

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Затуливетрова Дарья Олеговна

Совершенствование диагностики хронического аденоидита у детей

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Стагниева Ирина Вениаминовна

Ростов-на-Дону – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эпидемиология хронического аденоидита.....	13
1.2. Этиология и иммунопатогенез хронического аденоидита	15
1.3. Клинические аспекты хронического аденоидита	22
1.4. Диагностика хронического аденоидита	24
1.4.1. Морфологические исследования глоточной миндалины при хроническом аденоидите	25
1.5. Фенотипирование и эндотипирование хронического аденоидита.....	26
1.6. Лечение хронического аденоидита	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Клиническая характеристика больных	36
2.2. Методы исследования.....	38
2.3. Методы статистического анализа полученных результатов	41
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
3.1. Определение эндотипов хронического аденоидита по воспалительным паттернам сыворотки крови	44
ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
4.1. Эндотипирование хронического аденоидита по данным иммуногистохимического исследования.....	62
ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	83
5.1. Сравнительный анализ эндотипирования по маркерам сыворотки крови и экспрессии воспалительных паттернов в ткани глоточной миндалины	83
ГЛАВА 6. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	87
6.1. Разработка способа диагностики эндотипа хронического аденоидита.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы наблюдается рост заболеваемости детей с патологией лимфоэпителиального кольца глотки. Распространенность хронического аденоидита в детском возрасте в России составляет 10-12%, а гипертрофии лимфоэпителиального кольца по разным данным - до 35% [13, 71]. Среди детей в возрасте до 9 лет около 70% имеют данную патологию [2, 28, 165]. Хронический аденоидит – нозология, объединяющая несколько фенотипов патологии глотки и лимфоглочного кольца, имеющих различия в этиологии и патогенезе. Развитие воспаления и гипертрофии глоточной миндалины у конкретного пациента является результатом влияния многих факторов, в том числе и их сочетания.

Клинические симптомы хронического аденоидита не являются патогномоничными и требуют дифференциальной диагностики, так как реактивные воспалительные изменения со стороны глоточной миндалины, возникающие вследствие перенесенного тонзиллофарингита, риносинусита или на фоне течения аллергического ринита, могут быть расценены как гипертрофия миндалины [58]. Для определения истинной гипертрофии необходимо динамическое наблюдение, в том числе в период ремиссий, что затруднительно при частых рецидивах хронического воспаления верхних дыхательных путей. На сегодняшний день нет общепринятых диагностических критериев хронического аденоидита. Принимая во внимание многочисленные клинические проявления хронического аденоидита, которые значительно ухудшают качество жизни детей, а также приводят к прогрессированию таких хронических заболеваний как хронический риносинусит, экссудативный отит, деформация лицевого скелета, задержка психического развития и др., выявление патогенетических механизмов формирования хронического аденоидита позволит на ранней стадии назначить персонализированное лечение каждому ребенку.

Ввиду разнообразного клинического проявления хронического аденоидита с гипертрофией аденоидов и без гипертрофии, отсутствует и единое мнение в лечении [174]. Анализ методов консервативного лечения хронического аденоидита подтверждает, что большинство методов имеют ограничение по времени назначения и эффективны для купирования обострения процесса [128]. Определение патогенетического механизма воспаления у конкретного пациента, то есть эндотипа заболевания, позволит выбирать индивидуальную точку приложения лечения, в том числе показания к хирургическому лечению.

Воспалительный эндотип является основополагающим фактором, определяющим проявления наблюдаемого фенотипа, клинического течения, ответа на терапию, характера ремоделирования в ткани и, возможно, наличия сопутствующей патологии. В настоящее время многими авторами доказана связь типа иммунного ответа и варианта гиперплазии лимфоидной ткани [159], при этом корреляция между степенью гипертрофии и вариантом иммунного ответа не обнаружена. Поиск маркеров эндотипов может иметь значение для оценки эффективности проведенной терапии. Выявление эндотипа хронического аденоидита и определение диагностических маркеров позволит не только прогнозировать клиническое течение заболевания, но и выбирать оптимальную схему лечения.

Таким образом, в настоящее время в научной литературе нет критериев для дифференциальной диагностики вариантов хронического аденоидита и гипертрофии аденоидов. Поиск чувствительных маркеров для определения типа патологического процесса в глоточной миндалине обеспечит возможность персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению. Определение эндотипов хронического аденоидита у детей повысит эффективность диагностики на раннем этапе и обеспечит индивидуальную тактику ведения пациента.

Степень разработанности темы исследования

Анализ паттернов воспаления у детей с патологией лимфоэпителиального кольца глотки проводился неоднократно, выявлены патогенетические механизмы с преобладанием Th-1 или Th-2 иммунного ответа при фенотипах аденоидита, связанных с персистенцией бактериальной и вирусной инфекции [54, 73, 77], но систематизации этих сведений и конкретных диагностических маркеров нет. Не установлена связь между степенью гипертрофии [82, 153], характером хронического воспаления в ткани глоточной миндалины и типом иммунного ответа [132, 200]. Исследования эндотипов гипертрофии глоточной миндалины единичны, общая концепция эндотипирования хронического аденоидита у детей отсутствует [153]. Разработка способа определения эндотипа ХА расширяет возможности персонафицированного лечения.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшение диагностики хронического аденоидита у детей с помощью определения эндотипа.

Задачи:

1. Выявить эндотипы ХА у детей по наличию паттернов воспаления в сыворотке крови и ткани глоточной миндалины.
2. Провести анализ сопряжения воспалительных маркеров сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани глоточной миндалины.
3. Изучить специфические клинические характеристики эндотипов хронического аденоидита.
4. Изучить морфологические признаки эндотипов ХА.
5. Установить связь между эндотипами и фенотипами хронического аденоидита.
6. Разработать алгоритм диагностики эндотипов ХА у детей.

Научная новизна

Впервые на основании комплекса клинических, иммунологических и патоморфологических признаков проведено эндотипирование хронического аденоидита у детей. Выявлено четыре эндотипа ХА, имеющих достоверные отличия по воспалительным паттернам в сыворотке крови и ткани глоточной миндалины: Th-1-эндотип, Th-2-эндотип, Treg-эндотип, Th-17-эндотип.

Впервые доказано, что воспалительные маркеры эндотипа в сыворотке крови отражают экспрессию воспалительных паттернов в ткани глоточной миндалины, что позволяет использовать их для дифференциальной диагностики хронического аденоидита.

Впервые описаны специфические клинические симптомы для каждого эндотипа хронического аденоидита.

Впервые дана комплексная оценка морфологических и иммуногистохимических признаков эндотипов хронического аденоидита. Доказано, что Th-17-эндотип и Th1-эндотип ХА характеризуется морфологическими признаками хронического воспаления без ремоделирования ткани глоточной миндалины; Th2-эндотип и Treg-эндотип проявляются признаками ремоделирования: Th2-эндотип - в виде активной фолликулярной гиперплазии, а Treg-эндотип – фолликулярной гиперплазии с явлениями апоптоза и фиброзом.

Впервые описаны фенотипы для каждого эндотипа ХА. Впервые установлено, что Th-17-эндотип ХА имеет «бактериальный» фенотип заболевания, Th-1-эндотип имеет «вирусный» фенотип, Treg-эндотип проявляется фенотипом «истинной гипертрофии», Th-2-эндотип - «аллергическим» фенотипом.

На основе эндотипирования разработана дискриминантная модель дифференциальной диагностики эндотипов ХА, основанная на определении маркеров TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α в сыворотке крови пациента. Новизна предложенного способа дифференциальной диагностики ХА подтверждена Патентом РФ на изобретение (заявка на Патент РФ №2024135563).

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ результатов клинических, иммунологических, морфологических и иммуногистохимических исследований у детей с ХА позволил изучить патогенетические формы заболевания, выявить эндотипы ХА и их фенотипические проявления.

Установлена важность молекулярных биомаркеров воспаления в сыворотке крови для диагностики хронического аденоидита, так как доказано, что уровень воспалительных маркеров в сыворотке крови периферического кровотока соответствует варианту воспаления в аденоидной ткани.

Эндотипирование обеспечивает более точную дифференциальную диагностику хронического аденоидита, что позволяет разработать индивидуальный протокол ведения и лечения пациентов с ХА.

Обнаруженные молекулярные маркеры эндотипов хронического аденоидита можно использовать для создания методов биологического лечения гипертрофии лимфоэпителиального кольца глотки. Это позволит повысить результативность терапии данной группы пациентов.

Итогом исследований стала разработка метода, позволяющего проводить дифференциальную диагностику эндотипа хронического аденоидита у детей.

Основные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику оториноларингологических отделений ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», ГБУ РО "ЦГБ им. Н.А. Семашко". Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и студентами кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Исследования проведены на клинических базах ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России с января 2022 по декабрь 2023 г. В клинический этап исследования включено 215 больных, а также 40 здоровых детей. Исследованы иммунологические маркеры воспаления в сыворотке крови и в ткани глоточной миндалины. Оценку взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Подгруппы больных с разными эндотипами были сформированы по результатам проведения кластерного анализа. Для детекции эндотипов использован метод классификации «Дерево решений» (CHAID). При построении диагностической модели в конечном варианте были включены предикторы, показавшие наибольшую значимость в определении эндотипа в рамках корреляционного анализа.

Личный вклад автора

Автор вместе с научным руководителем провёл исследование, которое включало сбор и анализ научных работ из России и других стран, а также патентный поиск. Результатом этого поиска стал полученный патент на изобретение. Были определены цель и задачи исследования, разработан план и дизайн работы. Соискатель установил критерии для включения пациентов в группы наблюдения, выбрал материалы и методы обследования. Автор самостоятельно проводил забор материала для исследования и клиническое обследование пациентов. Он также выполнил статистический анализ и интерпретацию результатов. Вместе с научным руководителем автор написал все разделы работы, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. ХА имеет четыре эндотипа, обусловленных определенным типом иммунного ответа - Th-17-эндотип, Th-1-эндотип, Treg-эндотип, Th-2-эндотип.

2. Каждый эндотип ХА имеет специфические клинические и морфологические признаки: Th-17-эндотип проявляется гнойным воспалением, а Th1-эндотип – преимущественно катаральным, без ремоделирования ткани миндаины; Th-2-эндотип и Treg-эндотип проявляются признаками ремоделирования: Th-2-эндотип - в виде активной фолликулярной гиперплазии, а Treg-эндотип – фолликулярной гиперплазии с явлениями апоптоза и фиброзом.

3. Дифференциальную диагностику ХА можно проводить по фенотипам заболевания: бактериальный, вирусный, аллергический и фенотип с истинной гипертрофией, а также по диагностическим маркерам эндотипов в сыворотке крови пациента: TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α .

4. Алгоритм дифференциальной диагностики ХА с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипа заболевания расширяет возможности прогнозирования типа иммунного ответа у конкретного пациента и позволяет разработать персонализированный подход к лечению.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.3. Оториноларингология, медицинские науки и соответствует пункту 2 паспорта специальности: разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме клинического материала, использовании современных методов анализа и принципах доказательной медицины. Соответствие статистического анализа данным исследования было полным. Анализ информации проводился с использованием программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics. В ходе работы применялись методы описательной и вариационной статистики. Расчёты по параметрам, полученным в процессе исследования, выполнялись с помощью стандартных функций, модулей и инструментов для создания формул.

Основные результаты исследования были доложены на заседании кафедры Оториноларингологии от 14 февраля 2025г., на международной конференции Rhinology World Congress Россия (Санкт-Петербург 11-14 июля 2022г), Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Интеграция и инновации в оториноларингологии» 23-25 марта 2023 г. г. Самара на научно-практической конференции «130 лет российской оториноларингологии» XII Петербургский форум оториноларингологов России 25–27 апреля 2023 г. Санкт-Петербург, также XIII Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 24-26 апреля 2024), на VIII Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (Москва, 10-11 октября).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России , и

1 научная статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus), 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, а также практические рекомендации и список литературы. Научная работа содержит 41 рисунок и 27 таблиц. В библиографическом разделе представлено 211 источников, из них 79 отечественных и 132 иностранных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология хронического аденоидита

Хронический аденоидит (ХА) – один из самых распространенных диагнозов в структуре заболеваемости ЛОР органов у детей. В последние годы частота хронического аденоидита возросла из-за увеличения числа хронических инфекций носоглотки и верхних дыхательных путей. Как показывает анализ современной научной литературы, хронический аденоидит – нозология, объединяющая несколько фенотипов патологии глотки и лимфоглоточного кольца, имеющих различия в этиологии и патогенезе [15, 69, 110, 183].

По данным последних клинических рекомендаций МЗ РФ 2024 года [15]: аденоидит – это реактивные воспалительные изменения глоточной миндалины, как органа регионарного мукозального иммунитета, возникающие при воздействии антигенов на слизистую оболочку полости носа и глотки. При отсутствии значимого влияния на качество жизни ребенка и других сопряженных осложнений (средние отиты) у детей младше 7-9 лет данное состояние не расценивается как патология. Сочетание ряда этиологических факторов на фоне индивидуальных особенностей иммунного ответа организма способствует не только появлению, но и прогрессированию гипертрофии глоточной миндалины или гипертрофии аденоидов [69].

Термин «хронический аденоидит» используется преимущественно в русскоязычной литературе. Согласно обзору Н. Wang, вышедшему в 2020 году [210], к августу того же года было опубликовано менее ста исследований, посвящённых хроническому аденоидиту. Более половины этих работ были написаны российскими авторами. Это можно объяснить тем, что термин «хронический аденоидит» описывает клинические проявления ряда заболеваний и не имеет чётких диагностических критериев.

Современные определения хронического аденоидита основаны, как правило, на частоте обострений назофарингита, например, четыре или более эпизодов

рецидивирующей гнойного назофарингита в течение 12 месяцев у ребёнка младше 12 лет [76] или сохранение симптомов аденоидита после двух курсов антибиотикотерапии [113]. По данным Национального руководства под редакцией М.Р. Богомилевского [7]: аденоидит — это воспаление глоточной миндалины, возникающее при воздействии антигенов. При этом острым считают аденоидит, когда длительность заболевания не превышает 3-5 дней, подострый аденоидит, когда длительность заболевания от 15 до 20 дней, а хронический аденоидит — это полиэтиологичное заболевание, в основе которого лежит нарушение физиологических иммунных процессов глоточной миндалины, продолжительностью более 1 месяца, включая стадии ремиссии и обострения [73].

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10 пересмотра [141] в настоящее время у больных с хроническим аденоидитом используются следующие диагнозы: J31.1 — хронический назофарингит, J35.1 — гипертрофия небных миндалин, J35.2 — гипертрофия аденоидов, J35.3 — гипертрофия аденоидов с гипертрофией небных миндалин, J35.8 — другие хронические заболевания аденоидов и небных миндалин (например, аденоидит).

Гипертрофия аденоидов (ГА) — это увеличение размера глоточной миндалины, сопровождающееся стойким затруднением носового дыхания и/или другими осложнениями [15]. Данные о распространенности ГА в России и в мире переменчивы от 35 до 70% [76, 183].

Первая классификация гипертрофии глоточной миндалины предложена в 1967 году А. Г. Лихачевым [36]. Она основана на степени обструкции просвета хоаны тканью носоглоточной миндалины: I степень — ткань глоточной миндалины прикрывает не более 1/3 верхней части сошника; II степень — ткань глоточной миндалины прикрывает от 1/3 до 2/3 сошника; III степень — ткань глоточной миндалины прикрывает более 2/3 сошника. Некоторые определения и классификации гипертрофии аденоидов строятся на степени нарушений сна с обструкцией дыхательных путей, например, синдром обструктивного апноэ во сне, сохраняющееся не менее 3 месяцев [7].

1.2. Этиология и иммунопатогенез хронического аденоидита

Лимфоидные элементы носоглоточной миндалины входят в состав лимфоэпителиального кольца глотки. Аденоидная ткань развивается относительно рано в эмбриональной жизни, на 12-14-й неделе беременности [92]. Аденоидная ткань быстро растёт в первые годы жизни благодаря своим иммунологическим функциям и достигает своего полного размера к 2-3 годам. Аденоидная ткань вместе с диффузными лимфатическими узлами и лимфоидными элементами слизистой оболочки носоглотки формируют часть системы назально-ассоциированной лимфоидной ткани (NALT). Эта система представляет собой первую линию защиты организма, сталкивающуюся с респираторными и пищевыми антигенами. Индивидуальные особенности иммунной регуляции приводят к развитию хронического воспаления в ткани миндалины или гиперплазии лимфоидных элементов с формированием гипертрофии аденоидов [83]. Глоточная миндалина начинает развиваться с рождения, а к 4–7 годам увеличивается примерно на 200 %, после чего уменьшается в размерах [177]. Лимфоидная ткань миндалины формирует антиген-специфичные иммунокомпетентные клетки, которые функционируют не только в самой миндалине, но и избирательно мигрируют в слизистую оболочку носа и глотки, слюнные и слёзные железы [168]. Иммунокомпетентные клетки, присутствующие в ткани миндалины дифференцируются под влиянием таких факторов, как возраст, степень инфицирования и антибиотикотерапия. Кроме того, в лимфоидной ткани вырабатываются различные белки врожденного иммунитета (например, β -defensin, human cationic antimicrobial protein (hCAP-18)), которые не только участвуют в антибактериальной, иммунной и воспалительной регуляции, но и регулируют адаптивные иммунные реакции [109].

Этиология хронического аденоидита с гипертрофией аденоидов у детей до конца не изучена. Как показывает анализ литературы, наиболее частые причины, вызывающие патологические изменения в глоточной миндалине: влияние окружающей среды (например, пассивное курение), генетическая

предрасположенность, персистирующая бактериальная и вирусная инфекция, грибковая инфекция, аллергическая патология, хронический риносинусит, гастроэзофагальный рефлюкс [21].

Пассивное курение является одним из самых известных факторов риска заболеваний дыхательных путей у детей. Во многих исследованиях было доказано, что поллютанты и токсины в сигаретном дыме являются провоспалительными стимулами для слизистой оболочки носа и носоглотки [71]. Уменьшение соотношения Th1/Th2 лимфоцитов и экспрессия провоспалительных молекул приводит к структурным изменениям слизистой оболочки и как следствие нарушению цилиарной активности [124, 152, 202]. Th1-клетки значительно снижают продукцию IFN- γ , что способствует дальнейшему повреждению эпителиальных клеток [176].

Исследование генетической предрасположенности выявило, что предикторами развития ХА могут быть полиморфизмы генов цитокинов воспалительных реакций. Так в работе Н.В. Терсковой (2016) доказано влияние аллельного полиморфизма генов IL-1 β , IL-4. Среди детей с ХА статистически значимо преобладали носители гомозиготного генотипа СС гена IL-1 β и мутантного аллеля Т* гена IL-4, что формирует дисбаланс иммунного ответа [73]. Работ по исследованию генетических детерминант иммунного ответа при гипертрофии аденоидов достаточно много [62]. Продолжается поиск адекватных генетических предикторов. Так, например, исследование геномной ДНК и генотипирование проводили в Т-клетках глоточной миндалины после аденотомии для извлечения мРНК и анализа экспрессии генов. В результате исследования были обнаружены функциональные полиморфизмы в гене DEFB1, кодирующем бета-дефензин-1 человека [144]. Это позволяют предположить участие молекул врожденного иммунитета в развитии адено tonsиллярной гипертрофии.

Важную роль в развитии хронического аденоидита играет микробиота носоглотки. По данным исследований последних 10 лет основными возбудителями аденоидита являются *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydomyces pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [15, 28,

31, 94, 190]. Среди анаэробов наиболее часто отмечены *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* и *Prevotella* [207]. По данным Е. П. Карповой (2021) в отдельных возрастных группах присутствует разная индигенная и транзиторная микробиота [28]. Наиболее разнообразный микробный пейзаж отмечен в возрасте 7-11 лет: облигатные микроорганизмы - *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Bifidobacterium*, *Flavobacterium*, *Eubacterium*, *Selenomona*, *Dolosigranulum*, *Streptococcus* spp.; условно патогенные - *Actinobacillus*, *Neisseri*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* spp., *Clostridium*, *Actinomyces*, *Escherichia-Shigella*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*, *Candida*, *Propionobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Stenotrophomonas*.

Грибковый аденоидит отмечается у 1-2% детей, наиболее часто идентифицируют дрожжеподобные грибы *C. Albicans* [17].

Вирусные патогены, связанные с аденоидной гипертрофией, включают аденовирус, коронавирус, коксакивирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса, вирус парагриппа и риновирус [16, 59, 78]. Вирус Эпштейна-Барра и бокавирус человека были обнаружены в течение года в образцах миндалин детей с бессимптомными хроническими аденотонзиллярными заболеваниями, что свидетельствует об их постоянном присутствии в лимфоэпителиальных тканях верхних дыхательных путей и патогенетическом потенциале развития лимфоидной гипертрофии и хронического воспаления [10, 117].

В работе L.E. Ivaska с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у больных с хроническим аденоидитом было обнаружено 22 вируса. Общая распространенность герпесвирусов составила 89%, а респираторных вирусов - 94%. Человеческие герпесвирусы 6 (HHV6), 7 (HHV7) и вирус Эпштейна-Барра были обнаружены в 33%, 26% и 25% соответственно [51, 139, 143]. В исследовании T. Karlıdağ и соавт. в биоптатах после аденотомии результаты полимеразной цепной реакции показали, что 33,3% вирусов в группе с гипертрофией аденоидов и 36,6% - в группе с хроническим аденоидитом были ДНК-положительными [181].

Еще одним этиологическим фактором хронического аденоидита названы бактериальные биопленки на слизистой оболочке носоглотки, образованные полисахаридной матрицей и белками, которые секретируются бактериями, прикрепленными к поверхностям тканей. Биопленки содержат различные типы бактерий и даже ДНК и РНК вирусы [28, 146, 192]. В работе R-A. Bugari бактериальные биопленки были обнаружены на 87% слизистой оболочки аденоидов у 50 детей, которым была проведена аденотомия, что также может объяснять устойчивость к антибиотикотерапии аденоидита [84, 96]. Имеются данные о высокой распространенности генов, кодирующих белки биопленки и адгезины у штаммов *S. aureus*, выделенных у детей с гипертрофией аденоидов [184].

Роль аденоидита в формировании хронического риносинусита доказана многими авторами [5, 97, 170], однако нет данных о связи между размером аденоидов и выраженностью симптомов хронического риносинусита. Хронический воспалительный процесс в пазухах может поддерживать воспаление в глоточной миндалине. Shin K.S. и его коллеги [206] обнаружили, что у 79,3% детей младше 14 лет с хроническим риносинуситом после удаления глоточной миндалины (аденотомии) в тканях были выявлены те же респираторные патогены, которые присутствовали в секрете околоносовых пазух, среди них: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь связана с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, в том числе аденоидитом [130, 134, 137]. По данным исследований частота гастроэзофагеального рефлюкса, доказанного тестами с использованием рН-метрии у детей с диагнозом аденоидит может достигать 39,2 % [160]. Мета анализ 2018 года показал, что у детей с гипертрофией аденоидов наблюдалась более высокая частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, чем у здоровых детей. Патогенез и причинно-следственная связь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гипертрофии аденоидов требует дополнительных исследований [3, 35, 83].

В настоящее время многими авторами доказана связь типа иммунного ответа и варианта гиперплазии лимфоидной ткани [166, 189], при этом корреляция между степенью гипертрофии и вариантом иммунного ответа не обнаружена [69]. Зорина В.Н., Климова И.И (2010) [42] исследовали уровни альфа-2-макроглобулина, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , лактоферрина и альфа-1-антитрипсина в крови детей с хроническим аденоидитом и гипертрофией глоточной миндалины. В результате исследования обнаружено, что у детей из обеих групп уровень провоспалительных маркеров был выше по сравнению со здоровыми детьми. Полученные результаты свидетельствуют о едином патогенезе гипертрофии аденоидов и их хронического воспаления.

Определение маркеров воспалительной регуляции у детей с патологией лимфокольца глотки проводилось неоднократно, выявлены патогенетические механизмы с преобладанием Th-1 или Th-2 иммунного ответа в зависимости от этиологии воспаления [68]. В исследованиях наиболее часто подтверждается роль провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-10, TNF- α и TGF- β , концентрация которых в плазме крови у пациентов с гипертрофией аденоидов значительно выше, чем у здоровых детей [107].

М.Е. Марcano-Асуña [150] были измерены уровни цитокинов Th1-типа иммунного ответа – IL-1 β , INF- γ , TNF- α и цитокинов Th2-типа – IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Также были определены уровни TGF- β и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1. У детей с гипертрофией были более высокие уровни IL-1 β и IL-10, INF- γ , TNF- α и ICAM-1, тогда как значения IL-4 были значительно ниже, чем у детей контрольной группы. Уровень IL-1 β , IL-4 и IL-5 коррелировал со степенью гипертрофии. Через год после операции уровни маркеров не отличались от контрольной группы, за исключением IL-4. Уровень TNF- α значительно снизился в течение первого месяца. В 2021 году [147] опубликовано исследование роли IL-32 при гипертрофии аденоидов. Иммуногистохимический анализ показал, что экспрессия IL-32 была заметно повышена в тканях миндалин с гипертрофией и при аденоидите по сравнению с нормальными тканями. Такая повышенная экспрессия

провоспалительных медиаторов подтверждает единый патогенез развития воспаления и гипертрофии в глоточной миндалине.

А. С. Симбирцев и М. В. Дроздова [54] исследовали продукцию цитокинов в ткани глоточной миндалины при лимфопролиферативном синдроме методом непрямой иммуногистохимии. Более высокая экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 была выявлена при инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусах, а также при стрептококковой инфекции.

Бактериальные антигены в основном запускают Th1 и Th17-пути воспалительной реакции с массивной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как IL-17 α и TNF- α [69]. Исследование К. Gao et al. [121] показали, что уровни TNF- α и IL-6 были выше в аденоидной ткани детей с гипертрофией аденоидов, чем у здоровых детей. Повышение этих провоспалительных маркеров положительно коррелировало со степенью гипертрофии. Недавно идентифицированный белок инактивации TNF α - TIPE2 - является противовоспалительным медиатором. Его экспрессия в ткани была снижена у пациентов с гипертрофией аденоидов по сравнению с контролем и отрицательно коррелировала со степенью гипертрофии.

Имеется все больше данных о том, что Th17-клетки играют значимую роль в формировании воспалительных и аутоиммунных реакций [2]. Путем индукции нейтрофилов и усиления продукции широкого спектра воспалительных цитокинов и хемокинов, активация Th17-клеток способствует выведению бактерий, но при этом вызывает повреждение тканей, вызванное воспалением [69]. В работе Н. J. Min, K.S. Kim [166] с помощью иммуногистохимического исследования биоптатов ткани глоточной миндалины при бактериальном аденоидите в эпителиальных клетках была выявлена экспрессия IL-17, причем степень экспрессии коррелировала с обсеменённостью бактериями. У детей с хроническим аденоидитом, вызванным *S. Pneumoniae* в ткани аденоидов были выявлены более высокие уровни IL-17 α , чем в популяции детей с гипертрофией аденоидов [119]. Для нормального антибактериального ответа необходима жесткая регуляция

активации Th17-лимфоцитов. Доказано, что IL-35 подавляет активацию Th17-клеток, обеспечивая мощный контроль через регуляторные Т-клетки (Treg) [69, 149]. Исследование регуляторных Т-клеток и Th17-клеток в гипертрофированных аденоидах выявило линейную отрицательную корреляцию между тяжестью клинических проявлений аденоидита и соотношением Th17/Treg: чем тяжелее субъективные симптомы, тем ниже соотношение. Таким образом, соотношения субпопуляций Th17/Treg может играть роль в патогенезе гипертрофии аденоидов и хронического аденоидита.

Гипертрофия аденоидов на фоне аллергических состояний – аллергического ринита, атопического дерматита, бронхиальной астмы связана прежде всего с эозинофилией и Th2-иммунным ответом [76]. Уровни экспрессии IL-4, IL-8, IL-18, IL-33, H2R, LTR1, LTR2 и GCR в аденоидной ткани значительно повышаются на фоне снижения IL-12 и IFN- γ [190]. Особое внимание к IL-33 в последнее время связано с его ролью в конечной дифференцировке Th2-клеток, способствующей секреции ими IL-5 и др. цитокинов. IL-33 избирательно индуцирует усиление регуляции IL-5 в Th2-клетках памяти [26]. IL-35, напротив, подавляет Th2-иммунный ответ путем уравнивания IL-33 [105]. Поэтому, снижение уровня IL-35 способствует продукции Th2-ассоциированных цитокинов, что является ключевой реакцией в патогенезе эозинофильного воспаления дыхательных путей [69]. Роль IL-33 в патогенезе развития аденоидной гипертрофии отмечена у детей с сопутствующим аллергическим ринитом. Путем иммуногистохимии в ткани глоточной миндалины у больных с гипертрофией аденоидов и аллергическим ринитом были выявлены клетки с экспрессией IL-33, которые в основном были распределены в эпителии и эндотелии сосудов глоточной миндалины [132, 148].

Учитывая все вышеописанное, можно резюмировать, что в настоящее время нет единой концепции иммунопатогенеза хронического аденоидита. Развитие воспаления и гипертрофии глоточной миндалины у конкретного пациента является результатом влияния многих факторов, в том числе и их сочетания. Многочисленные данные требуют систематизации и дополнительных исследований.

1.3. Клинические аспекты хронического аденоидита

Клинические симптомы хронического аденоидита не являются патогномоничными и требуют дифференциальной диагностики. Из-за тесной анатомической связи с органами слуха, носом и придаточными пазухами носа, для правильной диагностики необходимо комплексное обследование у отоларинголога.

Наиболее важным клиническим симптомом является обструкция дыхательных путей. Хронический аденоидит с гипертрофией аденоидов, вызывающие обструкцию дыхательных путей, может привести к синдрому обструктивного апноэ сна. Первые упоминания о нарушениях сна у детей было в 19 веке, когда William Hill заметил, что храп, дыхание через рот и беспокойство ночью могут вызвать «отсталость и глупость» [138, 140]. Распространенность данного симптома оценивается примерно в 5% в педиатрической популяции в возрасте от 2 до 8 лет [89]. Отличительными чертами обструктивного апноэ сна являются одышка, апноэ во сне и пробуждение во время сна. Исследования подтвердили нарушения нейрокогнитивного развития при возникновении нарушений дыхания во время сна, что приводит к снижению уровня концентрации, памяти, способностей к обучению и интеллекта [125, 142, 157, 191, 194]. Имеются данные о том, что гипертрофия аденоидов с апноэ сна в детском возрасте приводит к развитию ряда сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [141]. Сердечно-сосудистая система поражается рецидивирующей гипоксемией, гиперкапноэ, повышенным колебанием внутригрудного давления и возбуждением из-за частичной или полной обструкции дыхательных путей. Исследования продемонстрировали различные кардиореспираторные осложнения у пациентов с увеличенными аденоидами, которые разрешились после аденотомии [172]. Эти данные включают: обструкцию верхних дыхательных путей и обструктивное апноэ во сне, снижение обонятельной чувствительности, рецидивирующие инфекции дыхательной системы, сердечную аритмию, кардиомегалию, сердечную

недостаточность, дисфункцию и увеличение левого и правого желудочков, легочную гипертензию и сердечно-легочную недостаточность [72, 86].

Вторым клиническим проявлением хронического аденоидита, ассоциированного с гипертрофией аденоидной ткани, является экссудативный отит [209]. В работе G.D. Mashat [201] был проведен систематический анализ 3135 клинических случаев гипертрофии аденоидов, подтвердивший наличие ушных симптомов в виде рецидивирующих средних отитов и/или тугоухости в разной степени выраженности практически у всех исследуемых.

Симптом выделений из носа характерен для ряда заболеваний носа и околоносовых пазух. Если выделения сохраняются длительное время, в первую очередь нельзя исключить диагноз хронического риносинусита [184, 185, 197]. Аденоиды могут способствовать развитию хронического риносинусита у детей с помощью различных механизмов, включая обструкцию носа. Патогенная микрофлора при хроническом аденоидите служит резервуаром инфекции для дальнейшего развития хронического риносинусита, что доказано присутствием одних и тех же бактериальных штаммов в секрете околоносовых пазух и на поверхности глоточной миндалины [114, 133].

Симптом энуреза по ночам у ребенка часто игнорируется педиатром или оториноларингологом на приеме. Обструкция верхних дыхательных путей вызывает гипоксию, а также повышение артериального внутригрудного давления и возврат венозной крови, что приводит к высвобождению уровня антидиуретического гормона и натрийуретического пептида и к увеличению объема мочи. Что приводит в дальнейшем к повышению экскреции натрия и кальция с мочой, что может быть причиной ночного недержания мочи [129, 157, 188].

Нарушение прикуса у детей – еще один симптом в клинике хронического аденоидита с гипертрофией глоточной миндалины. Частота встречаемости данных симптомов по данным литературы от 40 до 76% [157, 179, 203]. Кашель является проявлением стекания экссудата по задней стенке глотки. Аденотомия в большинстве случаев купирует данный симптом [136, 211]. Длительное увеличение

группы шейных лимфатических узлов у детей как правило является симптомом, ассоциированным с латентной вирусной инфекцией [122].

Принимая во внимание многочисленные клинические проявления хронического аденоидита, которые значительно ухудшают качество жизни детей, а также приводят к прогрессированию таких хронических заболеваний как хронический риносинусит, экссудативный отит, деформация лицевого скелета, задержка психического развития и др., выявление патогенетических механизмов формирования хронического аденоидита позволит на ранней стадии назначить персонализированное лечение каждому ребенку.

1.4. Диагностика хронического аденоидита

Клинические симптомы хронического аденоидита не являются патогномоничными и требуют дифференциальной диагностики, так как реактивные воспалительные изменения со стороны глоточной миндалины, возникающие вследствие перенесенного тонзиллофарингита, риносинусита или на фоне течения аллергического ринита, могут быть расценены как гипертрофия миндалины. Для определения истинной гипертрофии необходимо динамическое наблюдение, в том числе в период ремиссий, что затруднительно при частых рецидивах хронического воспаления верхних дыхательных путей [69]. На сегодняшний день нет общепринятых диагностических критериев хронического аденоидита.

