Государственное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

На правах рукописи

104.200.7 37061

ПЧЕЛЕНОК Светлана Владимировна

ШЕЙНАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ И ГИПЕРТРОФИИ АДЕНОИДНЫХ ВЕГЕТАЦИЙ У ДЕТЕЙ. ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ

14.00.04 – Болезни уха, горла и носа
14.00.36 – Аллергология и иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:
Зав.кафедрой ЛОР-болезней п/ф РГМУ,
Заслуженный деятель науки РФ,
член-корр.РАМН, д.м.н
Профессор Богомильский М.Р.
Д.м.н., профессор Ганковская Л.В.

Москва – 2007

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 4

Глава 1. Обзор литературы 11

1.1. Шейные лимфаденопатии: классификация, этиология, диагностика, направления в терапии 11

1.2. Значение тонзиллярной проблемы для формирования лимфаденопатии 18

1.3. Значение вирусных и бактериальных оппортунистических инфекций в патогенезе хронических воспалительных заболеваний лимфоидных органов и в развитии иммунодефицита 29

1.4. Изменения в системе цитокинов при хроническом тонзиллите 39

1.5. Локальное применение цитокинов в лечении воспалительных заболеваний ЛОР органов 45

Глава 2. Материалы и методы 50

2.1. Клиническая характеристика больных 50

2.2. Методы обследования 64

2.2.1. Клинические методы обследования 64

2.2.2. Лабораторные методы обследования 65

2.2.3. Инструментальные методы обследования 67

2.3. Методика лечения 68

2.3.1.Схема применения препарата Суперлимф 68

2.3.2. Традиционная схема терапии 70

Глава 3. Результаты исследований 71

3.1. Анализ взаимосвязи между характерными клинико-лабораторными признаками шейной лимфаденопатии у детей с хроническим тонзиллитом и гипертрофией аденоидных вегетаций и выявлением маркеров оппортунистических инфекций 71

3.1.1. Характерные клинические признаки 71
3.1.2. Анализ лабораторных методов исследования 74
3.1.3. Анализ данных инструментальных методов обследования 86
3.2. Определение эффективности локальной цитокинотерапии 92
3.2.1. Оценка реактогенности и безопасности препарата 92
3.2.2 Динамика клинических признаков после проведения лечения и в периоде катамнестического наблюдения 93
3.2.3. Анализ частоты рецидивов 106
3.2.4. Динамика показателей лабораторных методов исследования после проведенного лечения и в периоде наблюдения 108
3.2.5. Динамика результатов инструментальных методов обследования после проведенного лечения и в периоде наблюдения 113
3.3. Изменение цитокинов в сыворотке крови и отпечатках со слизистой миндалин после лечения 119
Заключение 123
Выводы 140
Практические рекомендации 142
Список литературы 144

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Лимфаденопатии (ЛАП) – это большая группа заболеваний, отличающихся как по характеру возбудителя, эпидемиологическим, этиологическим, патогенетическим особенностям, так и клиническим проявлениям и прогнозу. Изменения в лимфатических узлах (ЛУ) лишь свидетельствуют об активности и состоянию ответа лимфатической ткани на патологический агент. И это лишний раз свидетельствует о том, как трудна диагностика и как важно вовремя поставить диагноз, так как от этого, как правило, зависит и прогноз [28, 151, 185, 238].

Этиология этого состояния различна. Обычно врачу приходится дифференцировать между 20-27 причинами развития данной патологии.

Шейные лимфаденопатии в детском возрасте чаще всего встречаются в оториноларингологической практике. Рогинский В.В. и соавт., 1983, [187], считают, что высокая их распространенность [66,1% [235]] обусловлены отсутствием должного внимания к изучению этиологии заболевания и погрешностями в лечении, рассмотрением лимфаденита в отрыве от основного заболевания, симптомом которого он явился [10, 192, 248].

По данным Тимофеевой Г.И., 2000, [223] частота шейного лимфаденита при хронических тонзиллогенных заболеваниях у детей за последние годы значительно возросла. В 100% случаев ЛАП сопровождается хроническим тонзиллитом (ХТ), в 86,5% - хроническим аденоидитом. Ханова А.К., 1999, наблюдала синдром увеличенных периферических ЛУ при хронической ЛОР-патологии у 86,1% детей [235].

Проблема тонзиллярной болезни является приоритетной в оториноларингологии в виду широкого распространения хронического тонзиллита (ХТ) среди различных групп населения (до 47%) [159]. В структуре заболеваемости ангина и хронический тонзиллит в детском возрасте занимают от 6-12% [157] до 15% [124].

Взаимосвязь между иммунитетом и ХТ носит весьма сложный характер. Хронический тонзиллит, сопровождается развитием иммунодефицитного состояния как на локальном, так и на системном уровне [35, 39, 56, 124, 158, 183, 244, 245].

В последние годы в связи с возрастанием частоты заболеваний, обусловленных иммунодефицитными состояниями, все более заметную роль в патологии играет группа латентных вирусов, вызывающих оппортунистические инфекции. Наиболее часто встречаемые из них – это вирусы семейства Herpesviridae [127].

Актуальность данной проблемы в педиатрии обусловлена широкой циркуляцией возбудителей и высоким уровнем инфицированности детского населения вирусами цитомегалии (серологические маркеры выявляются у 40-60% детей [106]), Эпштейна-Барр (ВЭБ) (50% детей до 10 лет и 80-100% взрослых имеют антитела к ВЭБ [78, 162]). Важно также отметить, что доля клинических манифестных форм болезни при этих инфекциях, составляет только верхушку айсберга. Субклинические и инаппарантные формы остаются нераспознанными. Латентная и хроническая репликация их в орофарингеальном эпителии может стать причиной непрерывной реинфекции В-лимфоидных клеток [78, 162].

Внутриклеточные прокариоты, такие как хламидии и микоплазмы, также вызывают выраженный дисбаланс в клеточном иммунитете детей и тем самым усугубляют течение хронических воспалительных заболеваний лимфоглоточного кольца [83, 190, 272, 277, 310, 327].

Согласно современным представлениям важнейшую роль в обеспечении функционирования иммунной системы отводится цитокинам, представляющим собой единую систему регуляции иммунного ответа и воспалительного процесса [20, 79, 125, 140, 167, 168, 196, 234, 284, 294, 296].

Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов длительного и резистентного к терапии течения относятся к проявлением инфекционного синдрома, обусловленного иммунодефицитом [35, 36, 39, 46, 48, 56, 124, 178,

201, 202, 203, 261, 286, 325, 326], в основе которого лежат нарушение баланса в системе цитокинов [20, 206, 100, 137, 148, 233, 259, 261, 308, 325].

Уже не вызывает сомнения, что цитокины могут подавлять или усиливать размножение вирусов, хламидий, бактерий, простейших через воздействие на клетки макроорганизма [50, 52, 79, 125, 140, 189, 196, 234].

Одна из главных задач в области терапии вирусных и бактериальных оппортунистических инфекций и связанного с ними иммуннодефицита – поиск патогенетических способов коррекции нарушенного звена иммунитета, что служит основанием для применения иммуномодуляторов в лечении инфекций [87, 195, 204, 239].

Наилучшие результаты получены при использовании препаратов с оптимальным соотношением цитокинов [125, 196, 206].

Однако, цитокины как короткоживущие продукты короткодистантного действия, эффективны при условии их высокой локальной концентрации, а их системное назначение нередко сопровождается развитием побочных реакций. Поэтому можно считать, что при большинстве болезней у детей и взрослых, наиболее адекватным является локальная цитокинотерапия с использованием неинъекционных способов введения, позволяющая создать высокую концентрацию цитокинов в очаге воспаления, направленно воздействовать на определенные стадии развития воспалительного процесса [90, 93, 125, 154, 196, 197, 199, 206, 306, 328].

Таким препаратом, отвечающим всем последним требованиям при проведении иммуномодулирующей терапии, является препарат «Суперлимф», разработанный на кафедре иммунологии ГОУ ВПО РГМУ. «Суперлимф лиофилизированный порошок для приготовления раствора для местного применения» - комплекс природных цитокинов и противомикробных пептидов в оптимальных физиологических соотношениях, обладает, наряду с иммуномодулирующим действием, прямыми противобактериальными и противовирусными эффектами [17].

Учитывая сохраняющуюся в последние годы тенденцию к органосохраняющим методам лечения ХТ и хронического аденоидита, в последние годы большее значение придается поиску и применению в комплексной терапии лиц с ХТ иммуномодулирующих средств, в том числе препаратов для локальной цитокинотерапии, т.к. даже при декомпенсированной форме ХТ иммунологические резервы миндалин не исчерпаны [33, 45, 85, 98, 101, 134, 135, 136, 146, 176, 178, 181, 202, 203, 207, 209, 222, 226, 251].

В связи с этим актуальным является изучение клинических признаков и лабораторно-инструментальных критериев диагностики, характерных для шейной лимфаденопатии, сопровождающей течение хронического воспалительного процесса в лимфоидной ткани глотки, в сочетании с латентным течением оппортунистических инфекций, содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и слизистой миндалн при данной патологии, а также исследование эффективности использования для локальной терапии иммуномодулятора Суперлимф - комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов, разработанного на кафедре иммунологии ГОУ ВПО РГМУ (Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В.,2000).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – оптимизация лечебно-диагностической тактики у детей с хроническим тонзиллитом и гипертрофией аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:

1. Определить специфические клинические признаки шейной лимфаденопатии тонзиллогенного генеза

2. Выявить частоту распространения вирусов цитомегалии, Эпштейна-Барр, простого герпеса и некоторых видов микоплазм и хламидий у детей с ХТ и гипертрофией аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией

3. Определить характерные критерии инструментальной и лабораторной диагностики данного заболевания у детей

4. Определить уровень про- и противовоспалительных цитокинов на системном и локальном уровнях при данном заболевании

5. Разработать схему применения локальной цитокинотерапии с использованием препарата Суперлимф и оценить ее эффективность при лечении детей с ХТ и гипертрофией аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией, в сравнении с традиционной схемой терапии

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые дана характеристика фарингоскопической и эндоскопической картины течения хронического воспалительного процесса в небных и глоточной миндалинах, сопровождающегося шейной лимфаденопатией, при латентных формах оппортунистических инфекций. Показана важность определения маркеров вирусов цитомегалии, Эпштейна-Барр, простого герпеса, Mycoplasma pneumoniae, hominis, Chlamidia pneumoniae при наличии длительной лимфаденопатии, особенно в сочетании с нетипичной картиной хронического воспалительного процесса в миндалинах. Выявлен дисбаланс содержания про- и противовоспалительных цитокинов ФНО-α, ТФРß, ИЛ-10 на локальном уровне - в слизистой миндалин у детей с шейной лимфаденопатией на фоне хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций. Показана неинформативность исследования концентраций цитокинов в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Впервые разработана схема локальной цитокинотерапии в лечении детей, больных шейной лимафаденопатией, осложняющей течение хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций. Разработана программа клинических исследований иммунотропного препарата Суперлимф, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для местного применения (ФСП 42—185-0573-00) у детей от 5 до 16 лет при лечении хронических тонзиллитов и гипертрофии аденоидных вегетаций, осложненных шейной

лимафаденопатией. В соответствии с предложенной программой проведены клинические исследования препарата Суперлимф при лечении данной патологии у детей от 5 до 16 лет.

Программа клинических исследований и отчет о проведении клинических испытаний рассмотрены и одобрены на заседаниях Ученого Совета ГИСК им. Л.А.Тарасевича и Комитета МИБП.

Доказана эффективность использования препарата Суперлимф при лечении детей от 5 до 16 лет с хроническим тонзиллитом и гипертрофией аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Метод локальной иммунокоррекции внедрен в практику работы ГУ Российская детская клиническая больница Росздрава г.Москвы.

Полученные результаты используются в учебном процессе студентов, ординаторов, аспирантов кафедр иммунологии и оториноларингологии педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Определена характерная фарингоскопическая и эндоскопическая клиническая картина поражения небных миндалин и аденоидной ткани на фоне течения латентных форм вирусов цитомегалии Эпштейна-Барр, простого герпеса, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Chlamidia pneumoniae, а также зависимость ее от типа оппортунистической инфекции

2. Исследование биологических материалов на наличие маркеров оппортунистических инфекций - вирусов цитомегалии, Эпштейна-Барр, простого герпеса, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Chlamidia pneumoniae - является необходимым для определения тактики лечения боль-

ных с шейной лимфаденопатией, осложняющей течение хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций

3. В отпечатках слизистой миндалин изменен уровень провоспалительных цитокинов, что обосновывает необходимость проведения иммуномодулирующей терапии

4. Разработана схема локальной цитокинотерапии с использованием препарата Суперлимф при лечении детей с хроническим тонзиллитом и гипертрофией аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией, а также в сочетании с носительством оппортунистических инфекций

5. Клиническая эффективность локальной цитокинотерапии заключается в уменьшении степени выраженности признаков воспалительного процесса на 3-е сутки лечения, отсутвтсие рецидивов заболевания у 81,2% больных при значительном сокращении степени обсемененности слизистой оболочки полости рта и переходом оппортунистической инфекции в состояние длительной ремиссии; нормализуется эхографическая картина шейных лимфоузлов

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Шейные лимфаденопатии

1.1.1. Характеристика воспалительных процессов в лимфатических узлах

Лимфатические узлы представляют собой пластические образования, способные изменяться не только по размерам, но и по численности в зависимости от потребностей организма поддерживать равновесие между факторами внешней и внутренней среды, с одной стороны, и собственной защиты - с другой. Поэтому трудно указать не только точное число ЛУ, но также определить размер и особенности, характеризующие «норму». Характер этого понятия весьма условный, что касается этих динамических структур. Размер ЛУ зависит от возраста и им свойственны индивидуальные колебания, связанные с особенностями конституции и гормональными факторами системы гипофиз – надпочечник – тимус. Максимальных размеров ЛУ достигают в тех местах, где они располагаются по ходу лимфатических сосудов, дренирующие области, наиболее подверженные антигенным раздражениям – у детей раннего возраста – шея и подбородочная область. Наибольшее развитие ЛУ достигают в возрасте 4-8 лет. В этот период жизни наблюдается физиологический лимфоцитоз [28, 151, 185, 238].

Кровоснабжению ЛУ свойственны некоторые особенности. Наблюдается множество артерио-венозных анастомозов. Сосудистая сеть ЛУ обеспечивает огромные возможности перехода лимфоцитов из крови в лимфатическую ткань и обратно. Регионарные особенности ЛУ – у поверхностных ЛУ, к которым относятся и шейные, сильно развита корковая часть [28, 1561, 238].

Для детского и юношеского возраста характерно наличие относительно крупных узлов с выраженной склонностью к пролиферации, с крупными фолликулами, причем относительная доля светлого центра очень значитель-

на. Фиброзная ткань мало развита. В школьном и юношеском возрасте хорошо развиты подчелюстные и шейные ЛУ [28, 151].

В то же время, практика показывает, что подробное ознакомление с реактивными воспалительными процессами в ЛУ необходимо не только для постановки более точного диагноза при самом воспалении, но оно лежит и в основе дифференциального диагноза злокачественных новообразований ЛУ [28, 151].

Характерной особенностью реактивных процессов в ЛУ является преобладание пролиферативных изменений не только при хроническом, но и при остром и подостром воспалении с содержанием большого процента лимфоцитов и лимфобластов. Почти при всех вирусных инфекциях наблюдаются крупные и очень полиморфные клетки как в ЛУ, так и в периферической крови. Это клетки производные лимфоцитов, подвергавшихся сильному «стрессовому» воздействию, при котором создаются формы по своей морфологии варьирующие между лимфоцитом, плазмоцитом и крупной базофильной клеткой с теми или иными отклонениями от обычной морфологии этих клеток. В клетках рыхлой соединительной ткани наблюдается увеличение числа мастоцитов и фибробластов, а также пролиферация и фагоцитарная дифференциация ретикулярных клеток. При воспалительных процессах можно наблюдать изменения всех структур ЛУ. Нередко при хроническом воспалительном процессе можно наблюдать инфильтрацию капсулы, а также наличие участков утолщения капсулы с разрастанием фиброзной ткани. Изменения подобного характера наблюдаются и в трабекулах. Гиперплазия лимфатических фолликулов и корковой зоны. Также при хронических процессах происходит разрастание капилляров, артериол и венул преимущественно в корковом слое [28, 151, 185, 238].

ЛУ – это надежный барьер любой инфекции. Это важный иммунный барьер, играющий огромную роль в защите организма от инфекции. При хронических лимфаденитах характерно превалирование Т-клеточных популяций: хелперов, цитотоксических клеток, активных Т-лимфоцитов, при за-

тяжных лимфаденитах можно обнаружить и уменьшение количества зрелых Т-лимфоцитов (CD8, CD58), плазматических клеток и естественных киллеров (CD38, CD16) и В-лимфоцитов (CD20).

Быстрое увеличение распространенности различных лимфаденопатий, отмечаемое во всем мире, в значительной степени связано с усиливающимся экологическими воздействиями на человека. Это обусловлено свойственным лимфатическим узлам специфическим функциям фильтрации тканевой жидкости, кумуляции вредоносных агентов и последующим их обезвреживанием с приведением в действие механизмов местного и системного иммунитета.

Обнаружено возрастание частоты синдрома увеличенных периферических ЛУ в зависимости от возраста матери на момент беременности, от проведения рентгенологических исследований и перенесенных простудных заболеваний во время беременности, а также от наличия вредных привычек одного из родителей [235]. Также в условиях экологического загрязнения атмосферы и некоторых пищевых продуктов возможно влияние токсических продуктов на ребенка непосредственно и в организме матери. В этих условиях ОРВИ играет роль начального фактора в развитии неспецифического лимфаденита, который в дальнейшем поддерживается токсическим влиянием внешней среды [42].

По частоте встречаемости наибольшую группу составляют лимфадениты неясной этиологии (59,3%), требующие дальнейшего проведения детального обследования с применением комплекса методов. Острые лимфадениты встречаются в 0,9% случаев, хронические неспецифичекие – в 14,2%, специфические – в 5,3%, вирусной этиологии – в 4,4%, реактивные лимфаденопатии – в 8,2% [235].

1.1.2. Классификация лимфаденопатий

Все лимфаденопатии можно разделить на 2 большие группы: воспалительного (специфические и неспецифические) и невоспалительного характера (при неопластических процессах, болезнях накопления и др.) [28, 151].

Но существуют и другие классификации. Реактивные неспецифические лимфаденопатии (НЛАП) подразделены на 3 группы: инфекционно-воспалительную, аллергическую и неясного генеза [185]. В свою очередь воспалительные НЛАП делятся на серозные, абсцедирующие, аденофлегмоны [11].

Пустовая Е.И., 1987, отмечает, что больные с неспецифическими ЛАП и злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями в момент установления диагноза различаются по частоте и выраженности клинических проявлений. У больных с НЛАП ЛУ отличают меньшие размеры (до 1см в диаметре), болезненность и мягкоэластическая консистенция. При злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях чаще наблюдается гепато- и спленомегалия, поражение костного мозга, гиперплазия лимфоидной ткани кольца Вальдейера, висцеральных ЛУ, экстранодальные поражения [185].

В.И. Никуличева, 2001, определяет реактивные лимфаденопатии как группу незлокачественных, невоспалительных и обратимых лимфаденопатий. Эту группу ЛАП можно наблюдать у детей, у которых в течение многих лет обнаруживаются увеличенные ЛУ на шее. Сюда относятся псевдомононуклеозные синдромы. У таких детей могут иметь место хронический тонзиллит, бронхиты, кариес, бронхиальная астма. ЛУ увеличены до 4-5см, чаще 1-2см, мягкие, тестоватой консистенции, без признаков воспаления, не сращены между собой и тканями и никогда не секвестрируются. Реакция крови состоит в умеренном лейкоцитозе с лимфоцитозом, увеличением числа моноцитов. Характерен гиперпластический тип с выраженной гиперплазией светлых центров фолликулов и отсутствием нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, структура ЛУ сохранена [151].

1.1.3. Этиология лимфаденопатий

К первой группе (воспалительных лимфаденопатий) прежде всего относятся острые и хронические лимфадениты, вызываемые неспецифической бактериальной флорой (стафилококк, стрептококк, микрококки и др.), их токсинами, продуктами тканевого распада. Причинами острых неспецифиче-

ских лимфаденитов челюстно-лицевой области и шеи прежде всего являются воспалительные процессы одонтогенной и стоматогенной природы, составляющие от 40 до 80% от всех НЛАП [10, 235]. В случае дерматогенного источника инфицирования регионарных ЛУ у детей (23%) причинами заболевания служат гнойничковые процессы на лице – стафилло- и стерптодермии, фурункулы; атопический дерматит. В 13,2% случаев причиной лимфаденита является патология ЛОР-органов, причем превалирующим путем инфицирования считается тонзиллогенный, реже – отогенный путь [10, 303, 304].

Наиболее подвержены регионарным лимфаденитам тонзилогенной этиологии дети младшего возраста, когда часто наблюдается сочетание хронического тонзиллита и аденоидита, причем шейный лимфаденит может быть единственным и ведущим признаком воспалительного процесса в области лимфоидного кольца глотки. При этом наблюдается лимфоидная гиперплазия в небных миндалинах и увеличение общей обсемененности лакун. В лейкограмме детей с регионарными шейными лимфаденитами отмечается уменьшение уровня циркулирующих моноцитов, абсолютного числа В-клеток, в лакунарном секрете снижение уровней IgG, IgA и повышение IgM, в слюне повышение IgG, IgM, IgA [290].

В эту же группу воспалительных лимфаденопатий входят также заболевания вирусной этиологии, при которых характерной чертой клинической картины будет увеличение шейных ЛУ, вследствие развивающегося при этом синдрома инфекционного лимфоцитоза. Это встречается при всех детских инфекциях, инфекционном мононуклеозе, цитомегаловирусной, аденовирусной, энтеровирусной, герпетической инфекциях.

В настоящее время известно, что в основе многих болезней лежит апоптоз. При вирусных болезнях этот процесс заторможен [151].

Для ВЭБ характерна лимфоцитно-лимфобластная гиперплазия. При цитомегаловирусной инфекции – гиперпластический лимфаденит с увеличением плазматических клеток, широкоплазменных лимфоцитов, моноцитов и

наличием иммунобластов, появляются эпителиодные клетки типа Пирогова-Лангханса. В иммунограмме – картина вторичного иммунодефицита.

Грибковые инвазии – глубокие микозы и поверхностные поражение ЛОР-органов, сопровождаются увеличением ЛУ шейной группы. В зависимости от вида гриба и его локализации в организме человека будет различной и степень выраженности лимфаденопатии – от малоболезненного увеличенного плотноватого, не спаянного с окружающими тканями тонзиллярного лимфоузла, например, при кандидозном тонзилломикозе, до резко болезненных с явлениями нагноения, характерным лимфангоитом, появлением множественных узелков вторичного характера вдоль лимфатических сосудов, которые становятся утолщенными и пальпируются как плотные шнуры при глубоком микозе – споротрихозе.

1.1.4. Диагностика лимфаденопатий

Синдром увеличенных периферических ЛУ представляет собой сложную клиническую и патоморфологическую проблему. Необходимо четкое знание многообразия причин увеличение ЛУ, алгоритмов обследования больного ребенка, наличие лабораторных возможностей в дифференциальной диагностике этого синдрома. Такое многообразие этиологических причин, трудность дифференциальной диагностики обуславливают использование большого количества методов в диагностике, начиная от самых простых ориентировочных неинвазивных методов, заканчивая сложными, требующими высокой квалификации специалистов и дорогостоящей техники методов. При оценке результатов необходимо четко представлять, что мы хотим узнать при исследовании, особенности проявлений каждой стадии течения процесса, сопоставляя результаты с клинической картиной, поскольку ни один из методов не может дать 100% верификацию диагноза [103, 235]. Базовой основой дифференциальной диагностики хронических лимфаденитов и клинически сходных заболеваний является методика комплексного обследования больных, включающих УЗИ. УЗИ рекомендовано научной группой ВОЗ (1992г.) в качестве мероприятия первого уровня при объемных образо-

ваниях в области шеи и считается важным диагностическим тестом в оториноларингологии. Оценки точности эхографии при лимфаденопатиях составляют 84,1%, чувствительности – 96,2%, специфичности – 69,4%. Однако, при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных лимфаденопатий с продолжительностью анамнеза менее 1 месяца точность УЗИ составляет 69,4%, чувствительность – 72,8%, специфичность – 59,6%. Следует также оговориться – клиническое исследование лимфаденопатий шеи при продолжительности существования процесса в ЛУ менее месяца точнее УЗИ [165]. По данным УЗИ можно судить о форме новообразования, его размерах, глубине залегания, отношения к другим органам и к крупным сосудам, высказать предположение о характере процесса, при воспалительных заболеваниях – о давности процесса и его фазе. По результатам УЗИ-картины хронических лимфаденитов можно судить о длительности заболевания – появление структурности на эхограммах при этой патологии находится в прямой зависимости от длительности существования хронического воспаления ЛУ. На основе визуального исследования эхограмм ЛУ можно также диагностировать фазу патологического процесса в ЛУ – при остром течении и при обострении хронического процесса в связи с увеличением экссудативных явлений в ЛУ и прилегающих к нему тканях происходит «стирание» капсулы узлов, их контуры в этом случае не всегда четко прослеживаются. При неспецифическом лимфадените в стадии инфильтрации наблюдаются умеренное увеличение единичных ЛУ, утолщение и уплотнение капсулы, неоднородность эхоструктуры, характеризующихся появлением гиперэхогенных участков. Для хронических лимфаденитов, протекающих с частыми обострениями воспалительного процесса, которые вызывают уплотнение узлов за счет увеличения доли соединительной ткани в ее морфологической структуре, характерно появление на эхограмме «толстой» капсулы [51, 103, 104, 105].

1.1.5. Направления в терапии лимфаденопатий

Предложенные программы лечения неспецифических лимфаденопатий у детей предусматривает проведение консервативных и хирургических мероприятий с обязательным санированием мест возможных входных ворот инфекции – миндалины, аденоиды, кариозные зубы и т.д. [11, 163, 252, 269, 305, 309].

1.2. Значение тонзиллярной проблемы для формирования лимфаденопатии

1.2.1. Эпидемиология и этиология хронического тонзиллита

Хронический тонзиллит является распространенным заболеванием как взрослых, так и детей. Заболеваемость хроническим тонзиллитом среди детей по данным Преображенского Н.А. (1972), Д.И.Тарасова (1973), составляет 88-97 случаев на 1000 детей от 5 до 13 лет. Согласно данным Солдатова И.Б. (1975) хронический тонзиллит выявляется у 15,8%-31,1% обследованных. В структуре заболеваемости ангина и хронический тонзиллит в детском возрасте занимают от 6-12% [157] до 15% [124]. Таким образом, заболеваемость хроническим тонзиллитом детей имеет социальное значение в общем плане тонзиллярной проблемы [222].

Особое значение в понимании механизма данной патологии придается изучению иммунологической реактивности и выяснению роли наследственности [7, 143, 205]. Генетическая регуляция иммунного ответа на воздействие различных специфических антигенов по данным разных авторов не вызывает сомнений [13, 109, 166]. Частота заболеваемости ХТ зависит от гено- и фенотипических особенностей больных. Наибольшая частота возникновения заболевания ХТ связана с резус-положительными О(I) и А(II) группами крови. Обнаружена зависимость заболеваемости ХТ по материнской линии, а также влияние наследственного фактора на эффективность лечения [68]. Котельникова Г.С. считает, что среди больных ХТ в отличие от здорового населения, несколько чаще встречаются лица без резус-фактора, достоверно чаще с А(II) и АВ(IV), MN группами крови, с сывороточным гаптоглобином Hp 2-1 (особенно при декомпенсации патологического процесса) [111]. Обнаружение

антигенов HLA-A2, B12 можно рассматривать как фактор риска возникновения ХТ [244, 245].

ХТ – одно из наиболее распространенных заболеваний у детей, особенно в старшем возрасте. Это можно объяснить анатомическим расположением небных миндалин в области перекреста дыхательного и пищеварительного трактов, вследствие чего часты травматизация и инфицирование их, а также возрастной несовершенностью иммунологических процессов в детском организме, повышенной аллергизацией детского организма, перенесенными в этом возрасте ангинами и другими причинами [33, 175, 180, 251]. Но основными причинами высокой заболеваемости ХТ у детей являются грипп, ОРВИ, детские инфекционные заболевания, приводящие к снижению местных факторов защиты [251]. Возможность антигенов, вводимых в полость крипт миндалин, воздействовать на общую и местную иммунологическую реактивность показана в ряде экспериментальных работ [5, 38, 180, 292]. Важно отметь, что ХТ раз возникнув, сам способствует развитию у таких детей ОРЗ и гриппа [25, 175].

Одним из самых сложных и многофакторных патологических процессов, исследование которых имеет особое значение для медицины, является воспаление. Еще работами И.И.Мечникова и А.А.Богомольца была установлена тесная взаимосвязь между реакциями воспаления и иммунитета. Благодаря достижениям иммунологии, представления о формах этой взаимосвязи в настоящее время получили дальнейшее развитие и в значительной мере конкретизированы. По мере познания основных процессов и закономерностей иммунной системы становится все более очевидно, что развитие и очаговых и системных воспалительных процессов зависит в основном от эффективности иммунных реакций, осуществляемых иммунокомпетентными клетками. Установлено, что иммунная система играет ведущую роль в элиминации антигенов – возбудителей инфекционных заболеваний, в патогенезе затяжных, рецидивирующих и хронических инфекционных процессов. (ВОЗ, 1977).

1.2.2. Изменения в иммунных механизмах при хроническом тонзиллите

Развитие тонзиллита является следствием различных местных и системных нарушений иммуногенеза, сопровождающихся снижением антиинфекционной резистентности тонзилл [132].

Общеизвестно, что миндалины и другие лимфоидные образования глотки выполняют защитную функцию [23, 36, 156, 319] и активно участвуют в иммунологических процессах, протекающих в организме [48, 60, 62, 69, 108, 224, 320]. По мнению многих исследователей она при ХТ нарушается [158, 183, 244, 245]. Существенную роль в возникновении, течении и исходе хронического воспаления небных миндалин играет роль состояние иммунологической реактивности организма, особенно у детей [46, 48, 57, 62, 108, 132, 215].

Небные и глоточная миндалины, выполняя защитную функцию, важны для адаптации организма к факторам внешней среды именно ко времени созревания иммунитета [156, 220]. Полученные данные указывают на возрастную динамику в становлении местного иммунного ответа: у детей младшего возраста преобладает иммунный ответ по клеточному типу, у детей старшего возраста в иммуноморфологической картине миндалин все большее место занимает иммунный ответ по гуморальному типу с включением системы секреторных антител [15].

Установлено, что небные миндалины в условиях нормы принимают активное участие в реакциях гуморального и клеточного иммунитета [69].

