

*На правах рукописи*



**Затуливетрова Дарья Олеговна**

**Совершенствование диагностики хронического аденоидита у детей**

3.1.3. Оториноларингология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Стагниева Ирина Вениаминовна**

**Официальные оппоненты:**

**Радциг Елена Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт хирургии, кафедра оториноларингологии, профессор кафедры

**Карпова Елена Петровна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «18» сентября 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.36 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент



**Дикопова Наталья Жоржевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В последние годы наблюдается рост заболеваемости детей с патологией лимфоэпителиального кольца глотки. Распространенность хронического аденоидита в детском возрасте в России составляет 10-12%, а гипертрофии лимфоэпителиального кольца по разным данным - до 35% [Дроздова М.В., Рязанцев С.В., 2022; Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Карнеева О.В., 2023; Bowers I., Shermetaro C., 2025]. Среди детей в возрасте до 9 лет около 70% имеют данную патологию [Карпова Е.П., 2021; Русецкий Ю.Ю., 2022; Miller B.J., Gupta G., 2025]. Хронический аденоидит (ХА) – нозология, объединяющая несколько фенотипов патологии глотки и лимфоглочного кольца, имеющих различия в этиологии и патогенезе. Клинические симптомы ХА не являются патогномоничными и требуют дифференциальной диагностики, так как реактивные воспалительные изменения со стороны глоточной миндалины могут быть расценены как гипертрофия [Рациг Е.Ю., 2024]. На сегодняшний день нет общепринятых диагностических критериев ХА. Ввиду разнообразного клинического проявления ХА с гипертрофией аденоидов и без гипертрофии, отсутствует и единое мнение в лечении [Fitzgerald D.A., MacLean J., Faugoux B., 2024]. Анализ методов консервативного лечения хронического аденоидита подтверждает, что большинство методов имеют ограничение по времени назначения и эффективны только для купирования обострения процесса [Радциг Е.Ю., Полунин М.М., 2024; Alanazi F., Alruwaili M., 2024]. Определение патогенетического механизма воспаления у конкретного пациента, то есть эндотипа заболевания, позволит выбрать индивидуальную точку приложения лечения, в том числе показания к хирургическому лечению. Поиск чувствительных маркеров для определения типа патологического процесса в глоточной миндалине позволит не только прогнозировать течение заболевания, но и стать критерием эффективности терапии.

### Степень разработанности темы исследования

Анализ паттернов воспаления у детей с патологией лимфоэпителиального кольца глотки проводился неоднократно, выявлены патогенетические механизмы с преобладанием Th-1 или Th-2 иммунного ответа при фенотипах аденоидита, связанных с персистенцией бактериальной и вирусной инфекции [Терскова Н.В., 2016; Шаболдина Е.В., 2020; Дроздова М.В., 2023; Алексеенко С.И., Артюшкин С.А., 2024], но систематизации этих сведений и конкретных диагностических маркеров нет. Доказана связь типа иммунного ответа и варианта гиперплазии лимфоидной ткани [Ahmad Z., Krüger K., Lautermann J. et al., 2023; Hua H.-L., Deng Y.-Q. et al., 2024], при этом корреляция между характером хронического воспаления в ткани глоточной

миндалины и типом иммунного ответа не найдена [Zhu F., 2021; Zhang J., 2021]. Исследования эндотипов гипертрофии глоточной миндалины единичны, общая концепция эндотипирования ХА у детей отсутствует.

### **Цель и задачи исследования**

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

#### **Задачи:**

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

### **Научная новизна**

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

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

Впервые описаны специфические клинические симптомы для каждого эндотипа хронического аденоидита.

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

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

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

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

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

Основные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику оториноларингологических отделений ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», ГБУ РО "ЦГБ им. Н.А. Семашко".

Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и студентами кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Исследования проведены на клинических базах ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России с января 2022 по декабрь 2023

г. В клиническое исследование включено 215 больных. Исследованы иммунологические маркеры воспаления в сыворотке крови и в ткани глоточной миндалины. Оценку взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Подгруппы больных с разными эндотипами были сформированы по результатам проведения кластерного анализа. Для детекции эндотипов использован метод классификации «Дерево решений» (CHAID). При построении диагностической модели в конечном варианте были включены предикторы, показавшие наибольшую значимость в определении эндотипа в рамках корреляционного анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

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

2. Каждый эндотип ХА имеет специфические клинические и морфологические признаки: Th-17-эндотип проявляется гнойным воспалением, а Th-1-эндотип – преимущественно катаральным, без ремоделирования ткани миндалины; Th-2-эндотип и Treg-эндотип проявляются признаками ремоделирования: Th-2-эндотип - в виде активной фолликулярной гиперплазии, а Treg-эндотип – фолликулярной гиперплазии с явлениями апоптоза и фиброзом.

3. Дифференциальную диагностику ХА можно проводить по фенотипам заболевания: бактериальный, вирусный, аллергический и фенотип с истиной гипертрофией, а также по диагностическим маркерам эндотипов в сыворотке крови пациента: TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ .

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, продуманном методологическом подходе к выполнению исследования с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, применении высокоинформативных методов исследования, использовании принципов доказательной медицины, полного соответствия статистического анализа данным полученному материалу исследования. Основные результаты исследования были доложены на международной конференции Rhinology World Congress Россия (Санкт-Петербург 11-14 июля 2022г), Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Интеграция и

инновации в оториноларингологии» 23-25 марта 2023 г. Самара, на научно-практической конференции «130 лет российской оториноларингологии» XII Петербургский форум оториноларингологов России 25–27 апреля 2023 г. Санкт-Петербург, также XIII Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 24-26 апреля 2024), на VIII Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (Москва, 10-11 октября).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (РостГМУ). (г. Ростов-на-Дону, 14.02.2025 (пр.№ 12)).

### **Личный вклад автора**

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

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, и 1 научная статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus), 1 патент РФ на изобретение.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав, 4 главы собственных

исследований, заключение, выводы, а также практические рекомендации и список литературы. Научная работа содержит 41 рисунок и 27 таблиц. В библиографическом разделе представлено 211 источников, из них 79 отечественных и 132 иностранных источника.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В группу клинического исследования включены 215 детей в возрасте 3-15 лет с диагнозом J35.2 Гипертрофия аденоидов, направленных на хирургическое лечение по поводу гипертрофии глоточной миндалины в базовые отделения кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в период с января 2022 года по декабрь 2023 года. Группу контроля составили 40 здоровых детей без хронических заболеваний из групп диспансерного наблюдения и 20 детей для проведения морфологических исследований ткани глоточной миндалины, оперированных по иным причинам (искривление перегородки носа, кисты верхнечелюстных пазух и др.). Критерии включения в клиническую группу: 1) стадия ремиссии основного заболевания – хронический аденоидит вне обострения, 2) выполнение аденотомии по показаниям, 3) информированное согласие родителей/законных представителей пациента на исследование. Критерии исключения: использование пероральных стероидов или антилейкотриеновых препаратов давностью менее 4 недель.