Критериями установления диагноза гипертрофии аденоидов, согласно клиническим рекомендациям в РФ 2024 года [15], являются жалобы, анамнестические данные, данные физикального и инструментального обследования, в том числе риноэндоскопического исследования или рентгенографии/компьютерной томографии носоглотки. Боковая рентгеновская визуализация и компьютерная томография могут показать увеличение размера аденоидов с возможной обструкцией верхних дыхательных путей, однако, в настоящее время эндоскопия носа считается золотым стандартом для диагностики

заболевания, которая исключает лучевую нагрузку на ребенка [34, 100, 196]. Наличие в анамнезе у ребенка назальной обструкции, апноэ в ночное время, нарушения сна, бронхолегочных симптомов, нарушения слуха, аномального развития речи, аллергических симптомов, а также частых рецидивирующих инфекцией дыхательных путей требуют более расширенного диагностического алгоритма с привлечением смежных специалистов: аллергологов, иммунологов, пульмонологов, педиатров и стоматологов и дополнительных лабораторных исследований [127].

В настоящее время дополнительными диагностическими мероприятиями являются тимпанометрия, аудиометрия, компьютерная томограмма околоносовых пазух, панели алергоспецифических иммуноглобулинов, мазки на флору и чувствительность из носоглотки, исследование крови и слюны для выявления герпесвирусов 4-го типа — ВЭБ, 5-го типа — ЦМВ и герпеса 6-го типа. Вышеперечисленные методы помогают в диагностике коморбидной патологии, однако вопрос диагностики хронического аденоидита остается открытым [58, 61, 115, 135, 180, 203].

1.4.1. Морфологические исследования глоточной миндалины при хроническом аденоидите

В настоящее время морфологические и иммуногистохимические исследования ткани глоточной миндалины используются для выявления этиопатогенеза аденоидита, определения экспрессии маркеров различных факторов иммунного ответа. Так, при исследовании ткани миндалин после аденотомии у 293 детей, серопозитивных в отношении вируса HHV8, с помощью иммуногистохимии и гибридизации *in situ* только в 20 случаях (6,83%) вирус HHV8 был обнаружен в клетках, морфологически характеризующихся как лимфоидные [116]. Однако, наличие патогена в клетках миндалин не доказывает вирусную этиологию процесса. Взаимосвязь между персистенцией вируса и развитием хронического аденоидита изучена не полностью. Роль аденовирусной инфекции

(HAdV) в этиологии аденоидита определяли путем оценки ДНК HAdV и мРНК гексонового гена HAdV в тканях аденоидов и в носоглоточных выделениях у пациентов с рецидивирующим аденотонзиллитом. HAdV С, В и Е были обнаружены почти у 50% пациентов, при этом не было выявлено связи с тяжестью течения заболевания. Хотя это исследование показывает, что значительная часть (~85%) пациентов с хроническим аденоидитом имеют персистирующую инфекцию HAdV, вирусный антиген был обнаружен в ткани миндалина с помощью иммуногистохимии у четырёх пациентов [143].

Для определения роли факторов врожденного иммунитета в гипертрофии аденоидов было проведено исследование CD14 как маркера зрелых моноцитов/макрофагов [145]. Интенсивность и экспрессия положительных CD14-инфильтрирующих клеток оценивались с помощью иммуногистохимии в определённых гистологических областях. Повышенная экспрессия CD14-клеток в аденоидах может быть важным фактором развития бактериального воспаления. Исследования отдельных факторов иммунного ответа или белков патогенов в клетках глоточной миндалина широко представлены в современной литературе [118, 169]. Морфологический метод имеет важное практическое значение, поскольку позволяет точно определить тип воспалительного процесса в ткани миндалина и провести дифференциальную диагностику. На данный момент информация нуждается в систематизации с целью идентификации той или иной формы хронического аденоидита.

1.5. Фенотипирование и эндотипирование хронического аденоидита

Под фенотипированием понимают определение формы заболевания на основании клинического профиля [71]. Наиболее часто в литературе описаны инфекционный фенотип на фоне персистирующей вирусной и/или бактериальной инфекции, аллергический фенотип и фенотип при недостаточном иммунном ответе [31, 73, 77]. В исследовании 2023 года [171] удаленные при аденотомии аденоиды были разделены на три фенотипа: отечный тип, обычный тип и фиброзный тип. В

тканях аденоидов подсчитывали количество эозинофилов. Иммуногистохимия и вестерн-блоттинг были использованы для определения экспрессии CysLTR1, CysLTR2, CGR- α и CGR- β в различных типах аденоидов. В результате исследования выявили, что 70% пациентов с аденоидами страдали аллергическим ринитом, и из них 68% аденоидов были отечного типа. Экспрессия CGR- α , CGR- β и количество эозинофилов были выше в отечных аденоидах по сравнению с обычными и фиброзными. Экспрессия лейкотриенового рецептора была одинаковой во всех типах. Таким образом, отечный фенотип аденоидов был обусловлен аллергическим характером воспаления.

Термин «эндотип» в 2011 году предложили Lötval J. et al. для описания связи между патологическим механизмом и формой бронхиальной астмы [71, 95], что привело к изучению эндотипов и при других заболеваниях дыхательных путей. Подробное изучение патогенеза различных фенотипов хронического аденоидита привело к выделению некоторых воспалительных эндотипов. Первые работы были посвящены эндотипу аденоидов на фоне аллергических заболеваний [78, 120]. В исследовании 2017 года отмечена положительная корреляция гипертрофии аденоидов с аллергическим ринитом, однако отрицательная – с бронхиальной астмой [120]. Это подтверждает наличие разных эндотипов даже при похожих «аллергических» фенотипах аденоидов. В последние годы была изучена роль IL-33 при различных аллергических заболеваниях: аллергический ринит, астма, атопический дерматит, пищевая аллергия. Экспрессия IL-33 была изучена и в тканях глоточной миндалины [132]. Выявлена положительная корреляция между экспрессией IL-33 в аденоидах и морфологическим маркерами эозинофильного воспаления.

Исследование долгосрочного влияния аденотомии на атопический статус детей показало, что операция не повлияла на их атопический статус, и была выдвинута гипотеза, что системная атопия у детей, может быть, не связана с миндалинами и аденоидной тканью [163]. В этом исследовании также сообщается, что не было выявлено существенных различий в экспрессии цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17, IFN- γ и TNF- β у пациентов до и после операции [173]. Это

косвенно подтверждает идею о возможном отдельном эндотипе аденоидита на фоне атопии, при котором хирургическое лечение не является оптимальным.

Анализ паттернов воспаления при фенотипах аденоидита, связанных с персистенцией бактериальной и вирусной инфекцией проводился многими исследователями [9, 73, 77], но систематизации этих сведений и конкретных диагностических маркеров нет. Данные тесты проводились с целью подбора иммуномодулирующей терапии, например, препаратами бактериальных лизатов [65].

Наиболее масштабная работа по эндотипированию гипертрофии аденоидов выполнена в 2024 году. Нун Н.-Л. и соавт. провели анализ экспрессии тринадцати маркеров воспаления: TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-17 α , GM-CSF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IgE в ткани глоточной миндалины у 72 детей [153]. С помощью кластерного анализа биомаркеров идентифицировали четыре воспалительных эндотипа при гипертрофии аденоидов: эндотипы с воспалением 1, 2 и 17-го типа, а также эндотип с нейтрофильным воспалением.

Основываясь на современных знаниях об основных видах клеточно-опосредованного эффекторного иммунитета (тип 1, тип 2 и др.) можно предположить и соответствующие варианты эндотипов хронического аденоидита. Для проверки данной гипотезы необходим анализ маркеров каждого из вероятных типов иммунного реагирования. Если происходит нарушение эпителиального барьера, в здоровом организме запускается специфическая физиологическая иммунная реакция, для которой характерен определённый набор клеток и медиаторов. Для определения типа иммунного ответа 1-го типа с участием Th1-клеток, необходим анализ продуцируемых ими маркеров - IFN- γ , IL-1 β , TNF- α ; иммунный ответ 2-го типа представлен Th2-клетками, поэтому маркерами для диагностики могут быть IL-4, IL-5, IL-13, IL-33, IgE [154]. Другие варианты воспаления можно дифференцировать, опираясь на соответствующие медиаторы, такие как IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, стимуляция которых возможна бактериальными антигенами [149, 173].

Теоретически характер эндотипа играет ключевую роль в определении наблюдаемого фенотипа, клинического течения, ответа на терапию, характера ремоделирования в ткани и, возможно, наличия сопутствующей патологии [49]. Поиск маркеров эндотипов может иметь значение для оценки эффективности проведенной терапии. Так, например, исследование провоспалительных маркеров у пациентов до аденотомии выявило различия в уровнях С-реактивного белка, IL-1, IL-4, IL-10, IFN- γ , TNF- α и молекулы ICAM-1 по сравнению с контрольной группой [150]. После операции ни один из показателей не отличался от показателей контрольной группы, кроме IL-4, уровень которого оставался ниже, чем в контрольной группе.

Выявление эндотипа хронического аденоидита и определение диагностических маркеров позволит не только прогнозировать клиническое течение заболевания, но и выбирать оптимальную схему лечения.

1.6. Лечение хронического аденоидита

Ввиду разнообразного клинического проявления хронического аденоидита с гипертрофией аденоидов и без нее, отсутствует единое мнение в лечении патологии лимфокольца глотки. Большинство врачей выбирают этиотропную и симптоматическую терапии, включающие в себя противовирусное, иммуномодулирующее, антибактериальное, местное лечение [78]. Консервативное лечение хронического аденоидита широко внедрено в практическую деятельность. Показания к хирургическому лечению в нашей стране регламентированы клиническими рекомендациями 2024 года [15]. В основном они основаны на клинических симптомах заболевания и более уместны при гипертрофии аденоидов, так как в первую очередь определяются обструкцией носоглотки, приводящей к нарушению сна, а также на наличие сопутствующих заболеваний – рецидивирующего среднего отита, хронического риносинусита. Уровень убедительности рекомендаций по выбору аденотомии в качестве метода лечения –

«С», уровень достоверности доказательств – «5». Таким образом, нет четких объективных показаний к хирургическому лечению аденоидита.

Рекомендации ААО-HNS American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (ААО-HNS) 2021 года схожи с клиническими рекомендациями РФ [81]. Основным критерием служат рецидивы назофарингита, отита и аденоидита, а также симптомы обструкции дыхательных путей. Хотя частота проведения аденотомии варьирует в разных странах, в целом эта операция является одной из самых распространённых при рецидивирующей инфекции глотки и затрудненном дыхании во сне [110].

В литературе последние 30 лет ведется дискуссия об отрицательном влиянии аденотомии на иммунитет [93, 111]. Профессор Ю.Ю. Русецкий вместе с коллегами (2018) [25] проанализировал научные работы по этой теме и пришёл к выводу, что в литературе пока нет исследований, которые бы доказывали негативное влияние удаления аденоидов на иммунитет. Аргументы противников операции, по мнению профессора, основаны на нескольких публикациях одного автора, который лишь призывает врачей быть осторожными.

Аденоиды развиваются и увеличиваются в течение первых семи-восьми лет жизни, а затем постепенно атрофируются, что может указывать на то, что возраст на момент аденотомии может влиять на иммунный ответ [88]. Исследование, проведённое на детях младше 3 лет, показало, что уровень IgA снизился через 1 месяц после операции и вернулся к предоперационному уровню через 3 месяца после операции [198]. Повышение уровня IgA через 3 месяца после операции свидетельствует о том, что оставшаяся лимфоидная ткань, связанная со слизистой оболочкой, компенсирует потерю аденоидов. В исследовании, проведенном через 2 недели после операции были выявлены повышенные уровни провоспалительных медиаторов, а также CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD3+CD4–CD8– и CD3+CD4+CD8+, которые были выше по сравнению с показателями в дооперационный период и по сравнению с контрольной группой. Это может быть связано с активацией иммунной системы в результате механической стимуляции самой операции и антигенов в носоглотке и ротоглотке. Такие результаты также

свидетельствуют о том, что аденотомия не оказывает существенного негативного влияния на иммунитет [122], так как при снижении иммунной функции обычно наблюдается уменьшение количества CD4+ Т-клеток и увеличение количества CD8+ Т-клеток.

Традиционная техника — это кюретажная аденотомия вслепую, которая используется большинством ЛОР-хирургов даже на сегодняшний момент. Считается, что именно техника операции приводит к повторным обращениям в связи с рецидивом аденоидов [22,36]. В последние годы были предложены различные хирургические методы для снижения хирургического риска: электрокаутерная, микродебридерная и коблационная аденотомия [7, 112]. Существуют исследования, предполагающие превосходство конкретной процедуры над другими, особенно в отношении интраоперационной кровопотери, количества остаточной ткани или частоты послеоперационных осложнений [113] и, наоборот, где при сравнении всех хирургических методов удаления аденоидов, не было выявлено преимуществ между операциями [99].

Многие исследования оценивали эффективность хирургического лечения аденоидов по различным клиническим показателям. Достаточно много исследований, посвященных результатам аденотомии [85, 164, 175], которые свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов на 70-100%, но ни в одном из них нам не удалось найти конкретный валидизированный опросник качества жизни, предназначенный для пациентов после аденотомии без тонзиллэктомии. В настоящее время отсутствует актуальный опросник качества жизни детей после оперативного вмешательства на лимфокольце глотки, который позволяет адекватно оценивать отдаленные результаты лечения пациентов, риски возникновения рецидива, сопутствующих заболеваний и осложнений.

Именно поэтому, нами было проведено исследование отдаленных последствий аденотомии и разработан опросник для оценки отдаленных результатов операции [45, 47] и выявлено, что по результатам опроса родители 79 из 97 детей, подвергнутых аденотомии (81%), были полностью удовлетворены результатами операции, что совпадает с данными других исследователей,

использовавших аналогичные методы оценки отдаленных результатов. Рецидивы аденоидов были обнаружены у 2 детей (2 % случаев). У остальных 16 детей, родители которых не были удовлетворены результатами операции, выявлены сопутствующие заболевания, которые обусловили сохранение патологических симптомов. Как правило, после аденотомии отмечается исчезновение симптома обструктивного апноэ сна, что подтверждается данными полисомнографии. У большинства детей наблюдалась нормализация показателей CO₂ и отсутствие гиперкапнии после аденотомии [6, 178, 186, 195]. Апноэ сна в 50% случаев ассоциировано с ночным энурезом. После аденотомии отмечается достоверное снижение эпизодов ночного недержания мочи, а также нормализация уровня антидиуретического гормона и натрийуретического пептида, участвующих в патогенезе энуреза [36, 87, 151, 155].

Аденотомия приводит к стабилизации сопутствующих заболеваний. Отмечено улучшение контроля симптомов бронхиальной астмы после аденотомии [29, 204]. При изучении влияния затрудненного носового дыхания на сердечно-легочную систему у детей, перенесших аденотомию, отмечено достоверное улучшение показателей легочного кровотока и среднего давления в легочной артерии [106]. Убедительны рекомендации проведения аденотомии по показаниям для лечения экссудативного отита у детей. Эффективность метода доказана многими авторами [133].

В литературе нет единого мнения по поводу влияния аденотомии на частоту острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. По данным О.А. Воронько и соавт. [12] у детей после перенесенной аденотомии в течение шести последующих лет отмечается снижение частоты острых респираторно-вирусных инфекций. В то же время, Kværner K. et al. [159], наблюдая детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей в течение 24 месяцев после аденотомии, не зарегистрировали позитивных изменений. Kim M.S. et al. [156] также не отметили уменьшения числа визитов к врачу по поводу острого риносинусита у детей после аденотомии. Авторы наблюдали 2593 ребенка после аденотомии в течение 9 лет. Контрольную группу составили 10372 ребенка того же

возраста. В первый период наблюдения (1-2 года) зарегистрировано небольшое снижение частоты заболеваний у детей до 4 лет после аденотомии, однако в последующем эта разница нивелировалась при общем снижении заболеваемости в обеих группах. В литературе есть и противоположное мнение - популяционное когортное исследование, проведенное S.G. Byars et al. [103] в период с 1977 по 1999 год. В исследование включены данные 1189061 ребенка, из которых 17460 подвергнуты аденотомии, 11830 – тонзиллэктомии и 31377 – аденотонзиллэктомии; 1157684 ребенка составили контрольную группу. Статистический анализ, учитывающий данные, по крайней мере, первых 10 лет после операции при максимальном периоде наблюдения 30 лет, показал, что аденотомия и тонзиллэктомия вызывают 2-3 кратное увеличение относительного риска числа заболеваний верхних дыхательных путей. Увеличение риска инфекционных и аллергических заболеваний выражено в меньшей степени: относительный риск инфекционных заболеваний возрастает на 17%, аллергических – на 12%. Мнение о влиянии аденотомии на течение хронического риносинусита у детей более консолидировано. Большинство публикаций свидетельствуют об улучшении качества жизни детей с хроническим риносинуситом после аденотомии, объясняя достигнутые результаты изменениями микробиома носоглотки в виде снижения количества патогенных микроорганизмов, в частности *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, и увеличения процента нормальной микрофлоры [67, 90, 123]. Неясно, защищает ли восстановление нормальной микрофлоры детей от острых респираторно-вирусных инфекций, поскольку ни в одном из исследований микробиома носоглотки до и после аденотомии не проводился такой анализ. Положительное влияние аденотомии на клиническое течение хронического риносинусита можно объяснить восстановлением мукоцилиарного транспорта [27, 43, 90]. V. Bettadahalli, A. Chakravarti [98] наблюдали 60 детей в возрасте 4-12 лет с хроническим риносинуситом. После аденотомии статистически достоверное улучшение всех исследуемых показателей отмечено у 53 детей (88,3% случаев). S.E. Brietzke, M.T. Brigger [101], на основании мета-анализа, включающего 9 исследований, из

которых 6 были когортными, отметили значительный регресс симптомов хронического риносинусита у детей после аденотомии.

Консервативная терапия хронического аденоидита с гипертрофией аденоидов весьма вариабельна [15].

Этиотропная терапия представлена в первую очередь антибактериальной. Многомерный анализ 2022 года [190] показал, что наиболее часто изолированными аэробными бактериями были *Haemophilus influenzae*, за которыми следовали *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, которые были наиболее чувствительны к цефалоспорином [11]. Доказано, что увеличение частоты выявления сапрофитной флоры, пропорционально снижению эффективности консервативного лечения хронического аденоидита, что нашло отражение в увеличении числа аденотомий [19].

Эффективность антибактериальной терапии выше при сочетании системных и топических антибиотиков [30].

Противовирусная этиотропная терапия доказала свою эффективность только при назначении прямых противовирусных препаратов для некоторых вирусов. Противоречивым остается мнение применения иммуномодулирующих препаратов, обладающих противовирусной активностью [158]. Есть исследования, подтверждающие низкую эффективность иммуномодулирующей терапии [63, 64, 66].

Топические глюкокортикостероиды на сегодняшний день являются препаратами выбора для лечения хронического аденоидита. Опубликовано достаточно много исследований, подтверждающих эффективность этой группы препаратов [56, 57], однако практически нет данных по отдаленным результатам. Исследователи демонстрируют купирование симптомов и уменьшение размеров аденоидов сразу после консервативного лечения. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании применения у детей мометазона фууроата было выявлено, что у пациентов наблюдалось временное облегчение симптомов по сравнению с контрольной группой и группой плацебо. Через три месяца после прекращения лечения во всех случаях присутствовали симптомы,

вызванные гипертрофией аденоидов [193]. Таким образом, назначение данной группы препаратов купирует острое воспаление и является симптоматической терапией [127, 167]. Использование топических кортикостероидов на фоне аллергического ринита можно рассматривать как патогенетическую терапию [53, 131].

Группа антилейкотриеновых препаратов длительными курсами (до трех месяцев) также может быть использована в качестве патогенетической и симптоматической терапии. Доказано, что сочетание перорального монтелукаста с интраназальным мометазоном при лечении гипертрофии аденоидов более эффективно, по сравнению с терапией только интраназального мометазона фууроата [74, 123, 162, 187, 208].

Вспомогательным методом лечения при обострениях хронического аденоидита является элиминационно-ирригационная. Данный вид терапии эффективен в комплексном лечении аденоидита [33, 55].

Анализ методов консервативного лечения хронического аденоидита подтверждает, что большинство методов имеют ограничение по времени назначения и эффективны для купирования обострения процесса. Определение патогенетического механизма воспаления у конкретного пациента (т.е. эндотипа) позволит выбирать индивидуальную точку приложения лечения, в том числе показания к хирургическому лечению.

Таким образом, в настоящее время в научной литературе нет критериев для дифференциальной диагностики вариантов хронического аденоидита и гипертрофии аденоидов. Поиск чувствительных маркеров для определения типа патологического процесса в глоточной миндалине обеспечит возможность персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению. Определение эндотипов хронического аденоидита у детей повысит эффективность диагностики на раннем этапе и обеспечит индивидуальную тактику ведения пациента [70].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В группу клинического исследования включены 215 детей с диагнозом J35.2 Гипертрофия аденоидов, направленных на хирургическое лечение по поводу гипертрофии глоточной миндалины в оториноларингологическое отделение для детей ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-Дону и оториноларингологическое отделение ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в период с января 2022 года по декабрь 2023 года. Группу контроля составили 40 практически здоровых детей в возрасте 3-15 лет без хронических заболеваний из групп диспансерного наблюдения (Таблица 1) [69].

Таблица 1 – Гендерное распределение детей основной клинической группы и группы контроля

Гендерная принадлежность	Общая когорта N=255	Группа контроля N=40	Клиническая группа N=215	p
Мальчики, абс. (%)	158 (62,0%)	24 (60,0%)	134 (62,3%)	0,510
Девочки, абс. (%)	97 (38,0%)	16 (40,0%)	81 (37,7%)	
Примечание: p – значение для оценки различий между основной клинической и группой контроля определено по критерию χ^2 Пирсона с поправкой на максимальное правдоподобие при уровне значимости 0,05				

Группу контроля для проведения морфологических исследований ткани глоточной миндалины составили 20 детей в возрасте от 4 до 13 лет, оперированных по иным причинам, таким как искривление перегородки носа, кисты верхнечелюстных пазух, переломы костей носа и прочие не воспалительные заболевания носа и носоглотки.

Критерии включения в основную клиническую группу:

- 1) стадия ремиссии основного заболевания – хронический аденоидит вне обострения;
- 2) выполнение аденотомии по показаниям;
- 3) информированное согласие родителей/ законных представителей пациента на исследование.

Критерии исключения:

- 1) использование пероральных стероидов или антилейкотриеновых препаратов давностью менее 4 недель,
- 2) отказ родителей/законных представителей пациента от предлагаемого участия в исследовании.

В основную клиническую группу включены дети от 3 до 15 лет. Распределение по периодам детского возраста в основной и контрольной группах представлено в Таблице 2. Таким образом, учитывая специфику заболевания, большая часть детей была дошкольного возраста.

Таблица 2 – Возрастная периодизация детей основной клинической группы и группы контроля

Период детского возраста	Общая когорта N=255	Группа контроля N=40	Клиническая группа N=215	p
3 года абс., %	31 12,2%	2 5,0%	29 13,5%	0,194
4-7 лет, абс., %	160 62,7%	23 57,5%	137 63,7%	
8-12 лет абс., %	56 22,0%	14 35,0%	42 19,5%	
13-15 лет абс., %	8 3,1%	1 2,5%	7 3,2%	

Примечание: p – значение для оценки различий между основной клинической и группой контроля определено по критерию χ^2 Пирсона с поправкой на максимальное правдоподобие при уровне значимости 0,05

В основную клиническую группу включены 215 детей, которым была выполнена аденотомия. Обострения хронических заболеваний и острой ЛОР

патологии у пациентов выявлено не было. На момент госпитализации основными жалобами являлись: стойкое затруднение носового дыхания у 178 детей, дыхание через рот у 183, храп – 132 ребенка, остановки дыхания во сне со слов родителей - в 58 случаях, изменение прикуса - у 43 детей. По данным анамнеза рецидивы острого среднего отита были отмечены у 197 детей, острый назофарингит встречался у всех детей из выборки, острый риносинусит - у старшей возрастной группы (51 пациент). Со слов родителей известно, что вышеперечисленные жалобы беспокоили 29 детей в течение 1 года, 137 детей 3 года, 42 ребенка 6 лет, и у 7 детей жалобы беспокоили в течение 10 лет [70].

При объективном оториноларингологическом осмотре у 53 детей было выявлено нарушение структуры лицевого скелета. При отоскопии были выявлены признаки экссудативного отита у 57 детей. При эндоскопическом осмотре у 51 пациентов наблюдалась гипертрофия аденоидов 2 степени, у 164 - 3 степени [68].

Лабораторные анализы пациентов, включающие общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, были в пределах референсных значений. Конусно-лучевая компьютерная томограмма была выполнена у 5 детей старшей возрастной группы с хроническим риносинуситом, КТ-картина соответствовала гипертрофии аденоидов 3 степени, гиперплазии слизистой в верхнечелюстных пазухах.

На основании анамнеза заболевания, жалоб и данных объективного осмотра всем больным была показана аденотомия.

2.2. Методы исследования

Клинические исследования

Всем больным проведено полное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, осмотр, инструментальное исследование ЛОР органов, всем проводили эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки с помощью жестких и гибких эндоскопов фирмы «Karl Storz» и «Pentax» [18]. Диагноз хронического аденоидита устанавливался по традиционным

субъективным и объективным признакам [15]. При сборе анамнеза оценивали возраст ребенка на момент верификации диагноза, тяжесть течения, длительность обострений, степень гипертрофии глоточной миндалины.

Для формирования фенотипа хронического аденоидита у пациентов основной исследуемой группы и группы контроля оценивались следующие клинические признаки заболевания: затруднение носового дыхания, наличие слизистого или гнойного экссудата в носоглотке, количество эпизодов назофарингита в год (4 и более), наличие атопии или аллергического ринита, данные о персистенции герпес-вирусов [69].

Дополнительно проводили анализ медицинских карт диспансерного наблюдения для подтверждения хронического течения заболевания. Аллергический анамнез у ребенка подтверждался данными аллергологического обследования с типичными аллергенами из амбулаторной карты. Персистенция вирусов (ВЭБ, ВПГ, др.) подтверждалась данными результатов ПЦР-исследований за один-три года, предшествующих настоящей госпитализации [68, 69].

Лабораторные исследования

При выборе маркеров воспаления для исследования был проведен анализ литературы, подтверждающий актуальность показателя для эндотипирования. Уровень маркеров - IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α определяли в сыворотке крови пациентов [69].

Венозную кровь забирали стандартным способом. Концентрацию маркеров измеряли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем от АО «Вектор-Бест» (Россия) и «Cloud-Clone Corp.» (США). Приготовление растворов стандартов, конъюгатов, промывочного и рабочего буфера выполняли в соответствии с инструкциями к наборам. Результаты реакции фиксировали на спектрофотометре для планшетов модели 3550 (Bio-Rad, США) при длине волны 450 нм. Содержание маркеров в образцах определяли по калибровочной кривой, соотнося оптическую плотность раствора в лунке с известной концентрацией данного цитокина (стандарт), и умножали на соответствующее разведение образца [70].

Морфологические исследования

Операционный материал удаленных тканей носоглотки от каждого ребенка маркировали и фиксировали в течение одних суток в 10% растворе нейтрального забуференного формалина. После фиксации из материала от каждого пациента забиралось не менее 3 тканевых образцов, которые проводились и заливались в парафиновые блоки по стандартной методике с применением гистопроцессора (Milestone, Италия) и модульной установки заливки EG1150H (Leica, Германия). С каждого тканевого образца, залитого в парафиновый блок, было изготовлено по 1 микротомному срезу толщиной 1 мкм. Для микротомии использовался ротационный микротом Rotary 3003 (PFM medical, Германия). Срезы окрашивались для рутинного гистологического исследования по стандартной методике гематоксилином и эозином с применением гистостейнера фирмы Leica (Германия).

Аналитический этап гистологического исследования ткани выполнялся с использованием разработанного нами алгоритма оценки. В тканях оценивались следующие параметры: 1) общая архитектура слизистой оболочки; 2) наличие или отсутствие воспаления в лимфоретикулярной и рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки и капсуле; 3) наличие или отсутствие расширения и/или гиперплазии межфолликулярной богатой Т-клетками зоны; 4) наличие или отсутствие фолликулярной гиперплазии; 5) состояние кровеносных сосудов; 6) наличие или отсутствие признаков атрофии лимфоидной ткани и фиброза собственной пластинки и капсулы.

Иммуногистохимическое исследование проводилось после гистологического исследования в наиболее информативных тканевых образцах. Для иммуногистохимического исследования использовалась система детекции на основе пероксидазы и диаминобензидина (DAB-хромогена) и жидкие концентрированные первичные моноклональные мышинные антитела к цитокинам IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17, IL-6, IL-8, IL-33, IL-35 и поликлональные кроличьи антитела к IL-22, TGF- β 1. Парафиновые микротомные срезы, в которых предполагалось визуально оценивать иммуногистохимические реакции, докрашивали гематоксилином Майера. Микроскопию и фотографирование

полученных препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica 1000DM (Германия) с цифровой обработкой полученных данных. По результатам иммуногистохимического исследования миндалин оценивались локализация в гистологических структурах, общая площадь и интенсивность экспрессии исследуемых цитокинов. Локализация экспрессии оценивалась в следующих основных гистологических структурах глоточной миндалины: крипты, собственная пластинки слизистой, герминативные центры, мантийная и маргинальные зоны лимфоидных фолликулов, межфолликулярная богатая Т-клетками зона. Интенсивность реакции (i) оценивалась полуколичественным методом, от 0 до 3 баллов, где отсутствие реакции соответствует 0, слабая реакция – 1, умеренно выраженная – 2 и выраженная – 3. Площадь экспрессии каждого цитокина в исследуемом тканевом образце или процент позитивно окрашенных клеток на каждом уровне интенсивности (P_i) оценивалась в процентах от 0 до 100% в 1 поле зрения при увеличении $\times 400$. Для общей оценки уровня экспрессии каждого цитокина вычислялся суммарный балл с помощью методики интерпретации иммунореактивности основанном на иммуногистохимическом счете - (H-score). В данной формуле итоговый балл (H) рассчитывается как сумма i , умноженных на P_i , согласно приведенному ниже уравнению [68]. Формула методики расчета суммарного балла H-score:

$$\text{H-score} = (0 \times P_{i_0}) + (1 \times P_{i_1}) + (2 \times P_{i_2}) + (3 \times P_{i_3})$$

Таким образом, этот балл находится в диапазоне от 0 до 300.

2.3. Методы статистического анализа полученных результатов

В работе данные представлены в виде среднего выборочного значения, стандартной ошибки среднего значения, медианы и межквартильного диапазона. Статистическую значимость различий средних величин независимых выборок при попарном сравнении оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При сравнении средних трёх и более групп использовали дисперсионный

анализ с применением критерия Краскела-Уоллиса. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова [71].

Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона с учётом поправки максимального правдоподобия, поправки Йетса на непрерывность, а также точного критерия Фишера в зависимости от численности групп. Взаимосвязи между различными показателями оценивали с помощью корреляционно-регрессионного анализа [71].

Больные с различными эндотипами были разделены на подгруппы с помощью кластерного анализа. В процессе кластеризации применялся метод k-средних — это метод кластерного анализа, цель которого заключается в разделении m наблюдений на k групп. Каждое наблюдение относится к тому кластеру, к центру (центроиду) которого оно ближе всего [71]. Евклидово расстояние использовалось как мера близости.

Наличие дискриминирующих особенностей переменных определяли по критерию Уилкса – Лямбда, частной Лямбда Уилкса и значению F-статистики. Чем меньше значение критерия Уилкса – Лямбда и больше величина частной Лямбда Уилкса и F-статистики, тем выше дискриминантная мощность показателя. Все переменные, включенные в статистическую модель, имели статистически значимое влияние на результат классификации эндотипов [71].

С учетом выявленной значимости определенной совокупности маркеров сыворотки крови для каждого из выделенных эндотипов следующим шагом данного исследования стала разработка диагностического инструмента детекции кластеров. В качестве статистического метода использован метод классификации «Дерево решений» CHAID (CHi-squared Automatic Interaction Detection), который исследует взаимосвязь между предикторами и зависимой переменной с помощью статистических тестов. При этом в качестве зависимой переменной выступал вариант эндотипа полученный по экспрессии маркеров в ткани миндалин, в качестве независимых переменных – уровень маркеров воспаления, определяемых в сыворотке крови. При построении диагностической модели в конечном варианте

были включены предикторы, показавшие наибольшую значимость в определении эндотипа в рамках корреляционного анализа.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Определение эндотипов хронического аденоидита по воспалительным паттернам сыворотки крови

Основной задачей эндотипирования является определение мишеней для патогенетической терапии. На основе анализа научной литературы для выявления эндотипов хронического аденоидита у детей были отобраны одиннадцать биологических образцов воспалительных реакций: IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α . Определение маркеров воспаления в сыворотке крови было проведено у всех пациентов основной клинической группы групп (n=215) и в контрольной группе (n=40) [71].

При проведении статистической обработки все показатели предварительно были стандартизованы, поскольку единицы измерения маркеров различны. Методом кластерного анализа во всей выборке из 215 пациентов было выделено 4 кластера, различающихся по структуре показателей [69]. Визуально 4 кластера представлены на дендрограмме (Рисунок 1).