В миндалинах при развитии в них хронического инфекционного воспаления реакции гуморального и клеточного иммунитета значительно угнетены [46, 47]. При этом предполагается преимущественно локальный характер снижения иммунных реакций при ХТ [133, 134].

Результаты иммунологического обследования детей с ХТ свидетельствуют об изменении в иммунном статусе как в крови, так и в миндалинах, особенно у детей старшего возраста. Происходит нарушение механизмов врожденного иммунитета: выражен относительный Т-дефицит (снижено содержание Т-хелперов и цитотоксических клеток), выявлено снижение коли-

чества макрофагов, что свидетельствует об инициальном торможении миграции макрофагов. И это косвенно указывает на активацию Т-лимфоцитов, В-клеточную недостаточность, дисиммуноглобулинемию, снижение сывороточных иммуноглобулинов во всех возрастных группах, причем для хронического декомпенсированного тонзиллита характерно более низкое содержание иммуноглобулинов, чем при компенсированной форме, снижение активности факторов неспецифической защиты [59, 62, 82, 108, 118, 138, 146, 173, 175, 178, 207, 244, 245].

При ХТ имеет место снижение общей реактивности организма, а также факторов врожденного иммунитета (пропердина, комплемента, лизоцима, интерферонов, бетализина и других провоспалительных цитокинов).

При ХТ наблюдается значительное уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов крови, главным образом, внутриклеточного переваривания микробов в связи с нарушением выработки лизосомальных ферментов, в результате чего возникает высокая бактериальная обсемененность слизистой оболочки миндалин. Понижение уровня IgA приводит к активному проникновению микробных антигенов в ткань миндалин, которые способствуют гиперстимуляции иммунокомпетентных клеток Т- и В-лимфоцитов [177, 251].

Иммуноморфологические изменения в тканях миндалин при ХТ составляют одну из особенностей течения заболевания у детей. Эти изменения зависят от степени выраженности воспалительного процесса в них. В тех случаях, когда воспаление небных миндалин сопровождается только повреждением эпителия, наблюдается выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов, интенсивная пролиферация клеточных элементов, усиленная макрофагальная и плазмоцитарная реакции, а также активизация синтеза иммуноглобулинов. Такой характер изменений соответствует компенсированному ХТ. При прогрессировании воспалительного процесса иммуноморфологическая картина несколько иная – гиперплазия лимфоидных фолликулов сохраняется, снижается пролиферативная активность клеток и плазмоцитарная реакция, ослабевает макрофагальная реакция и одновременно усиливается ин-

фильтрация ткани миндалин нейтрофильными лейкоцитами – декомпенсированный ХТ. У больных декомпенсированным ХТ отмечаются значительные дистрофические изменения клеточных элементов ткани, резко снижается пролиферативная активность лимфоидных клеток, подавляется синтез иммуноглобулинов [175].

На современном этапе проблема ХТ приобретает особое значение. Исследования в данной области должны способствовать выбору наиболее рационального и адекватного в каждом конкретном случае метода лечения, поскольку в данном вопросе до сих пор нет достаточной ясности. Учитывая новые данные иммунологии, к классификации ХТ необходимо подходить с новых позиций: она должна отражать связь клинических признаков заболевания с морфологическими изменениями в небных миндалинах, с одной стороны, и с системными изменениями (иммунными, биохимическими) в организме с другой. По мнению Мельникова О.Ф. с соавт. основной вопрос проблемы заключается в том, что на сегодняшний день еще нет точных критериев, на основании которых можно было бы определить, когда миндалины из органа, несущего полезные функции в организме, превращаются в очаг инфекции [33, 111, 112, 124, 249].

1.2.3. Этиология и патогенез хронического тонзиллита

Патогенез ХТ определяется в основном бактериальной сенсибилизацией организма [169, 182, 250, 283]. Причем клетки не только небной, но и глоточной и язычной миндалин находятся в состоянии повышенной чувствительности к стрептококку и стафилококку [107, 181, 214]. Некоторые авторы считают, что главенствующая роль в механизме поражения миндалин принадлежит гемолитическому стрептококку, высеваемость которого составляет 71-98% случаев [221, 222, 241, 293, 303, 304], другие отмечают увеличение в этиологии ХТ доли стафилококков до 70,2%, которые часто высеваются в ассоциации с другими видами бактерий и грибов [63, 77, 112, 157, 218]. По данным Шукуряна А.К., 1984, наибольшая частота высевания оказалась характерной для стрептостафиллококковой флоры, причем при обеих формах

ХТ не было корреляции между степенью обсемененности и клиническим течением ХТ [253].

Многие авторы подчеркивают роль грибов в этиологии и патогенезе хронического тонзиллита в детском возрасте. В целом, на основании своих исследований, авторы [49, 271] высказывают мнение о том, что грибковая флора при ХТ постоянно поддерживает воспалительные явления в миндалинах и оказывает как местное, так и общетоксическое действие [77, 120].

Нужно иметь в виду, что небные миндалины как здоровые, так и воспаленные могут быть носителями разнообразной сапрофитной и патогенной микрофлоры. Однако, флора становится вирулентной обычно под влиянием многообразных неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, ведущих к нарушению местной и общей реактивности [77, 157].

С другой стороны, частые обострения ХТ могут быть следствием не только дефицита механизмов локального иммунитета, но и носительства в криптах хорошо функционирующих миндалин микроорганизмов с признаками повышенной патогенности - стафилококков и стрептококков с признаками гемолитической активности. Как признак наличия иммунологической активности против стафилло- и стрептококков и сложившегося аутоиммунного состояния при ХТ является обнаружение в крови больных повышенного содержания лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов, сенсибилизированных к антигенам этих микроорганизмов и тканевым антигенам миндалин и аденоидных разращений [107, 123, 124]. Таким образом, при декомпенсированном ХТ, установленным по наличию таких проявлений как частые ангины, сочетание с полиартритом, нефритом, ревмакордитом и др., может иметь место повышенная иммунологическая активность ткани небных миндалин. А истинной причиной заболевания может быть наличие в криптах миндалин микроорганизмов с признаками повышенной патогенной активности и мимикрии к антигенам тканей человека [181].

Развитие ХТ зависит от особенностей взаимодействия персистирующих в лакунах миндалин микроорганизмов и эффективности их фагоцитарного

контроля, а также отсутствия полной элиминации инфекта, что может, в свою очередь, быть связано с особенностями влияния инфекта на систему иммунитета с ускоренным формированием в очаге воспаления неспецифических супрессорных клеточных и гуморальных факторов, активизации продукции цитокинов в ответ на проникновение патогенна через эпителиальный слой [286]. Под действием пиогенного стрептококка повышается синтез интерферона-γ и ФНО-ß [261], а также значительно ухудшается при развитии воспалительного процесса кооперация клеток, участвующих в иммуногенезе. Из этого следует, что хронизация воспалительного процесса возникает на основе первичного изменения функционального потенциала макрофагов, участвующих в барьерных функциях организма [134, 224].

Вместе с тем немаловажная роль в патогенезе ХТ и тонзиллогенных осложнений принадлежит аутоиммунным процессам [18, 131, 149, 208, 250].

При исследовании состояния системы мононуклеарных фагоцитов у больных с ХТ было отмечено изменение состава СМФ [200]. Установлено отчетливое снижение функциональной активности моноцитов, особенно их оксидазная активность, заключающаяся в снижении активности пероксидазы, сукцинатдегидрогеназы, НАД, НАДФ и повышении активности кислой фосфатазы, АТФ, неспецифической эстеразы. Это является отражением глубоких иммунных перестроек в организме после антигенного воздействия. Выявлено повышение процента содержания моноцитов, содержащих вирусные включения, что обуславливает незавершенность иммунного ответа и снижение противовирусной резистентности. Вирусное поражение моноцитов вызывает подавление их фагоцитарной и антибактериальной функции, вследствие чего возникает порочный круг. Нарушение фагоцитарной функции моноцитов имеет следствием снижение возможностей элиминации антигенов, внутриклеточного персистирования вирусов, снижение антимикробной, противогрибковой, антипротозойной защиты [128, 231] и является иммунодефицитным состоянием, обусловленным дефектом системы мононуклеарных фагоцитов. Поскольку имеется системный клеточный дефект, то целесообразнее

говорить о ХТ не столько как об очаге инфекции, сколько о местном проявлении иммунодефицитного состояния [35, 39, 56, 124].

По мнению Черныша А.В., не ХТ приводит к снижению в крови Т- и В-клеток, а наоборот, снижение или угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета приводит к возникновению ХТ. ХТ является вторичным признаком иммунодефицитного состояния организма [244, 245].

Ряд проведенных исследований, позволяют думать о сохранности иммунологического потенциала небных миндалин в условиях их хронического воспаления [181, 203].

Полезные функции тонзилл в определенной степени могут быть обусловлены следующими иммунологическими механизмами: активное участие миндалин в процессах снабжения организма информацией об антигеном составе окружающей среды, наличием homing-реакций тонзиллярных лимфоцитов и их функциональной активностью, естетсвенноклеточной цитотоксичностью, образованием антител различных классов, включая участие в местном иммунитете, продукцией в небных миндалинах значительного количества различных цитокинов [33, 259, 260, 261, 325, 326].

1.2.4. Лабораторная диагностика хронического тонзиллита

При диагностике заболевания необходим комплексный подход. Завгородняя Е.Н. подчеркивает, что исследование локальных иммунных механизмов миндалин при ХТ может дать максимум информации о происходящем процессе, поэтому оправданным является определение иммунологических параметров с одновременным бактериологическим исследованием содержимого лакун [67, 146].

В периферической крови больных ХТ абсолютное количество лейкоцитов наблюдается в пределах нормы. Соотношение форменных элементов в формуле крови характеризуется крайними значениями содержания сегментоядерных нейтрофилов (нижняя граница нормы) и лимфоцитов (верхняя граница нормы), сниженными п/я нейтрофилами и эозинофилами. Количество эритроцитов сохраняется в пределах нормы [138, 146]. Попа В.А., 1984,

отмечает, что у больных декомпенсированным ХТ количество лейкоцитов и лимфоцитов находится на уровне контроля [178].

В сыворотке крови у больных ХТ наблюдается снижение активности ЩФ и КФ и повышение активности лизоцима [124], диспротенемия со снижением альбуминов и повышением альфа или гамма глобулинов [138]. Между титрами АСЛ-О и СРБ в сыворотке крови и клиническим течением ХТ при обеих формах ХТ корреляции не выявлено [253].

1.2.5. Принципы терапии хронического тонзиллита

Большинство авторов подчеркивают - современный подход к терапии ХТ требует комплексного исследования с тестированием иммунологического статуса организма, что позволяет конкретизировать представления об индивидуальной реактивности больного, осуществлять коррекцию клинического диагноза и изыскивать резервы в системе иммунологической защиты организма, поскольку при ХТ имеет место генерализованное поражение лимфаденоидного глоточного кольца [26, 33, 111, 112, 124, 177, 214,242, 249].

Следовательно, при выборе тактики лечения ХТ должны максимально учитываться все клинические данные заболевания и прежде всего частота ангин в анамнезе, сопутствующие респираторные и другие, связанные с ангинами заболевания, состояния местных защитных факторов, а также количество и функциональная активность Т- и В-лимфоцитов крови. Таким образом, целесообразным в поисках средств регуляции иммунного ответа в миндалинах при ХТ будет иммунокоррекция, т.е. использование тех факторов, которые будут активировать процессы пролиферации, дифференциации клеток, синтеза ими биологически активных веществ, иммуноглобулинов, что, в конечном счете, будет способствовать элиминации чужеродного антигенного материала [101, 134]. Все это позволяет окончательно решить вопрос о рациональной и адекватной тактике данного заболевания [244, 245]

Лечение должно осуществляться патогенетически обоснованным применением медикаментозных (антибактериальные, гипосенсибилизирующие, дезинтоксикационные, витаминные препараты), физиотерапевтических и

других средств, воздействующих на весь комплекс факторов, лежащих в основе заболевания. Больные с декомпенсированной формой ХТ составляют группу повышенного риска даже при лечении их консервативными методами, а последние должны быть действенными и эффективными. Существование большого количества методов консервативного лечения ХТ указывает на сложность выбора средств и способов воздействия в связи с полиэтиологичностью этого заболевания. На современном этапе предпочтение отдается комплексному сочетанию методов иммунокррекции с местным воздействием такими факторами, как микроволновая резонансная терапия, сантиметровые магнитные волны, ультразвуковое воздействие, лазеровоздействие [33,101,111,112,124,177,249].

С целью наиболее эффективной санации хронического воспаления в миндалинах следует считать лечение, направленное на освобождение организма больного от нежелательных микроорганизмов, восстановление дренажной функции лакун при сохранении функционально активного органа и на повышение защитной способности лакунарного эпителия и паренхимы небных миндалин [153, 181].

Некоторые авторы отмечают эффективность комплексного лечения, состоящего из электрофореза на подчелюстные ЛУ с дибазолом и ингаляций левамизола [191, 211], другие подчеркивают, что промывание лакун миндалин и УЗ на регионарные ЛУ должно сочетаться с приемом продигиозана [200].

Многие авторы рекомендуют применение в качестве иммунокорректора левамизола либо в виде аэрозольтерапии у детей с иммунодефицитом, больных ХТ и аденоидитом [26], либо в сочетании с аутосывороткой у больных с декомпенсированной формой ХТ [43, 202, 249], либо в виде монотерапии, а также в комплексе с тимозином [132].

У детей раннего возраста с декомпенсированным ХТ следует проводить консервативное лечение с использованием иммуноглобулинов [146], при этом резко уменьшается частота и степень обсемененности миндалин па-

тогенной микробной флорой, а также повышается ее чувствительность к антибиотикам [63].

Консервативное лечение ХТ стимулирует восстановление нарушенных иммунологических сдвигов между небными миндалинами и всей лимфоидной системой организма, способствует нормализации у большинства больных количества лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов периферической крови, повышению активности клеточного и гуморального иммунитета, в то время как хирургическое удаление миндалин разрывает филогенетически сложившиеся связи целостной иммунной системы [177, 178, 179].

Открытым остается вопрос о целесообразности удаления небных миндалин на той или иной стадии развития ХТ [67]. Существующие иммунологические данные в отношении тонзиллэктомии и аденотомии весьма противоречивы. До сих пор не существует единого подхода к выбору метода лечения ХТ, т.к. удаление важного органа иммунитета – миндалин ведет к различным иммунным нарушениям в организме, особенно у детей [85].

У больных декомпенсированной формой ХТ после операции положительный эффект достигнут в 33% случаев. После тонзиллэктомии гранулезные фарингиты, бронхопневмонии встречаются одинаково часто при различных формах ХТ и прогрессируют по мере увеличения сроков послеоперационных наблюдений. После тонзиллэктомии частота высеваемости бета-гемолитического стрептококка и других видов микроорганизмов снизилась в 2 раза, после консервативного лечения в 6 раз. Также не изменяется синтез иммуноглобулинов в сыворотке крови и смывах из ротоглотки. После консервативного лечения отмечено снижение синтеза IgG и повышение синтеза IgA как в сыворотке крови, так и местно. Через месяц и в более поздние сроки после тонзиллэктомии не происходит восстановления количества Т- и В-клеток и их функциональной активности до уровня здоровых людей. Выявленное при декомпенсированном ХТ угнетение как клеточного, так и гуморального звена после консервативного лечения в значительной степени исчезает [26, 43, 177, 178, 202, 249].

Таким образом, органосохраняющая терапия должна быть основной в лечении ХТ, особенно при лечении больных детей раннего возраста [176, 178, 179, 242]. Эти опасения вызваны тем, что лимфоидное глоточное кольцо способствует в значительной мере онтогенетическому становлению иммунитета. Это обосновывается исследованиями Цыганова А.И. и соавт., которые установили, что у 30% больных ХТ тонзиллэктомия назначается при компенсированной форме заболевания и что наиболее эффективным методом лечения является консервативное. Проведение комплексного комбинированного консервативного лечения с применением в числе иных патогенетических средств также иммуностимулирующих препаратов в большинстве случаев дает положительный эффект [33, 177].

Выраженные локальные изменения в местном иммунитете небных миндалин при ХТ и нарушение общего иммунного статуса послужили основанием для применения различных иммуномодуляторов в процессе комплексного консервативного лечения [202, 203, 237]. В настоящее время в клинической практике используется большой спектр иммуномодуляторов. Многие из них, чаще синтетические, обладают рядом побочных действий на организм, особенно детский. Таким образом, имеющиеся в практике иммуномодуляторы далеко не в полной мере устраивают практических врачей. Учитывая сказанное, особый интерес представляют иммунокорректоры природного происхождения [85, 112, 249, 258].

1.3. Значение вирусных и бактериальных оппортунистических инфекций в патогенезе хронических воспалительных заболеваний лимфоидных органов

Практически все тяжелые длительно протекающие заболевания человека с признаками интоксикации сопровождаются иммунным дефицитом разной степени, клиническим проявлением которого обычно является развитие инфекционно-воспалительных процессов. Предполагают существование нескольких механизмов иммунодепрессии при вирусных инфекциях: лимфоидные клетки являются очагом репликации вирусов, вирусы могут включать

ингибирующие механизмы через цитотоксические клетки, блок промежуточных стадий иммуннокомпетентных клеток, цитотоксическое действие антител или лимфоцитов против модифицированных вирусом клеток хозяина [167, 195, 204].

Особого внимания заслуживает снижение противовирусной резистентности моноцитов у больных ХТ. Кроме того, у этих больных персистирование вирусов в циркулирующих моноцитах создает условия для проникновения вирусов в различные ткани и развитие вирусных заболеваний [39, 227].

В последние годы отмечается рост частоты инфекционных заболеваний. Особые сложности возникают при инфекционной патологии с латентным течением у детей. Такие заболевания трудно распознать, их проявления весьма разнообразны, протекают они, как правило, в виде субклинических и инаппарантных форм, при которых полной элиминации вируса не достигается, т.к. внутриклеточное расположение вируса защищает его от иммунного воздействия. В случае дальнейшего снижения иммунного потенциала вполне вероятно резкое усиление процессов репликации вирусов, что клинически проявится рецидивом заболевания [106]. Сказанное относится к семейству герпесвирусов, в частности, к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ВЭБИ) [16, 126, 127, 164, 229].

1.3.1. Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к подсемейству бета-герпесвирусов. Вирус поддерживается в латентной форме в секреторных железах, лимфоретикулярных клетках, почках. В последнее время все больший интерес вызывает цитомегаловирусная инфекция. Европейским регионарным бюро ВОЗ она отнесена к группе болезней, определяющих будущее инфекционной патологии. В возрасте 1-5 лет – у 58,3%, 6-10 лет – 76,3%, 11-14 лет – 86,7% обнаруживаются тотальные анти-ЦМВ [126]. У 51% детей были обнаружены маркеры ЦМВИ по данным Меджидовой М.Г. (2005) [291]. Значительный рост ЦМВИ, отмечаемый в настоящее время, связан, по-видимому, с широким применением гемотрансфузий, увеличением числа трансплантации

органов и тканей, использованием цитостатических средств и других лекарственных препаратов, вызывающих иммуносупрессию. 2,3% обладали положительной ПЦР на ЦМВ в группе больных с ХТ и артритом. В группе больных ОРВИ ЦМВ определялся в 3,6% [64, 75, 115, 122, 127, 164, 229, 273].

Эта инфекция не дает эпидемических вспышек и имеет выраженный оппортунистический характер, проявляя свою наибольшую активность в условиях иммунодефицита различной этиологии. Приобретенные формы ЦМВИ не укладываются в рамки одной нозологической формы. Она протекает в виде рецидивирующих паротитов, мононуклезоподобного синдрома, язв ЖКТ, пневмоний. Мононуклеозоподобный синдром выявляется вне зависимости от возраста [229]. Учитывая необычайно широкий спектр клинико-патогенетических вариантов ЦМВИ, считают наиболее целесообразным выделить наиболее характерные признаки ЦМВИ, требующие повышенного внимания и обследования: полиадения, длительный субфебрилитет, лимфоцитоз, гепатоспленомегалия и «экссудативный» тонзиллит, как при инфекционном мононуклеозе [115, 127, 193, 301].

1.3.2. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр

Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ) относится к гамма-герпесвирусам.

В России заболеваемость инфекционным мононуклеозом в 1998г. составила 6,033 на 100000 населения и по сравнению с 1997г. она выросла на 8,83%. В США показатель заболеваемости составляет 45,2 % на 100 тыс. населения [1]. У 45,5% человек обнаруживались серологические маркеры ВЭБИ [282]. По данным авторов в России инфекционный мононуклеоз до 5 лет регистрируется у 43,79% с повторным увеличением частоты регистрации в 11-14 лет 23,04%. Данное двухпиковое возрастное распределение заболеваемости соответствует современному биполярному социоэкономическому уровню жизни в крупных городах России. В развивающихся странах 95% населения имеют антитела к ВЭБ уже к 5-летнему возрасту [70, 71]. Полагают, что ВЭБ может стать причиной медленных вирусных инфекций – рассеянного склероза, трансмиссивных губкообразных энцефалопатий, болезни Альц-

геймера, что свидетельствует о широком распространении бессимптомной инфекции и поражении всех возрастных групп [78, 162].

Важными особенностями ВЭБ являются избирательная адсорбция на В-лимфоцитах, имеющих специфические рецепторы, встраивание ДНК вируса в геном лимфоцитов и трансформация клеток в атипичные мононуклеары. Вирус обладает тропизмом к В-лимфоцитам и может в виде латентной инфекции персистировать в клетках хозяина. Входными воротами для ВЭБ является глоточное кольцо. Вирус вызывает поражение небных и носоглоточной миндалин, в которых идет массивная репликация возбудителя. Последний способен к длительной персистенции в В-лимфоцитах, но не в эпителиальных клетках, как считалось ранее [280], что приводит к их размножению, а не к цитолизу. За счет того, что пораженные В-лимфоциты не способны к адекватной продукции иммуноглобулинов, возникает массивная бактериальная колонизация на небных миндалинах [316, 317], причем с преобладанием различных анаэробов [264]. Проникая в ЛУ вирус вызывает гиперпластические процессы в этих органах, сопровождающиеся пролиферацией лимфоидных и ретикулогистиоцитарных элементов с выходом их в кровь [78, 114, 162, 172, 243, 316, 317].

Так как ВЭБ является генетическим «паразитом», в основе его взаимодействия с организмом всегда лежит патологический процесс на уровне клетки, который реализуется путем взаимодействия вирусных и клеточных генов. При непродуктивной инфекции внедрение генетического аппарата в геном хозяина делает его не достигаемым для иммунного контроля и является одним из основных механизмов хронизации ВЭБИ, а равно и потенциальной угрозой малигнизации. Реже хронизация процесса может протекать без интеграции с геномом инфицированных лимфоцитов. У таких больных регистрируется длительная активная репликация ВЭБ. Персистенция генома ВЭБ в латентную стадию в трансформированных В-клетках при первичной ВЭБИ приводит к стадии постоянного носительства вируса с небольшим числом ла-

тентно инфицированных В-клеток, циркулирующих у серопозитивных лиц [78, 162].

Неадекватность врачебной тактики на ранних сроках болезни может привести к хронизации процесса. Выживание вируса путем интеграции с геномом инфицированных лимфоцитов при ВЭБИ может стать причиной хронических и аутоиммунных заболеваний. Репродукция вирионов в клетках может происходить в течение многих месяцев и даже лет. Хронизация или реактивация ВЭБИ вызывает развитие лимфопролиферативных нарушений в иммуносупрессивном органе [78, 162].

Существующая точка зрения, что после перенесенной ВЭБИ остается пожизненный иммунитет, считается устаревшей, поскольку пожизненная персистенция вируса предполагает реактивацию инфекционного процесса при условии воздействия факторов, способствующих иммуносупрессии. Вероятно, не возникает полной клиники инфекционного мононуклеоза, тогда как другие проявления Эпштейн-Барр вирусной инфекции вполне возможны у иммунокомпрометированных пациентов [114].

У детей первых трех лет жизни инфицирование вирусом не сопровождается клиническими проявлениями и происходит бессимптомно либо проявляется как респираторная вирусная инфекция. Серологическая диагностика инфекционного мононуклеоза у детей основана на выявлении в сыворотке крови больного гетерофильных антител к эритроцитам барана, быка, лошади и др. [34,41,44,71,172]. IgM предполагает длительное течение инфекции, увеличение титров IgG можно рассматривать как индикатор усиливающейся активности ВЭБ или реактивацию инфекции [114].

1.3.3. Микоплазменная инфекция

Другими инфекционными агентами, являющимися причиной латентных инфекций, приводящих к длительно существующему иммунному дисбалансу в лимфоидных органах, сопровождающимся шейной лимфаденопатией, являются внутриклеточные прокариоты [272, 310, 327]. Этиологическое значение микоплазм и хламидий в развитии воспалительных изменений в об-

ласти лимфоглоточного кольца с каждым годом возрастает [14, 289, 298, 299, 303, 304].

Инфицированность микоплазмами в возрасте 1-14 лет составляет 30,4% [83], 23,96% [310], 24% [279]. Микоплазменная инфекция широко распространена как во взрослых, так и в детских организованных коллективах [19, 170, 190, 285, 315] и составляет от 0 до 3 лет 35,3%, от 3 до 17 лет – 45,4-52,6% по данным Румеля Н.Б., 1983, [190]. Наибольшая инфицированность Mycoplasma pneumoniae наблюдается в возрастной группе от 3 до 14 лет, что может быть связано с началом посещения организованных коллективов после 3 лет [137]. По данным Srifuengfung S et al. (2004г.) наибольшая инфицированность этим патогенном отмечается в группе детей 5-9 лет (40,26%), в целом антитела к Mycoplasma pneumoniae были обнаруживаются у 37,36% обследованных. Mycoplasma hominis выделяется из участков аденоидной ткани в 7,1%, из участков тонзиллярной ткани - в 20% [278]. Mardh P.A. et al. (1976г.) определил Mycoplasma pneumoniae у 16% больных ХТ [289].

Для респираторного микоплазмоза характерна выраженная цикличность. Инфицированность населения респираторным микоплазмозом и микробами рода хламидий возрастает по мере увеличения возраста [83].

Ведущая роль принадлежит иммунологическому статусу организма, однако, микроорганизмы играют роль в снижении резистентности к респираторным инфекциям [190].

Mycoplasma pneumoniae патогенна для человека. При этом человек для этого вида микоплазм является единственным хозяином. Этот возбудитель, с помощью нейтрофилов может циркулировать в организме [83]. Одним из первых этапов взаимодействия микоплазм с клеткой-мишенью является селективная адгезия молликут на клеточной поверхности посредством адгезинов и мембранных рецепторов клетки-мишени [321]. Вероятно поверхностный паразитизм микоплазм является одним из механизмов персистенции микоплазм в макроорганизме, что и обуславливает колонизацию ими респираторного или урогенитального тракта. Более того, микоплазмы обладают спо-

собностью к более глубокому, интимному паразитизму. Доказана их внутриклеточная локализация в эукариотических клетках, они располагаются как в цитоплазме, так и в ядрах [144].

Микоплазменная инфекция чаще имеет хроническое рецидивирующее течение. Микоплазмам свойственно влиять на кроветворение, индуцировать иммуносуперссию и аутоиммунные реакции, вызвать необратимые хромосомные абберации в инфицированных клетках хозяина [83].

1.3.4. Хламидийная инфекция

Этиологическая составляющая в развитии ХТ Chlamydia pneumoniae по данным разных исследований составляет 39% [276], 19,2% [274], 26,8% [293], Chlamydia trachomatis 92,9% [298], 26,2% [300]. Среди детей от 1 года до 14 лет 22,5% [83], 11% [279] инфицированы микробами рода хламидий. По данным В.А.Филина и соавт., 1999, инфицированность хламидиями детей 1 первого года жизни составляет 42%, после чего инфицированность снижается в 1,5 раза с последующим возрастанием к 12-14 летнему возрасту до 35,3% [83].

Хламидийная инфекция является серьезной проблемой международных и национальных служб здравоохранения вследствие своего широкого распространения и влияния на уровень здоровья и воспроизводство населения. В США в 1991г. число зарегистрированных случаев хламидиоза составляет 197,5 на 100000 населения [6]. Микробы рода хламидий по своим размерам занимают промежуточное положение между бактериями и вирусами. Хламидийная клетка является внутриклеточным облигатным паразитом, она может трансформироваться в L-форму. Фагоцитарные и иммунные реакции организма хозяина эффективны лишь на стадии элементарного тельца во внеклеточном пространстве. Хламидии не являются нормальными представителями микрофлоры человека, а их обнаружение указывает на инфекционный процесс.

Отсутствие клинических симптомов заболевания является лишь временным равновесием между микроорганизмом и хозяином, ограничивающе-

го размножение внутриклеточного патогена, но не препятствующим ему. Хламидии в организме хозяина способны персистировать. В настоящее время известно, что хламидии обладают мощными механизмами, способствующими проникновению внутрь клетки и подавляющие защитные реакции макроорганизма. Так, хламидии блокируют процесс опсонизации антителами и защитные механизмы макроорганизма не срабатывают уже на уровне первичного взаимодействия. Проникновение хламидий в клетки хозяина сопровождается подавлением лизоцимной, фагоцитарной, комплементарной активности, Т-лимфопенией, что приводит к отсутствию клинически выраженной воспалительной реакции и способствует персистенции возбудителя в клетках [139]. Хламидийные клетки могут проникать в сегментоядерные лейкоциты и макрофаги и препятствовать их перевариванию микро- и макрофагами [83, 116, 171].

1.3.5. Роль ЦМВИ, ВЭБИ, микоплазменных и хламидийных инфекций в формировании иммунодефицита

В ходе любого варианта продуктивной ЦМВИ имеется формирование серьезного иммунного дефекта, который отчетливо проявляется и при манифестной и при субклинической формах цитомегалии. При субклинической форме поражается одна из важнейших систем организма – иммунная. Признаки этого отсутствуют только пока к иммунитету не начинают предъявляться повышенные требования. [126, 229]. После 3 лет любая из форм инфекции развивается только при наличии первичного или вторичного иммунодефицита [115, 117, 127, 164, 193, 246].

Нарушение иммунитета, преимущественно клеточного, является фактором определяющим развитие заболевания [239]. В иммунограмме снижается общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), увеличение Т-киллеров (CD8+), угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов в стимулированном НСТ-тесте [115, 126, 193, 288, 322].

IgG-ЦМВ-антитела являются маркером хронической инфекции и сохраняются на протяжении всей жизни. Их уровень в крови поддерживается постоянно персистирующим в различных клетках организма вирусом [115].

ВЭБИ относится к болезням иммунной системы, т.к. не только запускается каскад последовательных иммунопатологических реакций, но и включается многозвеньевая цепь защитных механизмов: образование специфических антител, лизис зараженных клеток, опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами и HLA-ограничивающими клетками. Неспецифическая защита представлена гуморальными (система комплемента, интерферон) и клеточными механизмами (макрофаги, ЕК), которые способны подавлять, снижать или задерживать репликацию вируса. Цитокины, высвобождаемые из пораженных В-лимфоцитов, являются основными медиаторами воспаления (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИНγ, ФНОß и вызывают манифестацию заболевания при первичной ВЭБ [78, 162, 172, 262].

