

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Сорокина Марина Сергеевна

**Влияние иммуноморфологических изменений небных миндалин при
тонзиллярной патологии на развитие острого аппендицита**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Машкова Тамара Александровна

Воронеж – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Общие сведения о тонзиллите	11
1.2. Тонзиллит у детей	13
1.3. Иммунобиологические особенности детского возраста	15
1.4. Иммунологические факторы гипертрофии небных миндалин и развития хронического тонзиллита	18
1.5. Лабораторные методы диагностики хронического тонзиллита.....	21
1.6. Морфологические изменения небных миндалин при различных формах тонзиллярной патологии.....	24
1.7. Аппендицит как осложнение тонзиллита	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Общая характеристика больных	37
2.2. Клинико-лабораторные, инструментальные методы исследования	41
2.3. Гистологическое исследование тканей червеобразного отростка	46
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	49
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ, РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА.....	51
3.1. Общая характеристика пациентов с острым аппендицитом, страдающих хроническим тонзиллитом	51
3.2. Особенности инструментальных методов исследования пациентов первой группы	55
3.3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов первой группы	59
3.4. Морфологические особенности червеобразных отростков пациентов первой группы	61

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ, НЕ СОПРЯЖЕННЫМ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛИМФОЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА.....	74
4.1. Общая характеристика участников второй группы.....	74
4.2. Результаты инструментальных методов исследования пациентов второй группы	76
4.3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов второй группы	77
4.4. Морфологические особенности червеобразных отростков пациентов второй группы	79
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АППЕНДИКСОВ ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	88
5.1. Клинико-лабораторные особенности острого катарального аппендицита у пациентов исследуемых групп.....	88
5.2. Сравнительная характеристика морфологических особенностей острого катарального аппендицита у взятых для исследования больных	95
5.3. Сравнение морфологических изменений лимфоидных структур червеобразных отростков пациентов первой группы и небных миндалин при хроническом тонзиллите	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Широкая распространенность тонзиллита, многообразие форм, осложнений, а также заболеваний, ассоциированных с воспалением небных миндалин обуславливают особую актуальность данной патологии, а проблемы диагностики и лечения являются одними из наиболее обсуждаемых в медицине на протяжении многих лет.

Тонзиллит, являясь инфекционно-аллергическим заболеванием, оказывает влияние на уровень сенсибилизации организма и развитие хронической интоксикации, чему способствуют как разнообразная микрофлора миндалин, так и продукты распада тканевых белков [38]. Аллергический компонент патологического процесса, в свою очередь, провоцирует возникновение таких метатонзиллярных заболеваний, как ревматизм, инфекционно-аллергический миокардит, неспецифический инфекционный полиартрит, гломерулонефрит и других заболеваний, имеющих инфекционно-аллергическую природу [49].

Морфологическое сходство небных миндалин и лимфатической ткани червеобразного отростка позволяет в ряде случаев рассматривать аппендицит как одно из осложнений тонзиллита [50]. На сегодняшний день все чаще акцентируется внимание на роли червеобразного отростка как одного из ведущих компонентов местной иммунной системы желудочно-кишечного тракта, а острый аппендицит считают гиперергической реакцией иммунокомпетентного органа на локальную антигенную стимуляцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Иными словами, червеобразный отросток является «шоковым» органом при заболеваниях аллергической природы [17, 25]. В качестве первичных изменений рассматривается нарушение физиологической функции червеобразного отростка как результат местного проявления реакций гиперчувствительности. Вследствие нарушения иммунного гомеостаза возникает состояние, в результате которого действие любого вирусного или бактериального антигена активирует иммунный

ответ, приводящий к миграции клеток из сосудистого русла в слизистую оболочку аппендикса и формированию, таким образом, очага иммунного воспаления [34].

Небные миндалины, участвуя в большом количестве системных и местных иммунных реакций, определяют разнообразие иммунологических изменений, в том числе повышающих реактивность организма [36]. Учитывая возрастные особенности развития и функционирования иммунной системы, можно предположить более высокую вероятность развития абдоминальных осложнений тонзиллита именно среди детей и подростков.

Актуальность детального изучения иммунопатологических процессов при хроническом тонзиллите определяется в том числе, особенностями формирования иммунной системы у детей, распространенностью как атопического, так и лимфатического диатезов, которые также определяют характер иммунного ответа и реактивность организма [74].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза хронического тонзиллита и острого аппендицита, вопрос о влиянии тонзиллярной патологии на состояние червеобразного отростка продолжает оставаться дискуссионным.

В зарубежных статьях приводятся противоречивые данные о риске развития острого аппендицита после тонзиллэктомии. Так, согласно исследованию Andreu-Ballester и соавторов (2005 г.), частота аппендэктомии после удаления небных миндалин возрастает в 3,25 раза [96]. По результатам Kim SY и соавторов (2019 г.), риск развития аппендицита после перенесенной тонзиллэктомии выше только у лиц женского пола [137]. Согласно данным Jeong J и соавторов (2021 г.), достоверно значимой связи между тонзиллэктомией и острым аппендицитом не выявлено [133]. Тем не менее все авторы сходятся во мнении о необходимости дальнейшего изучения влияния иммунологических изменений, обусловленных тонзиллярной патологией на воспаление червеобразного отростка.

По данным В.В. Дворянчикова и соавторов (2015 г.), имеется сходство гистоморфометрических изменений в небных миндалинах при декомпенсированной форме хронического тонзиллита и изменений в червеобразном отростке при остром аппендиците. Подтверждено наличие изменений функциональной активности небных миндалин у больных острым аппендицитом [15].

Учитывая возрастные особенности развития и функционирования иммунной системы, можно предположить более высокую вероятность развития абдоминальных осложнений тонзиллита именно среди детей и подростков. Однако на настоящий момент отсутствуют клинические исследования влияния тонзиллярной патологии на развитие острого аппендицита в указанной возрастной группе.

Вышеизложенное диктует необходимость более детального изучения взаимосвязи тонзиллярной патологии и острого аппендицита у детей, базирующегося на иммунологических и морфологических данных. Несомненным является тот факт, что при остром аппендиците, обусловленном тонзиллярной патологией, аппендэктомия решает проблему только местного характера.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – повысить эффективность диагностики системных лимфоэпителиальных осложнений хронического тонзиллита путем уточнения механизмов развития воспалительных изменений червеобразного отростка у пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом.

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

1. Уточнить морфологические особенности червеобразных отростков у пациентов с хроническим тонзиллитом.
2. Оценить влияние хронической патологии небных миндалин на состояние иммунного статуса пациентов с острым аппендицитом.

3. Провести параллельный анализ показателей гуморального звена иммунитета и морфологического состояния тканей червеобразного отростка при его остром воспалении в зависимости от наличия или отсутствия тонзиллярной патологии.

4. Определить дифференциально-диагностические критерии аппендицита, сопряженного с хроническим тонзиллитом.

Научная новизна исследования

Впервые доказана связь изменений небных миндалин при хроническом тонзиллите с лимфоидными структурами червеобразного отростка у детей и подростков.

Впервые, на основании морфологических и лабораторных данных, полученных в ходе исследования, обоснованы иммунные механизмы патогенеза аппендицита, сопряженного с хроническим тонзиллитом.

Результаты исследования позволили, на основании особенностей морфологических и цитологических изменений червеобразных отростков, разработать диагностические критерии острого аппендицита, обусловленного тонзиллярной патологией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дифференциально-диагностические критерии, выявленные на основании полученных в ходе исследования данных, позволяют уточнить сведения о патогенезе острого аппендицита, сопряженного с тонзиллярной патологией. Указанные критерии позволяют улучшить качество диагностики форм хронического тонзиллита.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ЛОР-врачей, педиатров БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр им. З.И. Круглой», БУЗ Орловской области «Плещеевская ЦРБ», ТОГ БУЗ «ГКБ г. Котловска».

Полученные в результате выполнения работы данные используются и включены в учебно-педагогический процесс на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного проспективного исследования с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, патоморфологических и статистических методов исследования.

При проведении диссертационного исследования использованы наблюдение, анализ и сравнение данных с последующей статистической обработкой полученного материала. На основании накопленного массива создана электронная база данных. Статистическая обработка результатов проведена с применением стандартного программного обеспечения персонального компьютера.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах диссертационного исследования: провел анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулировал цель и соответствующие ей задачи, исходя из актуальности и степени разработанности проблемы. На основании цели и задач автором был сформирован дизайн исследования, а также подобрана методология проведения работы.

Автором проведен отбор больных, клинический осмотр, сбор анамнеза, анкетирование, составление электронной базы данных, статистическая обработка и анализ материала, интерпретация полученных результатов обследования, написание публикаций и диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлена взаимосвязь между морфологическими изменениями червеобразных отростков, при остром катаральном аппендиците, и хроническим тонзиллитом у детей и подростков.
2. Наличие реактивных изменений червеобразных отростков, пациентов с хроническим тонзиллитом, позволяют отнести их к токсико-аллергической форме (ТАФ II), согласно классификации хронического тонзиллита по Преображенскому-Пальчуну.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, представленные в данной диссертационной работе, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.3. Оториноларингология и области исследования: п.2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний».

Степень достоверности и апробация результатов

Работа выполнена на достаточном клиническом материале, в объеме 98 человек. Достоверность проведенного исследования подтверждают данные клинико-лабораторных, инструментальных исследований, выполненных на современном оборудовании. Представлен иллюстративный материал с данными электронной микроскопии, эндоскопии ЛОР – органов и ЖКТ. Использовались современные методы статистического анализа.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях «Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии» (Воронеж, 2020 г., 2021 г.); XX съезде оториноларингологов России (Москва, 2021 г.); научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры оториноларингологии МГМСУ им.А.И.Евдокимова Минздрава России (Москва, 2023 г.); V всероссийском

конгрессе Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, (Сочи, 2023 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). (г. Москва, 08.04.2024 (пр. №12)).

Публикации по теме диссертации

По теме научно-квалификационной работы (диссертации) опубликовано 6 печатных работ, в том числе:

- 3 научные статьи, отражающие основные результаты диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень ВАК при Министерстве образования и науки РФ;
- 1 обзорная статья;
- 2 иные публикации по теме диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», результаты собственных исследований, отраженных в трех главах, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 42 рисунками. Список литературы включает 206 источников, из них 90 отечественных и 116 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о тонзиллите

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по острому тонзиллиту и фарингиту за 2021 год, острый тонзиллофарингит относится к наиболее распространенным состояниям в амбулаторной практике у детей и взрослых [48]. Однако точные статистические данные о его распространенности отсутствуют, так как с одной стороны, большинство пациентов не обращается за медицинской помощью с данным заболеванием, с другой стороны, оно расценивается как проявление острой респираторной инфекции [60].

В различных регионах РФ заболеваемость острым тонзиллитом составляет 3–7% от общего числа регистрируемых заболеваний и 17 – 42% от числа всех инфекционных форм. Из них пациенты в возрасте до 30 лет составляют 75% [73].

При общей заболеваемости населения тонзиллитами, достигающей 35%, на долю хронического тонзиллита в структуре распространенности заболеваний глотки приходится, по разным данным, от 5 – 6% до 37 % у взрослых, и от 15% до 63% у детей [14, 29, 53, 83, 87].

Ряд авторов обращает внимание на различную частоту заболеваемости хроническим тонзиллитом лицами мужского и женского пола. Так, обращаемость по поводу хронического тонзиллита в 2 в два раза выше у женщин, чем у мужчин [30].

Многочисленные данные бактериологических исследований, проведенных пациентам с хроническим тонзиллитом, демонстрируют наличие в криптах миндалин микробных ассоциаций стрептококка (наиболее значимый из которых β -гемолитический стрептококк группы А – *S.pyogenes*), стафилококка (*S.aureus*), неферментирующих бактерий, грибов рода *Candida*. Имеются данные о роли возбудителей вирусной этиологии (аденовирус, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус), а также микоплазменной и хламидийной инфекций [9, 16, 51, 79].

Согласно действующим клиническим рекомендациям МЗ РФ по хроническому тонзиллиту, в развитии клинической картины заболевания принимают участие несколько факторов, связанных с пиогенным стрептококком: 1) токсический фактор, обуславливающий патологическое воздействие стрептолизина на сердечно-сосудистую, нервную и эндокринную систему, что проявляется общей интоксикацией, лихорадкой и др.; 2) септический фактор, который связан с воздействием ферментов патогенности бета-гемолитического стрептококка, в результате чего возникает локальная воспалительная реакция в структуре небных миндалин и, далее, инвазия микроорганизмов вглубь тканей с возможностью дальнейшей генерализации процесса, чаще гематогенным путем, вплоть до развития тонзиллогенного сепсиса, выраженной реакцией лимфатических узлов и др.; 3) аллергический фактор (комплекс поверхностных субстанций пиогенного стрептококка), который вызывает сенсибилизацию макроорганизма к бета-гемолитическому стрептококку и антигенам разрушенных тканей организма, приводящую затем к развитию гломерулонефрита, миокардита и др. [61, 82].

Отмечено, что в патогенезе хронического тонзиллита имеют значение взаимно связанные процессы формирования хронического воспалительного очага в области небных миндалин и реакций организма в виде тонзиллогенных нарушений в отдаленных органах и системах, изменения функционирования макроорганизма в целом [82].

М.С. Плужников с соавторами (2002 г.) так же подчеркивает тот факт, что развитие хронического тонзиллита и его осложнений является сложным разносторонним процессом, в котором важная роль принадлежит длительному взаимодействию инфекционного агента и макроорганизма при измененной местной и общей реактивности, в результате которого орган иммунной защиты превращается в хронический очаг инфекции [55].

В тоже время существует мнение о том, что иммунодефицитное состояние организма является первичным звеном в формировании хронического тонзиллита [41, 84]. Имеются данные о наличии генной предрасположенности к хроническому

тонзиллиту. Так, фенотипирование по HLA-антигенам позволило выявить генетически предрасположенных индивидов, а также прогнозировать течение хронического тонзиллита [14, 76]. Согласно результатам исследования Асророва А.А и соавторов (2016 г.), наиболее предрасположенными к хроническому тонзиллиту оказались дети, у которых установлены антигены HLA: A25, A28, B7, B8, B13 и гаплотипы A3B7, A10B5, A19B14, A28B16. «Протективным» оказался антиген HLA-A9. Отмечена редкая встречаемость фенотипа Hр2-1 (особенно при ТАФ I ст.) и увеличение фенотипа СrAB (особенно при ТАФ II ст.) [1].

Являясь инфекционно-аллергическим заболеванием, тонзиллит оказывает влияние на общий уровень сенсibilизации организма и развитие хронической интоксикации, чему способствуют как разнообразная микрофлора миндалин, так и продукты распада белков [38]. Аллергический компонент, в свою очередь, провоцирует возникновение таких метатонзиллярных заболеваний, как ревматизм, инфекционно-аллергический миокардит, неспецифический инфекционный полиартрит, гломерулонефрит и другие заболевания, имеющих инфекционно-аллергическую природу [49]. Стоит также отметить, что по данным ВОЗ более ста различных соматических заболеваний, связаны с хроническим тонзиллитом [5], в том числе эндокринное бесплодие у женщин [67].

1.2. Тонзиллит у детей

По данным некоторых авторов, заболеваемость острым тонзиллитом составляет 82 на 1000 детей всех возрастов с максимумом в возрасте от 1 до 3 лет (341 на 1000 детей этого возраста – 2/3 всех случаев острого тонзиллита). У детей 7 – 18 лет заболеваемость острым тонзиллитом составляет всего 32 на 1000 [21].

Имеются данные о вариативности этиологического фактора острого тонзиллита в различных возрастных группах. Отмечено, что у детей до 3 лет чаще всего встречается острая респираторная вирусная инфекция, при этом вероятность БГСА-тонзиллита в возрасте до 2 лет минимальная (3%). Наибольшая

распространенность острого стрептококкового тонзиллофарингита имеет место в детском (>3 лет) и пиком в подростковом возрасте [24, 77, 101, 114, 191].

Тонзиллит встречается среди пациентов всех возрастных категорий, редко возникает у детей грудного и раннего возраста, что, вероятно, связано с недоразвитием лимфоидной ткани глоточного кольца и приобретенным от матери антитоксическим и антимикробным стрептококковым иммунитетом. Однако, если ангина возникла в этом возрасте, заболевание имеет более тяжелый характер, с выраженными интоксикационными проявлениями и высоким риском развития осложнений [49].

Хорошо изучены и описаны во многих научных статьях и руководствах особенности клинической картины тонзиллита у детей разных возрастных групп. Так, согласно опубликованным данным, повышение температуры тела и затрудненное носовое дыхание чаще беспокоило пациентов с воспалением небных миндалин в возрасте до 3 лет, жалобы на боль в горле активно предъявляли дети старше 3 лет. Шейный лимфаденит чаще отмечался у пациентов с тонзиллитом в возрасте с 3 до 12 лет, а налеты на миндалинах – в младшем школьном возрасте [59]. Нередко реакция со стороны регионарных лимфоузлов, у детей страдающих тонзиллитом, сохраняется с последующим развитием хронического лимфаденита [51]. Установлено, что эта особенность связана с возрастными этапами формирования иммунной системы. Дети в большей степени, чем взрослые, предрасположены к проявлениям лимфатического диатеза, а значит и возникновению иммунопатологических реакций.

Многочисленные исследования показали, что у детей и подростков частота заболеваемости хроническим тонзиллитом увеличивается с возрастом. Так, распространенность хронического тонзиллита у детей с 2 до 3 лет соответствует 1 – 2%, в дошкольном периоде – 5%, в школьном периоде – 7,9 – 14,5%, в 18 – 20 лет – достигает 25 – 30% [3]. Ряд авторов, связывает пик распространенности хронического тонзиллита в подростковом периоде с пятым критическим периодом развития иммунной системы, на который приходится бурная гормональная перестройка [3, 47, 116, 163].

Как отечественные, так и зарубежные работы подтверждают гендерные различия в частоте встречаемости хронического тонзиллита у детей. Как и среди взрослого населения, в подростковом периоде, распространенность хронического тонзиллита выше у лиц женского пола, что, авторы публикаций, связывают с влиянием женских половых гормонов, бурной гормональной перестройкой в пубертатный период [3, 44, 116, 163, 141, 200].

Небные миндалины, являясь органами иммунной системы, участвуют в формировании как клеточного, так и гуморального иммунитета, влияя на иммунологическую реактивность организма в целом.

1.3. Иммунобиологические особенности детского возраста

Иммунная система человека формируется до завершения периода полового развития. В течение ее развития, происходят «критические» этапы, которые проявляются недостаточностью различных звеньев иммунитета, и определяют характер и выраженность иммунного ответа. С позиции изучения тонзиллярной патологии, интерес к этапам формирования иммунитета обусловлен его тесной связью с проявлениями иммунодиатезов.

Известно, что лимфатический диатез, наиболее часто встречается у детей 4–6 лет. Характерными его чертами являются увеличение небных и глоточной миндалин, парциальный неклассифицируемый иммунодефицит, подверженность рецидивирующим и хроническим воспалительным заболеваниям [62].

Согласно лабораторным показателям иммунограмм, у детей с лимфатическим диатезом определяется снижение уровня Т- и В –лимфоцитов, увеличение количества лимфоцитов, несущих Fc-рецепторы иммуноглобулинов на клеточных мембранах, повышенная концентрация циркулирующих иммунных комплексов, нарушение соотношения Т-хелперов и Т-лимфоцитов, признаки активации Т-хелперов. Указанные изменения обуславливают склонность к гиперергическому типу воспаления и аллергическим реакциям. Одним из

проявлений диатеза является так же снижение местного иммунитета слизистых оболочек, вследствие снижения секреторного Ig A [22].

Изменение реактивности у пациентов с лимфатическим диатезом, приводят к развитию иммунопатологических реакций и, как результат, снижению адаптационных возможностей к неблагоприятным воздействиям, в том числе вирусной и бактериальной антигенной стимуляции [12].

Другим, наиболее распространенным диатезом среди детей является атопический или аллергический. Частота его встречаемости составляет по различным данным от 10–20% до 30% детской популяции. Наибольшая вероятность возникновения его проявлений отмечается в возрасте до 2 лет, а также с 4 до 6 лет, что связано с «критическими» этапами формирования иммунной системы. Для аллергического диатеза характерны гиперпродукция IgE, а также снижение IgA, Ig G и уровня Т-лимфоцитов, что обуславливает незрелость местного иммунитета. Таким образом помимо гиперергического типа иммунного ответа, отмечается несостоятельность тканевых барьеров. Недостаточность блокирующих антител является причиной свободного образования и фиксации гаптен-антигенных комплексов в слизистых оболочках, приводя к сенсibilизации реактивного типа. Кроме того, важное значение имеют возрастные особенности желудочно-кишечного тракта у детей, указанного возрастного периода, а именно повышенная проницаемость кишечной стенки и ее высокая чувствительность к гистамину. Таким образом, для клинических проявлений аллергического диатеза характерны как рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания преимущественно верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, так и аллергические проявления, в том числе со стороны ЖКТ [74, 172].

Согласно имеющимся литературным данным, гастроэнтерологические проявления аллергии разнообразны и зависят многих факторов: вида и дозы аллергена, возраст ребенка, при этом отмечено что, патологический процесс может затрагивать любой отдел ЖКТ [98, 177, 188]. В качестве ведущего морфологического признака аллергического воспаления рассматривается эозинофильная инфильтрация тканей при отсутствии других причин тканевой

эозинофилии [88, 119, 149]. Немаловажным фактором, влияющим на клинические проявления, является уровень и глубина эозинофильной инфильтрации. Так, в зависимости от глубины поражения выделяют слизистую, мышечную и серозную формы. Наиболее распространенной формой является серозная, клиническими проявлениями ее являются боли в животе, тошнота, рвота и диарея. Дисфагия и боль за грудиной — типичные признаки эозинофильного воспаления пищевода; боль в эпигастрии и рвота характерны для эозинофильной гастропатии [167, 196]. Эозинофильное поражение тонкой кишки клинически проявляется диареей, тяжелые формы аллергического энтерита могут приводить к существенным потерям белка с развитием гипоальбуминемии и отеочного синдрома. Поражение толстого кишечника проявляется дизентериеподобным синдромом с выделением большого количества слизи и примесью крови в стуле. [109, 186]. Клинические проявления эозинофильной инфильтрации червеобразного отростка схожи с клиникой острого или обострения хронического аппендицита [88, 108, 132, 134].

Известно также, что система иммунитета в детском возрасте высокочувствительна к загрязняющим факторам окружающей среды. Воздействие вредных антропогенных факторов приводит к повышению распространенности всех видов иммунопатологических реакций: формирование вторичных иммунодефицитов, а также аллергических и аутоиммунных заболеваний [68].

Значительная вариабельность иммунопатологических процессов, обусловленных как возрастными, так и индивидуальными конституциональными особенностями детей и подростков, указывает на необходимость иммунореабилитационных мероприятий, препятствующих хронизации и развитию осложнений инфекционных заболеваний. Большинство иммунокорректирующих препаратов избирательно воздействуют на различные звенья иммунитета, поэтому их назначение проводится в соответствии с характером нарушений иммунологической реактивности и видом иммунопатологии. Для их определения используют как обычную клинико-лабораторную диагностику, так и соответствующий набор иммунодиагностических методик [43].

1.4. Иммунологические факторы гипертрофии небных миндалин и развития хронического тонзиллита

Небные миндалины являются периферическими органами лимфоидной системы, принимают непосредственное участие в формировании приобретенного (адаптивного) иммунитета. В фолликулах миндалин генерируются клетки системы иммунитета, уничтожающие и элиминирующие патогенные микроорганизмы [22, 104, 184].

Как отечественные, так и зарубежные авторы отмечают важную роль небных миндалин в развитии и регуляции местной и системной иммунной защиты. Т и В – клеточные зоны небных миндалин, в которых происходит пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, обеспечивают формирование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, накопление клеток иммунологической памяти. В- лимфоциты, превращаясь в плазматические клетки, синтезируют IgM, A, G, D, а также sIgA и sIgM, присутствующие на поверхности слизистой. Взаимодействие лимфоцитов небных миндалин с другими иммунными клетками слизистой оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта определяет характер иммунного ответа [58, 135, 192, 204].

Возрастные особенности строения небных миндалин непосредственно связаны с их функциональной активностью, а также с этапами формирования системы иммунитета в целом.

Известно, что период новорожденности небные миндалины мелких размеров, инфильтрация их лимфоцитами слабая, крипты не выражены, фолликулов нет. Однако, с первых дней жизни ребенка, небные миндалины подвергается воздействию антигенов, стимулируя формирование лимфоидных фолликулов, развитие которых завершается к 6 – 9 месяцам жизни ребенка. Полное формирование всех структур небные миндалины происходит на втором- третьем годах жизни [76].

Для детей дошкольного возраста характерна возрастная эволюция или гиперплазия лимфоидной ткани, проявляющаяся в большей степени увеличением

количества и размеров лимфоидных фолликулов. Причиной гиперплазии лимфоидных элементов является быстрое активное формирования приобретенного иммунитета [66]. Наибольшей величины небные миндалины достигают в возрасте 5–7 лет. Затем, по мере адаптации иммунной системы и накопления клеток иммунологической памяти, у детей старше 10 лет начинается уменьшение объема лимфоидной ткани. С возрастом размер небных миндалин уменьшается, и к 18–20 годам, как правило, остается небольшой остаточный объем лимфоидной ткани [22].

Ряд авторов рассматривают гипертрофию небных миндалин как проявление мобилизации компенсаторных возможностей лимфоидной ткани к постоянно меняющимся факторам окружающей среды и ответом иммунной системы на частые воздействия вирусных и бактериальных антигенов [7, 83].

Среди ведущих факторов, способствующих развитию гипертрофии небных миндалин, И.М. Быков и соавторы (2015 г.) отмечают индивидуальные особенности реактивности организма, подтверждая свою теорию распространенным сочетанием гипертрофии аденоидов и небных миндалин, а также рецидивами гиперплазии глоточной миндалины после аденотомии [10, 13].

Согласно имеющимся литературным данным у пациентов, с патологической гипертрофией небных миндалин, выявлены лабораторные признаки изменённой общей иммунной реактивности. Так, в сыворотке крови пациентов наблюдается увеличение количества ФНО, IL-8 и снижение IL-6, IL-10 при повышении их содержания в лимфоидной ткани [41]. Эти данные свидетельствуют о нарушении иммунного баланса. В то время как именно нормальная иммунологическая реактивность ребенка в большой степени определяет резистентность к инфекциям и другим повреждающим факторам.

При анализе морфологическим изменений небных миндалин детей с гипертрофией небных миндалин и частыми тонзиллофарингитами И.Е. Смирнов и соавторы (2009 г.) указывают на сочетание признаков хронического воспаления небных миндалин, с выраженной гиперплазией лимфоидных фолликулов и межфолликулярной ткани, а также нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов [69].

Гипертрофия небных миндалин способствует ухудшению дренажной функции лакун, что является предрасполагающим фактором к развитию хронического тонзиллита [81].

Согласным данным Е..В. Шабалдиной и соавторов (2014 г.), гипертрофия органов лимфаденоидного глоточного кольца может быть проявлением генетически обусловленных аллергических конституций, ассоциированных с полиморфизмом IL1RaN 2R/2Rи IL1bT/T. Косвенными подтверждениями влияния аллергии на развитие гипертрофии небных миндалин являются отрицательная динамика течения аллергических заболеваний после тонзилэктомии, частая сочетаемость гипертрофии небных миндалин с аллергией, а также выявление в тканях гипертрофированных небных миндалин избыточного количества тучных клеток и скоплений эозинофилов [54].

При изучении микрофлоры небных миндалин при их гипертрофии и хроническом тонзиллите, отечественные и зарубежные авторы не выявили значимых различий, отмечая в обеих группах высокую интенсивность колонизации *Haemophilis*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, отмечая значимую роль бактериальных биопленок в поддержании длительного воспаления в небных миндалинах [112, 158, 183, 193, 201].

При анализе возрастной структуры патологии небных миндалин, Д.К. Новиков и соавторы (2006 г.) приводят данные о том, что в возрасте до 10 лет преобладает гипертрофия небных миндалин, в подростковом возрасте увеличивается частота тонзиллитов, протекающих с местными гнойно-воспалительными осложнениями, в более старшем возрасте хронический тонзиллит протекает с развитием аутоаллергических и инфекционных осложнений [22].

Исследования ряда авторов показали, что состояние иммунного статуса пациентов с хроническим воспалением небных миндалин довольно вариативно и зависит от формы тонзиллита. Однако все эти изменения типичны для общей вариабельной иммунодефицитной болезни и указывают на гетерогенность

механизмов развития тонзиллярной патологии и разнообразие ее форм. Таким образом, авторы считают, что основным звеном патогенеза хронического тонзиллита является недостаточность иммунорегуляции в лимфоэпителиальном компраменте миндалин [22, 95, 198].

1.5. Лабораторные методы диагностики хронического тонзиллита

В диагностике хронического тонзиллита и его осложнений большое значение имеет лабораторная диагностика.

Согласно клиническим рекомендациям РФ по хроническому тонзиллиту от 2021 г. для выявления возможных сопряженных заболеваний рекомендуется исследование С-реактивного белка, ревматоидного фактора, а также определение содержания антистрептализина – О (АСЛО) [82].

Ревмопробы характеризуют интенсивность воспалительного процесса и активность иммунного воспаления. Стоит, однако, отметить, что европейские и американские эксперты не используют эти показатели для диагностики тонзиллита, отмечая их неспецифичность. Так повышение титра АСЛО может отмечаться у носителей *Streptococcus pyogenes*, не имеющих клинических проявлений заболевания [69]. Повышение показателей ревматоидного фактора и С-реактивного белка возможно при наличии любых системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и другие [47, 151].

В клинической характеристике хронического тонзиллита важное место отведено токсическому фактору заболевания. Для оценки выраженности степени интоксикации в клинике экстремальных состояний широко используются такие показатели эндотоксикоза как сорбционная способность эритроцитов, количество среднемолекулярных пептидов и лактаты крови. Изучение этих показателей у больных хроническим тонзиллитом позволило более точно установить характер процесса и определить адекватность проводимого лечения. [38].

Патологические изменения лимфоидных органов, в независимости от формы и стадии патологического процесса, отражаются на состоянии системы иммунитета

в целом. Данное обстоятельство служит основанием для диагностики стадии хронического тонзиллита и прогнозирования его осложнений учитывать различные параметры системного и местного иммунитета.