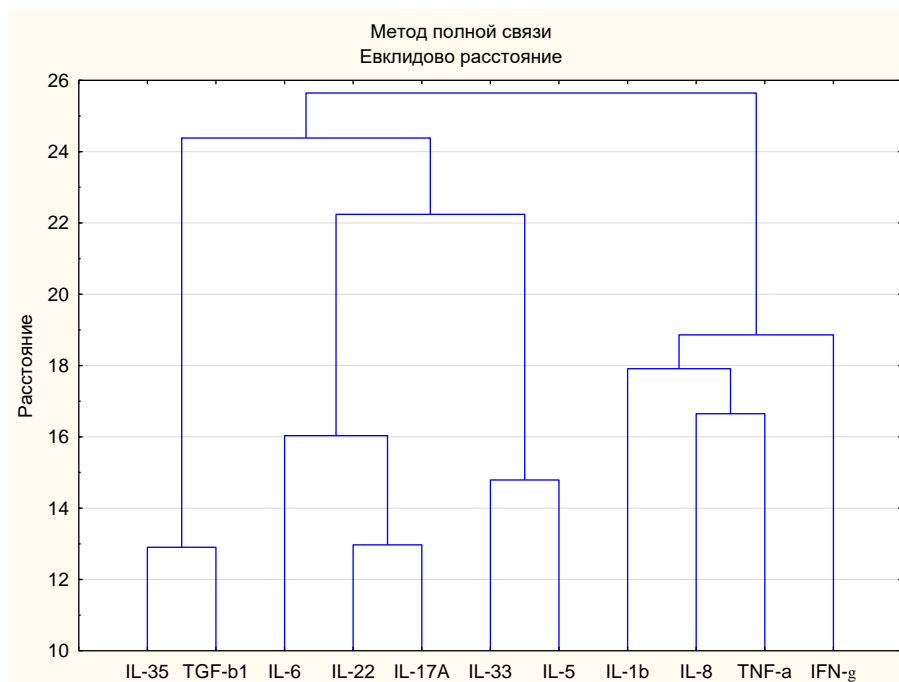


Рисунок 1 – Дендрограмма при кластеризации маркеров сыворотки крови

Средние величины стандартизированных показателей сыворотки крови в четырех кластерах представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Средние величины стандартизированных показателей сыворотки крови в четырех кластерах

Маркер	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
IFN- γ	0,120	1,927	0,254	-0,726
TNF- α	1,997	1,459	-1,494	-0,138
IL-1 β	0,758	1,150	-1,327	-0,237
IL-5	-0,255	-0,170	0,289	1,858
IL-17 α	1,405	-0,219	-0,801	0,907
IL-22	1,409	-0,309	-0,972	0,653
TGF- β 1	0,667	-0,817	1,723	-0,332
IL-6	1,289	-0,214	-0,238	-0,348
IL-8	0,811	0,476	-0,258	-0,135
IL-33	-0,207	-0,190	-0,650	0,761
IL-35	-0,164	-0,240	0,866	-1,833

В результате сравнения средних значений четырёх кластеров с помощью дисперсионного анализа было обнаружено статистически значимое различие всех исследуемых показателей сыворотки крови. Наиболее выраженные различия установлены для IFN- γ , TGF- β 1, IL-22 и IL-35 (см. Таблицу 4) [18].

Затем был проведён анализ неоднородности эндотипов по евклидову расстоянию. Квадрат евклидова расстояния использовали для более точной характеристики удалённых друг от друга объектов. В Таблице 5 представлены евклидовы расстояния и квадраты евклидова расстояния между центрами четырёх кластеров.

Таблица 4 – Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между 4-мя кластерами [70]

Показатель	F	p
IFN-γ	541,2039	<0,0000001
TNF-a	34,5061	<0,0000001
IL-1 β	9,0484	0,000011
IL-5	17,3449	<0,0000001
IL-17 α	39,2183	<0,0000001
IL-22	125,2433	<0,0000001
TGF-β1	254,8267	<0,0000001
IL-6	18,3361	<0,0000001
IL-8	4,6108	0,003763
IL-33	3,7503	0,011734
IL-35	74,7293	<0,0000001

Примечание: F-критерий Фишера, p – значение p при сравнении четырех кластеров

Таблица 5 – Евклидовы расстояния и квадраты евклидова расстояния между центрами четырех кластеров [71]

Кластер	1	2	3	4
1	0,00000	1287,139	4336,548	3146,294
2	35,87671	0,000	1180,016	1236,767
3	65,85247	34,351	0,000	6097,054
4	56,092	35,16770	78,084	0,000

Наибольшее расстояние между кластерами 1 и 3, 3 и 4, что говорит о разнородности кластеров. А евклидово расстояние между 1 и 2, 2 и 4 кластерами было схожим, что указывает на наличие смешанных подтипов 1+2, 2+4. Средние значения показателей в кластерах представлены в Таблице 6.

Как итог кластерного анализа 215 больных были разделены на 4 кластера и 2 смешанных подтипа. Распределение больных в соответствии с кластерами представлено в Таблице 7.

Таблица 6 – Средние значения маркеров воспаления в кластерах

маркер	M±m Me [Q1-Q3]						
	Кластер 1 N=49	Кластер 2 N=64	Кластер 3 N=50	Кластер 4 N=31	Кластер 2+4 N=7	Кластер 1+2 N14	Контроль N=40
IFN-γ pg/ml	31,91±2,29 31,43 [19,09+44,50]	141,10±9,34 125,1[104,3-175,4]	29,67±4,83 22,47[13,13-36,33]	16,84±1,36 14,45[12,6-19,3]	143,38±12,06 149,44 [114,3-165,4]	155,37±10,11 160,80 [120,35-194,45]	17,11±1,63 16,25 [12,35- 16,80]
TNF-α pg/ml	79,31±2,54 77,34 [67,97-88,05]	79,36±7,33 77,50 [53,30-90,61]	9,44±2,58 5,56[3,14-7,45]	16,63±1,79 17,64[6,68-20,34]	69,74±5,94 75,45[56,39-80,56]	65,79±5,09 69,95 [50,67-80,45]	24,56±5,07 16,40 [12,90-21,25]
IL-1β pg/ml	48,54±1,86 48,07[39,93-57,71]	33,18±6,62 24,34 [20,19-30,95]	4,90±1,05 3,23 [1,47-3,62]	6,14±0,78 4,94 [3,43-8,11]	20,15±4,28 25,33 [4,20-27,34]	31,14±3,78 29,45[19,34-37,33]	2,73±0,36 2,10 [1,50-3,18]
IL-5 pg/ml	5,75±0,52 5,43 [3,09-8,11]	5,49 ±1,10 3,44 [1,32-6,11]	6,77±0,79 6,29 [2,54-9,80]	30,38±2,17 29,53 [20,22-38,23]	27,01±5,97 34,78 [12,36-41,36]	5,16±0,77 5,33 [2,34-6,54]	5,40±1,39 4,22 [1,31-6,62]
IL-17α pg/ml	15,64±0,68 14,98[12,34-19,10]	3,52±0,68 2,34 [0,39-4,33]	1,57±0,36 0,56 [0,31-1,58]	11,70±0,94 12,34 [9,65- 16,24]	7,67±2,87 6,33 [2,44-10,30]	12,00±3,60 7,55 [3,43-16,03]	3,34±0,47 2,34 [1,03-5,21]
IL-22 pg/ml	52,86±1,19 51,76[46,54-58,13]	11,45±1,00 10,33 [5,78-16,33]	4,52±0,78 3,35 [0,24-7,36]	33,21±1,76 34,44[23,45-40,55]	17,08±6,88 17,33[0,35-36,34]	27,82±6,75 15,33 [3,46-52,43]	8,47±1,13 6,27 [2,32-14,23]
TGF-β1 pg/ml	56,56±1,71 58,53[47,86-65,51]	8,11±1,31 5,49 [3,34-8,89]	115,70±7,96 123,40 [98,7-139,8]	16,33±2,05 15,34[5,47-24,35]	11,29±7,60 4,56 [2,33-7,65]	29,21±7,63 9,78 [3,45-57,71]	19,88±4,91 17,03 [7,90-21,55]
IL-6 pg/ml	5,52±0,54 4,44 [2,33-6,44]	0,51±0,06 0,37 [0,23-0,64]	3,98±2,31 0,40 [0,25-0,75]	0,43±0,05 0,35 [0,26-0,56]	0,95±0,32 0,62 [0,55-1,46]	3,33±1,06 0,61 [0,24-7,33]	0,68±0,12 0,36 [0,24-0,87]
IL-8 pg/ml	16,69±0,56 15,98 [13,32-18,11]	12,60±0,70 12,84 [10,22-18,22]	6,47±0,57 6,11 [3,23-9,60]	3,34±2,68 0,36 [0,34-0,66]	8,53±2,72 6,46 [2,23-17,30]	11,34±1,47 11,37 [8,33-16,68]	4,02±0,49 4,23 [1,36-6,12]
IL-33 pg/ml	2,39±0,28 1,35 [1,23-4,22]	5,23±0,678 4,05 [2,06-5,81]	1,41±0,18 1,08[0,45-2,13]	42,58±14,80 15,35 [4,33-29,43]	108,52±55,34 65,25 [36,25-86,56]	4,60±1,34 3,35 [1,34-6,23]	2,39±0,35 1,69[0,54-4, 03]
IL-35 pg/ml	14,96±1,86 15,32 [4,64-19,34]	13,47±0,90 15,23 [7,33-19,33]	46,30±3,39 38,90 [29,87-57,00]	2,83±0,28 2,35 [1,35-3,46]	7,02±2,07 6,36[1,45-10,35]	8,61±1,51 9,77[3,45-13,45]	6,26±0,78 4,74 [4,21-7,42]

Таблица 7 – Распределение больных в соответствии с кластерами

Кластеры	Частота	Процент
1	49	22,8
2	67	31,2
3	47	21,8
4	31	14,4
1+2	14	6,5
2+4	7	3,3

После ранжирования эндотипов были даны их характеристики. Средние величины стандартизированных показателей в четырех кластерах представлены на Рисунке 2. Средние величины показателей контрольной группы приняты за «0» [69].

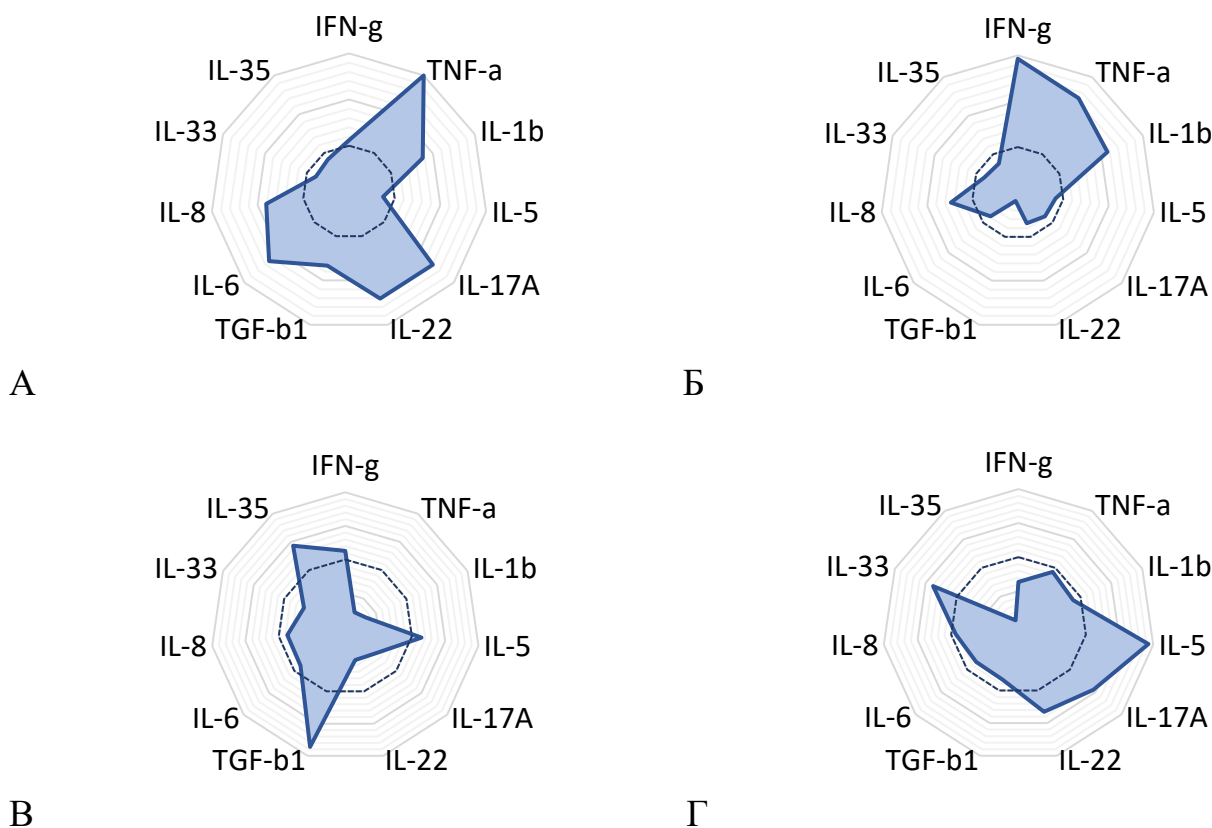


Рисунок 2 – Средние стандартизированные значения маркеров в сыворотке крови у пациентов с учетом принадлежности к кластеру [70]: А – Кластер 1 (Th17-эндотип); Б – Кластер 2 (Th-1-эндотип); В – Кластер 3 (Treg-эндотип); Г – Кластер 4 (Th-2-эндотип)

Таким образом, можно сделать вывод, что показатели сыворотки крови у пациентов с хроническим аденоидитом разнородны и требуют выделения четырёх подтипов на основе маркеров воспаления. Для этого были произведены сравнения кластеров по каждому маркеру (Таблицы 8-18).

Таблица 8 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру IFN- γ

	{1} - M=42,380	{2} - M=131,81	{3} - M=29,964	{4} - M=16,961	{5} - M=115,92	{6} - M=28,743
1 {1}		0,000020	0,895216	0,377546	0,000320	0,991657
2 {2}	0,000020		0,000020	0,000020	0,931167	0,000087
3 {3}	0,895216	0,000020		0,923089	0,000030	1,000000
4 {4}	0,377546	0,000020	0,923089		0,000021	0,996429
1+2 {5}	0,000320	0,931167	0,000030	0,000021		0,012483
1+4 {6}	0,991657	0,000087	1,000000	0,996429	0,012483	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 9 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру TNF- α

	{1} - M=78,784	{2} - M=77,200	{3} - M=10,523	{4} - M=15,895	{5} - M=66,707	{6} - M=44,109
1 {1}		0,999926	0,000020	0,000020	0,910416	0,236217
2 {2}	0,999926		0,000020	0,000020	0,939660	0,260750
3 {3}	0,000020	0,000020		0,991333	0,000050	0,272651
4 {4}	0,000020	0,000020	0,991333		0,000735	0,511267
1+2 {5}	0,910416	0,939660	0,000050	0,000735		0,810343

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 10 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру IL-1 β

	{1} - M=58,400	{2} - M=25,067	{3} - M=4,4992	{4} - M=6,0203	{5} - M=28,929	{6} - M=24,829
1 {1}		0,000020	0,000020	0,000020	0,025245	0,089675
2 {2}	0,000020		0,005789	0,051918	0,998319	1,000000
3 {3}	0,000020	0,005789		0,999946	0,112208	0,605525
4 {4}	0,000020	0,051918	0,999946		0,213431	0,712582
1+2 {5}	0,025245	0,998319	0,112208	0,213431		0,999767
1+4 {6}	0,089675	1,000000	0,605525	0,712582	0,999767	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 11 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру IL-5

	{1} - M=5,9339	{2} - M=4,1381	{3} - M=7,9355	{4} - M=26,979	{5} - M=4,6079	{6} - M=26,786
1 {1}		0,812943	0,814459	0,000020	0,993735	0,000020
2 {2}	0,812943		0,095783	0,000020	0,999950	0,000020
3 {3}	0,814459	0,095783		0,000020	0,734259	0,000020
4 {4}	0,000020	0,000020	0,000020		0,000020	1,000000
1+2 {5}	0,993735	0,999950	0,734259	0,000020		0,000020
1+4 {6}	0,000020	0,000020	0,000020	1,000000	0,000020	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 12 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру IL-17 α

	{1} - M=14,127	{2} - M=4,6101	{3} - M=2,2298	{4} - M=10,603	{5} - M=11,136	{6} - M=11,547
1 {1}		0,000020	0,000020	0,174421	0,657545	0,925355
2 {2}	0,000020		0,360968	0,000248	0,007767	0,077395
3 {3}	0,000020	0,360968		0,000021	0,000127	0,005797
4 {4}	0,174421	0,000248	0,000021		0,999860	0,999358
1+2 {5}	0,657545	0,007767	0,000127	0,999860		0,999994
1+4 {6}	0,925355	0,077395	0,005797	0,999358	0,999994	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 13 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру IL-22

	{1} - M=49,575	{2} - M=14,236	{3} - M=6,8545	{4} - M=31,383	{5} - M=17,194	{6} - M=40,221
1 {1}		0,000020	0,000020	0,000020	0,000020	0,491047
2 {2}	0,000020		0,029109	0,000020	0,971852	0,000028
3 {3}	0,000020	0,029109		0,000020	0,101223	0,000020
4 {4}	0,000020	0,000020	0,000020		0,010390	0,593906
1+2 {5}	0,000020	0,971852	0,101223	0,010390		0,002135
1+4 {6}	0,491047	0,000028	0,000020	0,593906	0,002135	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 14 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру TGF-β1

	{1} - M=50,718	{2} - M=11,186	{3} - M=108,77	{4} - M=23,862	{5} - M=21,355	{6} - M=37,606
1 {1}		0,000020	0,000020	0,001181	0,014308	0,885159
2 {2}	0,000020		0,000020	0,340157	0,848133	0,214994
3 {3}	0,000020	0,000020		0,000020	0,000020	0,000020
4 {4}	0,001181	0,340157	0,000020		0,999834	0,879851
1+2 {5}	0,014308	0,848133	0,000020	0,999834		0,846454
1+4 {6}	0,885159	0,214994	0,000020	0,879851	0,846454	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 15 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру IL-6

	{1} - M=4,7057	{2} - M=,96351	{3} - M=,55261	{4} - M=,39613	{5} - M=1,7231	{6} - M=2,6920
1 {1}		0,000020	0,000020	0,000020	0,000372	0,269534
2 {2}	0,000020		0,933159	0,863696	0,873480	0,417591
3 {3}	0,000020	0,933159		0,999728	0,567644	0,210045
4 {4}	0,000020	0,863696	0,999728		0,488749	0,174446
1+2 {5}	0,000372	0,873480	0,567644	0,488749		0,947497
1+4 {6}	0,269534	0,417591	0,210045	0,174446	0,947497	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 16 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру IL-8

	{1} - M=16,921	{2} - M=12,597	{3} - M=6,7013	{4} - M=,91194	{5} - M=11,514	{6} - M=7,1857
1 {1}		0,006214	0,000020	0,000020	0,087944	0,004931
2 {2}	0,006214		0,000054	0,000020	0,993942	0,326396
3 {3}	0,000020	0,000054		0,002947	0,178895	0,999976
4 {4}	0,000020	0,000020	0,002947		0,000035	0,229457
1+2 {5}	0,087944	0,993942	0,178895	0,000035		0,737412
1+4 {6}	0,004931	0,326396	0,999976	0,229457	0,737412	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 17 – Значение p при сравнении кластеров по маркеру IL-33

	{1} - M=3,2842	{2} - M=4,0751	{3} - M=3,5183	{4} - M=60,188	{5} - M=3,1792	{6} - M=80,936
1 {1}		0,999999	1,000000	0,000022	1,000000	0,000575
2 {2}	0,999999		1,000000	0,000020	1,000000	0,000460
3 {3}	1,000000	1,000000		0,000022	1,000000	0,000633
4 {4}	0,000022	0,000020	0,000022		0,002122	0,896995
1+2 {5}	1,000000	1,000000	1,000000	0,002122		0,004442
1+4 {6}	0,000575	0,000460	0,000633	0,896995	0,004442	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Таблица 18 – Сравнение кластеров по маркеру IL-35

	{1} - M=13,492	{2} - M=12,922	{3} - M=37,259	{4} - M=4,9529	{5} - M=14,657	{6} - M=5,6439
1 {1}		0,999904	0,000020	0,057497	0,999729	0,688987
2 {2}	0,999904		0,000020	0,054488	0,997706	0,734821
3 {3}	0,000020	0,000020		0,000020	0,000021	0,000020
4 {4}	0,057497	0,054488	0,000020		0,207390	0,999996
1+2 {5}	0,999729	0,997706	0,000021	0,207390		0,686662
1+4 {6}	0,688987	0,734821	0,000020	0,999996	0,686662	

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия при $p < 0,05$

Наглядно уровни отдельных маркеров в сыворотке крови с учетом принадлежности пациента к кластеру представлены на Рисунках 3-13. Иллюстративность представления позволила выявить диагностически значимые маркеры для каждого кластера.

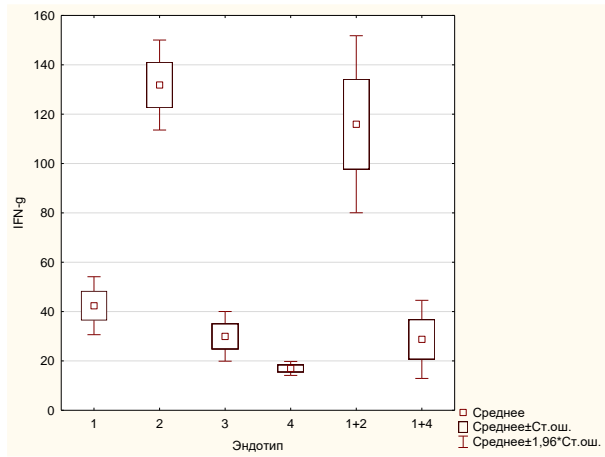


Рисунок 3 – Уровень IFN-γ в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml

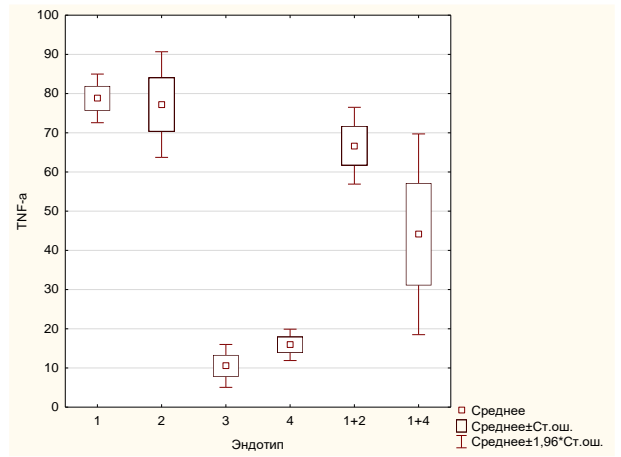


Рисунок 4 – Уровень TNF-α в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml [71]

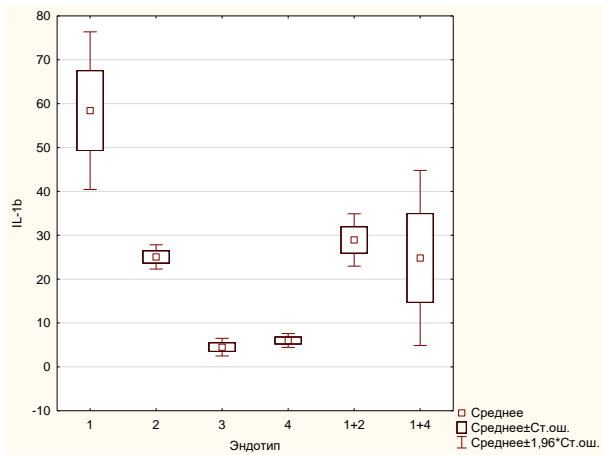


Рисунок 5 – Уровень IL-1β в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml [71]

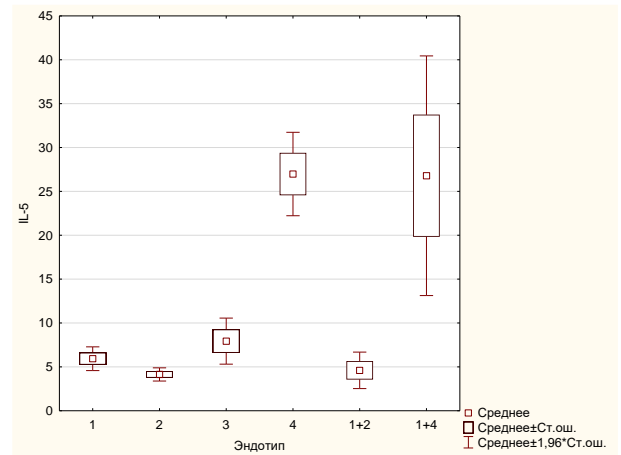


Рисунок 6 – Уровень IL-5 в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml [71]

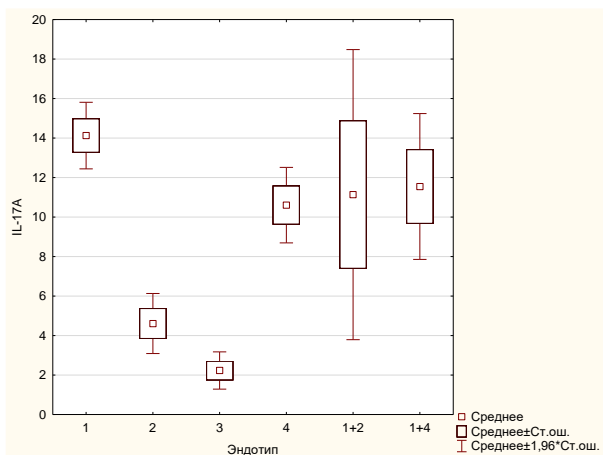


Рисунок 7 – Уровень IL-17α в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml [71]

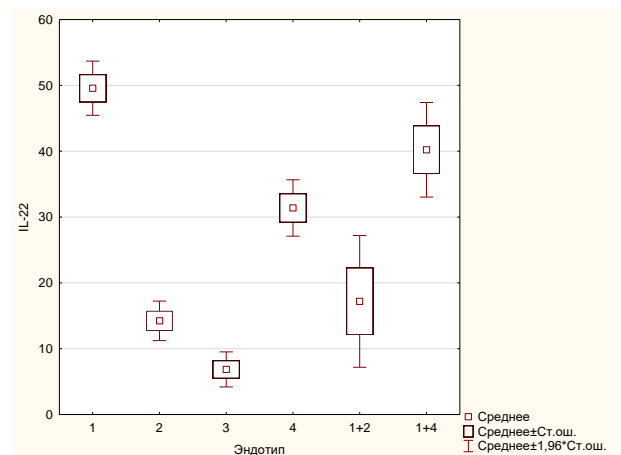


Рисунок 8 – Уровень IL-22 в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml [71]

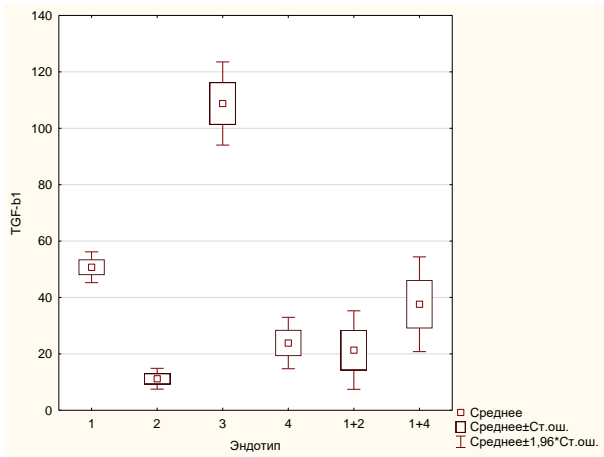


Рисунок 9 – Уровень TGF-β1 в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml

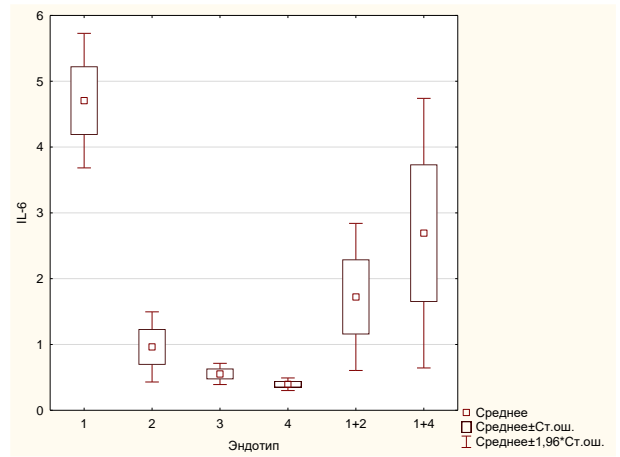


Рисунок 10 – Уровень IL-6 в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml [71]

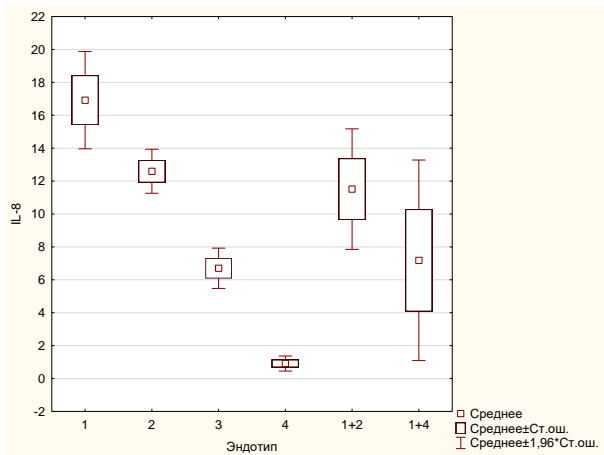


Рисунок 11 – Уровень IL-8 в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml

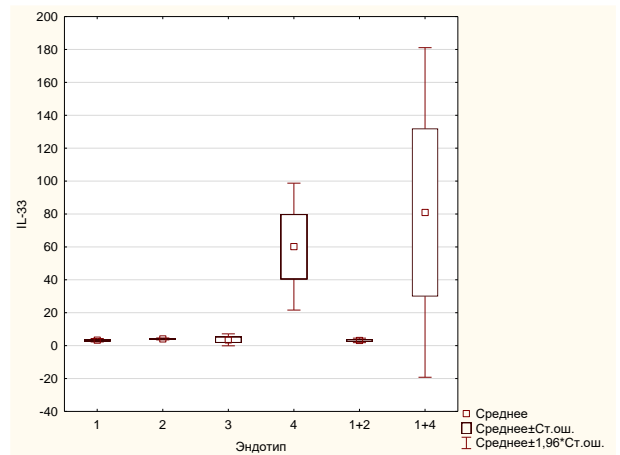


Рисунок 12 – Уровень IL-33 в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml

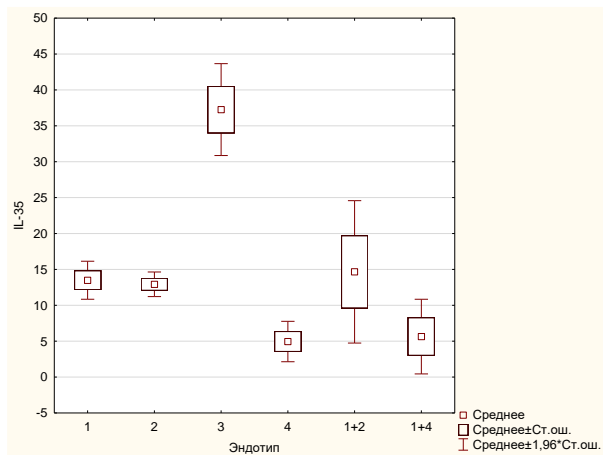


Рисунок 13 – Уровень IL-35 в сыворотке крови с учетом в эндотипов, pg/ml

Первый кластер характеризуется маркерами Th-17-пути воспаления: повышенное содержание IL-17 α , IL-22, TNF- α , менее значимо повышены IL-6 и IL-8 (Таблица 6). Провоспалительные медиаторы IL-17 α и TNF- α являются маркерами Th1- и Th17-путей воспалительной реакции. Имеется все больше данных о том, что Th17-клетки играют значимую роль в формировании воспалительных и аутоиммунных реакций [149]. Путем индукции нейтрофилов и усиления продукции широкого спектра воспалительных цитокинов и хемокинов, активация Th17-клеток способствует выведению бактерий, но при этом вызывает повреждение тканей, вызванное воспалением. Для нормального антибактериального ответа необходима жесткая регуляция активации Th17-лимфоцитов. Доказано, что IL-35 подавляет активацию Th17-клеток, обеспечивая мощный контроль через регуляторные Т-клетки (Treg) [105]. Достоверное повышение провоспалительных маркеров IL-17 α , IL-22, TNF- α , IL-1 β , а также IL-6 и IL-8 на фоне нормальных значений IL-35 в первом кластере позволяет идентифицировать его как Th-17-эндотип, сформированный при длительной стимуляции бактериальными антигенами. Набор маркеров Th-17-эндотипа имели 22,8% исследуемых – 49 детей [69].

Во втором кластере преобладали маркеры Th-1-пути с высоким содержанием IFN- γ , TNF- α и IL-1 β . Респираторная вирусная инфекция в основном индуцирует Th1-клетки, что приводит к непосредственной выработке ими IFN- γ и облегчает привлечение циркулирующих Th1-клеток памяти. Данный Th1-1-эндотип большинство исследователей связывают с персистенцией вирусной инфекции или факторами, вызывающими непосредственное повреждение клеток эпителиального барьера. Th1-эндотип был выявлен у большинства детей – 67 исследуемых, что составило 31,2% [69].

Третий кластер характеризовался высоким уровнем TGF- β 1 и IL-35. В частности, TGF- β 1 обладает способностью превращать наивные CD4⁺ Т-клетки в Treg [142], а секретируемый ими регуляторный цитокин IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы, но также способен расширять супрессивные эффекты за счет увеличения популяции

индуцируемых регуляторных Т-клеток. В период ремиссии при ХА отмечается высокая степень обсеменённости содержимого крипт глоточной миндалины [203], что приводит к значительному количеству провоспалительных Т-клеток в ткани миндалины. Высокая антигенная нагрузка ведет к потенциально патогенной активации Th17-лимфоцитов посредством разных сигнальных путей. Необходима жесткая регуляция активации этих клеток для контроля воспалительных и/или аутоиммунных ответов, что и осуществляется через Treg. Подавление провоспалительной реакции приводит к ремоделированию ткани миндалины и формированию истинной гипертрофии. Повышенное количество TGF- β (трансформирующего фактора роста бета) может привести к иммуносупрессии — подавлению иммунного ответа. Данный Treg-эндотип выявлен у 47 (21,8%) детей. Для профилактики вторичных иммунодефицитных состояний и высокой степени гипертрофии глоточной миндалины у пациентов с данным эндотипом есть все основания к раннему хирургическому лечению [69].

Паттерн изменения уровня маркеров в четвертом кластере четко отразил реализацию иммунного ответа по типу развития аллергической реакции, который в основном регулируется Th2-клетками сопутствующей эффективной секрецией IL-5, IL-17 α , IL-22, IL-33. Особое внимание к IL-33 в последнее время связано с его ролью в конечной дифференцировке Th2-клеток, способствующей секреции ими IL-5 и др. цитокинов. IL-33 избирательно индуцирует усиление регуляции IL-5 в Th2-клетках памяти [102]. IL-35, напротив, подавляет Th2-иммунный ответ путем уравнивания IL-33. Поэтому, резкое снижение уровня IL-35 у пациентов в этом кластере способствует продукции Th2-ассоциированных цитокинов, что является ключевой патогенной реакцией в патогенезе эозинофильного воспаления дыхательных путей. Th2-эндотип отмечен у 31 пациента (14,4%). Верификация Th2-эндотипа позволяет на ранних стадиях рассматривать варианты биологической терапии у пациентов, т.к. ряд маркеров данного эндотипа представляют потенциальную терапевтическую мишень [69].