Манифестация микоплазменной инфекции сопровождается повышениями уровней ИЛ-6, -8, -18 [295], а также ФНОα, ИЛ-1ß, ИЛ-12, ИНγ [270]. Выраженный дисбаланс в клеточном иммунитете, обусловленный увеличением CD3+, CD4+, снижением Th1, NK клеток и уменьшением отношения Th1/Th2, наблюдается у детей с носительством Mycoplasma pneumoniae и служит основанием для применения иммуномодуляторов в лечении инфекции [277].

У больных хламидийной инфекцией отмечается снижение уровня нейтрофилов и повышение эозинофилов. В иммунном статусе в гуморальном звене снижение IgG, IgA при снижении относительного содержания клеток CD 72 (В-лимфоцитов). Дисбаланс клеточного звена системы иммунитета выражается в достоверном снижении клеток CD4 (относительное содержание), тенденции к повышению CD8, очевидно за счет роста цитотоксических клеток, и, как следствие, снижении иммунорегуляторного индекса. Факторы неспецифического иммунитета характеризуются значительным повышением

относительного содержания популяции ЕК, а также недостаточной функциональной активностью опсоно-фагоцитарной системы [12, 139].

Ин витро Chlamidia pneumoniae индуцирует продукцию периферическими мононуклеарами цитокинов: ФНОα, ИЛ-1ß, ИЛ-6, ИНα. У больных с маркерами хламидийной инфекции уровни ИЛ-1 и ФНО повышены [139].

1.3.6. Терапия вирусных и бактериальных внутриклеточных оппортунистических инфекций с применением иммуномодуляторов

Одна из главных задач в области терапии оппортунистических инфекций и связанного с ними иммуннодефицита – поиск патогенетических способов коррекции нарушенного звена иммунитета. Эта задача может быть успешно решена в том случае, если мы будем точно знать, на каком уровне произошел полом иммунных механизмов и, если мы будем иметь набор, терапевтических средств, корригирующих этот дефект [87, 195, 204].

Наиболее эффективной формой лечения инфекций, вызываемых ЦМВ и ВЭБ, считается терапия, основанная на комбинированном применении противовирусных и патогенетических иммунорегуляторных препаратов [16, 16, 39, 78, 115, 162, 164, 229, 239].

Некоторые авторы предлагают использовать при лечении ЦМВИ декарис, левамизол и сыворотку [164], другие, ссылаясь на неэффективность видарабина и ацикловира в терапии ЦМВИ, рекомендуют использовать ганцикловир в сочетании с иммунокорректорами (тактивин, тималин) или с иммуноглобулинами, содержащими специфические IgG-анти-ЦМВ (цитотект, пентаглобин) [16, 239]. В последние годы доказана эффективность иммунотоксина (химерный белок) - состоящего из псевдомонадного экзотоксина А и ИЛ-2, который может быть основой для создания новых лекарственных средств с широким спектром противовирусного действия [229].

При лечении ВЭБИ применяются препараты интерферона [70], а также при неэффективности ацикловира или ганцикловира в связи с тем, что вирус непродолжительное время находится в репликативной фазе, в последнее время все более перспективным является использование препаратов на осно-

ве специфических анти-ВЭБ глобулинов (CR2), ИЛ-2 или препаратов моноклональных антител к специфическим ВЭБ-гликопротеинам [78, 162].

1.4. Цитокины

1.4.1. Участие цитокинов в процессах воспаления

Значение цитокинов в жизнедеятельности организма трудно переоценить. Все цитокины представляют собой низкомолекулярные секретируемые белки [20, 79, 140, 234].

В последние годы существенно расширены представления об участии цитокинов в различных физиологических и патофизиологических реакциях. Многочисленным исследованиями установлено, что они являются универсальными медиаторами клеточного ответа не только на воспаление и инфекцию, но и на опухоли [88, 216]. Накопленные к настоящему времени знания позволяют рассматривать их как общую систему гомеостатической регуляции клеточной функции, как часть сложнейшей цепи взаимосвязанных сигналов, обеспечивающих сходную работу различных систем в живом организме [20, 140].

Цитокины представляют собой единую систему регуляции иммунитета. Они необходимы на всех этапах иммунного ответа, участвуя как в неспецифическом звене защиты организма от инфицирующих микроорганизмов, так и в формировании специфического иммунитета. Цитокинзависимые реакции касаются практически всех этапов воспалительного процесса и его реализации [79, 140, 234, 308]. Они вовлечены в иммунный ответ и воспалительную реакцию и регулируют их продолжительность и амплитуду [20, 89, 93, 125, 196, 206].

Цитокины стимулируют пролиферацию стволовых клеток, предшественников Т-клеток и В-клеток и их субпопуляций. Они индуцируют экспрессию генов ГКГ II класса и регулируют презентацию антигена, стимулируют продукцию антител и дифференцировку цитотоксических клеток. На ранних этапах иммунного ответа регуляция активности эффекторных клеток (макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, естественные киллеры) опосредуется ау-

токринно-паракринной продукцией и тонким балансированием относительно большого числа цитокинов – ИЛ-1,4,6, ИНα, γ, ФНОα и МИФ [20, 125, 196].

Наряду с выполнением своих специфических функций внутри иммунной системы, цитокины способны осуществлять и межсистемные связи [119, 141, 312, 313]. Цитокины обладают невероятной мощью, действую в малых концентрациях [306, 328]. Биологическая активность цитокинов проявляется только тогда, когда они связаны со своими рецепторами, располагающимися на поверхности мембран клеток-мишеней и специфичному к каждому из цитокинов, индуцирую специфические межклеточные взаимодействия [323]. Цитокины, продуцируемые одной клеткой, могут индуцировать или наоборот ингибировать в клетках микроокружения синтез цитокинов, включая индуцирующий цитокин [20, 79, 140, 234].

Цитокины играют ключевые роли в развитии воспаления. Было показано, что активация клеток воспаления иммунной системы макрофагов происходит с помощью гуморальных факторов, объединенных в одну группу цитокинов [80, 81, 197, 199, 267]. И.И. Мечников своими работами по изучению макрофагов предугадал множество направлений развития иммунологии – науки, изучающей взаимоотношения между организмом и факторами окружающей среды. И.И. Мечников писал: «Реакции воспаления выполняются с помощью живой связи между соединительно-тканными клетками, элементами эндотелия и лейкоцитами, которые вместе образуют цепь факторов, выполняющих главную роль в воспалении» [80]. Хроническое воспаление развивается вследствие невозможности полной элиминации флогогенного фактора, в результате недостаточной выработки провоспалительных цитокинов или избыточной продукции противовоспалительных цитокинов. Привлечение моноцитов в очаг воспаления осуществляется под действием ИНγ, протеина хемоаттракции моноцитов-1 и ряда других хемоаттрактантов, а ингибиторы миграции (МИФ), такие как гранулоцитарный макрофагальный фактор роста, ИНγ задерживают моноциты в очаге воспаления. Макрофаги способствуют поддержанию хронического воспалительного процесса, длительно

продуцируя провоспалительные цитокины. Хроническому воспалению сопутствует развитие фиброза, приводящее к утрате функций органов и тканей. Пролиферация фибробластов, синтез коллагена активируется различными цитокинами, включая ТФРß, фактор роста фибробластов и тромбоцитозависимы ростовой фактор, вырабатываемыми моноцитами/макрофагами и другими типами клеток [140].

1.4.2. Влияние цитокинов на патогенез инфекций

Широкий спектр действия цитокинов объясняет их роль не только в защите организма, но и во всех аспектах проявления патологии, в том числе патогенезе инфекций [20, 79, 125, 140, 196, 234, 284, 294, 296]. Выброс цитокинов во время микробной инвазии необходим прежде всего для развития адекватной местной реакции, стимуляции факторов местного и общего иммунитета, а также общей адаптации макроорганизма при инфекционном процессе [81, 189].

Можно с уверенностью сказать, что в организме одними из основных причин, обуславливающих как поддержание состояния системы цитокинов на определенном уровне, так и возникновение ее патологических изменений, являются микробиологические факторы, а именно: внедрение патогенных микроорганизмов, активация условно-патогенной микрофлоры и особенности состава микрофлоры биотопов [80, 189].

Приобретенные дефекты продукции цитокинов нередко связаны с вмешательствами патогенных микроорганизмов, которые могут своими компонентами и продуктами индуцировать, стимулировать или ингибировать синтез цитокинов и экспрессию их рецепторов. В работах ряда авторов [29, 30, 79, 152, 230, 233, 240] описана возможность мимикрии вирусами эффектов некоторых цитокинов.

Вирусы герпеса содержат гены различных цитокинов, в частности хемокинов. Функционирование этих генов может вести к ингибированию синтеза или процессинга клеточных белков, важных для иммунных процессов, к блокированию связывания противовирусных цитокинов с клеточными ре-

цепторами, блокированию передачи внутриклеточных сигналов. Соответственно это оказывает влияние на природу иммунного ответа.

Так, геном вируса Эпштейна-Барр кодирует белок с выраженной гомологией к ИЛ-10 vIL-10, который имеет многие из цитокин-супрессирующих функций самого ИЛ-10. Он оказывает стимулирующее действие на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, снижает синтез гамма-интерферона, с чем связана поликлональная активация В-лимфоцитов под влиянием ВЭБ. В результате этого вирусу удается, с одной стороны, избегнуть противовирусного действия интерферона, с другой - vIL-10 усиливает репликацию вируса, степень клеточной трансформации. Вместе с тем этот вирусный белок, как и цитокин ИЛ-10, ингибирует эффекторные механизмы клеточного иммунитета, подавляя активность Th1 и продукцию ими соответствующих цитокинов.

Вирус цитомегалии человека имеет ген ML18, гомологичный МНС класса I, который связывается с $ß_2$-микроглобулином, необходимой для транспорта к клеточной поверхности. Таким образом, он становится неузнаваемым для естественных киллеров. Другой ранний белок вируса цитомегалии US11 вызывает деградацию МНС и препятствует презентации пептидов. Предполагается, что цитокины могут играть существенную роль в реактивации вирусов [29, 30, 79, 230, 233, 152, 240].

Уже не вызывает сомнения, что цитокины могут подавлять или усиливать размножение вирусов, хламидий, бактерий, простейших через воздействие на клетки макроорганизма [50, 52, 79, 125, 140, 196, 198, 234].

Обычно вирусы и внутриклеточные паразиты индуцируют продукцию ИЛ-12, который способствует дифференцировке Тхелперов в Th1, а антигены внеклеточных бактерий, гельминтов и аллергены стимулируют цитокинопосредованную дифференцировку Тхелперов в Th2. Внутриклеточные паразиты могут индуцировать синтез цитокинов, осуществляющих негативную регуляцию клеточного иммунитета, обуславливающих ингибицию защитных

функций макрофагов, обеспечивая себе тем самым возможность внутриклеточного размножения и выживания [20, 266].

На экспериментальных моделях было доказано, что добавление экзогенных цитокинов приводит к повышению устойчивости организма хозяина к инфекционным агентам [265]. В связи с изложенным вполне реальной представляется роль, возможно, не всех, а некоторых цитокинов в активации роста патогенных бактерий, попадающих в макроорганизм в вегетативном или некультивируемом состоянии [188].

Течение инфекционного процесса и эффективность лечения инфекции зависит не только от патогенных свойств возбудителя заболевания, состояния факторов резистентности макроорганизма, но и способности цитокиновой сети модулировать свойства микроорганизмов. ИНγ, α, и ФНОα могут непосредственно изменять свойства бактерий и простейших, в частности трихомонад, например, уменьшать или усиливать их чувствительность к этиотропным средствам [154, 189, 196]. В опытах in vivo показано, что сочетанное использование препаратов цитокинов и антибиотиков улучшает результаты терапии бактериальных инфекций. Более обоснованным представляется использование ФНОα в терапии вялотекущих, латентных, хронических инфекций, где провоспалительный эффект ФНОα может быть полезным [29, 30, 79, 152, 189, 232, 240].

1.4.3 Цитокиновый профиль при хроническом тонзиллите

На основании данных об изменении продукции и рецепции цитокинов сформулирована концепция цитокинзависимой иммунопатологии [168. 206].

Разработка доступных методов определения большинства цитокинов позволила сформулировать понятие об иммуноцитокиновом статусе и обозначить ряд иммунопатологических процессов, при которых существенно нарушены их продукция. Известно, что при многих заболеваниях наблюдается иммунодефицит в системе цитокинов, который возможно играет роль в их патогенезе [20].

Так, ХТ, сопрождаясь развитием иммунодефицитного состояния как на локальном, так и на системном уровне, имеет нарушение иммунного баланса в системе цитокинов [206, 259, 261, 308], причем различные клетки ткани миндалин продуцируют разные цитокины [287]. В невоспаленном состоянии в ткани миндалин большинство цитокинов не обнаруживается, за исключением ИЛ-8, продуцируемого Т-лимфоцитами. Последние также продуцируют ИЛ-1α, ИЛ-8, -10, -4, фактор ингибиции лейкоцитов, ИНγ, как и В-лимфоциты, и только ИЛ-4 эксперссируется оставшимися в ткани миндалин периферическими Т-лимфоцитами. Стромальные клетки выделяют ИЛ-6, уровень которого повышается в 5 раз после активации ФНОα, ГМ-КСФ и ИЛ-8 также обнаруживается только после активации ФНОα [287]. Гиперпродукция ИЛ-8, GCP-2 выражена при остром тонзиллите, тогда как ФНОα часто обнаруживается и при остром, и при хроническом течении тонзиллита. [307, 308]. Sunaga H. Et al., 2004, подчеркивают, что ИНγ, ТФРß, ИЛ-10 в моноцитах миндалин, являясь IgA-связанными цитокинами, влияя друг на друга, вызывают продукцию специфических IgA к Haemophilus parainfluenzae и другим вирусам и бактериям, имеющих общие участки ДНК, у больных с IgA-нефропатией [297, 318]. Уровень ФНОα при хроническом тонзиллите в сыворотке крови находится в пределах нормы [281], тогда как в ткани миндалин уровень данного цитокина превышает нормальные показатели. Аналогичная динамика отмечается и при исследовании ИЛ-1ß: уровень цитокина в ткани миндалин значительно превышает нормальные значения, а также его уровень в сыворотке крови, находящийся в пределах нормы [302]. Unal M. et al. 2002, считают, что в сыворотке крови уровни ИЛ-1ß и ИЛ-6 повышены, в отличие от остальных цитокинов, значения которых при хроническом тонзиллите не изменяются [324]. Тем не менее содержание в ткани миндалин при ХТ ФНОα, ИЛ-1ß, ИЛ-6 превышает значения нормы и увеличивается при обострениях тонзиллита, но различий в уровнях этих цитокинов и типом воспаления в зависимости от этиологического агента не отмечается [267].

При оценке продукции цитокинов мононуклеарами миндалин доказано, что количество клеток, продуцирующих ИЛ-1α, ИЛ-6, ФНОα, ИЛ-2, у детей значительно меньше, чем у взрослых [326], при этом уровни данных цитокинов, а также ИНγ, ИЛ-4, -10, определяются в больших концентрациях при ХТ, чем при гипертрофии миндалин [259, 260, 283, 327].

В ткани глоточной миндалины, также как и в небных, имеет место сниженная продукция ИЛ-2 [263].

При сравнении качественного состава цитокинов отмечено, что при ХТ в большем количестве продуцируются ИЛ-4, -5, -10, -13 по сравнению с инфекционным мононуклеозом, при котором увеличено производство ИЛ-2, интерферона-γ и ФНО-ß [262].

1.4.4. Изучение цитокинового статуса

Оценка цитокинового статуса как на системном, так и на местном уровне при различных патологических процессах и заболеваниях является существенным дополнением к патогенезу этих заболеваний, комплексной оценки состояния больного и выбору рациональной терапии [137, 325].

Как подчеркивают многие авторы, среди современных методов иммунодиагностики в клинике центральное место должны занимать методы определения концентрации цитокинов в биологических материалах, способности мононуклеаров крови к продукции и рецепции цитокинов. Выявление провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО в сыворотке крови и других биологических жидкостях позволяет прогнозировать обострение при хронических инфекциях и аутоиммунных заболеваниях. Но отрицательные результаты выявления в сыворотке крови цитокинов могут быть связаны с тем, что молекулы цитокинов в крови встречаются в сравнительно низких концентрациях, имеют очень короткий полупериод жизни, являясь, в основном, короткодистантными регуляторами [30, 79, 152, 233, 240].

1.5. Локальная цитокинотерапия

Для понимания сущности функционирования цитокиновой системы важнейшим моментом является локальный синтез цитокинов, т.е. синтез в

месте контакта индуктора с клетками. От степени локальной защиты в воротах инфекции и в очагах поражения в значительной степени зависит и форма развития инфекции и исход патологического процесса [125, 196].

Локальный синтез и локальная реакция на цитокины зависят от многих факторов и, соответственно, терапевтический эффект от введения неинъекционных лекарственных форм цитокинов в органы и ткани будет также зависеть от многих факторов. Одним из таких факторов является различия в биологических эффектах различных групп цитокинов в цитокинрегулируемых реакциях: иммуномодулирующей, воспалительной, пролиферативной, апоптозной, хемотаксической. Для нормального функционирования цитокиновой сети, в конечном счете, для формирования специфических факторов иммунной системы, необходим сбалансированный синтез основных групп цитокинов, обеспечивающих благоприятный для организма выраженности цитокинрегулируемых реакций [125, 196].

Анализ факторов, влияющих на локальный синтез цитокинов и реакцию на них организма, показывает, что от своевременного, сбалансированного и достаточного по уровню локального синтеза или локального содержания введенного препарата цитокина, обеспечивающего сбалансированный ответ цитокиновой системы, во многом зависит ликвидация первичного очага поражения и исход болезни [125, 196].

Общепринятым можно считать, что при большинстве болезней у детей и взрослых наиболее адекватным является локальная цитокинотерапия. Это связано, во-первых, с тем, что цитокины являются близкодействующими факторами. Во-вторых, с тем, что при парентеральном введении достаточно часто появляются побочные эффекты, не дающие им возможности достигнуть необходимой концентрации в патологическом очаге [90, 93, 154, 155, 196, 197, 199, 206, 267].

Учитывая регулирующее влияние эндогенных иммуномодуляторов, в том числе цитокинов, на течение и исход различных патологических процес-

сов, разработаны лекарственные препараты на их основе – реаферон, ронколейкин, лейкинферон, виферон, бетталейкин.

Наиболее привлекательны возможности использования неинъекционных способов введения в органы и ткани, которые могут быть воротами инфекции и в которых возможны наиболее выраженные поражения. Наиболее простая форма для неинъекционного применения – раствор цитокинов. Она же предполагает наиболее простой способ применения: закапывание растворов цитокинов при лечении поражений слизистых оболочек глаз и носа [125, 196].

Но, как подчеркивают некоторые авторы, терапия с использованием цитокинов, особенно интерферонов и интерлейкинов, требует постоянного клинического контроля состояния больного и его иммунологического мониторинга [79, 140, 234].

Еще Никольский И.С. в 1985г. писал, что некоторые иммуномодуляторы не являются индукторами интерферона, как, например, тимостимулин. Его действие опосредовано индукцией веществ и тимозинподобной активностью. То есть, хотя тимостимулин и не вызывает синтез интерферона, он индуцирует выработку веществ иного типа, которые также могут быть посредниками иммуностимуляции. Автор назвал их лимфоцитины [150].

Также в 1984г. был предложен прямой способ коррекции постстрессорной депрессии активности системы нормальных киллеров лимфокином интерлейкином – 2 [217].

Пальцев А.В. с соавт., 2000, свидетельствуют о целесообразности использования провоспалительных цитокинов в комплексном лечении генерализованной хирургической инфекции [129, 154].

Препараты рекомбинантного альфа-ИНФ оказались эффективными при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных (вирусной и бактериальной моно- и микст-инфекциях, обусловленной Staphylococcus spp., условно-патогенными грамотрицательными бактериями, вирусом простого

герпеса, ЦМВ, а также Chlamidia trachomatis, бактериями рода микоплазма, уреаплазма и др.) [137, 154, 196].

В лечении хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов длительного и резистентного к терапии течения, относящиеся к проявлением инфекционного синдрома, обусловленного иммунодефицитом, патогенетически обоснованным является применение локальной цитокинотерапии [3, 206]

1.5.1. Иммуномодулятор Суперлимф

Разработанный на кафедре иммунологии ГОУ ВПО РГМУ оригинальный иммуномодулятор Суперлимф, представляющий комплекс природных цитокинов – ИЛ-1ß, ИЛ-6, ФНО-α, МИФ, ТФР-ß1, ТФР-ß2, ИЛ-1RA - в оптимальных физиологических соотношениях зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат в лечении воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии в различных областях медицины - в акушерско-гинекологической практике, в гнойной хирургии, в офтальмологии, дерматологии, стоматологии [93]. Суперлимф обладает широким спектром действия на клетки, участвующих в реакциях врожденного иммунитета: макрофаги, нейтрофилы и естетственные киллеры. Препарат активирует фагоцитоз, выработку ИЛ-1ß, ФНО-α, ИФНα и ИФНß моноцитами, индуцирует противоопухолевую активность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию лейкоцитов. Вследствие активации клеток макрофагально-моноцитарного ряда под влиянием Суперлимфа включаются механизмы адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа.

Способ местного введения препарата позволяет обеспечить доставку активных цитокинов в патологический очаг и пролонгировать действие за счет включения каскада цитокиновой продукции в месте введения.

В процессе изучения механизма действия и проведения клинических испытаний препарата Суперлимф было показано его противомикробное действие in vivo. При лечении раневых процессов уменьшается бактериальная обсемененность раны. У больных с острыми абсцессами легких, гайморитами, тонзиллитами, пародонтитом наблюдается быстрое купирование воспа-

лительного процесса в очаге деструкции, при этом применение антибиотиков сокращается до минимума [206]. In vitro противобактериальное действие в отношении Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli заключается в активации бактерицидной активности полиморфноядерных лейкоцитов за счет увеличения выработки активных форм кислорода и индукции выработки лизосомального фермента катепсина Д и прямом киллинге бактерий [2]. В последние годы было показано прямое противовирусное действие препарата в культуре клеток Vero, инфицированных вирусами простого герпеса, проявляющееся в нарушении целостности их оболочек [8].

В ЛОР-практике использование раствора суперлимфа оказалось эффективным при лечении острых гайморитов, хронических тонзиллитов, хронических и острых средних гнойных отитов, а также в терапии различных форм поллиноза [99, 206, 256].

Учитывая высокую степень распространенности шейных лимфаденопатий тонзиллогенной природы, а также сохраняющуюся в последнее время тенденцию к комплексному лечению данной патологии, заключающемся в проведении противомикробных, противовирусных мероприятий, направленных на санацию очага инфекции, и воздействии на нарушенное звено иммунного ответа как в очаге инфекции, так и на системном уровне, патогенетически обоснованным является использование препарата «Суперлимф» у детей с клиникой шейной ЛАП при хроническом тонзиллите и гипертрофии аденоидных вегетаций.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

2.1. Клиническая характеристика больных

В течение 2004-2006гг. в ЛОР-клинике педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ (заведующий кафедрой член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор М.Р. Богомильский) на базах ГУ Российская детская клиническая больница Росздрава г.Москвы (главный врач – доктор медицинских наук, профессор Н.Н. Ваганов) и Детской городской поликлиники №30 г.Москвы (главный врач – Нутрихин В.Н.) находились на обследовании и лечении 30 и 29 детей, соответственно, всего 59 детей, в возрасте от 5 до 16 лет (5-7 лет – 12 детей, 8-12 лет – 22 ребенка, 13-16 лет – 25 детей) с хроническим тонзиллитом, осложненным шейной лимфаденопатией, и сочетанием хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией.

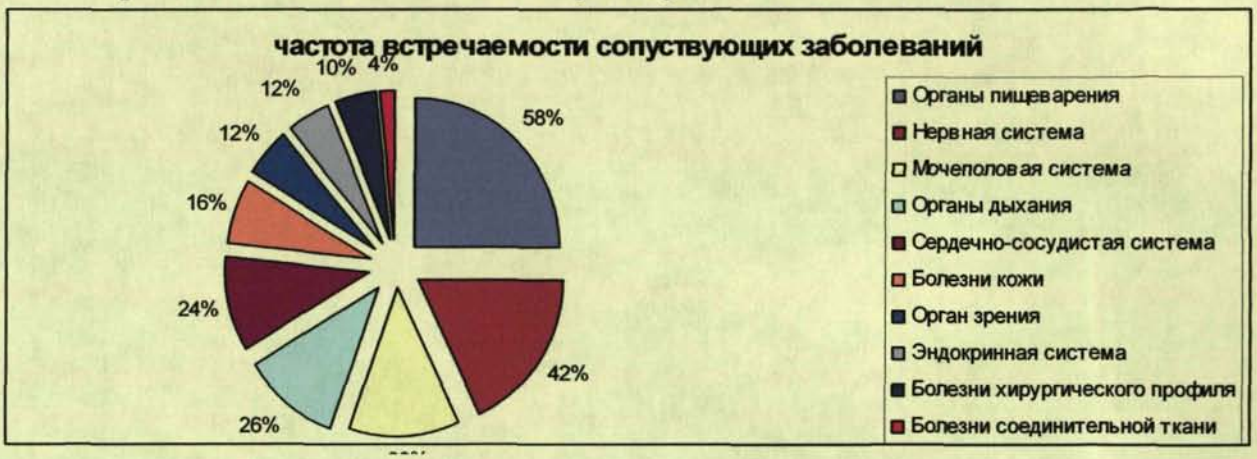
Из обследованных 59 детей лишь 9 человек (15,25%) не имели в анамнезе какой-либо патологии со стороны других органов и систем. У 22 детей (44%) наблюдалась патология только в одной системе внутренних органов. 28 человек (56%) имели заболевания сразу нескольких органов и систем организма. Сочетание патологии той или иной системы было различным. Большинство детей страдали болезнями ЖКТ и мочевыделительной системы – 8 человек. Также часто наблюдалось одновременное поражение различных отделов пищеварительной системы и малых аномалий развития сердца без или с минимальным нарушением гемодинамики. У части детей (7 человек) наблюдалась патология сразу 3-5 систем организма (диагр.1).

Самой распространенной сопутствующей патологией были болезни желудочно-кишечного тракта – 29 человек (58%). Среди них чаще всего выявлялись дисбактериоз кишечника (6 детей), хронический гастродуоденит (6 детей) и дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) (5 детей). У остальных детей имелось сочетание поражений нескольких отделов органов пищеварения: хронический гастродуоденит и ДЖВП (4 детей), хронический гастрит и

панкреатохолепатия (3 ребенка), дисбактериоз кишечника и ДЖВП (3 ребенка) и у 1 ребенка – целиакия.

Диаграмма 1.

Процентное соотношение сопутствующей патологии



Вторым по распространенности были функциональные расстройства нервной системы, которые отмечались у 21 (42%) ребенка. Самый частый встречавшийся диагноз был синдром вегето-сосудистой дистонии (ВСД) (7 детей). У 4 детей ВСД сочеталась с астено-невротическими реакциями, гидроцефально-гипертензионным синдромом и минимальными мозговыми дисфункциями. 4 ребенка имели в анамнезе невротические реакции и астенодепрессивный синдром, и у 3 детей выявлялись изолированно перинатальная энцефалопатия и минимальные мозговые дисфункции на резидуальном фоне.

Следующей по частоте встречаемости в анамнезе сопутствующей патологией были болезни почек и мочевыводящей системы (14 детей -28%). Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря изолированно встречалась у 3 детей, в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей у 1 ребенка, с агенезией почки и хроническим пиелонефритом у 1 ребенка, с пиэлоэктазией и обменной нефропатией у 2-х детей. Метаболическая нефропатия имелась у 3-х пациентов. Реже всего определялись пиэлоэктазия (1 ребенок), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (1 ребенок), хронический пиелонефрит (1 ребенок), хронический гломерулонефрит (1 ребенок) и у 1 пациента по поводу гломерулонефрита выполнена нефрэктомия одной почки.

Заболеваниями органов дыхания страдали 13 детей (26%). Среди них 6 детей имели атопическую форму бронхиальной астмы, у 1 ребенка бронхиальная астма сочеталась с рецидивирующими ларинготрахеитами. У 3 детей в анамнезе отмечались неоднократные ларинготрахеиты, осложненные синдромом ложного крупа, и 2 ребенка перенесли дважды пневмонию, вызванную атипичной бактериальной флорой – Mycoplasma pneumoniae.

Расстройства сердечно-сосудистой системы имелись у 12 (24%) детей. К ним относились дополнительная трабекула левого желудочка (ДТЛЖ) (4 ребенка), пролапс митрального клапана (ПМК) (2 детей), функциональная кардиопатия (4 детей), сочетание ДТЛЖ и ПМК (2 детей), комплекс ПМК, ДТЛЖ и открытое овальное окно в анамнезе (1 ребенок). 1 ребенок имел врожденные порок сердца, оперированный ранее, и у 1 ребенка имелась первичная артериальная гипертензия.

Отягощенный аллергоанамнез в виде аллергического дерматита наблюдался у 5 детей и у 1 ребенка в сочетании с экссудативным диатезом. 2 больных страдали диффузной и субтотальной формами алопеции.

Среди прочих заболеваний отмечались - патология органов зрения (6 человек): врожденная глаукома (1 ребенок), астигматизм (2 ребенка), миопия (2 ребенка), гиперметропия (1 ребенка); заболевания эндокринной системы (6 человек): эутиреоз I стпени с гипоплазией щитовидной железы (1 ребенок), гипотиреоз (1 ребенок), сахарный диабет I типа (2 детей), экзогенно-конституциональное ожирение I степени, осложненное гипоталамическим синдромом (2 детей); болезни хирургического профиля (5 человек): кифо-сколиотическое искривление позвоночника (2 ребенка), воронкообразная деформация грудной клетки (1 ребенок), пупочная и паховая грыжи (2 ребенка). Кроме этого, у 2 детей наблюдались болезни соединительной ткани, такие как, синдром Арнольда-Киари, синдром Эллерса-Данлоса. 3 детей в анамнезе имели одностороннее реактивное воспаление коленного и локтевого суставов. У 1 ребенка верифицирована олигоартритическая форма ювенильного ревматоидного артрита без генерализованной лимфа-

денопатии, существующая в течение 5 лет, при этом начало заболевания не было связано с патологией лимфоглоточного кольца.

У 1 ребенка отмечен факт болезни инфекционным мононуклеозом в 1993г.

4 детей в анамнезе перенесли лимфадениты в стадии инфильтрации – 2 детей подмышечный, 1 ребенок подчелюстной и у 1 ребенка дважды отмечалось острое воспаление подчелюстных и забрюшинных ЛУ, причем причина этих лимфаденитов не уточнена. Всем детям с лимфаденитом был проведен курс консервативной противовоспалительной терапии.