Всем больным выполнено полное клиническое обследование, эндоскопия с помощью жестких и гибких эндоскопов фирмы «Karl Storz» и «Pentax». Диагноз ХА устанавливался по традиционным субъективным и объективным признакам, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ. При сборе анамнеза оценивали возраст ребенка на момент верификации диагноза, тяжесть течения, длительность обострений, степень гипертрофии глоточной миндалины. Для формирования фенотипа ХА оценивались следующие клинические признаки: затруднение носового дыхания, наличие слизистого или гнойного экссудата в носоглотке, количество эпизодов назофарингита в год (4 и более), наличие атопии или аллергического ринита, данные о персистенции герпес-вирусов. Дополнительно проводили анализ медицинских карт диспансерного наблюдения для подтверждения хронического течения заболевания, аллергологического анамнеза и персистенции вирусов (ВЭБ, ВПГ, др. по данным результатов ПЦР-исследований за один-три года, предшествующих настоящей госпитализации).

### **Лабораторные исследования**

Всем пациентам определяли уровень 11 маркеров воспаления IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-17  $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-33, IL-35, IL-22, TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем производства АО «Вектор-Бест» и «Cloud-Clone Corp.».

### Морфологические исследования

Характер морфологических изменений исследовали в ткани удаленной глоточной миндалины. Из операционного материала формировали не менее 3 тканевых образцов, которые проводились и заливались в парафиновые блоки. Срезы окрашивались по стандартной методике гематоксилином и эозином с применением гистостейнера фирмы Leica (Германия). Аналитический этап гистологического исследования ткани выполнялся с использованием разработанного алгоритма оценки. В тканях оценивались следующие параметры: 1) общая архитектура слизистой оболочки; 2) наличие или отсутствие воспаления в лимфорецикулярной и рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки и капсулы; 3) наличие или отсутствие расширения и/или гиперплазии межфолликулярной богатой Т-клетками зоны; 4) наличие или отсутствие фолликулярной гиперплазии; 5) состояние кровеносных сосудов; 6) наличие или отсутствие признаков атрофии лимфоидной ткани и фиброза собственной пластинки и капсулы.

Экспрессию маркеров воспаления IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-17  $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-33, IL-35, IL-22, TGF- $\beta$ 1 в удаленных миндалинах оценивали в наиболее информативных тканевых образцах у всех пациентов. Для иммуногистохимического исследования использовалась система детекции на основе пероксидазы и диаминобензидина (DAB-хромогена) и жидкие концентрированные первичные моноклональные мышиные антитела к IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-17, IL-6, IL-8, IL-33, IL-35 и поликлональные кроличьи антитела к IL-22, TGF- $\beta$ 1. По результатам иммуногистохимического исследования оценивались локализация в гистологических структурах, общая площадь и интенсивность экспрессии исследуемых маркеров. Интенсивность реакции (i) оценивалась от 0 до 3 баллов, где отсутствие реакции - 0, слабая реакция - 1, умеренно выраженная - 2 и выраженная - 3. Площадь экспрессии каждого белка в исследуемом тканевом образце или процент позитивно окрашенных клеток на каждом уровне интенсивности (Pi) оценивалась в процентах от 0 до 100% в 1 поле зрения при увеличении  $\times 400$ . Для общей оценки уровня экспрессии каждого маркера вычислялся суммарный балл (H-score) с помощью методики интерпретации иммунореактивности по формуле:  $H\text{-score} = (0 \times P_{i_0}) + (1 \times P_{i_1}) + (2 \times P_{i_2}) + (3 \times P_{i_3})$ .

### Статистические методы

Достоверность различий средних величин оценивали с помощью непараметрической статистики. Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с учётом поправки Йетса на непрерывность и точного критерия Фишера. Оценку взаимосвязей между различными показателями - с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Эндотипы сформированы по результатам кластерного

анализа. Определение дискриминирующих характеристик эндотипов проводилось на основе критерия Уилкса – Лямбда, частной Лямбда Уилкса и значений F-статистики. Для детекции кластеров использован метод классификации «Дерево решений» (CHAID). Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics.

### Результаты исследований и их обсуждение

#### Определение эндотипов хронического аденоидита

Определение маркеров воспаления в сыворотке крови и экспрессии маркеров в ткани удаленной глоточной миндалины было проведено у всех пациентов основной клинической группы и контрольной. При проведении статистической обработки все показатели стандартизированы, поскольку единицы измерения маркеров различны. Методом кластерного анализа во всей выборке из 215 пациентов было выделено 4 кластера и 2 смешанных подтипа, различающихся по структуре показателей сыворотки крови (Рисунок 1 А).

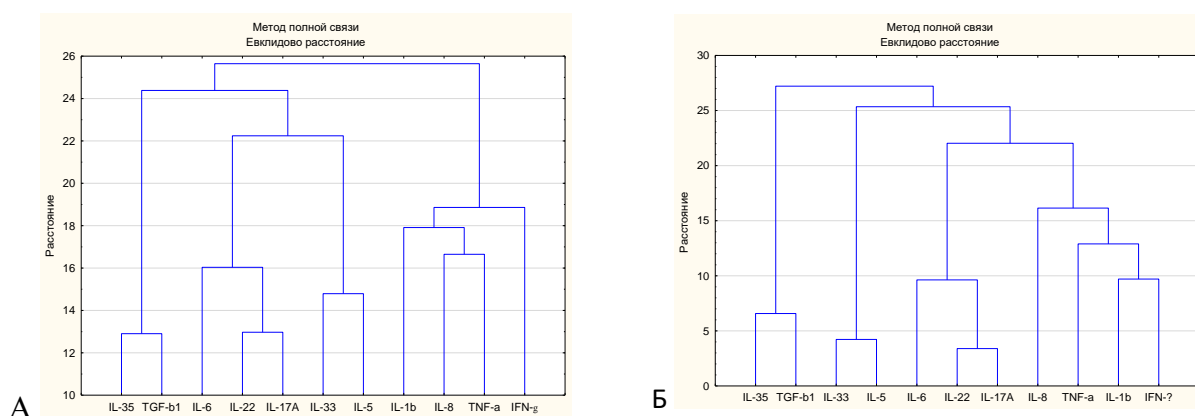


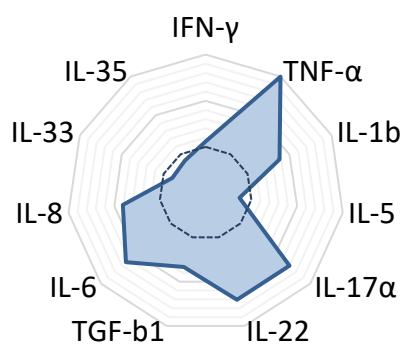
Рисунок 1 – Дендрограмма кластеризации маркеров сыворотки крови (А) и экспрессии маркеров в ткани миндалин (Б)

По итогам сравнения средних четырех кластеров методом дисперсионного анализа найдено статистически значимое различие всех изучаемых показателей сыворотки крови (Таблица 1). Доказано, что маркеры сыворотки крови у больных с ХА представляют собой неоднородную когорту показателей и требуют выделения четырех эндотипов по воспалительным маркерам. Для этого были произведены сравнения кластеров по каждому маркеру. На втором этапе в исследованных тканевых образцах иммуногистохимическим методом определена экспрессия маркеров. Для кластеризации уровней экспрессии маркеров в ткани оценка производилась по величине суммарного балла иммуногистохимической экспрессии H-score. Показатели исследуемых групп были ранжированы относительно показателей контрольной группы. Так из 215 образцов ткани было выделено 4 кластера и 2 подтипа, различающихся по структуре показателей (Рисунок 1 Б).