У небольшого процента исследуемых были выявлены комбинации маркеров разных эндотипов. Так называемый смешанный Th1/Th17-кластер (или

субэндотип) определен у 14 пациентов (6,5%). Например, стафилококковые суперантигены в основном запускают Th1 и Th17 реакции, характеризующиеся массивной выработкой провоспалительных цитокинов: $IFN\gamma$, $IL-17\alpha$ и $TNF-\alpha$. На сегодняшний день существует несколько линий доказательств, подтверждающих концепцию, согласно которой Th17-клетки могут выполнять функции Th1-клеток, продуцируя $IFN-\gamma$ и др. цитокины [168]. Вероятно, Th1-подобные Th17-клетки имеют определенное клиническое значение. Однако исключить одновременную и бактериальную и вирусную нагрузку у пациентов с ХА тоже не представляется возможным [69].

Смешанный Th1/Th2-кластер верифицирован у 7 пациентов (3,3%). Общепринятой точкой зрения является взаимно антагонистическая взаимосвязь между клетками Th1 и Th2, но в настоящее время доказано, что вирус-специфичные Th1-клетки активизируют «покоящиеся» Th2-клетки, что наводит на мысль о сотрудничестве между клетками Th1 и Th2 при формировании адекватного иммунного ответа. Наличие маркеров обоих эндотипов может быть свидетельством активной воспалительной реакции [69].

Эндотип воспаления определяет клинические проявления заболевания, поэтому был проведен анализ клинических признаков в группах больных с разными эндотипами и субэндотипами. Типичные клинические симптомы ХА, такие как затруднение носового дыхания, кашель, выделения в носоглотку не имели дифференциального значения. Задачей исследования стал поиск специфических клинических характеристик, ассоциированных с определенным воспалительным эндотипом. Для этого был выполнен анализ сопряжения между клиническими признаками и эндотипами у больных с ХА (Таблица 19) [69].

Таблица 19 – Сопряжения между клиническими признаками и эндотипами ХА [69]

	Th17 n=49		Th1 n=67		Treg n=47		Th2 n=31		Th1/Th17 n=14		Th1/Th2 n=7		χ^2	p
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%		
≥ 4 эпизода назофарингита в год	36	73,47	56	83,58	39	82,98	27	87,1	11	78,57	6	85,71	3,147	0,6772

Продолжение Таблицы 19

Гнойный экссудат	41	83,67	11	16,42	8	17,02	4	12,90	6	42,86	2	28,57	76,418	<0,00001
Слизистый экссудат	8	16,33	56	83,58	11	23,40	23	74,19	9	64,29	4	57,14	74,140	<0,00001
Атопия	8	16,33	7	10,45	9	19,15	28	90,32	2	14,29	4	57,14	81,099	<0,00001
Носительство ВЭБ/ВГЧ	10	20,41	33	49,25	10	21,28	4	12,90	6	42,86	2	28,57	21,002	0,0081
Аллергический ринит	5	10,20	0	0	1	2,12	14	45,16	0	0	3	42,8	4,603	0,4661
Примечание: Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на статистическую значимость $p < 0,05$														

У большинства больных, не зависимо от эндотипа, были частые воспалительные заболевания глотки. Частота эпизодов назофарингита в год более четырех отмечена у 175 из 215 больных (81%), но данный клинический признак не показал статистической взаимосвязи с каким-либо эндотипом. Для Th17-эндотипа было характерно наличие гнойного экссудата на поверхности аденоидов, что подтверждает предположение о бактериальной природе воспалительного процесса. Для данного «бактериального» фенотипа весьма актуальным будет своевременный подбор адекватной антибактериальной терапии [69].

У пациентов с Th1-эндотипом в 83,58% случаев присутствовал слизистый экссудат в носоглотке и в анамнезе имелись сведения о персистирующей вирусной инфекции. Такой «вирусный» фенотип ХА достаточно часто встречается в клинической практике и требует, как правило, иммуномодулирующей терапии [69].

Treg-эндотип не проявляется какими-то специфическими симптомами, кроме обычных для ХА. Такой фенотип с выраженной гипертрофией глоточной миндалины, подтвержденный маркерами ремоделирования тканей - TGF- β 1 и IL-35, требует раннего хирургического лечения без повторных курсов противовоспалительной терапии [69].

У пациентов Th2-эндотипа преобладают признаки «аллергического» фенотипа – слизистый характер экссудата и наличие атопии в анамнезе. У 14 из 27 пациентов уже имеется сопутствующий диагноз - аллергический ринит, но данный признак не оказался статистически достоверным. Лечение такой группы больных может иметь ступенчатый подход, характерный для всех аллергических

заболеваний дыхательных путей, или можно рассматривать варианты биологической терапии [69].

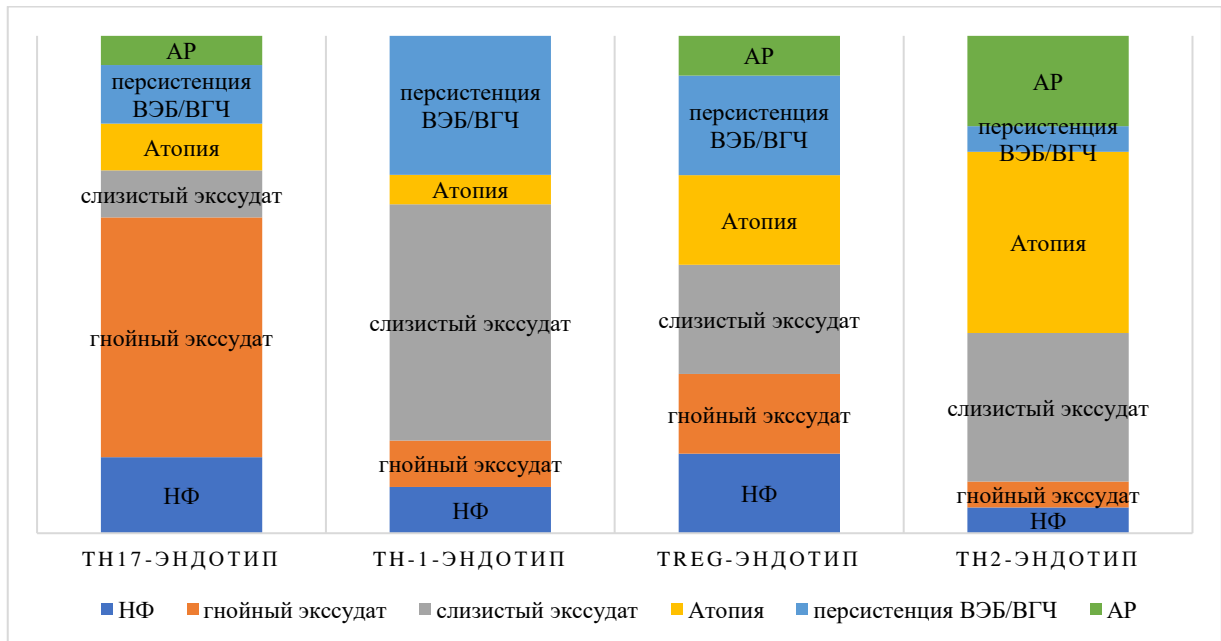


Рисунок 14 – Частота встречаемости клинических признаков ХА в эндотипах [69]

Частота встречаемости клинических признаков ХА в эндотипах отражена на Рисунке 14.

Пациенты со смешанными Th1/Th17- и Th1/Th2-эндотипами демонстрируют разные симптомы воспаления в различной степени выраженности. Такой «инфекционный» фенотип может свидетельствовать о наличии индивидуальных особенностей иммунного ответа, которые в определенное время выходят на первый план. Поэтому, наиболее актуальным на сегодняшний день является подбор вариантов персонализированной терапии для пациентов с ХА, когда лечение основано на молекулярных маркерах эндотипа или субэндотипа, активированных у отдельного пациента [69].

Таким образом, фенотип ХА не всегда отражает эндотип заболевания, необходимым диагностическим критерием может служить определение типа иммунного ответа у конкретного пациента. Определены четыре эндотипа ХА с соответствующими клиническими проявлениями - Th-17-эндотип с «бактериальным» фенотипом, Th1-эндотип, с «вирусным» фенотипом, Treg-

эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки и Th-2-эндотип с «аллергическим» фенотипом [69].

ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Эндотипирование хронического аденоидита по данным иммуногистохимического исследования

Морфологическое исследование образцов ткани глоточной миндалины проведено у всех пациентов основной клинической группы (n=215) и контрольной группы больных, оперированных по поводу не воспалительной патологии носа и носоглотки (n=20). Морфологический анализ патологических процессов в ткани глоточных миндалин проводился в два этапа. На первом этапе при рутинном гистологическом исследовании изучены особенности строения и соотношения основных гистологических структур глоточных миндалин. В соответствии с предложенным нами алгоритмом гистологического описания все морфологические изменения в ткани миндалин были разделены на 4 группы:

- 1) хронический аденоидит с выраженной нейтрофильной инфильтрацией,
- 2) изолированная фолликулярная гиперплазия,
- 3) изолированная гиперплазия межфолликулярной богатой Т-клетками зоны,
- 4) фолликулярная гиперплазия в сочетании с гиперплазией межфолликулярной, богатой Т-клетками зоны и скоплениями эозинофилов и тканевых базофилов в воспалительном инфильтрате.

На втором этапе в исследованных тканевых образцах иммуногистохимическим методом определены уровни экспрессии маркеров воспаления: IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α [69]. Для кластеризации уровней экспрессии маркеров в ткани оценка производилась согласно формуле и методике расчета суммарного балла иммуногистохимической экспрессии H-score. За условную норму были взяты показатели контрольной группы. Диапазон значений и среднее значение баллов H-score контрольной группы были приняты за 0. Показатели исследуемых групп были ранжированы относительно показателей контрольной группы.

Методом кластерного анализа во всей выборке из 215 пациентов было выделено 4 кластера, различающихся по структуре показателей [69]. Визуально 4 кластера представлены на дендрограмме (Рисунок 15).

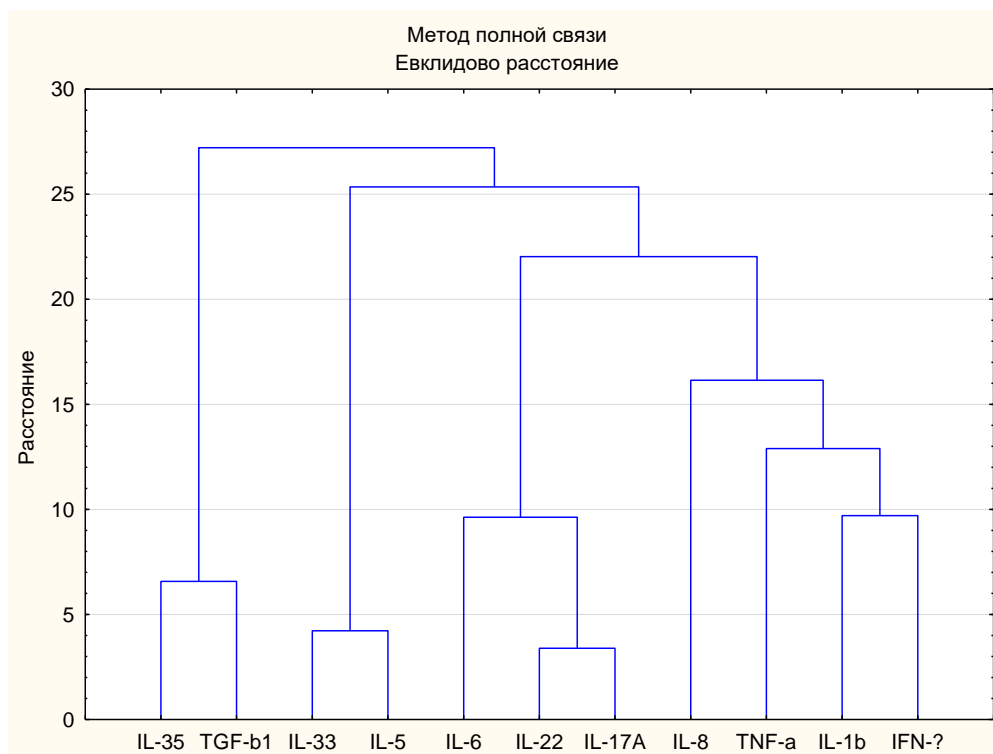


Рисунок 15 – Дендрограмма при кластеризации уровня экспрессии маркеров ткани. Визуально представлены 4 кластера

Средние величины стандартизированных показателей сыворотки ткани в четырех кластерах представлены в таблице 20.

По итогам сравнения средних четырех кластеров методом дисперсионного анализа найдено статистически значимое различие всех изучаемых маркеров в ткани (Таблица 21) [71].

Таблица 20 – Средние величины стандартизированных показателей ткани в четырех кластерах

Маркер	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
IFN- γ	-0,86	3,08	-0,02	-1,35
TNF-a	1,46	2,76	-2,75	-0,25

Продолжение Таблицы 20

IL-1 β	0,87	0,98	-2,34	-0,36
IL-5	0,82	0,31	-0,56	2,44
IL-17 α	2,65	0,68	-1,35	1,67
IL-22	1,68	0,67	-1,46	1,33
TGF- β 1	0,73	-1,70	1,11	0,37
IL-6	2,16	0,57	1,20	-0,42
IL-8	0,98	0,92	0,03	-0,30
IL-33	0,71	0,41	-0,94	1,27
IL-35	0,46	-0,43	1,29	-2,06

Таблица 21 – Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей экспрессии маркеров в ткани миндалин между 4-мя кластерами

Показатель	F	p
IFN- γ	133,668	<0,0000001
TNF-a	1317,194	<0,0000001
IL-1 β	90,163	<0,0000001
IL-5	32,472	<0,0000001
IL-17α	2521,921	<0,0000001
IL-22	4333,138	<0,0000001
TGF-β1	1770,543	<0,0000001
IL-6	159,994	<0,0000001
IL-8	49,954	<0,0000001
IL-33	31,701	<0,0000001
IL-35	1777,254	<0,0000001
Примечание: F-критерий Фишера, p – значение p при сравнении четырех кластеров		

Далее провели анализ разнородности эндотипов, полученных в результате анализа экспрессии маркеров в ткани по евклидову расстоянию.

В Таблице 22 представлены евклидовы расстояния и квадраты евклидова расстояния между центрами четырех кластеров (рассчитаны для нестандартизированных показателей) [71].

Таблица 22 – Евклидовы расстояния и квадраты евклидова расстояния между центрами четырех кластеров по маркерам ткани [71]

Кластер	1	2	3	4
1	0,000000	1,215241	2,106700	1,20708
2	1,102380	0,000000	1,488121	1,004494
3	1,851447	1,219886	0,000000	2,618573
4	2,233170	1,082559	1,618201	0,000000

Как и в случае с показателями сыворотки крови, наибольшее расстояние получили между кластерами 1 и 3, 1 и 4, 3 и 4, что говорит о разнородности эндотипов. А евклидово расстояние между 1 и 2, 2 и 4 эндотипами было схожим, что указывает на смешанные типы 1+2, 2+4. Средние стандартизированные значения для уровня экспрессии показателей внутри каждого кластера, представлены в Таблице 24.

Как итог кластерного анализа 215 больных также были разделены на 4 кластера и 2 смешанных подтипа. Распределение больных в соответствии с кластерами представлено в Таблице 23 [71].

Таблица 23 – Распределение больных в соответствии с кластерами по данным экспрессии маркеров в ткани

Кластеры	Частота	Процент
1	43	20
2	43	20
3	46	21,4
4	24	11,2
1+2	32	14,9
2+4	27	12,5

Таблица 24 – Средние значения экспрессии в ткани маркеров воспаления в кластерах

маркер	M±m Me [Q1-Q3]						
	Кластер 1 N=43	Кластер 2 N=43	Кластер 3 N=46	Кластер 4 N=24	Кластер 2+4 N=32	Кластер 1+2 N=27	Контроль N=20
IFN- γ pg/ml	3,07±0,21 3,00 [2,0-4,0]	184,35±6,19 190,00 [147,0-217,0]	14,26±5,94 5,00 [4,00-7,00]	5,88±0,36 6,00 [5,00-7,00]	188,0±4,39 190,0 [175,0-210,0]	188,16±6,29 193,0 [165,0-217,5]	4,45±1,49 3,00 [2,00-4,00]
TNF- α pg/ml	186,07±4,84 188,00 [179,0-195,0]	187,39±6,11 193,00 [173,0-210,0]	12,07±5,30 4,42 [2,00-7,24]	7,33±2,16 5,00 [4,00-7,00]	202,11±4,56 200,0 [184,0-219,0]	192,44±3,65 192,0 [179,5-202,5]	5,00±0,57 5,00[3,00-7,00]
IL-1 β pg/ml	46,82±2,26 45,67[34,00-57,0]	123,64±8,05 135,00[80,0-159,0]	10,46±3,31 4,13 [3,00-7,00]	20,33±3,31 6,00 [5,00-33,00]	150,09±12,80 175,0 [80,0-189,0]	171,22±3,77 168,5 [153,0-188,5]	4,63±0,57 4,61[2,73-6,50]
IL-5 pg/ml	10,14±5,35 5,00 [2,00-8,00]	4,08±0,49 3,44 [1,34-6,35]	18,77±5,53 5,24 [3,45-12,0]	210,54±5,79 201,0[188,0-232,5]	205,63±5,21 203,0 [194,0-216,0]	4,17±0,58 4,00 [1,34-6,00]	8,20±2,47 5,00 [3,50-6,50]
IL-17 α pg/ml	196,37±6,70 202,0 [194,5-208,0]	3,73±0,43 3,34 [1,34-5,32]	4,80±0,35 5,00 [3,00-6,00]	8,97±2,57 6,50 [4,5-8,0]	4,69±1,26 3,34 [1,34-6,00]	214,19±3,19 210,0 [201,0-222,0]	4,18±0,50 4,28 [2,34-6,00]
IL-22 pg/ml	202,02±5,73 204,0 [190,0-210,0]	6,03±1,26 4,00 [3,00-7,43]	6,38 ±1,20 4,62 [3,00-7,46]	5,83±0,42 6,00 [4,00-7,50]	6,79 ±1,08 6,00 [2,33-10,22]	6,38 ±1,20 4,62 [3,0-7,46]	4,52±0,55 4,00 [2,50-6,00]
TGF β 1 pg/ml	55,65±2,20 58,53 [45,70-65,80]	7,03±1,92 5,33 [3,34-7,55]	188,65±8,20 196,50 [178,0-217,0]	5,54±0,49 5,50 [4,00-7,50]	6,57±1,42 5,32 [2,33-7,55]	59,54±1,80 59,0 [54,42-65,34]	4,75±0,40 5,00 [3,00-6,00]
IL-6 pg/ml	45,23±2,30 43,00 [34,00-54,00]	6,65±0,76 5,00[3,00-7,00]	10,04±2,38 5,50 [4,00-7,00]	5,17±0,40 5,00 [3,50-6,50]	9,32±2,95 4,00 [3,00-8,00]	52,47±3,82 54,0 [36,5-66,50]	4,55±0,37 4,50 [3,00-6,00]
IL-8 pg/ml	16,33±0,63 16,31 [13,76-18,11]	27,86±2,52 23,00 [16,32-36,32]	7,43±1,22 5,00 [3,59-9,13]	5,00±0,48 5,00 [3,50-6,50]	32,09±4,82 26,00 [16,00-35,45]	17,25±0,67 16,66 [14,66-19,0]	4,07±0,53 4,00 [2,50-5,50]
IL-33 pg/ml	6,56±4,09 2,00[1,00-4,00]	6,08±1,97 3,00 [2,00-5,00]	9,14±3,61 5,00 [3,00-6,00]	173,54±3,92 178,0 [158,0-189,0]	194,89±3,86 195,0 [189,0-201,0]	6,50±2,23 3,00 [1,42-5,50]	3,11±0,40 3,18 [1,30-4,11]
IL-35 pg/ml	1,72±0,21 1,00[1,00-2,00]	6,72±1,68 5,00 [4,00-7,00]	174,33±7,04 190,00 [156,0-201,0]	5,54±0,41 5,50 [4,00-7,00]	4,18±0,48 4,00 [2,00-6,00]	174,33±7,04 190,0 [156,0-201,0]	4,04±1,02 3,00 [1,65-4,00]

После ранжирования эндотипов были даны их характеристики. Тепловая карта средних значений итогового балла экспрессии маркеров воспаления в ткани миндалин в кластерах представлена на Рисунке 16.

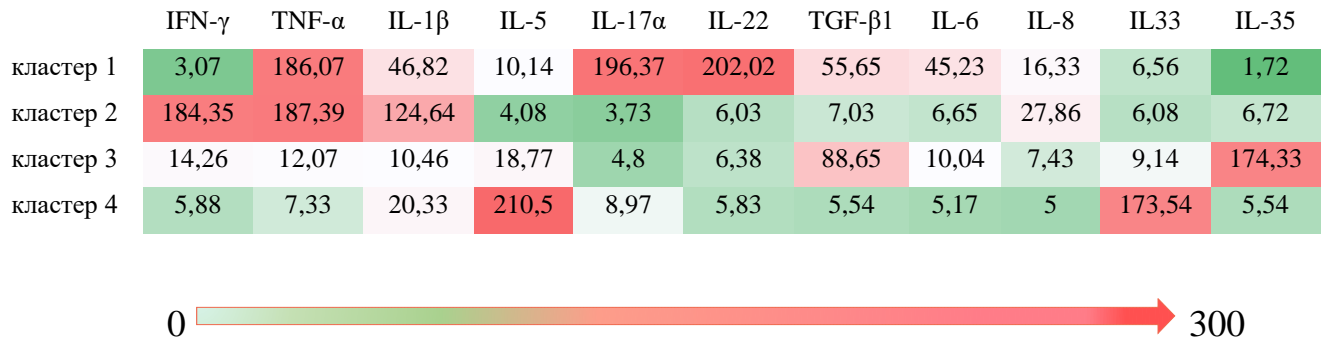


Рисунок 16 – Тепловая карта распределения величины экспрессии маркеров воспаления в ткани с учетом разделения пациентов на кластеры

При морфологическом исследовании глоточных миндалин первого кластера отмечены признаки хронического воспаления с наличием лейкоцитов в инфильтрате и эрозий слизистой оболочки. Морфологическими признаками, характеризующими образцы миндалин этого кластера, были следующие: общая гистологическая архитектоника нарушена и отличается от нормы плохой дифференцировкой гистологических структур – лимфоидных фолликулов, межфолликулярной зоны, покровного эпителия и специализированного лимфоэпителия крипт за счет диффузной инфильтрации лейкоцитами и наличия эрозий. Лимфоидные фолликулы имели мелкие размеры, плохо выраженные светлые центры размножения. В межфолликулярной зоне, покровном эпителии, лимфоэпителии среди лимфоидной ткани богатой плазмочитами, малыми и средними лимфоцитами, имелись многочисленные нейтрофилы, отмечалось резкое полнокровие и набухание эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с периваскулярным отеком стромы. Атрофии лимфоидной ткани и фиброза собственной пластинки в данной группе не отмечалось. В дне крипт отмечались скопления экссудата из микроорганизмов, десквамированного эпителия, сохранных и разрушенных нейтрофилов. Описанные изменения соответствовали хроническому воспалению, вероятно бактериальной этиологии (Рисунок 17).

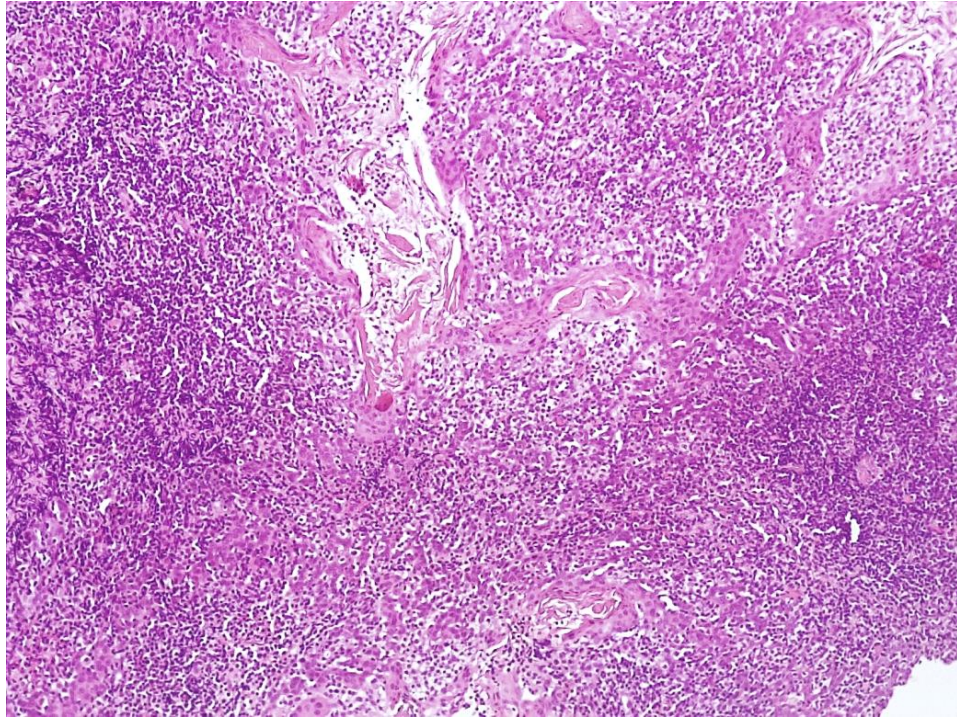


Рисунок 17 – Хронический аденоидит со «стертой» гистоархитектоникой, большим количеством нейтрофилов в лимфоидной ткани, эрозиями слизистой оболочки. Окраска гематоксилином-эозином, увеличение x200

При иммуногистохимическом исследовании во всех образцах выявлены наиболее высокие уровни экспрессии IL-17 α , IL-22 и TNF- α (Рисунок18).

Для IL-22 величина экспрессии составляла от 177 до 258, медиана - 206,73, для IL-17 α суммарный балл – от 176 до 250, медиана – 206, для TNF- α – от 175 до 250 и 190 – средний балл, соответственно (Таблица 24). Морфологически распределение данных цитокинов носило преимущественно диффузный характер с наибольшей концентрацией растворимой фракции каждого цитокина интерстициально, а внутриклеточных фракций – в цитоплазме соответствующих клеток и клеточных популяций. IL-22 – выявлялся в умеренном количестве в цитоплазме клеток лимфоидного, моноцитарно-макрофагального, миелоидного ряда и стромального происхождения, а также диффузно внеклеточно – в строме.

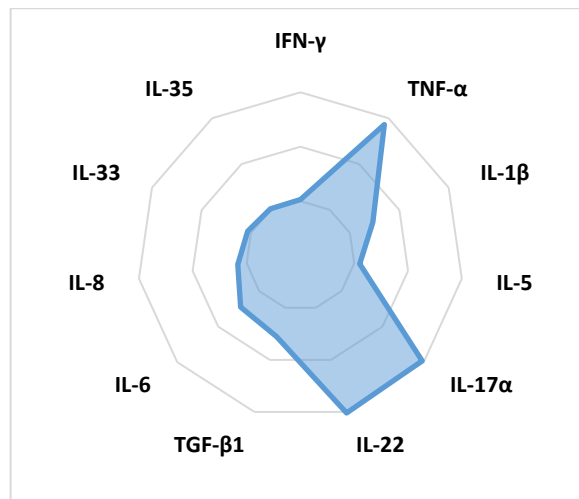


Рисунок 18 – Уровни экспрессии маркеров в 1 кластере (Th-17-эндотип)

IL-17 α обнаруживался в цитоплазме клеток преимущественно моноцитарного и миелоидного происхождения – макрофагах и лейкоцитах межфолликулярных зон, субэпителиально и интраэпителиально в зоне крипт, интерстициально - в собственной пластинке слизистой (Рисунок 19).

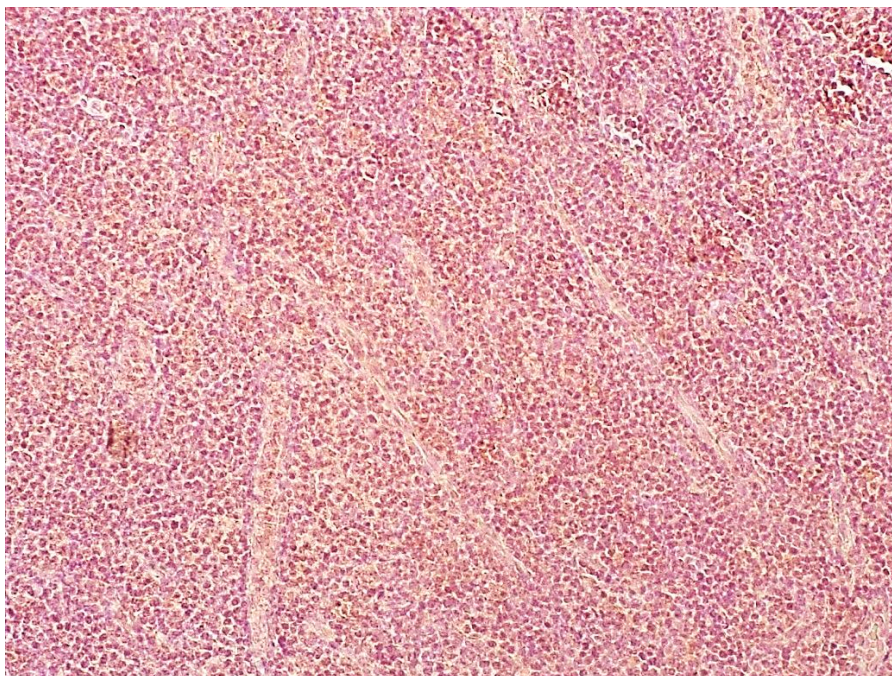


Рисунок 19 – ИГХ реакция с антителами к IL-17 α . Увеличение x200

TNF α выявлен преимущественно в форме растворенной фракции в собственной пластинке слизистой, а также экспрессировался в цитоплазме

макрофагов в герминативных центрах лимфоидных фолликулов и межфолликулярной зоны, в некоторых лимфоцитах и фибробластах стромы (Рисунок 20).

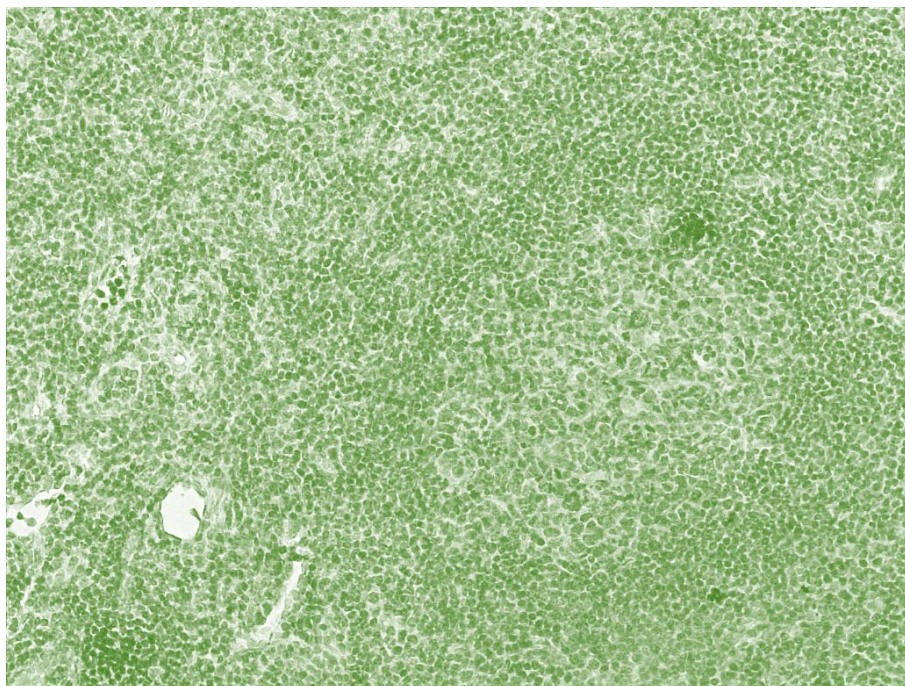


Рисунок 20 – ИГХ реакция с антителами к TNF- α . Увеличение $\times 200$

Экспрессия умеренной интенсивности зафиксирована для IL-6 с показателем от 23 до 83 баллов и медианой 46,11, IL-1 β с показателями от 22 до 76 баллов и медианой 47,81 и TGF- β 1 с суммой баллов от 30 до 78 и медианой 57 баллов (Таблица 24). При этом интерстициальная реакция занимала от 20% до 60% площади исследуемых образцов и выработка данных цитокинов отмечена примерно в одних и тех же типах и группах клеток различных гистологических структур. При этом морфологически IL-1 β демонстрировал умеренную диффузную интерстициальную и дискретную цитоплазматическую реакцию в макрофагах и крупных клетках лимфоидного ряда в центрах лимфоидных фолликулов. TGF- β 1 и IL-6 имели похожий на IL-1 β уровень экспрессии с диффузным распределением в клетках того же лимфоидного и моноцитарно-макрофагального происхождения и интерстициально, с той разницей, что TGF- β 1 больше концентрировался в межфолликулярных зонах. Кроме того, отмечалось некоторое увеличение

концентрации IL-8 в ткани относительно контрольной группы, что составило от 11 до 26 баллов суммарно по каждому пациенту, а в среднем – 17 баллов H-score.

Экспрессия остальных цитокинов IL-35, IL-33, IFN- γ , IL-5 в данной группе была минимальной, следовой или практически не отличалась от контрольных значений и составила от 1 до 10 баллов H-score (Таблица 24).

Бактериальные антигены опосредованно стимулируют Th17-клетки с выработкой провоспалительных маркеров IL-17 α , IL-22, TNF- α , IL-1 β , а также IL-6 и IL-8 [69]. Все эти цитокины способствуют классической функции Th17-клеток в борьбе с внеклеточными инфекциями и поддерживают воспалительную реакцию. Ряд цитокинов Th17-клеток обладает прямой противомикробной активностью в отношении бактерий и может активировать широкий спектр иммунных клеток благодаря своей способности связываться с ДНК и активировать рецепторы распознавания [104]. Морфологические изменения в ткани подтверждают наличие персистирующей бактериальной инфекции без признаков аутоиммунного повреждения тканей. Это позволяет идентифицировать данный кластер как Th-17-эндотип, проявляющийся хроническим бактериальным воспалением. Экспрессия маркеров Th-17-эндотипа в ткани глоточной миндалины зафиксирована у 43 (20%) детей.

