и стрептококками носоглоткой без вируса Эпштейна–Барр имеется выраженный положительный эффект от аденоотомии в отношении снижения частоты респираторных инфекций.

В целом, чтобы оценить эффект аденоотомии в отношении снижения респираторных инфекций у детей раннего возраста с высокими степенями аденоидных вегетаций и часто повторяющимися назофарингитами, необходимо комплексное обследование, включающее сбор широкого анамнеза, осмотр ЛОР-органов, исследование цитокинов назофарингеального смыва и ДНК-маркеров вирусов, бактерий и грибов носоглоточного биотопа. На основе проведенного исследования и полученного из логистической регрессии уравнения можно оценить эффективность аденоотомии в отношении снижения частоты респиратор-

ных инфекций. Кроме того, анализ предикторов позволит принять решение о дополнительной консервативной терапии, направленной на полноценное оздоровление ребенка и на предотвращение ранней манифестации хронических заболеваний респираторного тракта.

### Заключение

Современные методы поднаркозной микродебридированной аденоотомии широко применяются в детской оториноларингологии у детей раннего и дошкольного возраста.

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

Эффект от аденоотомии связан с иммуномодулирующим воздействием на мукозальный иммунитет носа и глотки. После аденоотомии снижается уровень топоческих цитокинов, усиливающих воспаление (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra). Аденоотомия эффективно снижает частоту назофарингитов у детей раннего и дошкольного возраста с повышенным уровнем IL-4 в назофарингеальном смыве.

Аденоотомия оказывает значимый санационный эффект для носоглоточного биотопа через уменьшение экспрессии ДНК-маркеров бактерий (пиогенного стрептококка), вирусов (вируса Эпштейна–Барр) и грибов (рода Кандида).

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

### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Работа выполнена в рамках финансирования научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ по теме «Здоровье детей и подростков (в том числе детской популяции Кузбасса). Факторы риска, распространенность, особенности клиники патологических состояний, оптимизация лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий».*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Романцев М. Г. Ершов Ф. И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 192 с.

2. Кушнарева М. В., Виноградова Т. В., Кешишян Е. С., Парфенов В. В., Кольцов В. Д., Брагина Г. С., Паршина О. В., Гусева Т. С. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(3): 12-21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>
3. Карпова Е. П., Тулупов Д. А. Хронический аденоидит у детей: пособие для врачей. М.: РМАПО, 2009. 54 с.
4. Anfusio A., Ramadan H., Terrell A., Demirdag Y., Walton Ch., Skoner D. P. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015;114 (2):103-110. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.10.024>
5. Быкова В. П. Новые аргументы в поддержку органосохраняющего направления при лечении аденоидов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;2:18-22.
6. Русецкий Ю. Ю., Поляков Д. П., Латышева Е. Н., Полунина Т. А. О «вреде» аденотомии. *Педиатрия*. 2015;94 (6):82-86.
7. Васяева А. А., Арефьева Н. А. Иммуноterapia при хронических фарингитах: показания, результаты. *РМЖ*. 2010;28(18):1-7.
8. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А., Огнева М. Л. Часто болеющие дети. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. 180 с.
9. Клименко В. А., Адарюкова Л. М., Плахотная О. Н., Карпушенко Ю. В., Пасичник Е. В., Ащеулов А. М. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения. *Астма та алергія*. 2011; 4:50-57.
10. Зайцева О. В., Локшина Э. Э., Зайцева С. В., Рычкова Т. И., Малиновская В. В. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2017;96(2):99-105.
11. Ревякина В. А., Дайхес Н. А., Геппе Н. А. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. 2-е изд., перераб. и доп. М: Оригинал-макет, 2017. 80 с.
12. Тюменев А. В., Шабалдина Е. В., Шабалдин А. В., Симбирцев А. С., Рязанцев С. В. Способ определения провоспалительных и проаллергических интерлейкинов в назальном секрете у детей раннего и дошкольного возраста для диагностики этиологии рецидивирующих острых ринофарингитов и аденоидитов. Патент на изобретение № 2013146333 от 20.07.2015.
13. Шабалдина Е. В. Нарушения системной и локальной иммунной регуляции при гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2016. 32 с.
14. Шабалдина Е. В., Мельников А. А., Ахтямов Д. Р., Горшкова С. В., Шабалдин А. В. Клинико-иммунологические особенности аллергического и неаллергического ринита у детей раннего и дошкольного возраста. *Детская оториноларингология*. 2019;1:26-31.
15. Тюменев А. В., Шабалдина Е. В., Шабалдин А. В., Рязанцев С. В., Симбирцев А. С. Способ диагностики дисбиотических нарушений в биоцтатах слизистой носа и глотки у детей раннего и дошкольного возраста с постоянно рецидивирующими острыми респираторными инфекциями. Патент Российской Федерации на изобретение № 2576839 от 12.09. 2016.
16. Rasmussen T. B. Boom-silica RNA extraction. 2008. <http://www.molmeth.org/protocols/L4XNQ1>.
17. Rasmussen T. B., Boom R., Sol C. J., Salimans M. M. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J. Clin. Microbiol.* 1990;(28):495-503. <http://www.molmeth.org>.
18. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
19. Шабалов Н. П. Диатезы и аномалии конституции как педиатрическая проблема. *Педиатрия*. 2005; 84 (5): 72-76.
20. Шабалов Н. П., Арсентьев В. Г., Иванова Н. А., Староверов Ю. И., Федоров О. А. Возрастно-специфические аномалии конституции и диатезы. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;2:82-85.
21. Русецкий Ю. Ю., Латышева Е. Н., Спиранская О. А., Пашкова А. Е., Малявина У. С. Иммунологические последствия и риски аденотомии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(2):73-76. <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>;
22. Соколова М. В. Аденотомия у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007, 31 с.
23. Шабалдина Е. В., Замараев Р. Ю., Ахтямов Д. Р., Деева Н. С., Горшкова С. В., Шабалдин А. В., Филипенко М. Л. Роль родительских и персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):63-76.
24. Шабалдина Е. В., Ахтямов Д. Р., Горшкова С. В., Деева Н. С., Шабалдин А. В., Филипенко М. Л. Клинико-анамнестические особенности детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией глоточной миндалины и локальной экспрессией ДНК-маркера *Streptococcus pyogenes*. *Российская оториноларингология*. 2018;97(6): 64-75.
25. Галицкая М. А., Курбачёва О. М., Шиловский И. П., Никольский А. А., Никонова А. А., Дынева М. Е., Хаитов М. Р. Некоторые особенности воспаления у пациентов с atopической бронхиальной астмой при воздействии респираторных вирусов. *Иммунология*. 2020;41(2):154-163.
26. Шабалдин А. В., Шабалдина Е. В., Симбирцев А. С. Особенности микробиома верхних отделов респираторного тракта у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Инфекция и иммунитет*. 2017;4(7):341-349, doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-341-349.