Сопутствующая ЛОР-патология наблюдалась у 39 детей (66%). Наиболее часто встречаемым заболеванием ЛОР-органов у обследуемых детей был вазомоторный ринит (18 детей (46,2%)). Сезонный аллергический ринит наблюдался у 4 детей, круглогодичный аллергический ринит – у 4 детей. Острый катаральный средний отит в анамнезе однократно диагностирован у 7 детей и евстахеит - у 4 детей. 4 пациента имели в анамнезе указания на наличие аденоидных вегетаций II степени за 4-9 лет до настоящего обследования, у 3 из них отмечался сопутствующий евстахеит, осложненный кондуктивной тугоухостью I степени. Острое воспаление придаточных пазух носа (катаральное или гнойное) перенесли 4 ребенка. У 1 ребенка имел место полипозный риносинусит. 1 ребенок на фоне течение ХТ отмечался рост папилломатозных конгломератов на одной миндалине.

Дети, включенные в исследование, были распределены на 4 группы в зависимости от диагноза и проводимого лечения (табл.1).

Контрольную группу составили 12 здоровых детей в возрасте от 5 до 15 лет, не имеющих признаков хронического воспалительного процесса в миндалинах, с отсутствием указаний на перенесенные ранее ангины, не относящиеся к группе часто болеющих детей, а также не имеющих увеличенных ЛУ какой-либо из шейных групп.

Распределение больных в группах было случайным.

Таблица 1.

Распределение больных по группам в зависимости от возраста, диагноза и проводимой терапии

Группа	Препарат	Диагноз	Число больных	Пол		Средний возраст, лет
				девочки	мальчики	
I	Суперлимф	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия	21	8	13	12,52±2,06
II	Суперлимф	Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	12	7	5	7,67±1,79
III	Традиционная терапия	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия	16	6	10	13,0±2,26
IV	Традиционная терапия	Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	10	4	6	8,8±2,71
Всего:			59	25	34	

Распределение форм ХТ производилось согласно классификации И.Б. Солдатова (1973) на компенсированную и декомпенсированную (табл.2).

Таблица 2.

Количество детей в соответствии с формами ХТ

Группы больных	Формы хронического тонзиллита		Всего:
	компенсированная	декомпенсированная	
I	11	10	21
II	11	1	12
III	9	7	16
IV	8	2	10
Всего:	39 – 66,1%	20 – 33,9%	59 – 100%

При оценке анамнеза заболевания в группах больных с ХТ, осложненным шейной ЛАП (I и III группы), длительность заболевания варьировала от двух до девяти лет, в среднем 5,7±1,99 лет. Временной интервал наблюдения

у этих больных шейной лимфаденопатии составлял от года до шести лет, в среднем 2,95±1,29 лет. Причем длительность существования лимфаденопатии не зависела от длительности течения ХТ. Как правило, ЛАП наблюдалась, в среднем, спустя 2,7±1,3 года после установления диагноза ХТ. Первые упоминания о наличии увеличенных плотных безболезненных ЛУ в подчелюстной области и/или в области передне- и заднешейной групп ЛУ отмечалась через 2-4 года после верификации ХТ у 27 детей (73%). У 3 детей (8,1%) разница между временем установления диагноза ХТ и сроками появления первых признаков ЛАП составляла 5 лет, у 6 детей (16,2%) – 1 год, и у 1 ребенка (2,7%) возникновение ЛАП по времени совпало с началом воспалительного процесса в миндалинах (табл.3).

Таблица 3.

Количество детей, имеющих признаки ХТ и ЛАП, в зависимости от времени течения заболеваний

Срок течение процесса, годы / Заболевание	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Всего:
ХТ	0	1	6	4	7	5	6	4	4	37
ЛАП	3	14	9	6	3	2	0	0	0	37

Указания на перенесенные однократно ангины имели 12 пациентов (32,4%), двукратно – 7 детей (18,9%), трехкратно – 2 детей (5,4%), четырежды ангину перенесли 5 человек (13,5%). У 2 детей (5,4%) эпизоды ангин отмечались более четырех раз в год, и 1 ребенок переносил ангины ежегодно по 2 и более раз.

Число перенесенных в течение года ОРВИ у большинства больных – 28 детей (75,7%) – составляло 6 и более раз, 8 детей (21,6%) болели ОРВИ от 4 до 6 раз в год и у 1 ребенка (2,7%) количество ОРВИ не превышало 4 случаев за год. Следует отметить, что последний ребенок, редко болеющий «простудными заболеваниями», относился к числу тех больных, у которых отмечались частые рецидивирующие ангины с частотой более 4 раз в год.

При выяснении характера, объема и количества курсов консервативной терапии ХТ, которую проводили больным в амбулаторных условиях по месту

жительства до момента настоящего обследования, оказалось, что 17 детей (45,9%) никогда не получали какого-либо лечения по поводу ХТ, 7 детям (18,9%) проведен лишь однократно курс консервативного терапии, 12 детям (27%) – двукратно, 2 детям (5,4%) – трехкратно, и 1 ребенку пятикратно.

Проводимая консервативная терапия заключалась в промывании лакун миндалин растворами антисептиков: диоксидина, хлорофиллипта, фурациллина. У некоторых больных промывания лакун миндалин сочетались с физиотерапевтическими процедурами: УФО на миндалины, УВЧ, УЗ. Количество проведенных сеансов за курс не превышало семи. Следует заметить, что число курсов, объем проводимой терапии и выбор препарата для санации лакун не зависели от длительности течения ХТ и его формы. Также, необходимо упомянуть, что столь малое число проведенных курсов консервативного лечения, было обусловлено нежеланием больных выполнять предписания врача и в указанные сроки являться на профилактические осмотр и лечение, и это, в итоге, приводило к нарастанию степени выраженности воспалительных явлений в миндалинах и частому переходу компенсированной в декомпенсированную форму ХТ.

В группах детей с ХТ и гипертрофией аденоидной миндалины, осложненных шейной лимфданопатией (II и IV группы), средняя длительность существования гипертрофии глоточной миндалины была в 2 раза больше, чем длительность течения ХТ – 4,5±1,5 и 2,4±1,4 лет, соответственно, а сроки наблюдения у этих больных шейной ЛАП в среднем равнялась 2,3±1,3 года. Причем, отличительной особенностью больных из этих групп был тот факт, что у 9 (22,7%) больных первое выявление ЛАП отмечалось на 1-2 года раньше по сравнению в появлением первых признаков ХТ, а у 10 больных (45,5%) ЛАП и начальные симптомы ХТ возникли в одни и те же сроки, и только у 7 больных (31,8%) сроки установления диагноза ХТ на 1 год опережали сроки появления увеличенных шейных ЛУ. В отличие от ХТ, разница между временем существования гипертрофии глоточной миндалины и временем верификации ЛАП была намного больше и в среднем составляла 2,2±1,1 лет (табл.4).

Безангинозная форма течения ХТ наблюдалась у 12 детей (54,5%), однократно ангины были выявлены у 6 детей (27,3%) и двукратно – у 4 детей (18,2%). Частота перенесенных аденоидитов в год у большинства больных этих групп (19 человек (86,4%)) равнялась шести и более раз, и только 3 детей (13,6%) страдали аденоидитами от четырех до шести раз в год.

Таблица 4.

Количество детей, имеющих признаки ХТ, гипертрофии глоточной миндалины и ЛАП, в зависимости от времени течения заболеваний

Срок течение процесса, годы / Заболевание	1	2	3	4	5	6	7	8	Всего:
ХТ	7	5	8	0	0	2	0	0	22
Гипертрофия глоточной миндалины	0	1	7	2	8	1	2	1	22
ЛАП	6	9	4	1	1	1	0	0	22

Как и в предыдущих группах, количество проведенных курсов консервативной терапии ХТ было минимальным: лишь 2 ребенка получили лечение по поводу ХТ, остальным 20 детям никакой терапии проведено не было. Это, вероятно, может быть связано с относительно небольшой длительностью течения ХТ. А, вот, число курсов консервативной терапии по поводу гипертрофии аденоидных вегетаций было значительно больше. Так, 8 детям проведен один курс лечения, 7 детям – два курса, и каждому из 2 детей – по 3 и 4 курса терапии. 5 детей никакого лечения, направленного на сокращения степени аденоидных вегетаций не получали.

Обычная схема консервативной терапии заключалась в приеме внутрь различных гомеопатических препаратов (лимфомиозот, тонзилгон, ИОВ-малыш) в возрастной дозировке по различным схемам в течение 1-1,5 месяцев, инситилляциях в полость носа препаратов антисептического действия (1-2% раствор протаргола, коллоидного серебра, отвары трав) в течение 2-3 недель. Местное лечение сочеталось с физиотерапевтическими процедурами - УФО на нос №5.

У всех больных отмечался положительный эффект от проводимого лечения в течение 1-2 месяцев в виде улучшения носового дыхания, но при этом степень выраженности ЛАП не изменялась.

Все дети, независимо от возраста, имели увеличение одной или нескольких групп (подчелюстных, передне-, заднешейных, заушных, затылочных) ЛУ различных размеров, колеблющихся от 1 до 3см в диаметре в течение всего периода существования ЛАП. У каждого ребенка размеры ЛУ могли изменяться в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего воспалительного процесса в области носа, ротоглотки, но никогда после купирования катаральных явлений ЛУ не уменьшались до размеров менее 0,5см или переставали полностью определяться при пальпации.

У 2 детей в анамнезе отмечался подчелюстной лимфаденит, купировавшийся на фоне антибактериальной и местной противовоспалительной терапии, за 1 год до манифестации клинических проявлений ХТ. После острого лимфаденита у этих детей сформировалась шейная ЛАП. У 2 детей на фоне уже имеющегося ХТ и ЛАП отмечалось обострение воспалительного процесса в подчелюстных ЛУ, а у 1 из них – в сочетании с лимфаденитом забрюшинных ЛУ двукратно с интервалом в 6 месяцев. При этом возникновению лимфаденита предшествовали симптомы ОРВИ. После эпизода лимфаденита продолжала сохраняться стойкая лимфаденопатия и стал отмечаться вечерний субфебрилитет, наблюдающийся на протяжении 3-6 месяцев. Этот факт, по-видимому, можно расценить либо как свежее инфицирование, скорее всего, возбудителями оппортунистических инфекций, либо как реактивацию уже имеющейся в организме какой-либо из таких инфекций. Детальное обследование на наличие возбудителей оппортунистических инфекций не проводилось. В этой связи необходимо заметить, что у 1 ребенка из 2 вышеуказанных зарегистрирован факт перенесенного инфекционного мононуклеоза за 10 лет до возникновения подчелюстного лимфаденита. Также у этих 4 детей, перенесших лимфаденит, за 3-4 года до возникновения ЛАП имелась клиника гипертрофии небных миндалин II-III степени в сочетании с разрастанием аденоидных вегетаций II степени. Последние к моменту обследования были не более I степени.

Также в анамнезе еще у 4 детей, не перенесших острого лимфаденита, отмечалось наличие гипертрофии небных миндалин II-III степени и гипертрофии аденоидных вегетации II степени за 3 года до манифестации клиники ХТ.

Важным моментом, на который следует обратить внимание, является наличие длительного субфебрилитета в анамнезе при отсутствии выраженных катаральных явлений.

У 2 детей из обследованных на фоне имеющейся клиники ХТ зарегистрированы эпизоды субфебрилитета в вечернее время в течение 6 месяцев при отсутствии обострений хронического воспалительного процесса в ротоглотке. Субфебрилитет, вероятнее всего, был связан с декомпенсаций ХТ, но интересным является тот факт, что через 1 месяц после окончания лихорадки появились увеличенные плотные безболезненные ЛУ, сохраняющиеся до момента настоящего обследования.

У 3 детей за 3 года и у 1 ребенка за 1 год до настоящего обследования также появился вечерний субфебрилитет при отсутствии явных катаральных явлений длительностью 3-4 месяца и перерывом между эпизодами лихорадки 1-2 месяца. Субфебрилитет у этих детей сохранялся и до момента проведения настоящего обследования. При этом у 1 ребенка из этих 4 детей имелись указания на наличие в крови антител IgG к Mycoplasma pneumoniae (ребенок ранее перенес пневмонию), остальные дети не были обследованы на наличие оппортунистических инфекций.

У 7 детей вечерний и у 3 детей утренний и вечерний субфебрилитеты стали отмечаться за 3-6 месяцев до момента включения их в обследования на фоне уже имеющейся клиники ХТ и шейной ЛАП при отсутствии симптомов обострения воспалительного процесса в области носо- и ротоглотки.

У всех детей, имеющих в анамнезе субфебрилитет, патологии воспалительного характера со стороны других органов и систем отмечено не было.

Здесь следует, опять, упомянуть о возможной роли в возникновении длительного субфебрилитета возбудителей оппортунистических инфекций, вызывающих клинику ЛАП и реактивных изменений в лимфоглоточном

кольце, усугубляя тем самым течение имеющегося хронического воспалительного процесса в лимфоидной ткани глотки, а также об отсутствии настороженности врачей педиатров и оториноларингологов в этом отношении.

Инфекционистом были консультированы 3 детей, у которых диагностировано течение хронической оппортунистической инфекции (ВЭБИ, ЦМВИ). Онкогематологом в районных детских городских поликлиниках были осмотрены лишь 3 из включенных в обследование 59 детей. Данных за наличие опухолевой природы ЛАП не обнаружено.

На момент первичного осмотра все больные (59 детей) предъявляли жалобы на чувство сухости и першения в горле, наличие неприятных, часто болезненных ощущений при глотании, наличие увеличенных, безболезненных, плотных ЛУ на шее. 10 детей обращали внимание на имеющиеся «плотные выбухания» в области верхней трети шеи, видимые глазом. Также частыми жалобами практически всех пациентов были частые и затяжные ОРВИ, слабость, быстрая утомляемость, периодические головные боли. 20 детей отмечали выделение неприятного запаха изо рта, особенно в утреннее время. 14 детей жаловались на частые рецидивирующие ангины. Те дети (22 ребенка), у которых ХТ сочетался с гипертрофией глоточной миндалины, кроме вышеперечисленных жалоб имели указания на беспокоящее их постоянное затруднение носового дыхания. У 15 детей основной жалобой был ежедневный субфебрилитет в вечернее или реже в утреннее и вечернее время, начавшийся за 3-6 месяцев до момента настоящего обследования.

При первичном клиническом осмотре для оценки степени выраженности признаков патологического процесса в миндалинах и состояния регионарных ЛУ были разработаны следующие критерии, каждый из которых оценивался по 4-х бальной системе в динамике по сумме следующих симптомов:

- Цвет слизистой оболочки миндалин: 0 – бледный, 1 – бледно-розовый, 2 – розовый, 3 – ярко-розовый

- Степень воспалительного отека и воспалительной инфильтрации ткани миндалин: 0 – отсутствует, 1 – слабо выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены
- Форма и характер поверхности миндалин: 0 – форма миндалин круглая, поверхность гладкая, ровная, 1 – минимальное количество рубцовых спаек, незначительная деформация ткани миндалин, 2 – умеренное количество рубцовых спаек, умеренно выраженная бугристость, 3 - миндалина резко деформирована за счет рубцовых спаек, выражена дольчатость, поверхность бугристая
- Степень расширения лакун миндалин: 0 – не расширены, 1 – незначительны расширены часть лакун, 2 – умеренное расширение большинства лакун, 3 – резкое расширение большинства лакун
- Наличие содержимого в лакунах: 0 – отсутствует, 1 - единичные пробки, 2 – большинство лакун заполнены пробками, 3 – казеозные массы во всех лакунах
- Выраженность признаков Гизе, Зака, Преображенского: 0 – передние и задние дужки бледные, не утолщены, не спаяны с миндалинами, 1 – дужки бледно-розовые, незначительно утолщены, единичные рубцовые спайки с тканью миндалин, 2 – дужки розовые, умеренно инфильтрированы, частично спаяны с миндалинами, 3 - дужки ярко гиперемированы, значительно утолщены, на всем протяжении спаяны с миндалинами
- Размер и количество регионарных лимфатических узлов: 0 – лимфатические узлы одной группы размером до 1 см в диаметре, 1 – лимфатические узлы одной группы размером от 1 до 2 см в диаметре, 2 – лимфатические узлы более одной группы размером от 1 до 2 см в диаметре, 3 – лимфатические узлы более 1 группы размером более 2 см в диаметре
- Консистенция лимфатических узлов: 0 – мягкоэластичные не спаянные между собой, 1 – средней плотности, не спаянные между собой, 2 – плотноэластичные не спаянные между собой, 3 – плотноэластичные спаянные между собой

Также по бальной шкале были оценены выраженность субъективных ощущений больных в горле и степень затруднения носового дыхания:

- Болевой синдром, включающий болезненность при глотании, ощущение сухости и першения в горле, неприятный запах изо рта: 0 – отсутствие симптомов, 1- симптомы слабо выражены, 2 – симптомы умеренно выражены, 3 - симптомы выражены значительно
- Носовое дыхание: 0 – не затруднено, 1 – незначительно затруднено, 2 – умеренно затруднено, 3 – резко затруднено

Степень выраженности признаков патологического процесса у обследуемых больных, оцененная в баллах, представлена в следующих таблицах №5 и №6:

Общая сумма баллов по всем признакам составила: в I и III группах – 18,14±3,99 и 19,81±4,40, соответственно, во II и IV группах – 18,58±3,99 и 16,70±2,15, соответственно. Таким образом, распределение больных по группам до начала лечения, имеющих ту или иную степень выраженности признака, было примерно равным.

Таблица №5.

Количество больных в I и IIIгруппах, имеющих ту или иную степень выраженности признака

Патологические признаки / Баллы оценки	I группа (количество больных)				III группа (количество больных)				Всего:
	3	2	1	0	3	2	1	0	
Болевой синдром	10	10	1	0	8	8	0	0	37
Цвет слизистой миндалин	13	6	2	0	9	6	1	0	37
Характер ткани миндалин	7	13	1	0	9	6	1	0	37
Форма миндалин	3	5	13	0	4	7	5	0	37
Размер лакун	6	13	2	0	10	4	2	0	37
Содержимое лакун	4	3	8	6	2	2	6	6	37
Признаки Гизе, Зака, Преображенского	7	12	2	0	11	5	0	0	37
Размер лимфоузлов	1	16	4	0	4	6	6	0	37
Плотность лимфоузлов	1	16	4	0	6	7	3	0	37

Следует сказать, что максимальную степень проявления признака имели больные вне зависимости от формы тонзиллита. Особенно сказанное касается размеров и консистенции шейных ЛУ.

Таблица №6.

Количество больных в II и IVгруппах, имеющих ту или иную степень выраженности признака

Патологические признаки / Баллы оценки	II группа (количество больных)				IV группа (количество больных)				Всего:
	3	2	1	0	3	2	1	0	
Болевой синдром	1	10	1	0	0	8	2	0	22
Цвет слизистой миндалин	1	9	2	0	0	9	1	0	22
Характер ткани миндалин	4	6	12	0	0	10	0	0	22
Форма миндалин	1	5	5	1	0	2	8	0	22
Размер лакун	1	5	6	0	0	8	2	0	22
Содержимое лакун	0	2	4	6	0	1	3	6	22
Признаки Гизе, Зака, Преображенского	2	6	4	0	0	10	0	0	22
Размер лимфоузлов	4	8	0	0	0	6	4	0	22
Плотность лимфоузлов	5	6	1	0	0	7	3	0	22
Носовое дыхание	4	7	1	0	3	6	1	0	22

У родителей обследуемых детей получено информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Критерии включения больных в исследование:

- с клиническим диагнозом хронический тонзиллит, осложненный шейной лимфаденопатией
- с клиническим диагнозом гипертрофия аденоидных вегетаций, хронический тонзиллит, осложненные шейной лимфаденопатией
- с положительными результатами определения ДНК вирусов цитомегалии, ВЭБ, простого герпеса 1,2,6 типов
- с длительно существующей (больше 1 года) шейной лимфаденопатией

Критерии исключения больных из исследования:

- повышенная чувствительность к белкам свиного происхождения по данным анамнеза
- почечная и печеночная недостаточность
- пациентов с декомпенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы

- системные заболевания соединительной ткани, сопровождающиеся генерализованной лимфаденопатией
- болезни крови
- прием антибактериальных, противовирусных, местных антисептических, иммуностимулирующих препаратов, менее чем за 3 месяца до начала испытаний

Критерии оценки переносимости (реактогенности и безопасности) препарата Суперлимф.

Системная реакция на введение препарата (объективно регистрируемые изменения после применения препарата: повышение температуры тела через 1, 3, 6, 9, 24 ч., появление гиперемии, бледности кожи, появление сыпи на коже и слизистых через 0,5 – 24 ч.), нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, изменения артериального давления), расстройства со стороны нервной системы (возбуждение, заторможенность, нарушение сна).

Местная реакция на введение препарата оценивалась по появлению или усилению боли, жжения в момент применения и через 0,5 – 24 ч., увеличению, появлению болезненности и гиперемии кожи в области шейных лимфатических узлов через 1 –3 дня после начала применения препарата.

2.2. Методы обследования

У всех пациентов до начала и после проведенного лечения, а также в период наблюдения (3-6 месяцев) проводились следующие методы исследования:

2.2.1. Клинические методы обследования

- Выяснение анамнеза жизни на предмет сопутствующей патологии со стороны других внутренних органов и систем с целью определения возможно имеющегося вторичного иммунодефицита в организме, а также для уточнения наличия каких-либо органических изменений и заболеваний в стадии декомпенсации со стороны сердца, почек и других органов
- Выяснение анамнеза заболевания с определением длительности существования хронического процесса в ЛУ и лимфоидных образованиях глотки, час-

тоты обострений, характера проводимого лечения, а также для уточнения перенесенных ранее заболевания, вызванных оппортунистическими инфекциями

- Клинический осмотр ЛОР-органов с пальпацией ЛУ шейной группы, затылочных и заушных ЛУ

2.2.2. Лабораторные методы обследования

- Клинический анализ крови с определением формулы лейкоцитов для оценки возможных сдвигов количества форменных элементов крови у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями и носительством оппортунистических инфекций, а также для оценки лечебной эффективности препаратов иммуномодуляторов

- Биохимический анализ крови с определением белковых фракций, печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ), показателей азотного обмена, свидетельствующих о функциональной активности почечной ткани, фермента ЛДГ, косвенно указывающего на наличие злокачественных новообразований, а также титров АСЛ-О, СРБ, РФ. Повышение данных показателей характеризует возможную вовлеченность печени в течение инфекционного процесса при оппортунистических инфекциях, почек при ХТ, поскольку последний является аутоиммунным заболеванием, а также напряженность системного противоинфекционного иммунитета.

- Бактериологическое исследование мазков с миндалин на микрофлору, показывающие состав и соотношение высеваемой патогенной микрофлоры как до начала лечения, так и после проведенного лечения, что позволяет сравнить лечебную эффективность используемых препаратов

- Вирусологическое и бактериологическое исследование клеток эпителия небных миндалин, полученных путем браш-биопсии, и сыворотки крови методом полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа с применением диагностических сывороток к вирусам герпеса 1,2,6 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Chlamidia pneumoniae, Chlamidia trachomatis. Данные исследования проводились на базе НИИ Эпидемиологии и НИИ им. Габричевского.

• Определение цитокинов (ФНО-α, ИЛ-10, ТФР-ß) в сыворотке крови и отпечатках со слизистой миндалин методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специального набора фирмы Biosours. Сыворотку крови готовили путем забора 5 мл венозной крови с дальнейшем ее центрифугированием с частотой оборотов 1000 в минуту. После этого полученный центрифугат набирали с помощью капилляра в отдельную пробирку – эпендорф и затем замораживали при температуре минус 50 градусов по Цельсию. Для взятия отпечатков с поверхности миндалин использовали фильтровальную бумагу размером 1 $см^2$, которую прикладывали на предварительно очищенную физиологическим раствором поверхность миндалины. Время аппликации фильтровальной бумаги составляло в среднем 10 секунд. После этого пропитанную фильтровальную бумагу полностью с помощью стерильных инструментов погружали в эпендорф с 0,1мл 0,9% раствора натрия хлорида. Время экспозиции равнялось 1 часу. Затем фильтровальную бумагу удаляли из эпендорфа стерильным пинцетом и эпендорф с полученным раствором цитокинов замораживали при температуре минус 50°С. Непосредственно перед проведением теста на содержание данных цитокинов пробирки размораживали. Методика теста заключалась в следующем. Микропланшет покрывался моноклональными антителами к человеческому ИЛ-10, ФНОα, ТФРß. В ходе реакции в лунки планшета добавлялись стандарты, контроли и неизвестные образцы и биотинилированные моноклональные антитела против этих цитокинов. Во время первой инкубации внтиген цитокина связывался с иммобилизированными в лунках антителами одним сайтом связывания и с биотинилированными антителами в растворе вторым сайтом связывания. После удаления избытка вторых антител добавлялась стрептавидин-пероксидаза, которая связывалась с биотинилированными антителами с формированием сэндвич-комплекса из 4-х реагентов. После второй инкубации и промывки удаляли несвязавшийся фермент, после чего добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации цитокина, присутствующего в образце.

Постановка данного исследования проводилась на кафедре иммунологии ГОУ ВПО РГМУ совместно со ст. преподавателем к.м.н. Е.Н. Долгиной.

2.2.3. Инструментальные методы обследования

- Ультразвуковое исследование шейных (подчелюстных, передне- и заднешейных) лимфатических узлов выполнялось на аппарате Toshiba Nemio с помощью линейного датчика мощностью 7 Мгц для уточнения природы лимфаденопатии. При анализе данных УЗИ ЛУ учитывались такие критерии, как форма ЛУ, размеры ЛУ, характер эхо-сигнала паренхимы узла и сохранность ее структуры, а также четкость наружных контуров ЛУ.

- Трансназальная эндоскопия носоглотки для оценки размеров аденоидной ткани, ее расположения относительно стенок носоглотки, хоан, устьев слуховых труб в покое и при глотании, а также размеров и состояния трубных миндалин, устья слуховых труб, наличия риноносоглоточных рефлюксов. Осмотр детей производился в положении сидя. После анемизации слизистой оболочки полости носа 0,1% раствором адреналина или 0,05% раствором нафтизина на марлевых турундах в течение 10 минут производилась аппликационная анестезия 10% раствором лидокаина путем его распыления или нанесения на марлевые турунды. Эндоскопическое исследование осуществлялось с помощью жестких эндоскопов фирмы Karl Storz, Германия с диаметром оптической трубки 2,7мм и 4мм в зависимости от ширины носовых ходов и возраста ребенка. Угол зрения эндоскопа составлял 0 или 30 градусов в зависимости от индивидуальных особенностей проведения манипуляции. Эндоскопическая картина оценивалась путем вывода изображения на экран цветного монитора с диагональю 36см (Karl Storz, Германия) с помощью эндовидеокамеры TELECAM SL (Karl Storz, Германия). Видеозапись исследования проводилась при помощи видеомагнитофона Panasonic NV-FJ 600 (Япония) на видеокассеты TDK HS (Италия).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном IBM PC совместимом компьютере с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows 4-5 и электронных таблиц Microsoft Office Excel

версия 2003 с применением метода непараметрической статистики. Для сравнения оценки средней величины и оценки степени достоверности результатов использовался критерии Уилкоксона. Достоверностью считалась разница средних величин при $p<0,05$ (95% уровень значимости) и при $p<0,01$ (99% уровень значимости). Статистические данные приведены как среднее значение ± среднеквадратичное отклонение.

2.3. Методика лечения.

Дети, включенные в исследование, не получали антибактериальной, противовирусной, местной антисептической терапии в течение 3 месяцев, предшествующих исследованию.

Пациенты I и II групп (33 человека) получали «Суперлимф лиофилизированный порошок для приготовления раствора для местного применения», пациенты III и IV групп (26 человек) получали консервативную терапию по традиционной методике. Подбор больных проводился методом случайной выборки. Единица выборки 1 человек.

2.3.1.Схема применения препарата Суперлимф

Впервые разработана схема локальной цитокинотерапии в лечении детей, больных шейной лимафаденопатией, осложняющей течение ХТ и гипертрофии аденоидных вегетаций.

2.3.1.1. Лечение хронического тонзиллита, осложненного шейной лимфаденопатией, - I группа - проводилось по следующей схеме:

Ежедневно однократно осуществлялось промывание лакун миндалин 0,9% раствором натрия хлорида с целью очистки лакун от патологического содержимого, затем лакуны промывались свежеприготовленным раствором препарата Суперлимф. После процедуры промываний лакун миндалин сразу же проводился электрофорез на область подчелюстных ЛУ с Суперлимфом также 1 раз в день. Дозу препарата рассчитывали в зависимости от массы тела ребенка – 1,5 мкг/кг.

Для приготовления раствора Суперлимфа содержимое флакона растворяли в 4 мл физиологического раствора, затем набирали рассчитанное на массу тела необходимое количество растворенного препарата и добавляли к 40 мл физиологического раствора. Дозировка препарата составляла 25-50 мкг. Для проведения электрофореза на область подчелюстных лимфатических узлов содержимое ампулы растворяли в 2 мл дистиллированной воды и набирали полученный раствор из расчета 1,5 мкг/кг.

Введение раствора Суперлимфа осуществляли с помощью аппарата «Поток-1» раздвоенным электродом на место проекции подчелюстных ЛУ с положительного полюса, при плотности силы тока 0,05 мА/см^2 и максимальной силе тока 1,0 мА в течение 10-15 минут. Отрицательный электрод устанавливали на нижнюю часть шейного отдела позвоночника. Дозировка препарата составила 25-50 мкг.

Курс лечения, включающий последовательное выполнение промываний лакун миндалин физиологическим раствором, раствором Суперлимфа и электрофорез на область подчелюстных ЛУ, составлял 10 ежедневных процедур. Максимальные курсовые дозы для промываний лакун миндалин и электрофореза составили по 250-500 мкг в зависимости от массы ребенка.

2.3.1.2. При сочетании ХТ и гипертрофии аденоидных вегетаций вышеописанная схема сочеталась с инстилляциями в полость носа раствора Суперлимфа - II группа.

После проведения промываний лакун миндалин последовательно физиологическим раствором и раствором Суперлимфа производилось закапывание 0,9% раствора натрия хлорида по 10 капель в каждую ноздрю, через 5 минут после чего осуществлялись инстилляции свежеприготовленного раствора Суперлимфа по 2 капли в каждую ноздрю. Затем выполнялся электрофорез на область подчелюстных ЛУ с раствором Суперлимфа.

Раствор препарата Суперлимфа для промываний лакун миндалин и электрофореза на область подчелюстных лимфатических узлов готовили по

вышеописанной схеме. Раствор препарата Суперлимф для инстилляций в полость носа готовили путем добавления 4 мл физиологического раствора в одну ампулу с препаратом Суперлимф.