Во втором кластере морфологическая структура глоточных миндалин имела следующие характеристики: на фоне сохранной гистоархитектоники выявлено значительное расширение и гиперплазия межфолликулярной богатой Т-клетками зоны, менее выраженная фолликулярная гиперплазия и слабо выраженные признаки хронического воспаления. Расширенная межфолликулярная зона занимала большую площадь ткани миндалины, была представлена увеличенным числом малых и дискретно расположенных больших лимфоцитов, а также лимфоцитов с морфологией центробластов и иммунобластов и немногочисленными плазмочитами. В сосудах так же отмечались отек эндотелия, «набухание» стенок, скопления лимфоидных клеток в просветах. Вторичные лимфоидные фолликулы с небольшими светлыми центрами демонстрировали умеренные явления апоптоза (Рисунки 21-22).

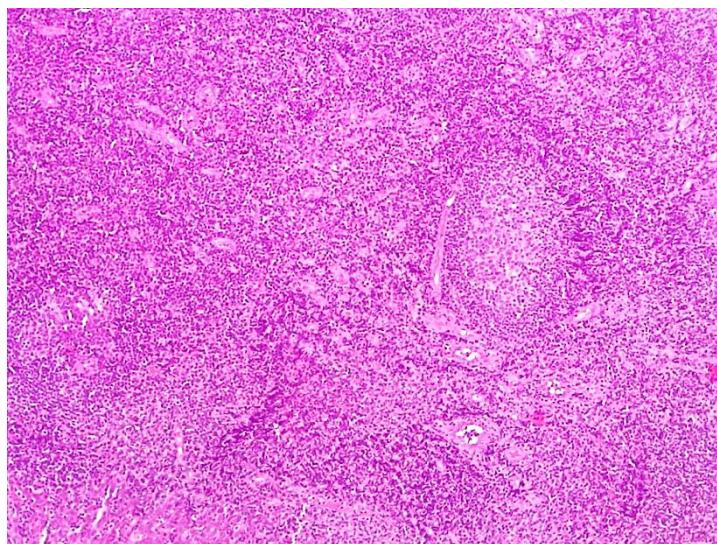


Рисунок 21 – Гиперплазия лимфоидной ткани, единичный вторичный лимфоидный фолликул (справа). Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x200

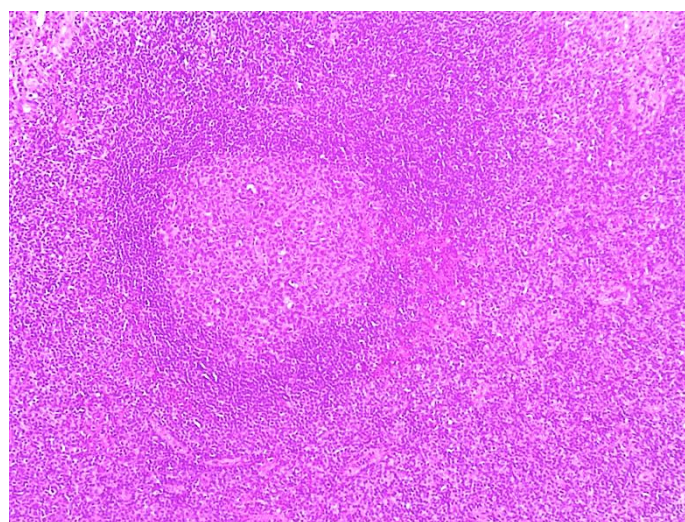


Рисунок 22 – Фолликулярная гиперплазия и расширенная межфолликулярная лимфоидная ткань миндалина. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x200

Фиброза стромы у данной группы пациентов так же не отмечалось. Преобладание межфолликулярной богатой Т-клетками зоны и некоторая фолликулярная гиперплазия, указывали на активацию преимущественно Т-зависимых зон глоточной миндалина, ответственных за противовирусный иммунитет.

При иммуногистохимическом исследовании выявлены высокие значения экспрессии для следующих цитокинов: IFN- γ баллы от 80 до 245 и медианой

184,97, TNF- α с уровнем экспрессии в диапазоне 80 – 240 баллов и медианой 187 баллов, IL-1 β со значениями от 20 до 247 баллов и медианой 122 баллов (Рисунок 23).

Так же отмечалось слабое повышение экспрессии IL-8, от 1 до 68 баллов, со медианой в 27 баллов H-score (Таблица 24).

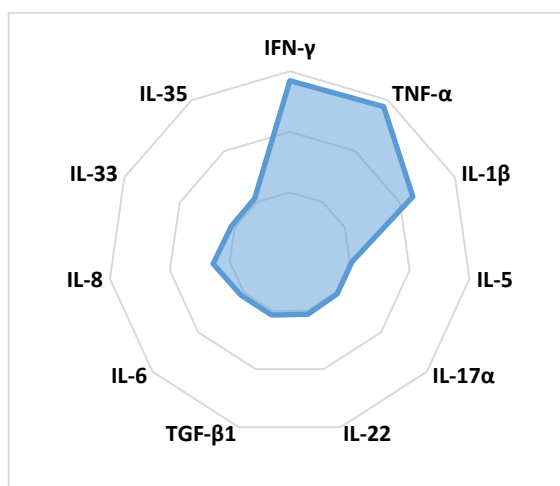


Рисунок 23 – Уровни экспрессии маркеров во 2 кластере (Th-1-эндотип)

Иммуногистохимический анализ при окрашивании срезов тканей с антителами к IFN- γ выявил положительный результат в цитоплазме лимфоцитов и во внеклеточном матриксе преимущественно межфолликулярных зон (Рисунок 24).

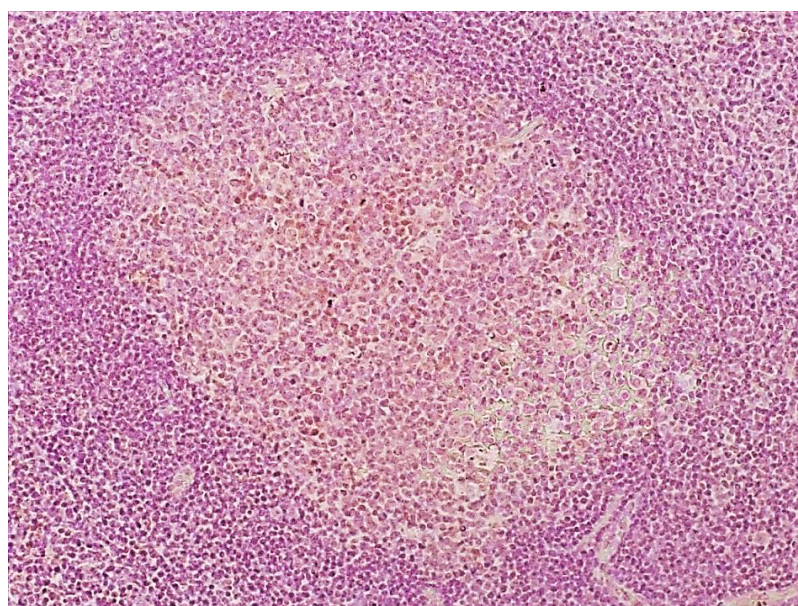


Рисунок 24 – ИГХ-реакция с антителами к IFN- γ . Увеличение x200

TNF- α помимо аналогичной экспрессии во внеклеточном матриксе, был обнаружен в цитоплазме макрофагов и стромальных фибробластов. IL-1 β так же окрашивался в интерстиции, цитоплазме макрофагов и лимфоцитов преимущественно лимфоидных фолликулов и пространств между ними. Концентрация IL-8 в ткани была повышена незначительно и данный цитокин выделялся немногочисленными лимфоцитами лимфоидных фолликулов и межфолликулярных пространств во внеклеточный матрикс соответствующих зон.

Иммуногистохимическая реакция с цитокинами IL-5, IL-17 α , IL-22, TGF- β 1, IL-6, IL-35, IL-33 была минимальной, практически не отличалась от контрольных значений или вообще отсутствовала (Таблица 24).

IFN- γ и TNF- α маркеры Th-1-пути, который запускается в ответ на внутриклеточные патогены, преимущественно, вирусы. Морфологические изменения в препаратах данного кластера и экспрессия цитокинов подтверждают активацию противовирусного иммунного ответа. Данный кластер можно считать Th1-эндотипом, он обнаружен у 43 (20%) детей.

В препаратах миндалин третьего кластера морфологические изменения были представлены преобладающей резкой фолликулярной гиперплазией и менее выраженным расширением межфолликулярной зоны при наличии небольшого числа «лысеющих» фолликулов, фиброза и хронического воспаления стромы при сохранной гистоархитектонике ткани миндалин. Многочисленные большие лимфоидные фолликулы имели четко очерченные светлые зародышевые центры с пролиферацией сосудов, отчетливой зоной мантии (Рисунок 25).

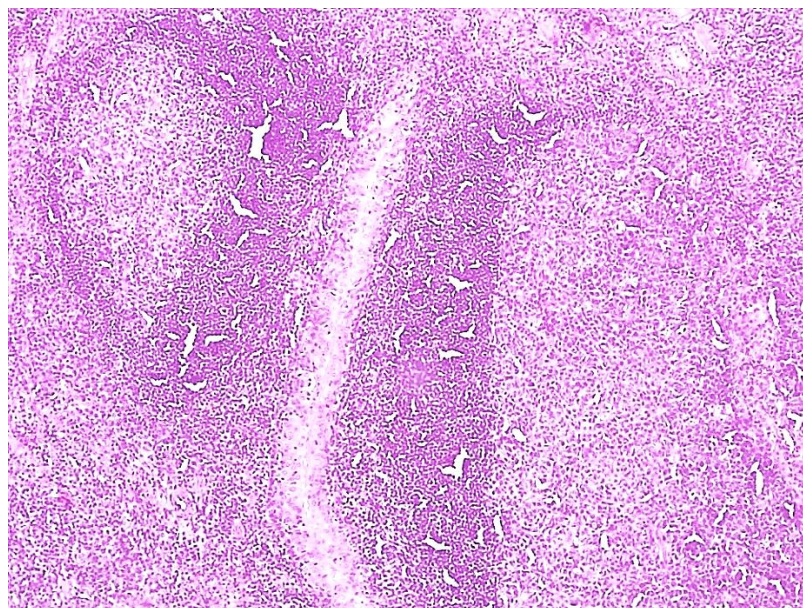


Рисунок 25 – Выраженная фолликулярная гиперплазия в миндалине. Лимфоидные фолликулы, светлые зародышевые центры с широкой зоной мантии. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x200

В светлых центрах отмечались большое число крупных лимфоцитов, центробластов, иммунобластов, макрофагов, набухание эндотелия посткапиллярных венул, выраженные явления апоптоза с фагоцитозом апоптотических телец, пролиферация иммунокомпетентных клеток (Рисунок 26).

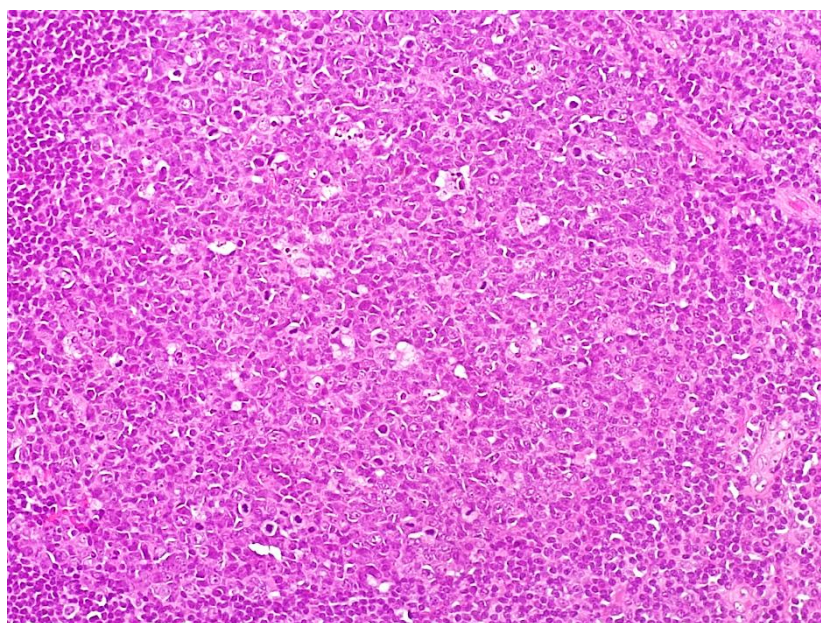


Рисунок 26 – Фигуры апоптоза, макрофаги в центре светлого центра размножения в лимфоидной ткани миндалины. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x200

Межфолликулярная зона так же содержала большое число малых и больших гранулярных лимфоцитов, центробластов и иммунобластов, немногочисленные плазмоциты. В строме миндалин этой категории пациентов отмечался фиброз.

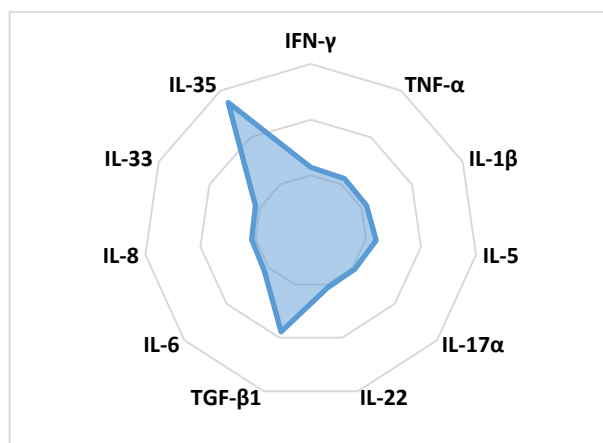


Рисунок 27 – Уровни экспрессии маркеров в 3 кластере (Трег -эндотип)

В этом кластере наиболее яркая иммуногистохимическая реакция выявлена для TGF- β 1 и IL-35. TGF- β 1 экспрессировался в цитоплазме макрофагов, лимфоцитов, фибробластов и эндотелиоцитов сосудов преимущественно межфолликулярных зон. Уровень его экспрессии при этом составил от 123 до 250, медиана – 201,25 баллов (Рисунок 27). IL-35 выделен в лимфоцитах вторичных лимфоидных фолликулов и интраэпителиальных лимфоцитах крипт, баллы экспрессии составили от 98 до 231, медиана– 184,09 (Рисунки 28-29).



Рисунок 28 – ИГХ-реакция с антителами к IL-35. Увеличение x200

Остальные цитокины практически не выявлялись в ткани, показатели экспрессии составили от 0 до 67 баллов, медиана находилась в диапазоне 5 – 15 баллов, при этом зачастую реакция полностью отсутствовала (Таблица 23).

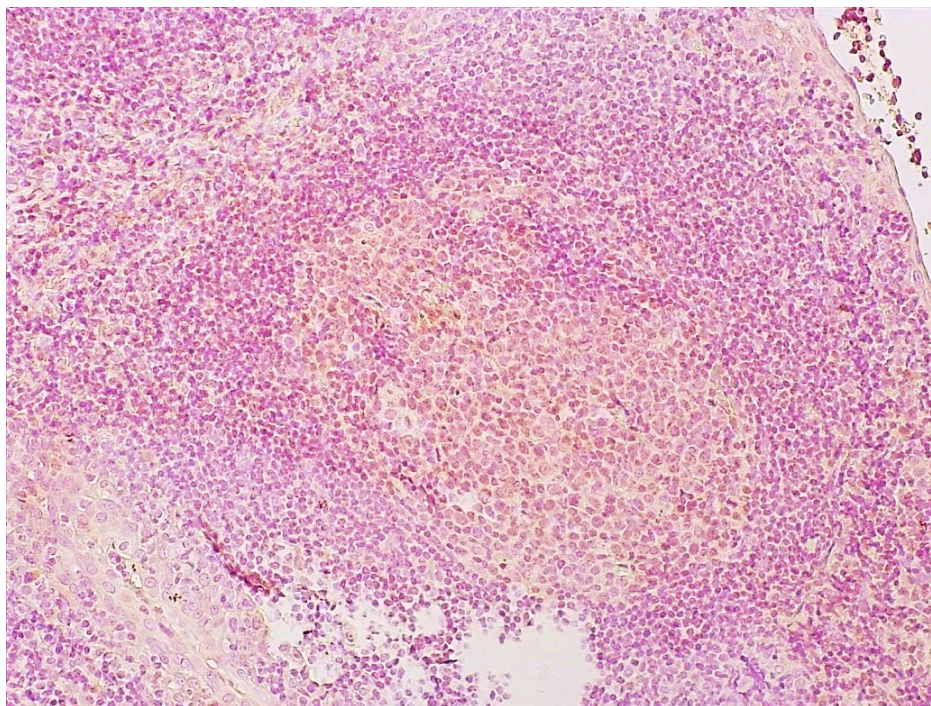


Рисунок 29 – IL-35 экспрессия белка в центрах размножения лимфоидных фолликулов и в эпителии (справа сверху). ИГХ-реакция с антителами к IL-35. Увеличение x200

Пролонгированная антигенная стимуляция различными патогенами при хроническом воспалении приводит к запуску регуляторных механизмов. Высокие концентрации TGF- β 1 приводят к стимуляции перехода CD4⁺ лимфоцитов в регуляторные Т-клетки (Treg) [45], которые способны подавлять воспалительную реакцию через секрецию IL-35 [150]. Кроме того, IL-35 не только подавляет эффекторные Т-клеточные ответы, но и индуцирует популяцию регуляторных Т-клеток [71, 200]. Treg-клетки выполняют широкий спектр функций и способствуют периферической толерантности, модулируя активность различных типов клеток, включая CD4⁺ Т-хелперы, цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, В-клетки и дендритные клетки. Кроме того, Treg-клетки играют важную роль в регенерации и ремоделировании ткани. Подавление провоспалительной реакции при незавершенном воспалении приводит ремоделированию ткани миндалина и

формированию истинной гипертрофии. В настоящее время так и не найдено чувствительных маркеров для определения показаний к хирургическому лечению гипертрофии лимфокольца [17]. Гиперплазия фолликулов с явлениями апоптоза, пролиферация иммунокомпетентных клеток и фиброз стромы подтверждают выделение данного кластера в отдельный Treg-эндотип. У пациентов с данным эндотипом есть все основания к раннему хирургическому лечению - аденотомии. Treg-эндотип идентифицирован у 46 пациентов (21,4%).

В глоточных миндалинах четвертого кластера архитектоника была сохранена: слизистая оболочка и ассоциированная с ней лимфоидная ткань имели относительно нормальное строение с «чистой фолликулярной гиперплазией». Встречались многочисленные крупные лимфоидные фолликулы с широкими центрами размножения и мантийной зоной, большим числом пролиферирующих лимфоидных клеток и созревающих плазмочитов (Рисунок 30).

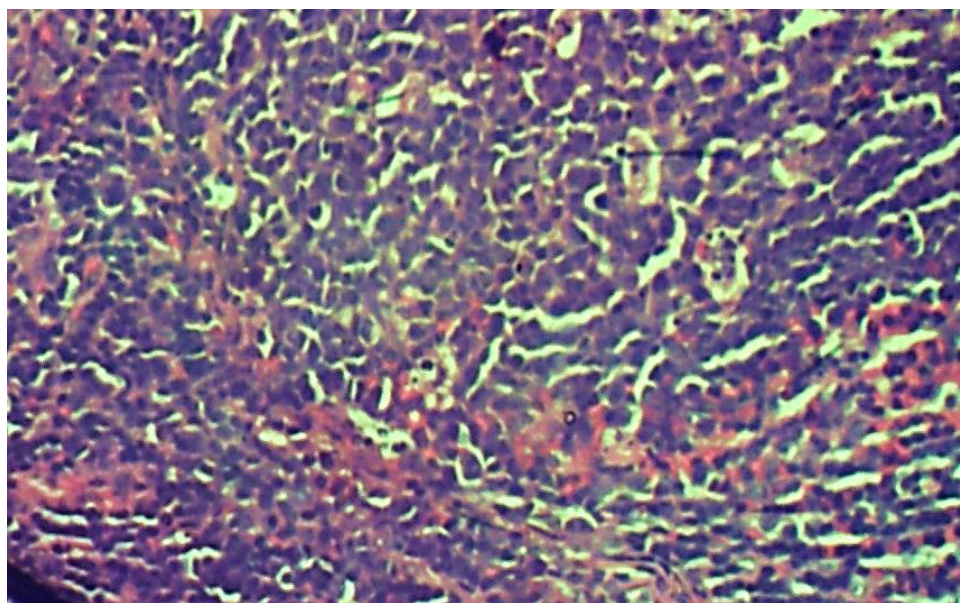


Рисунок 30 – Гиперплазированный лимфоидный фолликул миндалины с большим количеством эозинофилов по периферии. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x400

В сосудах отмечались отек стенок и эндотелия, гиперемия, периваскулярные скопления эозинофилов и мастоцитов. Обращал на себя внимание диффузный отек собственной пластинки слизистой без явлений её фиброза и минимальное хроническое воспаление.

Иммуноморфологически в ткани аденоидов были выделены самые значительные концентрации IL-5 и IL-33 (Рисунок 31).

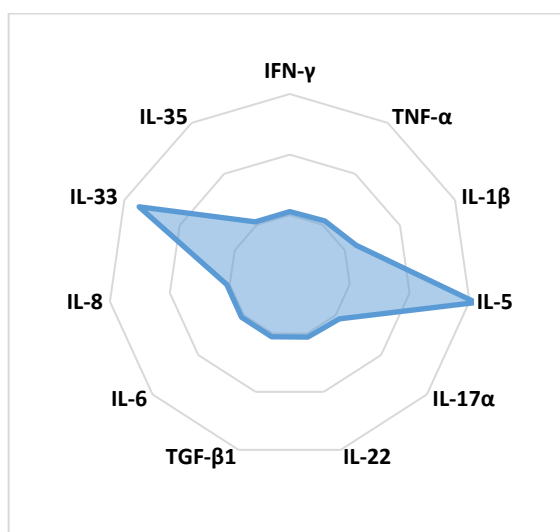


Рисунок 31 – Уровни экспрессии маркеров в 4 кластере (Th-2-эндотип)

Некоторое повышение среднего балла экспрессии относительно контрольной группы зафиксировано для IL-17 α . IL-5 выявлялся в цитоплазме клеток лимфоидной ткани и во внеклеточном матриксе расширенной мантийной зоны гиперплазированных лимфоидных фолликулов, на небольших участках – в межфолликулярной зоне периваскулярно. Экспрессия IL-5 отмечена под эпителием, вокруг сосудов и в прилежащей рыхлой отечной строме. Положительное окрашивание вне лимфоидных фолликулов наблюдалось в цитоплазме тучных клеток и внеклеточно. Интенсивность окрашивания составляла от 176 до 280 баллов, в среднем – 212 баллов (Таблица 24). Гиперэкспрессия IL-33 была обнаружена в ядрах эпителия слизистой оболочки, повсеместно - в эндотелии, стромальных фибробластах, в тучных клетках и макрофагах, лимфоидных клетках гиперплазированных вторичных лимфоидных фолликулов. Растворимая фракция данного цитокина концентрировалась во внеклеточном матриксе этих зон. Сумма баллов для IL-33 составляла от 134 до 201, медиана – 173 балла (Рисунок 32).

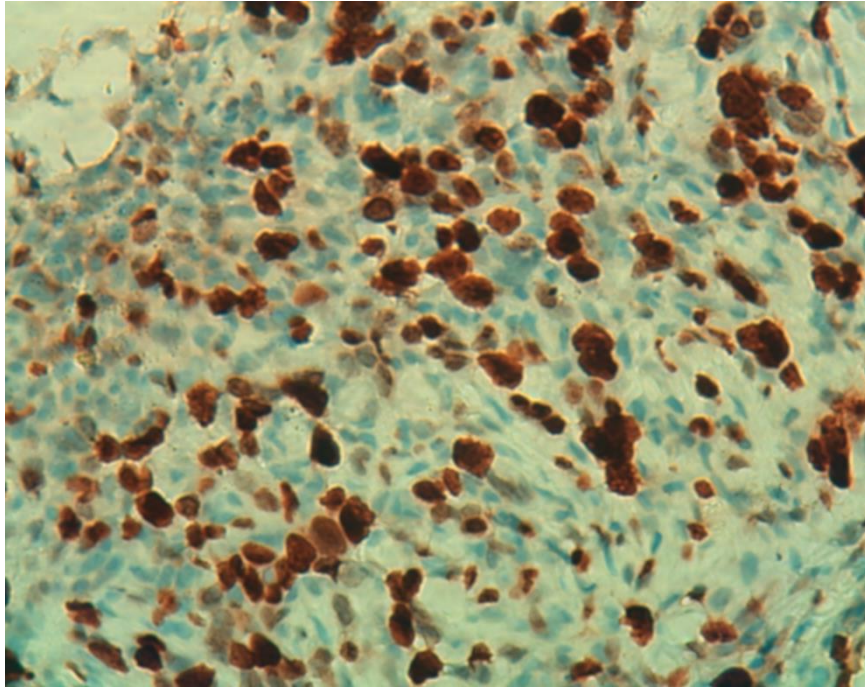


Рисунок 32 – Гиперэкспрессия в эпителии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-33. Увеличение x400

Концентрация IL-17 α была повышена незначительно относительно контрольной группы и составляла от 3 до 67 баллов со средним значением 9 баллов при показателях в контрольной группе от 0 до 8 баллов и среднем балле 4. Реакция с антителами к IL-17 α носила мембранно-цитоплазматический характер в лимфоцитах мантии гиперплазированных лимфоидных фолликулов и интерфолликулярных зон, субэпителиально и периваскулярно - в макрофагах и тучных клетках. Так же позитивно окрашивался и внеклеточный матрикс.

Иммуногистохимическая реакция с остальными цитокинами не отличалась от соответствующих реакций в контрольной группе либо полностью отсутствовала (Таблица 24).

Th2-иммунный ответ проходит с высвобождением IL-5, IL-17 α , IL-33. В настоящее время IL-33 рассматривается как индуктор дифференцировки Th2-клеток, способствующей секреции ими IL-5 и др. цитокинов эозинофильного воспаления дыхательных путей. Th2-эндотип отмечен у 24 детей (11,2%). Верификация Th2-эндотипа у детей с хроническим аденоидитом позволяет отдавать предпочтение противовоспалительной терапии по сравнению с многочисленными курсами антимикробных препаратов [69].

Помимо четких четырех кластеров нами были выявлены две группы пациентов со смешанной иммуногистохимической картиной (Рисунки 33, 34).

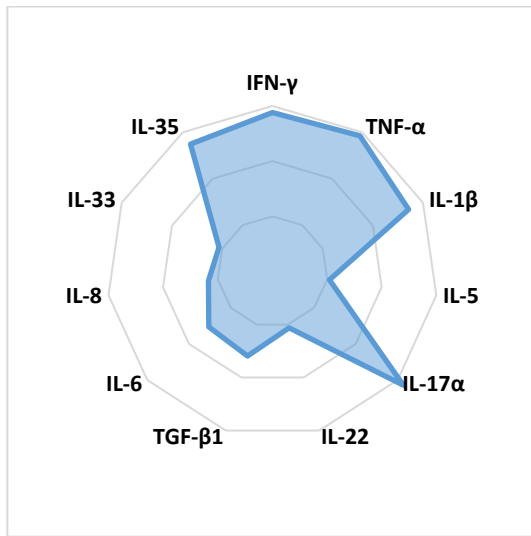


Рисунок 33 – Уровни экспрессии маркеров в ткани в кластере Th1/ Th17

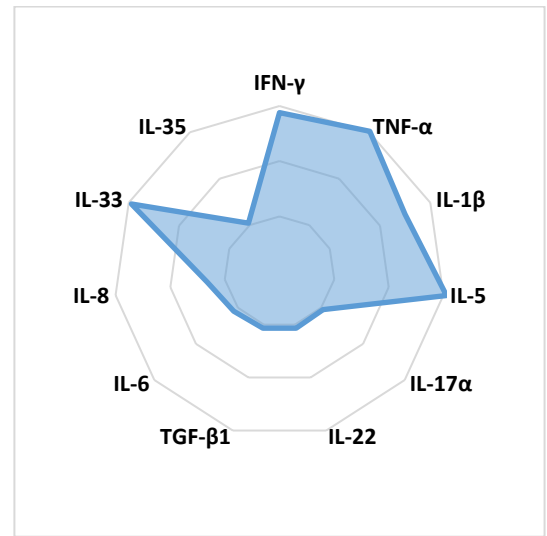


Рисунок 34 – Уровни экспрессии маркеров в ткани в кластере Th1/Th2

Паттерн изменений в этих группах имел признаки двух кластеров. Комбинация маркеров позволила выделить Th1/Th17-субэндотип характеризующиеся экспрессией провоспалительных цитокинов: IFN γ , IL-17 α и TNF- α . Такой субэндотип может быть проявлением одновременной бактериальной и вирусной антигенной нагрузки у пациентов с хроническим воспалением. Такой субэндотип отмечен у 32 пациентов (14,9%). Смешанный Th1/Th2-субэндотип характеризовался экспрессией IL-5, TNF- α , IL-33, IFN- γ , IL-1 β , что подтверждает возможность балансирования между Th1- и Th2-лимфоцитами при формировании адекватного иммунного ответа или свидетельствовать об активной воспалительной реакции [200]. Такую экспрессию выявили у 27 больных (12,5%).

При проведении иммуногистохимического исследования следует отметить, что все изученные цитокины экспрессировались в иммунокомпетентных клетках, клетках эпителия и соединительнотканной стромы, во внеклеточном матриксе в виде жидкой фракции. Жидкая фракция во всех случаях значительно преобладала, создавая определенную «среду» и микроокружение для клеточных популяций,

населяющих гистологические структуры, в которых происходит клеточное взаимодействие.

Таким образом, по результатам иммуногистохимического исследования ткани глоточной миндалины определены четыре эндотипа хронического аденоидита, подтвержденные морфологическими изменениями и экспрессией иммунологических маркеров в ткани глоточной миндалины: Th-17-эндотип (20%), Th-1-эндотип (20%), Treg-эндотип (21,4%) и Th-2-эндотип (11,2%). Помимо четких четырех кластеров нами были выявлены две группы пациентов со смешанной иммуногистохимической картиной - смешанные Th1/Th2 и Th1/Th17 субэндотипы могут свидетельствовать об обострении хронического аденоидита. Анализ морфологических изменений в образцах миндалин из групп с определенным эндотипом подтвердил четыре основных гистологических паттерна изменений, различающиеся по характеру клеточных реакции и отражающие активацию различных типов адаптивного иммунитета в ответ на соответствующие антигены. Были определены: в образцах Th-17-эндотипа - паттерн характерный для преимущественно бактериального воспаления; образцах Th-1-эндотипа - паттерн активации клеточного звена иммунитета при стимуляции вирусными антигенами; в образцах ткани Treg-эндотипа - паттерн с преимущественно фолликулярной гиперплазией, фиброзом, ремоделированием и выраженными явлениями апоптоза; и для Th-2-эндотипа - паттерн с клеточными реакциями, характерными для аллергии.

ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Сравнительный анализ эндотипирования по маркерам сыворотки крови и экспрессии воспалительных паттернов в ткани глоточной миндалины

Паттерны воспаления у детей с хроническим аденоидитом были определены в сыворотке крови и в ткани глоточной миндалины. Кластерный анализ позволил определить эндотипы заболевания по этим данным. По показателям сыворотки крови и по экспрессии маркеров в ткани миндалины сформировались схожие четыре эндотипа и два субэндотипа с разным количеством пациентов в группах эндотипов (Рисунок 35).

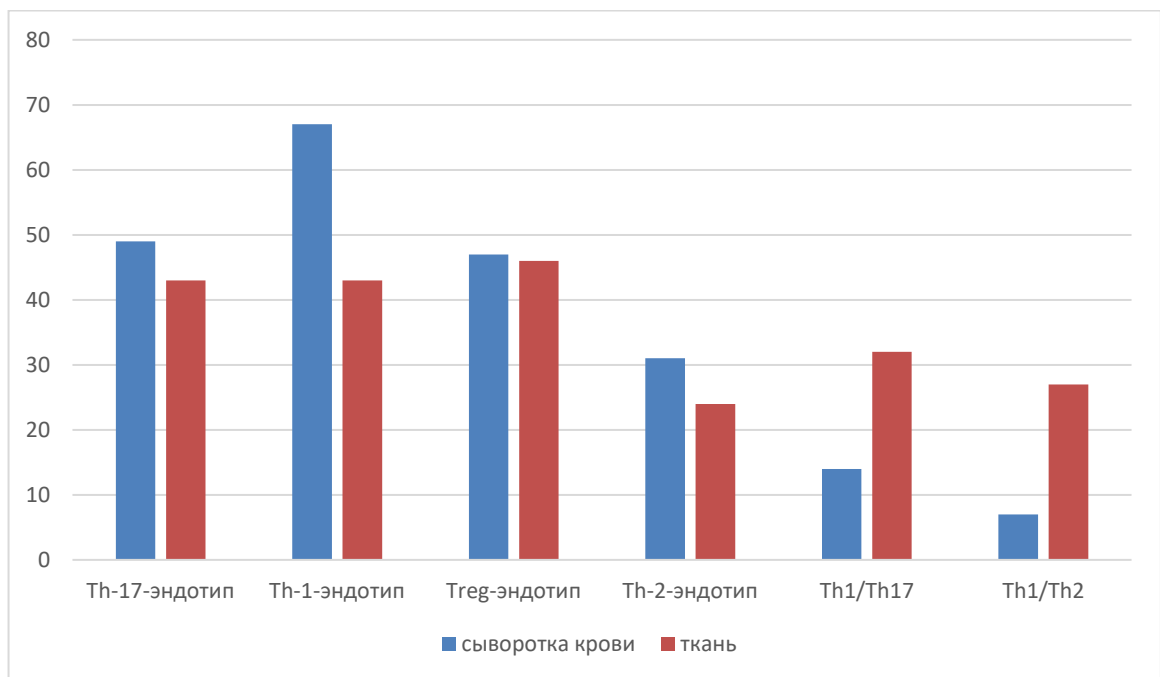


Рисунок 35 – Количество пациентов с различными эндотипами по показателям сыворотки крови и по экспрессии маркеров в ткани миндалины

При проведении иммуногистохимического исследования отмечено, что все изученные маркеры экспрессировались не только в иммунокомпетентных клетках, клетках эпителия и соединительнотканной стромы, но и во внеклеточном матриксе в виде жидкой фракции. Жидкая фракция во всех случаях значительно преобладала,

создавая определенную «среду» и микроокружение для клеточных популяций, населяющих гистологические структуры, в которых происходит клеточное взаимодействие.