Определение продукции иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови используется для оценки состояния гуморального звена иммунной системы, определения типа иммунного ответа, выявления дефицита секреции антител определенного класса или их дисбаланс.

При первичном иммунном ответе синтезируются иммуноглобулины класса М, они являются показателями острого инфекционного процесса. В то время как антитела класса Ig G образуются в большом количестве при вторичном иммунном ответе. Основной функцией антител класса Ig G является длительная гуморальная защита от повторного поступления чужеродного антигена в организм, что предотвращает реинфицирование.

Антитела класса Ig А являются важным фактором местной защиты слизистых оболочек. Достаточный уровень Ig А в организме препятствует развитию Ig Е-зависимых аллергических реакций. Они связываются с микроорганизмами и предотвращают их проникновение с внешних поверхностей вглубь тканей, усиливают фагоцитоз антигенов путем активации комплемента по альтернативному пути.

Реагины (Ig Е) участвуют в развитии атопических аллергических реакций. Они способны быстро присоединяться к поверхности тучных клеток и базофилов кожи и слизистых оболочек. Поэтому повторный контакт IgЕ с антигеном происходит на поверхности этих клеток, что приводит к высвобождению из них вазоактивных веществ (гистамина, серотонина, гепарина и др.) и развитию клинических проявлений реакции гиперчувствительности 1 типа.

Установлено, что для детей с гипертрофией органов лимфаденоидного глоточного кольца характерны следующие изменения иммунного статуса: снижение абсолютной и относительной концентраций лимфоцитов, CD4+, CD5+, CD8+, CD21+-клеток, уровня IgG и повышение IgA [18, 19].

В тоже время снижение содержания IgA и IgG, значительное повышение количества IgE в сыворотке крови, низкие показатели лизоцима, лактоферрина и sIgA в слюне являются, по мнению И.В. Лютенко (2013 г.), характерными иммунологическими признаками хронического тонзиллита [32].

При декомпенсированной стадии хронического тонзиллита, В. Н. Талалаев и В. Н. Костюк (2013 г.), установили различной степени выраженности изменения во всех звеньях системного иммунитета, снижение содержания уровней общих IgA и IgM, показателей фагоцитоза [75].

Однако, по данным И.Д. Заболотного (2003 г.) при компенсированной и декомпенсированной формах хронического тонзиллита в 75% наблюдений имеют место сходные иммунологические изменения, а иммунопатологические реакции характерны лишь у 5% и 15% исследуемых соответственно [20].

Бактериологическое и микологическое исследование посевов со слизистой оболочки миндалин, цитологическое исследование содержимого лакун, не имеют существенного значения в выявлении хронического тонзиллита, используются для уточнения течения заболевания: формы хронического тонзиллита, этиологической роли микробного биоценоза, связи с заболеваниями других органов и систем, эффективности проведенного лечения [82].

Для объективной диагностики хронического тонзиллита также были разработаны дополнительные методы такие как исследование функции нёбных миндалин [11], лазерная доплеровская флоуметрия сосудов [56], тепловизионное обследование [33], ультразвуковое исследование гортани [170], аппаратно-программный комплекс инфракрасного исследования слюны пациента [76]. Однако, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ по хроническому тонзиллиту, перечисленные методики пока не получили широкого распространения, отсутствуют объективные доказательства их эффективности [82].

Таким образом, поиск объективных методов диагностики, прогнозирования сопряженных с хроническим тонзиллитом заболеваний, не утрачивает своей актуальности.

1.6. Морфологические изменения небных миндалин при различных формах тонзиллярной патологии

Многочисленные научные работы и публикации содержат информацию о морфологических особенностях небных миндалин как при их гипертрофии без признаков воспаления, так и на разных стадиях хронического тонзиллита. Результаты этих исследований демонстрируют схожие результаты, так, большинство авторов сходятся во мнении, что в основе этих изменений лежат морфологические признаки трех основных процессов местной воспалительной реакции: экссудация, пролиферация и альтерация. Соотношение и степень выраженности этих стадий воспаления коррелируют с клинической картиной, а также отражает функциональное состояние небных миндалин как органа иммунной системы [66, 95, 171, 187, 198].

По результатам клинко-морфологических исследований Н.М. Хмельницкая и соавторы (2020 г.), описывают следующие изменения небных миндалин при их гипертрофии 2 и 3 степеней: структура лимфоидного аппарата со значительным преобладанием крупных, с большим количеством макрофагов в светлом центре, лимфоидных фолликулов над межэпителиальной лимфоидной тканью, лакуны разветвленные с резко суженными просветами, заполнены белковыми массами с явлениями выраженного лимфоэпителиального симбиоза [26].

Описанные особенности, по мнению авторов, позволяют предположить высокую активность иммунного ответа в небных миндалях при сохранной функции активного транспорта антигенов через покровный эпителий крипт.

Результаты морфологических исследований небных миндалин, опубликованные зарубежными исследователями, также демонстрируют преобладание В- зависимых зон, то есть фолликулярных структур, ответственных за гуморальное звено иммунной системы, над Т-зависимыми зонами, межфолликулярной тканью, осуществляющей реакции клеточного иммунитета [93, 103, 203].

Анализирую гистологический материал небных миндалин на разных стадиях хронического тонзиллита, В.Т. Пальчун и соавторы (2020 г.) приводят следующие данные. На начальном этапе хронического воспалительного процесса происходит повреждение покровного эпителия крипт, выражена гиперплазия лимфоидных фолликулов, которую авторы связывают с компенсаторной реакцией небных миндалин на фоне антигенной стимуляции. На поздних стадиях болезни дистрофические изменения покровного эпителия более выражены, локально замещены грануляционной тканью разной степени зрелости. Количество лимфоидных фолликулов сокращается, что, по мнению авторов, является признаком угасания иммунной функции. При этом степень выраженности склеротической изменений, воспалительной инфильтрации, а также дисциркуляторных расстройств имеет прямую корреляцию с формой и степенью хронического тонзиллита: степень выраженности перечисленных изменений минимальна при простой форме хронического тонзиллита по классификации Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна, а при токсико-аллергической форме II степени – максимальная [42].

По данным Е.С. Буренкова (2021 г.), при хроническом тонзиллите возможны два типа воспалительной реакции: с преобладанием инфильтративно-экссудативного воспаления и с преобладанием процессов фиброзирования. Так для первого типа характерны десквамация и реактивная гиперплазия покровного эпителия с «языкоформными» врастаниями его в подлежащую лимфоидную ткань, выраженная полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация с полнокровие сосудов тканей миндалин. В просветах лакун имеет место наличие жидкого гнойного содержимого или слизи, слущенного эпителия, лейкоцитов, участков распада ткани. При втором типе воспаления в эпителиальном слое помимо участков десквамации и инфильтрации эпителия определяются участки истончения его или отсутствия, лейкоцитарная инфильтрация выражена слабо, отмечается разрастание соединительной ткани, лимфатическая ткань с исчезновением клеточных элементов, характерны рубцовые изменения устье лакун. В паренхиме миндалин также выражены процессы фиброзирования,

отмечается разрастание соединительной ткани, наличие больших рубцовых полей, а также запустевание сосудистой системы [8].

По мнению автора тип реакции зависит от этиопатогенетических механизмов развития заболевания, однако, учитывая стадийность хронического тонзиллита, возможно предположить, что описанные типы изменений являются проявлениями единого хронического воспалительного процесса на ранних и поздних его стадиях.

Таким образом, морфологические особенности миндалин отражают их функциональное состояние как органа иммунной системы.

1.7. Аппендицит как осложнение тонзиллита

Червеобразный отросток, как и небные миндалины, относится к лимфоидным органам. Стенка аппендикса состоит из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек [64, 71, 80]. Слизистая его выстлана цилиндрическим каемчатым эпителием с незначительным количеством бокаловидных клеток. Эпителий червеобразного отростка, как и небных миндалин, образует множество углублений- крипт, на дне которых расположены апикально-зернистые клетки, а также лишенные каймы малодифференцированные зачатковые клетки. Через эпителий червеобразного отростка происходит постоянная миграция лимфоидных клеток. За 1 мин в просвет кишечника поступает от 18 до 36 тыс. лимфоидных клеток [25, 86, 162].

Подслизистая основа червеобразного отростка состоит из рыхлой соединительной ткани, залегающими в ней венозными сосудами, развитых нервных сплетений, а также групповых лимфатических фолликулов, число которых в аппендиксе значительно больше, чем в других отделах тонкого и толстого кишечника.

Лимфоидные фолликулы червеобразного отростка схожи по строению с другими лимфоидными фолликулами слизистых оболочек и имеют в своей структуре следующие зоны: купол, крона и зародышевый центр. Периферическая часть фолликула или мантийная является Т-зоной, так как соотношение Т- и В-

лимфоцитов в ней соответствует от 14:1 до 20:1. Зародышевый центр фолликула относится к В-зоне: в периферических отделах его отмечается преобладание IgG - продуцирующих лимфоцитов (В - клетки памяти), в центральной части - IgA- и IgM-продуцирующих лимфоцитов [93, 94, 102, 107].

Таким образом, иммунная функция червеобразного отростка реализуется посредством обеспечения эпителием контакта с антигеном, его распознавания иммунокомпетентными клетками, с последующей нейтрализацией и элиминацией. Миграция лимфоцитов из аппендикса через сосудистое русло в другие лимфоидные органы и обратно обеспечивает генерализацию иммунного ответа [70, 99, 146, 161].

В отечественной и зарубежной литературе неоднократно подчеркивается роль небных миндалин и червеобразного отростка, а также бронхассоциированной лимфоидной ткани и лимфоидных структур кишечника как центральных органов мукозального иммунитета. При этом имеются сведения о том, что червеобразный отросток может выполнять роль резервного иммунного органа вследствие устойчивости к повреждающим факторам, вызывающим дисфункцию в других звеньях иммунной системы [145, 165, 166].

Как и в небных миндалинах, лимфоидный аппарат червеобразного отростка в течение жизни претерпевает ряд изменений. К моменту рождения в стенке слепой кишки и аппендиксе имеется примерно 5–7 лимфоидных фолликулов на 1 см². С возрастом количество фолликулов увеличивается, в детском и юношеском возрасте, достигая 50–60 на 1 см², а в слепой кишке остается на прежнем уровне. Увеличение количества и размеров лимфофолликулярных структур в стенке червеобразного отростка происходит до 16 лет. Общее количество лимфоидных фолликулов в аппендиксе у подростков в среднем около 655, что в 1 1/2 раза больше, чем в стенках пищевода, и лишь на 50% меньше общего количества фолликулярных элементов в тонкой кишке. После 30 лет количество фолликулов и их размер постепенно уменьшаются, подвергаясь полной атрофии в пожилом и старческом возрасте [85].

В настоящее время существует большое количество теорий развития аппендицита, однако ни одна из них не является исчерпывающей. Единой общепризнанной теории возникновения острого аппендицита нет [2]. Традиционно, большинство авторов связывают развитие воспалительного процесса в червеобразном отростке с двумя основными этиологическими факторами: обструкцией просвета аппендикса и инфекцией. Имеются данные о том, что аппендицит вследствие обструкции червеобразного отростка диагностируется у 30 – 40% от общего числа пациентов с острым аппендицитом, при этом причиной обструкции могут быть глистная инвазия, каловые камни, инородные тела, а также гиперплазия лимфоидных фолликулов. Обструкция отростка вызывает повышение внутриаппендикулярного давления, приводящего к сдавлению сосудов, развитию ишемических изменений стенки червеобразного отростка, активации аутофлоры аппендикса с последующим развитием гнойно-деструктивных изменений. Другой распространенной причиной острого аппендицита считается вирусная и/или бактериальная инфекция, при этом вирусы, повреждая слизистую, делают ее более уязвимой к заселению бактериями, ряд исследований указывают на важную роль *H. pylori* в развитии аппендицита [125, 181, 185].

Однако перечисленные теории развития аппендицита не позволяют объяснить тот факт, что при остром поверхностном или катаральном аппендиците, не связанном с обструкцией просвета инородными телами, в стенке воспаленного отростка не обнаруживается микробная флора [45, 70, 178].

Есть мнение, что в основе развития воспаления червеобразного отростка лежат аллергические реакции [120, 121, 150]. Червеобразный отросток все чаще считают одним из ведущих компонентов местной иммунной системы желудочно-кишечного тракта, а острый аппендицит – гиперергической реакцией иммунокомпетентного органа на локальную антигенную стимуляцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Иными словами, червеобразный отросток является «шоковым» органом при заболеваниях аллергической природы [17].

В качестве первичных изменений рассматривается нарушение физиологической функции червеобразного отростка, как результат местного проявления реакций гиперчувствительности. Вследствие нарушения иммунного гомеостаза, возникает состояние, в результате которого действие любого вирусного или бактериального антигена на кишечную стенку активирует иммунный ответ, приводящий к миграции клеток из сосудистого русла в слизистую оболочку аппендикса и формированию, таким образом, очага иммунного воспаления. В большинстве случаев первоначальные изменения обратимы. Это происходит при отсутствии застоя в просвете органа, небольшой дозе поступившего антигена, низком титре антител, слабой напряженности аллергической реакции. В этом случае, деструктивные изменения не развиваются и процесс регрессирует. Однако, в условиях высокой сенсibilизации организма в лимфоидной ткани под воздействием даже незначительных по интенсивности раздражителей возникает воспаление гиперергического типа, сопровождающееся гиперемией всех слоев стенки червеобразного отростка и некрозом его лимфоидных фолликулов [34]. Представленный механизм развития «стресса-аппендицита», по мнению авторов, объясняет наличие множества заболеваний, имеющих у больных перед приступом аппендицита [126].

В пользу аллергической теории аппендицита свидетельствуют многочисленные исследования. Так, при иммуноморфологическом анализе структур червеобразного отростка при остром аппендиците выявлено значительное снижение уровня IgA - и IgM-содержащих клеток, а также повышение уровня IgG и многократное увеличение уровня IgE, что может указывать на наличие атопии в патогенезе острого аппендицита [121, 153]. Как уже было отмечено ранее, причиной частичной обструкции просвета червеобразного отростка может явиться не только наличие инородных тел, но и значительная гиперплазия лимфоидных фолликулов. Увеличение структурных элементов лимфоидной ткани аппендикса, вследствие которого развивается обтурация просвета с повышением внутриаппендикулярного давления расценивается как катаральный или поверхностный аппендицит [100, 189, 108].

Авторы зарубежных публикаций, посвященных эозинофильному аппендициту, аллергическое воспаление червеобразного отростка также связывают с реакцией гиперчувствительности 1 типа [121, 134, 154]. Приводятся результаты исследований, согласно которым, эозинофильный аппендицит значительно чаще встречается у пациентов с атопическими реакциями, при этом авторы указывают на возможность развития эозинофильного аппендицита без каких-либо клинических или анамнестических данных за аллергопатологию [132, 190, 206]. Исследователи описывают следующие характеристики эозинофильного аллергического аппендицита: внезапное острое развитие заболевания, по данным ультразвукового обследования брюшной полости визуализируется расширенный аппендикс, при гистологическом исследовании определяется эозинофильная инфильтрация собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, сопровождающаяся выраженным отеком, приводящим к разволокнению мышечных волокон [92, 97, 113, 117]. Как показывает анализ литературных сведений, эозинофильный аппендицит чаще диагностируется у пациентов в возрасте от 21 до 40 лет, тем не менее описаны случаи его возникновения и у детей [140].

Согласно имеющимся публикациям, течение аллергического острого аппендицита зависит от ряда факторов. Выраженность гиперплазии лимфоидного аппарата червеобразного отростка определяет степень обструкции просвета и становится причиной, инициирующей приступ аппендицита. Другие исследователи полагают, что болевой синдром вызван дегрануляцией эозинофилов и избыточной секрецией медиаторов воспаления [139, 181]. В зависимости от характера и выраженности воспалительной реакции червеобразного отростка определяется дальнейшее течение заболевания и возможность перехода поверхностной формы в деструктивные [89, 144, 152, 197].

Имеются данные о длительности основных стадий аппендицита. Ранняя или начальная стадия характерна для катарального воспаления аппендикса и длится до 12 часов, вторая стадия- стадия развития деструктивных изменений в отростке длится от 12 до 48 часов, третья стадия- стадия возникновения осложнений, развивается при длительности заболевания более 48 часов. Отечественные авторы

отмечают, что подобное деление условно, и прогрессирование воспаления может протекать молниеносно, однако, в большинстве случаев оно развивается именно так [2].

Однако, многие авторы отмечают рост количества простых аппендицитов после вторых суток от начала заболевания. В зарубежных публикациях, описывающих эозинофильный аппендицит, так же приводятся данные о длительности заболевания более суток и даже о рецидивирующей в течение нескольких дней симптоматики заболевания [136, 156, 180].

Ряд авторов отмечает сходство развития тонзиллита и острого аппендицита, подчеркивая инфекционно-аллергическую природу как первого, так и второго заболевания, предполагая, что основным патогенетическим звеном воспаления являются сенсibilизация лимфоцитов и нарушение иммунорегуляции [46, 53].

Согласно действующим клиническим рекомендациям по хроническому тонзиллиту от 2021 г. воспаление аппендикса относится к категории общих осложнений тонзиллита, связанных с поражением внутренних органов [82].

Первые зарубежные статьи, описывающие связь аппендицита и тонзиллита, относятся к 20-м годам прошлого столетия. Так, Brennemann J. еще в 1927 г. опубликовал наблюдения, в которых отмечал у пациентов детского возраста частое сочетание инфекционного воспаления в горле с последующим развитием симптомом аппендицита [105]. Westley M. в 1929 г. в статье, посвящённой обзору данных о взаимосвязи аппендицита и хронического тонзиллита, выдвинул теорию о том, что развитие аппендицита, так же как и других заболеваний внутренних органов сопряженных с тонзиллитом, связано с воздействием патогенной микрофлоры небных миндалин [208].

За прошедший период времени проведено немало исследований, подтверждающих связь воспаления червеобразного отростка и предшествующего ему тонзиллита. Большинство ранних работ носят описательный характер, лишь констатирующих случаи абдоминальных осложнений тонзиллита [174, 199, 202]. Позже появились статистические данные о распространённости в России аппендицита, вызванного воспалением небных миндалин. Так согласно данным

М.А. Беляевой (1953 г.), 55,3% больных аппендицитом имеют в анамнезе тонзиллит, а среди больных тонзиллитом аппендицит отмечен у 12%; ангина же предшествовала острому приступу аппендицита у 24,2% больных [4].

В более поздних зарубежных статьях приводятся данные об увеличении риска развития острого аппендицита после тонзиллэктомии. Так согласно исследованию, проведенному в Испании, вероятность аппендэктомии после удаления небных миндалин возрастает в 3,25 раза, а после аденотомии увеличивается в 2,35 раза [96]. Некоторые авторы приводят данные о стойком снижении уровня секреторного Ig A после тонзиллэктомии [27], в то время как другие исследования опровергают эти результаты [159, 164, 173].

Согласно одной из гипотез, объясняющих развитие аппендицита после тонзиллэктомии, удаление одного иммунного органа (небных миндалин) ведет к дефициту лимфоидной ткани, что в свою очередь провоцирует большую подверженность другого иммунного органа – аппендикса к инфекционно-воспалительным заболеваниям [157]. В качестве другой теории, зарубежные авторы указывают на возможную роль высокой иммунной реактивности, в пользу которой свидетельствует взаимосвязь тонзиллэктомии и иммуноопосредованных заболеваний, таких как болезнь Крона и лимфогранулематоз [96, 115, 118, 142, 143, 155].

Ряд авторов указывают на повышение частоты развития болезни Крона, с преимущественной локализацией в подвздошном отделе после тонзиллэктомии [91, 106, 129]. Тем не менее, большинство авторов сходятся во мнении, что для подтверждения достоверности этих наблюдений необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Интерес к взаимосвязи лимфоидных органов глотки и ЖКТ сохраняется среди российских ученых и в настоящее время. На основании данных, полученных в ходе проведения статистического анализа заболеваемости детей и подростков острым аппендицитом, был выявлен ряд особенностей, позволяющих предположить взаимосвязь поверхностной или катаральной формы с инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки.

Так, для катарального аппендицита было отмечено четко выраженное снижение частоты заболеваемости в летний период, в отличие от гнойных форм, при которых сезонность не наблюдалось. Проведённые исследования показали, что катаральный аппендицит встречается чаще у пациентов в следующих возрастных интервалах: с 6 до 8 лет и с 12 до 15 лет. При этом первый возрастной период соответствует четвертому критическому периоду формирования иммунной системы, на который, так же приходится пик распространенности гипертрофии небных миндалин. Второй пик распространенности негнойного аппендицита приходится на пятый критический период развития иммунной системы, когда пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Именно на пятый критический период приходится наибольшая распространенность хронического тонзиллита, увеличивается частота осложненных форм [37].

Результаты исследований показали, что в подростковом периоде, катаральный аппендицит чаще встречался у девочек, практически в два раза, что соответствует аналогичным гендерным особенностям распространенности при хроническом тонзиллите как отечественных, так и зарубежных авторов [78].

Полученные данные дают основания полагать, что иммунопатологические реакции, возникающие вследствие тонзиллярной патологии, изменяют иммунную реактивность организма, предрасполагая к развитию других заболеваний, имеющих инфекционно-аллергическую природу, в частности негнойной формы аппендицита. [40].

В своих работах Дворянчиков В.В. и соавторы (2020 г.), приводят данные о том, что частота развития острого аппендицита у пациентов, имевших в анамнезе хронический тонзиллит, десятикратно превышает среднестатистические показатели городского населения [46].

В ходе немногочисленных научных исследований выявлено сходство гистоморфометрических изменений в небных миндалинах при декомпенсированной форме хронического тонзиллита и изменений в червеобразном отростке при остром аппендиците. Установлено, что исходным

этапом в патогенезе хронического воспаления небных миндалин и воспаления аппендикса является изменение иммунологической реактивности организма. Согласно имеющимся публикациям, выявлена схожесть бактериологических этиологических факторов хронического тонзиллита и острого аппендицита. Так, в небных миндалинах, при хроническом декомпенсированном тонзиллите, и в червеобразном отростке, при остром аппендиците, выделены *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Авторы исследований сходятся во мнении, что полученные результаты говорят о сходном и связанном этиопатогенезе хронического декомпенсированного тонзиллита и острого аппендицита [15].

Подтверждено наличие изменений функциональной активности небных миндалин у больных острым аппендицитом, а также необходимость определения функции небных миндалин у пациентов после оперативных вмешательств по поводу острого аппендицита для предотвращения осложнений тонзиллярной патологии [46].

Приведенный анализ существующих взглядов на взаимосвязь хронического тонзиллита и развитие воспаления червеобразного отростка показывает, что до настоящего времени остается недостаточно глубоко изученными патогенетические механизмы развития и течения острого аппендицита у пациентов с тонзиллярной патологией.

В имеющейся литературе отсутствуют четкие диагностические критерии, позволяющие определить механизмы взаимодействия различных звеньев гуморального иммунитета при формировании сопряженных заболеваний лимфоидного аппарата глотки и брюшной полости, достоверно проследить причинно-следственные связи тонзиллита с воспалением червеобразного отростка.

Учитывая возрастные особенности развития и функционирования иммунной системы, возможно предположить более высокую вероятность развития этого абдоминального осложнения тонзиллита именно среди детей и подростков.

Таким образом, нам представляется очевидной необходимость более масштабного исследования, посвященного изучению взаимосвязи тонзиллярной патологии и острого аппендицита у детей, базирующегося на иммунологических и

морфологических данных. Несомненным является тот факт, что при остром аппендиците аллергического генеза, обусловленном тонзиллярной патологией, аппендэктомия решает проблему только местного характера.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наши исследования были направлены на изучение влияния хронического тонзиллита на лимфоидную ткань червеобразного отростка. Иммунный или аллергический генез острого аппендицита, развившегося в следствие тонзиллярной патологии предполагает негнойный характер воспаления червеобразного отростка. Однако, при гиперергическом типе реагирования иммунной системы быстрое нарастание воспалительных изменений (отек слизистой оболочки, застойные сосудистые изменения) может проводить к активации аутофлоры аппендикса с последующим развитием гнойно-деструктивных форм. Вышеуказанное диктует необходимость определения связи хронического тонзиллита с различными формами острого аппендицита для формирования групп исследования.

Для решения этого вопроса нами был проведен статистический анализ заболеваемости острого аппендицита в возрасте до 18 лет, находившихся на лечении в НКМЦ им Круглой г. Орел в период с 2015 по 2018 гг. Изучены следующие параметры: форма аппендицита, возраст и пол пациентов, сезонность заболевания, а также частота эпизодов ОРВИ в течение года до госпитализации в хирургическое отделение. В качестве источника данных использовалась база системы INTRAMED.

Всего за указанный период пролечено 940 пациентов. Лиц мужского пола было 432 (45,9%), женского – 508 (54,1%). Простая форма аппендицита отмечена у 104 больных (11,1%), гнойные и деструктивные формы – у 836 (88,9%).

При оценке различных форм, в частности катарального или простого аппендицита, был выявлен ряд особенностей, позволяющих предположить взаимосвязь с инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки.

Так, для катарального аппендицита было отмечено четко выраженное снижение частоты заболеваемости в летний период, в отличие от гнойных форм, при которых сезонность не наблюдалось.

Также обратило внимание изменение возрастных пиков при катаральной форме аппендицита, не характерное для гнойных форм. Катаральный аппендицит

встречался чаще у пациентов в следующих возрастных интервалах: с 6 до 8 лет и с 12 до 15 лет.

Примечательно, что первый возрастной период соответствует четвертому критическому периоду формирования иммунной системы, на который, так же приходится пик распространенности гипертрофии небных миндалин.

Второй пик распространенности негнойного аппендицита приходится на пятый критический период развития иммунной системы. На фоне гормональной перестройки отмечается нестабильность регуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Именно на пятый критический период приходится наибольшая распространенность хронического тонзиллита, увеличивается частота осложненных форм [10].

Статистические данные показали, что в подростковом периоде, катаральный аппендицит чаще встречался у девочек, практически в два раза, что соответствует аналогичным гендерным особенностям распространенности при хроническом тонзиллите как отечественных, так и зарубежных авторов [37]. Это различие отмечается в подростковом возрасте, достигая максимальных значений в период полового созревания (11–15 лет).

Инфекционный индекс был повышен у 67,66% пациентов с катаральным аппендицитом, и у 29,17% с гнойно-деструктивными формами.

Полученные результаты свидетельствуют о большей вероятности связи инфекционных заболеваний глотки и негнойного воспаления червеобразного отростка, обосновывая отбор пациентов с катаральной формой аппендицита для участия в диссертационном исследовании [37].

2.1. Общая характеристика больных

В соответствии с поставленными задачами, для исследования произведен набор пациентов обоих полов в возрасте до 18 лет, поступивших в БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр помощи матерям и детям имени З.И. Круглой» с диагнозом острый аппендицит в с 2019 года по 2022 год.

Всего в исследование были включены 98 пациентов. Из них лиц мужского пола 44 (44,9%), женского – 54 (55,1%). Больные обследованы в период стационарного лечения острого аппендицита.

Исследование пациентов, достигших 15 лет, проводилось с их согласия. Исследование пациентов младшего возраста выполнено при согласии их законных представителей. Протокол обследования соответствовал этическим стандартам и был разрешен этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Право на обследование юридически закреплялось информированным письменным согласием пациента/законного представителя.

Критерии исключения из исследования: тяжёлые соматические, аутоиммунные, системные, онкологические, психоневрологические заболевания; аллергические проявления на момент проведения исследования, возникновение приступа аппендицита на фоне другого заболевания органов брюшной полости, отказ пациента/законного представителя от участия в исследовании.

Для выявления специфических признаков, позволяющих определить генез воспаления, были взяты пациенты с катаральным или поверхностным аппендицитом, так как в случае деструктивных форм, интенсивность неспецифических изменений, нарастала по мере прогрессирования патологического процесса, значительно изменяя морфологическую картину.

Катаральная форма аппендицита диагностировалась хирургом и подтверждалась патологоанатомическим заключением.

Диагноз хронического тонзиллита ставился на основании жалоб больного, данных анамнеза и наличия не менее двух местных признаков заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями «Хронический тонзиллит», утвержденными Министерством здравоохранения РФ от 2021г.

Степень гипертрофии небных миндалин определялась в соответствии с их размером, согласно диагностическим критериям Б.С. Преображенского: I степень –

ткани миндалин занимают менее $\frac{1}{3}$ расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева; II степень – гипертрофированная лимфоидная ткань заполняет $\frac{2}{3}$ вышеупомянутого расстояния; III степень – миндалины доходят до язычка мягкого неба, соприкасаются между собой или заходят друг за друга (Рисунок 1).

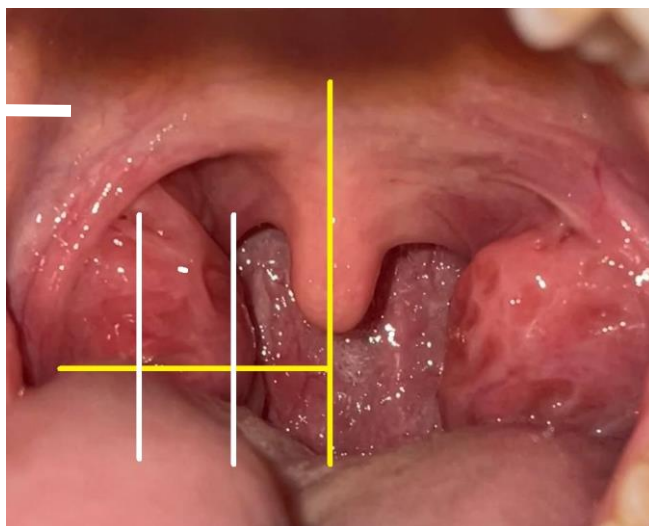


Рисунок 1 – Схема определения степени гипертрофии небных миндалин в соответствии с классификацией Б.С. Преображенского

Степень гипертрофии глоточной миндалины определяли согласно классификации, предложенной А.Г. Лихачёвым. Согласно данной классификации выделяют 3 степени гипертрофии аденоидов в зависимости от степени обструкции просвета хоаны тканью миндалины: I степень – ткань глоточной миндалины прикрывает не более $\frac{1}{3}$ верхней части сошника; II степень – ткань глоточной миндалины прикрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ сошника; III степень – ткань глоточной миндалины прикрывает более $\frac{2}{3}$ сошника (Рисунок 2).