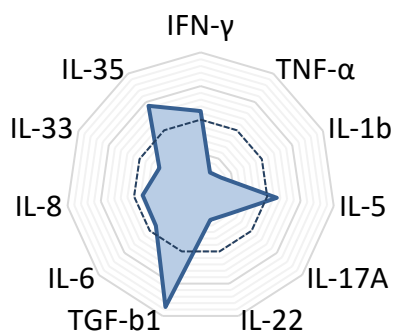
Таблица 1 - Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между кластерами

Показатель	Различия по маркерам сыворотки крови		Различия по экспрессии маркеров в ткани миндалина	
	F	p	F	p
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<b>541,2039</b>	<b>&lt;0,0000001</b>	<b>133,668</b>	<b>&lt;0,0000001</b>
TNF- $\alpha$	34,5061	<0,0000001	<b>1317,194</b>	<b>&lt;0,0000001</b>
IL-1 $\beta$	9,0484	0,000011	90,163	<0,0000001
IL-5	17,3449	<0,0000001	32,472	<0,0000001
IL-17 $\alpha$	39,2183	<0,0000001	<b>2521,921</b>	<b>&lt;0,0000001</b>
<b>IL-22</b>	<b>125,2433</b>	<b>&lt;0,0000001</b>	<b>4333,138</b>	<b>&lt;0,0000001</b>
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	<b>254,8267</b>	<b>&lt;0,0000001</b>	<b>1770,543</b>	<b>&lt;0,0000001</b>
IL-6	18,3361	<0,0000001	<b>159,994</b>	<0,0000001
IL-8	4,6108	0,003763	49,954	<0,0000001
IL-33	3,7503	0,011734	31,701	<0,0000001
<b>IL-35</b>	<b>74,7293</b>	<b>&lt;0,0000001</b>	<b>1777,254</b>	<b>&lt;0,0000001</b>

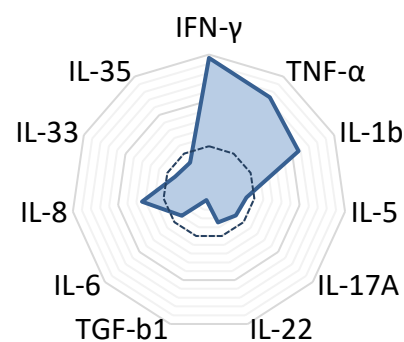
Примечание: F-критерий Фишера, p – значение p при сравнении четырех кластеров



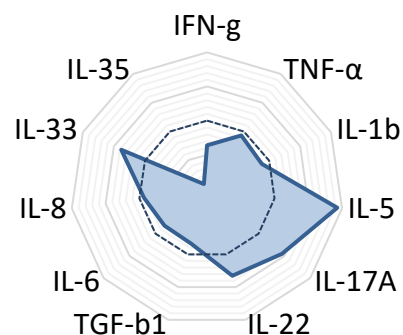
Кластер 1 (Th17-эндотип)



Кластер 3 (Treg-эндотип)



Кластер 2 (Th1-эндотип)



Кластер 4 (Th2-эндотип)

Рисунок 2 – Средние значения в кластерах для маркеров сыворотки крови

После ранжирования эндотипов были даны их характеристики. Средние величины стандартизированных показателей сыворотки крови в кластерах представлены на Рисунке 2. Средние величины показателей контрольной группы приняты за «0». Тепловая карта средних значений итогового балла экспрессии маркеров воспаления в ткани миндалин в кластерах представлена на Рисунке 3.

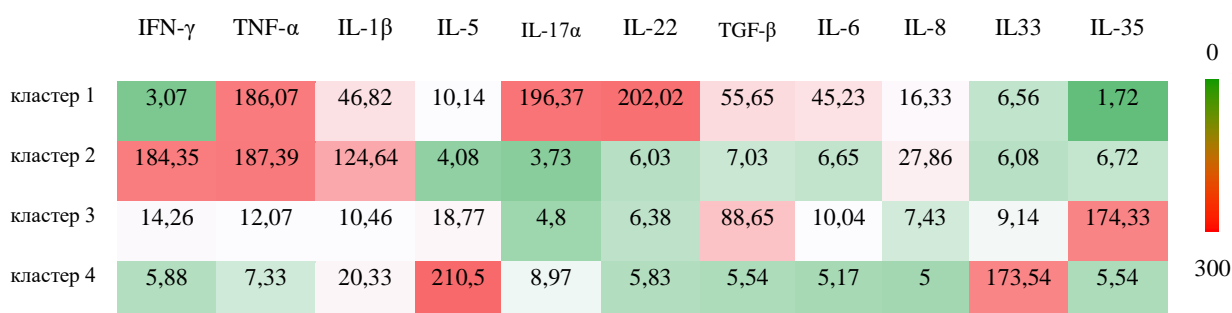


Рисунок 3 – Тепловая карта маркеров воспаления в четырех кластерах

С помощью дисперсионного анализа найдено статистически значимое различие всех показателей в кластерах. По высоким значениям статистики наиболее выраженное различие установлено для IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, IL-22, IL-35 (Таблица 1). Таким образом, у детей с ХА выявлены четыре эндотипа, имеющих достоверные отличия по воспалительным паттернам в сыворотке крови и ткани глоточной миндалины: для Th-17-эндотипа это IL-17 $\alpha$  и IL-22, Th-1-эндотипа - IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , Treg-эндотипа - TGF- $\beta$ 1 и IL-35 и Th-2-эндотипа - IL-5 и IL-33.

При проведении иммуногистохимического исследования отмечено, что все изученные маркеры экспрессировались не только в иммунокомпетентных клетках, клетках эпителия и соединительнотканной стромы, но и во внеклеточном матриксе в виде жидкой фракции. Следовательно, маркеры сыворотки крови и ткани могут быть идентичны, с учетом погрешности измерений. По показателям сыворотки крови и по экспрессии маркеров в ткани миндалин сформировались схожие четыре эндотипа и два субэндотипа, но с разным количеством пациентов в группах эндотипов (Рисунок 4).

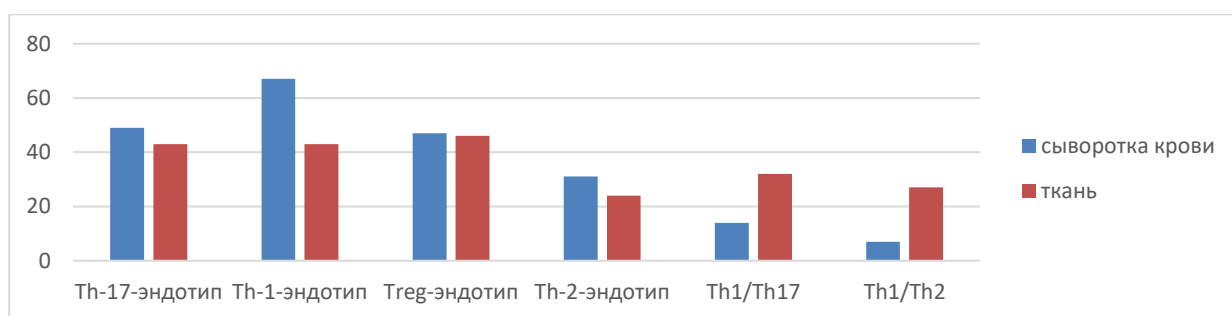


Рисунок 4 – Количество пациентов в группах эндотипов по показателям сыворотки крови и по экспрессии маркеров в ткани миндалин

Гипотеза исследования состояла в выявлении эндотипа, при этом характер воспаления должен проявляться в ткани, в сыворотке крови и определять клинический и морфологический фенотип заболевания. Для подтверждения этой гипотезы было проведено сравнение эндотипов по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани (Таблица 2).