Процедуры последовательных инстилляций в полость носа физиологического раствора и раствора Суперлимфа проводились 3 раза в день (первый раз - после промываний лакун миндалин, остальные два – только инстилляции без промываний лакун миндалин и физиотерапевтического лечения). Доза препарата составила 5 мкг/раз или 15 мкг/сутки. Курс инстилляций в полость носа составил 7 дней. Максимальная курсовая доза препарата – 100 мкг. Курс промываний лакун миндалин и электрофореза на область подчелюстных лимфатических узлов составил, как и в предыдущем случае, 10 дней.

2.3.2. Традиционная схема терапии

2.3.2.1. Традиционная методика лечения ХТ больных III группы

После промывания лакун миндалин раствором мирамистина 40мл всем детям производились процедуры УЗ терапии на область проекции подчелюстных ЛУ. Процедура выполнялась с помощью стационарного ультразвукового терапевтического аппарата Sonopuls 490 при глубине воздействия 3 МГц в течение 4-7 минут на каждую сторону и мощностью 0,2 Вт/см^2. Процедуры выполнялись 1 раз в день. Курс лечения составил 10 процедур.

2.3.2.2. При сочетании ХТ и гипертрофии аденоидных вегетаций, осложненных шейной лимфаденопатией, - больные IV группы - вышеописанная схема сочеталась с инстилляциями в полость носа 0,9% раствора натрия хлорида по 10 капель в каждую ноздрю и раствора мирамистина по 5 капель в каждую ноздрю. Процедуры проводили 3 раза в день в течение 10 дней.

Дополнительные виды лечения.

Во время исследования пациенты не применяли другие иммуностимулирующие препараты, системные и местные антибиотики, противовирусные препараты, кортикостероиды системного и местного действия.

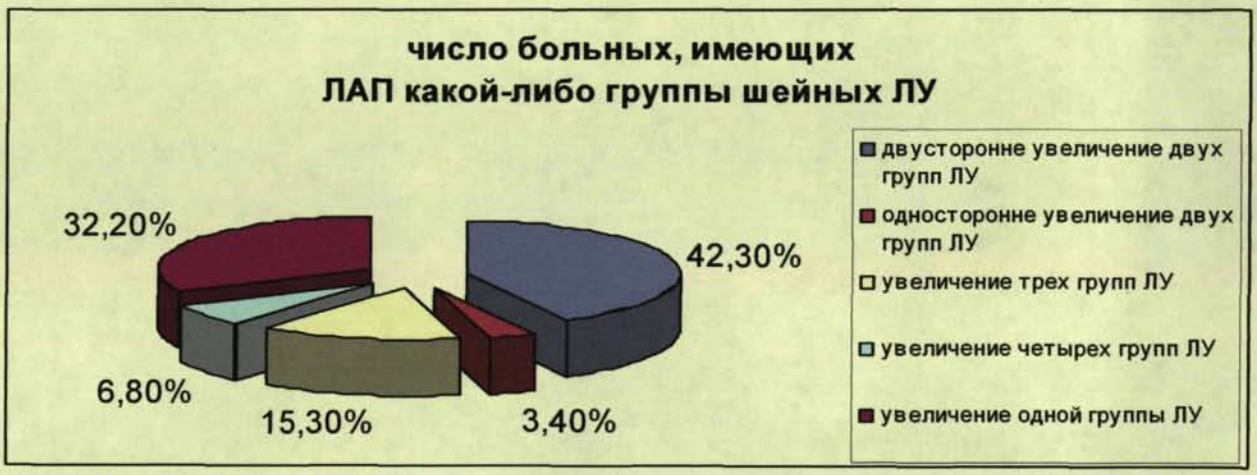
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ взаимосвязи между характерными клинико-лабораторными признаками шейной лимфаденопатии у детей с хроническим тонзиллитом и гипертрофией аденоидных вегетаций и выявлением маркеров оппортунистических инфекций

3.1.1. Характерные клинические признаки

Большинство больных (25 детей – 42,3%) (диагр.2) имели сочетание увеличенных ЛУ двух групп с обеих сторон – подчелюстные и заднешейные, причем размеры подчелюстных ЛУ у всех больных были больше, чем размеры заднешейных ЛУ. Размеры подчелюстных ЛУ колебались от 1 до 3см в диаметре, размеры заднешейных ЛУ – от 0,5 до 1,2см в диаметре (табл.7).

Диаграмма 2



У 2 детей (3,4%) наблюдалось одностороннее увеличение двух групп ЛУ. 1 ребенок имел увеличение подчелюстного слева и переднешейного слева ЛУ около 1см в диаметре и 1 ребенок – переднешейного слева диаметром 1см и заднешейных с двух сторон по 0,6см в диаметре.

9 детей (15,3%) имели три группы увеличенных ЛУ. У 6 детей из них отмечалось увеличение подчелюстных, передне- и заднешейных ЛУ, у 3 детей – подчелюстных, заднешейных и затылочных ЛУ. Размеры затылочных ЛУ не превышали 0,8см в диаметре. Размеры остальных (подчелюстных и шейных) ЛУ не отличались от вышеописанных.

Таблица 7.

Число больных, имеющих увеличение нескольких групп ЛУ

Количество групп ЛУ	Виды групп и размеры в см в диаметре гиперплазированных ЛУ				Число детей
2	Подчелюстные 1,0-3,0		Заднешейные 0,5-1,2		25
	Подчелюстные 1,0		Переднешейные 1,0		1
	Переднешейные 1,0		Заднешейные 0,6		1
3	Подчелюстные 1,0-3,0	Переднешейные 1,0	Заднешейные 0,5-1,2		6
	Подчелюстные 1,0-3,0	Заднешейные 0,5-1,2	Затылочные 0,8		3
4	Подчелюстные 2,5-3,0	Заднешейные 1,0-1,5	Заушные 0,5-0,8	Затылочные 0,5-0,8	2
	Подчелюстные 1,2-2,5	Заднешейные 0,7-1,0	Переднешейные 0,5-0,8	Заушные или затылочные 0,5	2
Всего:					40

У 4 детей (6,8%) наблюдалась ЛАП сразу в четырех группах ЛУ. У 2 больных пальпировались подчелюстные ЛУ размером от 2,5 до 3 см в диаметре с двух сторон, заднешейные – от 1 до 1,5см в диаметре с двух сторон, и правосторонние заушные и затылочные - от 0,5 до 0,8см в диаметре, причем эти дети имели выраженную ассиметрию зева за счет резкого увеличения правой миндалины. У других 2 детей, кроме подчелюстных и заднешейных ЛУ с двух сторон от 1,2 до 2,5см в диаметре и от 0,7 до 1см в диаметре, соответственно, отмечалось увеличение переднешейных ЛУ от 0,5 до 0,8см в диаметре с одной стороны и заушного ЛУ с одной стороны 0,4см в диаметре (1 ребенок) или затылочных ЛУ с двух сторон по 0,5см в диаметре (1 ребенок).

Причем, у 3 детей, имевших гиперплазию трех (2 ребенка) и четырех (1 ребенок) групп ЛУ, наблюдалась полиадения в каждой из групп. Количество

подчелюстных ЛУ не превышало двух с каждой стороны, а число передне- и заднешейных ЛУ варьировало от трех до одиннадцати, расположенных цепочкой.

У остальных 19 детей (32,2%) наблюдалась ЛАП только подчелюстной группы ЛУ, причем всегда с двух сторон, размерами от 1 до 3см в диаметре.

Все пальпируемые гиперплазированные ЛУ были плотной, но эластической консистенции, безболезненные на ощупь и не спаянные с кожей и между собой, кожа над ними была не изменена.

Наибольший размер и максимальную плотность шейных ЛУ имели дети, у которых отмечалась выраженная деформация формы миндалин в виде ее дольчатости и неравномерной гипертрофии ее полюсов. Поверхность таких миндалин было бугристой, похожей на «булыжную мостовую». Ткань миндалин по внешнему виду была дряблой, местами визуализировались отдельные гипертрофированные фолликулы. Некоторые участки миндалин имели вид, напоминающий стекловидный отек. Размер таких миндалин, как правило, оценивался как II или чаще III степень гипертрофии. У многих больных наблюдалась ассиметрия зева за счет неодинаковой величины миндалин. При этом характерной особенностью было то, что больший по величине ЛУ пальпировался со стороны большей по размеру миндалины. Т.е. чем больше размер и плотность ЛУ, тем менее функциональна состоятельна как защитный иммунологический барьер миндалина. Следует отметить, что подобная фарингоскопическая картина миндалин наблюдалась у детей, у которых определялись маркеры оппортунистических инфекций в сыворотке крови и/или в клетках миндалин.

Аналогичная картина наблюдалась и у детей с гипертрофией глоточной миндалины. Максимальная степень ЛАП лишь у 2 больных сочеталась с выраженным затруднением носового дыхания, вследствие разрастания аденоидных вегетаций до III степени, при отсутствии объективных причин в полости носа, вызывающих нарушение носового дыхания.

3.1.2. Анализ результатов лабораторных методов исследования

3.1.2.1. Оценка данных клинического анализа крови

При рассмотрении данных клинического анализа крови, взятого у детей до начала лечения можно отметить, что изменения показателей наблюдаются только в белом ростке кроветворения.

Так, показатели красной крови – содержание гемоглобина и уровень эритроцитов – не отличались от нормальных возрастных значений (Тур А.Ф., Шабалов Н.Р., 1970) у подавляющего большинства больных (94,9%). Разброс цифр показателей гемоглобина составил в группе детей 5-7 лет 114-143 г/л, в группе детей 8-12 лет – 125-154 г/л, в группе детей 13-16 лет – 133-164 г/л. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе числа эритроцитов. В возрастной группе 5-7 лет количество эритроцитов колебалось от 4,28 до $5,34 \cdot 10^{12}$/л, в группе детей 8-12 лет – от 4,28 до $5,64 \cdot 10^{12}$/л, у детей 13-16 лет – от 4,03 до $5,97 \cdot 10^{12}$/л. Лишь у 3 детей в клиническом анализе крови отмечалось небольшое снижение гемоглобина до 108-111 г/л и эритроцитов до $3,72 \cdot 10^{12}$/л (табл.8).

Уровень числа тромбоцитов во всех возрастных группах также находился в пределах нормальных возрастных границ.

Таблица 8.

Среднее содержание элементов в возрастных группах

Основные показатели	Возрастные группы		
	5-7 лет	8-12 лет	13-16 лет
Нв, г/л	127,08±7,53	133,4±10,06	141,12±13,72
Эритроциты, 10^{12}/л	4,61±0,36	4,68±0,39	4,68±0,39
Лейкоциты, 10^{9}/л	8,58±2,21	6,66±1,38	6,78±1,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	46,08±7,83	47,81±10,13	50,06±9,45
Лимфоциты, %	41,83±6,89	40,45±8,93	38,65±9,48
Тромбоциты, 10^{3}/мм^{3}	321±62,65	325,55±41,93	326,04±99,20
СОЭ, мм/ч	5,5±3,75	7,0±4,41	7,44±4,75

При оценке показателей белого ростка кроветворения можно было отметить следующие изменения. Во всех возрастных группах имелась тенден-

ция к лимфоцитозу при сохранении нормальных цифр количества лейкоцитов, отсутствию палочкоядерного сдвига и изменений СОЭ.

Так, в возрастной группе 5-7 лет абсолютные цифры лимфоцитов составляли 33-53%, в среднем 41,83±6,89%, в двух других возрастных группах количество лимфоцитов в формуле крови равнялось 12-55%, в среднем 40,45±8,93%, и 18-61%, в среднем 38,65±9,48%, соответственно. При этом, число детей, имеющих уровень лимфоцитов в пределах нормальных границ было намного меньше, чем тех детей, у которых количество лимфоцитов превышало верхнюю возрастную границу. У 30 детей (50,8%) лимфоцитоз составлял от 38 до 49%, у 8 детей (13,6%) уровень лимфоцитов находился в пределах 50-61%. 9 детей (15%) имели цифры лимфоцитов от 34 до 37%, т.е. приближающиеся к верхней границе нормы.

Соответственно, у этих детей наблюдалась относительная нейтропения. Так, у детей в возрасте 5-7 лет число сегментоядерных нейтрофилов колебалось в пределах 37-59%. В возрастной группе 8-12 лет число сегментоядерных нейтрофилов составляло 37-82%. У детей старшего школьного возраста количество сегментоядерных нейтрофилов находилось на уровне 29-64%.

Число палочкоядерных нейтрофилов не выходило за пределы возрастной нормы, составляя 1-2% от общего уровня лейкоцитов. У 6 детей цифры данного показателя находились на уровне 4-6%, а у 30 детей палочкоядерные нейтрофилы не определялись.

Абсолютное число моноцитов находилось в пределах нормы, но отмечалась тенденция к определению числа этих клеток на уровне, близком к верхней границе нормы. У 5 детей (8,47%) – 12-13%, у 27 детей (45,76%) наблюдалось содержание числа моноцитов от 8 до 11%, , у 19 детей (32,20%) – 4-7%, у остальных 8 детей - меньше 4%.

Эозинофилия от 6 до 9% отмечалась у 9 детей (15,25%). У остальных детей содержание эозинофилов не выходило за нормальные пределы.

Базофилы определялись у 10 больных (16,9%) в количестве 1%. Остальные дети не имели данного показателя.

Изменение реакции СОЭ не отмечалось.

3.1.2.2. Оценка результатов биохимического анализа крови

В биохимическом анализе крови исследовали содержание веществ, свидетельствующих о функциональном состоянии печени и экскреторной функции почек, а также показатели, характеризующие напряженность противоинфекционного иммунитета.

Практически у всех больных не отмечалось каких-либо изменений в содержании общего белка, альбуминов, АЛТ, АСТ в сыворотке крови. Среднее количество общего белка составляло 70,93±13,06г/л, альбуминов - 50,55±8,26г/л, АЛТ – 22,9±3,82IU/L, АСТ – 23,8±6,24IU/L. Только у 1 ребенка наблюдалась гипопротеинемия до 18,5г/л при сохранении всех остальных биохимических параметров в пределах нормы, поскольку сопутствующей патологией у этого ребенка была целиакия. У 1 ребенка отмечалось, наоборот, некоторое повышение уровня альбуминов до 71г/л.

Изменения концентрации щелочной фосфатазы в сторону увеличения в сыворотке крови отмечалось у 9 детей. Повышение уровня этого фермента было небольшим, максимально до 403IU/L, что, вероятнее всего, связано с наличием сопутствующего хронического гастродуоденита, реактивного панкреатита с явлениями холестаза у этих детей. В среднем, уровень щелочной фосфатазы равнялся 241,3±105,5IU/L.

Повышенное содержание креатинина и мочевины отмечено только у 1 больного: до 267нмоль/л - креатинина и до 15,1 ммоль/л – мочевины, поскольку этот ребенок стардал хроническим пиелонефритом с хронической почечной недостаточностью в стадии компенсации. У остальных детей отклонений данных показателей от нормы не отмечено. Среднее содержание креатинина в сыворотке крови составило 69,8±38,98нмоль/л, мочевины – 4,59±2,25ммоль/л.

Количество глюкозы в сыворотке крови также находилось в нормальных пределах у всех обследуемых детей. Средняя концентрация глюкозы составляла 4,63±0,63ммоль/л.

12 детей имели повышенный уровень лактатдегидрогеназы, но не более чем в 1,5-2 раза – от 254 до 411U/L, а среднее содержание этого фермента составляло 228,16±66,8U/L.

У 11 детей отмечалось повышение титров антистрептолизина-О от 250 до 655 IU/L, т.е. в 2-3 раза больше нормы. 6 детей имели титры антистрептококковых антител менее 200 IU/L. У остальных детей данный показатель не определялся.

С-реактивный протеин был найден у 6 детей в концентрации менее 0,1мг/дл. У 3 детей уровень этого показателя составил 0,1, 0,4 и 0,5мг/дл. Причем, последняя достаточно высокая концентрация СРБ определялась у ребенка с хронической почечной недостаточностью. Остальные обследуемые дети не имели данный показатели в биохимическом анализе крови.

3.1.2.3. Оценка результатов состава микрофлоры миндалин больных, взятых до лечения, свидетельствуют о преобладании ассоциаций микроорганизмов у 28 детей (47,5%): Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp., Streptococcus epidermidis, Streptococcus viridans, Streptococcus α-, ß-haemolyticus, Neisseria spp, Neisseria perflava, Candida albicans, но, в первую очередь, золотистого стафилококка и α-гемолитического стрептококка, в различных комбинациях двух или трех микроорганизмов одновременно. Остальные дети имели монокультуральную стафилококковую, стрептококковую, нейссериальную флору (25 детей – 42,4%). У 6 детей (10,2%) никакой флоры обнаружено не было (диагр.3).

При обследовании бактериальной обсемененности миндалин до лечения у детей I и II групп, также как и в общей группе обследованных детей, выявлено, что подавляющее число детей (20-60,6%), имели ассоциации микроорганизмов (табл.9).

Варианты сочетаний высеянных микроорганизмов были различны.

Диаграмма 3

Таблица 9.

Состав микрофлоры в мазках со слизистой ротоглотки у больных

Виды микро-организ-мов / Группы больных	Staphylococcus			Streptococcus			Neisseria			Ассоциации			Не най-дено	Всего:
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++		
I, II группы	1	5	1	1	0	1	0	2	0	2	5	12	3	33
III, IV группы	2	4	4	1	1	1	1	1	0	4	2	2	3	26
Всего:	3	9	5	2	1	2	1	3	0	6	7	14	6	59

Комбинации двух видов микробов определялись у 12 детей (36,4%). С наибольшей частотой обнаруживался Staphylococcus aureus в сочетании с Candida albicans (5 детей). Остальные пациенты имели ассоциации Staphylococcus aureus с Streptococcus α-haemolyticus (1 ребенок), с Streptococcus viridans (1 ребенок) или с Streptococcus epidermidis (1 ребенок). Одновременная высеваемость Streptococcus ß-haemolyticus и Candida albicans

обнаружена у 1 ребенка. Ассоциации Streptococcus α-haemolyticus и Neisseria spp определялась у 1 ребенка и сочетание Neisseria spp с Pseudomonas aeruginosa, также, высеяна у 1 ребенка.

Ассоциации трех микроорганизмов были обнаружены в мазках у 8 детей (24,2%). 3 из них имели сочетание Staphylococcus aureus с Streptococcus α-haemolyticus и Neisseria spp, 3 ребенка - Staphylococcus aureus, Candida albicans и Streptococcus viridans, и каждый из 2 детей - Staphylococcus spp, Streptococcus α-haemolyticus и Neisseria spp, и Staphylococcus aureus, Candida albicans и Corinobacterium.

Из числа детей, имеющих ассоциации бактерий, у 12 человек (60%) в мазках определялась обильная степень обсемененности различными микроорганизмами. Умеренная степень обсемененности ассоциаций бактерий наблюдалась у 6 детей (30%) и малая степень обсемененности – у 2 детей (10%).

Число детей, имеющих монокультуры золотистого стафилококка, гемолитического стрептококка и нейссерий составило 7 (21,2%), 2 (6,1%) и 1 (3,0%) соответственно.

Степень обсемененности у этих детей была различна. Так, 5 детей имели среднюю степень обсемененности Staphylococcus aureus, 1 ребенок – высокую, и 1 ребенок – малую. Обильная степень обсемененности Streptococcus α-haemolyticus отмечалась у 1 ребенка и малая – также у 1 ребенка. Neisseria perflava была высеяна в умеренном количестве.

Патогенно значимой микрофлоры не обнаружено у 3 детей.

В III и IV группах детей при анализе результатов мазков с миндалин на флору выявлено, что число детей, имеющих монокультуральную флору золотистого стафилококка и ассоциации микроорганизмов, было примерно равным – 10 (38,5%) и 8 (30,8%) соответственно, с различной степенью обсемененности (табл.9).

Варианты сочетаний микроорганизмов в ассоциациях, также как и в I и II группах, были различны. 4 детей имели сочетания Staphylococcus aureus и

Candida albicans, 2 ребенка – сочетание Staphylococcus aureus и Streptococcus α-haemolyticus или Streptococcus viridans, и у 2 детей обнаружены ассоциации трех микроорганизмов - Staphylococcus aureus с Streptococcus α-haemolyticus, Neisseria spp и Staphylococcus aureus, Neisseria perflava, Candida spp.

Изолированно культуры Staphylococcus aureus определялись в высокой концентрации у 4 детей, в средней – у 4 детей, и в малой – у 2 детей.

Streptococcus α-haemolyticus высевался в большом количестве у 1 ребенка, в умеренном количестве – у 1 ребенка, и малую степень обсемененности этим микробом имел, также, 1 ребенок.

2 детей имели среднюю и малую степень обсемененности Neisseria spp.

Какой-либо флоры не высеяно у 3 детей из III и IV групп.

3.1.2.4. Оценка серологических исследований на наличие маркеров оппортунистических инфекций и определение зависимости характерной клинической картины от типа инфекции

Как известно, длительное увеличение шейных лимфатических узлов, сочетающееся с явлениями хронического воспаления в области лимфоглоточного кольца, часто связано с носительством возбудителей оппортунистических инфекций. Так, при исследовании сыворотки крови наличие таких инфекций было обнаружено у 23 (38,9%) детей.

10 детей (43,5%) имели признаки только одной вирусной или бактериальной инфекции (диагр.4).

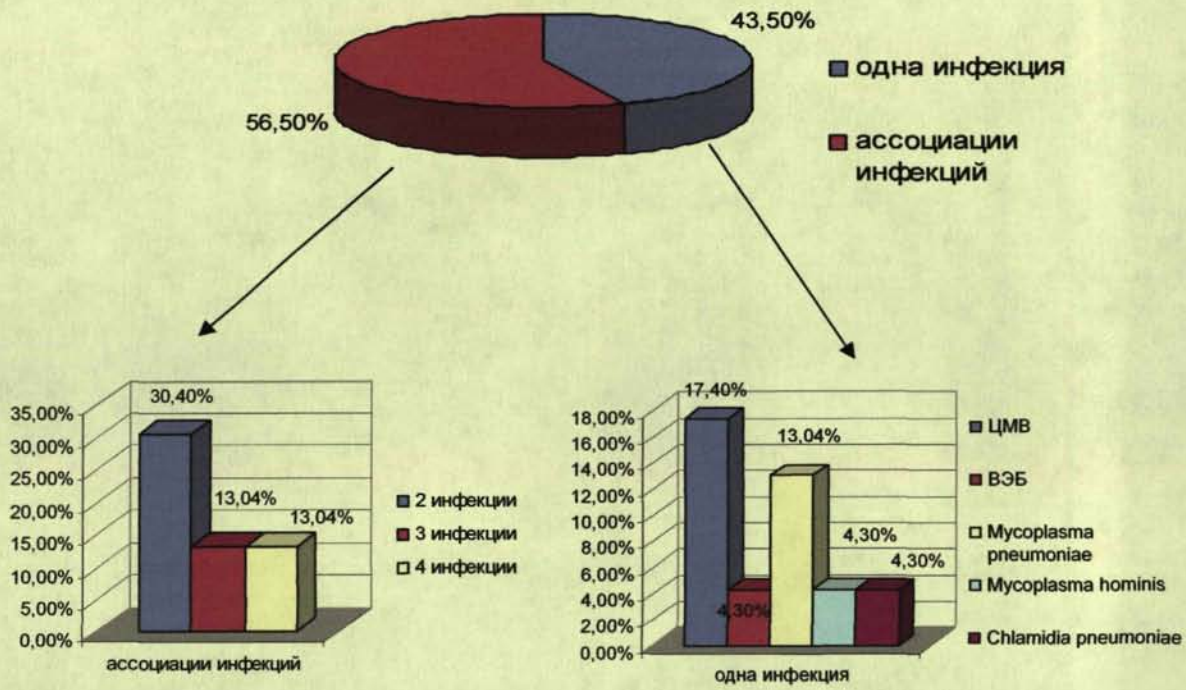
Носительство цитомегаловируса, подтвержденное методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявившей наличие ДНК в сыворотке крови и в клетках небных, обнаружено у 4 (17,4%) детей.

Изолированное носительство вируса Эпштейн-Барра выявлено у 1 ребенка (4,3%) – в слюне и клетках небных миндалин определялась ДНК вируса, а в сыворотке крови у этого больного - ядерный антиген (EB-NA) ВЭБ методом ПЦР, а также обнаруживались антитела IgM в титре 1,5 МЕ\мл и IgG в

титре 4,2 МЕ/мл методом иммуноферментного анализа, при норме до 1 МЕ\мл. Определение ядерного антигена совместно с антителами класса М свидетельствует об острой ВЭБИ, но наличие титра IgG, в 4 раза превышающего норму, позволяет думать о давнем инфицировании и реактивации латентной инфекции.

Диаграмма 4.

Процентное соотношение исследуемых видов оппортунистических инфекций



Атипичная внутриклеточная бактериальная флора - Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Chlamidia pneumoniae - в монокультуре встречалась у 3-х (13,04%), 1 (4,3%) и 1 (4,3%) ребенка, соответственно.

У тех детей, у которых определялась Mycoplasma pneumoniae, в сыворотке крови обнаруживались IgG в титрах 45 и 50 МЕ\мл, при норме менее 10 МЕ\мл, что при наличие клиники длительной лимфаденопатии, ХТ и затяжных аденоидитов позволяет думать о носительстве данной инфекции с периодическими реактивациями.

Антитела класса G к Mycoplasma hominis и Chlamidia pneumoniae определялись также в достаточно высоких титрах – 50 МЕ\мл и 1:100, соответственно, у детей с длительным субфебрилитетом в анамнезе, выраженной деформацией тонзиллярной ткани и частыми, затяжными ОРВИ, что послужило основанием для выявления данных патогенов в слизистой миндалин методом ПЦР. Результаты исследования клеток эпителия слизистой миндалин на наличие внутриклеточной флоры подтвердили факт внутриклеточного существования в ткани миндалин Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Chlamidia pneumoniae (положительная ДНК) у этих детей.

В остальных случаях - 13 детей (56,5%) - наблюдалось сочетание вирусной (цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра, вирус простого герпеса 2, 6 типов) и атипичной внутриклеточной бактериальной флоры (Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Chlamidia pneumoniae, Chlamidia trachomatis) в различных комбинациях от 2-х до 4-х инфекций одновременно (табл.10).

7 детей (30,4%) имели маркеры двух инфекций.

Сочетание носительства вирусов герпеса 2 типа и ВЭБ, подтвержденного положительной ДНК вирусов в сыворотке крови, а также определением ДНК ВЭБ в клетках эпителия небных миндалин, наблюдалось у 2 детей.

Одновременное выявление ДНК ЦМВ в сыворотке крови, в слюне и клетках эпителия небных миндалин в ассоциации с антителами к Mycoplasma pneumoniae IgM в титре 25МЕ\мл и IgG в титре 43МЕ\мл верифицировано у 1 ребенка.

Таблица 10.

Состав и количество видов ассоциаций оппортунистических инфекций у детей

Число инфекций	Вид возбудителя	Титр антител, МЕ/мл			Выявление ДНК		Число детей
		IgG	IgA	IgM	сыворотка	Клетки миидалин	
2	ВПГ 2 ВЭБ				+ +	 +	2
	ВПГ 6 M.pneumonia	 10			+	 +	1
	ЦМВ M.pneumonia	 43		 25	+	+ +	1
	ВЭБ C.pneumonia	 1:100	 1:100		+	+	2
	M.hominis C.pneumonia	35 1:100	 1:50			+ +	1
3	C.Pneumonia ЦМВ ВЭБ	1:100			 + +	+ + +	2
	ЦМВ ВЭБ M.Pneumonia	 43		 18	+ +	+ + +	1
4	ВПГ 6 ВЭБ M.Pneumonia C.Pneumonia	 18 1:100	 22 1:50	 25 1:50	+ +	+ + + +	1
	ЦМВ ВЭБ C.Pneumonia C.trchomats	 1:100 1:50	 1:50		+ +	+ + + +	1
	ВПГ 6 ЦМВ ВЭБ M.Pneumonia		 23	 20	+ + +	+ + + +	1
Всего:							13

У 2 детей обнаруживались в сыворотке крови антитела классов IgG в титре 1:100, IgA 1:100 к Chlamidia pneumoniae в комплексе с положительной реакцией ДНК на ВЭБ в сыворотке крови и в слюне. Данные показатели позволяют сделать вывод о наличии острой хламидийной инфекции на фоне носительства ВЭБ. При этом клинически выраженных катаральных симптомов не отмечалось, изменения в шейных ЛУ в виде нарастания болезненно-

сти и появления других признаков острого лимфаденита не было на фоне уже существующей лимфаденопатии. Фарингоскопически наблюдались неяркая гиперемия и отечность слизистой ротоглотки и миндалин, разрыхленность, выраженная дряблость ткани миндалин, отечность и деформированность отдельных участков ткани миндалин в купе с вязким слизистым отделяемым на задней стенке глотки. Такая клиника наблюдалась в течение 2,5-3 недель при отсутствии какой-либо динамики в течение заболевания на фоне местной терапии и с периодически отмечающимся субфебрилитетом.

Аналогичные клинические признаки течения хронического воспалительного процесса в миндалинах наблюдались также и у тех больных, которые имели маркеры свежей или хронической микоплазменной или хламидийной инфекций.

Также у 1 ребенка имелись признаки острой инфекции Chlamidia pneumoniae (в сыворотке крови IgA в титре 1:50, IgG 1:100) в сочетании в маркерами Mycoplasma hominis (IgG в титре 35МЕ\мл в сыворотке крови и ДНК в клетках эпителия слизистой миндалин), свидетельствующие о течение острой хламидийной инфекции на фоне хронической микоплазменной.

И у 1 ребенка сочетались признаки носительства вируса герпеса 6 типа (положительная ДНК в сыворотке крови) с носительством Mycoplasma pneumoniae (в сыворотке крови IgG в титре 10МЕ\мл и ДНК в клетках эпителия слизистой миндалин).

Одновременное носительство трех инфекций обнаруживалось у 3 детей (13,04%).

У этих детей определялись ДНК в сыворотке крови, в слюне или клетках эпителия небных миндалин к ВЭБ и ЦМВ в сочетании с антителами класса IgG к Chlamidia pneumoniae в титре 1:100 (2 ребенка) или в сочетании с антителами классов IgG в титре 43МЕ\мл, IgM в титре 18МЕ\мл к Mycoplasma pneumoniae (1 ребенок). При этом результаты исследования соскоба слизистой миндалин на наличие внутриклеточной бактериальной инфекции выявили ДНК этих бактерий в клетках слизистой.

Четыре инфекции обнаружено у 3 детей (13,04%).

У 1 ребенка определялась в сыворотке крови и в слюне ДНК к ВЭБ и вирусу герпеса 6 типа наряду с маркерами острой Mycoplasma pneumoniae и Chlamidia pneumoniae – IgG в титре 18МЕ\мл, IgA 22 МЕ\мл,IgM 25 МЕ\мл и IgG в титре 1:100, IgA 1:50 , IgM 1:50, соответственно.