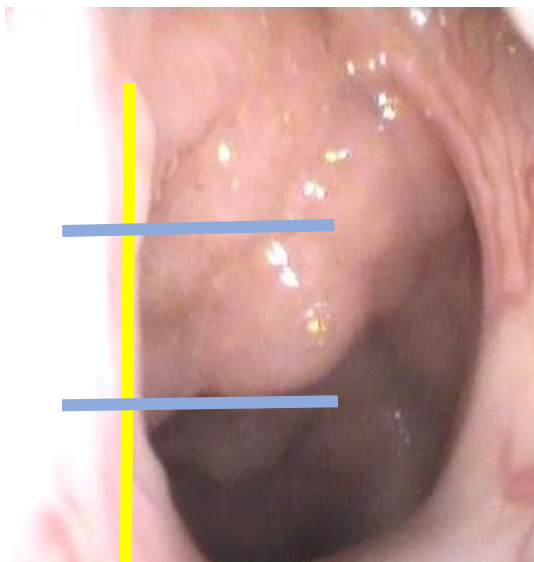


Рисунок 2 – Схема определения степени гипертрофии аденоидов в соответствии с классификацией А.Г. Лихачёва

Увеличение аденоидов и небных миндалин, при отсутствии клинических проявлений и связи с воспалением, рассматривалось как проявление конституциональных особенностей ребенка.

Обследование ЛОР органов показало, что из общего числа пациентов с диагнозом катаральный аппендицит, отобранных для исследования, 50 пациентов (51,02%) не имели тонзиллярной патологии, у 48 (48,98%) диагностирован хронический тонзиллит.

Пациенты были сосредоточены в 2 клинические группы:

1 группа – 48 пациентов, поступивших в хирургическое отделение с диагнозом острый катаральный аппендицит, у которых диагностирован хронический тонзиллит.

2 группа (контрольная) – 50 пациентов с диагнозом острый катаральный аппендицит, не имеющих тонзиллярной патологии.

Такое разделение пациентов на группы, позволяет не только оценить влияние тонзиллярной патологии на развитие аппендицита, но и способствует выявлению характерных признаков воспаления червеобразного отростка у пациентов с заболеваниями небных миндалин, выделить факторы риска развития аппендицита, сопряженного с тонзиллярной патологией.

Характеристика всех обследованных по полу, возрасту и форме тонзиллярной патологии представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Половозрастной состав участников исследуемых групп

Группа	Кол-во пациентов	Пол		Возраст Me(Q1*;Q3*)
		мужской	женский	
1 группа (КА*+ХТ*)	48	19 (39,58%)	29 (60,42%)	12,5(9,75; 14,25)
2 группа (контрольная)	50	25 (50%)	25 (50%)	12 (9,75; 15)
Всего	98	44 (44,9%)	54 (55,1%)	

КА*– катаральный аппендицит; ХТ* – хронический тонзиллит; Q1*– интерквартильный интервал 25 перцентиль; Q3*– интерквартильный интервал 75 перцентиль.

2.2. Клинико-лабораторные, инструментальные методы исследования

На первом этапе исследования проводилось анкетирование пациентов либо их родителей (законных представителей) с целью выявления анамнеза тонзиллярной патологии – сведения о перенесенных ангинах, паратонзиллитах, частоте рецидивирования, длительности заболевания, хирургических вмешательствах, проведенных на ЛОР-органах (аденотомия, тонзиллотомия, аденотонзиллотомия или тонзиллэктомия); наличие жалоб, связанных с аденотонзиллярной патологией на момент обследования, уточнение аллергоанамнеза.

Согласно клиническим рекомендациям «Хронический тонзиллит» от 2021 г. учитывается частота рецидивирования заболевания в течение последних трех лет [82], однако в случае анкетирования, достоверность данных зависит от возможностей памяти респондентов. В связи с чем, срок учета частоты рецидивирования ангин сокращен до 12 мес.

Отмечалось также время от момента появления симптомов острого аппендицита до проведения хирургического вмешательства (аппендэктомии).

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводился осмотр ЛОР-органов с использованием модульной системы ATMOS S 61 Servant (Рисунок 3).

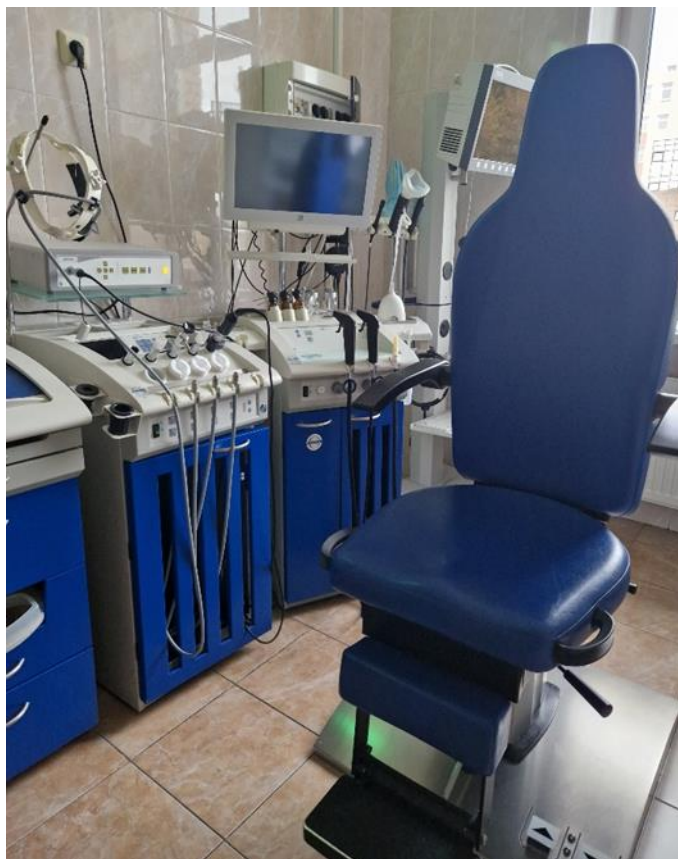


Рисунок 3 – ЛОР-комбайн ATMOS S 61 Servant

Особое внимание уделялось диагностике адено tonsиллярной патологии. При фарингоскопии определялись наличие и степень выраженности или отсутствия воспалительных изменений глотки и небных миндалин, степень их увеличения, наличие содержимого в лакунах, местные признаки хронического тонзиллита: валикообразное утолщение краев передних и задних небных дужек, гиперемия передних небных дужек, отечность верхнего угла, образованного передней и задней небными дужками.

Для определения состояния аденоидных вегетаций выполнялась эндоскопия носоглотки ригидным (жестким) эндоскопом фирмы Karl Storz диаметром 2,7 мм, прямого видения 0 градусов, длина 18 см (Рисунок 4). Учитывались степень гипертрофии миндалин, цвет слизистой, наличие экссудата.



Рисунок 4 – Жесткий эндоскоп фирмы Karl Storz, \varnothing 2,7 мм, прямого видения 0°

Проводилось пальпаторное и ультразвуковое обследование регионарных лимфатических узлов (подчелюстных, подбородочных, ушных, переднешейных, заднешейных). С помощью пальпации оценивались следующие параметры: количество и консистенция лимфоузлов, гиперемия кожи над ними, болезненность при пальпации. Ультразвуковая диагностика выполнялась с помощью аппарата экспертного класса Logiq E9 с линейным датчиком с определением размеров, формы и структуры лимфоузлов (Рисунок 5).



Рисунок 5 – УЗИ-аппарат экспертного класса Logiq E9

В качестве методов лабораторно-инструментальной диагностики так же использовались общий анализ крови, общий анализ мочи, ревматоидные пробы, иммунологические исследования, ФГДС, а также патоморфологическое исследование червеобразного отростка.

Взятие крови для проведения лабораторных исследований проводилось в первые сутки после поступления больных в стационар до начала проведения лечения. Общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу крови определяли стандартными гематологическими методами с использованием камеры Горяева и мазков крови, окрашенных по Романовскому - Гимзе.

Для лабораторного выявления возможных сопряженных заболеваний, обусловленных очаговой инфекцией в небных миндалинах, исследовали антистрептолизин-О (АСЛО), ревматоидный фактор, С-реактивный белок.

С целью оценки иммунного статуса, пациентам проводилось определение следующих показателей: уровень общего IgE, общего IgG, общего IgM, общего IgA.

Для определения природы развития острого аппендицита у пациентов с хроническим тонзиллитом были изучены показатели гуморального звена иммунной системы. Концентрацию иммуноглобулинов определяли методом иммуноферментного анализа, для IgE использовали тест - систему «АлкорБио», для Ig M, Ig G, Ig A – «Бест».

Исследования проводились по унифицированной методике на базе отделения клинической иммунологии и молекулярно-генетических исследований БУЗ Орловской области «НКМЦ им. З.И. Круглой». Референтные значения суммарных (общих) иммуноглобулинов приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Нормальные уровни антител разных классов в сыворотке крови

Показатель	Возраст	Референтное значение
Ig A общий	1-15 лет	0,28-2,8 мг/мл
	более 15 лет	0,8-4,0 мг/мл
Ig M общий	1-15 лет	0,48-2,16 мг/мл
	более 15 лет	0,48-2,0 мг/мл
Ig G общий	1-15 лет	3,0-15,5 мг/мл
	более 15 лет	4,8-16,0 мг/мл
Ig E общий	4-6 лет	до 70 МЕ/мл
	7-9 лет	до 90 МЕ/мл
	10-15 лет	до 120 МЕ/мл
	более 15 лет	до 130 МЕ/мл

С целью визуальной оценки состояния лимфоидных структур слизистой оболочки желудка, луковицы и постбульбарных отделов двенадцатиперстной кишки пациентам старше 10 лет, перед выпиской из стационара, выполнялось ФГДС. Детям младшего возраста данное исследование не выполнялась в связи с поведенческими особенностями. Исследование выполнялось с использованием видеоэндоскопической системы Olympus EVIS EXERA II 180 серии (Рисунок 6) и педиатрического гастроинтестинального видеоскопа GIF-XP150N Olympus, диаметр дистального конца 5,5 мм, рабочая длина 1100 мм (Рисунок 7).



Рисунок 6 – Видеоэндоскопическая система Olympus EVIS EXERA II

Было установлено, что под влиянием повышенной антигенной стимуляции в собственной пластинке слизистой оболочки тонкого кишечника образуются реактивные изменения в виде лимфоидной гиперплазии, которые являются дополнительным источником образования В-лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулины. Узелковая лимфоидная гиперплазия рассматривается как один из главных диагностических признаков общего вариабельного иммунодефицита. В ответ на дефицит образования антител развиваются дополнительные структуры реактивного характера в слизистой оболочке тонкой кишки, обеспечивающие образование В-лимфоцитов [99, 110]. При расширении лимфатических сосудов слизистой тонкой кишки – лимфангиэктазии, на поверхности слизистой появляются округлые просовидные образования по типу манной крупы».



Рисунок 7 – Педиатрический видеогастроскоп GIF-XP150N Olympus

2.3. Гистологическое исследование тканей червеобразного отростка

Заключительным этапом комплексной диагностики тонзиллита и его абдоминальных осложнений явилось гистологическое исследование тканей червеобразного отростка, полученных на этапе хирургического лечения.

Несмотря на клиническую классификацию аппендицита, используемую хирургами, начальный этап воспаления червеобразного отростка определяется патологами как «поверхностный» или «простой» аппендицит. Данное определение,

с точки зрения морфологических изменений, согласно И.В. Давыдовскому, является более верным, так как, в действительности, истинный катар слизистой оболочки аппендикса можно выявить только при общем катаральном воспалении толстой кишки. В случае же аппендицита как самостоятельной нозологической единицы, катаральных изменений не определяется.

Для проведения морфологического исследования червеобразного отростка, проводилась вырезка операционного материала, фрагменты подвергались гистологической проводке, после чего заключались в парафиновые блоки. Далее подготовленные с помощью микротомы гистологические срезы окрашивались гематоксилином-эозином по рутинной методике. В качестве материала для цитологического исследования использовались мазки с поверхности слизистой оболочки аппендикса, подготовленные по стандартной методике: нанесение на предметное стекло, фиксация, окрашивание. Световая микроскопия и съемка микрофотографий проводились с помощью тринокулярного микроскопа с фотокамерой LEICA DM 2000 (Рисунок 8).

Тип воспаления червеобразного отростка определялся согласно патоморфологическому заключению. Оценивались следующие критерии: наличие лимфоидной гиперплазии, цитологическая структура, характер и выраженность воспалительного процесса.

Установлено, что морфологически фолликулярная гиперплазия характеризуется увеличением количества и размеров лимфоидных фолликулов, а также наличием специфических гистологических признаков: расширение зародышевого центра, его поляризация, наличие отчетливой зоны мантии, скорость митоза от умеренной до высокой, выраженность макрофагальной реакции в зародышевом центре от единичных макрофагов до картины «звездного неба», на что указывает в своих исследованиях А. М. Ковригина (2009 г.) [27].

Для определения стадии гиперплазии лимфоидных фолликулов использовалась классификация, предложенная К. Nagasako, Т. Takemoto (1972 г.):

Стадия 0 – отсутствие лимфоидных фолликулов, либо они мелкие, распространенные спорадически.

Стадия I – лимфоидные фолликулы распределены диффузно, но скудно, размер фолликулов маленький.

Стадия II – диффузное и довольно плотное распределение лимфоидных фолликулов.

Стадия III – лимфоидные фолликулы крупные, диффузно и плотно распределены.



Рисунок 8 – Тринокулярный микроскоп с фотокамерой LEICA DM 2000

Для объективной оценки выраженности эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации мы использовали количественные показатели клеточного состава воспалительного инфильтрата, что ранее не использовалось в описательной характеристике процесса.

Степень эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации оценивалась по трех бальной системе:

1 балл – слабовыраженная инфильтрация (≤ 10 клеток в поле зрения);

2 балла – умеренная клеточная инфильтрация (от 10 до 20 клеток в поле зрения);

3 балла – значительно выраженная клеточная инфильтрация (>20 клеток в поле зрения).

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Данные, полученные в ходе исследования, были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа, так как в нашем исследовании были две независимые выборки.

На начальном этапе полученные данные систематизировались в электронных таблицах «Microsoft Excel» прикладного программного продукта «Microsoft Office 2010» (Microsoft, США). Статистический анализ и визуализация полученных результатов проводились в программе «STATISTICA 12» (StatSoft Inc, США). Оценку полученных данных на предмет соответствия закону нормального распределения количественных величин проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, а при количестве элементов в выборке менее 50 – с использованием критерия Шапиро - Уилка.

При описании количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, для полученной совокупности рассчитывали значение медианы, а также верхнего и нижнего квартилей.

Так, верхний квартиль включает 25% наибольших значений в выборке (75-й процентиль), а нижний квартиль, соответственно, включает 25% наименьших значений (25-й процентиль). Таким образом, интерквартильный размах соответствует 50% исследуемых данных, что дает возможность получить сведения о широте распространения изучаемого эмпирического показателя.

Стоит отметить, что использование таких статистических показателей описательной статистики как медиана и квартили на протяжении последних лет регламентировано для зарубежных медиков – исследователей, использующих статистику для обработки данных, отличающихся малыми выборками и значительным разбросом показателей.

Для сравнения независимых совокупностей нашего исследования, учитывая отсутствие признаков нормального распределения исследуемых величин, применяли критерий Манна-Уитни. Преимуществом этого метода так же является возможность применения к малым выборкам. Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны. Для расчета критерия Манна-Уитни использовался статистический пакет STATISTICA.

Традиционная интерпретация различных уровней значимости приведена в Таблице 3 [31].

Таблица 3 – Шкала соответствия уровней значимости для проверки гипотезы и статистических выводов

Уровень значимости	Статистический вывод
$p > 0,1$	Достоверные различия не выявлены
$p \leq 0,1$	Выявлены различия на уровне статистической тенденции
$p \leq 0,05$	Выявлены статистически достоверные различия
$p \leq 0,01$	Различия выявлены на статистически высоком уровне значимости

Уровень значимости для проверки гипотезы или достоверным уровнем различий в статистическом исследовании считали $p \leq 0,05$. Принятый уровень значимости рекомендован для небольших выборок (объем n менее 100), в связи с высокой вероятностью ошибок второго рода.

Оценка связи между отдельными исследуемыми признаками и критериями произведена с помощью корреляционного анализа. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Пирсона, позволяющего точно установить силу связи между признаками.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ, РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Как указывалось ранее, в соответствии с поставленными задачами, взятые для исследования больные были сосредоточены в две группы. Первую (основную) группу составили пациенты, оперированные по поводу острого аппендицита, страдающие хроническим тонзиллитом. Во вторую группу (группу сравнения) вошли пациенты с острым аппендицитом, не имевшие тонзиллярной патологии.

3.1. Общая характеристика пациентов с острым аппендицитом, страдающих хроническим тонзиллитом

В первую группу были включены 48 человек, оперированных по поводу острого аппендицита, страдающие хроническим тонзиллитом, двое из которых перенесли местное осложнение ангины в виде абсцедирующего паратонзиллита.

Соотношение пациентов по полу и возрасту, для большей визуализации, отражено на Рисунке 9.

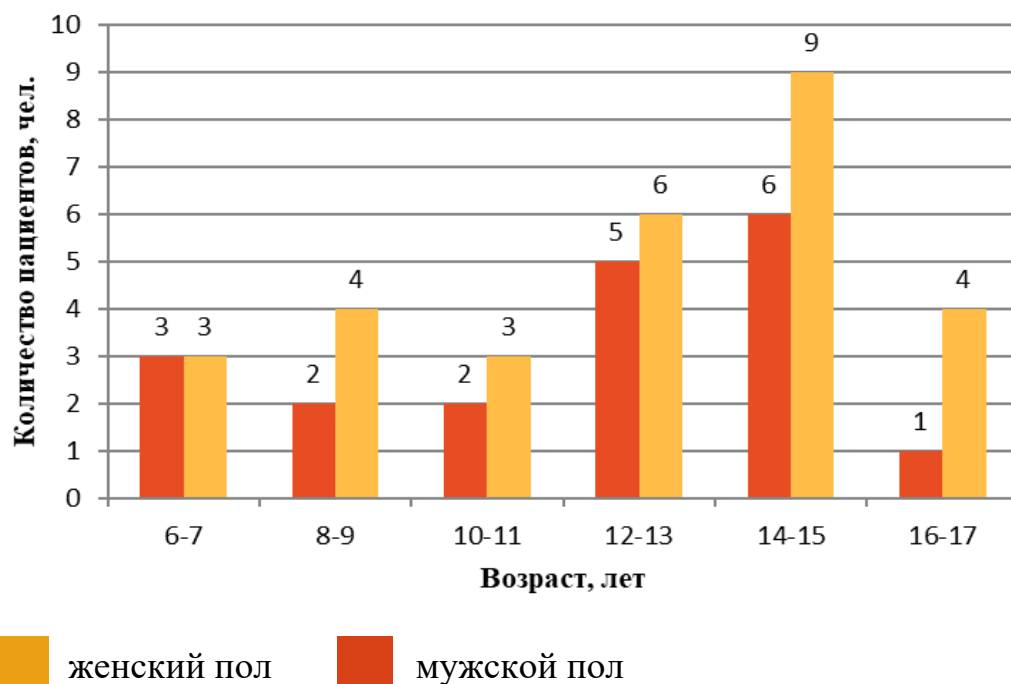


Рисунок 9 – Распределение пациентов 1 группы по полу и возрасту

Возраст пациентов данной группы от 6 до 17 лет, из них 19 лиц мужского пола (39,58%) и 29 лиц женского пола (60,42%). При анализе половозрастной структуры первой группы, отмечено что, в возрасте до 7 лет, количество мальчиков и девочек в первой группе не отличается, однако с 8 лет отмечает рост женского пола в структуре группы, преобладание которых значительно нарастает в возрасте с 14 до 17 лет.

Полученные данные соответствуют отечественным и зарубежным работам, демонстрирующим гендерные различия в частоте встречаемости хронического тонзиллита у подростков и взрослых с преобладанием лиц женского пола, что связано с влиянием женских половых гормонов [37].

У всех пациентов этой группы были выявлены не менее двух местных признаков хронического тонзиллита в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения РФ от 2021 г.: гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек (признаки Гизе, В.Н.Зака, Б.С.Преображенского); рубцовые спайки между миндалинами и небными дужками; разрыхленные или рубцово-измененные и уплотненные миндалины; казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин; увеличение регионарных лимфатических узлов (позади нижнечелюстных, передних верхних шейных) [82].

У подавляющего большинства участников группы, 46 человек (95,83%) хронический тонзиллит сочетался с гипертрофией небных миндалин и лишь у двоих пациентов (4,17%) старшего возраста этот признак отсутствовал.

Соотношение пациентов первой группы с различной степенью гипертрофии небных миндалин отражено в Таблице 4.

Таблица 4 – Наличие гипертрофии небных миндалин и степень ее выраженности у пациентов первой группы

Признак	Отсутствует Кол-во больных, %	1 степень Кол-во больных, %	2 степень Кол-во больных, %	3 степень Кол-во больных, %	Всего Кол-во больных, %
Гипертрофия небных миндалин	2; 4,17	5; 10,42	20; 41,67	23; 47,92	48; 100

Из таблицы 4 следует, что наиболее часто, у 89,58% пациентов первой группы местные признаки хронического тонзиллита сочетались с гипертрофией небных миндалин 2 и 3 степеней.

Величина небных миндалин у пациентов различного возраста отражена на Рисунке 10.

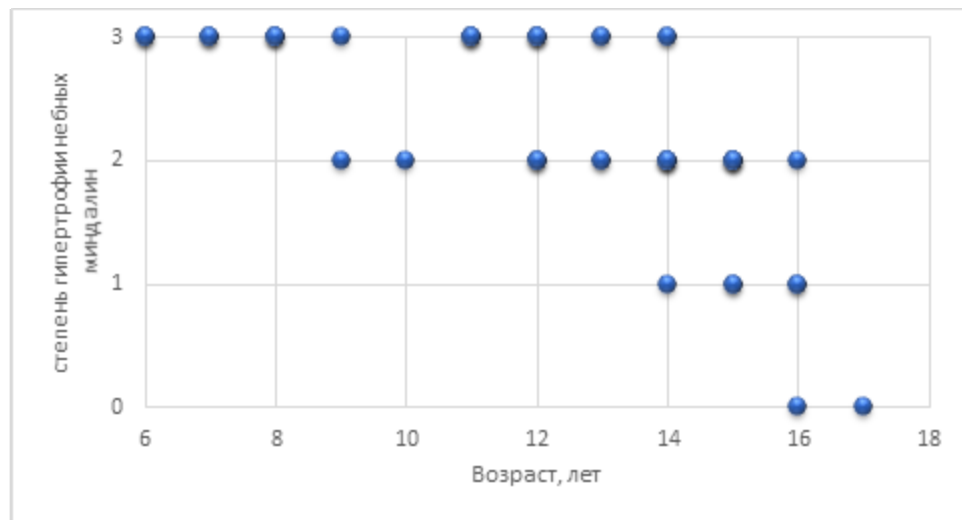


Рисунок 10 – Возрастное распределение пациентов с различными степенями гипертрофии небных миндалин

Как видно из Рисунка 11, среди пациентов хроническим тонзиллитом в возрасте с 6 до 14 лет преобладала гипертрофия 2 и 3 степеней, в более старшем возрасте преобладали вторая и первая степени гипертрофии, у двух пациентов 16 и 17 лет небные миндалины не выступали за пределы миндаликовых ниш (0 степень гипертрофии).

Таким образом наши показатели не противоречат результатам Н.М. Хмельницкой и соавторов (2020 г.) согласно которым наиболее выраженное уменьшение объема лимфоидной ткани при хроническом тонзиллите наблюдается у детей подросткового возраста (от 13 до 18 лет) [26].

К наиболее частым и достоверным признакам хронического тонзиллита, согласно данным В.Т. Пальчуна (2013 г.), следует отнести повторяющиеся в анамнезе ангины [52]. В связи с этим нами была проанализирована частота рецидивирования тонзиллита у пациентов первой клинической группы, до госпитализации в хирургическое отделение.

По результатам опроса пациентов и их родителей, частота ангин составила от 1 до 8 эпизодов в течение года, (Me 5; Q1 4, Q3 6). Пациентов с безангинозным течением тонзиллита в группе не было.

При простой форме хронического тонзиллита ангины могут повторяться 1— 2 раза в год и меньшее. Более частая их повторяемость указывает на появление токсико-аллергических реакций [52].

Таким образом, средние показатели обострения тонзиллита пациентов первой клинической группы свидетельствуют о преобладании токсико-аллергической формы в структуре хронического тонзиллита. Однако, согласно клиническим рекомендациям, анамнестические данные о частоте перенесенных ангин, без документального подтверждения не могут быть достаточным основанием для определения формы заболевания и тактики лечения.

Сведения о ранее проведенном хирургическом лечении представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Перенесенные хирургические вмешательства на ЛОР-органах у пациентов первой группы

Название операции	Кол-во больных; %
Аденотомия	11; 22,92
Аденотомия +тонзиллотомия	4; 8,33
Вскрытие паратонзиллярного абсцесса	2; 4,17
Всего	17; 35,42

Согласно данным анкетирования, 17 пациентов (35,42%) первой группы перенесли операции на ЛОР-органах. Наиболее частой операцией, выполненной пациентам исследуемой группы являлась аденотомия (11 пациентов (22,92%)), у четырех пациентов (8,33%) удаление глоточной миндалины сочеталось с тонзиллотомией. Санацию местных гнойно-воспалительных процессов клетчатки, окружающей небные миндалины, проводили двум пациентам (4,17%).

При обследовании установлено, что 32 пациента из 48 (66,67%) имеютотягощенный аллергоанамнез (Таблица 6).

Таблица 6 – Распространенность различных видов аллергии у пациентов первой группы

Вид аллергии	Проявления	Число пациентов; %
Пищевая	Атопический дерматит, острая крапивница	20; 41,67
Лекарственная	Атопический дерматит, острая крапивница	6; 12,5
Респираторная	Аллергический ринит, конъюнктивит	4; 8,33
Поливалентная	Поллиноз, бронхиальная астма	2; 4,17
Итого		32; 66,67

Как следует из представленной таблицы, наиболее часто у пациентов первой группы (41,67%) наблюдалась пищевая аллергия в виде различных дерматозов. Наиболее редко (12,5%) имели место аллергические заболевания респираторного тракта такие как аллергический ринит и бронхиальная астма.

3.2. Особенности инструментальных методов исследования пациентов первой группы

Клинико-эндоскопическое обследование показало, что у более половины больных (52,08%) хронический тонзиллит сочетался с гипертрофией глоточной миндалины (Таблица 7).

Таблица 7 – Распространенность гипертрофии аденоидных вегетаций у больных хроническим тонзиллитом

Признак	Отсутствует Кол-во больных, %	1 степень Кол-во больных, %	2 степень Кол-во больных, %	3 степень Кол-во больных, %	Всего Кол-во больных, %
Гипертрофия глоточной миндалины	23; 47,92	9; 18,75	13; 27,08	3; 6,25	48, 100

При этом первая степень гипертрофии этой миндалины выявлена у 18,75% пациентов, вторая степень – у 27,08% участников группы и у 2,08% пациентов – гипертрофия глоточной миндалины третьей степени (Рисунок 11).

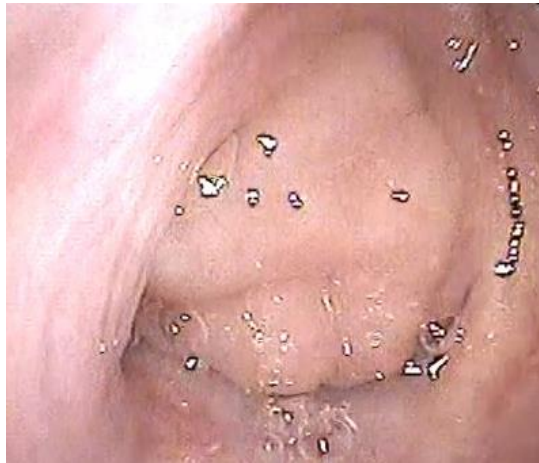


Рисунок 11 – Эндоскопическая эпифарингоскопия: гипертрофия глоточной миндалины 3 степени

Возрастная структура пациентов с различной степенью гипертрофии глоточной миндалины продемонстрирована на Рисунке 12.

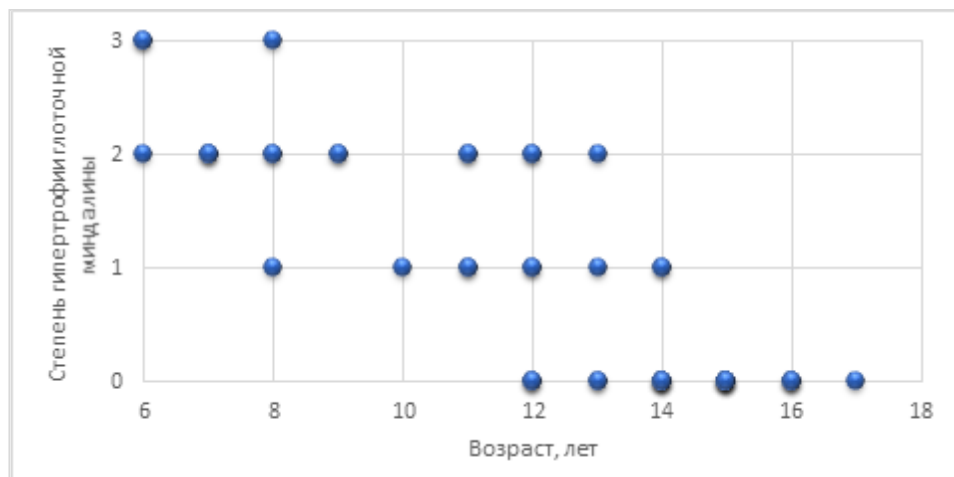


Рисунок 12 – Возрастное распределение пациентов с различными степенями гипертрофии глоточной миндалины

Из Рисунка 12 следует, что у пациентов первой группы в возрасте старше 14 лет гипертрофия глоточной миндалины отсутствовала, в то время как в возрасте до 8 лет хронический тонзиллит сочетался с гипертрофией аденоидов 2-3 степени. Клинические проявления гипертрофии глоточной миндалины в виде стойкого затруднения носового дыхания выявлены у 12 пациентов группы в возрасте с 6 до 11 лет.

Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении размеров глоточной миндалины с увеличением возраста пациентов исследуемой группы, что соответствует данным зарубежных авторов [95, 198].

Однако, согласно клиническим наблюдениям В.А. Белова и Я.В. Воропаевой, количество детей, страдающих хроническим тонзиллитом с сопутствующей патологией глоточной миндалины, уменьшается в возрасте от 7 до 18 лет [3].

У всех пациентов первой группы пальпаторно (а в дальнейшем, подтверждено УЗ-исследованием) определялось увеличение одной или нескольких групп регионарных лимфоузлов (подчелюстных, переднешейных, заднешейных, околоушных, затылочных). При пальпации все гиперплазированные лимфоузлы были плотноэластической консистенции, безболезненные, подвижные, кожа над ними была не изменена.

Пациентам, у которых пальпаторно определялось увеличение регионарных лимфатических узлов, проводилось ультразвуковое исследование. Согласно полученным результатам, увеличение преимущественно затрагивало лимфоузлы трех групп: подчелюстной, переднешейной и заднешейной областей, лишь у одного пациента отмечено вовлечение околоушной группы. При этом, у большинства пациентов (77%) выявлено вовлечение более одной группы регионарных лимфоузлов. Размер их варьировал от 10 до 30 мм в диаметре, форма преимущественно округлая, в 96,55% случаев отмечено снижение эхогенности паренхимы, полученные данные соответствуют результатам исследований С.В. Пчеленок (2007 г.) [57].

В тоже время Д.В. Трухин и соавторы (2020 г.), указывают что, подобные ультразвуковые характеристики лимфатических узлов (множественное увеличение овальной формы, наличие гипоэхогенных центральных отделов) являются специфичными для токсико-аллергической формы хронического тонзиллита [72].

Распространенность регионарного тонзиллогенного лимфаденита представлена на Рисунке 13.



Рисунок 13 – Распространенность регионарного лимфаденита у больных хроническим тонзиллитом

Согласно стандарту обследования больных с абдоминальной симптоматикой 36 детям (75%) в возрасте старше 10 лет, выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). По результатам ФГДС у 25 пациентов (что составило 69,44% от общего количества эндоскопически обследованных участников группы) обнаружены признаки лимфангиэктазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Дуоденоскопия: множественные белесоватые просовидные образования на слизистой двенадцатиперстной кишки

Выраженность признака в постбульбарных отделах варьировала от единичных элементов до множественных высыпаний по типу «манной крупы».

Согласно имеющимся литературным данным, изменения лимфоидного аппарата кишечника являются одним из проявлений компенсаторной реакции иммунной системы, обусловленной избыточной или длительной антигенной стимуляцией лимфоидной ткани [160, 181]. При этом главный диагностический признак повышенной антигенной стимуляции – узелковая лимфоидная гиперплазия – не был обнаружен у исследуемых пациентов.

3.3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов первой группы

При анализе лабораторных данных (Таблица 8), с учетом возрастных норм обращают внимание следующие изменения. У большинства пациентов, 45 человек (93,75%) отмечался умеренный лейкоцитоз. Несмотря на отсутствие выраженных отклонений в лейкоцитарной формуле, у 34 пациентов первой группы (70,83%), отмечается повышение уровня лимфоцитов.

Таблица 8 – Клинико-лабораторные показатели больных первой группы исследования (n = 48)

Показатель		Пациенты первой группы	
		Me	Q1; Q3
Лейкоцитарная формула	Лц (10*9/л)	10,35	9,89; 11,09
	Нф (%)	50,7	48,85; 51,73
	Лф (%)	38,05	36,4; 39,3
	Мн (%)	6,1	4,87; 6,9
	Эо (%)	4,75	3,67; 5,23
	Бз (%)	0,85	0,7; 1
Иммунологические показатели	IgA общий (г/л)	1,58	0,7; 2,88
	IgM общий (г/л)	1,12	0,8; 1,9
	IgG общий (г/л)	13,96	10,7; 15,97
	Ig E общий (МЕ)	102	74,09; 133,94
Ревмо-пробы	СРБ (мг/л)	8,11	7,08; 9,1
	АСЛО (МЕ/мл)	208	178,5; 230,75
	РФ (мг/л)	отрицательно	-

Причиной повышения уровня лимфоцитов, у пациентов первой группы, являются частые эпизоды бактериальных и вирусных тонзиллитов, что подтверждается анамнестическими данными, полученными в ходе анкетирования

пациентов и их родителей. У больных данной группы имели место частые ангины, в среднем около 5 эпизодов в год. В соответствии с имеющимися научными сведениями, основной иммунной функцией лимфоцитов является обеспечение приобретенного специфического иммунитета, формирование иммунологической памяти вследствие многократного взаимодействия лимфоцитов с возбудителями инфекций (многократной иммунизации) [22].

Анализ иммунологических показателей так же выявил ряд особенностей. Не смотря на наличие у всех пациентов группы острого воспалительного заболевания, аппендицита, показатели общего IgM были повышены только у 6 участников (12,5%). Повышение уровня общего IgG выявлено у 18 пациентов (37,5%), у остальных участков группы этот показатель находился в пределах нормы. У 21 пациента (43,75%) уровень общего Ig E превысил возрастные референсные значения.

Таким образом, можно предположить, что указанные изменения иммунологических показателей, в частности повышение уровня IgE и IgG, обусловлены тонзиллярной патологией, на подобные иммунологические изменения указывает в своих работах И.В. Лютенко (2013 г.) [32].

У 30 (62,5%) пациентов группы получены нормальные значения общего IgA, отражающего состояние местной защиты слизистых оболочек, в то же время у 37,5% участников выявлены отклонения как в сторону повышения, так и в сторону снижения этого показателя, что подтверждает противоречивость результатов исследования общего IgA у пациентов с тонзиллярной патологией [18, 75].

Согласно клиническим рекомендациям, показателями интенсивности воспалительного процесса при хроническом тонзиллите являются ревмо-пробы, динамика которых также способствует выявлению сопряженных заболеваний.

Наши исследования показали, что у всех пациентов первой группы уровень С-реактивного белка повышен. Являясь маркером острой или ранней фазы воспаления, СРБ активно участвует в формировании врожденного иммунитета против микроорганизмов [44]. Таким образом, повышение уровня СРБ может быть

обусловлено наличием острого воспаления червеобразного отростка, а также наличием хронической тонзиллярной патологии.

Достоверным показателем перенесенной стрептококковой инфекции является антистрептолизин (АСЛ-О), повышение которого имело место у 9 пациентов первой группы (18,75%). Однако, данный показатель не только отражает частоту перенесенной стрептококковой инфекции, но и свидетельствует о возможной длительной БГСА-колонизации у пациентов с хроническим тонзиллитом. Повышения уровня РФ не было отмечено ни у одного участника первой группы, что указывает на отсутствие сопряженных системных заболеваний соединительной ткани.

3.4. Морфологические особенности червеобразных отростков пациентов первой группы

В процессе нашего исследования характеристика воспалительного процесса удаленных червеобразных отростков складывалась из следующих показателей воспаления: выраженность и распространенность клеточной инфильтрации, а также ее клеточный состав; сосудистые изменения, реакция лимфоидных образований аппендикса.

Результаты гистологического исследования удаленных червеобразных отростков представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Выраженность гистологических изменений червеобразных отростков пациентов первой группы исследования, (n = 48)

Признак	Пациенты первой группы (кол-во; %)	
Гиперплазия лимфоидных фолликулов	не выражена	0; 0
	умеренная	22; 45,83
	выраженная	26; 54,17
Содержание нейтрофилов	небольшое	20; 41,67
	умеренное	27; 56,25
	значительное	1; 2,08

Продолжение Таблицы 9

Содержание эозинофилов	небольшое	9; 18,75
	умеренное	21; 43,75
	значительное	18; 37,5
Распространенность инфильтрации	ограниченная	29; 60,42
	диффузная	19; 39,58
Сосудистые изменения (стаз, кровоизлияния)	не выражены	21; 43,75
	выражены	27; 56,25

У всех пациентов группы отмечена умеренная либо выраженная гиперплазии лимфоидных фолликулов с высокой функциональной активностью, при этом у 26 пациентов (54,17%) фолликулы резко гиперплазированы. Вторичные гиперпластические фолликулы имели крупные размеры, овальной или эллипсоидной формы, располагались близко друг к другу (Рисунок 15). Функциональная активность характеризовалась высокой митотической активностью зародышевых центров, выраженной макрофагальной реакцией (картина «звездного неба»).

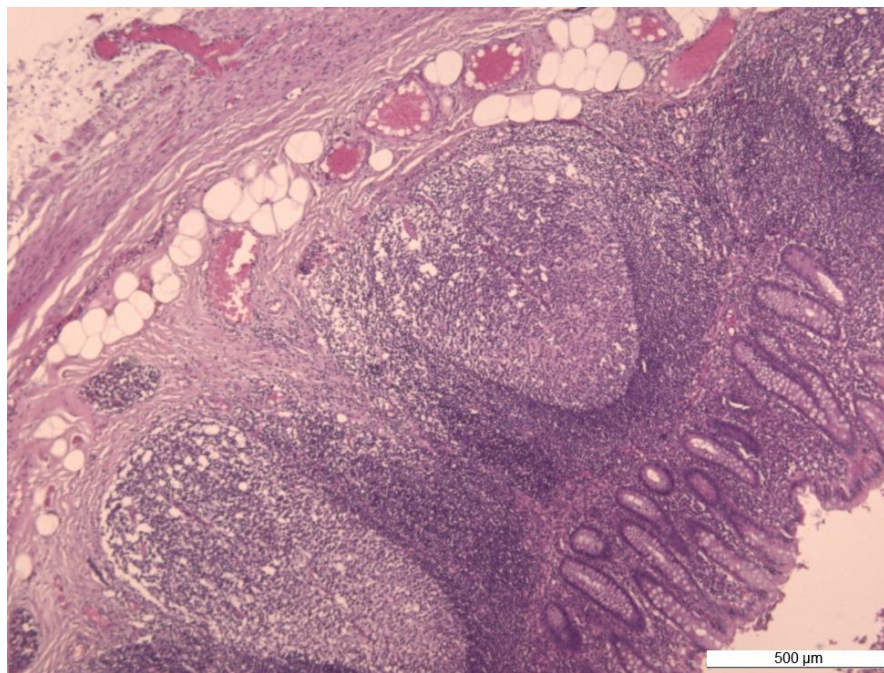


Рисунок 15 – Гиперплазия лимфоидных фолликулов. Окраска гематоксилином-эозином, x40

Характерной особенностью вторичных лимфоидных фолликулов препаратов пациентов первой группы явилось выраженное развитие герминативных центров (центров размножения), в которых определялись многочисленные фигуры деления,

то есть митозы на разных стадиях, что свидетельствовало о стимуляции В-системы иммунитета (Рисунок 16).

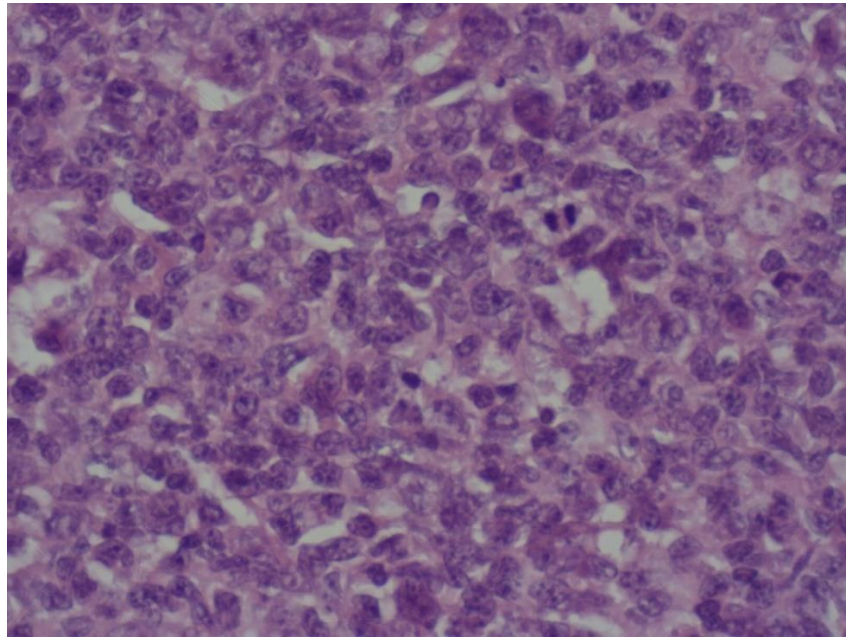


Рисунок 16 – Митотическая активность герминативных центров. Окраска гематоксилином-эозином, х630

Пролиферативная активность В-клеток герминативного центра, сопровождалась нарастанием апоптоза, усилением макрофагальной реакции до картины «звездного неба» (Рисунок 17).

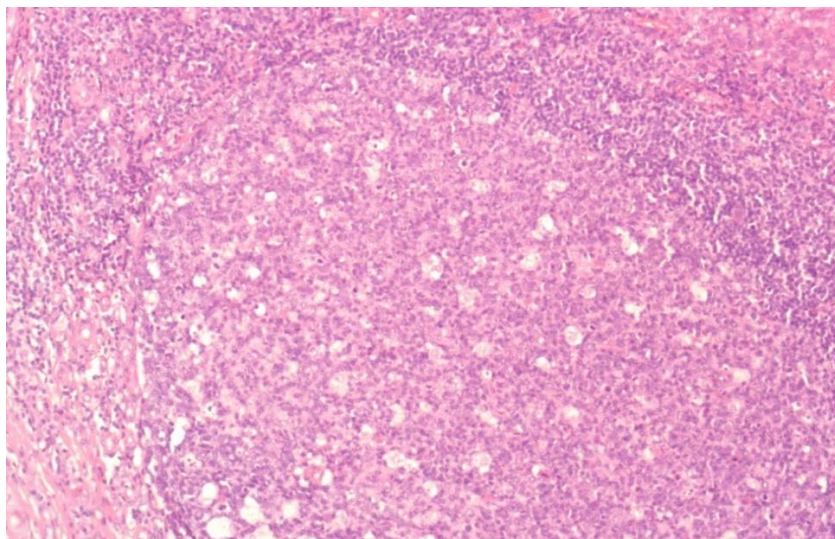


Рисунок 17 – Макрофагальная реакция в зародышевом центре – картина «звездного неба». Окраска гематоксилином-эозином, х200

Макрофагальная реакция герминативных центров с большим количеством апоптотических телец, определявшихся в препаратах пациентов (Рисунок 18), является характерным признаком продолжающейся селекции специфически реагирующих В-клеток (отрицательная селекция) и отражает структурную динамику лимфоидного фолликула в гуморальном иммунном ответе [63].

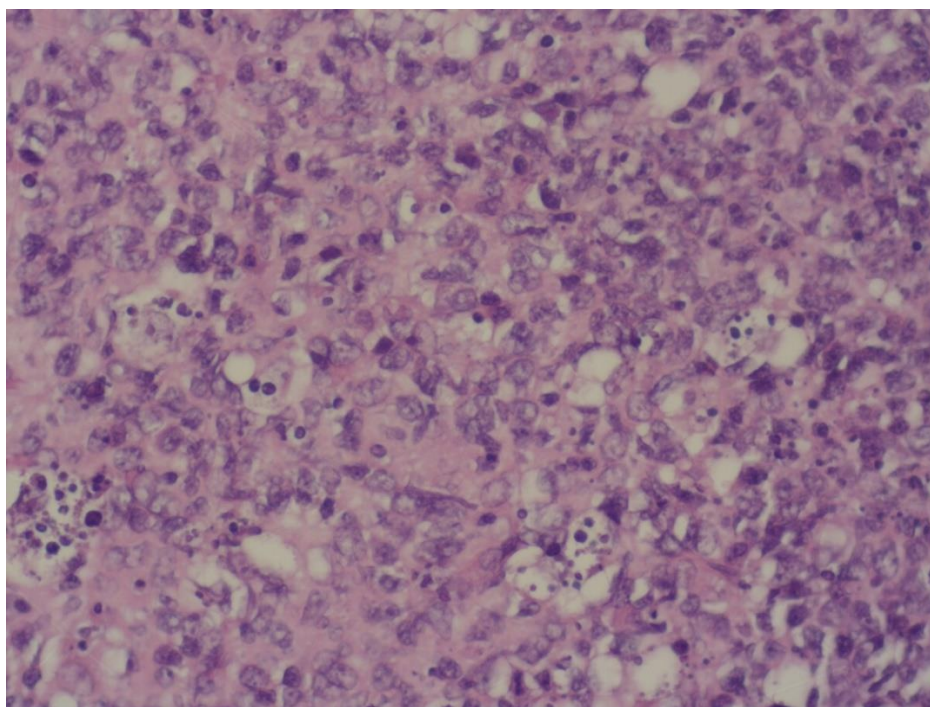


Рисунок 18 – Макрофаги, содержащие в цитоплазме апоптотические тельца.
Окраска гематоксилином-эозином, х400

Признаки реактивной гиперплазии лимфоидных фолликулов сочетались с другими воспалительными изменениями слизистой оболочки аппендикса, различной степени выраженности, такими как полнокровие сосудов и клеточная инфильтрация.

Согласно данным В.К. Шатобалова (2013 г), отличить дебют острого аппендицита со структурными очаговыми изменениями в виде первичного аффекта от вторичных или реактивных изменений довольно сложно. Связь аппендицита с инфекционными заболеваниями обусловлена изменениями иммунного баланса организма, а, следовательно, и перестройкой ретикуло-эндотелиальной системы с вовлечением лимфатического аппарата червеобразного отростка. Морфологически это выражается в набухании и гиперплазии фолликулов аппендикса с повышением

в них активности зародышевых центров, появлением значительного количества фигур митотического деления и образования макрофагов. Особенно ярко выражена такая реакция у детей и подростков. Аналогичные изменения имели место в наших исследованиях, что свидетельствует о вторичности изменений лимфоидного аппарата червеобразного отростка пациентов с хроническим тонзиллитом [86].

При цитологическом исследовании клеточного инфильтрата слизистой оболочки червеобразных отростков у большинства пациентов наблюдалось умеренное или значительное содержание эозинофилов (Рисунок 19), клеточная инфильтрация, у более чем половины участников группы, имела ограниченный характер и не распространялась за пределы слизистой оболочки аппендикса.

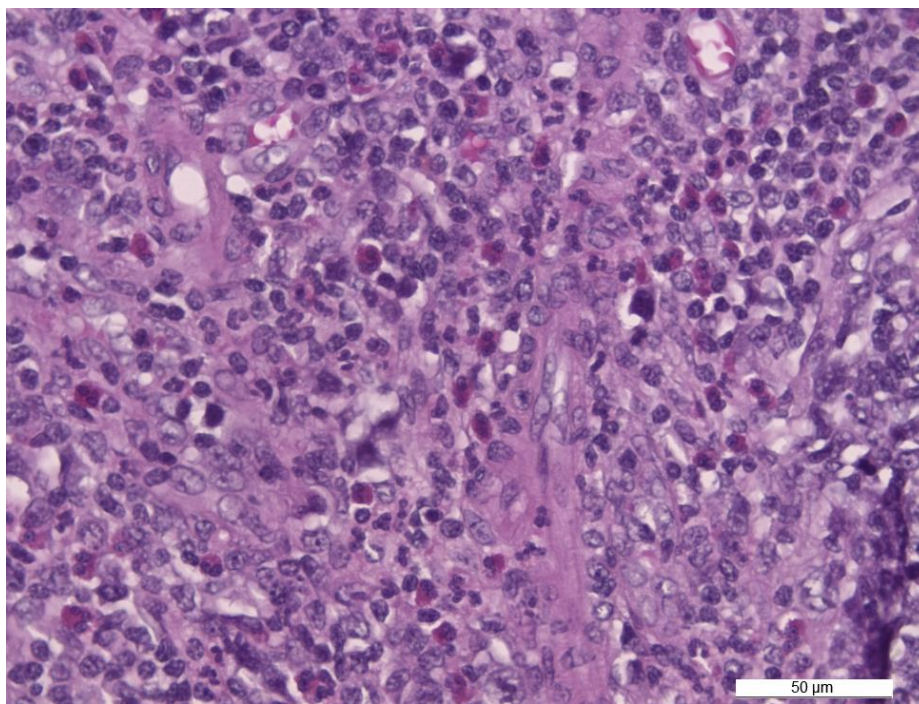


Рисунок 19 – Клеточная инфильтрация с большим количеством эозинофилов и плазмоцитов. Окраска гематоксилином-эозином, х 400

С момента возникновения боли в животе и до установления диагноза в среднем проходило 13 часов (Me 13; Q1 11; Q3 15). Принято считать, что катаральная стадия острого аппендицита обычно длится до 12 часов [2]. Таким образом, полученные нами данные, в большей мере свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническим тонзиллитом острый аппендицит не имеет выраженной тенденции к переходу в гнойно-деструктивные формы.

В качестве примеров пациентов первой клинической группы приводим следующие наблюдения:

Пример №1. Больная Н., 16 лет, поступила в хирургическое отделение через 2 часа после начала заболевания с жалобами на боль в правой подвздошной области, тошноту. При обследовании и наблюдении установлен диагноз острого аппендицита (диагноз подтвержден данными УЗИ), определены показания к операции, произведена лапароскопическая аппендэктомия. При патоморфологическом исследовании удаленного червеобразного отростка диагностирован катаральный аппендицит.

Данные лабораторных методов исследования представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Результаты лабораторного обследования больной Н, 16 лет

	Показатель	Значение
Лейкоцитарная формула	Лц (10*9/л)	11,52 x10 ⁹ /л
	Нф (%)	48,3%,
	Лф (%)	40,2%,
	Мн (%)	4%,
	Эо (%)	6,3%,
	Бз (%)	1,2%
Иммунологические показатели	IgA общий (г/л)	0,72
	IgM общий (г/л)	1,22
	IgG общий (г/л)	17,21
	Ig E общий (МЕ)	137,08
Ревмо-пробы	СРБ (мг/л)	9,1
	АСЛО (МЕ/мл)	отрицательно
	РФ (МЕ/мл)	отрицательно

На 4-е сутки после аппендэктомии проведено оториноларингологическое обследование.

Из анамнеза: на протяжении трех лет отмечает частые ангины (3 – 4 раза в год). Лечение проводили самостоятельно (симптоматическое), либо у педиатра по месту жительства. Мenses с 12 лет, нерегулярные. В возрасте 3 лет произведена аденотомия по поводу обструктивной гипертрофии глоточной миндалины. Аллергоанамнез: пищевая аллергия на цитрусовые, проявляющаяся в виде острой

крапивницы. На момент осмотра предъявляет жалобы на периодическое першение в горле.

При фарингоскопии установлено: слизистая задней стенки глотки розовая, сосуды инъектированы, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки увеличены, мягкое небо симметрично, подвижно. Небные дужки гиперемированы, утолщены, небные миндалины увеличены (2 – 3 степень гипертрофии), разрыхленные, рубцово-изменены; единичные казеозные пробки в лакунах (Рисунок 20).



Рисунок 20 – Мезофарингоскопическая картина больной Н., 16 лет: хронический тонзиллофарингит

При пальпации регионарных лимфатических узлов определяется увеличение трех лимфоузлов (подчелюстные с двух сторон, переднешейный слева), безболезненные, подвижные, не спаяны с окружающими тканями.

По результатам УЗ-исследования лимфатических узлов: визуализируются увеличенные лимфоузлы в подчелюстной области с обеих сторон, по передней поверхности шеи слева. Форма лимфоузлов овальная, контуры четкие, ровные, пониженной эхогенности, васкуляризация не изменена. Размеры лимфоузлов справа 20х9мм, слева 22х16мм; по передней поверхности шеи слева 16х7мм.

При патоморфологическом исследовании удаленного червеобразного отростка диагностирован поверхностный аппендицит. Макроскопическое описание: червеобразный отросток длиной 5,5 см, диаметром до 0,6 см, серозная оболочка сероватого цвета. При микроскопическом исследовании отмечены следующие признаки: выраженная диффузная клеточная инфильтрация слизистого

и подслизистого слоев, с преобладанием в клеточном составе эозинофилов и плазмочитов; лимфоидные фолликулы гиперплазированы, умеренно гипертрофированы, границы краевой зоны четкие (Рисунок 21).

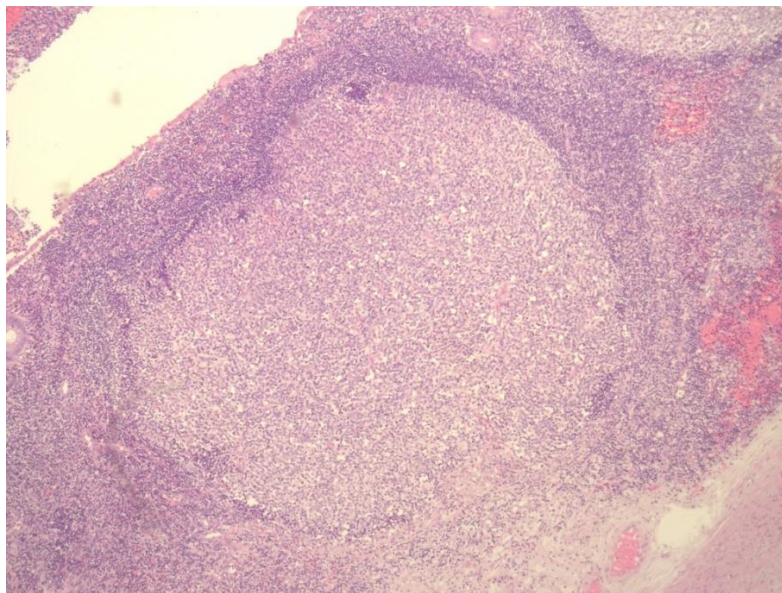


Рисунок 21 – Гипертрофированный лимфоидный фолликул аппендикса. Окраска гематоксилином-эозином, х50

Данный пример участника первой группы исследования представляет клинический интерес, так как демонстрирует развитие у пациентки катарального аппендицита на фоне хронического тонзиллофарингита, с ранее выполненной аденотомией. Гипертрофия лимфоидных фолликулов задней стенки глотки является признаком компенсаторной реакции со стороны органов лимфаденоидного глоточного кольца. Примечательно, что схожие изменения лимфоидных структур отмечаются и в удаленном аппендиксе пациентки. Так, выявленные изменения структуры червеобразного отростка, а именно, гиперплазия и гипертрофия его лимфатических фолликулов, при отсутствии деструктивных изменений, является признаком реактивного, то есть вторичного воспаления. Наличие большого количества эозинофилов в клеточном инфильтрате может свидетельствовать о реакции локальной гиперчувствительности. Не смотря на отсутствие симптомов аллергии, как на момент осмотра, так и накануне госпитализации, у пациентки отмечается, по результатам иммунологического исследования, повышение уровня Ig E. Таким образом, можно предположить, что

аллергический компонент воспаления является следствием токсико-аллергической формы хронического тонзиллита.

Пример №2. Больная К, 8 лет, поступила в хирургическое отделение через 4 часа после начала заболевания с жалобами на боль в животе, однократную рвоту. При обследовании и наблюдении установлен диагноз острого аппендицита и определены показания к операции, произведена лапароскопическая аппендэктомия. В ходе операции установлена катаральная форма аппендицита.

На 4-е сутки после аппендэктомии проведено оториноларингологическое обследование.

На момент осмотра жалобы со стороны ЛОР-органов на затруднение носового дыхания и храп во сне. Частые простудные инфекции беспокоят в течение последних 2 лет, после начала посещения детского сада. В течение текущего года 6 раз лечилась у педиатра по поводу ОРВИ с симптомами тонзиллита, получала симптоматическое лечение, дважды с использованием системой антибактериальной терапии. В период реконвалесценции – курсы интраназальных глюкокортикостероидов.

При фарингоскопии мягкое небо симметрично, подвижно. Края небных дужек гиперемированы, утолщены, небные миндалины ярко-розовые, смыкаются по средней линии глотки (гипертрофия небных миндалин 3 степени) лакуны их расширены, с единичными казеозными пробками (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Мезофарингоскопическая картина пациентки К, 8лет: хронический тонзиллит с гипертрофией небных миндалин 3 степени

При эндоскопическом исследовании носоглотки определяются увеличенные аденоидные вегетации, закрывающие более 2/3сошника без признаков воспаления (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Эпифарингоскопическая картина пациентки К, 8лет: гипертрофия глоточной миндалины 2-3 степени

По результатам УЗИ в подчелюстной области с обеих сторон визуализируются гипоэхогенные лимфоузлы овоидной формы, с ровными четкими контурами справа 18х1мм, слева 22х12мм. Размеры остальных групп регионарных лимфоузлов не превышают возрастной нормы.

Данные лабораторных методов исследования представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты лабораторного обследования пациентки К, 8 лет

	Показатель	Значение
Лейкоцитарная формула	Лц (10*9/л)	10,8х10 ⁹ /л
	Нф (%)	50,2%
	Лф (%)	37,8%
	Мн (%)	6,3%
	Эо (%)	4,9%
	Бз (%)	0,8%
Иммунологические показатели	IgA общий (г/л)	1,78
	IgM общий (г/л)	0,8
	IgG общий (г/л)	12,39
	Ig E общий (МЕ)	73,12
Ревмо-пробы	СРБ (мг/л)	10,5
	АСЛО (МЕ/мл)	отрицательно
	РФ (МЕ/мл)	отрицательно

Для патоморфологического исследования был представлен удаленный червеобразный отросток длиной 6,5 см, диаметром от 0,8 до 1,0 см. Серозная оболочка серовато-красноватая, без наложений. Сосуды инъецированы. При микроскопическом исследовании: диффузная клеточная инфильтрация слизистой и подслизистой оболочки червеобразного отростка, в клеточном инфильтрате эозинофилы преобладают над нейтрофилами, лимфоидные фолликулы гипертрофированы, инфильтрированы, границы их четкие (Рисунок 24). Умеренно выраженный сосудистый стазом, стенки сосудов утолщены, умеренный отек стромы. Заключение патоморфологического исследования: поверхностный аппендицит.