Таблица 2 - Таблица сопряжения эндотипов по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани

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

Анализ сопряжения эндотипов по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани подтвердил наличие четырех эндотипов ХА с достоверностью  $\chi^2$ (Yates) = 442,2 p <0,0001, при это коэффициент сопряжения составил 0,82.

Таблица 3 - Сопряжения между клиническими признаками и эндотипами ХА

	Th17 n=49		Th1 n=67		Treg n=47		Th2 n=31		Th1/Th17 n=14		Th1/Th2 n=7		$\chi^2$	p
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%		
≥4 эпизода НФ в год	36	73,47	56	83,58	39	82,98	27	87,1	11	78,57	6	85,71	3,147	0,6772
Гнойный экссудат	41	<b>83,67</b>	11	16,42	8	17,02	4	12,90	6	<b>42,86</b>	2	28,57	76,418	<b>0,0000</b>
Слизистый экссудат	8	16,33	56	<b>83,58</b>	11	23,40	23	<b>74,19</b>	9	<b>64,29</b>	4	<b>57,14</b>	74,140	<b>0,0000</b>
Атопия	8	16,33	7	10,45	9	19,15	28	<b>90,32</b>	2	14,29	4	<b>57,14</b>	81,099	<b>0,0000</b>
Носительство ВЭБ/ВГЧ	10	20,41	33	<b>49,25</b>	10	21,28	4	12,90	6	<b>42,86</b>	2	28,57	21,002	<b>0,0081</b>
Аллергический ринит	5	10,20	0	0	1	2,12	14	45,16	0	0	3	42,8	4,603	0,4661
Примечание: Значения, выделенные жирным шрифтом p<0,05														

Эндотип воспаления определяет клинические проявления заболевания, поэтому проведен анализ клинических признаков в группах больных с разными эндотипами. Типичные клинические симптомы ХА, такие как затруднение носового дыхания, кашель, выделения в носоглотку не имели дифференциального значения. Был выполнен анализ сопряжения между клиническими признаками и эндотипами у больных с ХА (Таблица 3).

Частота эпизодов назофарингита в год более четырех отмечена у 175 из 215 больных (81%), но данный клинический признак не показал статистической взаимосвязи с каким-либо эндотипом. Для Th17-эндотипа характерно наличие гнойного экссудата на поверхности аденоидов. У пациентов с Th1-эндотипом в 83,58% случаев присутствовал слизистый экссудат в носоглотке и в анамнезе имелись сведения о персистирующей вирусной инфекции. Treg-эндотип не проявляется какими-то специфическими симптомами, кроме обычных для ХА. У пациентов Th2-эндотипа преобладают признаки «аллергического» фенотипа – слизистый характер экссудата и наличие атопии в анамнезе. У 14 из 27 пациентов уже имеется сопутствующий диагноз - аллергический ринит, но данный признак не оказался статистически достоверным. Пациенты со смешанными Th1/Th17- и Th1/Th2-эндотипами демонстрируют разные симптомы воспаления в различной степени выраженности.

**Th-17-эндотип** определили у 49 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 43 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. Паттерн воспаления совпал у 38 больных (17,7%). При морфологическом исследовании отмечены признаки хронического воспаления, с наличием лейкоцитов (в основном - многочисленные нейтрофилы) в инфильтрате и эрозий слизистой оболочки, резкое полнокровие и набухание эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с периваскулярным отеком стромы. Атрофии лимфоидной ткани и фиброза собственной пластинки в данной группе не отмечалось (Рисунок 5 А).

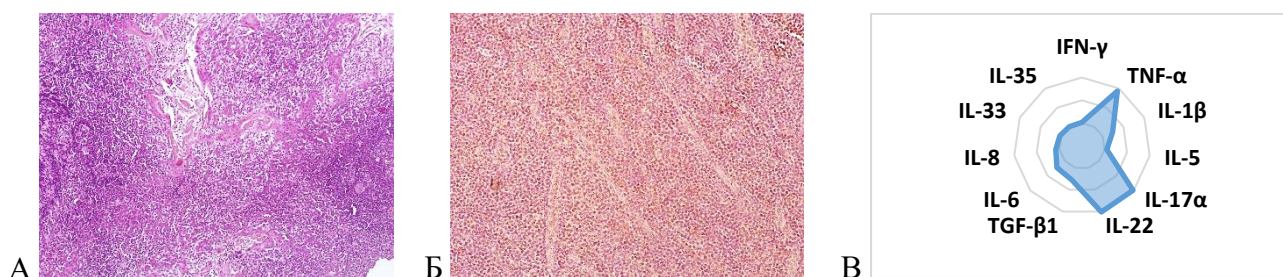


Рисунок 5 – Исследования ткани миндалина Th-17-эндотипа: А – морфологическая структура образца; Б – ИГХ-реакция с антителами к IL-17α; В – экспрессия маркеров

Таким образом, можно определить фенотип Th17-эндотипа хронического аденоидита, как «бактериальный». Th-17 –эндотип характеризуется экспрессией IL-17α, IL-22, TNF-α (Рисунок 6 Б, В). Провоспалительные медиаторы IL-17α и TNF-α являются маркерами Th1- и Th17-путей

воспалительной реакции. Th17-клетки играют значимую роль в формировании воспалительных и аутоиммунных реакций [Xu R., 2020]. Ряд медиаторов Th17-клеток обладает прямой противомикробной активностью в отношении бактерий и может активировать широкий спектр иммунных клеток благодаря своей способности связываться с ДНК и активировать рецепторы распознавания [Быкова В.П., 2016]. Морфологические изменения в ткани подтверждают наличие персистирующей бактериальной инфекции без признаков аутоиммунного повреждения тканей.

Th1-эндотип определен у 67 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 43 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. Паттерн воспаления совпал у 38 больных (17,7%). Морфологические изменения в виде преобладания межфолликулярной богатой Т-клетками зоны и фолликулярной гиперплазии на фоне сохранной гистоархитектоники указывали на активацию Т-зависимых зон глоточной миндалина. Фиброза стромы у данной группы пациентов не отмечалось (Рисунок 6 А). Следовательно, данный фенотип Th1-эндотипа можно определить, как «вирусный». В этом кластере преобладали маркеры Th1-пути с высокой экспрессией IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (Рисунок 6 Б, В). Респираторная вирусная инфекция индуцирует Th1-клетки, что приводит к непосредственной выработке ими IFN- $\gamma$  и облегчает привлечение циркулирующих Th1-клеток памяти. Данный Th1-эндотип большинство исследователей связывают с персистенцией вирусной инфекции или факторами, вызывающими непосредственное повреждение клеток эпителиального барьера.