У 1 ребенка в сыворотке крови и в слюне обнаруживалась ДНК к вирусам ЦМВ и ВЭБ в сочетании с антителами классов IgG в титре 1:50, IgA 1:50 к Chlamidia trachomatis, а также IgG 1:100 к Chlamidia pneumoniae.

Одновременное выявление трех вирусных инфекций – вируса простого герпеса 6 типа, ЦМВ, ВЭБ – в сыворотке крови и в слюне методом ПЦР вместе с острой Mycoplasma pneumoniae (IgM в титре 20МЕ\мл, IgA в титре 23МЕ\мл) верифицировано у 1 ребенка.

Следует также добавить, что у всех детей, имеющих положительную реакцию ПЦР к вирусам ЦМВ, ВЭБ или герпеса, в сыворотке крови также наблюдалось наличие антител класса IgG в различных концентрациях от 14 до 138МЕ\мл (при норме менее 1МЕ\мл) к ЦМВ и от 3,8 до 5,6МЕ\мл (при норме менее 1МЕ\мл) к ВЭБ. И только у одного ребенка, описанного выше, выявлялись антитела класса IgM к ВЭБ. Остальные дети последних антител не имели.

Особенностью фарингоскопической картины у больных с маркерами вирусных оппортунистических инфекций является выраженная деформация формы миндалин в виде ее дольчатости и неравномерной гипертрофии ее полюсов, бугристая поверхность типа «булыжной мостовой», дряблость миндалин с отдельными гипертрофированными фолликулами и участками стекловидного отека, резкое расширение и деформация лакун миндалин с выраженными грубыми спайками, бледно-синюшный оттенок слизистой миндалин, ассиметрия зева за счет неодинаковой величины миндалин при четкой корреляции размера и максимальной плотности шейных ЛУ со степенью увеличения миндалины на стороне поражения. Таким образом, у всех детей, имеющих маркеры оппортунистических инфекций, определялось хроническое ин-

фицирование – носительство, той или иной вирусной или бактериальной оппортунистической инфекции, локализующейся в области лимфоидной ткани рото- и носоглотки, с признаками латентного рецидивирующего течения. При этом у 8 детей на фоне хронического течения какой-либо инфекции обнаруживались признаки свежего инфицирования микоплазмами или хламидиями и у 1 ребенка – ВЭБ.

3.1.3.Аанализ данных инструментальных методов обследования

3.1.3.1. Оценка данных ультразвукового исследования шейных лимфатических узлов

Функции, выполняемые лимфатической системой разнообразны. Главной является осуществление иммунологического надзора за органами и системами. Работая как фильтр, ЛУ обезвреживают микроорганизмы, образующиеся при воспалении продукты распада и, таким образом, защищают организм от инфекции. ЛУ, вовлеченные в эту активность, увеличиваются в размерах и становятся пальпируемыми, что может быть следствием увеличения количества нормальных клеток, таких как лимфоциты и макрофаги, в ответ на антигенную стимуляцию, воспалительную инфильтрацию [84].

Согласно данным литературы [51,84] нормальная структура ЛУ характеризуется овальной формой с диаметром большей оси от 5 до 10мм, с ровными контурами, гипоэхогенной краевой частью и гиперэхогенной сердцевиной.

У обследуемых детей при ультразвуковом исследовании подчелюстных, передне- и заднешейных ЛУ выявлено, что увеличенные подчелюстные ЛУ – свыше 1см в диаметре - визуализировались у 57 детей (96,6%). У 41 ребенка выявленные размеры подчелюстных ЛУ составляли от 1 до 2см в диаметре по большей оси, а у 15 больных размеры этих образований колебались в пределах от 2 до 3см в диаметре.

Переднешейные ЛУ лоцировались у 10 человек, при этом гиперплазия этих ЛУ отмечалась у 5 из них (50%), при этом у 2 детей количество ЛУ с каждой стороны составляло от 5 до 11 узлов. Размеры данных ЛУ от 1 до

1,5см в диаметре определялись у 4 детей и у 1 ребенка размер ЛУ с каждой стороны составлял от 1,7 до 2,3см в диаметре (табл.11).

Заднешейные ЛУ определялись у 38 детей и у 19 (50%) из них размеры данных узлов находились в пределах от 1см до 2см в диаметре. Полиадения в этой группе ЛУ от 3 до 10 узлов с каждой стороны наблюдалась у 3 детей.

Изменения формы шейных ЛУ в сторону их округления наблюдалось у 49 детей.

Изменение эхогенности гиперплазированных ЛУ в виде их понижения выявлено у 33 больных (55,9%), у остальных 26 детей эхогенность паренхимы ЛУ не изменялась с сохранением четкого дифференцирования между воротами и корой ЛУ. При этом размер ширины коры не превышал ½ ширины зоны ворот узла (рис. 1,2).

Эхоструктура исследуемых ЛУ у большинства больных 42 ребенка (71,2%) была однородной, у остальных 17 детей отмечалась умеренная неоднородность структуры паренхимы, нарушение дифференцировки слоев и их сглаженность (рис.3).

Четкие, ровные контуры капсулы ЛУ визуализировались у 46 детей (78%) (рис.4).

Таблица 11.

Размеры и вид ЛУ по данным УЗИ

Группы ЛУ	подчелюстные		переднешейные			заднешейные	
Размеры в см в диаметре	1-2	2-3	Менее 1	1-1,5	1,6-2,3	Менее 1	1-2
Число детей	41	16	5	4	1	19	19

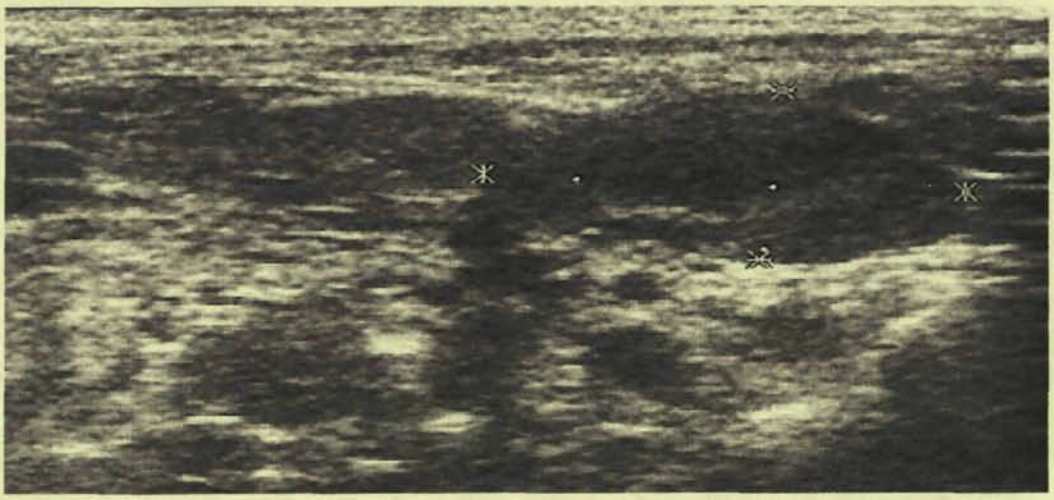


Рис.1. Ультразвуковая картина подчелюстного ЛУ, размером 24,7×10,7мм, гипоэхогенный, слои дифференцируются. Марина Б., 8 лет

Рис. 2. Ультразвуковая картина подчелюстного ЛУ, размером 21,8×7,4мм, эхоструктура правильная. Никита С., 11 лет

Рис. 3. Ультразвуковая картина подчелюстного ЛУ размером 20,5×9,3мм, дифференцировка слоев сглажена. Анна С., 10 лет

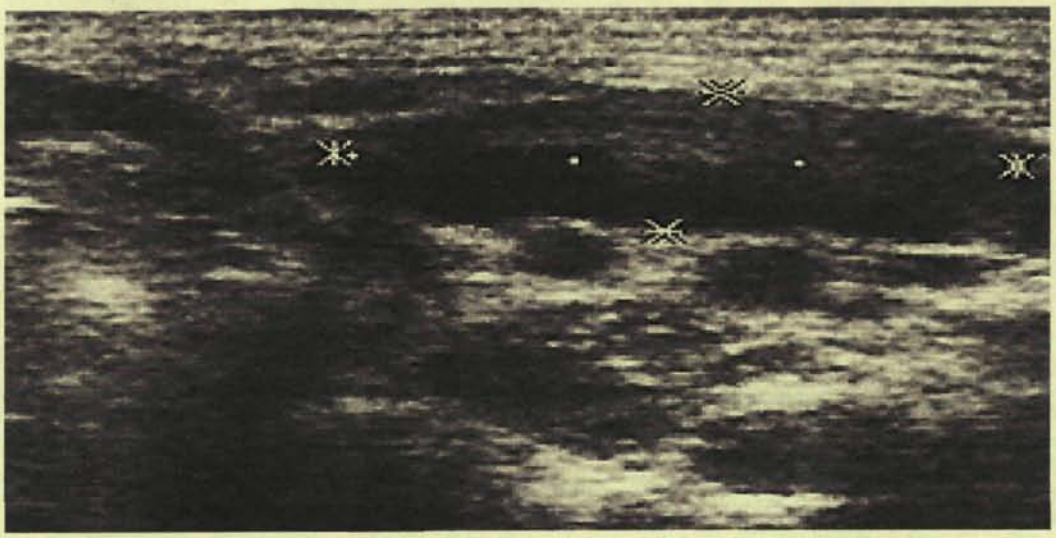


Рис. 4. Ультразвуковая картина подчелюстного ЛУ размером 30,7×8,9мм, гипоэхогенный, капсула четкая. Лена Ш., 13 лет

Следует отметить, что нарушение дифференцированности слоев, неоднородность эхоструктуры, нечеткость внешних контуров всегда сочетались с нормальной эхогенностью паренхимы ЛУ.

3.1.3.2. Оценка данных эндоскопического исследования носоглотки

Проведение трансназальной эндоскопии носоглотки показано было детям с жалобами и клинически оцененным затруднением носового дыхания. Данный вид исследования был проведен детям II, IV групп (22 человека).

В результате проведенного исследования отмечено, что гипертрофия аденоидных вегетаций III степени наблюдалась у 7 больных (31,8%), II степени – у 13 больных (59,1%), I степени – у 2 больных (9,1%). При этом у 5 детей имелось пролабирование аденоидной ткани в задние отделы полости носа с касанием задних концов нижних носовых раковин.

В большинстве случаев аденоидная ткань располагалась центрально, исходя из области купола носоглотки. У 9 детей отмечался распластанный рост аденоидных вегетаций, которые в статическом состоянии оценивались не более II степени, но при этом при глотательных пробах проникали в хоану, практически полностью закрывая ее просвет, вместе с блокированием устьев слуховых труб.

Слизистая глоточной миндалины 9 больных имела ярко-розовый цвет, за исключением тех детей (3 человека), у которых отмечалась бледно-синюшная окраска слизистой. При этом наличие синюшной окраски слизитой коррелировала с выявлением у этих 3 детей маркеров вирусных инфекций в крови. 4 ребенка, у которых определялись маркеры микоплазменной или хламидийной инфекций, имели преимущественно ярко-розовую окраску слизистой с чередованием участков застойной гиперемии. При сочетании вирусных и бактериальных инфекций (6 человек) внешний вид слизистой имел различные вариации сочетания 2 вышеуказанных типов окраски слизистой.

Резко выраженная зернистость, вплоть до бугристости, поверхности глоточной миндалины, приводящая к деформации аденоидной ткани с резким сужением ее лакун, наблюдалась у 9 детей (31,8%) (рис. 5). При этом у всех детей обнаруживались маркеры вирусных инфекций.

Такая картина продуктивного воспалительного процесса сопровождалась обилием слизистого отделяемого по всей поверхности аденоидной ткани, стекающего по задней стенке глотки.

У 9 детей визуализировалось резкое расширение лакун миндалин, обильно заполненных густым слизистым секретом, на фоне значительного отека ткани глоточной миндалины, что способствовало значительному блоку устьев слуховых труб. Подобная характерная картина адноидной ткани наблюдалась у детей, которые имели маркеры внутриклеточной бактериальной оппортунистической инфекции.

Трубные миндалины также в большинстве случаев 16 детей (72,7%) были гиперплазированы. Отечно-инфильтрированная ткань трубных валиков способствовала сужению устьев слуховых труб. У этих больных слизистая в области трубных миндалин, также как и аденоидная ткань, была гиперемирована и отечна. У 5 детей слизистая трубной миндалины имела вид вазомоторного отека – участки неяркой гиперемии чередовались с участками бледно-синюшного цвета.

У 5 детей гиперплазия трубных валиков сочеталась с частичной рубцовой запаянностью устьев слуховых труб вследствие перенесенных ранее неоднократных аденотомий. При этом размер имеющихся аденоидных вегетаций у этих детей соответствовал III степени гипертрофии с пролабированием в задние отделы полости носа. Необходимо отметить, что в сыворотке крови, клетках миндалин у этих детей определялись маркеры как хронической, так и свежей бактериальной или вирусной инфекции в различных сочетаниях.

Вследствие гиперплазии трубных миндалин и распластанного роста аденоидной ткани, а также у части больных резкого ее увеличения с пролабированием в задние отделы полости носа, (рис. 6) приводило к обструкции устьев слуховых труб и практически у всех детей (19 человек) при выполнении проб Вальсальвы и Тойнби визуализировался патологический рефлюкс носоглоточного секрета в устья слуховых труб. Этому также способствовало обилие вязкого слизистого секрета, покрывающего поверхность миндаликовой ткани.

Рис. 5. Лера А., 6 лет, ДНК ЦМВ «+»

Рис. 6. Владислава Д., 11 лет, ДНК ЦМВ, ВЭБ «+», C.pneumonia IgG, C.trachomatis IgG, IgA

Таким образом, установлена зависимость эндосокпического вида глоточной миндалины от типа оппортунистической инфекции. При выявлении маркеров вирусных инфекций определялся бледно-синюшный оттенок слизистой с резко выраженной бугристостью и отечностью, чередованием участков значительной гиперплазии и атрофии ткани аденоидов, резкой деформацией лакун при диффузном расположении аденоидной ткани по всей поверхности носоглотки (рис.5). В случае выявлении маркеров внутриклеточных бактериальных инфекций ткань глоточной миндалины была резко отечна, слизистая имела бледно-розовый цвет с чередованием участков застойной гиперемии, отмечалось расширение лакун и нарушение их проходимости, за счет плотного заполнения слизистыми пробками.

3.2. Определение эффективности локальной цитокинотерапии

3.2.1. Оценка реактогенности и безопасности препарата

В ходе клинического осмотра больных производилась оценка степени выраженности признаков течения основного процесса по вышеописанным критериям и 4-х бальной шкале оценки, а также оценка переносимости (реак-

тогенности и безопасности препарата) по вышеуказанным критериям, выраженным в баллах, в течение периода лечения на 3-е, 5-е, 7-е, 10-е сутки лечения, а также спустя 3 и 6 месяцев после завершения лечения.

На введение препарата у больных не было отмечено расстройств со стороны нервной системы (возбуждение, заторможенность, нарушение сна), нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы (тахикардия, изменения артериального давления), а также не наблюдалось появления гиперемии или бледности кожных покровов, каких-либо высыпаний на коже и слизистых через 0,5 – 24 ч. после использования препарата, повышения температуры тела через 1, 3, 6, 9, 24 ч. не было.

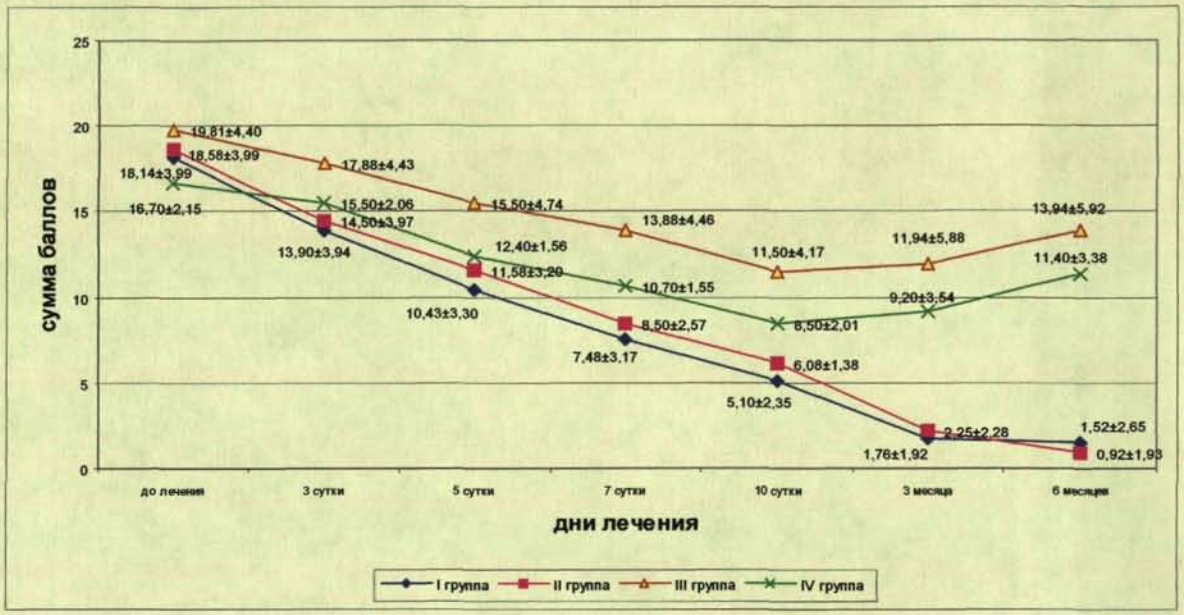
Местная реакция на введение препарата оценивалась по появлению или усилению боли, жжения в момент применения и через 0,5 – 24 ч., увеличению, появлению болезненности и гиперемии кожи в области шейных лимфатических узлов через 1–3 дня после начала применения препарата.

Местная реакция в виде кратковременного усиления першения при глотании наблюдалась у 2 детей через 1 час после процедуры промывания лакун миндалин на 3-й и 4-й день использования, появления серозных выделений из полости носа у 1 ребенка после вечерней инстилляции препарата в полость носа на 4-й день использования. Реакция купировалась самостоятельно через 3-4 часа после процедуры промывания лакун миндалин и к утру 5-го дня использования при инстилляциях в полость носа, не требовала отмены препарата, так как его последующее применение подобной реакцией не сопровождалось. Других проявлений местной реакции и увеличения лимфатических узлов не отмечено.

3.2.2. Динамика клинических признаков после лечения и в периоде катамнестического наблюдения

Динамика течения заболевания, оцененная по общей сумме баллов, существенно отличалась у больных, получавших терапию препаратом Суперлимф и традиционную терапию (диагр.5).

Диаграмма 5. Динамика общей суммы баллов в процессе лечения и при катамнестическом наблюдении



К 3-м суткам отмечалось значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, чувства першения и сухости в горле при глотании, ощущение неприятного запаха изо рта (табл. 13, диагр. 11). Аналогичная положительная динамика отмечалась при оценке цвета слизистой миндалин у больных I и II групп, в отличие от больных III и IV групп, в которых динамика снижения баллов незначительна (табл.14, диагр.12). Обращает на себя внимание существенное уменьшение отечности и воспалительной инфильтрации ткани миндалин в группах, получавших Суперлимф, по сравнению с группами, получавшими традиционную терапию.

Диаграмма 11.

Динамика болевого синдрома

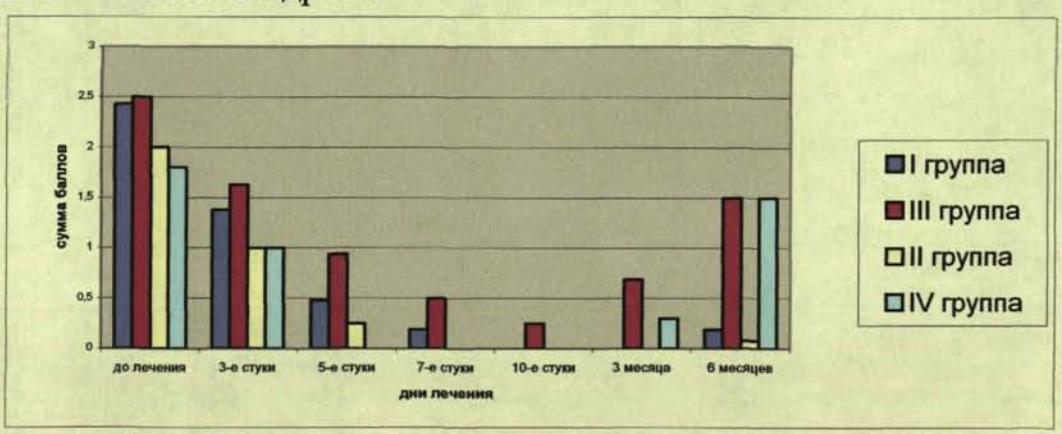


Таблица 13.

Бальная оценка болевого синдрома

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	2,43±0,58	2,50±0,50	2±0,41	1,80±0,40
3-е сутки	1,38±0,49	1,63±0,60	1±0,41	1,00±0
5-е сутки	0,48±0,50	0,94±0,75	0,25±0,43	0
7-е сутки	0,19±0,39	0,5±0,61	0	0
10-е сутки	0	0,25±0,43*	0	0
3 месяца	0	0,69±0,68•	0	0,30±0,46*
6 месяцев	0,19±0,39	1,50±0,71•	0,08±0,28	1,50±0,67•

*- при p≤0,05, • - при p≤0,01

Таблица 14.

Бальная оценка изменения цвета слизистой оболочки миндалин

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	2,52±0,66	2,5±0,61	1,92±0,49	1,90±0,30
3-е сутки	1,57±0,66	2,38±0,60•	1,08±0,49	1,90±0,30•
5-е сутки	1,05±0,49	1,56±0,50•	0,58±0,64	1,10±0,3*
7-е сутки	0,38±0,49	1,50±0,5•	0,08±0,28	1,0±0•
10-е сутки	0	0,88±0,48•	0,08±0,28	0,70±0,46•
3 месяца	0,05±0,21	0,94±0,56•	0,08±0,28	1,10±0,54•
6 месяцев	0,14±0,35	1,63±0,70•	0,08±0,28	1,30±0,46•

*- при p≤0,05, • - при p≤0,01

Диаграмма 12.

Динамика изменения цвета слизистой миндалин

На 5-е сутки средняя сумма баллов уменьшилась по сравнению с 3-ми сутками в основном за счет сокращения воспалительного отека и инфильтрации тонзиллярной ткани и гиперемии слизистой миндалин. Также отмечались изменения формы миндалин в виде уменьшения бугристости и рубцовой спаянности, деформированности ткани миндалин (табл.15,16, диагр.13,14).

Таблица 15.

Бальная оценка характера ткани миндалин

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	2,29±0,55	2,50±0,61	2,10±0,69	2,0±0
3-е сутки	1,57±0,73	2,50±0,61•	1,42±0,64	1,90±0,30•
5-е сутки	0,95±0,49	2,06±0,75•	0,83±0,55	1,40±0,50•
7-е сутки	0,29±0,55	1,63±0,60•	0,17±0,37	1,10±0,30•
10-е сутки	0,10±0,43	1,19±0,73•	0	0,60±0,50
3 месяца	0,05±0,21	1,06±0,78•	0	0,30±0,46
6 месяцев	0,10±0,29	1,38±0,78•	0	0,90±0,30•

*- при p≤0,05, • - при p≤0,01

Диаграмма 13.

Динамика характера ткани миндалин

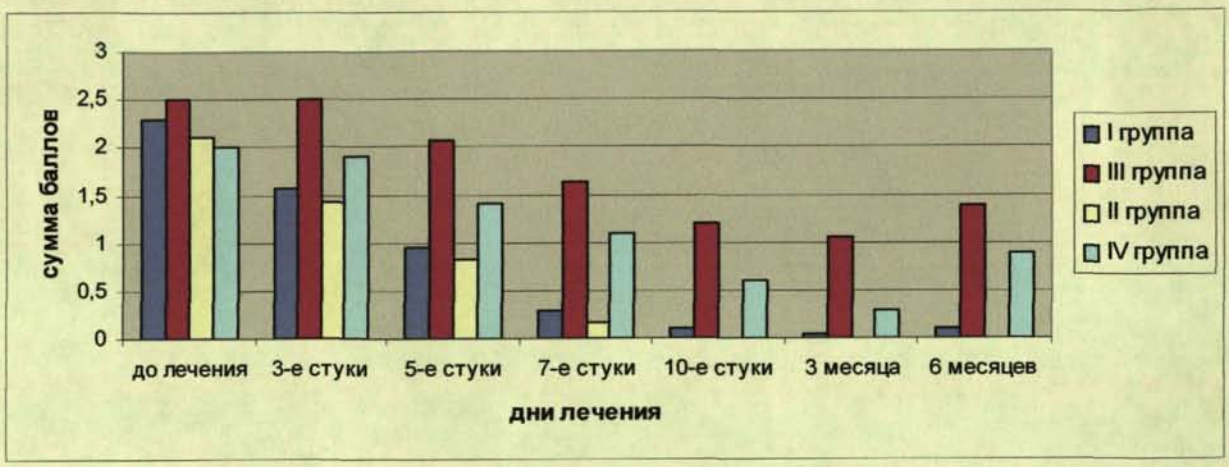


Диаграмма 14.

Динамика формы миндалин

Таблица 16.

Бальная оценка формы миндалин

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	1,52±0,73	2,06±0,75*	1,50±0,76	1,20±0,40
3-е сутки	1,43±0,66	2,06±0,75*	1,50±0,76	1,20±0,40
5-е сутки	1,14±0,64	2,06±0,75•	1,33±0,85	1,30±0,46
7-е сутки	0,90±0,81	2,06±0,75•	0,83±0,55	1,30±0,46*
10-е сутки	0,48±0,59	2,06±0,75•	0,67±0,47	1,10±0,30*
3 месяца	0,19±0,39	1,75±0,66•	0,25±0,43	1,00±0,45•
6 месяцев	0	1,56±0,79	0	1,00±0,45*

*- при $p \leq 0,05$, • - при $p \leq 0,01$

К этому сроку лечения выявлялась отчетливая динамика, проявляющаяся в сокращении в размерах и глубине лакун, а также наличия в них содержимого (табл.17,18, диагр.15,16).

Таблица 17.

Бальная оценка изменения размеров лакун

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	2,19±0,59	2,50±0,71	1,58±0,64	1,80±0,40
3-е сутки	1,95±0,72	2,56±0,61*	1,50±0,65	1,80±0,40
5-е сутки	1,52±0,66	2,50±0,71•	1,17±0,55	1,70±0,46*
7-е сутки	1,05±0,58	2,25±0,75•	0,67±0,62	1,40±0,49•
10-е сутки	0,95±0,49	1,69±0,79•	0,33±0,47	1,00±0,00•
3 месяца	0,29±0,45	1,63±0,78•	0,17±0,37	1,20±0,40•
6 месяцев	0,24±0,43	1,81±0,63•	0,08±0,28	1,20±0,40•

*- при p≤0,05, • - при p≤0,01

Диаграмма 15.

Динамика размеров лакун

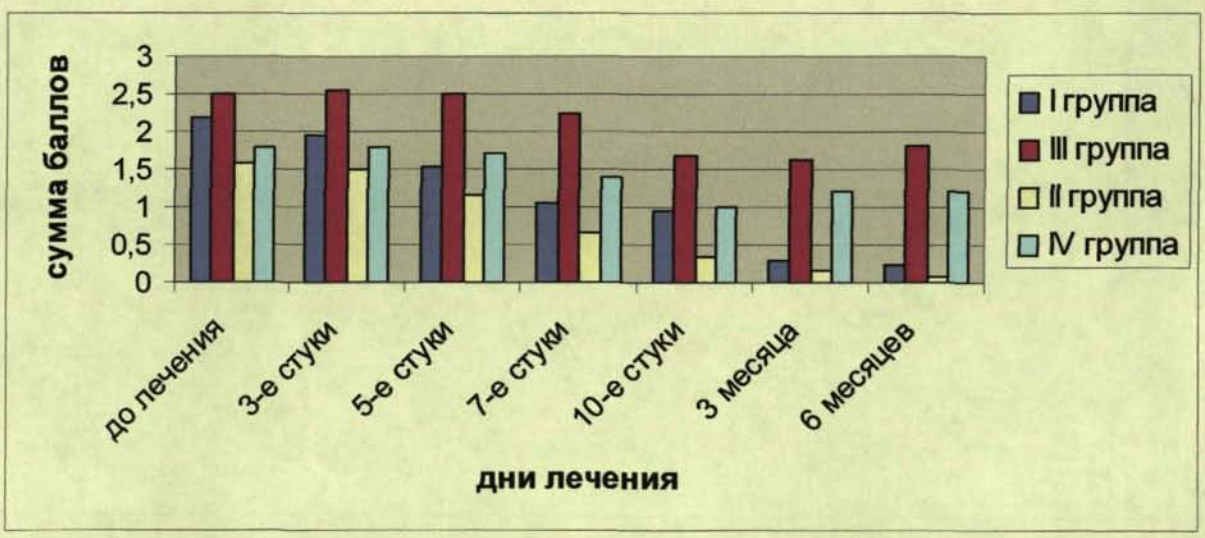


Таблица 18.

Бальная оценка количества содержимого лакун

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	1,10±0,92	1,00±1,00	0,67±0,75	0,50±0,67
3-е сутки	0,48±0,79	0,38±0,70	0,17±0,37	0,10±0,30
5-е сутки	0,24±0,53	0,25±0,56	0	0
7-е сутки	0,10±0,29	0,13±0,33	0	0
10-е сутки	0	0	0	0
3 месяца	0,19±0,39	1,06±1,03•	0,08±0,28	0,40±0,49
6 месяцев	0,38±0,65	1,13±1,05*	0	0,40±0,49

*- при p≤0,05, • - при p≤0,01

Диаграмма 16.

Динамика количества содержимого лакун

После 7-х суток проводимого лечения у больных, получавших Суперлимф, выраженность клинических симптомов значительно регрессировала – отмечались купирование болевого синдрома при глотании, отсутствие неприятного запаха изо рта, лишь у небольшого количества больных отмечалось першение в горле по утрам. Во II группе субъективных жалоб пациенты не предъявляли, значительно уменьшились отечность и инфильтрация ткани миндалин, изменился цвет слизистой миндалин от ярко-розового на бледно-

розовый, наблюдалось дальнейшее сокращение в размерах лакун и отсутствие в последних содержимого, отмечалось побледнение и уменьшение инфильтрации передних и задних дужек (табл.19, диагр.17), изменялась плотность лимфатических узлов шейной группы в сторону уменьшения их плотности (табл.20, диагр.18), значительно улучшалось носовое дыхание (табл.21, диагр.19).

Таблица 19.