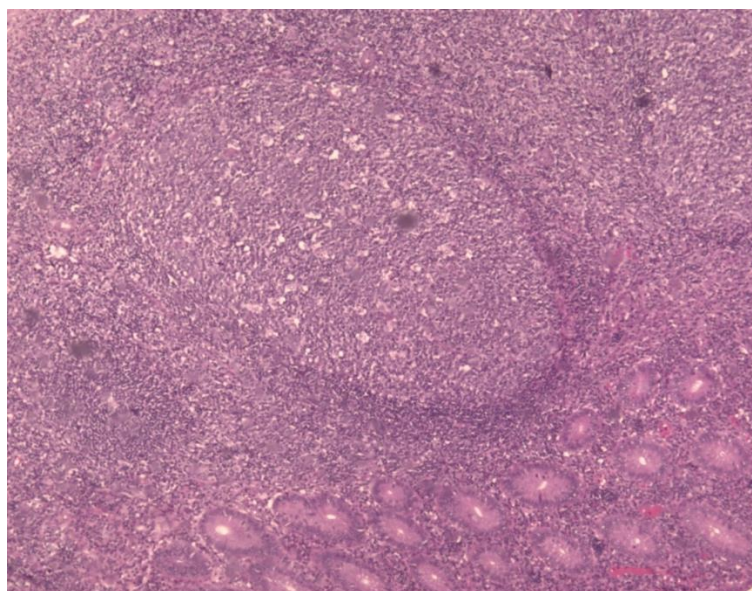


Рисунок 24 – Увеличенные в размере гиперпластический лимфоидный фолликул. Окраска гематоксилином и эозином, х50

Данный клинический пример демонстрирует компенсаторное увеличение органов лимфаденоидного глоточного кольца в ответ на интенсивную повышенную антигенную стимуляцию, о чем свидетельствуют местные признаки хронического воспаления миндалин и анамнестические данные о частых респираторных заболеваниях пациента. Однако аналогичные изменения- резкая гиперплазия лимфоидных структур отмечаются и в удаленном аппендиксе пациента. Как уже ранее было отмечено, данный признак в сочетании с

эозинофильной инфильтрацией более типичны для аллергического или иммунного типа воспаления, нежели инфекционного.

Приведенные примеры пациентов, у которых острый аппендицит развился на фоне имеющейся тонзиллярной патологии, демонстрируют схожие морфологические изменения удаленных червеобразных отростков (гиперплазия и гипертрофия лимфоидных фолликулов, преобладание диффузной эозинофильной инфильтрации).

Резюме

Анализ клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических результатов исследования 48 больных первой группы показал преобладание среди пациентов больных в возрасте 12–15 лет. Известно, что указанный возраст соответствует пятому критическому периоду развития иммунной системы, который характеризуется иммунным дисбалансом, проявляющимся угнетением клеточного иммунитета с параллельной стимуляцией гуморального звена, что способствует развитию хронического тонзиллита и сочетанием его с аллергическими заболеваниями.

Повышение показателей общих IgE и IgG у большинства взятых для исследования больных в сочетании с реакцией нескольких групп регионарных лимфатических узлов, а также учетом частоты рецидивирования тонзиллита указывает на наличие токсико-аллергической формы хронического тонзиллита.

Пролиферация лимфоидной ткани глоточного кольца и регионарных лимфатических узлов у больных первой группы свидетельствует об избыточной антигенной стимуляции из лакун, где происходит вегетация патогенной микрофлоры.

При изучении морфологической картины удаленных червеобразных отростков установлена выраженная реакция со стороны лимфоидной ткани червеобразного отростка. Гиперплазия лимфоидных фолликулов, на начальном этапе развития острого аппендицита, является признаком вторичных или реактивных изменений червеобразного отростка. В случае же аппендицита как

самостоятельной нозологической единицы реакция лимфоидных фолликулов в виде их гиперплазии и гипертрофии нарастает постепенно по мере прогрессирования воспалительного процесса, типична для деструктивных форм. Эозинофильная инфильтрация слизистой аппендикса, в свою очередь, может свидетельствовать о наличии аллергического компонента воспаления.

Не смотря на наличие воспалительных изменений червеобразного отростка, по данным гистологического и лабораторного исследований, у пациентов первой группы временной интервал от начала заболевания до проведения хирургического вмешательства по поводу острого аппендицита превышал в большинстве случаев 12 часов, что может рассматриваться как признак отсутствия тенденции к переходу в деструктивные формы.

Полученные данные дают основания полагать, что иммунопатологические реакции, возникающие вследствие тонзиллярной патологии, изменяют иммунную реактивность организма, способствуя развитию других заболеваний, имеющих инфекционно-аллергическую природу, в частности негнойной формы аппендицита.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ, НЕ СОПРЯЖЕННЫМ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛИМФОЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА

4.1. Общая характеристика участников второй группы

Данную группу составили пациенты, с диагностированным острым катаральным аппендицитом, не имеющие адено tonsиллярной патологии, а также пациенты с физиологической гипертрофией глоточной и небных миндалин. Общее количество отобранных пациентов группы составило 50 человек. Из них 25 лиц мужского пола и 25 лиц женского пола.

Возрастной диапазон данной группы составляет от 6 до 17 лет, а среднестатистические показатели соответствуют аналогичным показателям пациентов основной группы.

Соотношение пациентов по полу и возрасту представлено на Рисунке 25.

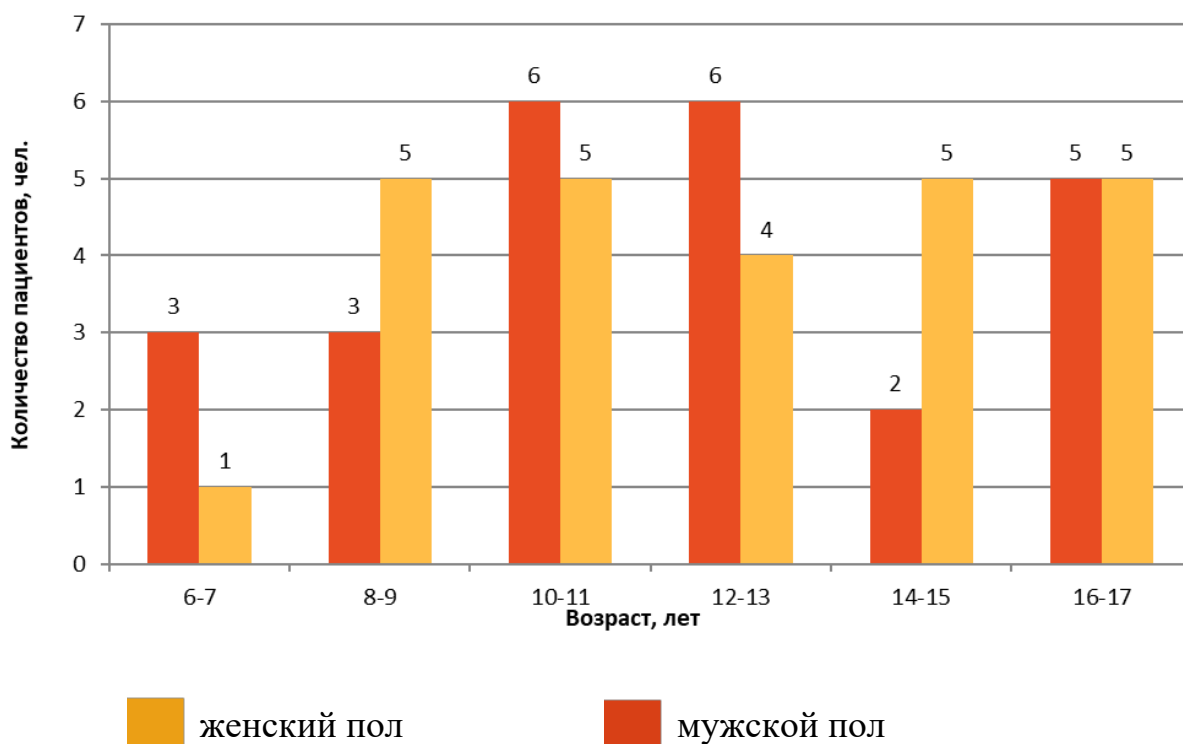


Рисунок 25 – Распределение пациентов второй группы по полу и возрасту

Участники группы сравнения, по возрастному критерию подбирались таким образом, чтобы средние показатели соответствовали данным основной группы. Это ограничение обусловлено необходимостью получения репрезентативных клинико-лабораторных данных, отличных для разных возрастных категорий.

Во второй группе процентное соотношение мальчиков и девочек равное и составляет по 50% соответственно.

По результатам анкетирования, большая часть участников второй группы, 37 пациентов (74%), не имеет сопутствующей аллергопатологии. Родители 8 пациентов группы (16%) сообщили о наличии пищевой аллергии у детей, четверо пациентов (8%) имели лекарственную аллергию, и один пациент (2%) страдал сезонной аллергией. Структура аллергопатологии и ее проявления представлены в Таблице 12.

Пяти пациентам группы (10%) ранее выполнена аденотомия по поводу стойкого затруднения носового дыхания.

Таблица 12 – Соотношение различных видов аллергии у пациентов контрольной группы

Вид аллергии	Проявления	Число пациентов; %
Пищевая	Острая крапивница	4; 8
	Гастроэнтерит	1; 2
	Аллергический ринит, конъюнктивит	3; 6
Лекарственная	Острая крапивница	4; 8
Респираторная	Аллергический ринит, конъюнктивит	1; 2
Всего		13; 26

При оценке частоты эпизодов заболеваемости тонзиллитом в год, как правило, родители отмечали сочетание жалоб, характерных для воспаления небных миндалин (боль в горле, отказ от приема пищи) с такими симптомами как кашель и насморк, что позволяет, скорее, судить о частоте заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у данной группы пациентов. При подсчете инфекционного индекса (ИИ = сумма случаев ОРВИ в течение года/возраст ребенка в годах), у всех участников контрольной группы инфекционный индекс соответствовал диапазону нормы (от 0,2 до 0,3).

При оценке ЛОР-статуса выявлено, что у 31 пациента (62%) имелась бессимптомная гипертрофия небных миндалин (Таблица 13).

Таблица 13 – Соотношение пациентов второй (контрольной группы) по величине небных и глоточной миндалин

Признак	Отсутствует Кол-во больных, %	1 степень Кол-во больных, %	2 степень Кол-во больных, %	3 степень Кол-во больных, %
Гипертрофия небных миндалин	19; 38	27; 54	4; 8	0; 0
Гипертрофия глоточной миндалины	28; 56	20; 40	2; 4	0; 0

В виду отсутствия местных признаков воспаления и клинических проявлений (изменение дикции – гнусавость, невнятная речь; нарушения приема пищи, дыхания, храп) увеличение небных миндалин рассматривалось как физиологическое состояние, обусловленное возрастными особенностями формирования иммунной системы.

Временной интервал от появления клинических проявлений аппендицита до хирургического лечения составил от 6 до 17 часов (Me 10,5; Q1 9, Q3 12).

4.2. Результаты инструментальных методов исследования пациентов второй группы

При эндоскопическом исследовании носоглотки у 22 пациентов (44%) выявлена гипертрофия глоточной миндалины (Таблица 16). Стоит отметить, что ни один из пациентов с гипертрофией глоточной миндалины не имел клинических симптомов обструкции носоглотки, а наибольший размер аденоидов приходился на возраст 4 и 6 лет.

Согласно литературным данным, максимального размера глоточная миндалина достигает к 4-5 годам, после чего происходит ее возрастная инволюция с уменьшением размера чаще к 7-8, реже к 10 годам [66].

Таким образом, полученные нами данные позволяют расценивать увеличение глоточной миндалины у детей контрольной группы как возрастное физиологическое состояние.

Возрастное распределение пациентов с гипертрофией глоточной миндалины представлено на Рисунке 26.

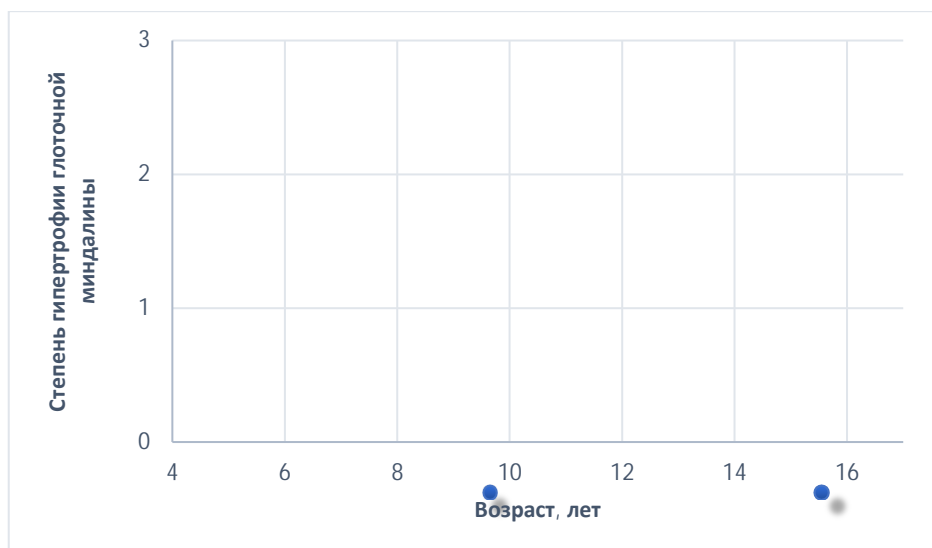


Рисунок 26 – Возрастное распределение пациентов контрольной группы с различными степенями гипертрофии глоточной миндалины

У пациентов, вошедших в группу сравнения, отсутствовал регионарный лимфаденит, что так же подтверждено соответствием характеристик лимфоузлов возрастной норме по данными ультразвукового исследования.

По результатам ФГДС, выполненной 22 пациентам в возрасте старше 10 лет, у 20 пациентов эндоскопическая картина двенадцатиперстной кишки соответствовала норме, у двух детей выявлены лимфангиэктазии двенадцатиперстной кишки.

4.3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов второй группы

При оценке лабораторных показателей пациентов второй группы отмечено, что признаки воспалительной реакции незначительно выражены. У 42 пациентов группы (84%) выявлено повышение общего уровня лейкоцитов в сравнении с

возрастной нормой. При этом лейкоцитоз выражен умеренно или, в большинстве случаев, незначительно. В лейкоцитарной формуле отмечается повышение уровня нейтрофилов, что является признаком реакции иммунной системы на инфекционное воспаление.

Таблица 14 – Среднестатистические лабораторные показатели участников второй (контрольной) группы исследования (n = 50)

Показатель		Пациенты контрольной группы	
		Me	Q1; Q3
Лейкоцитарная формула	Лц (10*9/л)	10,75	9,87; 11,4
	Нф (%)	67,05	63,77; 69,65
	Лф (%)	23,5	19,87; 27,05
	Мн (%)	7	6,4; 7,57
	Эо (%)	1,6	1,3; 2,1
	Бз (%)	0,8	0,7; 0,9
Иммунологические показатели	IgA общий (г/л)	1,5	1,39; 1,72
	IgM общий (г/л)	3,01	1,9; 4,21
	IgG общий (г/л)	9,46	8,21; 11,01
	Ig E общий (МЕ)	50,59	44,33; 60,34
Ревмо-пробы	СРБ (мг/л)	7,55	6,27; 8,12
	АСЛО (МЕ/мл)	111,5	106,75; 116,25
	РФ (МЕ/мл)	отрицательно	-

Из Таблицы 14 следует, что повышение уровня СРБ отмечено у всех пациентов исследуемой группы. Клинически значимое повышение АСЛО выявлено у одного участника первой группы. Ревматоидный фактор был отрицательный у всех участников группы.

Согласно анализу показателей гуморального звена иммунитета пациентов контрольной группы, у 38 пациентов (76%), отмечено повышение общего уровня IgM, что может соответствовать начальному этапу острого инфекционного воспаления. Клинически значимых отклонений других классов иммуноглобулинов не выявлено.

4.4. Морфологические особенности червеобразных отростков пациентов второй группы

Морфологические изменения червеобразного отростка пациентов, не имевших хронического тонзиллита, характеризовались наличием клеточной инфильтрации разной степени интенсивности как ограниченного, так и диффузного характера, то есть с распространением на подслизистый слой. Лимфоидные фолликулы четко не визуализировались у большей части участников группы (82%) или были мелкие, округлой или овальной формы, без выраженных зародышевых центров (18%) (Рисунок 27).

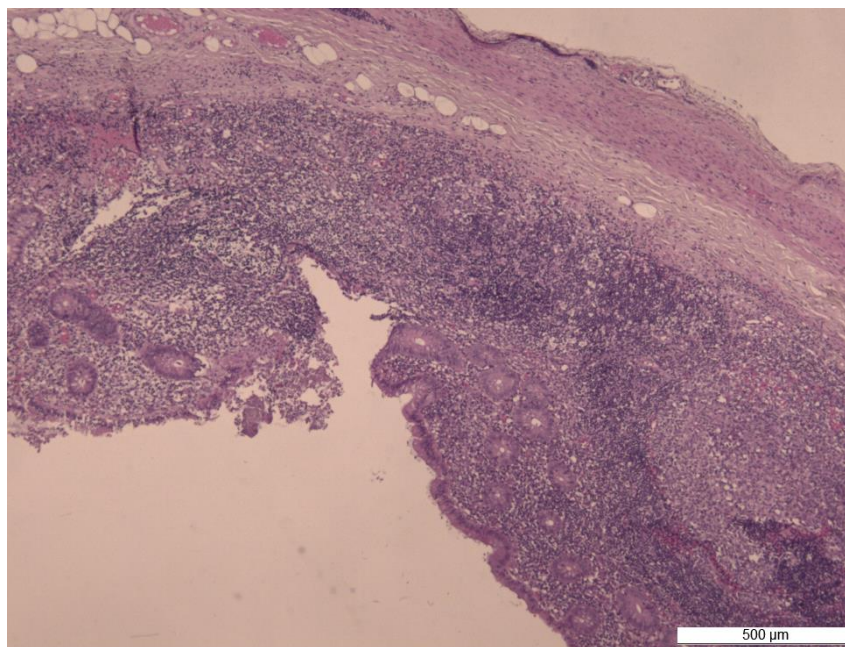


Рисунок 27 – Простой (недеструктивный) аппендицит. Гиперплазия лимфоидных фолликулов отсутствует. Окраска гематоксилином-эозином, х40.

Нарушения микроциркуляции определялись в виде сосудистого стаза. При цитологическом исследовании клеточного инфильтрата определялось преобладание нейтрофилов и макрофагов, эозинофилы единичные (Рисунок 28).

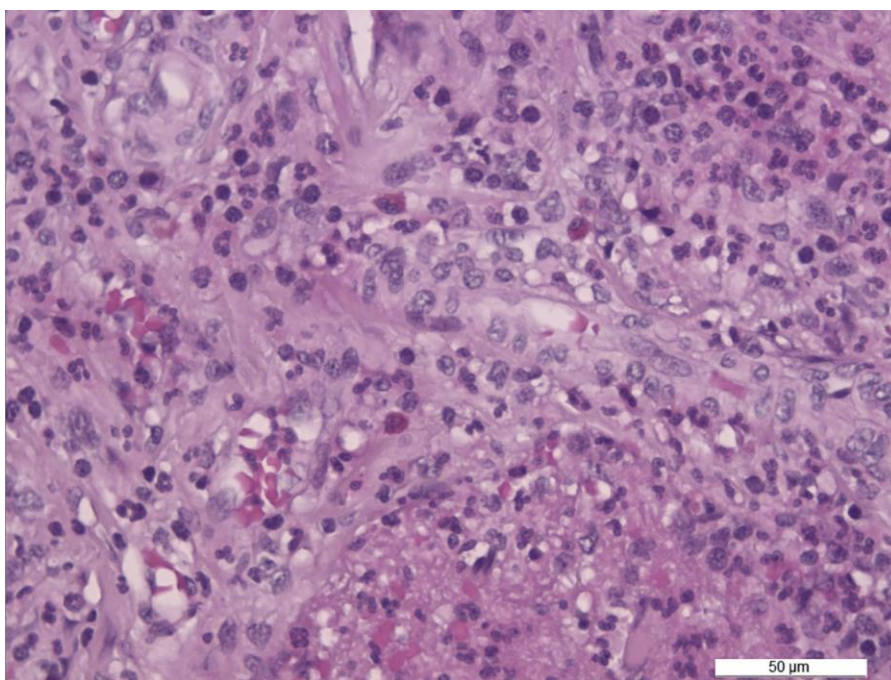


Рисунок 28 – Клеточная инфильтрация с преобладанием нейтрофилов, эозинофилы единичные. Окраска гематоксилином-эозином, х 400

Полученные результаты соответствуют морфологическим признакам начальной стадии воспалительного процесса червеобразного отростка, характеризующегося лейкоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки. Прогрессирование реакции воспаления сопровождается увеличением активности лимфофолликулярных структур.

Преобладание нейтрофилов в клеточном инфильтрате типично для инфекционного воспаления. Единичные эозинофилы, как иммунокомпетентные клетки, в небольшом количестве, как правило, всегда присутствуют при воспалительной реакции в независимости от этиологического фактора [22].

Выраженность нейтрофильной инфильтрации соответствовала ранней стадии инфекционного воспаления и, у более чем половины больных, имела очаговый характер, не распространялась за пределы слизистой оболочки червеобразного отростка.

Результаты статистического анализа заключений гистологических и цитологических исследований червеобразных отростков пациентов второй (контрольной) группы приведены в сводной Таблице 15.

Таблица 15 – Выраженность гистологических изменений червеобразных отростков пациентов второй (контрольной) группы исследования

Признак			Пациенты контрольной группы (кол-во; %)
гиперплазия фолликулов	лимфоидных	не выражена	41; 82
		умеренная	9; 18
		резкая	0; 0
содержание нейтрофилов		небольшое	9; 18
		умеренное	39; 78
		значительное	2; 4
содержание эозинофилов		небольшое	35; 70
		умеренное	15; 30
		значительное	0; 0
распространенность инфильтрации		ограниченная	26; 52
		диффузная	24; 48
сосудистые изменения (стаз, кровоизлияния)		не выражены	35; 70
		выражены	15; 15

Стоит также отметить, что у пациента с пищевой аллергией в анамнезе, имевшей клинические проявления в виде кишечных расстройств, отсутствовал ведущий морфологический признак аллергического аппендицита-эозинофильная инфильтрация. Кроме того, пациент и его родители отрицали погрешности в диете, которые могли привести к обострению аллергического воспаления.

В качестве примеров пациентов контрольной группы приводим следующие наблюдения:

Пример №3. Больной М., 17 лет, обратился с родителями, через 6 часов от начала заболевания, в приемное отделение БУЗ НКМЦ им З.И. Круглой с жалобами на интенсивную боль в животе, не купирующуюся спазмолитиками и анальгетиками, тошноту. Аллергоанамнез: аллергия на рыбу, проявляется тошнотой, рвотой, диареей, со слов пациента строго соблюдает гипоаллергенную диету, погрешностей в питании не было.

Данные лабораторных методов исследования пациента представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Результаты лабораторного обследования пациента М, 17 лет

Показатель		Значение
Лейкоцитарная формула	Лц (10*9/л)	11,4 x10 ⁹ /л
	Нф (%)	62,4%,
	Лф (%)	28,4%,
	Мн (%)	6,6%,
	Эо (%)	1,9%,
	Бз (%)	0,7%
Иммунологические показатели	IgA общий (г/л)	2,35
	IgM общий (г/л)	5,21
	IgG общий (г/л)	10,7
	Ig E общий (МЕ)	102,91
Ревмо-пробы	СРБ (мг/л)	6,2
	АСЛО (МЕ/мл)	отрицательно
	РФ (МЕ/мл)	отрицательно

После осмотра хирургом, обследования и наблюдения установлен диагноз острый аппендицит. Выставлены показания для хирургического лечения.

Операция произведена спустя 11 часов от момента заболевания, интраоперационно определена катаральная форма аппендицита.

На третьи послеоперационные сутки произведен осмотр ЛОР-органов. При фарингоскопии у пациента: слизистая глотки бледно-розовая, влажная, мягкое небо подвижно, симметрично, небные миндалины не увеличены, небные дужки бледно-розовые, местный признаки хронического тонзиллита отсутствуют.

Осмотр других ЛОР-органов, включая эндоскопическое исследование носоглотки, патологии так же не выявило. Регионарные лимфоузлы не увеличены, что подтверждено результатами УЗ-исследования.

По данным ФГДС-исследования патологических изменений слизистой двенадцатиперстной кишки не выявлено.

При патоморфологическом исследовании удаленного червеобразного отростка определен поверхностный тип аппендицита. Макроскопическое описание: червеобразный отросток длиной 7,2 см, диаметром до 0,9 см, серозная оболочка красновато-серого цвета, без наложений. При микроскопическом исследовании определяются следующие признаки: очаговая клеточная

инфильтрация слизистого слоя; лимфоидные фолликулы четко не визуализируются, отек стромы незначительный, сосудистые изменения слабо выражены (Рисунок 29). Клеточная инфильтрация с преобладанием нейтрофилов, эозинофилы единичные.

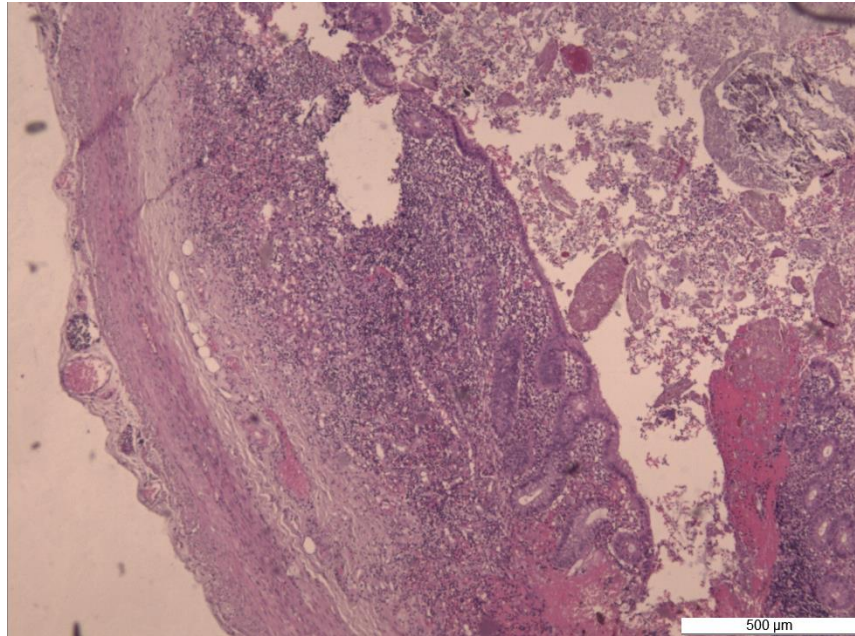


Рисунок 29 – Лимфоидные фолликулы червеобразного отростка четко не визуализируются. Окраска гематоксилином-эозином, х40

Данный клинический пример демонстрирует начальную стадию развития первичного острого аппендицита. У пациента выявлены неспецифические лабораторные признаки воспаления и патоморфологические изменения червеобразного отростка, характерные для поверхностного (не деструктивного) аппендицита.

Стоит также отметить, что несмотря на наличие у пациента пищевой аллергией в анамнезе, имевшей клинические проявления в виде кишечных расстройств, при гистологическом исследовании червеобразного отростка отсутствовал ведущий морфологический признак аллергического аппендицита - эозинофильная инфильтрация. В пользу неаллергического генеза воспаления свидетельствуют также анамнестические данные об отсутствии погрешностей в диете.

Пример №4. Больная Т., 7 лет, доставлена через 8 часов от начала заболевания, в приемное отделение БУЗ НКМЦ им З.И. Круглой бригадой скорой медицинской помощи. Из анамнеза: на фоне полного благополучия (нарушение диеты и сопутствующие заболевания родители отрицают) появилась боль ноющего характера в эпигастральной области. Кроме того, беспокоила тошнота, однократная рвота пищей. Далее боль переместилась в подвздошную область справа, интенсивность постепенно нарастала.

По данным анамнеза и клинически диагноз острого аппендицита был подтвержден. Выставлены показания для хирургического лечения. Интраоперационно определена катаральная форма аппендицита. Из перенесенных ранее заболеваний родители отмечают респираторно-вирусные инфекции верхних дыхательных путей (1-2 раза в год). Аллергоанамнез не отягощен.

На четвертые послеоперационные сутки произведен осмотр ЛОР-органов. При фарингоскопии у пациентки: слизистая глотки бледно-розовая, влажная, мягкое небо подвижно, симметрично, небные миндалины увеличены 2 степени гипертрофии, небные дужки розовые, не утолщены, местные признаки хронического тонзиллита отсутствуют (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Мезофарингоскопическая картина больной Т, 7 лет: гипертрофия небных миндалин 2 степени

При ригидной эндоскопии носоглотки: аденоидные вегетации 2 степени без признаков воспаления (Рисунок 31). Осмотр других ЛОР-органов патологии так же

не выявило. Регионарные лимфоузлы не увеличены, что подтверждено результатами УЗ-исследования.



Рисунок 31 – Эпифарингоскопическая картина больной Т, 7 лет. Гипертрофия глоточной миндалины 2 степени

Данные лабораторных методов исследования представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты лабораторного обследования больной Т, 7 лет

Показатель		Значение
Лейкоцитарная формула	Лц ($10^9/\text{л}$)	$10,6 \times 10^9/\text{л}$
	Нф (%)	68,4%,
	Лф (%)	21,7%,
	Мн (%)	8,1%,
	Эо (%)	1,4%,
	Бз (%)	0,4%
Иммунологические показатели	IgA общий (г/л)	2,38
	IgM общий (г/л)	1,9
	IgG общий (г/л)	9,21
	Ig E общий (МЕ)	75,81
Ревмо-пробы	СРБ (мг/л)	8,7
	АСЛО (МЕ/мл)	отрицательно
	РФ (МЕ/мл)	отрицательно

При патоморфологическом исследовании удаленного червеобразного отростка определен поверхностный тип аппендицита. Макроскопическое описание: червеобразный отросток длиной 6 см, диаметром до 0,7 см, серозная оболочка красновато-серого цвета, без наложений. При микроскопическом исследовании определяются следующие признаки: диффузная клеточная

инфильтрация слизистого слоя выражена слабо, с преобладанием в клеточном составе нейтрофилов; лимфоидные фолликулы мелкие, четко не визуализируются, отек стромы незначительный, сосудистые изменения слабо выражены (Рисунок 32).