REFERENCES

1. Romantsev M. G. Ershov F. I. Frequently ill children: modern pharmacotherapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2006, 192 p. (In Russ.)
2. Kushnareva M. V., Vinogradova T. V., Keshishian E. S., Parfenov V. V., Koltsov V. D., Bragina G. S., Parshina O. V., Guseva T. S. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(3):12-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>
3. Karpova E. P., Tulupov D. A. Chronic adenoiditis in children: a guide for doctors. Moscow: RMAPO, 2009, 54 p. (In Russ.)
4. Anfuso A., Ramadan H., Terrell A., Demirdag Y., Walton Ch., Skoner D. P. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015;114(2):103-110. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.10.024>
5. Bykova V. P. New arguments in support of organ-preserving direction in the treatment of adenoids in children. *Pediatric otorhinology*. 2013; 2:18-22. (In Russ.)
6. Rusetskiy Yu. Yu., Polyakov D. P., Latysheva E. N., Polunina T. A. On the „harm“ of adenotomy. *Pediatria*. 2015;94(6):82-86 (In Russ.)
7. Vasyaeva A. A., Arefieva N. A. Immunotherapy for chronic pharyngitis: indications, results. *Russian medical journal*. 2010;28(18):1-7. (In Russ.)
8. Albitskiy V. Yu., Baranov A. A., Kamaev I. A., Ogneva M. L. Children who are often ill. Nizhny Novgorod: Publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy. 2003. 180 p. (In Russ.)
9. Klimenko V. A., Adaryukova L. M., Plahotnaya O. N., Karpushenko Y. V., Pasychnik E. V., Ascheulov A. M. Virus-induced asthma in children: the state of problems and ways of solutions. *Asthma and allergies*. 2011;4:50-57.
10. Zaitseva O. V., Lokshina E. E., Zaytseva S. V., Ryckhova T. I., Malinovskaya V. V. Virus induced asthma in children: value of the interferon system. *Pediatria*. 2017;96(2):99-105. (In Russ.)
11. Revyakina V. A., Daikhes N. A., Geppe N. A. RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and an algorithm for childhood allergic rhinitis. 2nd ed., Rev. and add. M: Original layout, 2017. 80 p. (In Russ.)
12. Tyumenev A. V., Shabalina E. V., Shabaldin A. V., Simbirtsev A. S., Ryazantsev S. V. A method for determining pro-inflammatory and pro-allergic interleukins in nasal secretions in young and preschool children for diagnosing the etiology of recurrent acute rhinopharyngitis and adenoiditis. Patent for invention No. 2013146333 dated 20.07.2015. (In Russ.)
13. Shabalina E. V. Disturbances of systemic and local immune regulation in hypertrophy of the tonsils of the lymphoid pharyngeal ring in children of early and preschool age. Abstract of thesis. dis. ... doct. med. sciences. Saint Petersburg, 2016. 32 p. (In Russ.)
14. Shabalina E. V., Melnikov A. A., Akhtyamov D. R., Gorshkova S. V., Shabaldin A.V. Clinical and immunological features of allergic and non-allergic rhinitis in young and preschool children. *Pediatric otorhinology*. 2019;1:26-31. (In Russ.)
15. Tyumenev A. V., Shabalina E. V., Shabaldin A. V., Ryazantsev S. V., Simbirtsev A. S. A method for diagnosing dysbiotic disorders in biopsies of the nasal and pharyngeal mucosa in children of early and preschool age with constantly recurrent acute respiratory infections. Patent of the Russian Federation for invention No. 2576839 dated 12.09. 2016. (In Russ.)
16. Rasmussen T. B. Boom-silica RNA extraction. 2008 <http://www.molmeth.org/protocols/L4XNQ1>;
17. Rasmussen T. B., Boom R., Sol C. J., Salimans M. M. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J. Clin. Microbiol.* 1990;(28):495-503 <http://www.molmeth.org>.
18. Lakin G. F. Biometrics. Moscow: Higher school, 1990. 352 p. (In Russ.)
19. Shabalov N. P. Diathesis and anomalies of the constitution as a pediatric problem. *Pediatrics*. 2005;84(5):72-76. (In Russ.)
20. Shabalov N. P., Arsentyev V. G., Ivanova N. A. Staroverov Yu. I., Fedorov O. A. Age-specific anomalies of the constitution and diathesis. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016;2:82-85. (In Russ.)
21. Rusetskiy Yu. Yu., Latysheva E. N., Spiranskaya O. A., Pashkova A. E., Mal'yavina U. S. Immunological consequences and risks of adenotomy. *Bulletin of otorhinology*. 2018;83(2):73-76. (In Russ.)