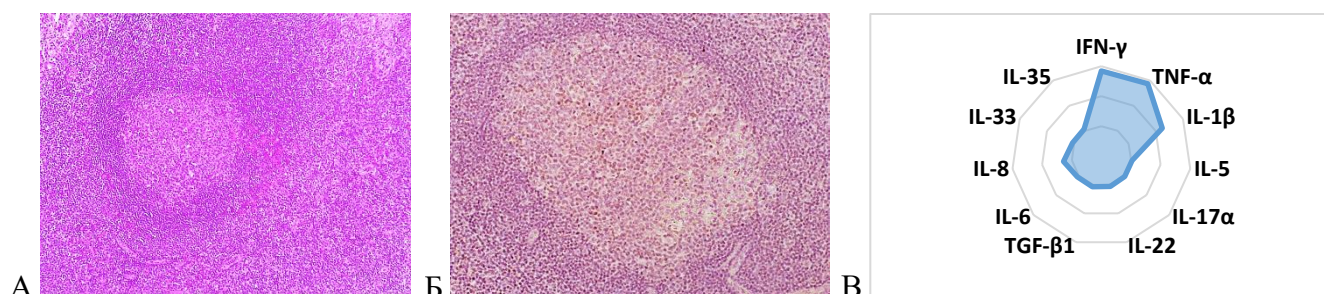


Рисунок 6 – Исследования ткани миндалина Th1-эндотипа: А – морфологическая структура образца; Б – ИГХ-реакция с антителами к IFN- $\gamma$ ; В – экспрессия маркеров

**Treg-эндотип** определили у 47 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 46 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. Паттерн воспаления совпал у 42 больных (19,5%). Это наиболее сопряженная группа из всех. В препаратах миндалин морфологические изменения были представлены резкой фолликулярной гиперплазией с явлениями апоптоза, фиброзом и признаками хронического воспаления стромы (Рисунок 7 А). Этот эндотип стал проявлением истинной гипертрофии. Маркером Treg-эндотипа стала высокая экспрессия TGF- $\beta$ 1 и IL-35 (Рисунок 7 Б, В).

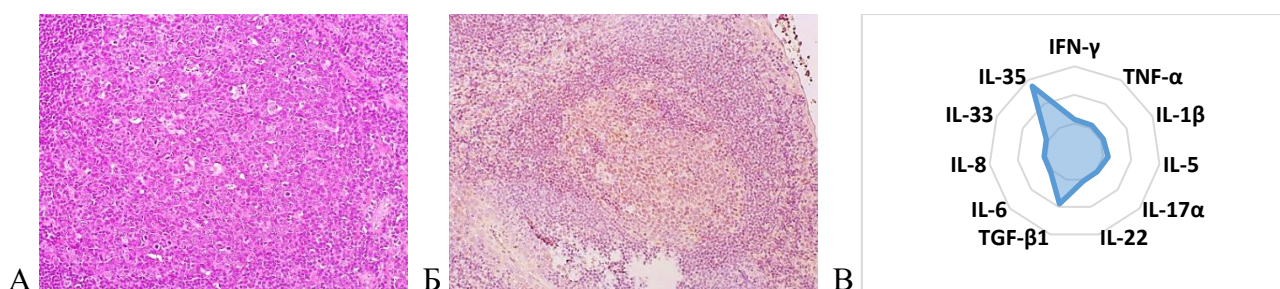


Рисунок 7 – Исследования ткани миндалина Treg-эндотипа: А – морфологическая структура образца; Б – ИГХ-реакция с антителами к IL-35; В – уровни экспрессии маркеров

TGF- $\beta$ 1 обладает способностью превращать наивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки в Treg, а секретируемый ими регуляторный цитокин IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы [Marcano-Асиña М., 2019], но также способен расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых регуляторных Т-клеток [Zhu F., 2021]. В период ремиссии при ХА отмечается высокая степень обсеменённости содержимого крипт глоточной миндалина, что приводит к значительному количеству провоспалительных Т-клеток в ткани миндалина. Необходима жесткая регуляция активации этих клеток для контроля воспалительных и/или аутоиммунных ответов, что и осуществляется через Treg-лимфоциты. Подавление провоспалительной реакции приводит к ремоделированию ткани миндалина и формированию истинной гипертрофии.

**Th-2-эндотип** определён у 31 пациента по маркерам сыворотки крови и у 24 по экспрессии маркеров в ткани миндалина.

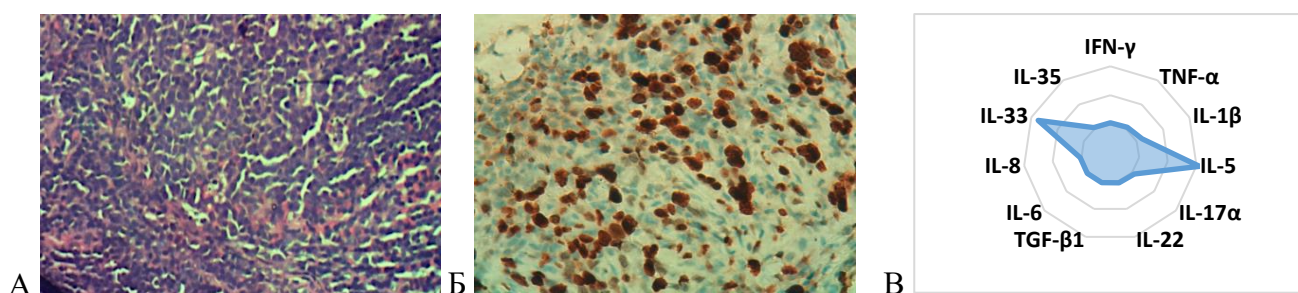


Рисунок 8 – Исследования ткани миндалина Th-2-эндотипа: А – морфологическая структура образца; Б – ИГХ-реакция с антителами к IL-33; В – экспрессия маркеров.

Паттерн воспаления совпал у 18 больных (8,4%). В препаратах глоточных миндалин лимфоидная ткань имела признаки фолликулярной гиперплазии, отличительным признаком стал диффузный отек собственной пластинки слизистой без явлений её фиброза и минимальное хроническое воспаление (Рисунок 8 А).

Паттерн воспаления этом кластере четко отразил реализацию иммунного ответа по типу развития аллергической реакции по Th-2-пути с экспрессией IL-5, IL-17 $\alpha$ , IL-22, IL-33. Именно

IL-33 участвует в конечной дифференцировке Th-2-клеток, способствующей секреции IL-5 и избирательно индуцирует усиление регуляции IL-5 в Th-2-клетках памяти [Butcher M.J., Zhu J., 2021]. IL-35, напротив, подавляет Th-2-иммунный ответ путем уравнивания IL-33. Поэтому, резкое снижение экспрессии IL-35 у пациентов в этом кластере способствует продукции Th-2-ассоциированных цитокинов, что является ключевым моментом в патогенезе эозинофильного воспаления дыхательных путей.

Комбинация маркеров позволила выделить Th1/Th17-субэндотип с клиническими признаками бактериальной и вирусной инфекции, который определили у 14 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 32 по экспрессии маркеров в ткани миндалина (Рисунок 9). При этом паттерн воспаления совпал только у 9 больных (4,2%).