Таким образом, учитывая гомеостаз жидкостей в организме, маркеры эндотипов теоретически должны быть идентичны со ссылкой на погрешность измерения.

Гипотеза исследования состоит в выявлении эндотипа воспаления, при этом характер эндотипа должен проявляться в ткани, в сыворотке крови и определять клинический и морфологический фенотип заболевания.

Для подтверждения этой гипотезы мы сравнили показатели сыворотки крови и экспрессию маркеров в тканях у разных эндотипов и субэндотипов с помощью сопряжения. Данные сопряжения изложены в Таблице 25.

Таблица 25 – Таблица сопряжения эндотипов по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани

Эндотипы сыворотки крови	Эндотипы ткани						Всего в эндотипе
	Th-17-эндотип	Th-1-эндотип	Treg-эндотип	Th-2-эндотип	Th1/Th2	Th1/Th17	
Th-17-эндотип	38 (17, 7%)	1 (0,5%)	4 (1, 9%)	0	3 (1, 4%)	3 (1, 4%)	49 (22, 8%)
Th-1-эндотип	2 (0, 9%)	38 (17, 7%)	0	1 (0, 5%)	12 (5, 6%)	14 (6, 5%)	67 (31, 2%)
Treg-эндотип	0	0	42 (19, 5%)	2 (0, 9%)	2 (0, 9%)	1 (0, 5%)	47 (21, 9%)
Th-2-эндотип	0	3 (1, 4%)	0	18 (8, 4%)	5 (2, 3%)	5 (2, 3%)	31 (14, 4%)
Th1/Th17	3 (1, 4%)	1 (0, 5%)	0	1 (0, 5%)	0	9 (4, 2%)	14 (6, 5%)
Th1/Th2	0	0	0	2 (0, 9%)	5 (2, 3%)	0	7 (3, 3%)
Всего в эндотипе	43 (20, 0%)	43 (20, 0%)	46 (21, 4%)	24 (11, 2%)	27 (12, 6%)	32 (14, 9%)	215 (100%)
χ^2 (Yates)=442,2 p <0,0001 коэффициент сопряжения 0,82							

Анализ ассоциации эндотипов по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани глоточной миндалины у этих же больных подтвердил наличие сопряжения по четырем типам ($\chi^2(\text{Yates}) = 442,2$ $p < 0,0001$), при этом коэффициент сопряжения составил 0,82.

Th-17-эндотип определили у 49 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 43 по экспрессии маркеров в ткани миндалины. Паттерн воспаления совпал у 38 больных (17,7%). У данного эндотипа определен клинический и гистологический фенотип заболевания. Клинически – это хроническое воспаление с гнойным налетом на миндалине. При морфологическом исследовании отмечены признаки хронического воспаления, с наличием лейкоцитов (в основном - многочисленные нейтрофилы) в инфильтрате и эрозий слизистой оболочки, резкое полнокровие и набухание эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с периваскулярным отеком стромы. Атрофии лимфоидной ткани и фиброза собственной пластинки в данной группе не отмечалось. Таким образом, можно определить Th17-эндотип хронического аденоидита, как «бактериальный».

Th-1-эндотип определен у 67 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 43 по экспрессии маркеров в ткани миндалины. Паттерн воспаления совпал у 38 больных (17,7%). Клинически данный эндотип проявлялся катаральным воспалением глоточной миндалины с анамнезом персистирующей вирусной инфекции. Морфологические изменения в виде фолликулярной гиперплазии указывали на активацию преимущественно Т-зависимых зон глоточной миндалины. Следовательно, данный Th-1-эндотип можно определить, как «вирусный».

Treg-эндотип определили у 47 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 46 по экспрессии маркеров в ткани миндалины. Паттерн воспаления совпал у 42 больных (19,5%). Это наиболее сопряженная группа из всех. Клинически такой фенотип с выраженной гипертрофией глоточной миндалины не проявляется какими-то специфическими симптомами, кроме обычных для ХА [69]. В препаратах миндалин морфологические изменения были представлены резкой фолликулярной гиперплазией, фиброзом и признаками хронического воспаления

стромы при сохранной гистоархитектонике ткани. Этот эндотип стал проявлением истинной гипертрофии.

Th-2-эндотип определён у 31 пациента по маркерам сыворотки крови и у 24 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. Паттерн воспаления совпал у 18 больных (8,4%). У пациентов Th2-эндотипа преобладают признаки «аллергического» фенотипа – слизистый характер экссудата и наличие атопии в анамнезе. У некоторых детей этого эндотипа уже имеется сопутствующий диагноз - аллергический ринит, но данный признак не оказался статистически достоверным [69]. В препаратах глоточных миндалин лимфоидная ткань имела признаки фолликулярной гиперплазии, отличительным признаком стал диффузный отек собственной пластинки слизистой без явлений её фиброза и минимальное хроническое воспаление. Таким образом, данный Th-2-эндотип можно определить, как «аллергический».

Помимо четких четырех эндотипов нами были выявлены пациенты, которые имели клинические и иммунологические признаки двух эндотипов. Комбинация маркеров позволила выделить **Th1/Th17-субэндотип** с признаками бактериальной и вирусной инфекции, который определили у 14 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 32 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. При этом паттерн воспаления совпал только у 9 больных (4,2%).

Смешанный **Th1/Th2-субэндотип** определили у 7 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 27 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. При этом паттерн воспаления совпал только у 5 больных (2,3%). Пациенты со смешанными Th1/Th17- и Th1/Th2-субэндотипами демонстрируют разные симптомы воспаления в различной степени выраженности. Такой «инфекционный» фенотип может свидетельствовать о наличии индивидуальных особенностей иммунного ответа, которые в определенное время выходят на первый план [69]. Полученных совпадений недостаточно, чтобы выделить данные субэндотипы как отдельные эндотипы. Поэтому для разработки способа диагностики эндотипов хронического аденоидита были использованы диагностические маркеры четырех эндотипов.

ГЛАВА 6. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1. Разработка способа диагностики эндотипа хронического аденоидита

При разработке математической модели способа диагностики были сопоставлены результаты лабораторных исследований сыворотки крови и ткани глоточных миндалин [71]. Используя пошаговый дискриминантный анализ, были выделены переменные, которые в своей совокупности продемонстрировали высокую дискриминантную мощность. Определение дискриминирующих характеристик этих переменных проводилось на основе критерия Уилкса – Лямбда, частной Лямбда Уилкса и значений F-статистики.

Все показатели, учтенные в статистической модели, оказывали значимое статистическое влияние на результаты классификации эндотипов [49].

Высокой дискриминантной мощностью среди показателей сыворотки крови обладали 9 из 11 маркеров: IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17 α , IL-22, TGF- β 1, IL-6, IL-8, IL-33, IL-35. Из этих переменных наиболее выраженная дискриминирующая мощность была отмечена для IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17 α , IL-22, TGF- β 1, IL-33, IL-35 (Таблица 26) [71].

Таблица 26 – Дискриминирующая мощность модели по маркерам сыворотки крови [71]

Показатель	Уилкса - Лямбда	Частная - Лямбда	F-статистика	p
IFNγ	0,012	0,596	26,91	<0,001
TNF-α	0,008	0,884	8,22	0,001
IL-1β	0,008	0,846	9,28	0,001
IL-5	0,011	0,633	23,05	<0,001
IL-17α	0,009	0,841	7,50	0,002
IL-22	0,015	0,489	41,43	<0,001
TGF-β1	0,012	0,612	25,17	<0,001
IL-6	0,007	0,989	0,43	0,861
IL-8	0,007	0,974	0,82	0,711
IL-33	0,008	0,872	5,83	0,001
IL-35	0,010	0,738	14,10	<0,001

С учетом выявленной значимости определенной совокупности маркеров сыворотки крови для каждого из выделенного эндотипа следующим шагом данного исследования стала разработка диагностического инструмента детекции кластеров. Разработка подобного инструмента позволит быстро, точно, при этом не инвазивно, определять эндотип аденоидной ткани, с последующей персонификацией ведения и лечения пациента.

В качестве статистического метода был использован метод классификации «Дерево решений» CHAID (CHi-squared Automatic Interaction Detection), который исследует взаимосвязь между предикторами и зависимой переменной с помощью статистических тестов. В качестве зависимой переменной выступил вариант эндотипа полученный по экспрессии маркеров в ткани, в качестве независимых переменных – уровень маркеров воспаления с наиболее выраженной дискриминирующей мощностью: IL-1 β , IL-5, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α (Таблица 26), определенных в сыворотке крови [69]. Результат построения диагностической модели представлен на Рисунке 36.

При проведении многофакторного анализа установлено:

1. Вероятность определения Th17-эндотипа в 100% выявлена в двух случаях:
 - 1) при соблюдении требований: уровень TGF- β 1 в сыворотке крови находится в диапазоне от 51,5 до 65,53 пг/мл (Рисунок 36: узел 4);
 - 2) при соблюдении требований: уровень TGF- β 1 в сыворотке крови находится в диапазоне от 30,35 до 51,5 пг/мл при корректирующем показателе уровня IL-1 β в сыворотке крови более 20,45 пг/мл (Рисунок 36: узел 12).
 2. Вероятность определения Th1-эндотипа нами выявлена в 81,0% в случае, если уровень TGF- β 1 в сыворотке крови равен или менее 8,33 пг/мл (Рисунок 36: узел 1).
- Вероятность определения Th1-эндотипа повышается до 100%, если при том же также уровне TGF- β 1 менее или равном 8,33 учитывать уровень IFN- γ в сыворотке крови более 47,09 пг/мл (Рисунок 36: узел 8).

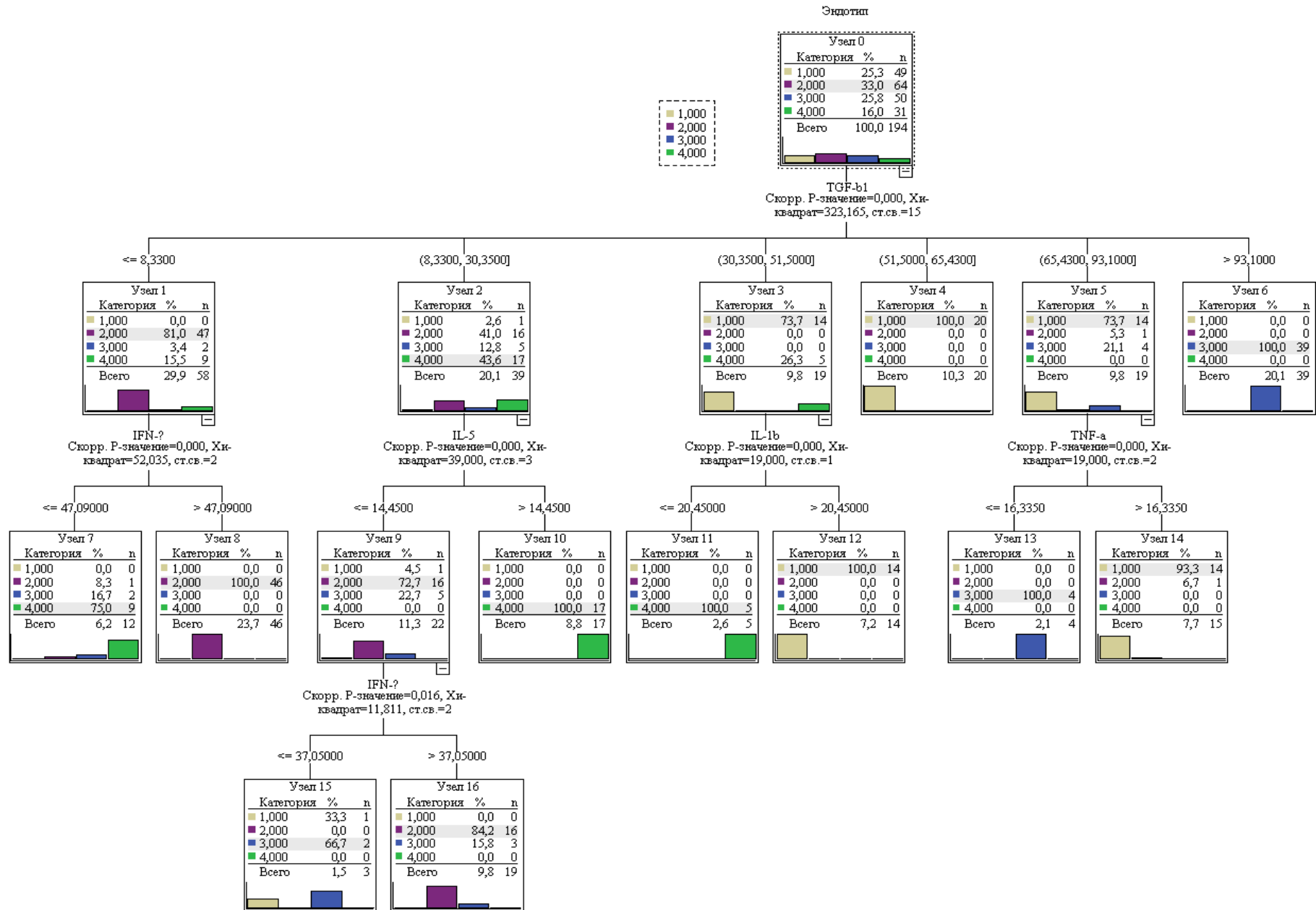


Рисунок 36 – Дерево решений диагностики эндотипа хронического аденоидита

3. Высокая вероятность определения Treg-эндотипа в 100% выявлена в случае, если уровень TGF- β 1 в сыворотке крови более 93,1 пг/мл (Рисунок 36: узел 6).

Вероятность определения Treg-эндотипа также составляет 100% при меньшем значении TGF- β 1 - в диапазоне от 65,43 пг/мл до 93,1 пг/мл в сочетании с показателем TNF- α в сыворотке крови равном или меньшем 16,34 пг/мл (Рисунок 36: узел 13).

4. Вероятность определения Th2-эндотипа в 100,0% выявлена при низком значении TGF- β 1 - в диапазоне от 8,33 пг/мл до 30,35 пг/мл в сочетании с уровнем IL-5 в сыворотке крови более 14,45 пг/мл (Рисунок 36: узел 10).

Вероятность определения Th2-эндотипа также составляет 100% при значениях TGF- β 1 - в диапазоне от 30,35 пг/мл до 51,5 пг/мл в сочетании с показателем IL-1 β равном или менее 20,45 пг/мл (Рисунок 36: узел 11).

Общая чувствительность диагностической модели для Th17-эндотипа составила 98,0%, Th1-эндотипа – 96,9%, Treg-эндотипа – 90,0%, Th2-эндотипа – 100,0%. Общая чувствительность модели определялась на уровне 95,9%.

В результате перекрестной (кросс) проверки ошибка прогнозирования увеличивалась всего на 5,2% – с 4,1% до 9,3%.

При построении диагностической модели по значимости изучаемых переменных в конечном варианте были включены следующие маркеры: TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α . Наибольшую значимость в определении эндотипа в рамках корреляционного анализа показал TGF- β 1.

Полученные узлы дерева решений подтверждают иммунопатогенетический механизм развития хронического воспаления глоточной миндалины. Основная ключевая гипотеза при изучении заболеваний верхних дыхательных путей состоит в том, что воспаление вызывает изменение(ремоделирование) структуры слизистой оболочки под воздействием цитокинов, медиаторов, ферментов и других веществ. От продолжительности и характера воспалительного процесса зависит итог этих изменений. Сейчас учёные пытаются найти биологические маркеры таких преобразований, и наиболее тесно с фиброзом связан именно TGF- β . TGF- β 1

обладает способностью превращать наивные CD4⁺ Т-клетки в Treg [108], а секретируемый ими регуляторный цитокин IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы, но также способен расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых регуляторных Т-клеток [69].

С целью оценки диагностической значимости при предсказании каждого из вариантов эндотипов был проведен ROC анализ с построением диагностической кривой для каждого эндотипа хронического аденоидита.

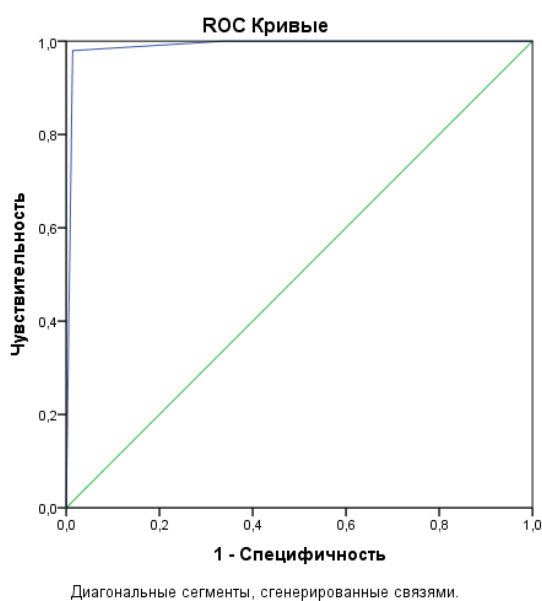


Рисунок 37 – ROC-кривая диагностической модели для Th17-эндотипа

Таким образом, для Th17-эндотипа площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,990 \pm 0,007$ (95% ДИ: от 0,976 до 1,00); $p < 0,001$ (Рисунок 37).

Для Th1-эндотипа эндотипа площадь под кривой (AUC) составила $0,981 \pm 1,011$ (95%ДИ: от 0,960 до 1,0); $p < 0,001$ (Рисунок 38).

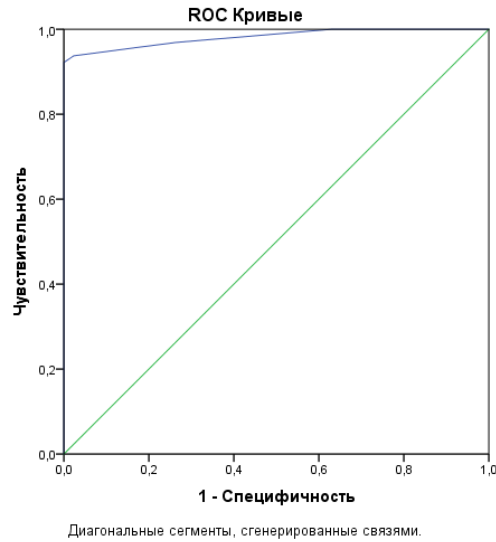


Рисунок 38 – ROC-кривая диагностической модели для Th1-эндотипа

Для Treg-эндотипа площадь под кривой (AUC) составила $0,996 \pm 0,004$ (95% ДИ: от 0,988 до 1,00); $p < 0,001$ (Рисунок 39).

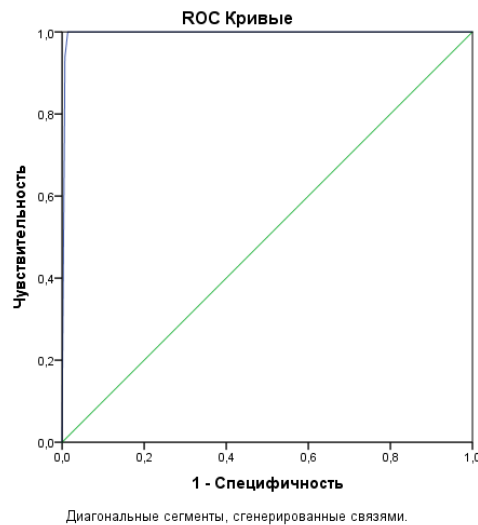


Рисунок 39 – ROC-кривая диагностической модели для Treg-эндотипа

Для Th2-эндотипа площадь под кривой (AUC) составила $0,994 \pm 0,005$ (95% ДИ: от 0,984 до 1,00); $p < 0,001$ (Рисунок 40). Все показатели свидетельствуют о высокой значимости разработанного метода диагностики эндотипа хронического аденоидита.

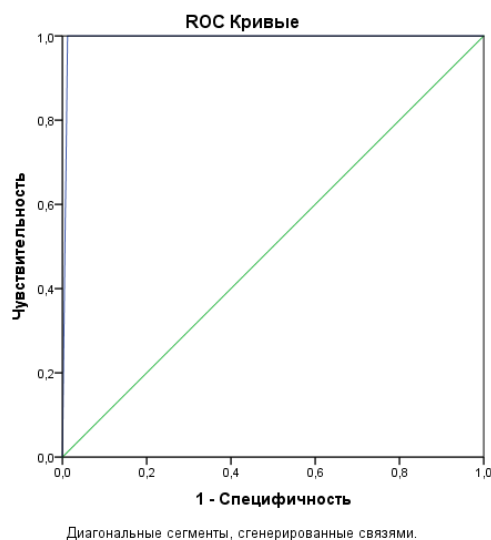


Рисунок 40 – ROC-кривая диагностической модели для Th2-эндотипа

Таким образом, разработанная нами диагностическая модель позволяет быстро и точно определить эндотип хронического аденоидита. На основании данной математической модели нами разработан «Способ эндотипирования хронического аденоидита у детей» (заявка на Патент РФ на изобретение №2024135563) [75]. У пациента с диагнозом хронический аденоидит проводят забор венозной крови и определяют уровень TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α . Уровни маркеров представлены в виде максимально приближенных целых значений в Таблице 27.

Таблица 27 – Уровни маркеров воспаления в сыворотке крови для диагностики эндотипа хронического аденоидита

Эндотип	Уровни маркеров, пг/мл				
	TGF- β 1	IFN- γ	IL-5	IL-1 β	TNF- α
Th17-эндотип	52 -65				
	30 - 52			> 20	
Th1-эндотип	≤ 8	>47			
Treg-эндотип	> 93				
	66 -93				≤ 16
Th2-эндотип	8 -30		>14		
	30 - 52			< 20	

Для наглядности способ диагностики хронического аденоидита представлен в виде схемы на Рисунке 41.

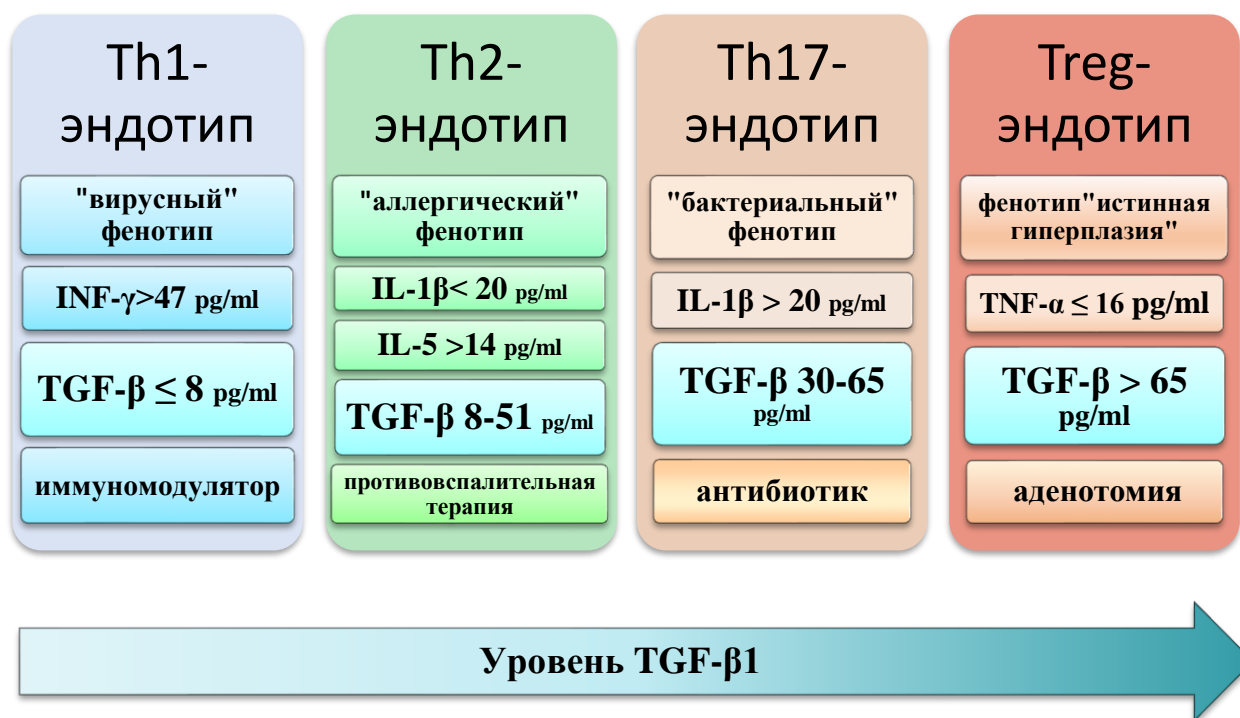


Рисунок 41 – Схема диагностики эндотипов хронического аденоидита

В качестве примеров использования способа диагностики приведем выписки из истории болезни пациентов с ХА.

Пример 1

Больной Д., 6 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ГБУ ОДКБ в г. Ростове-на-Дону с предварительным диагнозом обострение хронического аденоидита. Из анамнеза известно, что затруднение носового дыхания беспокоит в течение последних 2 лет, за последний год у ребенка было пять эпизодов аденоидита.

При эндоскопическом исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа отмечался гнойный экссудат [18], в носоглотке аденоиды I-II степени, ткань ее гиперемирована, инфильтрирована, отечна, гнойный экссудат на поверхности аденоидов.

Для уточнения диагноза больному Д. было проведено исследование согласно предложенному способу. Осуществляли забор венозной крови для определения уровня маркеров TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α [49].

В результате исследования в сыворотке крови был получен уровень TGF- β 1 - 42,4 пг/мл, IL-1 β - 31,5 пг/мл, IFN- γ - 15,7 пг/мл, IL-5 - 6,54 пг/мл, TNF- α - 13,3 пг/мл. Согласно предложенному способу, уровень маркеров соответствует Th17-эндотипу. Фенотип заболевания соответствует данному «бактериальному» эндотипу. Для лечения обострения хронического аденоидита больному была проведена антибактериальная терапия [18]. При эндоскопическом осмотре на 10 сутки - слизистая оболочка полости носа розовая, влажная, экссудата нет, в носоглотке аденоиды I степени.

Пример 2

Больной Г., 4 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ГБУ РО ЦГБ им. Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону № 1 с предварительным диагнозом обострение хронического аденоидита. Из анамнеза известно, что затруднение носового дыхания и храп беспокоит в течение года, неоднократно лечился по поводу острого назофарингита, аденоидита. При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа отмечался слизистый экссудат [71]. При эндоскопии в носоглотке определяются аденоиды II степени, ткань ее, гиперемирована, отечна.

Для уточнения диагноза больному Г. было проведено исследование согласно предложенному способу. В крови определили уровень маркеров TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α . В результате исследования в сыворотке крови выявлен уровень маркеров: TGF- β 1 - 5,21 пг/мл, IFN- γ - 290,54 пг/мл, IL-5 - 5,43 пг/мл, IL-1 β - 6,89 пг/мл, TNF- α - 19,54 пг/мл, данные показатели соответствовали Th1-эндотипу. Больной был пролечен без назначения антибактериальной терапии и выписан в удовлетворительном состоянии, аденоиды 0-I степени.

Пример 3

Больной Ж., 5 лет, госпитализирован в детское оториноларингологическое отделение ГБУ РО ЦГБ им. Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону №1 с предварительным диагнозом обострение хронического аденоидита. В анамнезе – рецидивирующий гнойный средний отит, частые обострения аденоидита. При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа розовая, влажная, носовые ходы не сужены, в просвете носовых ходов экссудат отсутствует. При эндоскопии в носоглотке слизистый экссудат, аденоиды I-II степени, глоточная миндалина гиперемирована, отечна [49, 71].

Для определения эндотипа больному Ж. было определены уровни маркеров TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α . В результате исследования в сыворотке крови выявлен уровень TGF- β 1 - 115 пг/мл, IFN- γ 11,5 пг/мл, IL-5 - 5,82 пг/мл, IL-1 β - 1,54 пг/мл, TNF- α - 0,5 пг/мл, что соответствует Treg-эндотипу. Больному проведено противовоспалительное лечение и назначена плановая аденотомия.

Пример 4

Больной С., 8 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ГБУ РО ЦГБ им. Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону № 1 с предварительным диагнозом обострение хронического аденоидита. Из анамнеза известно, что последние 3-4 года ребенок страдает хроническим риносинуситом, обострение которого отмечает не менее 2 раз в год, по поводу чего получает курсы топических кортикостероидов. Жалобы при госпитализации на затруднение носового дыхания, выделения из носа, кашель. При объективном осмотре: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, носовые ходы сужены, в просвете носовых ходов слизистый экссудат. В носоглотке слизистый экссудат, глоточная миндалина отечна, гиперемирована, аденоиды II степени [18, 71].

Для определения эндотипа больному С. определили уровни маркеров TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α . В результате исследования в сыворотке крови выявлены уровни маркеров: TGF- β 1 - 10,25 пг/мл, IL-5 - 44,7 пг/мл, IFN- γ 2,54 пг/мл, IL-1 β -3,79 пг/мл, TNF- α -1,34 пг/мл, что соответствует Th2-эндотипу. Больному назначена противовоспалительная терапия. После повторного сбора

анамнеза, выявлено, что у пациента присутствовали симптомы интермиттирующего аллергического ринита, лабораторных исследований проведено не было. Аллергологическое обследование подтвердило наличие аллергического ринита легкого течения, сенсibilизацию к аллергенам клещей домашней пыли [71]. После проведения аллерген-специфической иммунотерапии через 6 месяцев - глоточная миндалина нормальных размеров, гипертрофии нет.

Таким образом, использование предложенного способа диагностики позволяет идентифицировать различные эндотипы хронического аденоидита, то есть, различные патологические варианты заболевания, отличающиеся по своим морфологическим и клиническим характеристикам. Это существенно повышает точность постановки диагноза и, как следствие, эффективность последующего лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический аденоидит – один из самых распространенных диагнозов в структуре заболеваемости ЛОР органов у детей [69]. В последние годы частота хронического аденоидита возросла из-за увеличения числа хронических инфекций носоглотки и верхних дыхательных путей. Индивидуальные особенности иммунной регуляции приводят к развитию хронического воспаления в ткани миндалина или гиперплазии лимфоидных элементов с формированием гипертрофии аденоидов [15, 82, 110, 183]. В настоящее время доказана связь типа иммунного ответа и варианта гиперплазии лимфоидной ткани, при этом корреляция между степенью гипертрофии и вариантом иммунного ответа не обнаружена [159]. Определение маркеров воспалительной регуляции у детей с патологией лимфокольца глотки проводилось неоднократно, выявлены патогенетические механизмы с преобладанием Th-1 или Th-2 иммунного ответа в зависимости от этиологии воспаления, однако, нет единой концепции иммунопатогенеза хронического аденоидита [69, 73, 77, 169, 118]. Развитие воспаления и гипертрофии глоточной миндалина у конкретного пациента является результатом влияния многих факторов, в том числе и их сочетания. Многочисленные данные требуют систематизации и дополнительных исследований.

Принимая во внимание клинические проявления хронического аденоидита, которые значительно ухудшают качество жизни детей, а также приводят к прогрессированию таких хронических заболеваний как хронический риносинусит, экссудативный отит, деформация лицевого скелета, задержка психического развития и др., выявление патогенетических механизмов формирования хронического аденоидита позволит на ранней стадии назначить персонализированное лечение каждому ребенку.

Клинические симптомы хронического аденоидита не являются патогномоничными и требуют дифференциальной диагностики, так как реактивные воспалительные изменения со стороны глоточной миндалина,

возникающие вследствие перенесенного тонзиллофарингита, риносинусита или на фоне течения аллергического ринита, могут быть расценены как гипертрофия миндалина. Для определения истинной гипертрофии необходимо динамическое наблюдение, в том числе в период ремиссий, что затруднительно при частых рецидивах хронического воспаления верхних дыхательных путей [69]. На сегодняшний день нет общепринятых диагностических критериев хронического аденоидита. Традиционные методы помогают в диагностике коморбидной патологии, однако вопрос диагностики хронического аденоидита остается открытым.

Наиболее часто в литературе описаны инфекционный фенотип ХА на фоне персистирующей вирусной и/или бактериальной инфекции, аллергический фенотип и фенотип при недостаточном иммунном ответе [31, 73, 77]. Подробное изучение патогенеза различных фенотипов хронического аденоидита привело к выделению некоторых воспалительных эндотипов, но систематизации этих сведений и конкретных диагностических критериев нет.

Основываясь на современных знаниях об основных видах клеточно-опосредованного эффекторного иммунитета (тип 1, тип 2 и др.) можно предположить и соответствующие варианты эндотипов хронического аденоидита. Для проверки данной гипотезы необходим анализ маркеров каждого из вероятных типов иммунного реагирования. Теоретически характер эндотипа играет ключевую роль в определении наблюдаемого фенотипа, клинического течения, ответа на терапию, характера ремоделирования в ткани и, возможно, наличия сопутствующей патологии [49]. Поиск чувствительных маркеров для определения типа патологического процесса в глоточной миндалине обеспечит возможность персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению.

Целью исследования стало повышение эффективности диагностики хронического аденоидита у детей путем определения эндотипа.

В группу клинического исследования включены 215 детей с диагнозом J35 «Хронический аденоидит» и гипертрофией глоточной миндалины, которым была выполнена аденотомия. Для оценки иммунологических показателей из

исследования были исключены дети, которые принимали пероральные стероиды или антилейкотриеновые препараты в течение последних 4 недель. Обострения хронических заболеваний и острой ЛОР патологии у пациентов выявлено не было. Основной задачей эндотипирования является определение мишеней для патогенетической терапии. Проведя анализ литературы, для определения эндотипов ХА у детей было выбрано одиннадцать биологических паттернов воспалительных реакций: IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α . Эти биомаркеры были определены в сыворотке крови пациентов и в ткани удаленных у них глоточных миндалин [69, 70].

Методом кластерного анализа во всей выборке из 215 пациентов было выделено 4 кластера и 2 смешанных подтипа, различающихся по структуре показателей сыворотки крови. По итогам сравнения средних четырех кластеров методом дисперсионного анализа найдено статистически значимое различие всех изучаемых показателей сыворотки крови. По высоким значениям статистики наиболее выраженное различие установлено для IFN- γ , TGF- β 1, IL-22, IL-35. Доказано, что маркеры сыворотки крови у больных с ХА представляют собой неоднородную когорту показателей и требуют выделения четырех эндотипов по воспалительным маркерам. Для этого были произведены сравнения кластеров по каждому маркеру [70, 71].