22. Sokolova M. V. Adenotomy in children with allergic rhinitis and bronchial asthma: Author's abstract. dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2007. 31 p. (In Russ.)
23. Shabalina E. V., Zamaraev R. Yu., Akhtyamov D. R., Deeva N. S., Gorshkova S. V., Shabaldin A. V., Filipenko M. L. The role of parental and personal risk factors in the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(1):63-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-63-76>
24. Shabalina E. V., Akhtyamov D. R., Gorshkova S. V., Deeva N. S., Shabaldin, A.V., Filipenko, M.L. and preschool age with hypertrophy of the pharyngeal tonsil and local expression of the DNA marker *Streptococcus pyogenes*. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2018;97(6): 64-75. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-64-71>
25. Galitskaya M. A., Kurbacheva O. M., Shilovskiy I. R., Nikolsky A. A., Nikonova A. A., Dyneva M. E., Khaitov M. R. Several features of inflammation at the patients with atopic bronchial asthma when exposed to respiratory viruses. *Immunologiya*. 2019;41(2):154-163. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-154-163>. (In Russ.)
26. Shabaldin A. V., Shabalina E. V., Simbirtsev A. S. Features of the microbiome of the upper respiratory tract in children with recurrent respiratory diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;7(4):341-349. (In Russ.). 2017; 4(7):341-349 <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-341-349>.

Информация об авторах

✉ Ахтямов Дамир Ринатович – заведующий отделением детской оториноларингологии, Областная детская клиническая больница (650003, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21); e-mail: adgrkns1@ngs.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6629-0608>

Шабалдина Елена Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии, Кемеровский государственный медицинский университет (650056, Кемерово, Россия, ул. Ворошилова, д. 22а); e-mail: weit2007@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0450-2767>

Гривцова Софья Викторовна – ординатор кафедры оториноларингологии, Кемеровский государственный медицинский университет (650056, Кемерово, Россия, ул. Ворошилова, д. 22а); e-mail: sof28.95@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2922-3438>

**Апалько Светлана Вячеславовна** – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной диагностики и аналитических методов, Городская больница № 40 (197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 8); e-mail: svetlana.apalko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

**Шабалдин Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии, Кемеровский государственный медицинский университет (650056, Кемерово, Россия, ул. Ворошилова, д. 22а); e-mail: weit2007@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>

#### Information about authors

✉ **Damir R. Akhtyamov** – Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Regional Children's Clinical Hospital (21, Voroshilova St., Kemerovo, Russia, 650003); e-mail: adgrkns1@ngs.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6629-0608>

**Elena V. Shabaldina** – MD, Associate Professor, Head of the Department of Otolaryngology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russia, 650056); e-mail: weit2007@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0450-2767>

**Sof'ya V. Grivtsova** – Resident of the Department of Otorhinolaryngology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russia, 650056); e-mail: sofi28.95@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2922-3438>

**Svetlana V. Apal'ko** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics and Analytical Methods, City Hospital N 40 (8, Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg, 197706); e-mail: svetlana.apalko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

**Shabaldin Andrei V.** – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russia, 650056); e-mail: weit2007@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>