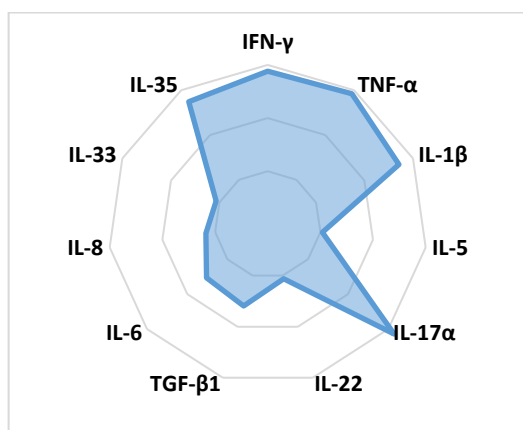


Рисунок 9 – Уровни экспрессии маркеров в ткани в кластере Th1/ Th17

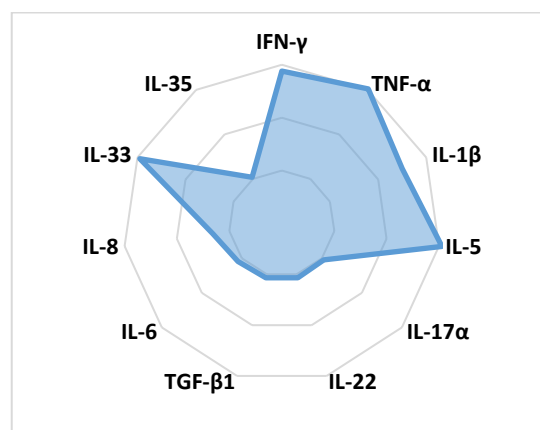


Рисунок 10 – Уровни экспрессии маркеров в ткани в кластере Th1/Th2

На сегодняшний день существует несколько линий доказательств, подтверждающих концепцию, согласно которой Th-17-клетки могут выполнять функции Th-1-клеток, продуцируя IFN $\gamma$  [Терскова Н.В., 2016]. Вероятно, Th-1-подобные Th-17-клетки имеют определенное клиническое значение. Однако исключить одновременную и бактериальную и вирусную нагрузку у пациентов с ХА тоже не представляется возможным. Смешанный Th1/Th2-субэндотип определили у 7 пациентов по маркерам сыворотки крови и у 27 по экспрессии маркеров в ткани миндалина. При этом паттерн воспаления совпал только у 5 больных (2,3%). Субэндотип характеризовался экспрессией IL-5, TNF- $\alpha$ , IL-33, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  (Рисунок 10), что подтверждает возможность балансирования между Th1- и Th2-лимфоцитами при формировании адекватного иммунного ответа или свидетельствовать об активной воспалительной реакции. Общепринятой точкой зрения является взаимно антагонистическая взаимосвязь между Th-1- и Th-2-клетками, но в настоящее время доказано, что вирус-специфичные Th-1-клетки активизируют

«покоящиеся» Th-2-клетки, что наводит на мысль о сотрудничестве между ними при формировании иммунного ответа.

Таким образом, определены четыре эндотипа ХА, имеющие клинические и морфологические особенности: Th-17-эндотип ХА имеет «бактериальный» фенотип заболевания и определен у 17,7% пациентов, Th-1-эндотип имеет «вирусный» фенотип и определен у 17%, Treg-эндотип с фенотипом «истинной гипертрофии» определен у 19,5% пациентов, Th-2-эндотип с «аллергическим» фенотипом определен у 8,4% пациентов.

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

#### Разработка способа диагностики эндотипа хронического аденоидита

При разработке математической модели диагностики были сопоставлены результаты исследований сыворотки крови и ткани глоточных миндалин. Высокой дискриминантной мощностью среди показателей сыворотки крови обладали 9 из 11 маркеров (Таблица 4).

Таблица 4 - Дискриминирующая мощность модели по маркерам сыворотки крови

Показатель	Уилкса - Лямбда	Частная - Лямбда	F-статистика	p
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<b>0,012</b>	<b>0,596</b>	<b>26,91</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>0,008</b>	<b>0,884</b>	<b>8,22</b>	<b>0,001</b>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>0,008</b>	<b>0,846</b>	<b>9,28</b>	<b>0,001</b>
<b>IL-5</b>	<b>0,011</b>	<b>0,633</b>	<b>23,05</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-17<math>\alpha</math></b>	<b>0,009</b>	<b>0,841</b>	<b>7,50</b>	<b>0,002</b>
<b>IL-22</b>	<b>0,015</b>	<b>0,489</b>	<b>41,43</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	<b>0,012</b>	<b>0,612</b>	<b>25,17</b>	<b>&lt;0,001</b>
IL-6	0,007	0,989	0,43	0,861
IL-8	0,007	0,974	0,82	0,711
<b>IL-33</b>	<b>0,008</b>	<b>0,872</b>	<b>5,83</b>	<b>0,001</b>
<b>IL-35</b>	<b>0,010</b>	<b>0,738</b>	<b>14,10</b>	<b>&lt;0,001</b>

Для детекции эндотипов применен метод классификации «Дерево решений» CHAID. В качестве зависимой переменной выступил вариант эндотипа полученный по экспрессии маркеров в ткани, в качестве независимых переменных – уровень маркеров сыворотки с наиболее выраженной дискриминирующей мощностью: IL- 1 $\beta$ , IL-5, IL-17 $\alpha$ , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  (Таблица 4). Результат построения диагностической модели представлен на Рисунке 11.

При проведении многофакторного анализа установлено:

1. Вероятность определения Th-17-эндотипа в 100% выявлена в двух случаях: 1) если уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови находится в диапазоне от 51,5 до 65,53 пг/мл (рис. 11: узел 4); 2) если уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови находится в диапазоне от 30,35 до 51,5 пг/мл при корректирующем показателе уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови  $> 20,45$  пг/мл (рис. 11: узел 12).

2. Вероятность определения Th-1-эндотипа выявлена в 81,0% в случае, если уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови  $\leq 8,33$  пг/мл (рис. 11: узел 1). Вероятность определения Th-1-эндотипа повышается до 100%, если при TGF- $\beta$ 1  $\leq 8,33$  учитывать уровень IFN- $\gamma > 47,09$  пг/мл (рис. 11: узел 8).

3. Вероятность определения Treg-эндотипа в 100% выявлена в случае, если уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови  $> 93,1$  пг/мл (рис. 11: узел 6). Вероятность определения Treg-эндотипа составляет 100% при значении TGF- $\beta$ 1 - в диапазоне от 65,43 до 93,1 пг/мл в сочетании с показателем TNF- $\alpha \leq 16,34$  пг/мл (рис. 11: узел 13).

4. Вероятность определения Th-2-эндотипа в 100,0% выявлена при значении TGF- $\beta$ 1 - в диапазоне от 8,33 до 30,35 пг/мл в сочетании с уровнем IL-5  $> 14,45$  пг/мл (рис. 11: узел 10). Вероятность определения Th-2-эндотипа составляет 100% при значениях TGF- $\beta$ 1 - в диапазоне от 30,35 до 51,5 пг/мл в сочетании с показателем IL-1 $\beta \leq 20,45$  пг/мл (рис. 11: узел 11).