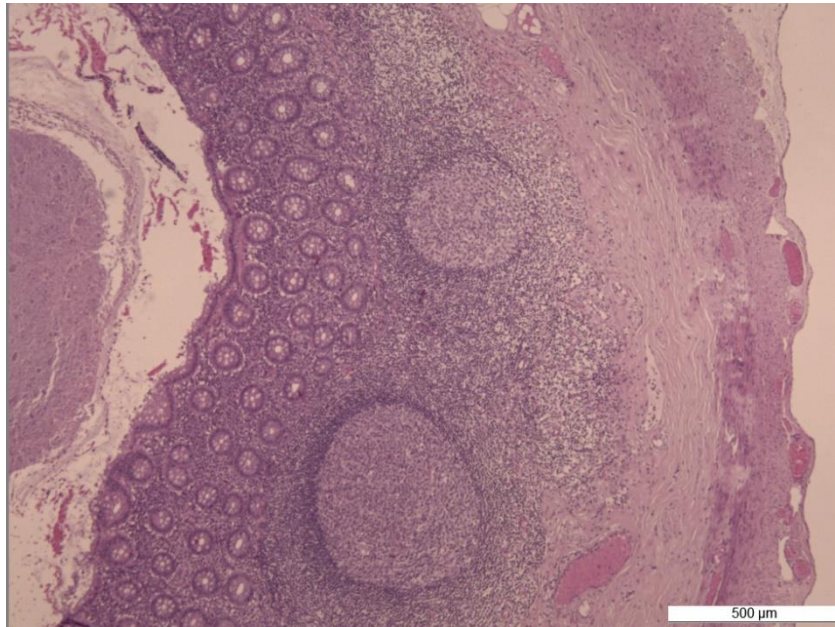


Рисунок 32 – Лимфоидные фолликулы червеобразного отростка мелкие. Окраска гематоксилином-эозином, х40.

Данный клинический пример также демонстрирует начальную стадию развития воспаления червеобразного отростка без признаков реактивного воспаления, несмотря на имеющуюся умеренную гипертрофию небных и глоточной миндалин у пациента.

Резюме

Анализируя данные полученные в ходе обследования группы сравнения были сделаны следующие выводы. У участников группы, не имевших хронической тонзиллярной патологии, не отмечено клинически значимой гипертрофии органов лимфаденоидного глоточного кольца, реакции со стороны регионарных тонзиллярных лимфатических узлов. Частота возникновения респираторных заболеваний не выходила за пределы возрастных значений, что определено с помощью расчёта инфекционного индекса.

При анализе лабораторных методов исследования у пациентов выявлены повышение показателей маркеров острой фазы воспаления: С-реактивного белка, Ig M, в общем анализе крови у всех пациентов группы отмечался лейкоцитоз, нейтрофилез.

Характерными морфологическими изменениями препаратов, полученных из материалов удаленных аппендиксов пациентов контрольной группы являлись отек и гиперемия слизистой оболочки, реакция со стороны лимфоидных фолликулов в виде гиперплазии/гипертрофии слабо выражена или отсутствовала, инфильтрация слизистой с преобладанием нейтрофилов в клеточном составе.

Таким образом, клинико-лабораторные, морфологические признаки соответствовали типичным изменениям аппендикса на ранней стадии его воспаления.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АППЕНДИКСОВ ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Вопрос о влиянии воспалительных заболеваний небных миндалин на развитие аппендицита до сих пор остается открытым. Имеющиеся в научной литературе противоречивые данные не позволяют сделать однозначных выводов о наличии причинно-следственной связи между этими патологиями или, напротив, опровергнуть ее. Прежде всего, это обусловлено недостаточностью сведений по патогенезу, объективных данных, на основании которых, можно сделать заключение, подтверждающее или опровергающее гипотезу. Изучение механизмов развития аппендицита на фоне хронического тонзиллита, позволит разработать оптимальные профилактические меры по предупреждению его возникновения. Для оценки влияния тонзиллярной патологии на развитие воспалительных изменений аппендикса были изучены особенности клинического течения сопряженного заболевания, данные оториноларингологического осмотра, клинико-лабораторные показатели, морфологические и цитологические особенности удаленных червеобразных отростков.

5.1. Клинико-лабораторные особенности острого катарального аппендицита у пациентов исследуемых групп

При анализе лабораторных данных, с учетом возрастных норм, обращают внимание следующие изменения. Несмотря на отсутствие выраженных отклонений в лейкоцитарной формуле у пациентов первой группы, в сравнении с данными контрольной группы, обнаружены более высокие показатели уровня лимфоцитов и эозинофилов, в то время как уровни нейтрофилов и моноцитов ниже средних значений контрольной группы. Согласно расчету критерия Манна-Уитни, достоверность различий выявлена на высоком уровне статистической значимости ($p \leq 0,01$).

Графическое изображение средних показателей относительного количества субпопуляций лейкоцитов по группам изображено на Рисунке 33.

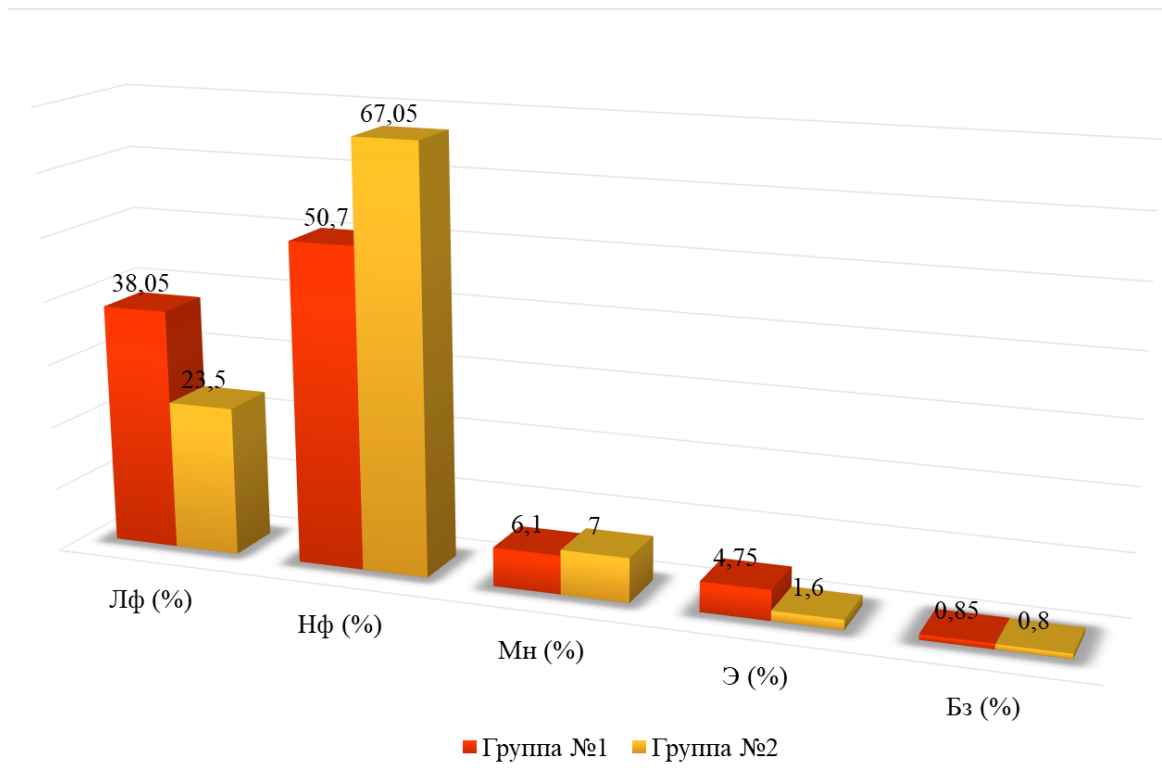


Рисунок 33 – Соотношение средних показателей лейкограммы пациентов исследуемых групп

Изменения лейкоцитарной формулы пациентов, у которых острый катаральный аппендицит развился на фоне хронического тонзиллита, характеризовались более высокими уровнями лимфоцитов и эозинофилов по отношению к группе сравнения. Лимфоциты, распознавая чужеродные антигены и активируя последующие звенья иммунитета, играют важную роль в функционировании как гуморального, так и клеточного иммунитета [22]. Полученные результаты свидетельствуют о повышенной антигенной нагрузке при частых контактах с инфекционными возбудителями, которые и являются причиной изменений небных миндалин. В то же время, повышение содержания лимфоцитов в крови может быть связано с аллергической реакцией. В пользу аллергического компонента также свидетельствуют более высокие показатели эозинофилов у пациентов первой группы.

Изменения лейкоцитарной формулы пациентов с острым катаральным аппендицитом без тонзиллярной патологии (группа сравнения) характеризовались повышением уровня лейкоцитов за счёт увеличения удельного веса нейтрофилов, что свидетельствует о наличии у пациентов острого воспалительного инфекционного процесса в организме.

При сравнительном анализе ревмо-проб, отмечено, что у пациентов первой группы уровень С-реактивного белка был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), что свидетельствует об активности воспалительного процесса и большей степени повреждения тканей у пациентов первой группы. Учитывая тот факт, что ревмо-пробы выполнялись на 4-е сутки после аппендэктомии, более высокие уровни СРБ у пациентов первой группы, вероятнее, обусловлены тонзиллярной патологией.

АСЛ-О повышен у 9 пациентов (18,75%) первой группы и у 1 пациента (3,33%) контрольной группы. Данные результаты указывают на более высокую частоту перенесенной стрептококковой инфекции в группе пациентов с хроническим тонзиллитом, а также о возможной длительной БГСА-колонизации, в том числе у пациента группы сравнения.

Наши исследования показали, что у взятых для исследования больных обеих групп повышения уровня ревматоидного фактора не было выявлено.

Клинический интерес представляет так же соотношение иммуноглобулинов различных классов, так как позволяет определять тип иммунного реагирования и оценивать иммунологические нарушения в рамках имеющейся патологии, с учетом возрастных особенностей пациентов.

Анализ иммунологических данных исследуемых групп выявил ряд особенностей. При сравнении показателей гуморального звена иммунитета пациентов первой и контрольной групп, отмечено статистически значимое различие уровней общих Ig E, IgM и IgG ($p < 0,01$). Так, у пациентов с тонзиллярной патологией определены более высокие показатели IgE и IgG, в сравнение с контрольной группой. В то время как, уровень IgM достоверно выше был у пациентов, не имеющих патологии лимфаденоидного глоточного кольца ($p < 0,01$).

На Рисунке 34 продемонстрированы различия по средним показателям общих Ig A, Ig G, IgM.

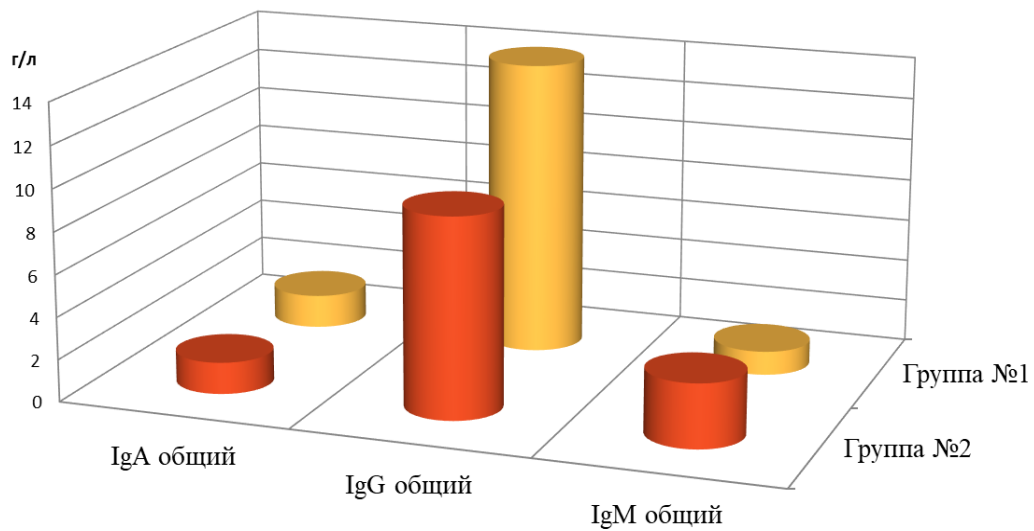


Рисунок 34 – Соотношение средних показателей уровней иммуноглобулинов классов А, М и G (г/л)

Как видно из Рисунка 34, у пациентов с хроническим тонзиллитом, уровни общего Ig G выше, в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об антигенной гиперстимуляции плазматических клеток, вследствие частых инфекционных заболеваний.

В группе сравнения, из отклонений по показателям иммунограмм, отмечено только повышение общего уровня IgM, что соответствует начальному этапу острого инфекционного воспаления.

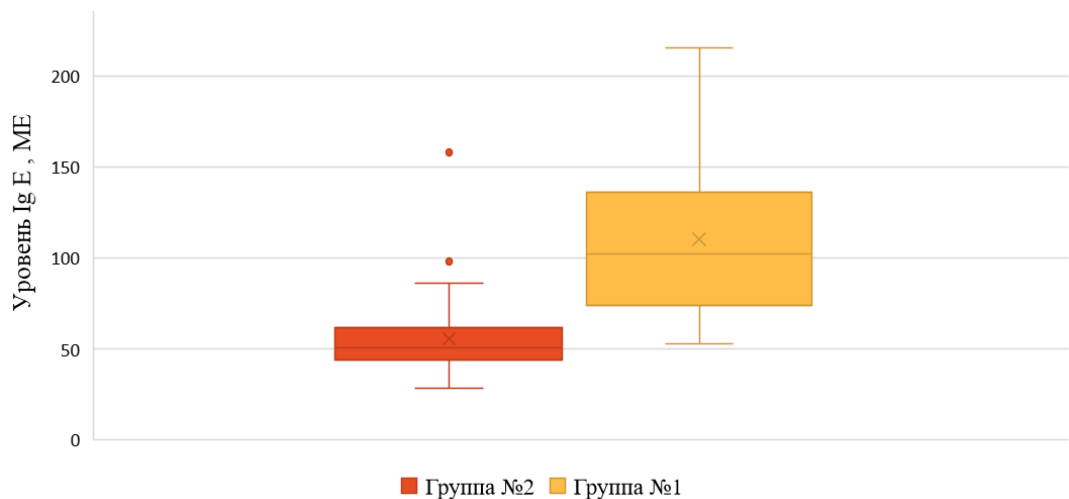


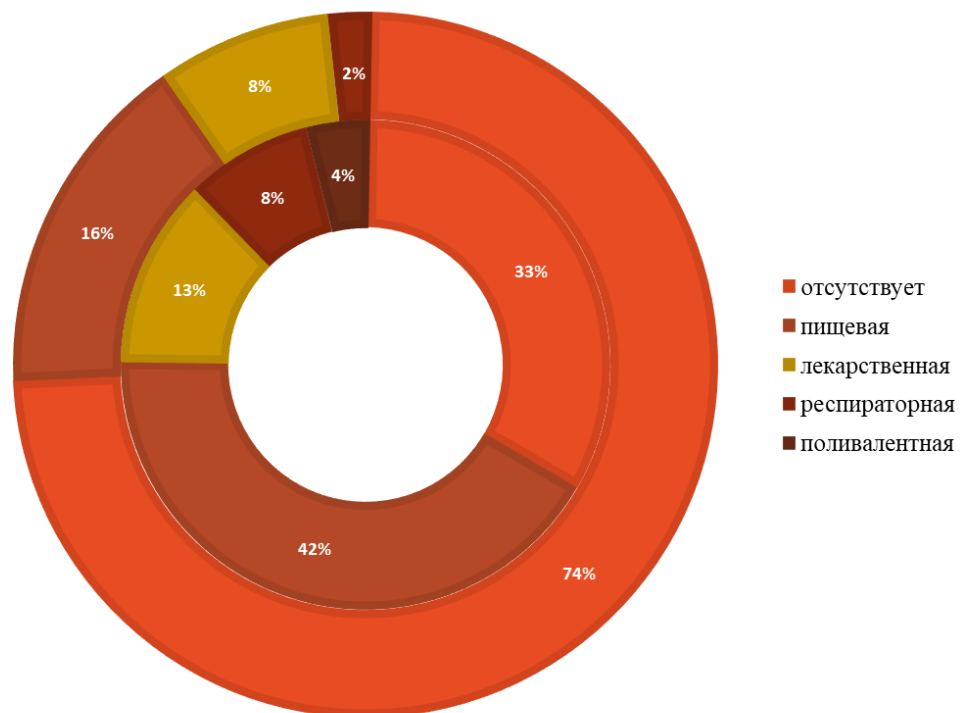
Рисунок 35 – Показатели Ig E у пациентов исследуемых групп

Более высокие значения Ig E у участников первой группы (Рисунок 35) были расценены как проявление гиперергического типа реагирования иммунной системы.

Известно, что у пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом имеет место дисбаланс адаптивного звена иммунной защиты, лабораторно определяющийся повышением концентрации Ig E, уровни других классов иммуноглобулинов могут существенно не меняться.

Согласно данным, полученным в ходе анкетирования пациентов, аллергоанамнез был отягощен у 32 (66,67%) пациентов первой группы, в то время как у пациентов второй группы этот показатель был почти в 2,5 раза ниже (26%).

Структура аллергопатологии у участников исследуемых групп представлена на Рисунке 36.



внутреннее кольцо - пациенты 1 группы; наружное кольцо - пациенты 2 группы

Рисунок 36 – Распространенность аллергопатологии у пациентов исследуемых групп

Полученные данные демонстрируют высокую частоту сочетаемости аллергических заболеваний и хронического тонзиллита среди детей и подростков.

Что, в свою очередь, свидетельствует о гиперчувствительности иммунной системы пациентов первой группы.

У всех пациентов с острым аппендицитом, развившимся на фоне хронического тонзиллита, имело место увеличение регионарных (тонзиллярных) лимфоузлов. У 78% участников группы выявлено увеличение более одной группы регионарных лимфоузлов, наиболее часто отмечено сочетание увеличения позадиинжечелюстных и переднешейных групп.

В то же время у пациентов, вошедших в группу сравнения, отсутствовал регионарный лимфаденит, что также подтверждено соответствием характеристик лимфоузлов возрастной норме по данными ультразвукового исследования.

Таким образом, изменения лимфатических узлов пациентов первой группы свидетельствуют о высокой активности и степени реагирования лимфатической ткани на хроническую тонзиллярную патологию.

По результатам ФГДС у 69,44% от общего количества эндоскопически обследованных участников группы диагностированы лимфангиэктазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (Рисунок 37). Выраженность признака в постбульбарных отделах варьировала от единичных элементов до множественных высыпаний по типу «манной крупы».



Рисунок 37 – Дуоденоскопическая картина: лимфангиэктазии на неизменной слизистой

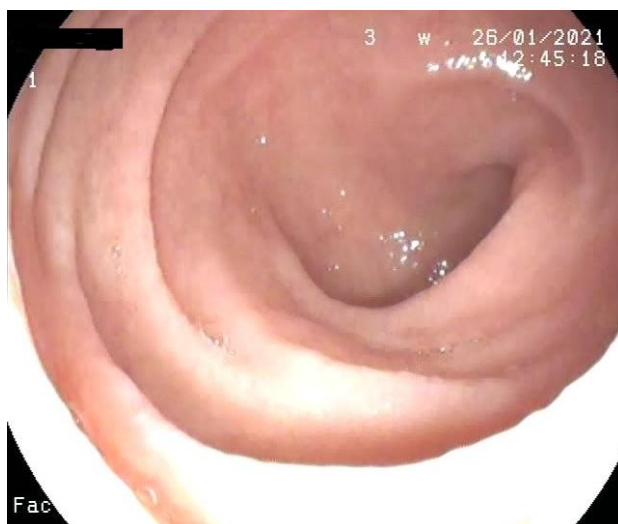


Рисунок 38 – Дуоденоскопическая картина: неизменная слизистая двенадцатиперстной кишки

Для пациентов группы сравнения описанные изменения слизистой не характерны. У 91% эндоскопически обследованных участников группы сравнения, отсутствовали патологические изменения слизистой оболочки начальных отделов тонкого кишечника (Рисунок 38); и только у 9% участников выявлены дуоденальные лимфангиэктазии.

Одной из причин изменений лимфоидного аппарата тонкого кишечника является компенсаторная реакция иммунной системы, обусловленная избыточной или длительной антигенной стимуляцией лимфоидной ткани [99, 110]. Основным диагностическим признаком этой иммунопатологической реакции является узелковая лимфоидная гиперплазия. Указанный признак отсутствовал как у участников первой группы, так и у участников группы сравнения.

Таким образом, ввиду полиэтиологичности дуоденальных лимфангиэктазий, выявленных с большей частотой у пациентов первой группы, а также небольшого количества эндоскопически обследованных участников исследования, нет достаточных оснований утверждать, что хронический тонзиллит сопряжен с изменениями лимфоидного аппарата тонкого кишечника.

Временной интервал от появления клинических проявлений аппендицита до хирургического лечения, для пациентов группы сравнения, составил от 6 до 17 часов (Me 10,5; Q1 9, Q3 12). У пациентов первой группы с момента

возникновения боли в животе и до установления диагноза в среднем проходило 13 часов (Me 13,5; Q1 11,75; Q3 15,25).

Принято считать, что катаральная стадия острого аппендицита обычно длится до 12 часов. При дальнейшем прогрессировании заболевания в червеобразном отростке развиваются деструктивные изменения, что соответствует флегмонозной и гангренозной формам [2].

Таким образом, полученные данные, в большей мере свидетельствуют о том, что хронический тонзиллит не усугубляет течение острого аппендицита, не характеризуется бурным развитием, не имеет выраженной тенденции к переходу в гнойно-деструктивные формы.

5.2. Сравнительная характеристика морфологических особенностей острого катарального аппендицита у взятых для исследования больных

Морфологические изменения червеобразного отростка при его воспалении главным образом зависят от стадии воспалительного процесса.

В клинической практике начальную стадию воспаления червеобразного отростка хирурги определяют как острый катаральный аппендицит. Однако, согласно морфологическим изменениям, патоморфологи обозначают начальную стадию воспаления аппендикса как «простой аппендицит» или «поверхностный аппендицит». Начальным гистологическим признаком воспаления является лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки. Цитологические изменения, являясь предшественниками тканевых, позволяют выявить воспаление до формирования структурных изменений тканевого пейзажа. Реакция лимфоидных структур червеобразного отростка соответствует выраженности воспалительного процесса и нарастает при его прогрессировании.

При морфологическом изучении удаленных червеобразных отростков, установлена разница в изменениях, обнаруживаемых в препаратах червеобразных отростков в зависимости от наличия или отсутствия тонзиллярной патологии.

Типичным для морфологического пейзажа препаратов пациентов с хроническим тонзиллитом явилась выраженная реакция лимфоидных структур червеобразного отростка. У всех пациентов этой группы выявлена гиперплазия лимфоидных фолликулов с высокой функциональной активностью (Рисунок 39). Вторичные гиперпластические фолликулы имели крупные размеры, овальной или эллипсоидной формы, располагались близко друг к другу. Функциональная активность фолликулов характеризовалась расширением зародышевых центров, наличием отчетливых зон мантии, высокой митотической активностью зародышевых центров, выраженной макрофагальной реакцией (картина «звездного неба»), наличием многочисленных фигур деления – признак высокой скорости митоза.

Морфологические изменения червеобразного отростка пациентов, не имевших хронического тонзиллита, характеризовались наличием клеточной инфильтрации разной степени интенсивности как ограниченного, так и диффузного характера, то есть с распространением на подслизистый слой. Лимфоидные фолликулы четко не визуализировались (Рисунок 40) или были мелкие, округлой или овальной формы, без выраженных зародышевых центров. Нарушения микроциркуляции определялись в виде сосудистого стаза. При цитологическом исследовании клеточного инфильтрата определялось преобладание нейтрофилов и макрофагов, эозинофилы единичные.

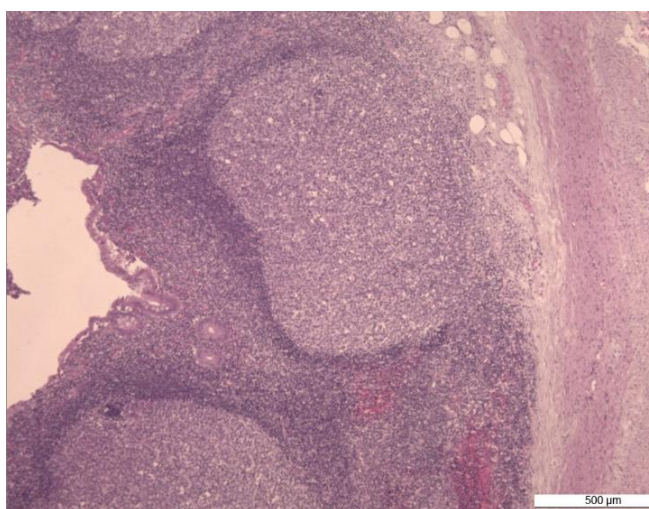


Рисунок 39 – Выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов аппендикса. Препарат пациента 1 группы. Окраска гематоксилином и эозином, x40

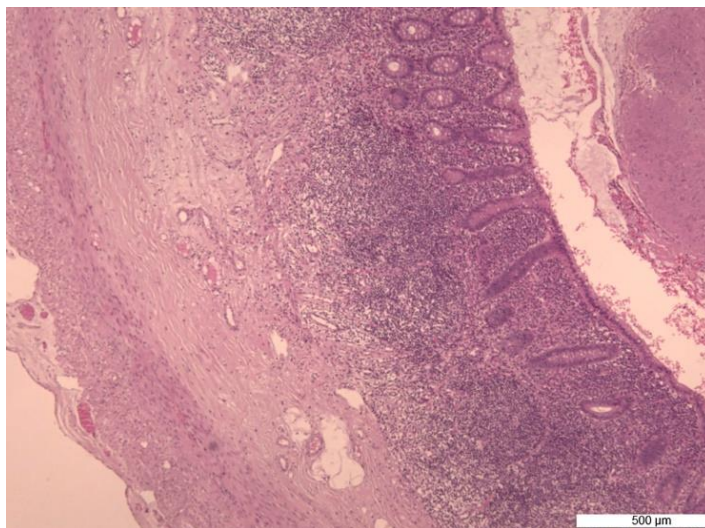


Рисунок 40 – Отсутствие лимфоидной гиперплазии аппендикса. Препарат пациента 2 группы. Окраска гематоксилином и эозином, х40

При цитологическом исследовании клеточного инфильтрата слизистой оболочки аппендикса пациентов с хроническим тонзиллитом наблюдалось умеренное или значительное содержание эозинофилов. Типичным для клеточного инфильтрата слизистой оболочки червеобразных отростков пациентов группы сравнения было преобладание нейтрофилов, эозинофилы единичные.

Мы оценили наличие связи между выраженностью воспалительной реакции аппендикса, основным морфологическим признаком которой является нейтрофильная инфильтрация, и степенью фолликулярной гиперплазии червеобразного отростка пациентов исследуемых групп.

При остром катаральном аппендиците, возникшем у пациентов с хроническим тонзиллитом, корреляционного анализа связи между исследуемыми признаками не выявлено, то есть степень гиперплазии лимфоидных фолликулов аппендикса не соответствовала выраженности нейтрофильной инфильтрации.

При остром аппендиците без тонзиллярной патологии корреляционный анализ взаимосвязи между выраженностью нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки, оцененной по предложенной нами по трех бальной системе, и фолликулярной гиперплазии, так же оцененной по трех бальной системе, выявил прямую корреляционную связь средней силы ($r=0,36$). Данная связь является статистически значимой ($p<0,01$). Таким образом, полученный результат

свидетельствует о том, что выраженность изменений лимфоидных структур червеобразного отростка, у пациентов группы сравнения, соответствовала активности воспалительного процесса.

При остром катаральном аппендиците, возникшем у пациентов с хроническим тонзиллитом, корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между исследуемыми признаками, то есть степень гиперплазии лимфоидных фолликулов аппендикса не соответствовала выраженности нейтрофильной инфильтрации. Полученный результат свидетельствует о вторичности изменений лимфофолликулярных структур аппендикса у пациентов с хроническим тонзиллитом.

Наиболее типичным признаком реактивного воспаления червеобразных отростков, у пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом, согласно результатам гистологического исследования, является гиперплазия лимфоидных фолликулов, что представляет интерес анализ статистической зависимости между размером небных миндалин и гиперплазией лимфоидных фолликулов аппендикса.

Корреляционный анализ связи между гипертрофией небных миндалин пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом, и гиперплазией лимфоидных фолликулов выявил прямую корреляционную связь средней силы ($r=0,46$; $p=0,043$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что степень гипертрофии небных миндалин, в целом, отражает состояние «напряженности» иммунной системы и иммунологический тип реагирования пациентов первой группы. Однако, небные миндалины небольших размеров, не могут исключить вовлеченность других иммунокомпетентных органов, и их лимфоидных структур, в том числе аппендикса, в общий комплекс патоморфологических изменений.

Результаты контрольной группы демонстрируют отсутствие связи между величиной небных миндалин и степенью гипертрофии лимфоидных фолликулов червеобразного отростка, в то же время, стоит отметить, что в контрольной группе отсутствовали пациенты с клинически значимым увеличением небных миндалин.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что физиологическое (бессимптомное) увеличение миндалин не сопровождается системными или структурными изменениями лимфоидного аппарата кишечника.

Резюме

Сведения, полученные в ходе изучения клинико-лабораторных, инструментальных, гистологических и анамнестических данных, позволяют сделать выводы о том, что у пациентов с хроническим тонзиллитом острый аппендицит имеет ряд особенностей, в сравнении с пациентами без тонзиллярной патологии. Так, выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов, на начальном этапе развития острого аппендицита, свидетельствует о вторичных или реактивных изменениях червеобразного отростка.

Несмотря на более выраженные воспалительные изменения, по данным гистологического и лабораторного исследований, тонзилогенный аппендицит не имеет тенденции к переходу в деструктивные формы. Эозинофильная инфильтрация слизистой аппендикса, более высокие уровни общего IgE, и эозинофилов крови, в сравнении с контрольной группой, могут свидетельствовать о наличии аллергического компонента воспаления.

5.3. Сравнение морфологических изменений лимфоидных структур червеобразных отростков пациентов первой группы и небных миндалин при хроническом тонзиллите

Для сравнения морфологических изменений структур червеобразных отростков и небных миндалин при хроническом тонзиллите, были изучены 84 пары небных миндалин, удаленных на этапах хирургического лечения хронического тонзиллита пациентов в возрасте от 7 до 17 лет. Подготовка препаратов производилась по общепринятой методике. Препараты биопсии фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали гистологические срезы толщиной 3–4 мкм и окрашивали их

гематоксилином-эозином. В дальнейшем исследование проводилось посредством световой микроскопии с увеличением.