Бальная оценка степени выраженности признаков Гизе, Зака, Преображенского

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	2,24±0,61	2,68±0,46*	1,83±0,69	2,0±0
3-е сутки	1,81±0,73	2,31±0,77*	1,33±0,62	2,0±0
5-е сутки	1,38±0,72	2,0±0,71*	1,00±0,41	1,60±0,49•
7-е сутки	1,05±0,65	1,56±0,61*	0,67±0,62	1,20±0,40*
10-е сутки	0,62±0,72	1,44±0,50•	0,25±0,43	0,90±0,30•
3 месяца	0,19±0,39	1,25±0,83•	0,17±0,37	0,90±0,30•
6 месяцев	0,24±0,43	1,56±0,70•	0,08±0,28	1,00±0,45•

*- при p≤0,05, • - при p≤0,01

Диаграмма 17.

Динамика степени выраженности признаков Гизе, Зака, Преображенского

Таблица 20.

Бальная оценка плотности шейных лимфатических узлов

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	1,86±0,47	2,19±0,73	2,33±0,62	1,70±0,46*
3-е сутки	1,86±0,47	2,19±0,73	2,25±0,60	1,70±0,46*
5-е сутки	1,81±0,50	2,19±0,73	2,25±0,60	1,70±0,46*
7-е сутки	1,67±0,56	2,19±0,73*	2,08±0,64	1,70±0,46
10-е сутки	1,00±0,62	2,06±0,75•	1,58±0,49	1,60±0,49
3 месяца	0,19±0,39	1,69±0,85•	0,42±0,49	1,40±0,49•
6 месяцев	0,10±0,29	1,69±0,77•	0,08±0,28	1,40±0,49•

*- при p≤0,05, • - при p≤0,01

Диаграмма 18.

Динамика плотности шейных лимфатических узлов

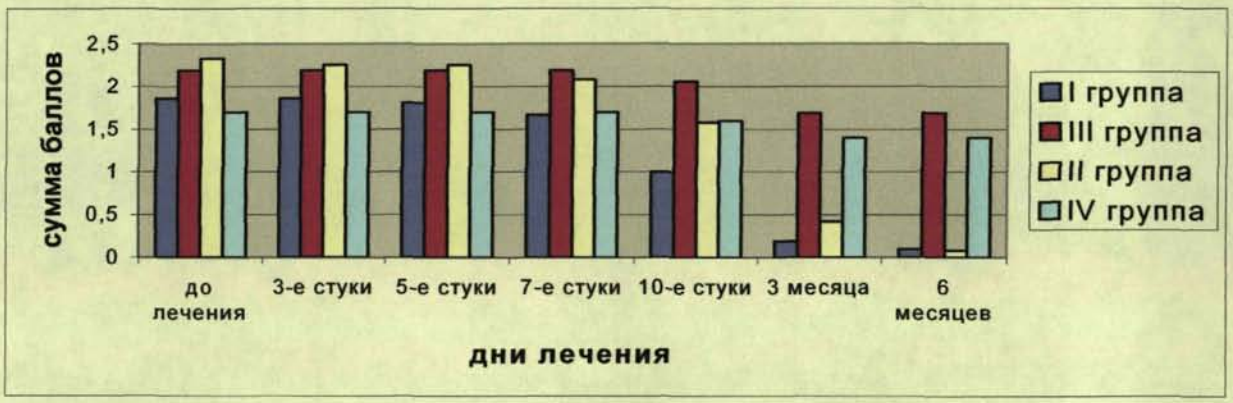


Таблица 21.

Бальная оценка степени затруднения носового дыхания

Диагноз	Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф IIгруппа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	2,25±0,60	2,20±0,60
3-е сутки	2,17±0,69	2,10±0,54
5-е сутки	1,92±0,76	2,00±0,45
7-е сутки	1,83±0,80	1,40±0,66
10-е сутки	1,08±0,64	1,00±0,63
3 месяца	0,42±0,49	1,20±0,60•
6 месяцев	0,17±0,37	1,30±0,64•

• - при p≤0,01

Диаграмма 19.

Динамика степени затруднения носового дыхания

Общая сумма баллов на 7-е сутки лечения у больных, получавших Суперлимф, составила 7,48±3,17 и 8,50±2,57 за счет сохранения незначительного отека, инфильтрации ткани миндалин, небольшого расширения части лакун, сохранения частичной рубцовой деформации миндалин и спаянности их с дужками, а также сохранения прежних размеров шейных лимфатических узлов (табл.22, диагр.20).

Таблица 22.

Бальная оценка изменения размеров шейных лимфатических узлов

Диагноз	Хронический тонзиллит, шейная лимфаденопатия		Хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидных вегетаций, шейная лимфаденопатия	
Препарат, Группы больных	Суперлимф I группа	Традиционная терапия III группа	Суперлимф II группа	Традиционная терапия IV группа
До лечения	1,95±0,58	1,86±0,78	2,25±0,43	1,60±0,49•
3-е сутки	1,86±0,47	1,86±0,78	2,25±0,43	1,60±0,49•
5-е сутки	1,86±0,47	1,94±0,83	2,25±0,43	1,60±0,49•
7-е сутки	1,86±0,47	1,94±0,83	2,17±0,55	1,60±0,49*
10-е сутки	1,76±0,53	1,94±0,83	2,08±0,49	1,60±0,49*
3 месяца	0,57±0,58	1,63±0,70•	0,67±0,47	1,50±0,50•
6 месяцев	0,19±0,39	1,69±0,68•	0,33±0,47	1,40±0,49•

*- при p≤0,05, • - при p≤0,01

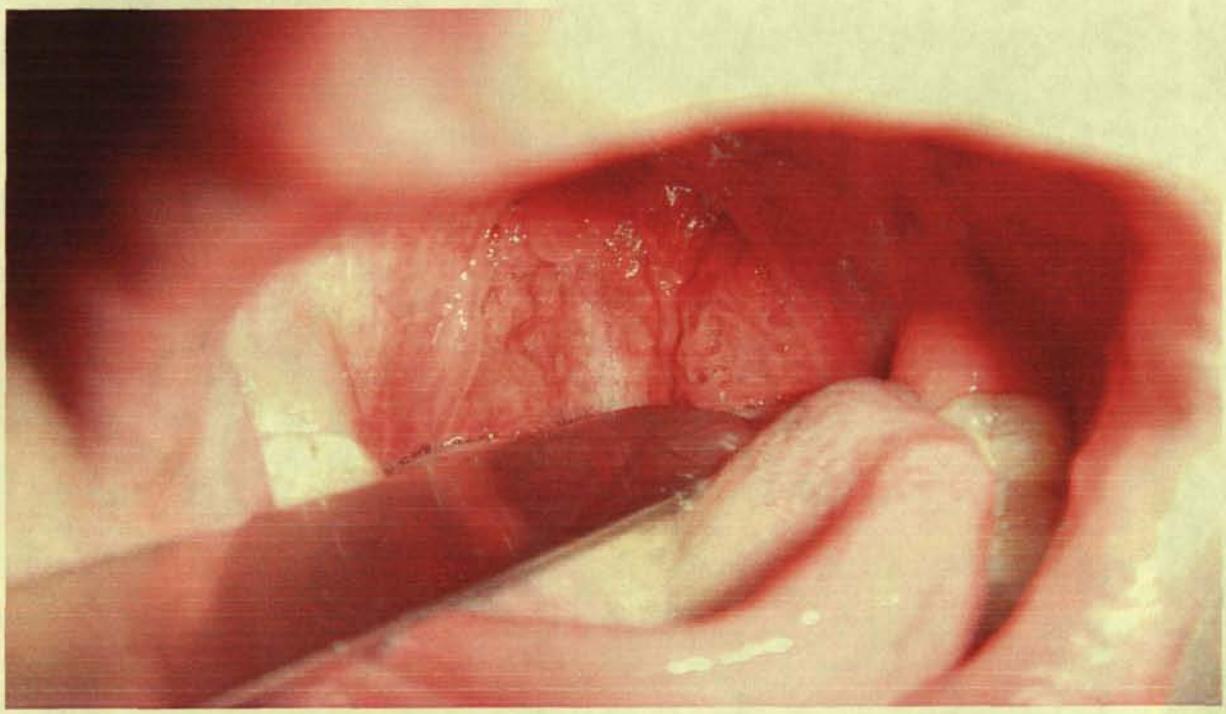
У больных III и IV групп к этому же сроку лечения симптомы заболевания также уменьшились, но еще были достаточно выражены. Сохранялись чувства першения в ротоглотке, неяркая гиперемия слизистой миндалин,

воспалительная инфильтрация и отечность ткани миндалин, прежняя плотность шейных лимфатических узлов, отмечалось расширение лакун, наличие в них содержимого, умеренное затруднение носового дыхания.

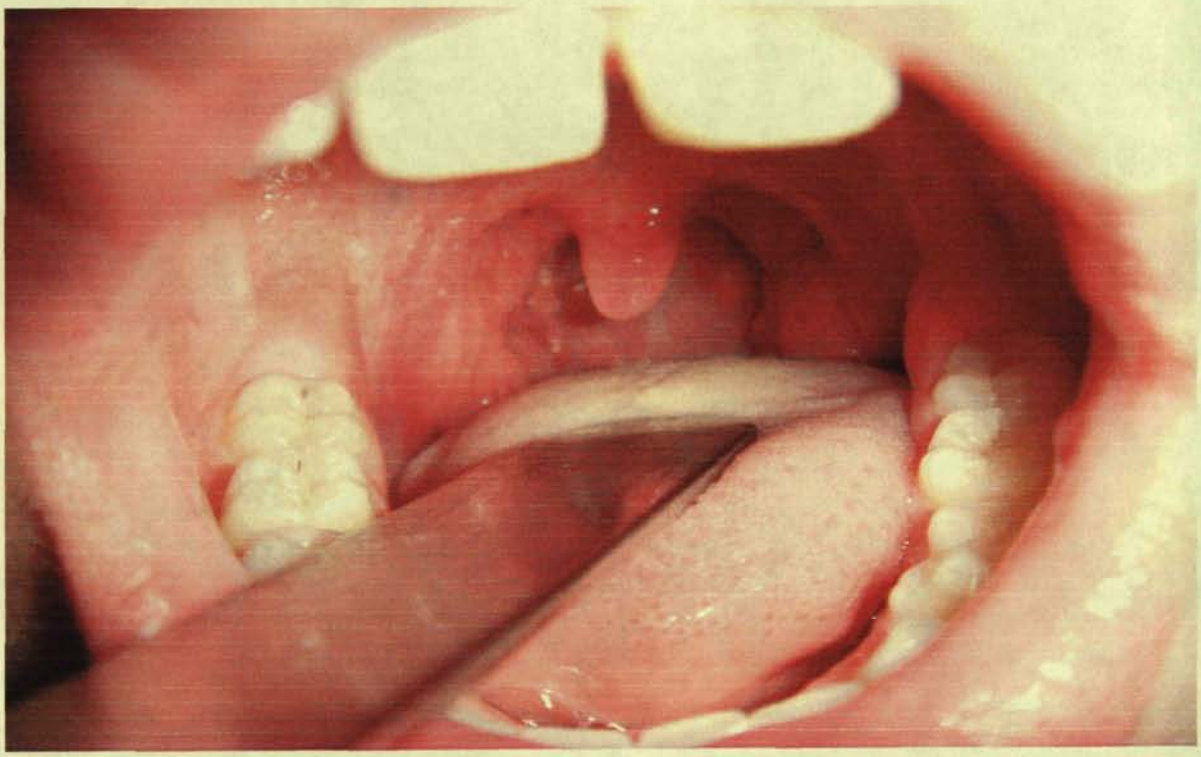
Диаграмма 20.

Динамика размеров шейных лимфатических узлов

После проведенного курса лечения препаратом Суперлимф у больных I, II групп из клинических симптомов отмечалась лишь лимфаденопатия, проявляющаяся в сохранении или незначительном уменьшении размеров лимфатических узлов, консистенция лимфатических узлов при этом у большинства больных изменилась в сторону мягкоэластичной (рис.7, 8).

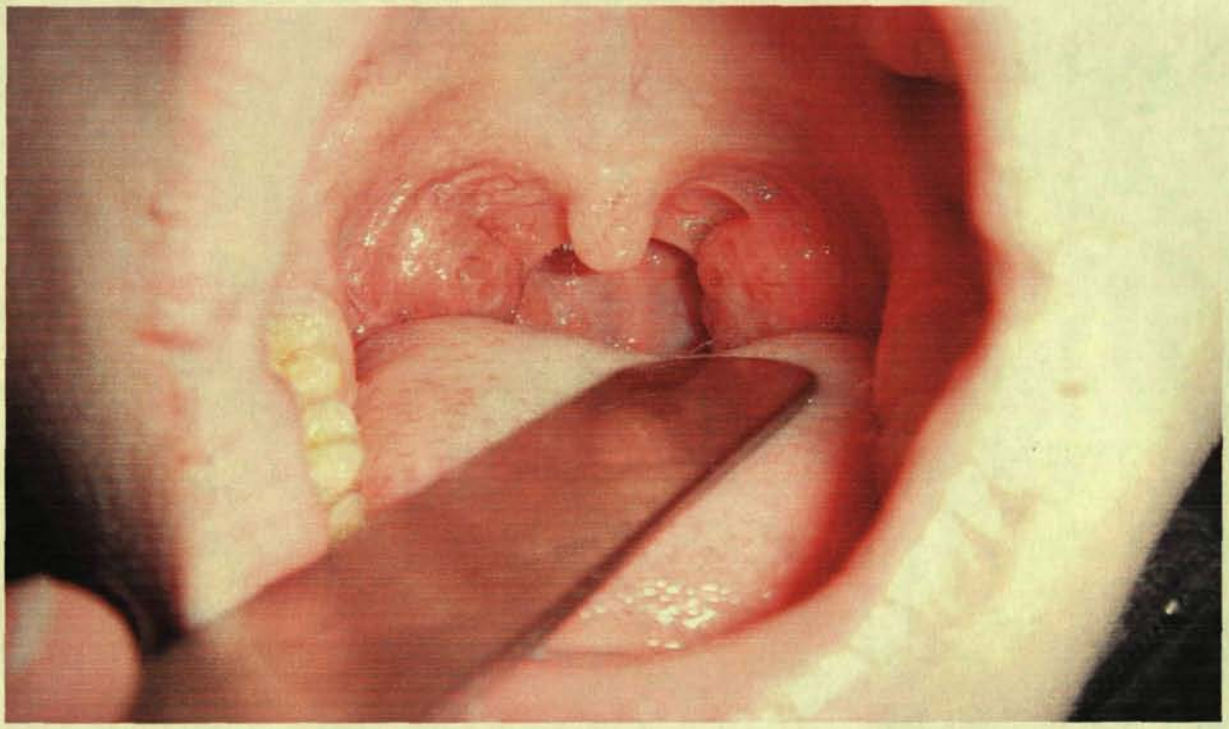


Ринат П., 14 лет, до лечения

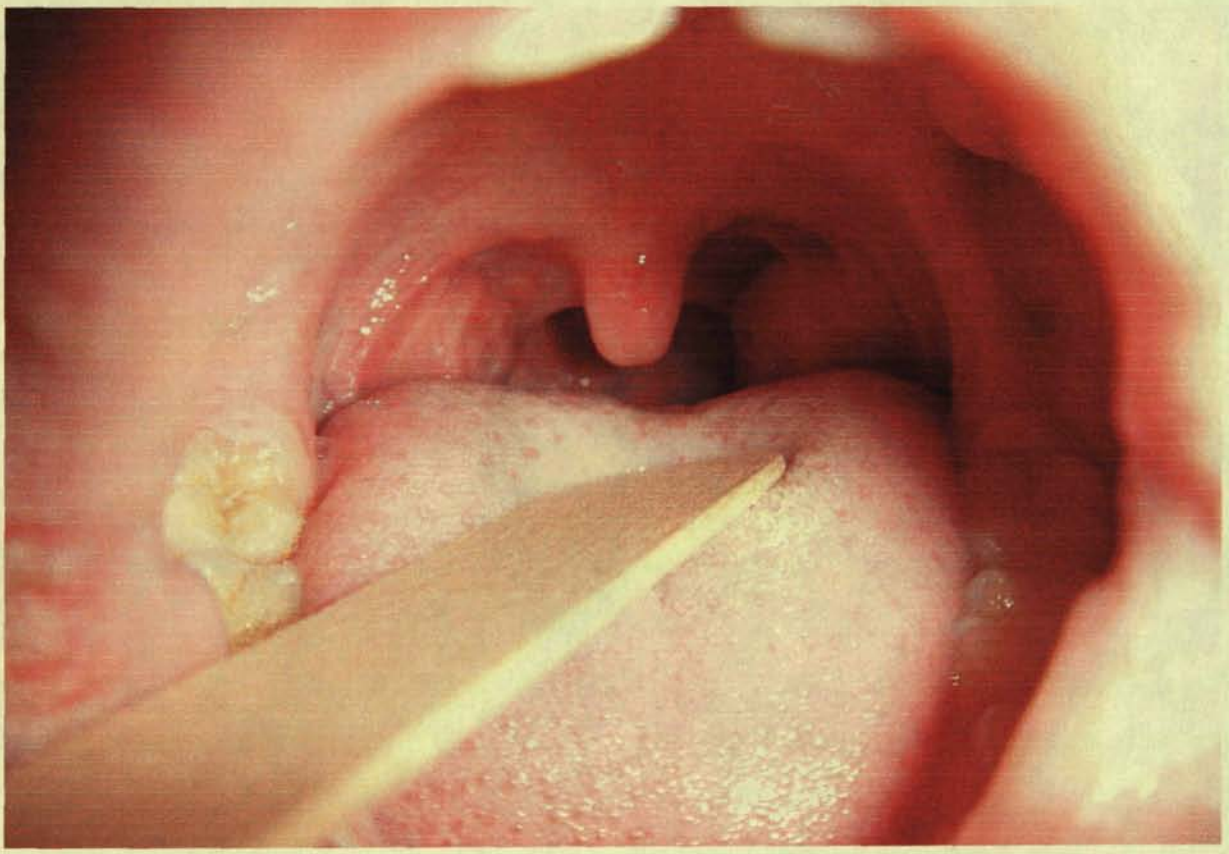


Ринат П., 14 лет, после лечения Суперлимфом

Рис. 7. Фарингоскопическая картина больного до и на 10-е сутки лечения Суперлимфом



Данила В., 12 лет, до лечения, ДНК CMV «+», M.pneumonia IgM, IgG



Данила В., 12 лет, после лечения Суперлимфом

Рис. 8 Фарингоскопическая картина больного до и на 10-е сутки лечения Суперлимфом

У больных, получавших традиционную терапию, к этому сроку отмечались более, чем у 50% больных остаточные явления воспалительного отека миндалин, неяркая гиперемия слизистой миндалин, расширение лакун, рубцовая деформация ткани миндалин, гиперемия и инфильтрация передних и задних дужек, затруднение носового дыхания, а также сохранялись прежние размеры шейных лимфатических узлов и их плотноэластичная консистенция (рис.9).

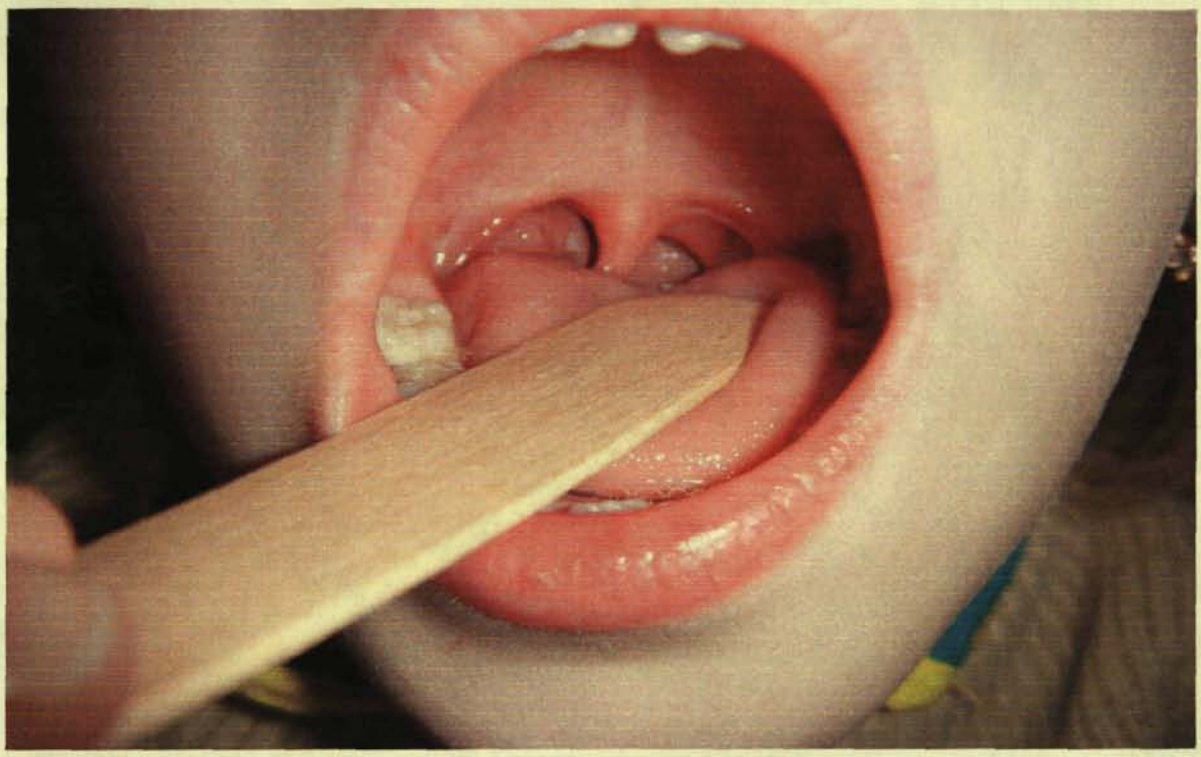
3.2.3. Частота рецидивов

Оценка результатов лечения проводилась в периоде наблюдения 3 и 6 месяцев. Через 3 месяца в I и II группах больных рецидивов обострения воспалительного процесса в рото- и носоглотке не отмечено (табл. 22). Спустя 6 месяцев после лечения у 4 (19%) пациентов I группы и 2 детей (16,7%) II группы наблюдался однократный рецидив обострения хронического тонзиллита. В III и IV группах больных, получавших традиционную терапию, рецидивы заболевания наблюдались в гораздо более ранние сроки – спустя 1 месяц после проведенного лечения и в течение 6 месяцев после лечения число рецидивов достигало двух у 43,75% детей III группы и 70% больных IV группы, трех у 31,25% и 20% больных III и IV групп соответственно.

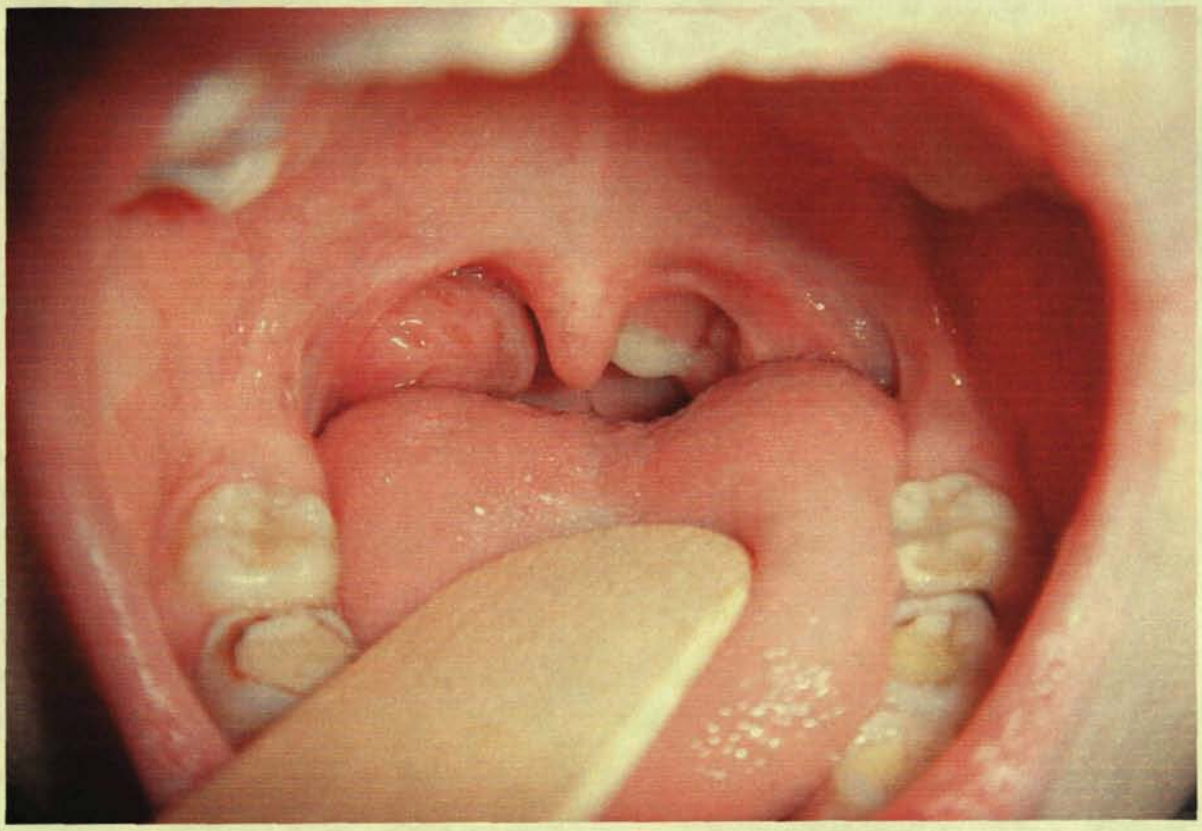
Таблица 22.

Частота рецидивов

	Сроки наблюдения											
	1 –3 месяца						3 – 6 месяцев					
Число рецидивов / Количество больных в группах (абс. и %)	1		2		3		1		2		3	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I группа	0	0	0	0	0	0	4	19	0	0	0	0
II группа	0	0	0	0	0	0	2	16,7	0	0	0	0
III группа	7	43,75	4	25	0	0	4	25	7	43,75	5	31,2
IV группа	4	40	1	10	0	0	1	10	7	70	2	20



Александра С., 7 лет, до лечения, ДНК ВЭБ, ВПГ 2 «+»



Александра С., 7 лет, после лечения

Рис. 9 Фарингоскопическая картина больного до и на 10-е сутки лечения традиционными методами

3.2.4. Динамика показателей лабораторных методов исследования после лечения и в периоде наблюдения

3.2.4.1. Результаты клинического анализа крови после лечения

При анализе результатов данного исследования можно видеть, что показатели красной крови в группах больных, пролеченных Суперлимфом, и в группах больных, получавших традиционную терапию, не отличаются между собой, в отличие от показателей белой крови, динамика которых после завершения лечения имеет большую разницу в II, II группах и в III, IV группах детей.

Так, в группах детей, пролеченных Суперлимфом, на фоне нормального содержания лейкоцитов и отсутствия палочкоядерного сдвига наблюдалась тенденция к лимфоцитозу и относительной нейтропении.

В I, II группах детей содержание лимфоцитов от 29 до 37% наблюдалось у 23 детей (38,9%), цифры лимфоцитов от 38 до 49% были отмечены у 20 детей (33,3%), а от 50 до 67% - у 16 детей (27,8%). При этом, следует отметить, что у тех детей, у которых до лечения наблюдались цифры лимфоцитов, не выходящие за пределы возрастной границы нормы, после проведенного лечения Суперлимфом количество лимфоцитов находилось на уровне 50-67%, а у тех детей, у которых до лечения имелся в анализе крови выраженный лимфоцитоз, после лечения содержание лимфоцитов находилось в пределах нормы.

В III и IV группах детей отмечалась тенденция к уменьшению относительного содержания лимфоцитов. Так, лимфоцитоз менее 34% наблюдался у 12,5% детей, 50% детей имели цифры лимфоцитов от 34 до 37%, и у 37,5% детей содержание лимфоцитов в крови составляло от 38 до 49%.

Что касается динамики моноцитов, то здесь наблюдалась обратная картина. В группах детей, получавших Суперлимф, отмечалось уменьшение моноцитоза - подавляющее число детей (72,2%) имели цифры моноцитов от 4 до 7%, остальные 27,8% детей имели от 8 до 11% моноцитов. В группах детей, получавших традиционную терапию, наоборот, сохранялась тенденция к мо-

ноцитозу – 50% детей имели цифры содержания моноцитов 12-13%, 32% детей – от 8 до 11% моноцитов, и лишь у 18% детей из этих групп отмечалось содержание моноцитов от 4 до 7 %.

Количество палочкоядерных нейтрофилов у детей из I и II групп не превышало 2% у 24,2% детей из этих групп. Тогда как, дети, получившие курс традиционной терапии, имели содержание данного показателя от 2 до 7 %, который выявлялся у 87,5% детей.

Остальные показатели белой крови, включая общее содержание лейкоцитов и СОЭ, а также количество тромбоцитов находились в пределах нормативных границ во всех группах детей.

3.2.4.2. Результаты клинического анализа крови через 3-6 месяцев после лечения

При анализе результатов клинического анализа в сроки наблюдения 3-6 месяцев после лечения динамика основных показателей была следующая.

У больных, пролеченных Суперлимфом, сохранялась тенденция к лимфоцитозу у тех больных, у которых до лечения наблюдались близкие к верхней границе цифры лимфоцитов, - 27,8% детей, и нормализация количества данного показателя у тех больных, у которых отмечалось повышенное содержание лимфоцитов в крови до лечения, - 72,2% детей. Количество моноцитов находилось в пределах нормы, причем 62% детей имели содержание моноцитов от 4 до 7% и 38% детей – от 8 до 11% моноцитов.

Остальные показатели белого ростка не претерпевали изменений по сравнению с показателями до и после лечения. Также сохранялась тенденция за счет лимфоцитоза к относительной нейтропении без палочкоядерного сдвига. Палочкоядерные нейтрофилы имели все дети, но их количество не превышало 2% .

В группах больных, пролеченных традиционными методами, отмечалось нарастание отрицательной динамики в виде увеличения количества больных, имеющих повышенный и пониженный уровни содержания лимфоцитов. Так, количество лимфоцитов от 38 до 49% наблюдалось у 56% боль-

ных, у 38% больных определялись цифры данного показателя на уровне нижней границе нормы – от 19 до 24%, остальные 6% детей имели процентное содержание лимфоцитов от 25 до 38%.

Следует также отметить, что все дети из этих групп имели достаточно высокое процентное содержание моноцитов на уровне, близком к верхней границе нормы – от 8 до 11%.

По-прежнему, все дети из III и IV групп к этому сроку имели в анализе крови палочкоядерные нейтрофилы от 1 до 5%, а что касается, содержания сегментоядерных нейтрофилов, то отметилось уменьшение их процентного содержания за счет нарастания лимфоцитоза.

Показатели эозинофилов, базофилов, СОЭ по-прежнему не изменялись.

Уровни эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов у детей всех групп не выходили за рамки нормальных возрастных границ при сроке наблюдения 3-6 месяцев после лечения.