С целью оценки диагностической значимости при предсказании каждого из вариантов эндотипов был проведен ROC анализ с построением диагностической кривой для каждого эндотипа ХА. Для Th-17-эндотипа площадь под ROC-кривой (AUC) составила  $0,990 \pm 0,007$  (95% ДИ: от 0,976 до 1,00);  $p < 0,001$ ; для Th-1-эндотипа эндотипа AUC -  $0,981 \pm 1,011$  (95% ДИ: от 0,960 до 1,0);  $p < 0,001$ ; для Treg-эндотипа AUC -  $0,996 \pm 0,004$  (95% ДИ: от 0,988 до 1,00);  $p < 0,001$ ; для Th2-эндотипа AUC -  $0,994 \pm 0,005$  (95% ДИ: от 0,984 до 1,00);  $p < 0,001$  (Рисунки 12-15).

Чувствительность диагностической модели для Th-17-эндотипа составила 98,0%, Th-1-эндотипа – 96,9%, Treg-эндотипа – 90,0%, Th-2-эндотипа – 100,0%. Общая чувствительность модели определялась на уровне 95,9%. В результате перекрестной (кросс) проверки ошибка прогнозирования увеличивалась на 5,2% – с 4,1% до 9,3%.

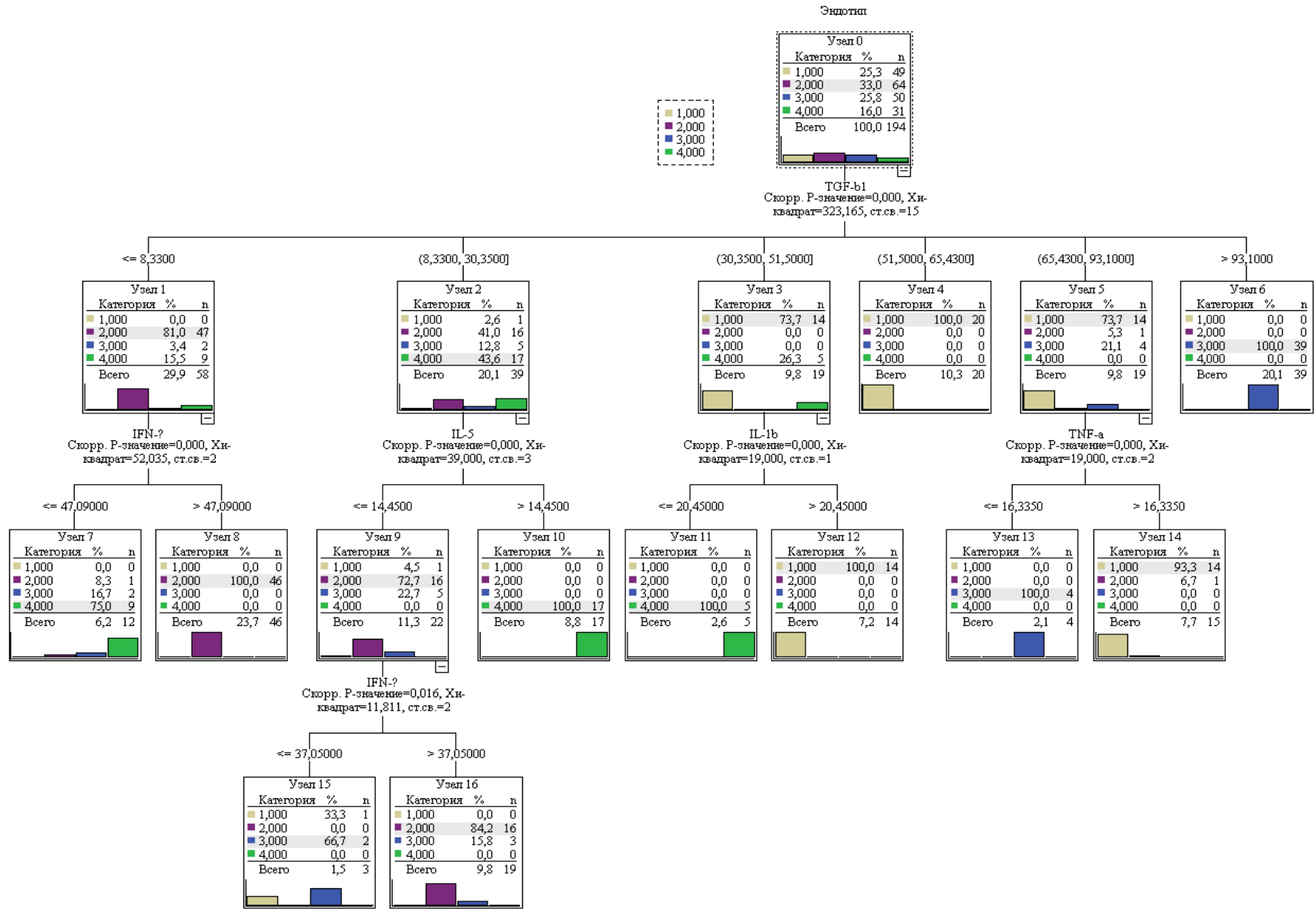


Рисунок 11 – Дерево решений диагностики эндотипа ХА

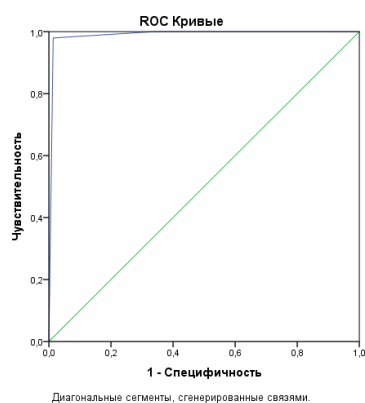


Рисунок 12 – ROC-кривая диагностической модели для Th17-эндотипа

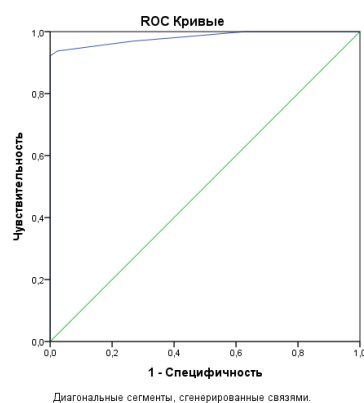


Рисунок 13 – ROC-кривая диагностической модели для Th1-эндотипа

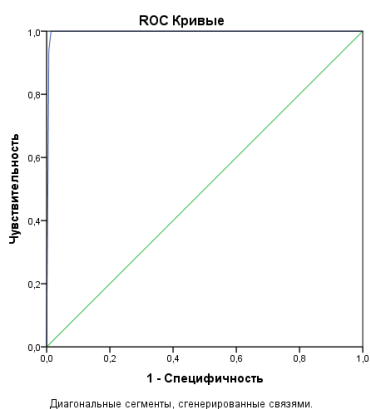


Рисунок 14 – ROC-кривая диагностической модели для Treg-эндотипа

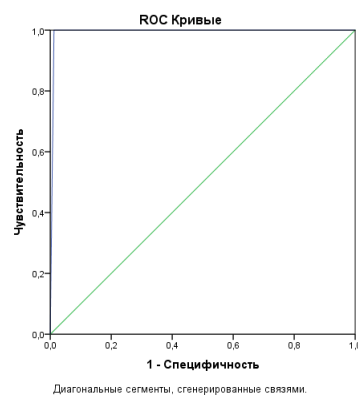


Рисунок 15 – ROC-кривая диагностической модели для Th2-эндотипа

Наибольшую значимость в определении эндотипа в рамках корреляционного анализа показал TGF- $\beta$ 1. Полученные узлы дерева решений подтверждают иммунопатогенетический механизм развития хронического воспаления глоточной миндалины. В настоящее время идет поиск биомаркеров ремоделирования, и наиболее тесно связан с фиброзом именно TGF- $\beta$ , так как обладает способностью превращать наивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки в Treg [Chen W., Jin W., Hardegen N., 2023]. Treg-клетки выполняют широкий спектр функций и способствуют периферической толерантности, модулируя активность различных типов клеток, включая CD4<sup>+</sup> Т-хелперы, цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-клетки, В-клетки и дендритные клетки. Поэтому именно уровень TGF- $\beta$ 1, как медиатора клеточного взаимодействия Treg-клеток с популяциями эффекторных Т-клеток, определяет иммунопатогенез хронического воспаления и позволяет дифференцировать активную воспалительную реакцию при Th17-и Th1-эндотипах от ремоделирования ткани при Th-2- и Treg-эндотипе. В случае Th-2-эндотипа хроническое воспаление развивается по пути аллергической