Морфологическое исследование образцов ткани глоточной миндалины было также проведено у всех пациентов основной клинической группы. Иммуногистохимическим методом в исследованных тканевых образцах определены уровни экспрессии этих же маркеров воспаления. При кластеризации этих показателей было также выделено 4 кластера и 2 подтипа.

По показателям сыворотки крови и по экспрессии маркеров в ткани миндалины сформировались схожие четыре эндотипа и два субэндотипа, но с разным количеством пациентов в группах эндотипов.

При проведении иммуногистохимического исследования отмечено, что все изученные маркеры экспрессировались не только в иммунокомпетентных клетках, клетках эпителия и соединительнотканной стромы, но и во внеклеточном матриксе

в виде жидкой фракции. Жидкая фракция во всех случаях значительно преобладала, создавая определенную «среду» и микроокружение для клеточных популяций, населяющих гистологические структуры, в которых происходит клеточное взаимодействие. Следовательно, маркеры сыворотки крови должны быть идентичны, с учетом погрешности измерений.

Гипотеза исследования состояла в выявлении эндотипа воспаления, при этом характер эндотипа должен проявляться в ткани, в сыворотке крови и определять клинический и морфологический фенотип заболевания. Для подтверждения этой гипотезы было проведено сравнение эндотипов/субэндотипов по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани. Анализ сопряжения эндотипов по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани глоточной миндалины у этих же больных подтвердил наличие четырех эндотипов хронического аденоидита с достоверностью $\chi^2(\text{Yates}) = 442,2$, $p < 0,0001$, при этом коэффициент сопряжения составил 0,82.

Таким образом, у детей с ХА выявлены четыре эндотипа, имеющих достоверные отличия по воспалительным паттернам в сыворотке крови и ткани глоточной миндалины: для Th-17-эндотипа это IL-17 и IL-22, Th-1-эндотипа - IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , Treg-эндотипа - TGF- β 1 и IL-35 и Th-2-эндотипа - IL-5 и IL-33 [70].

Эндотип воспаления должен определять клинические проявления заболевания, поэтому был проведен анализ клинических признаков в группах больных с разными эндотипами и субэндотипами. Типичные клинические симптомы ХА, такие как затруднение носового дыхания, кашель, выделения в носоглотку не имели дифференциального значения. Задачей исследования стал поиск специфических клинических характеристик, ассоциированных с определенным воспалительным эндотипом. Для этого был выполнен анализ сопряжения между клиническими признаками и эндотипами у больных с ХА [69].

Th-17-эндотип определили у 49 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 43 по экспрессии маркеров в ткани миндалины. Паттерн воспаления совпал у 38 больных (17,7%). У данного эндотипа определен клинический и гистологический фенотип заболевания. Клинически – это хроническое воспаление с гнойным

налетом на миндалинах. При морфологическом исследовании отмечены признаки хронического воспаления, с наличием лейкоцитов (в основном - многочисленные нейтрофилы) в инфильтрате и эрозий слизистой оболочки, резкое полнокровие и набухание эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с периваскулярным отеком стромы. Атрофии лимфоидной ткани и фиброза собственной пластинки в данной группе не отмечалось. Таким образом, можно определить фенотип Th-17-эндотипа хронического аденоидита, как «бактериальный». Th-17 –эндотип характеризуется IL-17 α , IL-22, TNF- α маркерами. Провоспалительные медиаторы IL-17 α и TNF- α являются маркерами Th1- и Th17-путей воспалительной реакции. Имеется все больше данных о том, что Th17-клетки играют значимую роль в формировании воспалительных и аутоиммунных реакций [30]. Путем индукции нейтрофилов и усиления продукции широкого спектра воспалительных цитокинов и хемокинов, активация Th17-клеток способствует выведению бактерий, но при этом вызывает повреждение тканей, вызванное воспалением. Для нормального антибактериального ответа необходима жесткая регуляция активации Th17-лимфоцитов. Доказано, что IL-35 подавляет активацию Th17-клеток, обеспечивая мощный контроль через регуляторные T-клетки (Treg) [69, 86]. Ряд цитокинов Th17-клеток обладает прямой противомикробной активностью в отношении бактерий и может активировать широкий спектр иммунных клеток благодаря своей способности связываться с ДНК и активировать рецепторы распознавания [104]. Морфологические изменения в ткани подтверждают наличие персистирующей бактериальной инфекции без признаков аутоиммунного повреждения тканей. Больным с Th-17-эндотипом показан своевременный подбор адекватной антибактериальной терапии.

Th-1-эндотип определен у 67 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 43 по экспрессии маркеров в ткани миндалин. Паттерн воспаления совпал у 38 больных (17,7%). Клинически данный эндотип проявлялся катаральным воспалением глоточной миндалин, у пациентов в 83,6% случаев присутствовал слизистый экссудат в носоглотке, в анамнезе - персистирующая вирусная инфекция. Морфологические изменения в виде преобладания межфолликулярной

богатой Т-клетками зоны и некоторой фолликулярной гиперплазии на фоне сохранной гистоархитектоники указывали на активацию преимущественно Т-зависимых зон плоточной миндалины. Фиброза стромы у данной группы пациентов так же не отмечалось. Следовательно, данный фенотип Th-1-эндотипа можно определить, как «вирусный». В этом кластере преобладали маркеры Th-1-пути с высоким содержанием IFN- γ , TNF- α и IL-1 β . Респираторная вирусная инфекция в основном индуцирует Th1-клетки, что приводит к непосредственной выработке ими IFN- γ и облегчает привлечение циркулирующих Th1-клеток памяти. Данный Th-1-эндотип большинство исследователей связывают с персистенцией вирусной инфекции или факторами, вызывающими непосредственное повреждение клеток эпителиального барьера [69]. Морфологические изменения в препаратах данного кластера и экспрессия маркеров подтверждают активацию противовирусного иммунного ответа. Th-1-эндотип ХА требует, как правило, иммуномодулирующей терапии.

Treg-эндотип определили у 47 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 46 по экспрессии маркеров в ткани миндалины. Паттерн воспаления совпал у 42 больных (19,5%). Это наиболее сопряженная группа из всех. Клинически такой фенотип с выраженной гипертрофией глоточной миндалины не проявляется какими-то специфическими симптомами, кроме обычных для ХА [69]. В препаратах миндалин морфологические изменения были представлены резкой фолликулярной гиперплазией с явлениями апоптоза, фиброзом и признаками хронического воспаления стромы. Этот эндотип стал проявлением истинной гипертрофии. Маркерами Treg-эндотипа стали TGF- β 1 и IL-35. В частности, TGF- β 1 обладает способностью превращать наивные CD4⁺ Т-клетки в Treg [45, 108], а секретируемый ими регуляторный цитокин IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы [150], но также способен расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых регуляторных Т-клеток [200]. В период ремиссии при ХА отмечается высокая степень обсеменённости содержимого крипт глоточной миндалины [161], что приводит к значительному количеству провоспалительных

T-клеток в ткани миндалина. Высокая антигенная нагрузка ведет к потенциально патогенной активации Th17-лимфоцитов посредством разных сигнальных путей. Необходима жесткая регуляция активации этих клеток для контроля воспалительных и/или аутоиммунных ответов, что и осуществляется через Treg-лимфоциты. Подавление провоспалительной реакции приводит к ремоделированию ткани миндалина и формированию истинной гипертрофии [69]. В настоящее время так и не найдено чувствительных маркеров для определения показаний к хирургическому лечению гипертрофии лимфокольца [17]. Гиперплазия фолликулов с явлениями апоптоза, пролиферация иммунокомпетентных клеток и фиброз стромы подтверждают выделение данного кластера в отдельный Treg-эндотип. У пациентов с данным эндотипом есть все основания к раннему хирургическому лечению - аденотомии.

Th-2-эндотип определен у 31 пациента по маркерам сыворотки крови и у 24 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. Паттерн воспаления совпал у 18 больных (8,4%). У пациентов Th2-эндотипа преобладают признаки «аллергического» фенотипа – слизистый характер экссудата и наличие атопии в анамнезе. У некоторых детей этого эндотипа уже имеется сопутствующий диагноз - аллергический ринит, но данный признак не оказался статистически достоверным [69]. В препаратах глоточных миндалин лимфоидная ткань имела признаки фолликулярной гиперплазии, отличительным признаком стал диффузный отек собственной пластинки слизистой без явлений её фиброза и минимальное хроническое воспаление. Таким образом, данный Th-2-эндотип можно определить, как «аллергический». Паттерн изменения уровня маркеров этом кластере четко отразил реализацию иммунного ответа по типу развития аллергической реакции, который в основном регулируется Th2-клетками сопутствующей эффективной секрецией IL-5, IL-17 α , IL-22, IL-33. Особое внимание к IL-33 в последнее время связано с его ролью в конечной дифференцировке Th2-клеток, способствующей секреции ими IL-5 и др. цитокинов. IL-33 избирательно индуцирует усиление регуляции IL-5 в Th2-клетках памяти [102]. IL-35, напротив, подавляет Th2-иммунный ответ путем уравнивания IL-33. Поэтому, резкое снижение уровня

IL-35 у пациентов в этом кластере способствует продукции Th2-ассоциированных цитокинов, что является ключевой патогенной реакцией в патогенезе эозинофильного воспаления дыхательных путей. Верификация Th2-эндотипа позволяет на ранних стадиях рассматривать варианты биологической терапии у пациентов, т.к. ряд маркеров данного эндотипа представляют потенциальную терапевтическую мишень или отдавать преимущество противовоспалительной терапии по сравнению с многочисленными курсами антимикробных препаратов [69].

Помимо четких четырех эндотипов нами были выявлены пациенты, которые имели клинические и иммунологические признаки двух эндотипов. Комбинация маркеров позволила выделить Th1/Th17-субэндотип с клиническими признаками бактериальной и вирусной инфекции, который определили у 14 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 32 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. При этом паттерн воспаления совпал только у 9 больных (4,2%). На сегодняшний день существует несколько линий доказательств, подтверждающих концепцию, согласно которой Th17-клетки могут выполнять функции Th1-клеток, продуцируя IFN- γ и др. цитокины [199]. Вероятно, Th1-подобные Th17-клетки имеют определенное клиническое значение. Однако исключить одновременную и бактериальную и вирусную нагрузку у пациентов с ХА тоже не представляется возможным [69].

Смешанный Th1/Th2-субэндотип определили у 7 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 27 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. При этом паттерн воспаления совпал только у 5 больных (2,3%). Субэндотип характеризовался экспрессией IL-5, TNF- α , IL-33, IFN- γ , IL-1 β , что подтверждает возможность балансирования между Th1- и Th2-лимфоцитами при формировании адекватного иммунного ответа или свидетельствовать об активной воспалительной реакции. Общепринятой точкой зрения является взаимно антагонистическая взаимосвязь между клетками Th1 и Th2, но в настоящее время доказано, что вирус-специфичные Th1-клетки активизируют «покоящиеся» Th2-клетки, что наводит на

мысль о сотрудничестве между клетками Th1 и Th2 при формировании адекватного иммунного ответа [69].

Пациенты со смешанными Th1/Th17- и Th1/Th2-субэндотипами демонстрируют разные симптомы воспаления в различной степени выраженности. Такой «инфекционный» фенотип может свидетельствовать о наличии индивидуальных особенностей иммунного ответа, которые в определенное время выходят на первый план [69]. Полученных совпадений недостаточно, чтобы выделить данные субэндотипы как отдельные эндотипы. Поэтому для разработки способа диагностики эндотипов хронического аденоидита были использованы диагностические маркеры четырех эндотипов.

При разработке математической модели способа диагностики были сопоставлены результаты лабораторных исследований сыворотки крови и ткани глоточных миндалин [71]. Используя пошаговый дискриминантный анализ, были выделены переменные, которые в своей совокупности продемонстрировали высокую дискриминационную эффективность. В качестве статистического метода был использован метод классификации «Дерево решений» CHAID (CHi-squared Automatic Interaction Detection). В качестве зависимой переменной выступил вариант эндотипа полученный по экспрессии маркеров в ткани, в качестве независимых переменных – уровень маркеров воспаления с наиболее выраженной дискриминирующей мощностью, определенных в сыворотке крови. При построении диагностической модели по значимости изучаемых переменных в конечном варианте были включены следующие маркеры: TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α . Наибольшую значимость в определении эндотипа в рамках корреляционного анализа показал TGF- β 1.

Полученные узлы дерева решений подтверждают иммунопатогенетический механизм развития хронического воспаления глоточной миндалины. Основная рабочая гипотеза при заболеваниях верхних дыхательных путей заключается в том, что воспаление приводит к ремоделированию слизистой оболочки цитокинами, медиаторами, ферментами и другими факторами. Продолжительность и тип воспаления будут определять результат изменений. В настоящее время идет поиск

биомаркеров ремоделирования, и наиболее тесно связан с фиброзом именно TGF- β . TGF- β 1 обладает способностью превращать наивные CD4⁺ Т-клетки в Treg [108], а секретируемый ими регуляторный цитокин IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы, но также способен расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых регуляторных Т-клеток [69, 71]. Treg-клетки выполняют широкий спектр функций и способствуют периферической толерантности, модулируя активность различных типов клеток, включая CD4⁺ Т-хелперы, цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, В-клетки и дендритные клетки. Кроме того, Treg-клетки играют важную роль в регенерации и ремоделировании ткани. Поэтому именно уровень TGF- β 1, как медиатора клеточного взаимодействия Treg-клеток с популяциями эффекторных Т-клеток, определяет иммунопатогенез хронического воспаления и позволяет дифференцировать активную воспалительную реакцию при Th17-и Th1-эндотипах от ремоделирования ткани при Th-2- и Treg-эндотипе. В случае Th-2-эндотипа хроническое воспаление развивается по пути аллергической реакции, а при Treg-эндотипе идет перестройка ткани за счет фиброза и уменьшения объема лимфоидных элементов миндалина.

Эндотипирование ХА позволит персонализировано выбирать тактику ведения пациента с ХА. Больным с Th-17-эндотипом показан своевременный подбор адекватной антибактериальной терапии. Th-1-эндотип ХА требует, как правило, иммуномодулирующей терапии. Больным с Treg-эндотипом показано раннее хирургическое лечение без повторных курсов противовоспалительной терапии, а лечение больных с Th-2-эндотипом может иметь ступенчатый подход, характерный для всех аллергических заболеваний дыхательных путей, или можно рассматривать варианты биологической терапии [69].

Общая чувствительность диагностической модели для Th17-эндотипа составила 98,0%, Th1-эндотипа – 96,9%, Treg-эндотипа – 90,0%, Th2-эндотипа – 100,0%. Общая чувствительность модели определялась на уровне 95,9%. В результате перекрестной (кросс) проверки ошибка прогнозирования увеличивалась всего на 5,2% – с 4,1% до 9,3%.

Таким образом, разработанная диагностическая модель позволяет быстро и точно определить эндотип хронического аденоидита. На основании данной математической модели разработан «Способ эндотипирования хронического аденоидита у детей» (заявка на Патент РФ на изобретение №2024135563) [75], основанный на определении в сыворотке крови пациента с ХА уровней TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α . Использование предложенного способа диагностики позволяет идентифицировать различные эндотипы хронического аденоидита, то есть, различные патологические варианты заболевания, отличающиеся по своим морфологическим и клиническим характеристикам. Это существенно повышает точность постановки диагноза и, как следствие, эффективность последующего лечения.

ВЫВОДЫ

1. У детей с ХА выявлены четыре эндотипа, имеющих достоверные отличия по воспалительным паттернам в сыворотке крови и ткани глоточной миндалины: для Th-17-эндотипа это IL-17 и IL-22, Th-1-эндотипа - IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , Th-reg-эндотипа - TGF- β 1 и IL-35 и Th-2-эндотипа - IL-5 и IL-33.

2. Анализ взаимосвязи результатов эндотипования по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани глоточной миндалины подтвердил наличие четырех эндотипов ХА ($p < 0,0001$) с коэффициентом сопряжения 0,82.

3. Клинически Th17-эндотип проявляется гнойным воспалением (83,6%), Th1-эндотип – катаральным воспалением (83,5%), Th2-эндотип – катаральным воспалением (74,1%) в сочетании с атопией в анамнезе (90,3%); T-reg-эндотип не имеет специфических клинических симптомов.

4. Th-17-эндотип ХА характеризуется морфологическими признаками хронического нейтрофильного воспаления без атрофии и фиброза, Th1-эндотип характеризуется расширением и гиперплазией межфолликулярной богатой T-клетками зоны, T-reg-эндотип представлен резкой фолликулярной гиперплазией с явлениями апоптоза и фиброзом, Th2-эндотип морфологически проявляется фолликулярной гиперплазией с активными центрами размножения.

5. Th-17-эндотип ХА имеет «бактериальный» фенотип заболевания и определен у 17,7% пациентов, Th-1-эндотип имеет «вирусный» фенотип и встречается у 17%, Treg-эндотип с фенотипом «истиной гипертрофии» выявлен у 19,5% пациентов, Th-2-эндотип с «аллергическим» фенотипом установлен у 8,4% пациентов.

6. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики эндотипов ХА, основанный на определении маркеров TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α в сыворотке крови. Общая чувствительность метода для Th17-эндотипа составила 98,0%, Th1-эндотипа – 96,9%, Treg-эндотипа – 90,0%, Th2-эндотипа – 100,0%; при этом ошибка прогнозирования - 4,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике ХА у детей необходимо выявлять эндотип заболевания для назначения персонализированного лечения.
2. Для выявления эндотипа рекомендовано определить уровни маркеров TGF- β 1, IFN- γ , IL-5, IL-1 β , TNF- α в сыворотке крови пациента с ХА.
3. При показателе TGF- β 1 в сыворотке крови менее 8,3 пг/мл на фоне IFN- γ более 47 пг/мл у пациента с ХА определяется Th1-эндотип.
4. При показателе TGF- β 1 в сыворотке крови от 8,3 до 30,3 пг/мл, в сочетании с показателем IL-5 более 14,4 пг/мл или TGF- β 1 в диапазоне от 30,3 до 51,5 пг/мл, в сочетании с показателем IL-1 β менее 20,4 пг/мл у больного с ХА определяется Th2-эндотип.
5. При показателе TGF- β 1 в сыворотке крови от 51,5 до 65,5 пг/мл, или в диапазоне от 30,3 до 51,5 пг/мл на фоне IL-1 β более 20,4 пг/мл у больного с ХА определяется Th17-эндотип.
6. При показателе TGF- β 1 в сыворотке крови более 93,1 пг/мл или от 65,4 пг/мл до 93,1 пг/мл в сочетании с показателем TNF- α менее 16,3 пг/мл у больного определяется Treg-эндотип.
7. Терапия ХА должна проводиться персонализировано, с учетом эндотипа, выявленного у пациента: больным с Th-17-эндотипом показан своевременный подбор адекватной антибактериальной терапии, Th-1-эндотип ХА требует, как правило, иммуномодулирующей терапии, больным с Treg-эндотипом показано раннее хирургическое лечение без повторных курсов противовоспалительной терапии, лечение больных с Th2-эндотипом может иметь ступенчатый подход, характерный для всех аллергических заболеваний дыхательных путей, или можно рассматривать варианты биологической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

ГЭРБ – гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь

КТ – компьютерная томография

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ХА – хронический аденоидит

ХРС – хронический риносинусит

CRS – хронический риносинусит

IL-17 α – интерлейкин - 17 альфа

IL-18 – интерлейкин - 18

IL-1 β – интерлейкин - 1 β

IL-22 – интерлейкин - 22

IL-25 – интерлейкин - 25

IL-33 – интерлейкин - 33

IL-35 – интерлейкин - 35

IL-4 – интерлейкин - 4

IL-5 – интерлейкин - 5

IL-6 – интерлейкин - 6

IL-8 – интерлейкин - 8

INF γ – интерферон- γ

НК – натуральные киллеры

TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста-бета

Th-T – лимфоциты хелперы

TNF α – фактор некроза опухоли - альфа

Treg – регуляторные Т-лимфоциты

ЕСР – эозинофильный катионный белок

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аденоидит у детей: современный взгляд на этиологию и профилактическое лечение / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов, О. Г. Наумов [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – № 4. – С. 349-357. – DOI: 10.26442/26586630.2024.4.203087.
2. Аденотомия и иммунитет / Ю.Ю. Русецкий [и др.] // РМЖ. – 2015. – № 23(23). – С. 1313–1315.
3. Анготоева, И. Б. Ларингофарингеальный рефлюкс как возможная причина аденоидита у взрослых / И. Б. Анготоева, А. А. Мулдашева // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 78. – С. 52-55.
4. Байке, Е. В. Молекулярно-генетические факторы и особенности иммунопатогенеза хронического гнойного среднего отита : специальность 14.03.03. «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Байке Елена Викторовна ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2019. – 42 с.
5. Боджоков, А. А. Клинические факторы, характеризующие хронический и рецидивирующий риносинусит у детей / А. А. Боджоков, А. С. Юнусов, Н. А. Дайхес // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 220-227. – DOI: 10.34883/PI.2024.14.2.034.
6. Бойко, Н. В. Аденомия и аденотонзиллотомия у детей с затруднением носового дыхания / Н. В. Бойко, А. С. Бачурина // Российская ринология. – 2015. – № 23. – С. 9-12.
7. Бойко, Н. В. Профилактика послеоперационных кровотечений при аденотомии / Н. В. Бойко, А. С. Бачурина, А. И. Жданов // Российская ринология. – 2015. – Т. 23. – № 2. – С. 26-30.
8. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте : Национальное руководство / Х. Т. Абдулкеримов, С. А. Артюшкин, Г. Д. Балясинская [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – 1040 с. – ISBN 978-5-9704-6140-2.

9. Вирус герпеса человека и полиморфизм G-1082A PL-10 при гипертрофии глоточной миндалины у детей / В. И. Попадюк, И. В. Кастыро, И. А. Коршунова [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 46-54. – DOI: 10.21518/ms2022-025.
10. Вирусные заболевания ЛОР–органов / Г. Д. Тарасова, Г. В. Лавренова, О. А. Куликова [и др.] // Folia otorhinolaryngol. et pathol. respiratoriae. – 2017. – Т. 23. – № 1. – С. 25–33.
11. Владимирова, Т. Ю. Эффективность применения топических бактериальных лизатов у часто болеющих детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита / Т. Ю. Владимирова, А. Б. Мартынова // Медицинский Совет. – 2023. – № 19. – С. 88-95. – DOI: 10.21518/ms2023-371.
12. Воронько, О. А. Отдалённые результаты аденотонзиллотомии у детей / О. А. Воронько, Е. П. Меркулова, О. А. Мазаник // Оториноларингология в Беларуси. – 2010. – № 1. – С. 67-72.
13. Воспалительные заболевания глотки у детей / М. В. Дроздова, Ю. С. Преображенская, С. В. Рязанцев, С. С. Павлова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 1. – С. 51-57.
14. Гизингер, О. А. Мониторинг микрофлоры поверхности глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, проживающих на территории Челябинска / О. А. Гизингер, И. Щетинин // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81. – № 1. – С. 33-36.
15. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин. Клинические рекомендации, 2024. – 44 с. – Текст : непосредственный.
16. Голубева, О. Б. Критерии оценки консервативного лечения аденоидитов у детей : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Голубева Ольга Борисовна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства». – Москва, 2023. – 141 с.
17. Грибковый аденоидит и тонзилломикоз у детей: особенности диагностики и терапии / А. И. Крюков, В. Я. Кунельская, А. Ю. Ивойлов [и др.] // Вестник

оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – № 2. – С. 78-83. – DOI: 10.17116/otorino20198402178.

18. Гукасян, Е. Л. Новые возможности диагностики риносинусита : специальность 14.01.03. «Болезни уха, горла и носа» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гукасян Елена Леонидовна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Ростов-на-Дону, 2018. – 143 с.

19. Дружикин, Л. В. Анализ чувствительности микроорганизмов у пациентов с хроническим аденоидитом к антибактериальной фармакотерапии / Л. В. Дружикин, Е. С. Дружикина // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 113. – DOI: 10.17513/spno.29833.

20. Ешиев, А. М. Организация помощи и реабилитация детей с врожденной расщелиной твердого и мягкого неба с сопутствующими патологиями ЛОР органов / А. М. Ешиев, М. М. Халмурзаев // Здоровье матери и ребенка. – 2024. – № 1. – С. 85-91.

21. Злобина, Н. В. Диагностика и лечение аденоидита у детей : специальность 14.01.03 "Болезни уха, горла и носа" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Злобина Наталья Викторовна ; ГБУЗ "Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского". – Москва, 2019. – 132 с.

22. Злобина, Н. В. Последствия аденотомии у детей, выполненной без визуального контроля: тактика повторной хирургической коррекции / Н. В. Злобина, А. И. Асманов, Е. Ю. Радциг // Российская ринология. – 2017. – Т. 25. – № 2. – С. 37-41.

23. Значение рационально наложенных высоких еюностом в выхаживании детей после резекций тонкой кишки / М. Г. Чепурной, Г. И. Чепурной, В. Б. Кацупеев, А. Г. Дадаян, И. И. Бабич // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – №1(33). – С. 13-15.

24. Зорин, А. В. Оптимизация диагностики и прогнозирования течения тубуло-интерстициального поражения почек у детей : специальность 14.01.08.

«Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зорин Александр Владимирович ; Оренбургская государственная медицинская академия. – Оренбург, 2013. – 125 с.

25. Иммунологические последствия и риски аденоидитов / Ю. Ю. Русецкий, Е. Н. Латышева, О. А. Спиранская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83. – № 2. – С. 73-76. – DOI: 10.17116/otorino201883273-76.

26. Интерлейкин–33 и фиброз: современный взгляд на патогенез / Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева, В. Н. Каретникова // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 477-484.

27. Исследование мукоцилиарного клиренса у детей с аденоидами / А. Г. Волков [и др.] // Российская ринология. – 2007. – № 2. – С. 107-108.

28. Карпова, Е. П. Анализ микробиома слизистой оболочки носоглотки у детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом / Е. П. Карпова, А. В. Гуров, К. Ю. Бурлакова // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 1. – С. 39-45. – DOI: 10.26442/26586630.2021.1.200737.

29. Карпова, Е. П. Влияние аденоидитов на качество жизни детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом / Е. П. Карпова, М. В. Соколова, А. Н. Пампура // Российская ринология. – 2007. – №1. – С. 144.

30. Карпова, Е. П. Возможности рациональной фармакотерапии аденоидита у детей / Е. П. Карпова, Д. В. Харина // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81. – № 5. – С. 73-76.

31. Клинико–анамнестические особенности детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией глоточной миндалины и локальной экспрессией ДНК–маркера *streptococcus pyogenes* / Д. Р. Ахтямов, С. В. Горшкова, Н. С. Деева [и др.] // Российская оториноларингология. – 2018. – № 6. – С. 64-71.

32. Клинические рекомендации. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин. – 2021-2022-2023 (01.09.2021) / Утверждены Минздравом РФ. – Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2021. – 49 с.

33. Комплексная терапия аденоидита у детей / М. Р. Богомильский, Е. Ю. Радциг, К. К. Баранов [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2017. – № 4. – С. 46-49.

34. Корреляция между значением аденоидного индекса по данным ТРГ и клиническим диагнозом у детей с гипертрофией глоточной миндалины / В. И. Попадюк, М. Е. Балашова, З. С. Хабадзе [и др.] // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2023. – Т. 29. – № 4. – С. 12-17. – DOI: 10.33848/foliorl23103825-2023-29-4-12-17.
35. Косарев, С. С. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / С. С. Косарев, Н. Н. Лопакова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 5. – С. 155-157.
36. Кульмакова, М. А. Проблема рецидивов роста лимфоидных структур глотки у детей (обзор литературы) / М. А. Кульмакова, Е. Ю. Радциг, М. М. Полуниин // *Педиатрия. Consilium Medicum*. – 2022. – № 4. – С. 336-339. – DOI: 10.26442/26586630.2022.4.201918. – EDN EBVEJF.
37. Летифов, Г. М. Психосоматические коморбидные состояния при энурезе у детей / Г. М. Летифов, Н. В. Бойко, Н. Г. Летифова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2020. – Т. 65. – № 1. – С. 30-36. – URL: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-30-36>.
38. Лихачёв, А. Г. Справочник по оториноларингологии / А. Г. Лихачёв. – Москва: Медицина, 1967. – 326 с. – Текст : непосредственный.
39. Максюков, С. Ю. Анализ осложнений, недостатков и дефектов повторного протезирования бюгельными и съемными пластиночными протезами / С. Ю. Максюков, Е. С. Беликова, А. С. Иванов // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2013. – № 6(141). – С. 130-134.
40. Мангутов, Э. О. Определение маркеров патогенности недифтерийных коринебактерий : специальность 1.5.11. «Микробиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мангутов Эрдем Очанович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Ростов-на-Дону, 2024. – 139 с.
41. Маннанова, Э. Ф. Этиопатогенетическое обоснование современных подходов к терапии хронических аденоидитов : специальность 3.1.3. «Оториноларингология», 3.1.22. «Инфекционные болезни» : диссертация на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Маннанова Эльмира Фарходовна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства». – Казань, 2024. – 145 с.

42. Некоторые аспекты патогенетических механизмов гипертрофии и воспаления глоточной миндалины у детей / В. Н. Зорина, И. И. Климова, А. С. Вышлова, Р. М. Зорина, Т. Г. Рябичева, Н. А. Зорин // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 4–5. – С. 441-446.

43. Никифорова, Г. Н. Нарушения функции слизистой оболочки в патогенезе хронических заболеваний полости носа / Г. Н. Никифорова, П. С. Артамонова, Е. А. Шевчик // Медицинский совет. – 2021. – № 18. – С. 94-99.

44. Отдаленные последствия на органы MALT-системы после перенесенной Эпштейн — Барр и цитомегаловирусной инфекции у детей / И. А. Лебедев, Е. В. Эсауленко, С. Б. Паранина [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. – 2022. – № 4(129). – С. 32-34.

45. Отдаленные результаты аденотомии. Обзор литературы и собственные исследования / И. В. Стагниева, Н. В. Бойко, Е. Л. Гукасян, Д. О. Затуливетрова, В. Н. Коваленко // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2022. – Т. 28. – № 2. – С. 37-45.

46. Отдаленные результаты тонзиллэктомии у детей / Н. В. Бойко, И. В. Стагниева, А. С. Ким [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – № 5. – С. 93-99. – DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).93-99.

47. Патент на изобретение RU 2815755 C1 Российские Федерации, МПК А61В 5/00 (2006.01). Способ оценки эффективности аденотомии у детей : N 2023102585 : заявл. 03.02.2023 : опубл. 21.03.2024 / Стагниева И. В., Затуливетрова Д. О. // Google.Patents : сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2815755C1/ru>.

48. Патент RU 2294758 C2 Российская Федерация. Способ лечения хронического аденоита у детей: N 2023132840 : заявл. 2002119439/14, 2002.07.17 / Вавилова В. П., Павленко С. А. // Google.Patents : сайт. – URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2294758C2_20070310.pdf.

49. Патент RU 2816051 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/52 (2006.01); A61B 5/00 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики хронического риносинусита у детей : N 2023132840 : заявл. 06.12.2023 : опубл. 26.02.2024 / Статешная П. А., Стагниева И. В. // Google.Patents : сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2816051C1/ru>.
50. Переверзев, Р. В. Оценка эффективности использования аутофибробластов при хирургическом устранении костных дефектов у лиц с заболеваниями пародонта : специальность 14.01.14. «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Переверзев Роман Васильевич ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий. – Москва, 2014. – 122 с.
51. Перспективы использования иммуностимулирующих средств с неспецифической противовирусной активностью в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом / Е. М. Покровская, С. В. Халиуллина, В. Н. Красножен, Э. Ф. Маннанова // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21. – № 2. – С. 79-84. – DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-79-84.
52. Преображенская, Ю. С. Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей на современном этапе / Ю. С. Преображенская, М. В. Дроздова, С. В. Рязанцев // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 18. – С. 30-34.
53. Принципы лечения детей с патологией глоточной миндалины на фоне аллергического ринита (обзор литературы) / Ю. Е. Орлова, В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Е. А. Шевчик // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 193-198. – DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201516.
54. Продукция провоспалительных цитокинов в ткани глоточной миндалины при хроническом лимфопролиферативном синдроме у детей / М. В. Дроздова, А. С. Симбирцев, Е. А. Варюшина, Е. В. Тырнова // Российская оториноларингология. – 2009. – № 5. – С. 35-44.
55. Профилактика острых респираторных инфекций и обострений хронического аденоидита назальной ирригацией изотоническим солевым раствором / Н. В.

- Корнова, В. И. Попадюк, А. М. Коркмазов [и др.] // Терапевт. — 2025. — № 1(211). — С. 39-50. — DOI: 10.33920/MED-12-2501-04.
56. Радциг, Е. Ю. Возможности консервативной тактики ведения пациентов с гипертрофией и воспалением глоточной миндалины / Е. Ю. Радциг, О. В. Давыдова, А. Г. Кизева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2024 — Т. 103. — № 4. — С. 136-141.
57. Радциг, Е. Ю. Возможности противовоспалительной терапии в лечении пациентов с аденоидитом / Е. Ю. Радциг, М. А. Кульмакова, Н. В. Есакова // Вопросы практической педиатрии. — 2023. — Т. 18. — № 6. — С. 61-67.
58. Радциг, Е. Ю. Острый тонзиллофарингит у детей / Е. Ю. Радциг, М. Р. Богомильский. — Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023. — 160 с. — ISBN 978-5-9704-7783-0. — DOI 10.33029/9704-7783-0-ATD-2023-1-160. — EDN NOLCRY.
59. Радциг, Е. Ю. Роль респираторных вирусов в микробиоме носоглотки у детей / Е. Ю. Радциг, Е. П. Селькова, Н. В. Злобина // Российская оториноларингология. — 2017. — № 3(88). — С. 72-77. — EDN YUBOTV.
60. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, К. Р. Халиуллина, Е. М. Покровская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — Т. 63. — № 5. — С. 162-166.
61. Роль полиморфизма G-1082A IL-10 в гипертрофии глоточной миндалины / С. С. Шилин, Я. И. Емец, Е. А. Спириин [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2023. — Т. 41. — № 3. — С. 43-49. — DOI: 10.17116/molgen20234103143.
62. Роль родительских и персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста / Е. В. Шабалдина, Р. Ю. Замараев, Д. Р. Ахтямов [и др.] // Российская оториноларингология. — 2020. — Т. 19. — № 1. — С. 63-76.
63. Рязанская, А. Г. Вторичные фолликулы лимфоэпителиальных органов глотки как структурная основа гуморального звена адаптивного иммунитета в условиях

иммуотропной терапии / А. Г. Рязанская, В. П. Быкова, А. С. Юнусов // Российская ринология. – 2020. – Т. 28. – № 3. – С. 137-144. – DOI: 10.17116/rosrino202028031137.