По результатам гистологического исследования в препаратах небных миндалин 43 пациентов (51,2%), имела место выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов, признаками которой являлись крупные вторичные лимфоидные фолликулы с большими светлыми зародышевыми центрами, выраженной макрофагальной реакцией, наличием четкой зоной мантии (Рисунок 41). Часть сосудов несколько расширена, со стазом эритроцитов. Соотношение между фолликулярными структурами и межфолликулярной лимфоидной тканью резко смещено в сторону преобладания фолликулярных структур. Разрастание стромы незначительно и носит очаговый периваскулярный характер.

Полученные в ходе морфологического исследования результаты указывают на наличие в препаратах картины компенсаторной реактивной гиперплазия лимфоидных фолликулов миндалин, возникающей вследствие избыточной антигенной стимуляции.

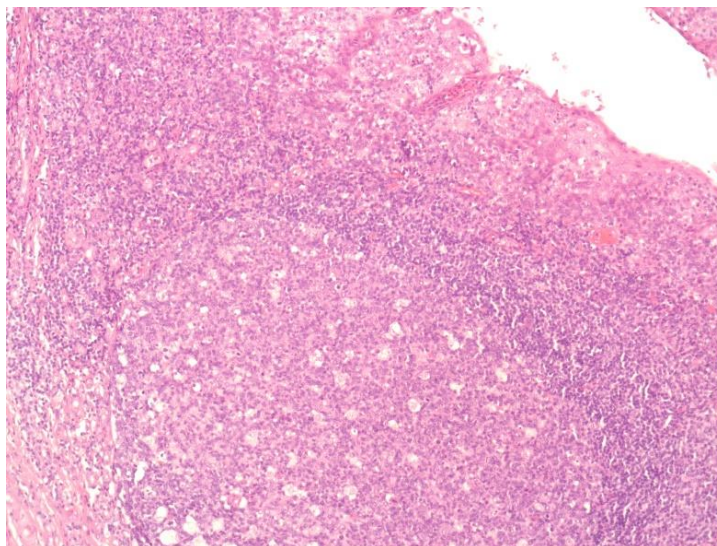


Рисунок 41 – Гиперплазия лимфоидных фолликулов небных миндалин. Окраска гематоксилином и эозином, x100

Для гистологических срезов 41 пациента (48,8%) было свойственно наличие в паренхиме миндалин. на фоне гипертрофии лимфоидных фолликулов, процессов фиброзирования с разрастанием соединительной ткани, формирование локальных

участков склероза и рубцевания ткани миндалин. Отмечены деструктивные изменения эпителия с явлениями паракератоза (Рисунок 42).

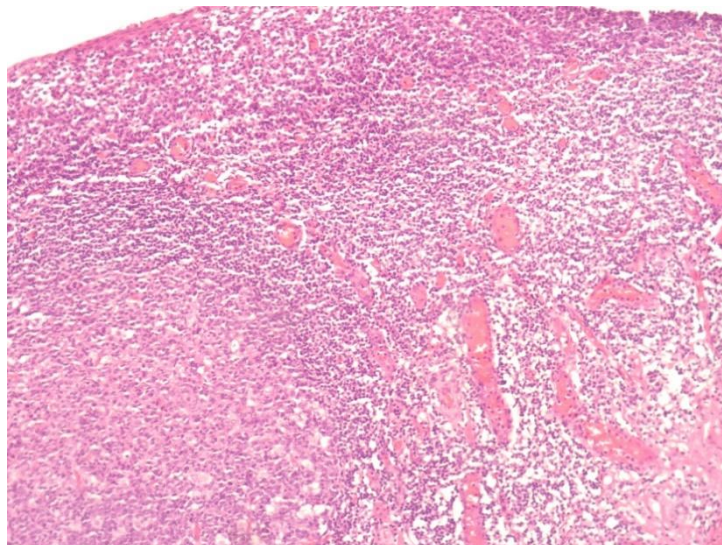


Рисунок 42 – Гипертрофированный фолликул, очаг склероза с глубоким рубцовым полем, вертикальные сосуды по типу грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Таким образом, в независимости от степени выраженности трех основных процессов местной воспалительной реакции (экссудации, пролиферации и альтерации) общим признаком, характерным для хронического тонзиллита у детей и подростков явилась гипертрофия лимфоидных фолликулов [41].

При морфологическом исследовании удаленных червеобразных отростков, пациентов первой группы, выявлены аналогичные изменения лимфоидных структур слизистой оболочки. Полученный результат свидетельствуют о том, что в основе хронического тонзиллита и воспаления аппендикса лежат общие патоморфологические принципы и механизмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения влияния тонзиллярной патологии на развитие и течение патологических процессов в других органах и системах сохраняется на протяжении нескольких десятилетий. Взгляды на взаимосвязи воспаления небных миндалин с заболеваниями других органов за долгие годы неоднократно менялись.

Небные миндалины и аппендикс, являясь периферическими лимфоидными органами, играют важную роль в регуляции иммунного ответа, определяя, в том числе, адаптационные возможности организма. Однако, в настоящее время, имеются довольно противоречивые сведения по вопросам влияния хронического тонзиллита на развитие воспаления червеобразного отростка.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось повышение эффективности диагностики системных лимфоэпителиальных осложнений хронического тонзиллита путем уточнения механизмов развития воспалительных изменений червеобразного отростка у пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом.

Данная работа основана на результатах обследования 98 пациентов обоих полов в возрасте до 18 лет, поступивших в НКМЦ им. Круглой с диагнозом острый катаральный аппендицит в период с 2019 года по 2022 год.

Выбор катаральной формы аппендицита обусловлен необходимостью выявления первичных признаков, позволяющих определить генез воспаления. Так как в случае деструктивных форм неспецифические изменения, нарастая с прогрессированием патологического процесса, значительно трансформируют морфологическую картину.

Участники исследования, в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей тонзиллярной патологии, поделены на две клинические группы. В первую (основную) группу вошли 48 пациентов с диагностированным хроническим тонзиллитом. Вторую группу (группу сравнения) составили 50 пациентов, не имеющих тонзиллярной патологии.

Помимо общеклинического обследования было проведено анкетирование пациентов. Лабораторные методы исследования дополнены иммунологическими исследованиями и выполнением ревмо-проб. Стандартное оториноларингологическое обследование дополнено эндоскопией носоглотки, УЗИ регионарных л/у и эндоскопией верхних отделов ЖКТ. Заключительным этапом исследования явилось гистологическое исследование тканей червеобразных отростков, полученных на этапе хирургического лечения.

Согласно данным, полученным в ходе анкетирования пациентов, аллергоанамнез был отягощен у 56% пациентов первой группы. Большая же часть участников второй группы, 80%, не имеет сопутствующей аллергопатологии. Полученные данные демонстрируют высокую частоту сочетаемости аллергических заболеваний и хронического тонзиллита среди детей и подростков. Что, в свою очередь, свидетельствует о гиперчувствительности иммунной системы пациентов первой группы.

При анализе лабораторных данных, выявлены следующие изменения. У пациентов с тонзиллярной патологией отмечены более высокие показатели содержания лимфоцитов, что, указывает на большую антигенную нагрузку, частые контакты с инфекционными возбудителями, которые и являются причиной изменений небных миндалин. В то же время, повышение содержания лимфоцитов в крови может быть связано с аллергической реакцией. В пользу аллергического компонента свидетельствуют также более высокие показатели эозинофилов у пациентов первой группы. Стоит отметить, что достоверность различий выявлена на высоком уровне статистической значимости, согласно расчету критерия Манна-Уитни.

Анализ иммунологических показателей также выявил ряд особенностей. У пациентов с хроническим тонзиллитом, уровни общего Ig G выше, в сравнении с контрольной группой, что так же свидетельствует об антигенной гиперстимуляции плазматических клеток, в следствие частых инфекционных заболеваний. Более высокие значения общего Ig E у участников первой группы были расценены как

проявление гиперергического типа реагирования иммунной системы, наличием токсико-аллергического компонента хронического тонзиллита.

У всех пациентов первой группы имело место увеличение регионарных лимфоузлов. У 78% участников группы выявлено увеличение более одной группы регионарных лимфоузлов, наиболее часто отмечено сочетание увеличения позадинижнечелюстных и переднешейных групп. В то время как у пациентов, вошедших в группу сравнения, отсутствовал регионарный лимфаденит, что также подтверждено соответствием характеристик лимфоузлов возрастной норме по данными ультразвукового исследования.

Таким образом, изменения лимфатических узлов пациентов первой группы свидетельствуют о высокой активности и степени реагирования лимфатической ткани на хроническую тонзиллярную патологию.

Для выявления признаков избыточной антигенной стимуляции лимфоидных структур верхних отделов ЖКТ пациентам выполнено ФГДС. Основным диагностическим критерием этой иммунопатологической реакции является узелковая лимфоидная гиперплазия слизистой. Указанный признак отсутствовал как у участников первой группы, так и у участников группы сравнения. Отмечено, что у пациентов первой группы достоверно чаще выявлялись дуоденальные лимфангиэктазии (расширения лимфатических сосудов). Однако данный признак полиэтиологичен и может определяться на фоне изменения функциональной активности ЖКТ.

Таким образом, нет достаточных оснований утверждать, что хронический тонзиллит сопряжен с изменениями лимфоидного аппарата тонкого кишечника. Иными словами, результаты эндоскопического исследования не выявили токсико-аллергического влияния на верхние отделы ЖКТ.

Морфологические и цитологические исследования биопсионного материала позволили определить структурные особенности червеобразных отростков пациентов с тонзиллярной патологией. Так характерными изменениями червеобразных отростков пациентов первой группы были:

–умеренная или выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов, не соответствовавшая выраженности нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки;

–наличие в воспалительном инфильтрате умеренного (до 20 клеток в поле зрения) или значительного (более 20 клеток в поле зрения) увеличения числа эозинофилов.

Гиперпластические лимфоидные фолликулы червеобразных отростков пациентов с хроническим тонзиллитом имели крупные размеры, овальной или эллипсоидной формы, располагались близко друг к другу. Функциональная активность фолликулов характеризовалась расширением зародышевых центров, наличием отчетливых зон мантии, высокой митотической активностью зародышевых центров, выраженной макрофагальной реакцией (картина «звездного неба»), наличием многочисленных фигур деления – признак высокой скорости митоза.

Корреляционный анализ, выполненный методом Пирсона, выявил прямую корреляционную связь средней силы ($r=0,46$; $p=0,043$) между размером небных миндалин и гиперплазией лимфоидных фолликулов аппендикса у пациентов с хроническим тонзиллитом.

Таким образом, степень гипертрофии небных миндалин при хроническом тонзиллите, в целом, отражает состояние «напряженности» иммунной системы и иммунологический тип реагирования.

Временной интервал от появления клинических проявлений аппендицита до хирургического лечения, для пациентов контрольной группы, составил от 6 до 17 часов. У пациентов первой группы с момента возникновения боли в животе и до установления диагноза в среднем проходило 13 часов. Таким образом, полученные данные, в большей мере свидетельствуют о том, что хронический тонзиллит не усугубляет течение острого аппендицита, не характеризуется бурным развитием, не имеет выраженной тенденции к переходу в гнойно-деструктивные формы.

Полученные в ходе исследования результаты показали, что, в основе воспаления червеобразного отростка у пациентов с хроническим тонзиллитом

лежит иммунная гиперстимуляция небных миндалин вследствие частых инфекционных воспалений. Бактерии, вирусы, а также продукты белкового распада, скапливающиеся в криптах миндалин, вызывают множественную сенсibilизации лимфоцитов. А циркуляция иммунокомпетентных клеток, биологический смысл которой заключается в генерализации иммунного ответа, в свою очередь, обеспечивает системный ответ на уровне лимфоидной ткани слизистых оболочек любой органной принадлежности, приводя к развитию реактивных изменений аппендикса, а именно гиперплазии его лимфоидных фолликулов. Иными словами, вовлечение лимфатических структур червеобразного отростка, вследствие чрезмерной антигенной стимуляции небных миндалин стоит рассматривать как местное проявление реакции гиперчувствительности иммунной системы [35].

В ходе проведенного нами исследования, выявлено, что реактивные патоморфологические особенности червеобразных отростков характерны для пациентов с хроническим тонзиллитом, большая часть которых относится к категории часто болеющих детей. Полученный результат свидетельствуют о том, что в основе этих состояний лежат общие патоморфологические принципы и механизмы. Так, характерные изменения червеобразных отростков пациентов с хроническим тонзиллитом имеют морфологические признаки аналогичные тем, что соответствуют хроническому воспалению небных миндалин, а именно, гиперплазия и гипертрофия лимфоидных фолликулов. Выявление большого содержания эозинофилов и плазматических клеток в клеточном составе тканей червеобразных отростков является проявление токсико-аллергической реакции.

Таким образом, наше исследование позволило выделить дифференциально-диагностические критерии сопряженного с тонзиллярной патологией острого катарального аппендицита.

Своевременная диагностика и адекватное лечение больных хроническим тонзиллитом будет способствовать, с одной стороны, профилактике развития аппендицита и связанных с ним абдоминальных осложнений; а с другой стороны, выявление сопряженных заболеваний позволит конкретизировать форму

хронического тонзиллита и выбрать соответствующую тактику лечения основного заболевания, так как аппендэктомия при тонзиллярной патологии решает проблему только местного характера и не способствует коррекции иммунных нарушений, профилактике генерализации стрептококковой инфекции, последствия которой нередко приводят к инвалидизации пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Выявлен характерный морфологический признак червеобразного отростка – гиперплазия лимфоидных фолликулов, характерный для реактивного воспаления катарально-измененного аппендикса у пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом. Умеренная либо выраженная лимфофолликулярная гиперплазия аппендикса отмечена у 100% пациентов основной группы. Установлена прямая зависимость между степенью гипертрофии небных миндалин при хроническом тонзиллите и выраженностью гиперплазии лимфоидных фолликулов червеобразных отростков ($r=0,46$; $p=0,043$).

2. Выявлены характерные лабораторные и морфологические изменения, свидетельствующие о наличии аллергического компонента воспаления у пациентов, катаральный аппендицит которых, развився в условиях хронического тонзиллита. Так, у пациентов основной группы в крови выявлены более высокие, в сравнении с контрольной группой, показатели общих Ig E ($p < 0,01$), более высокие уровни эозинофилов ($p < 0,01$); а также более выраженная эозинофильная инфильтрация червеобразного отростка по данным цитологического исследования удаленных аппендиксов.

3. Установлено, что в основе реактивных изменений червеобразных отростков пациентов с хроническим тонзиллитом, лежит инфекционная гиперстимуляция небных миндалин. У пациентов основной группы в крови выявлены более высокие, в сравнении с контрольной группой, показатели общего Ig G ($p < 0,01$), более высокие уровни лимфоцитов ($p < 0,01$). Согласно анамнестическими данными, у пациентов основной группы имели место частые эпизоды бактериальных и вирусных тонзиллитов (в среднем около 5 эпизодов в год). Об избыточной антигенной стимуляции из лакун небных миндалин свидетельствует также пролиферация лимфоидной ткани глоточного кольца (гипертрофия небных миндалин выявлена у 95,83% пациентов) и регионарных лимфатических узлов (у 77% участников группы выявлено вовлечение более одной группы регионарных лимфоузлов).

4. Полученные нами данные, свидетельствуют о том, что для реактивного аппендицита, возникшего в условиях хронического тонзиллита, не свойственно бурное развитие с выраженной тенденцией к переходу в гнойно-деструктивные формы. У пациентов первой группы с момента возникновения боли в животе и до установления диагноза в среднем проходило 13 часов (Me 13,5; Q1 11,75; Q3 15,25), аналогичные показатели временных интервалов контрольной группы не превышали этих значений.

5. Полученные результаты позволяют рассматривать острый катаральный аппендицит с реактивными изменениями, у пациентов с хроническим воспалением небных миндалин, как признак токсико-аллергической формы (ТАФ II) хронического тонзиллита по классификации Преображенского-Пальчуна.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно рассматривать острый катаральный аппендицит с признаками реактивного воспаления, у пациентов с хроническим тонзиллитом, как признак токсико-аллергической формы II степени по классификации Преображенского-Пальчуна и рекомендовать диспансерное наблюдение с лечением согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ.

2. Хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма II степени является фактором риска развития острого аппендицита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асроров, А.А. Формирование хронического тонзиллита у детей в зависимости от клинико-иммуногенетических факторов / А.А. Асроров, С.У. Гафарова, М.Х. Мухамеджанова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – №2. – С. 20.
2. Ачкасов, Е.Е. Острый аппендицит: клиника, диагностика, лечение : учебное пособие / Е. Е. Ачкасов, М.В. Забелин, В.И. Посудневский. – Москва : НИЦ ИНФРА-М, 2023. – 207 с. – ISBN 978-5-16-014643-0. – Текст : непосредственный.
3. Белов, В.А. Возрастные и гендерные особенности распространенности хронического тонзиллита у детей / В.А. Белов, Я.В. Воропаева // Медицинский Совет. – 2015. – №1. – С. 18 – 21.
4. Беляева, М.А. Тонзиллит и аппендицит / М.А. Беляева // Вестник оториноларингологии. – 1953. – №15(4). – С. 52 – 56.
5. Богомильский, М.Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте : национальное руководство / М.Р. Богомильский, В.Р. Чистякова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 736 с. – ISBN 978-5-9704-0847-6. – Текст : непосредственный.
6. Богомильский, М.Р. Детская оториноларингология. / М.Р. Богомильский, В.Р. Чистякова. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 624 с. – ISBN 978-5-9704-2259-5. – Текст : непосредственный.
7. Болезни уха, горла и носа / Х. Бербом, О. Кашке, Т. Навка, Э. Свифт. – Москва : МЕД пресс–информ ; 2022. – 776 с. – ISBN 978-5-907504-58-5. – Текст : непосредственный.
8. Буренков, Е.С. Изменение морфологической структуры миндалин при хроническом тонзиллите / Е.С. Буренков // Морфологические ведомости. – 2021. – Т. 29. – №2. – С. 571.
9. Бухарин, О.В. Экология микроорганизмов человека/ под ред О.В. Бухарина. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 480с. – ISBN 5-7691-1738-9. – Текст : непосредственный.

10. Быков, И.М. Гипертрофия небных миндалин: особенности иммунологии и терапии / И.М. Быков, В.Г. Песчаный, Е.Е. Есауленко — Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17914> (дата обращения: 27.05.2024).

11. Вахрушев, С.Г. Комплексное хирургическое лечение хронического тонзиллита / С.Г. Вахрушев, Г.И. Буренков // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. - №2(3). – С.70-73.

12. Вельтищев, Ю.Е. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей / Ю.Е. Вельтищев, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. – 2005. – С. 27-30.

13. Волков, А.Г. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР-органов /А.Г. Волков, С.Р. Трофименко. – Москва : ЗАО «НПП «Джангар», 2007. – 176с. – ISBN 9785945871946. – Текст : непосредственный.

14. Гофман, В.Р. Хронический тонзиллит / В.Р. Гофман, А.В. Черныш, В.В. Дворянчиков. – М.: ТЕХНОСФЕРА, 2015. – 144с. – ISBN 978-5-94836-421-6. – Текст : непосредственный.

15. Дворянчиков, В.В. Клинико-морфологические и микробиологические параллели лимфоидной ткани небных миндалин и аппендикса / В.В. Дворянчиков, В.Р. Гофман, В.И. Подсвиров // Российская оториноларингология. – 2015. – №4(77) – С.40 – 42.

16. Дроздова, М.В. Лимфопролиферативный синдром у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей (этиология, патогенез, клиническая и лабораторная диагностика): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.03 / Дроздова Марина Владимировна ; СПб НИИ уха, горла и речи Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи . – Санкт-Петербург, 2010. – 248с.

17. Дружинина, Т.А. Содержание общего иммуноглобулина Е у больных с острым аппендицитом / Т.А. Дружинина, Т.А. Молотилев, Б.А. Молотилев // Вестник хирургии им. Грекова. – 2001. – №2. – С.28 – 30.

18. Дрынов, Г.И. Клинико-иммунологическая характеристика и эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита у детей // Совр. педиатрия. – 2013. – № 6 (54). – С. 116–119.
19. Дрынов, Г.И. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н / Г.И. Дрынов, О.К. Иванюшина, Ф.Н. Дьякова // Дет. доктор. – 2001. – № 1. – С. 67–69.
20. Заболотный, Д.И. Клинико-иммунологические основы классификации хронического тонзиллита / Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, В.В. Кищук // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 2003. – № 5. – С. 44-48.
21. Зайцева, С.В. Острый тонзиллит в практике врача-педиатра / С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, Е.В. Куликова // МС. – 2019. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryy-tonzillit-v-praktike-vracha-pediatra> (дата обращения: 26.10.2023).
22. Иммунология и аллергология для ЛОР-врача / Д.К. Новиков, Л.Р. Выхристенко, П.Д. Новиков, О.В. Смирнова, В.В. Янченко; Москва : ООО «Медицинское информационное сообщество», 2006. – с. 512 – ISBN 5-89481-476-6. – Текст : непосредственный.
23. Калинин, Д.В. Гистоархитектоника глоточной миндалины в возрастном аспекте. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование / Д. В. Калинин, В.П. Быкова // Архив патологии. – 2011. – Т. 73 – № 1. – С. 14-19.
24. Карнеева, О.В. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов / О.В. Карнеева, Н.А. Дайхес, Д.П. Поляков // РМЖ. – 2015. – № 6. – С. 307.
25. Клетки эпителиального слоя тонкого кишечника: способность к восстановлению гемо- и иммунопозза / Л.А. Ведина, С.В. Сенников, В.А. Труфакин, В.А. Козлов // Медицинская иммунология. – 2007. – № 2 – 3. – С.124 – 125.
26. Клинико-морфологические особенности хронического тонзиллита у часто болеющих детей разных возрастных групп. / Н.М. Хмельницкая,

Е.В. Безрукова, Р.Ч. Махмудов, Л.А. Мкртчян // Российская оториноларингология. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 41–45.

27. Ковригина, А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов / А.М. Ковригина // Клиническая онкогематология. – 2009. – №4. – С. 297 – 305.

28. Косяков, С.Я. Противоречивость современных представлений о проблеме хронического тонзиллита / С.Я. Косяков, И.Б. Анготоева, А.А. Мулдашева // Медицинский совет. – 2015. – № 3. – С. 35-39.

29. Крюков, А.И. Актуальность проблемы хронического тонзиллита / А.И. Крюков, Г.Н. Изотова, А.Ф. Захарова // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 5. – С. 52-53.

30. Крюков, А.И. Хронический тонзиллит / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Г.Ю. Царапкин // Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 112 с. – ISBN 978-5-9704-4815-1. – Текст : непосредственный.

31. Кулаичев, А.П. Методы и средства комплексного анализа данных : учебное пособие / А.П. Кулаичев // М. : ИНФРА-М, 2022. – 484 с. – ISBN 978-5-16-012834-4. – Текст : непосредственный.

32. Лютенко, И.В. Совершенствование диагностики, оценки лечения и прогнозирование хронического тонзиллита у детей на основе математического моделирования и биоинформационного анализа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.01.09 / Лютенко Игорь Владимирович ; Юго-Западный государственный университет. – Курск, 2013. – 138 с.

33. Максудова, Г.А. К диагностике хронического тонзиллита / Г.А. Максудова // Вестник оториноларингологии. – 2004. – 3S1.– С.115-115.

34. Малык, У.В. Иммунологические и клинические особенности острого аппендицита в зависимости от генеза воспаления: дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Малык Ульяна Владимировна ; Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН. – Новосибирск, 2011. – 169 с.

35. Машкова, Т. А. Клинико-лабораторные и патоморфологические особенности воспаления червеобразного отростка у больных хроническим тонзиллитом / Т.А. Машкова, М.С. Сорокина, А.Б. Мальцев // Российская оториноларингология. – 2022. – Т.21. – № 4. – С. 59–65.
36. Машкова, Т. А. Факторы риска развития абдоминальных осложнений острого и хронического тонзиллита у детей / Т.А. Машкова, М.С. Сорокина, А.Б. Мальцев // Российская оториноларингология. – 2019. – Т.18. – № 4. – С. 75–81.
37. Машкова, Т.А. Иммуноморфологические параллели тонзиллярной патологии и острого аппендицита у детей / Т.А. Машкова, М.С. Сорокина, А.Б. Мальцев // Российская оториноларингология. – 2021. – Т.20. – № 2. – С.37 – 42.
38. Машкова, Т.А. Уточняющая диагностика степени декомпенсации хронического тонзиллита / Т.А. Машкова, А.Н. Желтова, Л.Л. Белобородова // Вестник оториноларингологии. – 2010. – №5. – С.35 – 37.
39. Мещеряков, К.Л. Цитокины и оксид азота при хронической патологии лимфоидного кольца глотки у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Мещеряков Кирилл Леонидович ; Учреждение Российской академии медицинских наук Научного центра здоровья детей РАМН. – Москва, 2010. – 122 с.
40. Морфологические особенности тонзилогенного аппендицита у детей / М.С. Сорокина, И.П. Журило, А.Г. Алексеев, К.К. Юдин // Детская хирургия. – 2021. – Т. 25. – № 1. – С.71.
41. Морфологическое обоснование этапности хирургического лечения хронических заболеваний лимфоидного аппарата глотки у детей / Т.А. Машкова, М.С. Сорокина, И.И. Чиркова, А.Б. Мальцев, И.В. Шапошникова, О.Н. Ямщиков // Российская оториноларингология. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С.53–58.
42. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита / В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, Е.Г. Ермолаев // Медицинский совет. – 2020. – № 16. – С. 150–159.

43. Нестерова, И.В. Иммуностропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине / И.В. Нестерова, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т.1. – №3. – С.18 – 28.
44. Новикова, Ю.Ю. Маркеры стрептококковой инфекции, миокардиального повреждения и показатели аутоиммунитета у детей с хроническим тонзиллитом: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 /Новикова Юлия Юрьевна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2017. – 231 с.
45. Ногаллер, А.М. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов: дифференциальная диагностика / А.М. Ногаллер // Терапевт, арх. – 2006. – №2. – С. 66 – 71.
46. Общность патогенеза хронического тонзиллита и острого аппендицита / В.В. Дворянчиков, В.Г. Миронов, С.С. Павлова, В.И. Подсвилов, П.В. Начаров // Российская оториноларингология. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 8 – 15.
47. Особенности эпидемиологии хронического тонзиллита в современных условиях оказания специализированной ЛОР-помощи / А.И. Крюков, А.В. Аксенова, А.Ф. Захарова, П.Л. Чумаков, Л.Г. Жук // Вестник оториноларингологии. – 2013. – Т. 78. – № 3. – С. 4 – 7.
48. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации / Ред. совет. Н.А. Дайхес [и др.]. – Москва : Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2021. – 55 с.
49. Острый тонзиллит у детей: диагностика прогностическое значение, современное лечение / А.И. Крюков, А.Ю. Ивойлов, М.И. Кулагина, А.П. Кравчук // Медицинский совет. – 2015. – № 3. – С. 56 – 59.
50. Пальчун, В. Т. Болезни уха, горла и носа : учебник / В. Т. Пальчун, А.В. Гуров. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 336 с. – ISBN 978-5-9704-3771-1. – Текст : непосредственный.
51. Пальчун, В.Т. Воспалительные заболевания глотки: руководство для врачей / В.Т. Пальчун, Л.А. Лучихин, А.И. Крюков. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 288 с. – ISBN 978-5-9704-2143-7. – Текст : непосредственный.

52. Пальчун, В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите / В.Т. Пальчун // Вестник оториноларингологии. – 2013. – №3. – С. 8 – 10.

53. Пальчун, В.Т. Оториноларингология : национальное руководство / Под ред. В.Т. Пальчуна. – Москва : ГЭТОТАР-Медиа, 2008. – 960 с. – (Серия «Национальные руководства»). – ISBN 978-5-9704-0616-8. – Текст : непосредственный.

54. Персонифицированный подход к лечению гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей раннего и дошкольного возраста / Е.В. Шабалдина, С.В. Рязанцев, А.С. Симбирцев и др. // III Петербургский форум оториноларингологов России: мат. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 84 – 85.

55. Плужников, М. С. Ангина и хронический тонзиллит / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, К. А. Никитин. – Санкт-Петербург : Диалог, 2002. – 152 с. – ISBN 5-8469-0028-3. – Текст : непосредственный.

56. Пономарев, Л.Е. Методы тепловизионного исследования в диагностике хронического тонзиллита у детей / Л.Е. Пономарев, М.М. Сергеев, В.В. Скибицкий. – Текст : непосредственный // В кн. «Оториноларингология на рубеже тысячелетий»: материалы XVI съезда оториноларингологов РФ (21-24 марта 2001). – Сочи, 2001. – С.404 – 406.

57. Пчеленок, С.В. Шейная лимфаденопатия при хроническом тонзиллите и гипертрофии аденоидных вегетаций у детей. Локальная цитокиноterapia : автореф. дис. ... канд. мед. наук :14.00.04 / Пчеленок Светлана Владимировна ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2007. – 176 с.

58. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии /А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – Москва : Мир, 2006. – 320с. – ISBN 5-03-003744-6. – Текст : непосредственный.

59. Радциг, Е.Ю. Клинико - этиологические особенности течения острого воспаления глотки у детей разных возрастных групп / Е.Ю. Радциг, М.М. Евсикова, Ю.В. Луговая // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 1. – С. 130 – 135.