реакции, а при Treg-эндотипе идет перестройка ткани за счет фиброза и уменьшения объема лимфоидных элементов миндалина.

Эндотипирование ХА позволит персонализировано выбирать тактику ведения пациента с ХА. У пациента с установленным диагнозом ХА проводят забор венозной крови и определяют уровень TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Больным с Th-17-эндотипом показан своевременный подбор адекватной антибактериальной терапии. Th-1-эндотип ХА требует, как правило, иммуномодулирующей терапии. Больным с Treg-эндотипом показано раннее хирургическое лечение без повторных курсов противовоспалительной терапии, а лечение больных с Th-2-эндотипом может иметь ступенчатый подход, характерный для всех аллергических заболеваний дыхательных путей, или можно рассматривать варианты биологической терапии. На основании математической модели разработан «Способ эндотипирования хронического аденоидита у детей» (Заявка на Патент РФ на изобретение №2024135563) (Рисунок 16).

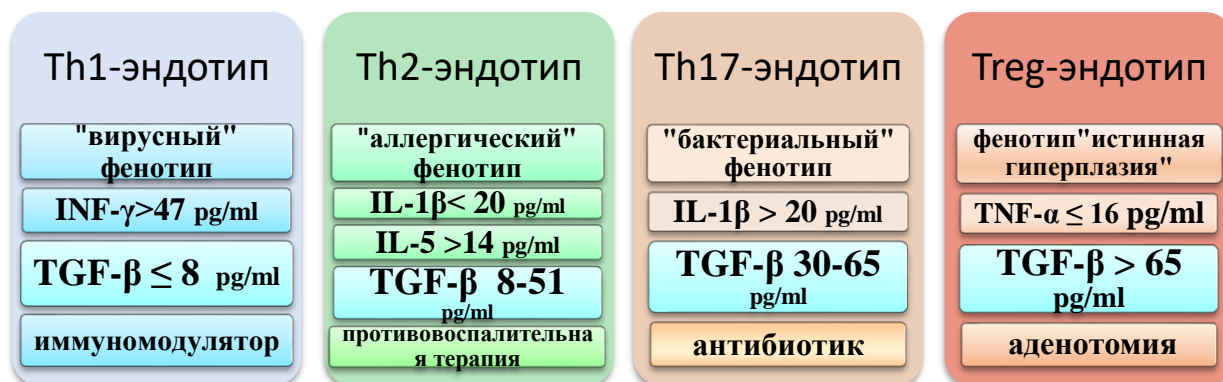


Рисунок 16 – Схема диагностики эндотипов ХА

## ВЫВОДЫ

1. У детей с ХА выявлены четыре эндотипа, имеющих достоверные отличия по воспалительным паттернам в сыворотке крови и ткани глоточной миндалина: для Th-17-эндотипа это IL-17  $\alpha$  и IL-22, Th-1-эндотипа - IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , Treg-эндотипа - TGF- $\beta$ 1 и IL-35 и Th-2-эндотипа - IL-5 и IL-33.

2. Анализ сопряжения результатов эндотипирования по показателям сыворотки крови и экспрессии маркеров в ткани глоточной миндалина подтвердил наличие четырех эндотипов ХА с достоверностью  $\chi^2$  (Yates) = 442,2  $p$  < 0,0001, коэффициент сопряжения составил 0,82.

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

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике ХА у детей необходимо выявлять эндотип заболевания для назначения персонализированного лечения.

2. Для выявления эндотипа рекомендовано определить уровни маркеров TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в сыворотке крови пациента с ХА.

3. При показателе TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови менее 8,3 пг/мл на фоне IFN- $\gamma$  более 47 пг/мл у пациента с ХА определяется Th1-эндотип.

4. При показателе TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови от 8,3 до 30,3 пг/мл, в сочетании с показателем IL-5 более 14,4 пг/мл или TGF- $\beta$ 1 в диапазоне от 30,3 до 51,5 пг/мл, в сочетании с показателем IL-1 $\beta$  менее 20,4 пг/мл у больного с ХА определяется Th2-эндотип.

5. При показателе TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови от 51,5 до 65,5 пг/мл, или в диапазоне от 30,3 до 51,5 пг/мл на фоне IL-1 $\beta$  более 20,4 пг/мл у больного с ХА определяется Th17-эндотип.

6. При показателе TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови более 93,1 пг/мл или от 65,4 пг/мл до 93,1 пг/мл в сочетании с показателем TNF- $\alpha$  менее 16,3 пг/мл у больного определяется Treg-эндотип.

7. Терапия ХА должна проводиться персонализировано, с учетом эндотипа, выявленного у пациента: больным с Th-17-эндотипом показан своевременный подбор адекватной антибактериальной терапии, Th-1-эндотип ХА требует, как правило, иммуномодулирующей терапии, больным с Treg-эндотипом показано раннее хирургическое лечение без повторных курсов противовоспалительной терапии, лечение больных с Th2-эндотипом может иметь ступенчатый подход, характерный для всех аллергических заболеваний дыхательных путей, или можно рассматривать варианты биологической терапии.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. **Патент на изобретение RU 2815755 C1**, Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01). Способ оценки эффективности аденотомии у детей / Стагниева И. В., **Затуливетрова Д. О.**; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2023102585, заявл. 03.02.2023, **опубл. 21.03.2024, Бюл. №9**. – 15 с.

3. Стагниева, И. В. Эндотипы и фенотипы хронического аденоидита / И. В. Стагниева, **Д. О. Затуливетрова**, С. Д. Стагниева. // **Оториноларингология. Восточная Европа**. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 236-244. [**Scopus**]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НФ – назофарингит

ВЭБ – Вирус Эпштейна-Барр

ВПГ – Вирус простого герпеса

ПЦР-исследование – полимеразная цепная реакция

ХА – хронический аденоидит

IL-17 $\alpha$  – интерлейкин - 17 альфа

IL-1 $\beta$  – интерлейкин -1 $\beta$

IL-22 – интерлейкин - 22

IL-33 – интерлейкин - 33

IL-35 – интерлейкин - 35

IL-5 – интерлейкин - 5

IL-6 – интерлейкин - 6

INF- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$

TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста-бета

Th – Т-лимфоциты хелперы

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли - альфа

Treg – регуляторные Т-лимфоциты