64. Рязанская, А. Г. Клинико–морфологическая характеристика гипертрофии глоточной миндалины на фоне применения иммуномодулирующей терапии у детей : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рязанская Анна Георгиевна ; Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства. – Москва, 2021. – 129 с.

65. Рязанская, А. Г. Проблема гипертрофии аденоидных вегетаций в условиях современной терапии / А. Г. Рязанская, А. С. Юнусов // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87. – № 1. – С. 70-74. – DOI: 10.17116/otorino20228701170.

66. Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммуотропных препаратов / В. П. Быкова, П. И. Белавина, А. Г. Рязанская, А. С. Юнусов // Российская ринология. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 3-14. – DOI: 10.17116/rosrino20182623.

67. Сравнительное бактериологическое исследование микрофлоры поверхности и биоптатов миндалин у детей с патологией лимфоаденоидного глоточного кольца / Ю. Ю. Русецкий [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – №91(2). – С. 52-56.

68. Стагниева, И. В. Особенности клинического течения фронтитов в современных условиях : специальность 14.00.04. «Болезни уха, горла и носа» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Стагниева Ирина Вениаминовна ; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2008. – 24 с.

69. Стагниева, И. В. Эндотипы и фенотипы хронического аденоидита / И. В. Стагниева, Д. О. Затуливетрова, С. Д. Стагний // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 236-244. – DOI: 10.34883/PI.2024.14.2.036.

70. Статешная, П. А. Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Статешная Паула Александровна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Ростов-на-Дону, 2024. – 24 с.
71. Статешная, П. А. Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Статешная Паула Александровна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Ростов-на-Дону, 2024. – 155 с.
72. Султанов, И. С. Характеристика кардиореспираторной системы и гемограммы детей с хроническим аденоидитом разных типов конституции / И. С. Султанов, И. Е. Бобошко, Л. А. Жданова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 91-97.
73. Терскова, Н. В. Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические предикторы хронического аденоидита у детей: специальность 14.01.03. «Болезни уха, горла и носа», 14.03.09. «Клиническая иммунология, аллергология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Терскова Наталья Викторовна ; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи. – Красноярск, 2016. – 51 с.
74. Тулупов, Д. А. Возможности симптоматической терапии аллергического ринита у детей / Д. А. Тулупов, Е. П. Карпова // Медицинский совет. – 2019. – № 17. – С. 179–185. – DOI: 10.21518/2079–701X–2019–17–179–185.
75. ФИПС – Федеральный институт промышленной собственности : официальный сайт. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet.
76. Цитокиновый профиль в назальном секрете детей с аллергическим ринитом и гипертрофией аденоидов / А. С. Попов, А. А. Туровская, Н. И. Баранова [и др.] // Архив журнала. – 2022. – № 9. – DOI: 10.18565/pharmateca.2022.9.62-66.

77. Шабалдина, Е. В. Нарушения системной и локальной иммунной регуляции при гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста : специальность 14.01.03. «Болезни уха, горла и носа», 14.03.09. «Клиническая иммунология, аллергология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шабалдина Елена Викторовна ; Санкт-Петербургский научно–исследовательский институт уха, горла, носа и речи. – Санкт–Петербург, 2016. – Текст : непосредственный.
78. Этиология аденоидита у детей при острой респираторной вирусной инфекции / Е. Ю. Радциг, Н. В. Злобина, А. С. Лапицкая, Е. П. Селькова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 38-40.
79. Эффективность инозина пранобекса в лечении ОРВИ у детей и подростков с рекуррентными респираторными инфекциями, воспалением глоточной миндалины и персистенцией герпесвирусов / Е. Ю. Радциг, О. В. Давыдова, М. А. Кульмакова, М. М. Полунин // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19. – № 6. – С. 48-58. – DOI: 10.20953/1817-7646-2024-6-48-58.
80. 16S Metagenomics Reveals Dysbiosis of Nasal Core Microbiota in Children With Chronic Nasal Inflammation: Role of Adenoid Hypertrophy and Allergic Rhinitis / M. Marazzato [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 458. – DOI: 10.3389/fcimb.2020.00458.
81. AAO–HNS. Clinical Indicators: Adenoidectomy [Electronic resource] / AAO–HNS // ENTnet.org. – 2021. – URL: <https://www.entnet.org/resource/clinical-indicators-adenoidectomy/> (date of request: 09.09.2024).
82. Adenoid hypertrophy–diagnosis and treatment: the new S2k guideline / K. Krüger, J. Lautermann, B. Lippert [et al.] // *HNO*. – 2023. – Vol. 71. – Suppl. 1. – P. 67-72.
83. Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance / A. Niedzielski, L. P. Chmielik, G. Mielnik-Niedzielska [et al.] // *BMJ Paediatrics Open*. – 2023. – Vol. 7. – P. e001710.
84. Adenoidal bacterial biofilm in pediatric rhinosinusitis / R. Bugari, A. S. Başçir, L. A. Turcin, A. Chioreanu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2021. – Vol. 62. – № 2. – P. 481-489.

85. Adenoidectomy: Long-term Follow-Up / Joshua B. [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2006. – №135(4). – P.576-580.
86. Adenotonsillar Hypertrophy and Cardiopulmonary Status: A Correlative Study / P. Deshmukh, P. Lakhotia, S. S. Gaurkar [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. 31175.
87. Adenotonsillectomy Normalizes Hormones and Urinary Electrolytes in Children with Nocturnal Enuresis and Sleep-Disordered Breathing / L. Kovacevic [et al.] // *Urology*. – 2015. – Vol. 86. – P. 158-161.
88. Age-dependent changes in the size of adenotonsillar tissue in childhood: implications for sleep-disordered breathing / G. Papaioannou, I. Kambas, M. Tsaousoglou [et al.] // *J. Pediatr*. – 2013. – Vol. 162. – № 2. – P. 269-274.
89. Al-Shamrani, A. Diagnosis and management of childhood sleep-disordered breathing. Clinical approach / A. Al-Shamrani, A. S. Alharbi // *Saudi Med J*. – 2020. – Vol. 41. – № 9. – P.916-929.
90. Alekseenko, S. Comparative analysis of mucociliary clearance and mucosal morphology using high-speed videomicroscopy in children with acute and chronic rhinosinusitis / S. Alekseenko, S. Karpischenko, S. Barashkova // *Am. J. Rhinol. Allergy*. – 2021. – Vol. 357. – № 5. – P. 656-663.
91. Alterations in the nasopharyngeal bacterial flora after adenoidectomy in children: A systematic review / Aarts J. [et al.] // *Otolaryngol – Head Neck Surgery*. – 2010. – Vol. 142. – № 1. – P. 15-20.
92. Arambula, A. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils / A. Arambula, J. R. Brown, L. Neff // *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg*. – 2021. – P. 155-160.
93. Arnaoutakis, D. Correlation of mucociliary clearance and symptomatology before and after adenoidectomy in children / D. Arnaoutakis, W. Collins // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2011. – Vol. 75. – P. 1318-1321.
94. Association between adenoid bacteriology and clinical characteristics of adenoid-related diseases in children / K. Ungkanont, S. Jootakarn, A. Leelaporn [et al.] // *SAGE Open Med*. – 2021. – Vol. 9. – P. 20503121211006005.

95. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthmasyndrome / J. Lötvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127. – № 2. – P. 355-360. – DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
96. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part I: a case control study of prevalence of biofilms in adenoids, risk factors and middle ear biofilms / R. Kania [et al.] // *Acta Otolaryngologica*. – 2019. – Vol. 139. – № 4. – P. 345-350. – DOI: 10.1080/00016489.2019.1571282.
97. Belcher, R. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis / R. Belcher, F. Virgin // *Med. Sci. (Basel)*. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 35.
98. Bettadahalli, V. Post-adenoidectomy quality of life in children with refractory chronic rhinosinusitis / V. Bettadahalli, A. Chakravarti // *J Laryngol Otol*. – 2017. – Vol. 131. – P. 773-778.
99. Bhandari, N. The incidence of revision adenoideotomy: A comparison of four surgical techniques over a 10-year period / N. Bhandari, D. M. Don, J. A. Koempel // *Ear Nose Throat J*. – 2018. – Vol. 97. – № 6. – P. E5-E9.
100. Bowers, I. Adenoiditis / I. Bowers, C. Shermetaro // In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – URL.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536931/>.
101. Brietzke, S. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: A meta-analysis / S. Brietzke, M. Brigger // *Int J Ped Otorhinolar*. – 2008. – Vol. 72. – P. 1541-1545.
102. Butcher, M. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice / M. J. Butcher, J. Zhu // *Faculty Reviews*. – 2021. – P. 10-30. – DOI: 10.12703/r/10-30.
103. Byars, S. Association of Long-term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases with Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood / S. Byars, S. Stearns, J. Boomsma // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 2018. – Vol. 144. – P. 294-603.
104. Bykova, V. P. The epithelial structures of the upper respiratory tract mucosae are a link between innate and adaptive immunity / V. P. Bykova, A. A. Bakhtin // *Russian Rhinology*. – 2016. – Vol. 24. – № 1. – P. 43-49. – DOI: 10.17116/rosrino201624143-49.

105. Cai, Z. Expression of Interleukin-35 and Type 2 Cytokines in Children with Acute Allergic Asthma / Z. Cai, Y. He, J. Yang // *Iran J Immunol.* – 2021. – Vol. 18. – № 3. – P. 195-202.
106. Cardiopulmonary functions and adenotonsillectomy: surgical indications need revision / M. Mahajan [et al.] // *The Journal of Laryngology & Otology.* – 2016. Vol. 130. – P. 1120-1124.
107. CCL20/CCR6 Mediated Macrophage Activation and Polarization Can Promote Adenoid Epithelial Inflammation in Adenoid Hypertrophy / C. Ye, X. Guo, J. Wu, M. Wang, H. Ding, X. Ren // *Journal of Inflammation Research.* – 2022. – Vol. 15. – P. 6843-6855.
108. Chen, W. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3 / W. Chen, W. Jin, N. Hardegen // *J Exp Med.* – 2003. – Vol. 198. – № 12. – P. 1875-1886. – DOI: 10.1084/jem.20030152.
109. Children from the age of three show a developmental switch in T-cell differentiation / J. Knolle, M. Pierau, K. Hebel [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1640.
110. Chorney, S. Adenoidectomy without tonsillectomy for pediatric obstructive sleep apnea / S. R. Chorney, K. B. Zur // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2021. – Vol. 164. – № 5. – P. 1100-1107. – URL: <https://doi.org/10.1177/0194599820955172>.
111. cKværner, K. J. Adenoidectomy results in no benefit for children with recurrent upper respiratory tract infections / K. J. cKværner // *The Journal of Pediatrics.* – 2012. – Vol. 160. – Issue 3. – P. 526.
112. Coblator adenoidectomy in pediatric patients: a state-of-the-art review / C. Calvo-Henriquez, M. Rueda-Fernandez-Rueda, A. Garcia-Lliberos [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2023. – Vol. 280. – № 10. – P. 4339-4349.
113. Cold versus hot adenoidectomy: A prospective, randomized controlled trial / S. Na'ara, W. Sayegh, N. Nassar [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 135. – P. 110087.

114. Correlation Between Microbiological Profiles of Adenoid Tissue and Nasal Discharge in Children with Co-existent Chronic Adenoiditis and Chronic Rhinosinusitis / R. Singh, R. Shilpa, C. Mukhopadhyay [et al.] // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2020. – Vol. 72. – № 1. – P. 112-116. – DOI: 10.1007/s12070-019-01775-y.
115. Detecting epidemiological relevance of adenoid hypertrophy, rhinosinusitis, and allergic rhinitis through an Internet search / Y. Yang, X. Li, Q. Ma, Z. Fu, K. Su // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2022. – Vol. 279. – № 3. – P. 1349-1355.
116. Detection of herpesvirus type 8 (HHV8) in children's tonsils and adenoids by immunohistochemistry and in situ hybridization / C. A. Chagas, L. H. Endo, E. Sakano [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2006. – Vol. 70. – № 1. – P. 65-72.
117. Detection of the Epstein–Barr virus, Human Bocavirus and novel KI and KU polyomaviruses in adenotonsillar tissues / C. Günel, S. Kırdar, İ. K. Ömürlü, F. Ağdaş // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2015. – Vol. 79. – № 3. – P. 423-427.
118. Differential expression of Immunoglobulin A in the adenoids of children with and without exudative otitis media / B. Wang, X. Tang, J. Xu, H. Yao // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2012. – Vol. 76. – № 5. – P. 728-730. – DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.02.036.
119. Differential IL–17A response to *S. pneumoniae* in adenoid tissue of children with sleep disordered breathing and otitis media with effusion / C. C. Huang, P. W. Wu, T. J. Lee [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – Article 19839.
120. Dogru, M. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? / M. Dogru, M. F. Evcimik, O. F. Calim // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2017. – Vol. 274. – P. 209-213.
121. Down–regulation of anti–inflammatory TIPE2 may aggravate adenoidal hypertrophy in children / K. Gao, Y. Li, Z. Yue [et al.] // *FEBS Open Bio*. – 2020. – Vol. 10. – № 5. – P. 761-766.

122. Early stage impacts of adenoidectomy with/without tonsillectomy on immune functions of children aged less than three years / Y. Yan, Y. Song, Y. Liu [et al.] // *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. – 2019. – Vol. 32. – № 1. – P. 18-22.
123. Effect of Combination Montelukast and Nasal Mometasone on Childhood Adenoid Hypertrophy / M. Jafari, B. Pourroshani, K. Eftekhari [et al.] // *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2024. – Vol. 36. – № 2. – P. 391-397.
124. Effect of passive smoking on the ultrastructure of the nasal mucosa in children / S. Elwany, A. A. Ibrahim, Z. Mandour, I. Talaat // *The Laryngoscope*. – 2012. – Vol. 122. – № 5. – P. 965-969.
125. Effect of Sleep-disordered Breathing Severity on Cognitive Performance Measures in a Large Community Cohort of Young School-aged Children / S. J. Hunter, D. Gozal, D. L. Smith [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 194. – № 6. – P. 739-747.
126. Effects of tonsillectomy and adenoidectomy on the immune system / Y. Liu, T. Liu, X. Li, T. Li, X. Ma, D. Zhao, X. Zheng, X. Zhao // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10. – № 12. – P. e32116. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e32116.
127. Effect of topical mometasone furoate on adenoidal lymphoid tissue: a light microscopic study / M. Ahmed, A. S. Abou-Halawa, I. H. Ibrahim, R. F. Zittoon, E. F. Y. Makary // *J Laryngol Otol*. – 2019. – Vol. 133. – № 2. – P. 106-109.
128. Efficacy of montelukast for adenoid hypertrophy in paediatrics: A systematic review and meta-analysis / F. Alanazi, M. Alruwaili, S. Alanazy, M. Alenezi // *Clin Otolaryngol*. – 2024. – Vol. 49 – P. 417-428.
129. Enuresis and upper airway obstruction: BNP and ADH hormones behavior before and after airway surgery / A. Ribeiro, J. M. Netto Bastos, A. A. de Figueiredo [et al.] // *International Brazilian Journal of Urology*. – 2022. – Vol. 48. – № 6. – P. 937-943. – DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0313.
130. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: state of the art review / J. R. Lechien, L. M. Akst, A. L. Hamdan [et al.] // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 160. – P. 762-782. – URL: <https://doi.org/10.1177/0194599819827488>.

131. Evaluation of the intranasal steroid treatment outcomes in adenoid tissue hypertrophy with or without allergic rhinitis / E. Arslan, K. G. Tulaci, H. Canakci [et al.] // *Am J Otolaryngol.* – 2021. – Vol. 42. – № 4. – P. 102983.
132. Expression and clinical significance of IL-33 and its receptor ST2 in children with obstructive sleep apnea syndrome / Z. Zhang, L. Li, L. Zhao [et al.] // *Translational Pediatrics.* – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 108-113. – DOI: 10.21037/tp-21-606.
133. Factors affecting the outcome of adenoidectomy in children treated for chronic otitis media with effusion / S. Blioskas [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2018. – Vol. 45. – P. 952-958.
134. Frequency of gastroesophageal reflux disease in children with adenoid hypertrophy / M. Dziekiewicz, R. Cudejko, M. Banasiuk [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 138. – P. 110304.
135. Galić, M. Z. Adenoid size in children with otitis media with effusion / M. Z. Galić, M. Klančnik // *Acta Clin Croat.* – 2022. – Vol. 60. – № 3. – P. 532-539.
136. Gao, F. Upper airway cough syndrome in 103 children / F. Gao, Q. L. Gu, Z. D. Jiang // *Chin Med J (Engl).* – 2019. – Vol. 132. – № 6. – P. 653-658.
137. Gastroesophageal reflux with children requiring adenotonsillectomy / G. Tumgor, R. Midilli, B. Doganavsargil [et al.] // *Minerva Pediatrica.* – 2021. – Vol. 73. – № 3. – P. 256-262.
138. Guilleminault, C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome / C. Guilleminault, F. L. Eldridge, W. C. Dement // *Science.* – 1973. – Vol. 181. – № 4102. – P. 856-858.
139. Herpesvirus infections in adenoids in patients with chronic adenotonsillar disease / L. E. Ivaska, A. Silvoniemi, E. Mikola [et al.] // *Journal of Medical Virology.* – 2022. – Vol. 94. – № 9. – P. 4470-4477.
140. Hill, W. On Some Causes of Backwardness and Stupidity in Children: And the Relife of these Symptoms in Some Instances by Naso-Pharyngeal Scarifications / W. Hill // *British Medical Journal.* – 1889. – Vol. 2. – № 1500. – P. 711-712.
141. Horne, R. Is childhood obstructive sleep apnoea an independent risk factor of hypertension in adulthood? / R. Horne, M. Veeravigrom // *Thorax.* – 2020. – Vol. 75. – № 5. – P. 364. – URL: <https://mkb-10.com>.

142. How OSA Evolves From Childhood to Young Adulthood: Natural History From a 10-Year Follow-up Study / K. C. Chan, C. T. Au, L. L. Hui [et al.] // *Chest*. – 2019. – Vol. 156. – № 1. – P. 120-130.
143. Human adenovirus replication and persistence in hypertrophic adenoids and palatine tonsils in children / J. Proenca-Modena [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2019. – Vol. 91. – № 7. – P. 1250-1262. – DOI: 10.1002/jmv.25441.
144. Human beta defensin-1 is involved in the susceptibility to adeno-tonsillar hypertrophy / L. Zupin, F. Celsi, M. Bresciani [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2018. – Vol. 107. – P. 135-139. – DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.01.041.
145. Identification and immunolocalization of the innate immune receptor CD14 in hypertrophic adenoids and tonsils / A. Ben-Yaakov, B. Maly, R. Abu-Ita, J. Elidan, M. Gross // *Immunol Invest*. – 2011. – Vol. 40. – № 2. – P. 150-159.
146. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis / G. Zuliani, M. Carron, J. Gurrola [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2006. – Vol. 70. – № 9. – P. 1613-1617. – DOI: 10.1016/j.ijporl.2006.05.002.
147. IL-32 exacerbates adenoid hypertrophy via activating NLRP3-mediated cell pyroptosis, which promotes inflammation / J. Zhang, X. Sun, L. Zhong, B. Shen // *Molecular Medicine Reports*. – 2021. – Vol. 23. – № 3. – P. 226. – DOI: 10.3892/mmr.2021.11865.
148. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo / V. Carriere, L. Roussel, N. Ortega [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* – 2007. – Vol. 104. – № 1. – P. 282-287.
149. IL-35 is critical in suppressing superantigenic *Staphylococcus aureus*-driven inflammatory Th17 responses in human nasopharynx-associated lymphoid tissue / R. Xu, R. K. Shears, R. Sharma [et al.] // *Mucosal Immunology*. – 2020. – Vol. 13. – P. 460-470. – DOI: 10.1038/s41385-019-0246-1.
150. Impact of adenotonsillectomy on the evolution of inflammatory markers / M. E. Marcano-Acuna, M. Carrasco-Llatas, M. Tortajada-Girbes [et al.] // *Clinical Otolaryngology*. – 2019. – Vol. 44. – № 6. – P. 983-988.

151. Impact of adenotonsillectomy on nocturnal enuresis in children with sleep-disordered breathing: A prospective study / Park S. [et al.] // *Laryngoscope*. – 2016. – Vol. 126. – P. 1241-1245. – DOI: 10.1002/lary.25934.
152. Impact of passive smoke and/or atopy on adenoid immunoglobulin production in children / S. C. Tagliacarne, C. Valsecchi, A. M. Castellazzi [et al.] // *Immunology Letters*. – 2015. – Vol. 165. – № 2. – P. 70-77. – DOI: 10.1016/j.imlet.2015.04.000.
153. Inflammatory endotypes of adenoidal hypertrophy based on a cluster analysis of biomarkers / H.-L. Hua, Y.-Q. Deng, H. Huang [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2024. – Vol. 127. – Article 111318. – DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111318 2024.
154. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplas, T. Van Zele [et al.]// *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 137. – № 5. – P. 1449-1456.e4. – DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
155. Karakas, H. The role of upper airway obstruction and snoring in the etiology of monosymptomatic nocturnal enuresis in children / H. Karakas, M. Mazlumoglu, E. Simsek // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2017. – Vol. 274. – P. 2959-2963. – DOI: 10.1007/s00405-017-4558-z.
156. Kim, M. Adenoidectomy May Not Be Effective to Reduce the Number of Hospital Visits for Sinusitis / M. Kim, S. Kim, H. Choi // *Journal of Korean Medical Science*. – 2018. – Vol. 33. – P. 78. – DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e78.
157. Koca, C. The effect of adenoid hypertrophy on maxillofacial development: an objective photographic analysis / C. F. Koca, T. Erdem, T. Bayındır // *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 45. – № 1. – P. 48.
158. Kong, L. Successful Antiviral Treatment for Chronic Adenoiditis Caused by Herpes Virus in a Pediatric Patient: A Case Report / L. Kong, F. Jean-Louis, D. L. Lamont // *American Journal of Case Reports*. – 2024. – Vol. 25. – P. e942418.
159. Kværner, K. Adenoidectomy results in no benefit for children with recurrent upper respiratory tract infections / K. Kværner // *The Journal of Pediatrics*. – 2012. – Vol. 160 – № 3. – P. 526. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.01.003.

160. Laryngeal signs and pH– multichannel intraluminal impedance in infants and children: the missing ring: LPR and MII–pH in children / C. Mantegazza, S. Mallardo, M. Rossano [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2020. – P. 1-6.
161. Lim, H. W. Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP3+ regulatory T cells / H. W. Lim, J. Lee, P. Hillsamer // *Journal of Immunology.* – 2008. – Vol. 180. – № 1. – P. 122-129. – DOI: 10.4049/jimmunol.180.1.122.
162. Liu, W. Clinical observation of mometasone furoate nasal spray combined with montelukast sodium in the treatment of adenoid hypertrophy in children / W. Liu, R. J. Chen // *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences.* – 2017. – Vol. 31. – № 5. – P. 366-368. – DOI: 10.13201/j.ISSN.1001-1781.2017.05.009.
163. Long–term effects of adenotonsillectomy on serum–specific immunoglobulin / L. Song, J. Guo, W. Liao [et al.] // *Pediatric Research.* – 2017. – Vol. 82. – № 5. – P. 801-805.
164. Long–term Impact of Adenotonsillectomy on the Quality of Life of Children with Sleep–disordered breathing / J. Caixeta [et al.] // *International Archives of Otorhinolaryngology.* – 2021. – Vol. 25. – P. e123–e128. – DOI: 10.1055/s–0040–1709195.
165. Miller, B. J. Adenoidectomy / B. J. Miller, G. Gupta // *StatPearls.* – 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535352/> (date of request: 10.10.2024).
166. Min, H. J. IL–17C expression and its correlation with pediatric adenoids: a preliminary study / H. J. Min, K. S. Kim // *International Journal of Medical Sciences.* – 2020. – Vol. 17. – № 17. – P. 2603-2610.
167. Mometasone furoate intranasal spray is effective in reducing symptoms and adenoid size in children and adolescents with adenoid hypertrophy / M. H. Ghafar, H. Mohamed, N. Mohammad [et al.] // *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* – 2020. – Vol. 71. – № 3. – P. 147-153. – DOI: 10.1016/j.otorri.2019.04.004.
168. Mucosal immune response in nasal–associated lymphoid tissue upon intranasal administration by adjuvants / H. Takaki, S. Ichimiya, M. Matsumoto [et al.] // *Journal of Innate Immunity.* – 2018. – Vol. 10. – № 5-6. – P. 515-521.

169. Musiatowicz, M. The TIMP-1 expression in germinal centers of hypertrophied adenoids in children / M. Musiatowicz, M. Koda, S. Sulkowski // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2013. – Vol. 77. – № 3. – P. 384-388. – DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.11.032.
170. Neff, L. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? / L. Neff, E. A. Adil // *Laryngoscope*. – 2015. – Vol. 125. – P. 1282-1283.
171. Novel Classification System of Adenoids Based on Appearance and Its Relationship with Drug Therapy / H. H. Chang, X. Y. Zhang, L. An [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2023. – Vol. 184. – № 7. – P. 634-642.
172. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / Y. Yeghiazarians, H. Jneid, J. R. Tietjens [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144. – № 3. – P. e56-e67. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000988.
173. Oliveras-Verges, A. Maximum likelihood factor analysis in malaria cytokines analysis and modelling / A. Oliveras-Verges // *IEEE International Workshop on Genomic Signal Processing and Statistics, Minneapolis, MN, USA*. – 2009. – P. 1-4. – DOI: 10.1109/GENSIPS.2009.5174336.
174. OSA type-III and neurocognitive function / B. Fauroux, M. Cozzo, J. MacLean, D. A. Fitzgerald // *Paediatr Respir Rev*. – 2024. – Vol. 53. – P. 39-43. – DOI: 10.1016/j.prrv.2024.06.004.
175. Paramaesvarana, S. Incidence and potential risk factors for adenoid regrowth and revision adenoidectomy: A meta-analysis / S. Paramaesvaran, S. Ahmadzada, G. Eslick // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2020. – Vol.137. – P.110885. – DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110220.
176. Passive exposure to smoke results in defective interferon-gamma production by adenoids in children with recurrent respiratory infections / G. L. Marseglia, M. A. Avanzini, S. Caimmi [et al.] // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2009. – Vol. 29. – № 8. – P. 427-432. – DOI: 10.1089/jir.2008.0108.

177. Patterns of adenoid and tonsil growth in Japanese children and adolescents: a longitudinal study. / T. Ishida, A. Manabe, S. S. Yang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 17088.
178. Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy / R. Tauman [et al.] // *J Pediatr*. – 2006. – Vol. 149. – № 6. – P. 803-808. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.08.067.
179. Poddębniak, J. Impact of adenoid hypertrophy on the open bite in children / J. Poddębniak, B. Zielnik-Jurkiewicz // *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 73. – № 4. – P. 8-13.
180. Predictive fiberoptic endoscopic findings of upper airway in children with allergic rhinitis / B. Karabulut, S. Sahin-Onder, B. Erkmen, A. Çetemen, O. Gergin // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2019. – Vol. 124. – P. 143-146. – DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.06.004.
181. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis / T. Karlıdağ, Y. Bulut, E. Keleş [et al.] // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* – 2012. – Vol. 22. – № 1. – P. 32-37.
182. Prevalence and risk factors of otitis media with effusion in children with obstructive sleep apnea / C. B. Liu, Y. H. Shi, X. Y. Li, Z. T. Fan // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2023. – Vol. 27. – № 12. – P. 5445-5452. – DOI: 10.26355/eurrev_202306_32780.
183. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis / L. Pereira, J. Monyror, F. T. Almeida [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2018. – Vol. 38. – P. 101-112. – DOI: 10.1016/j.smr.2017.06.001.
184. Prevalence of Panton–Valentine leucocidin and phenotypic and genotypic characterization of biofilm formation among *Staphylococcus aureus* strains isolated from children with adenoid hypertrophy / M. Emaneini, S. S. Khoramrooz, S. Shahsavan [et al.] // *Microb Pathog.* – 2015. – Vol. 89. – P. 150-153.
185. Purnell, P. R. Can Symptoms Differentiate Between Chronic Adenoiditis and Chronic Rhinosinusitis in Pediatric Patients / P. R. Purnell, J. H. Ramadan, H. H.

Ramadan // *Ear, Nose & Throat Journal*. – 2019. – Vol. 98. – № 5. – P. 279-282. – DOI: 10.1177/0145561319840133.

186. Quality of life after adenotonsillectomy for children with sleep-disordered breathing: a linear mixed model analysis / C. H. Lee, K. T. Kang, W. C. Weng [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2014. – Vol. 78. – № 8. – P. 1374-1380. – DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.05.038.

187. Ras, A. E. Montelukast combined with intranasal mometasone furoate versus intranasal mometasone furoate; a comparative study in treatment of adenoid hypertrophy / A. E. Ras, M. H. Hamed, A. A. Abdelalim // *American Journal of Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 41. – № 6. – P. 102723. – DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102723.

188. Relationship between enuresis and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children / C. Sun, Y. Xu, C. Luo, Q. Li // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48. – № 12. – P. 300060520977407.

189. Riddell, N. E. Immune responses: primary and secondary / N. E. Riddell // *Wiley Online Library*. – 2020. – P. 316-326. – DOI: 10.1002/9780470015902.a0029196.

190. Risk factors and antibiotic sensitivity of aerobic bacteria in Chinese children with adenoid hypertrophy / L. Zuo, L. He, A. Huang [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 553. – DOI: 10.1186/s12887-022-03613-7.

191. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art / G. Gulotta [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16. – № 18. – P. 3235.

192. Role of Biofilms in Children with Chronic Adenoiditis and Middle Ear Disease / S. Torretta, L. Drago, P. Marchisio, T. Ibba, L. Pignataro // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – № 5. – P. 671. – DOI: 10.3390/jcm8050671.

193. Roushdy, M. M. Mometasone Furoate Use for Recurrent Adenoid Hypertrophy: Randomized Controlled Clinical Trial / M. M. Roushdy, A. A. A. Jalil, A. M. Saeed // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2023. – Vol. 75. – № 3. – P. 1639-1646. – DOI: 10.1007/s12070-023-03539-1.

194. Saadeh, C. M. The Effect of Tonsillectomy and Adenoidectomy on Isolated Sleep Associated Hypoventilation in Children / C. M. Saadeh, S. O. Ulualp // *The Laryngoscope*. – 2020. – P. 1-3.
195. Saadeh, C. The Effect of Tonsillectomy and Adenoidectomy on Isolated Sleep Associated Hypoventilation in Children / C. Saadeh, S. Ulualp // *Laryngoscope*. – 2021. – Vol. 131. – P. 1380-1382. – DOI: 10.1002/lary.29079.
196. Significance of Nasopharyngeal Cavity Area in Individuals with Adenoid Hypertrophy Assessed by Cone Beam Computed Tomography / Y. Wang, C. She, X. Wu [et al.] // *Ear, Nose & Throat Journal*. – 2023. – P. 1455613231212837. – DOI: 10.1177/01455613231212837.
197. Shilenkova, V. V. EPOS–2020. What's new? / V. V. Shilenkova, K. A. Shilenkov // *Russian Rhinology*. – 2020. – Vol. 28. – № 2. – P. 94-100. – DOI: 10.17116/rosrino20202802194.
198. Short- and long-term impacts of adenoidectomy with/without tonsillectomy on immune function of young children <3 years of age: a cohort study / Y. Yan, Y. Song, Y. Liu [et al.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – № 19. – P. e15530.
199. Terskova, N. V. Chronic adenoiditis / N. V. Terskova // *Siberian Medical Review*. – 2015. – Vol. 4 – P. 85-92.
200. Tissue Cytokine Adenoid Expression in Hypertrophic Adenoid Gland in Children with Allergic Rhinitis / F. Zhu, K. Sun, L. Yu [et al.] // *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. – 2021. – Vol. 31. – № 8. – P. 903-909. – DOI: 10.29271/jcpsp.2021.08.903.
201. The Correlation Between Otitis Media With Effusion and Adenoid Hypertrophy Among Pediatric Patients: A Systematic Review / G. D. Mashat [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. e30985.
202. The effect of passive smoking on bacterial colonisation of the upper airways and selected laboratory parameters in children / G. Bugova, M. Janickova, B. Uhliarova, [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol Ital*. – 2018. – Vol. 38. – № 5. – P. 431-438.

203. The impact of mouth breathing on dentofacial development: A concise review / L. Lin, T. Zhao, D. Qin, F. Hua, H. He // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 929165.
204. The relationship between adenoid and tonsil hypertrophy and asthma in children and analysis of changes in asthma after adenotonsillectomy / X. Mi [et al.] // *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. – 2021. – Vol. 35. – P. 760-764. – DOI: 10.13201/j.ISSN.2096–7993.2021.08.019.
205. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis / X. Niu, Z.-H. Wu, X.-Y. Xiao, X. Chen // *Medicine*. – 2018 – Vol. 97. – № 41. – P. e12540. – DOI: 10.1097/MD.00000000000012540.
206. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis / K. S. Shin, S. H. Cho, K. R. Kim [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 72. – P. 1643-1650.
207. The role of *Fusobacterium necrophorum* in pharyngotonsillitis – A review / K. Holm, S. Bank, H. Nielsen [et al.] // *Anaerobe*. – 2016. – Vol. 42. – P. 89-97.
208. Tuhanioğlu, B. Evaluation of the effects of montelukast, mometasone furoate, and combined therapy on adenoid size: a randomized, prospective, clinical trial with objective data / B. Tuhanioğlu, S. O. Erkan // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 47. – № 6. – P. 1736-1743.
209. Vanneste, P. Otitis media with effusion in children: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review / P. Vanneste, C. Page // *Journal of Otolaryngology*. – 2019. – Vol. 14. – № 2. – P. 33-39. – DOI: 10.1016/j.joto.2019.01.005.
210. Wang, H. Chronic adenoiditis / H. Wang // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48. – № 11. – P. 300060520971458. – DOI: 10.1177/0300060520971458.
211. Wet Cough and Nasal Symptoms in Children: Can We Do Better? / F. M. de Benedictis, I. Carloni, P. Comberiati [et al.] // *Front Pediatr*. – 2019. – Vol. 7. – P. 459.