60. Радциг, Е.Ю. Острый тонзиллофарингит у детей / Е.Ю. Радциг, М.Р. Богомильский // Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 160 с. – ISBN: 978-5-9704-7783-0. – Текст : непосредственный.
61. Рискаль, Т.А. Применение Тантум Верде® в клинической практике лечения фарингитов и хронических тонзиллитов / Т. А. Рискаль // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 5(449). – С. 10 – 11.
62. Ровда, Ю.И. Проблема лимфатизма в педиатрии / Ю.И. Ровда, И.В. Силантьева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – №1. – С.3 – 9.
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.
64. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. – Москва : Триада-Х, 2005. – 640 с. – ISBN 5-8249-0103-1. – Текст : непосредственный.
65. Сажин, А.В. Результаты лапароскопических аппендэктомий при остром аппендиците / А.В. Сажин // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – №1. – С. 62.
66. Сапожников, В.Г. О гипертрофии глоточной миндалины в педиатрической практике / В.Г. Сапожников, Ю.А. Холина, А.Д. Ларикова // ВНМТ : электр. версия. 2017. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-gipertrofii-glotochnoy-mindaliny-v-pediatricheskoj-praktike> (дата обращения: 05.12.2023).
67. Славский, А.Н. Роль хронического тонзиллита в формировании патологии репродуктивной системы у женщин детородного возраста / А.Н. Славский // Вестник оториноларингологии. – 2009. – №4. – С.40 – 44.
68. Смирнов, В.С. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – Санкт–Петербург : Фолиант, 2000. – 561 с. – ISBN 5-86581-046-4. – Текст : непосредственный.
69. Смирнов, И.Е. Показатели цитокинов у детей с хронической патологией глоточной миндалины / И.Е. Смирнов, А.П. Якушенкова,

К.Л. Мещеряков // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2009. – № 4. – С.24 – 25.

70. Смирнова, С.В. Особенности морфологии червеобразного отростка и иммунопатогенеза острого аппендицита у больных аллергией / С.В. Смирнова, У.В. Малык, М.В. Смольникова // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – №3(2). – С. 180 – 184.

71. Соколович, Г.Е. Хирургический диагноз. Заболевание аппендикса / Г.Е. Соколович, Е.Г. Соколович, А.Г. Соколович. – Ростов–на–Дону : Феникс, 2006. –192 с. – ISBN 5-222-08621-6. – Текст : непосредственный.

72. Состояние регионарных лимфатических узлов при хроническом тонзиллите по данным ультразвукового исследования. / Д.В. Трухин, И.А. Ким, Е.В. Носуля, А.И. Крюков, И.В. Рычкова, Ш.Г. Гаджиibraгимов, К.Г. Романова // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т.85. – № 2. –С. 31-36.

73. Союз педиатров России [интернет]. [доступ от 28.01.2019]. Доступ по ссылке https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_oton.pdf

74. Стефани, Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста : руководство для врачей / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. - Москва : Медицина, 1996. - 384 с. - ISBN 5-225-01167-5. – Текст : непосредственный.

75. Талалаев, В.Н. Клинико-иммунологическая эффективность комплексного консервативного лечения пациентов с декомпенсированной формой хронического тонзиллита в отдаленном периоде / В.Н. Талалаев, В.Н. Костюк. – Текст : непосредственный // Мат. XI науч.-практ. конф. «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии». – Москва, 2013. – С. 63–64.

76. Тихомирова, И.А. Хронические заболевания ЛОР органов в формировании профиля патологии ребёнка : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.09 / Тихомирова Ирина Анатольевна ; Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – Санкт-Петербург, 2009. – 262 с.

77. Тонзиллофарингиты : методические рекомендации / Х. Т. Абдулкеримов, Т. И. Гаращенко, В. И. Кошель, С. В. Рязанцев,

В. М. Свистушкин ; под ред. С. В. Рязанцева. – Санкт - Петербург : Полифорум Групп, 2014. – 40 с.

78. Факторы риска развития острого аппендицита, ассоциированного с тонзиллярной патологией / Т.А. Машкова, А.Б. Мальцев, И.П. Журило, М.В. Кузнецов, М.С. Сорокина // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 55.

79. Хафизова, Ф.А. Клинико-лабораторное и иммуно-метофологическое обоснование тактики лечения разных клинических форм хронического тонзиллита : автореф. дис. ... докт. мед. наук :14.01.03 / Хафизова Флюра Асхатовна ; Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. – Москва, 2012. – 257 с.

80. Хромова, С.С. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции / С.С. Хромова, А.Н. Шкопоров, Б.А. Ефимов // Вопросы детской диетологии. - 2005. - № 1. - С. 92 - 96.

81. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты / С.А. Карпищенко, С.М. Свистушкин. – Санкт – Петербург : Диалог, 2017. – 264 с. – ISBN-978-5-8469-0121-6. – Текст : непосредственный.

82. Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации / Ред. совет. С.А. Артюшкин [и др.]. – Москва : Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2021. – 48 с.

83. Цветков, Э.А. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в иммунной системе организма / Э. А. Цветков, Н. Н. Науменко // Российская оториноларингология. – 2003. – №3. –С. 7 – 14.

84. Черныш, А.В. О патогенезе хронического тонзиллита / А.В. Черныш, В.Р. Гофман, Э.Р. Мелконян // Российская оториноларингология. – 2002. - №2 (2). – С.51 – 57.

85. Чижикова, М.Д. Болезни илеоцекальной области: диагностика и лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Чижикова Марина Дмитриевна; Центральный научно-исследовательский центр гастроэнтерологии. – Москва, 2002. – 100 с.

86. Шатобалов, В.К. Аппендицит: этиология, патогенез, классификация, а также варианты его рецидивирующего и хронического течения / В.К. Шатобалов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. № 4. – С. 87 - 91.
87. Шульга, А.И. Факторы риска в формировании хронического тонзиллита в условиях промышленного города : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / Шульга Андрей Игоревич ; Оренбургская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Оренбург, 2005. – 126 с.
88. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей / П.В. Шумилов, М.И. Дубровская, О.В. Юдина, Ю.Г. Мухина, А.С. Тертычный // Вопросы современной педиатрии. – 2007. –Т. 6. – № 4. –С. 44 – 53.
89. Эпидемиологические аспекты хронического аппендицита. / А.В. Сажин, С.В. Мосин, А.А. Коджоглян, А.Т. Мирзоян, Б.К. Лайпанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. –№ 4. – С. 4– 8.
90. Ярцев, П.А. Лапароскопия в диагностике и лечении острого аппендицита / П.А. Ярцев // Хирургия – 2010. – № 4. – С. 21– 25.
91. AbdullGaffar, B. Granulomatous diseases and granulomas of the appendix / B. AbdullGaffar // Int J Surg Pathol. – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 14 – 20.
92. Acute eosinophilic appendicitis after generalized skin reaction due to unknown cause in a child: Case report and literature review / M. Aggelidou, K. Kambouri, M. Kouroupi, D. Cassimos // Clin Pract. – 2019. – Vol. 9. – P.84 – 85.
93. Allen, C.D. Germinal-center organization and cellular dynamics / C.D. Allen, T. Okada, J. G. Cyster // Immunity. – 2007. – Vol. 27. – P. 190–202.
94. Allen, C. D. Imaging of germinal center selection events during affinity maturation / C.D. Allen, T. Okada, H. L. Tang // Science. – 2007. – Vol. 315. – P. 528– 531.
95. Alotaibi, A. D. Tonsillitis in Children Diagnosis and Treatment Measures Saudi / A.D. Alotaibi // Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 2(8). – P. 208 – 215.

96. Association between tonsillectomy, adenoidectomy, and appendicitis / Andreu Ballester JC, Ballester F, Colomer Rubio E, Millan Sheading M. // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2005. – Vol. 97(3). – P. 179-86.
97. Aravindan, K.P. Acute eosinophilic appendicitis and the significance of eosinophil-Edema lesion / K.P Aravindan, D. Vijayavaghvan, M.T. Manipadam // *Indian J Pathol Microbiol* 2010. – Vol. 53. – P. 258-261.
98. Baral, V.R. Food allergy in children / V.R. Baral, J. O'B Hourihane // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81. — P. 693–701.
99. Batista, F. D. The who, how and where of antigen presentation to B cells / F.D. Batista, N.E. Harwood // *Nature Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 15–27.
100. Bhangu, A. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management / A. Bhangu, K. Soreide, S. Di Saverio // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 1278-1287.
101. Bista, M. Tonsillar microbial flora: a comparison of infected and non-infected tonsils / M. Bista, R.C. Amatya, P. Basnet // *Kathmandu Univ Med J.* – 2006. – Vol. 4 (1). – P. 18 – 21.
102. Brandtzaeg, P. Production and secretion of immunoglobulins in the gastrointestinal tract / P. Brandtzaeg, K. Bjerke, K. Kett // *Ann Allergy.* – 1987. – Vol. 59(5), № 2 – P. 21 – 39.
103. Brandtzaeg, P. Mucosal immunology of the upper airways in overview / P. Brandtzaeg, F.L. Jahnsen, I.N. Farstad // *Ann N Y Acad Sci.* – 1997. – Vol. 830. – P. 1 – 18.
104. Brandtzaeg, P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles / P. Brandtzaeg // *Acta Otolaryngol Suppl.* – 1996. – Vol. 523. – P. 55 - 9.
105. Brenneman, J. The abdominal pain of throat infections in children and appendicitis / J. Brenneman // *JAMA.* – 1927. – Vol. 89, № 26. – P. 2183 – 2186.
106. Bronner, M.P. Granulomatous appendicitis and the appendix in idiopathic inflammatory bowel disease / M.P. Bronner // *Semin Diagn Phatol.* – 2004. – Vol. 21, № 2. – P. 98—107.

107. Brown, W.R. Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. II. Immunoelectron-microscopic localization of immunoglobulins and secretory component in human intestinal mucosa / W.R. Brown, Y. Isobe, P.K. Nakane // *Gastroenterology*. – 1976. – Vol. 71, № 6. – P. 985-995.
108. Carr, N.J. The pathology of acute appendicitis / N.J. Carr // *Ann Diagn Pathol*. – 2000. – Vol. 4 – P. 46-58.
109. Cavataio, F. Cow's milk allergy / F. Cavataio, S. Guandalini // *Essential pediatric gastroenterology, hepatology, & nutrition*. – 2005. — P. 175–192.
110. Crotty, S. Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation / S. Crotty, R.J. Johnston, S.P. Schoenberger // *Nature Immunol*. – 2010. – Vol. 11. – P. 114–120.
111. Dannaes, A. Follow Up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE and IgG antibody levels to milk, egg and fish / A. Dannaes, M.A. Inganaes // *Clin. Allergy*. — 1981. — V. 11. — P. 533–539.
112. Diaz, R.R. Relevance of biofilms in pediatric tonsillar disease / R.R. Diaz, S. Picciafuoco, M.G. Parajeet // *Eur. J.Clin.Microbiol. Infect. Dis*. – 2011. – Vol. 30, № 12. – P. 1503-1509.
113. Egeli, T. Acute eosinophilic appendicitis: an unusual variant of appendix inflammation / T. Egeli, M. Okudan, F. Taskesen // *Kolon Rektum Hast Derg*. – 2013. – Vol.23. – P. 107-110.
114. Esposito, S. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy / S. Esposito, S. Bosis, E. Begliatti // *Clin Infect Dis*. – 2006. – Vol.43, № 2. – P. 206–209.
115. European-evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management / S.P.L. Travis, E.F. Stange, M. Lémann, T. Øresland, W.A. Bemelman, Y. Chowers, J.F. Colombel, G. D'Haens, S. Ghosh, P. Marteau, W. Kruis, N.J. McC, Mortensen, F. Penninckx, M. Gassull // *Journal of Crohn's and Colitis*. - 2008. – Vol. 2, № 1. - P. 24–62.

116. Freeman, J.L. Changes in age and sex specific tonsillectomy rates: United states, 1970—1977 / J.L. Freeman, J.F. Jekel, D.H. Freeman // *J Public Health*. – 1982. – Vol. 72. – P. 488—491.
117. Garza-Serna, U. Eosinophilic acute appendicitis and intra-abdominal granuloma caused by *Enterobius vermicularis* in a pediatric patient / U. Garza-Serna, A. Ramos-Mayo, D. Lopez-Garnica // *Surg Infect Case Rep*. – 2016. – Vol.1. – P. 103-105.
118. Gibson, P.R. Future directions in Crohn's disease: changing the paradigm by enhancing mucosal barrier function / P.R. Gibson // *World Gastroenterol. News*. - 2005. - № 10. - P. 51-53.
119. Gonsalves, N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness / N. Gonsalves // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* — 2007. — V. 36. — P. 75–91.
120. Hachim, M.Y. The role of the cytokines and cell-adhesion molecules on the immunopathology of acute appendicitis / M.Y. Hachim, A.H. Ahmed // *Saudi Med. J.* - 2006. - Vol. 27, № 12.-P. 1815-1821.
121. Harlak, A. Atopy is a risk factor for acute appendicitis? A prospective clinical study / A. Harlak, M. Gulec, O. Menten // *J. Gastrointest. Surg.* - 2008. - Vol. 12, № 7. - P. 1251-1256.
122. Harris, A. Ce directed reading: appendicitis imaging / A. Harris, E. Norman, E. Boius // *Radiol. Technol.* - 2005. - Vol. 77. - P. 111-117.
123. Hershko, D.D. Focused helical CT using rectal contrast material only as the preferred technique for the diagnosis of suspected acute appendicitis: a prospective, randomized, controlled study comparing three different techniques / D.D. Hershko, N. Awad, D. Fischer // *Dis. Colon Rectum*. - 2007. - Vol. 50, № 8. - P. 1223-1229.
124. Hospital- and patient-level characteristics and the risk of appendiceal rupture and negative appendectomy in children / T.A. Ponsky, Z.J. Huang, K. Kittle [et al.] // *JAMA*. - 2004. - Vol. 292, № 16. - P. 1977-1982.
125. Hugh, T.B. Appendicectomy—becoming a rare, event / T.B. Hugh, T.J. Hugh // *Med J.* - 2001. - Vol. 175, № 1. - P. 7-8.

126. Humes, D.J. Acute appendicitis / D.J. Humes, J. Simpson // Br. Med. J. - 2006. - Vol. 333, № 7567. - P. 530-534.
127. IL-4 receptor signaling in Clara cells is required for allergen-induced mucus production / D.A. Kuperman, X. Huang, L. Nguyenvu [et al.] // J. Immunol. - 2005. - Vol. 175, № 6. - P. 3746-3752.
128. Incidence of acute appendicitis when secondary inflammatory changes are absent / P. Nikolaidis, C. M. Hwang, F.H. Miller [et al.] // Am. J. Roentgenol. - 2004. - Vol. 183, № 4. - P. 889-892.
129. Inflammatory bowel disease: The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark / G.G. Kaplan, B.V. Pedersen, R.E. Andersson [et al.] // Gut. - 2007. - Vol. 56. - P. 1387-1392.
130. Innate immunity genes influence the severity of acute appendicitis / F.A. Rivera-Chavez, D.L. Peters-Hybki, R.C. Barber [et al.] // Ann. Surg. - 2004. - Vol. 240, № 2. - P. 269-277.
131. Irritable bowel syndrome and negative appendectomy: a prospective multivariable investigation / C.-L. Lu, C.-C. Liu, J.-L. Fuh [et al.] // Gut. - 2007. - Vol. 56, № 5. - P. 655-660.
132. Jain, G. Case report eosinophilic appendicitis: case report of five cases & review of literature / G. Jain, S.R. Kanetkar // J Med Res Pract. – 2013. – Vol. 2. – P. 208-211.
133. Jeong, J. The Associations of Tonsillectomy with Adenoidectomy with Pneumonia and Appendicitis Based on National Sample Cohort Data from the Korean National Health Insurance Service / J. Jeong, J. K. Choi, C.E. Hong // Int Arch Otorhinolaryngol. – 2021. – Vol. 19(25), № 4. – P. 545-550.
134. Jona, J.Z. Eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract in children / J.Z. Jona, R.P. Belin, J.A. Burke // Am J Dis Child – 1976. – Vol. 130. – P. 1136-1139.
135. Kaiserlian, D. Entry sites for oral vaccines and drugs: A role for M cells, enterocytes and dendritic cells? / D.Kaiserlian, N. Etchart // Semin. Immunol. – 1999. – Vol. 11, № 3. – P. 217-224.

136. Kanthikar, S.N. Primary eosinophilic obliterative appendicitis / S.N. Kanthikar, D.B. Nikumbh, S.S. Desale // J Health All Sci. – 2014. – Vol. 13. – P. 1-2.
137. Kim, S.Y. Increased risk of appendectomy due to appendicitis after tonsillectomy in women: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort / S.Y Kim, C. Min, D.J. Oh // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, №19. – P. 1 - 5.
138. Kolor, A. The significance of mast cells and eosinophils counts in surgically resected appendix / A. Kolor, A.M. Patil, V. Agarwal // J Interdiscipl. Histopathol. – 2014. – Vol. 2 – P. 150-153.
139. Koutroubakis, I.E. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: case-controlled study in Crete / I.E. Koutroubakis, I.G. Vlachonikolis, A. Kapsoritakis // Dis Colon Rectum. – 1999. – Vol.42. – P. 225-230.
140. Kumar, V. Acute eosinophilic appendicitis: A prospective study in consecutive 400 appendectomy cases / V. Kumar, N. Anuradha Gupta // J Dent Med Sci. – 2017. – Vol.16. – P. 87 - 90.
141. Kvestad, E. Heritability of recurrent tonsillitis / E. Kvestad, K.J. Kvaerner, E. Roysamb // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2005. – Vol.131. – P. 383—387.
142. Lam, C.W. Pseudomyxomaperitonei, origin from appendix: report of cases with images / C.W. Lam, S.J. Kuo, H.C. Chang // Int Surg. – 2003. – Vol. 88, № 3. – P. 133 - 136.
143. Larsson, K. A group-based patient education programme for high - anxiety with Crohn's diseases or ulcerative colitis / K.A. Larsson, M. Sundberg // Scand. J. Gastroenterol. - 2003. - Vol. 38. - P. 763 - 769.
144. Leardi, S. Recurrent abdominal pain and «chronic appendicitis» / S. Leardi, S. Delmonaco, T. Ventura // Minerva Chir. – 2000. – Vol.55. – P. 39 — 44.
145. Li, J. Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow- up study in parents who lost a child in Denmark / J. Li, B. Norgart, D.H. Precht // Am. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 99. - P. 1129 - 1133.
146. Liu, Y. J. Mechanism of antigen-driven selection in germinal centers / Y.J. Liu, D.E. Joshua, G. T. Williams // Nature. – 1989. – Vol. 342. – P. 929 – 931.

147. Longo, D. Harrison's principles of internal medicine, 18th Edition / D. Longo; McGraw Hill Professional, 2011. – 4012 p. – ISBN 9780071748896.
148. Lopez, J. Appendicealmucocele: benign or malignant? / J. Lopez, E. Kandil, A. Schwartzman // Surg. Rounds. – 2006. – Vol. 29, № 11. – P. 540-544.
149. Lowichik, A. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract / A. Lowichik, A.G. Weinberg // Mod. Pathol. — 1996. — V. 9, № 2. — P. 110–114.
150. Macdonald, T.T. Immunity, inflammation, and allergy in the gut / T.T. Macdonald, G. Monteleone // Science. - 2005. - Vol. 307. - P. 1920 - 1925.
151. MacIsaac, W.J. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults / W.J. MacIsaac, J.D. Kellner, P. Aufricht // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1587-1595.
152. Mackie, S.L. An unusual complication of appendicitis / S.L. Mackie, A. Keat // Ann. Rheum. Dis. - 2004. - Vol. 63. - P. 1526.
153. Maloy, K.J. Regulatory T cells in the control of immune pathology / K.J. Maloy, F. Powrie // Nature. - 2001. - Vol. 2. - P. 816 - 822.
154. Manuel, D.L. Barium-induced allergic appendicitis: A case report / D.L. Manuel, M. Neufeld, L.M. Piechura // J Case Rep Image Surg. – 2017. – Vol. 3. – P. 25-28.
155. Mardini, H.E. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity / H.E. Mardini, K.E. Kip, J.W. Wilson // Dig. Dis. Sci. - 2004. - Vol. 49. - P. 492 - 497.
156. Mason, R.J. Surgery for appendicitis: it is necessary? / R.J. Mason // Surg. Infect. - 2008. - Vol. 9, N 4. - P. 481 - 488.
157. Mate-Jimenez, J. Tonsillectomy and inflammatory bowel disease location / J. Mate-Jimenez, J.A. Correa-Estan, M. Perez-Miranda // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1996. – Vol. 8. – P. 1185-1188.
158. McKerrow, W.S. Recurrent tonsillitis / W.S. McKerrow // Am Fam Physician. – 2002. – Vol.66, № 9. – P.1735–1736.

159. McDonald, K.J. Expression of Fca receptor by human mesangial cells: a candidate receptor for immune complex deposition in Ig A nephropathy / K.J. McDonald, A.J. Cameron, J. M. Allen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2002. - Vol. 290. - P. 438-442.
160. McGuirk, P. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/rh2 paradigm in immunity to infectious diseases / P. McGuirk, K.H. Mills // *Trends Immunol.* - 2002. - Vol. 23. - P. 450 - 455.
161. McHeyzer-Williams, L. J. Antigen-specific memory B cell development / L.J. Mc Heyzer-Williams, M. G. Mc Heyzer-Williams // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 487 – 513.
162. Mestecky, J. Mucosal immunology / J. Mestecky, I. Moro, M.A. Kerr // Amsterdam: Elsevier, Acad. Press. – 2005. – P. 281.
163. Moloney, J.R. Age, sex, ethnic origin and tonsillectomy / J.R. Moloney // *J Laryngol Otol.* – 1988. – Vol. 102. – P. 649-651.
164. Monteiro, R.C. Pathogenic significance of IgA receptor interaction in Ig A nephropathy / R.C. Monteiro // *Trends Mol. Med.* - 2002. - Vol. 8. - P. 464-468.
165. Mueller, C. Layers of mutualism with commensal bacteria protect us from intestinal inflammation / C. Mueller, A.J. Macpherson // *Gut.* - 2006. - Vol. 55, N 2. - P. 276-284.
166. Mussel, M. Reducing psychological distress in patients with inflammatory bowel disease by cognitive-behavioural treatment exploratory study of effectiveness / M. Mussel, U. Bocker, N. Nagel // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 38. - P. 755-762.
167. Mysorekar, V.V. Mast cells in surgically resected appendices / V.V. Mysorekar, S Chanda, C.P. Dandeka // *Indian J. Pathol. Microbiol.* - 2006. - Vol. 49, N2.-P. 229-233.
168. Negrao-Correa, D. The mutual influence of nematode infection and allergy / D. Negrao-Correa, M. Teixeira // *Chem. Immunol. Allergy.* - 2006. - Vol. 90.-P. 14 - 28.

169. Noel, R. Eosinophilic esophagitis / R. Noel, P. Putnam, M. Rothenberg // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351, № 9. — P. 940–941.

170. Palm, J. Effectiveness of an add-on treatment with the homeopathic medication SilAtro-5-90 in recurrent tonsillitis: An international, pragmatic, randomized, controlled clinical trial / J. Palm, V.V. Kishchuk, A. Ulied // *Complementary Therapies in Clinical Practice.* – 2017. – Vol. 28. – P.181-191.

171. Pambuk, C. I. A. Acute Tonsillitis in children: Causes and Types / C.I.A. Pambuk // *Acta Scientific Microbiology.* – 2018. – Vol. 2, № 10. – P. 25 – 28.

172. Papadopoulou, A. Eosinophilic gastrointestinal diseases in childhood / A. Papadopoulou, E. Koutri // *Ann Nutr Metab.* – 2018. – Vol. 73. – P.18-28.

173. Paulussen, C. Adenoids and tonsils, indications for surgery and immunological consequences of surgery / C. Paulussen, J. Claes, M. Jorissen // *Acta Otorhinolaryngol Belg.* – 2000. – Vol. 54. – P. 403-408.

174. Peller, S. Tonsils and appendectomy/ S. Peller // *Med Welt.* – 1964. – Vol. 4. – P. 33 - 61.

175. Peritonitis in childhood: clinical relevance of cytokines in the peritoneal exudate / F.M. Haecker, E. Fasler-Kan, C. Manasse [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* - 2006. - Vol. 16, N 2. - P. 94-99.

176. Phalipon, A. Secretory component: a new role in secretory IgA - mediated immune exclusion in vivo / A. Phalipon, A. Cardona, J.P. Kraehenbuhl // *Immunity.* - 2002. - Vol. 17. - P. 107-115.

177. Pineton de Chambrun, G. Eosinophilic enteritis / G. Pineton de Chambrun, P. Desreumaux, A. Cortot // *Dig Dis.* – 2015. – Vol. 33. – P. 183-189.

178. Pranesh, N. Serosal appendicitis: incidence, causes and clinical significance / N. Pranesh, V. Sathya, K.S. Mainprize // *Postgrad. Med. J.* - 2006. - Vol. 82. - P. 830-832.

179. Preoperative and postoperative levels of interleukin-6 in patients with acute appendicitis: comparison between open and laparoscopic appendectomy / M. Almagor, A. Mintz, O. Sibirsky [et al.] // *Surg. Endosc.* - 2005. - Vol. 19, N 3. - P. 331 - 333.

180. Rajeshwari, K. Acute eosinophilic appendicitis: case report of three cases with brief review of literature / K. Rajeshwari, N.V. Dravid, G.N. Karibasappa // *Ann Appl Bio-Sci.* – 2015. – Vol. 2. – P. 18-21.
181. Rapid onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration / S. Karans, M. George, E. Reag [et al.] // *J. Virol.* - 2008. - Vol. 82, N 1. - P. 538-545.
182. Rha, B. Eosinophilic appendicitis attributable to *Strongyloides* infection in a pediatric renal transplant patient / B. Rha, D.R. Kelly, M. Shimamura // *Pediatric Infect Dis Soc.* – 2013. – Vol. 2. – P. 274 - 277.
183. Roberts, A.L. Detection of group A *Streptococcus* in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage / A.L. Roberts, K.L. Conolly, D.J. Kirseet // *BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 1471-1473.
184. Roitt, I. Immunology / I. Roitt, J. Brostoff, D. Maleet // – Kindlington: Elsevier. – 2006. – P. 556.
185. Role of the *Helicobacter pylori* in the aetiology of acute appendicitis. Preliminary studies / P. Esteban, M. Villanueva, B.V. Sanchez [et al.] // *Circ. Pediatr.* - 2007. - Vol. 20, N 3. - P. 156-158.
186. Rugo, E. How allergenic are hypoallergenic infant formulae? / E. Rugo, R. Wahl, U. Wahn // *Clinical and Experimental Allergy.* — 1992. — V. 22. — P. 635–639.
187. Sağiroğlu, A. Palatine tonsil volume estimation using different methods after tonsillectomy / A. Sağiroğlu, N. Acer, H. Okuducu // *Anatomical Science International.* – 2017. – Vol. 92, № 4. – P. 500 – 508.
188. Sampson, H.A. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis / H.A. Sampson, S.M. Scanlon // *J. Paediatr.* — 1989. — Vol. 115. — P. 23–27.
189. Shrestha, R. Histopathologic analysis of appendectomy specimens / R. Shrestha, S.R. Ranabhat, M. Tiwari // *J Pathol Nepal.* – 2012. – Vol. 2. – P. 215-219.

190. Shroff, K.E. Commensal enteric bacteria engender a self-limiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut / K.E. Shroff, K. Meslin, J.J. Cerba // *Infect. Immun.* – 1995. – Vol. 63. – P. 3904-3913.

191. Shulman, S.T. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America / S.T. Shulman, A.L. Bisno, H.W. Clegg // *Clin Infect Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 1279 – 1282.

192. Simark-Mattsson, C. CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25–tonsil cells / C. Simark-Mattsson, U. Dahlgren, K. Roos // *Scand J Immunol.* – 2002. – Vol. 55, № 6. – P. 606–11.

193. Stjernquist-Desatnik, A. High recovery of *Haemophilus influenzae* and group A streptococci in recurrent tonsillar infection or hypertrophy as compared with normal tonsils / A Stjernquist-Desatnik 1, K Prellner, C Schalén // *J Laryngol Otol.* – 1991. – Vol. 105, № 6. – P. 439 - 441.

194. Stjernquist-Desatnik, A. Tonsillar microbial flora: Comparison of recurrent tonsillitis and normal tonsils / A.Stjernquist-Desatnik, E. Holst // *ActaOtolaryngol.* – 1999. – Vol. 119, № 31. – P. 102-106.

195. Stocchi, L. Surgical treatment of appendicealmucocoele / L.Stocchi, B.G. Wolff, D.R. Larson // *Arch Surg.* – 2003. – Vol. 138, № 6. – P. 585 - 590.

196. Straumann, A. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? / A. Straumann, H. Simon // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2005. — V. 115, № 2. — P. 418–419.

197. Takabatake, K. Acute eosinophilic appendicitis simulating uncomplicated appendicitis / K. Takabatake, T. Imanishi, T. Yoshikawa // *BMJ Case Rep.* – 2018. – Vol. 11. – P. 227 - 178.

198. Tan, G.C. The spectrum of pathological findings of tonsils in children: A clinicopathological review / G.C. Tan, M. Stalling // *Malaysian Journal of Pathology.* – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 11–26.

199. Thomazi, J. Adenoidectomy, tonsillectomy and appendicitis in students of a secondary school in Toulon / J. Thomazi // *Concours Med.* – 1962. – Vol. 84. – P. 4529-4534.

200. Thorp, M.A. Tonsillectomy and tonsillitis in cape town-age and sex of patients / M.A. Thorp, S. Isaacs, S.L. Sellars // S Afr J Surg. – 2000. – Vol. 38. – P. 62—64.
201. Torretta, S. Recurrences in chronic tonsillitis substained by tonsillar biofilm-producing bacteria in children. Relationship with the grade of tonsillarhyperplasy / S. Torretta // Int. J.Pediatr.Otorhinolaryngol. – 2013. – Vol. 77, № 2. – P. 200 – 204.
202. Uttley, K.F. The possible relationship between abdominal adenitis, appendicitis, tonsillitis and glandular fever / K.F. Uttley // N Z Med J. – 1949. – Vol. 48(268). – P. 540 – 554.
203. Viau, M. B-lymphocytes, innate immunity and auotoimmunity / M. Viau, M. Zouali // Clin immunol. – 2005. – Vol. 114, № 1. – P.17 – 26.
204. Weise, J.B. A newly discovered function of palatine tonsils in immune defence the expression of defensins / J. B. Weise // Otolaryngol. Pol. – 2002. – Vol. 56. – P. 409-413.
205. Westley, M. The relation between tonsillitis & appendicitis / M. Westley, M. Hunt. // The American Journal of Surgery. – 1929. – Vol. 6, № 6. – P. 761 – 764.
206. Yaeger, A.A. Acute eosinophilic appendicitis: a radiologic-pathologic correlation / A.A.Yaeger, P.M. Cheng, S. Tatishchev // Clin Imaging. – 2018. – Vol. 51. – P. 337 – 340.