Таким образом, двоякая динамика нарастания и снижения лимфоцитоза в зависимости от исходного уровня сразу после лечения Суперлимфом и нормализация количества лимфоцитов в сроки катамнестического наблюдения позволяет думать о купировании воспалиетльного процесса в миндалинах. В группах традиционной терапии в периоде катамнестического наблюдения наблюдалось возвращение к показателям числа лимфоцитов и моноцитов, наблюдающихся до лечения, что свидетельствовало в пользу рецидивирования патологического процесса.

3.2.4.3.Динамика данных бактериологического исследования мазков со слизистой миндалин после лечения

После проведенного лечения Суперлимфом сохранялось превалирование детей с сочетанием различной микрофлоры 22 (66,6%), но количество детей, имеющих обильную степень обсеменения значительно снизилось до 2 (6%). Аналогичная динамика снижение степени обсемененности до минимальной отмечалась также у детей с монокультуральной микрофлорой. При деталь-

ном анализе результатов посевов на флору из зева лишь у 2 детей характер и степень обсемененности не изменилась (табл.23).

После проведенного лечения количество детей в группах, пролеченных традиционными методами лечения, имеющих ассоциации микроорганизмов уменьшилось до 6 (23%), в основном за счет отсутствия высеваемости грибов рода Candida, но, в отличие от больных I, II групп, у детей III, IV групп обильная степень обсемененности сохранялась – как и до лечения у 2 пациентов (7,7%).

Таблица 23.

Состав микрофлоры в мазках со слизистой ротоглотки у больных

Виды микроорганизмов	Staphylococcus			Streptococcus			Neisseria			Ассоциации			Не найдено	Всего:
Группы больных	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++		
I, II	5	1	0	1	0	0	2	0	0	14	6	2	2	33
III, IV	4	7	2	1	2	0	0	0	2	3	1	2	2	26
Всего:	9	8	2	2	2	0	2	0	2	17	7	4	4	59

3.2.4.4. Изменение маркеров оппортунистических инфекций после лечения и в периоде каатмнестического наблюдения

После проведенного лечения препаратом Суперлимф (15 детей) у всех 12 детей, имеющих до лечения маркеры какой-либо вирусной инфекции, при исследовании сыворотки крови методом ПЦР ДНК вирусов цитомегалии, Эпштейна-Барр и герпеса 2, 6 типов не выявлялась. Но при этом продолжали сохраняться антитела к данным вирусам класса IgG к тех же концентрациях, что и до лечения. Антитела классов IgM не были выявлены ни у одного ребенка.

При исследовании клеток миндалин на вирусы цитомегалии, Эпштейна-Барр и герпеса методом ПЦР наличие ДНК также не было обнаружено.

При исследовании через 3 и 6 месяцев наличия ДНК в сыворотке крови вышеперечисленных вирусов не определялась. Антитела классов IgM у всех детей были отрицательными к этому сроку. Антитела класса IgG через 3 месяца выявлялись у всех детей, но в значительно меньшей концентрации. Через 6 месяцев у 50% детей в сыворотке крови антител к данным вирусам обнаружено не было.

При исследовании сыворотки крови методом ИФА на атипичную внутриклеточную флору у 10 детей, имеющих до лечения Суперлимфом положительные титры специфических IgG, IgM или IgA, отмечено появление или нарастание титра IgM и сохранение титров IgG, при отрицательных титрах IgA.

После лечения Суперлимфом этим детям проводился курс антибактериальной терапии препаратами макролидного или фторхинолонового рядов (в случае выявления Mycoplasma hominis) в течение 10 – 14 дней в возрастной дозировке с проведением динамического контроля титров IgG, IgA, IgM после окончания антибактериальной терапии, через 3 и 6 месяцев.

Титры IgM и IgA в указанные сроки не определялся, титры IgG к 6-му месяцу наблюдения в 60 % случаев не определялся, в 40% случаев сохранялись диагностически незначимые уровни антител.

У детей, пролеченных традиционными методами, - 8 человек - при вирусологическом контроле у 5 детей, у которых до лечения выявлялись маркеры вирусных инфекций, после лечения сохранялся положительный результат определения ДНК ЦМВ, ВЭБ, герпеса 6 типа в сыворотке крови и в клетках эпителия миндалин. При этом в сыворотке крови определялись антитела класса IgG к этим вирусам в таком же количестве как и до лечения.

При исследовании крови на наличие антител классов IgG, IgA и IgM к M.pneumoniae, hominis, Chlamidia pneumoniae титр антител не изменялся к 11-м суткам.

6 детям, у которых определялись антитела классов IgM и IgA, после проведения курса консервативной терапии были назначены антибиотики макролидного ряда на 10-14 дней.

Через 3 месяца в сыворотке крови не обнаруживались антитела классов IgA и IgM, но циркуляция антител класса IgG сохранялась в прежних или в больших титрах. ДНК вирусов выявлялась у всех 5 пациентов из этой группы как в сыворотке крови, так и в клетках эпителия небных миндалин. Титр антител класса IgG либо не изменялся, либо нарастал.

Через 6 месяцев показатели результатов исследования в крови на оппортунистические инфекции не отличались от таковых при трехмесячном периоде наблюдения.

3.2.5. Динамика результатов инструментальных методов обследования после проведенного лечеия и в периоде наблюдения

3.2.5.1. Данные УЗ исследований после лечения и в периоде катамнестического наблюдения

Анализ результатов данных УЗ исследования шейных ЛУ, выполненных всем пациентам сразу после лечения показал наметившуюся положительную динамику в течение шейной лимфаденопатии у детей, пролеченных Суперлимфом, в отличие от детей, получавших традиционные методы лечения.

Так, при сохранении у всех детей прежних размеров ЛУ при УЗ исследовании ЛУ у 16 больных визуализировалась нормальная эхографическая картина, заключающаяся в восстановлении лоцируемых структур ЛУ – гиперэхогенная середина с гипоэхогенной краевой частью и однородной эхост-

руктурой, при этом ширина коры не превышала ½ ширины ворот узла. Контур таких ЛУ был четким и ровным. Но форма ЛУ продолжала оставаться округлой.

У остальных 17 детей из I и II групп отмечалось понижение эхогенности паренхимы ЛУ с сохранением неоднородности его структуры у 9 детей, но с ровными очертаниями контуров ЛУ.

У детей, пролеченных традиционными методами, эхографическая картина измененных ЛУ не отличалась от таковой до лечения.

Спустя 3 месяца после завершения лечения у детей I, II групп продолжала сохраняться тенденция к восстановлению нормальной эхоструктуры ЛУ в сочетании с уменьшением последних в размерах, в отличии от больных из III, IV групп, у которых положительной динамики в течение шейной лимфаденопатии не отмечалось.

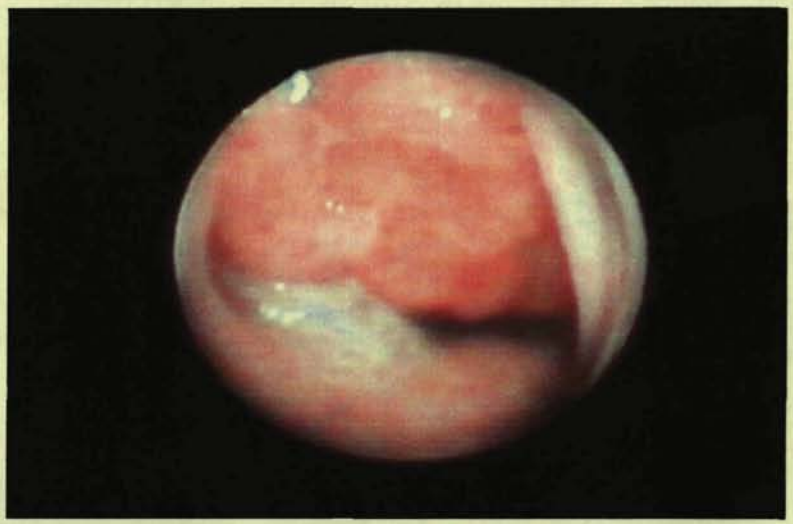
Через 6 месяцев от начала лечения у больных, пролеченных Суперлимфом, шейные ЛУ подчелюстной, задне- и переднешейных групп лоцировались как единичные мелкие овальной формы образования размерами не более 8мм, с однородной эхоструктурой, нормальной эхогенностью паренхимы и четкими контурами. Полиадении ни у одного ребенка выявлено не было.

У детей из групп традиционной терапии лишь в 6% случаев отмечалась нормальная эхографическая картина и уменьшение в размерах ЛУ по сравнению с таковыми до лечения, но не уменьшающихся менее 0,5см. У остальных детей динамики отмечено не было.

3.2.5.2. Изменения эндоскопической картины глоточной миндалины после лечения и в периоде катамнестического наблюдения

В результате проведенной трансназальной эндоскопии больным, пролеченным Суперлимфом, - 12 человек - выявлено значительное уменьшение

гиперемии и отечности ткани как носоглоточной, так и трубных миндалин, сопровождающиеся сокращением их размеров (рис.10). Так, у 10 детей размер аденоидных вегетаций составлял I степень, у 2 детей – II степень гипертрофии. Поверхность аденоидных вегетаций стала ровной и гладкой, лакуны визуализировались как ровные щели. Ни у одного ребенка ни в статическом, ни в динамическом положении не определялось пролабирования ткани аденоидов в задние отделы полости носа и прикрытие ими устьев слуховых труб.



Лера А., 6 лет, ДНК ЦМВ «+»до лечения

Лера А., 6 лет, после лечения **Суперлимфом**

Рис. 10. Вид носоглоточной миндалины при трансназальной эндоскопии до и на 10-е сутки лечения Суперлимфом

Количество слизистого отделяемого на поверхности аденоидной ткани резко уменьшилось, что привело, наряду с сокращением размеров аденоидных вегетаций и трубных миндалин, к прекращению патологического рефлюкса в устья слуховых труб.

За счет уменьшения размеров миндаликовой ткани устья слуховых визуализировались открытыми.

В группе детей, - 10 человек - получавшим традиционную терапию, также отмечалась положительная динамика.

Размеры аденоидных вегетаций также сократились: 2 детей имели II степень увеличения глоточной миндалины, 8 детей – I степень. Цвет слизистой миндалин оценивался как бледно-розовый у 9 детей, уменьшилась отечность и количество отделяемого. Но зернистость поверхности глоточной миндалины и деформированность ее лакун сохранялись у 8 детей (рис. 11).

Блок устьев слуховых труб и патологический рефлюкс в них купировался у 7 детей.

Через 3 месяца после окончания лечения в группе детей, пролеченных Суперлимфом, продолжала сохраняться положительная динамика в виде сокращения ткани аденоиных вегетаций и еще большего уменьшения гиперплазии ткани трубной миндалины. У всех детей размер глоточной миндалины не превышал I степени. Устья слуховых труб по-прежнему оставались открытыми при отсутствии рефлюкса в них.

У детей из IV группы спустя 3 месяца после лечения вновь возникли симптомы затруднения носового дыхания и усиления в них воспалительных процессов, связанные с ростом аденоидных вегетаций, что эндоскопически проявлялось нарастанием гиперемии и разрыхленности миндаликовой ткани и усилением экссудативного процесса.

В трубных миндалинах наметилась тенденция к нарастанию их гиперплазии.

Андрей Ш., 6 лет до лечения

Андрей Ш., 6 лет до лечения **традиционными методами**

Рис. 11. Вид носоглоточной миндалины при трансназальной эндоскопии до и на 10-е сутки лечения традиционными методами

При 6-ти месячном сроке наблюдения отмечалась существенная разница между эндоскопическими данными у больных II и IV групп.

Во II группе больные имели небольшую степень разрастания аденоидных вегетаций, не пролабирующих в задние отделы полости носа как в статическом положении, так и при глотательных пробах. Слизистая миндалины

продолжала оставаться бледно-розовой, не отечной. Поверхность аденоидных вегетаций была ровной, лакуны правильные, с небольшим количеством секрета в них или без него.

Гиперплазии трубных миндалин не отмечалось. Устья слуховых труб были открыты, даже у тех детей, у которых до лечения отмечалась их рубцовая спаянность в результате прежних аденотомий. Устья слуховых труб стали значительно шире, при этом рубцовые спайки визуализировались более нежными и их количество уменьшилось.

Ни у одного ребенка не отмечалось патологического рефлюкса секрета из носоглотки в слуховые трубы.

У больных IV группы эндоскопическая картина напоминала таковую до лечения. Аденоидные вегетации у 2 детей имели III степень увеличения, причем с пролабированием в задние отделы полости при глотательных пробах. У остальных 8 детей степень аденоидных вегетаций оценивалась как II. У всех детей отмечалась гиперемия слизистой глоточной миндалины и зернистость ее поверхности. Также отмечалось обилие слизистого секрета на поверхности аденоидной ткани.

У 4 детей трубные миндалины были значительно гиперплазированы и закрывали собой устья слуховых труб.

У 8 детей отмечался патологический рефлюкс в слуховые трубы при пробах Вальсальвы и Тойнби.

Увеличение размеров аденоидной ткани с нарастанием воспалительного процесса в них, влекущее за собой гиперплазию трубных миндалин и обтурацию устьев слуховых труб, приводило к повторному возникновению затруднения носового дыхания и клинике хронического аденоидита при сохранении серологических признаков течения оппортунистических инфекций в сыворотке крови у 8 детей из IV группы.

3.3. Изменение цитокинов в сыворотке крови и отпечатках со слизистой миндалин после лечения

3.3.1. Изучение содержания цитокинов в сыворотке крови

При изучении цитокинов в сыворотке крови детей, включенных в обследование, было обнаружено, что наиболее часто выявляемым цитокином из исследованных является $ТФР_{\beta 1}$, который определяется в 100% случаев в достаточно высокой концентрации. При этом надо отметить, что не было выявлено достоверных различий в содержании $ТФР_{\beta 1}$ в сыворотке крови здоровых детей (среднее значение - 5373±1784 пкг\мл), а также в сыворотке крови детей опытных групп: получавших терапию препаратом Суперлимф – I, II группы и получавших традиционную терапию – III, IV группы до и после лечения ($p \geq 0,05$) (диагр.16).

Диаграмма 16.

При исследовании содержания провоспалительного цитокина ФНОα было установлено, что в сыворотке крови пациентов опытных групп до лечения данный цитокин определяется в 26% случаев в концентрации 1,3±0,5 пкг\мл, что соответствует концентрации цитокина в сыворотке здоровых людей.

При исследовании содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов I, II групп и III, IV групп не было отмечено

существенной разницы в концентрации данного цитокина до и после лечения ($p \geq 0,05$). При этом отмечается увеличение частоты встречаемости ИЛ-10 в обеих группах с 13% до лечения до 46% после (диагр.17).

Диаграмма 17

3.3.2. Изучение содержания цитокинов в отпечатках со слизистой миндалин

При исследовании отпечатков со слизистой миндалин у пациентов опытных групп также, как и при исследовании сыворотки крови, не было обнаружено достоверных различий в концентрации ТФРβ до и после лечения (диагр.18).

Диаграмма 18

Таким образом, содержание $ТФР_{\beta}$ не изменяется после лечения ни на системном, ни на локальном уровнях

В отпечатках со слизистой миндалин до лечения ФНОα определяется в 100% случаев у пациентов всех исследуемых групп, что свидетельствует о течение воспалительного процесса. После лечения концентрация ФНОα достоверно увеличивается в группах больных, пролеченных суперлимфом (I, II группы), составляя 2,1±1,5 пкг/мл до лечения и 7,6±2,6 пкг/мл после лечения. (диагр.19).

Диаграмма 19.

*- при p≤0,01

При этом в отпечатках со слизистой миндалин отмечено достоверное увеличение содержания ИЛ-10 в группах больных, получавших Суперлимф, (I, II группы) после лечения с 0,8±0,6 до 3,1±0,64 пкг\мл, в то время как в группах детей, пролеченных традиционно (III, IV группы) таких изменений зарегистрировано не было (0,9±0,6 до лечения и 1,6±0,8 пкг\мл после лечения) (диагр.20).

Диаграмма №20

*- при p≤0,01

Таким образом, в процессе лечения происходило достоверное увеличение содержания цитокинов ФНОα и ИЛ-10 в отпечатках со слизистой миндалин у пациентов, пролеченных Суперлимфом, в то время как в сыворотке крови изменений в концентрации исследуемых цитокинов не было. Это свидетельствует об отсутствии системного действия препарата и его иммуномодулирующем влиянии на орган-мишень – миндалины.

При анализе данных концентрации локальных цитокинов у больных в зависимости от формы хронического тонзиллита не было выявлено достоверно значимых (табл. 24).

Таблица №24.

Среднее значение концентрации локальных цитокинов в зависимости от формы хронического тонзиллита

Форма хронического тонзиллита	Среднее значение концентрации цитокинов в отпечатках со слизистой миндалин, пкг/мл		
	ФНОα	ИЛ-10	ТФРß
компенсированная	2,25±1,40	0,7±0,56	988,2±1379,99
декомпенсированная	1,38±0,13	1,3±1,1	1478,15±1443,75

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе вышеизложенных данных выявлено, что дети, включенные в исследование по такому признаку как длительно существующая шейная лимфаденопатия, встречаются в практике ЛОР-врача и педиатра не так редко, как это могло бы показаться на первый взгляд.

Такие дети, имеют шейную лимфаденопатию, как правило, связанную с течением хронического тонзиллита вне зависимости от его формы, а также с сочетанием хронического тонзиллита и гипертрофии носоглоточной миндалины. Причем эта патология встречается вне зависимости от возраста ребенка и влечет за собой множество тяжких последствий как со стороны ЛОР-органов, так и со стороны других органов и систем, поскольку ЛУ, также как и миндалины являясь органом иммуногенеза, стоят первыми на пути защиты организма от чужеродных агентов. Таким образом, неполноценное выполнение миндалинами своей защитной иммунной функции приводит к переходу воспалительного процесса на регионарные ЛУ, что сопровождается значительными перестройками системного иммунитета и дальнейшем распространением инфекции по всему организму, в результате чего формируется вторичный иммунодефицит, который еще более усугубляет течение основного процесса.

Механизмы формирования шейной лимфаденопатии у обследованных детей различны. У части детей ЛАП является осложнением течения хронического воспалительного процесса в миндалинах вследствие несостоятельности их защитной функции.

В анамнезе жизни эти дети имеют множество сопутствующих заболеваний, обусловленных как врожденной, так и приобретенной инфекционно-зависимой и не связанной с инфекцией патологией. Так, при обследовании наших детей в 84,7% случаев встречалась сопутствующая патология других органов, причем у 56% детей из них эта патология затрагивала сразу несколько органов и систем организма.

Инфекционный процесс в организме вызывает формирование вторичного иммунодефицита, следствием которого являются дисбактериозы в различных областях организма. У 15,3% больных отмечалось хроническое течение дисбактериоза кишечника, а у 28% больных имелась различная патология мочевыводящей системы и почек, так или иначе связанная с хроническими воспалительными процессами в них. Частая заболеваемость ОРВИ вследствие незрелости или функциональной неполноценности системы местного иммунитете глотки приводила в 26% случаев к формированию хронических заболеваний органов дыхания. У 11,9% детей имелась сопутствующая патология кожи, связанная с повышенной аллергической настроенностью организма, что в определенной мере может быть связано с персистированием различных аллергенов на иммунной ткани глотки и отсутствием достаточного контроля за их своевременным удалением с возможным развитием аутоиммунных процессов.

У других на фоне персистирования различных видов вирусных и внутриклеточных бактериальных инфекций, проявляющиеся клиникой ЛАП (в том числе шейной) сформировался вторичный иммунодефицит, вызваший развитие хронического воспалительного процесса в миндалинах.

Третья группа детей характеризуется присоединением к клинике ЛАП, осложняющей течение ХТ и хронического аденоидита, одной или нескольких видов оппортунистических инфекций с переходом последних в форму носительства и становясь, таким образом, дополнительной причиной существования ЛАП.

Это подтверждается, во-первых, отсутствием корреляции между степенью увеличения ЛУ, количеством групп патологически увеличенных ЛУ, а также длительностью ЛАП и формой ХТ или со степенью увеличения глоточной миндалины и временем течения хронического воспалительного процесса в них, во-вторых наличием зависимости между не характерной для банального тонзиллита фарингоскопической картиной небных и глоточной

миндалин, визуализируемой эндосокпически, и носительством некоторых видов оппортунистических инфекций.

У больных, имеющих маркеры острой или хронической микоплазменной и/или хламидийной инфекций фарингоскопически наблюдались неяркая гиперемия и отечность слизистой ротоглотки и миндалин, разрыхленность, отечность и деформированность отдельных участков ткани миндалин в купе с вязким слизистым отделяемым на задней стенке глотки.

У больных с маркерами вирусных инфекций характерными признаками фарингоскопической картины были выраженная деформация формы миндалин в виде ее дольчатости и неравномерной гипертрофии ее полюсов, поверхность таких миндалин была бугристой, похожей на «булыжную мостовую». Ткань миндалин по внешнему виду была дряблой, местами визуализировались отдельные гипертрофированные фолликулы, некоторые участки миндалин имели вид, напоминающий стекловидный отек, лакуны таких миндалин были резко расширены, деформированы, с выраженными грубыми рубцовыми спайками. За счет резкой деформации ткани миндалин последние были рубцово спаяны с дужками, вызывая их деформацию. Размер таких миндалин, как правило, оценивался как II или чаще III степень гипертрофии. У многих больных наблюдалась ассиметрия зева за счет неодинаковой величины миндалин. Наибольший размер и максимальную плотность шейных ЛУ имели дети именно с такими миндалинами. При этом характерной особенностью было то, что больший по величине ЛУ пальпировался со стороны большей по размеру миндалины. Т.е. чем больше размер и плотность ЛУ, тем менее функциональна состоятельна как защитный иммунологический барьер миндалина.

Аналогичная картина наблюдалась и при визуальном осмотре глоточной миндалины. При соотношении эндоскопической картины носоглотки с наличием оппортунистических инфекций была обнаружена зависимость между типом инфекции и видом миндаликовой ткани. Так, выявление маркеров вирусных инфекций у детей соответствовало неяркой гиперемии местами с

бледно-синюшным оттенком слизистой аденоидной ткани и резко выраженной бугристости и отечности ее поверхности с участками значительной гиперплазии ткани, чередующиеся с участками атрофии, что приводило к неровности и деформированности лакун, местами резко расширенных, местами запаянных. Такие аденоиды имели III степень увеличения и, как правило, диффузно располагались по всей поверхности носоглотки, закрывая своей массой устья слуховых труб. В случае выявлении маркеров внутриклеточных бактериальных инфекций ткань глоточной миндалины была резко отечна, слизистая имела бледно-розовый цвет с чередованием участков застойной гиперемии, отмечалось расширение лакун и нарушение их проходимости, за счет плотного заполнения слизистыми пробками.

В ходе проведения обследования детей с шейной ЛАП выявлен ряд характерных лабораторно-инструментальных признаков.

В анализе крови характерной особенностью этих больных во всех возрастных группах было наличие лимфоцитоза с относительной нейтропенией и отсутствием палочкоядерного сдвига при возрастных нормальных уровнях лейкоцитов и СОЭ.

В биохимическом анализе крови отсутствовали явные патологические сдвиги в основных показателях, характеризующих деятельность обменных и экскреторных процессов, за исключением небольшого повышения уровня ЛДГ в 1,5-2 раза у 20,3% больных, что было связано, вероятно, с напряженностью противоинфекционного иммунитета в ЛУ, что подтверждается повышением в 2-3 раза титров АСЛ-О у 18,6% детей.

Данные УЗ исследования шейных ЛУ свидетельствуют о наличии реактивных изменений в ЛУ у всех обследуемых детей, что проявлялось увеличением размеров сразу нескольких групп ЛУ в 42,3% случаев, изменением формы ЛУ в сторону их округления у 83,1% детей. При этом характерной чертой лоцируемых ЛУ было изменение эхогенности паренхимы с отсутствием дифференцированности между структурами ЛУ и размытостью конту-

ров в 71,2% случаев. Такие изменения согласно данным литературы соответствуют длительно текущим хроническим воспалительным процессам в ЛУ.

Вследствие наличия причинной предрасположенности к формированию ЛАП, обусловленной носительством некоторых видов вирусных и бактериальных инфекций, проведение серологической диагностики для выявления маркеров вирусов семейства Herpesviridae и отдельных видов микоплазм и хламидий является необходимым у детей с шейной ЛАП. Также данное исследование показано часто и длительно болеющим детям с клиникой аденоидитов, тонзиллитов, субфебрилитетом, особенно при отсутствии значимого положительного эффекта от проведения консервативного и хирургического (аденотомия, тонзиллотомия) методов лечения.

Наличие маркеров, как принято считать, перенесенных оппортунистических инфекций – антител класса IgG – в сочетании с клиникой шейной лимфаденопатии и «нетипичными» миндалинами позволяет задуматься о правильности подхода к анализу исследования на оппортунистические инфекции. Это подтверждается выделением как в сыворотке крови, так и в клетках эпителия небных миндалин ДНК возбудителей. В пользу этого также свидетельствует наличие субфебрилитета, постоянно или периодически беспокоящего больных. Нашими исследованиями подтверждено, что даже в случае отсутствия маркеров острой инфекции при имеющихся характерных клинических проявлениях можно думать о наличие хронического латентно протекающего инфекционного заболевания, связанного именно с оппортунистическими инфекциями. Понятным становится и наличие у таких больных лимфоцитоза с небольшим моноцитозом в крови.

Что касается выявления у части больных антител IgM, IgA в сыворотке крови, то здесь однозначного мнения быть не может. С одной стороны, такая ситуация может являться свидетельством свежего инфицирования, с другой – при наличии длительно существующей лимфаденопатии и характерного изменения иммунокомпетентной ткани глотки с сопутствующим субфебрили-

тетом позволяет расценивать такую ситуацию как рецидив на фоне уже существующего носительства той или иной инфекции.

В подтверждение к вышесказанному, стоит упомянуть о наличии в анамнезе у этих больных эпизодов неоднократных лимфаденитов на фоне уже существующей лимфаденопатии, частые катаральные явления, возможно вызванные специфической флорой, протекающие под маской ОРВИ. Также, здесь, необходимо упомянуть, об указаниях в анамнезе у некоторых больных на остро перенесенные инфекционный мононуклеоз или микоплазменную или хламидийную пневмонию. Возможно, это и есть время формирования носительства, поскольку в силу тех или иных причин, связанных с иммунологической неполноценностью противоинфекционной защиты, организм ребенка не справился с полным удалением возбудителя.

Хочется, также, сказать про отсутствие настороженности в этом плане врачей педиатров и оториноларингологов. Ведь немногие из них утруждают себя пальпацией реионарных шейных ЛУ и не связывают нетипичную для банального ХТ фарингоскопическую картину с возможным течением оппортунистических инфекций, процент распространения которых по данным литературы становится все больше.

В этом свете становится понятным, что возможной причиной рецидивирования хронических фарингитов после тонзиллэктомии, а также рецидива аденоидов после неоднократных аденотомий, может быть носительство оппортунистических инфекций, поскольку удаление таких важных в иммунологическом плане органов приводит к прогрессированию уже существующего иммунодефицита и к усугублению течения основной болезни.

Иммунные нарушения в лимфоидных органах глотки доказаны во многих работах. Исследование местного содержания про- и противовоспалительных цитокинов доказывает существующее положение. Дисбаланс в системе цитокинов на локальном уровне наблюдался у всех исследуемых больных.

На первом этапе нашей работы в сыворотке больных шейной лимфоаденопатией мы проводили исследование содержания как провоспалительного цитокина - ФНОα – продукта активированных макрофагов/моноцитов и их производных в тканях, так и цитокинов из группы противовоспалительных: ТФРβ1 и ИЛ-10. Известно, что ТФРβ1 обладает как иммуносупрессивными свойствами (угнетает активацию фагоцитарных клеток, пролиферацию и созревание цитотоксических Т-лимфоцитов), так и стимулирующим действием на клетки мезенхимального ряда (Ковальчук Л.В. с соавт., 2006г.). ИЛ-10, в свою очередь, вырабатывается Th 2 типа, а также моноцитами и Т-супрессорными клетками и также обладает иммуносупрессорным действием (способствует снижению активности макрофагов, подавляет экспрессию молекул ГКГС 2 класса и пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет синтез цитокинов Th 1 типа, а также развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа). В то же время ИЛ-10 усиливает пролиферацию В-клеток, защищает их от апоптоза, повышает синтез IgM и IgA, в результате чего способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа [91]. Таким образом, для исследования были выбраны цитокины, обладающие рядом разнонаправленных свойств, изучение содержания которых могло бы способствовать уточнению патогенетических механизмов развития лимфоаденопатии.

При исследовании сыворотки крови больных лимфаденопатией было установлено, что из определяемых цитокинов в 100% случаев определяется только ТФРβ1, в то время как ФНОα и ИЛ-10 обнаруживаются у 26% и 13% больных, соответственно. В контрольной группе не выявлено различий в частоте обнаружения данных цитокинов, однако, по данным литературы, у взрослых здоровых доноров ФНОα встречается в сыворотке несколько реже – примерно у 5-8%, в то время как частота выявляемости ТФРβ1 и ИЛ-10 сохраняется на том же уровне [95]. Важно отметить, что концентрации данных цитокинов в сыворотке крови также значимо не отличаются от контрольной группы, согласуясь и с данными литературы о сыворотке крови взрослых до-

норов [95]. По всей видимости, выбранная нами возрастная группа по спектру определяемых цитокинов более близка к взрослым людям, так как известно, что у детей более раннего возраста цитокин-продуцирующая способность клеток иммунной системы может быть существенно изменена, особенно это касается ТФРβ1, поскольку этот цитокин необходим для активного роста и созревания клеток мезенхимального ряда [91].

Следует отметить, что в ряде публикаций встречаются данные о содержании провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных инфекционными заболеваниями глотки и хроническими тонзиллитами [267, 281, 324]. Так, в работах Kataoka T. et al. (2004г.) и Unal M. et al. (2002г.) не было обнаружено увеличения содержания ФНОα в сыворотках как детей, так и взрослых с хроническим тонзиллитом, в то время как отмечено повышение содержания других провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 и ИЛ-6, играющих, вероятно, более значимую роль в патогенезе данного заболевания. У больных с инфекционными заболеваниями глотки продемонстрировано некоторое повышение содержания ФНОα в сыворотке [267], что может быть связано с массивной антигенной стимуляцией и более выраженными воспалительными симптомами у таких больных по сравнению с исследованной нами группой. Таким образом, изучение цитокинового профиля сыворотки больных лимфоаденопатией оказалось малоинформативным, что еще раз подтверждает точку зрения ряда исследователей о больших перспективах изучения локального содержания цитокинов, где в меньшей степени сказывается влияние системных факторов регуляции иммунитета со стороны нервной и эндокринной систем [91].

При патологии ЛОР-органов также общепризнанным является мнение о том, что исследование локального иммунного статуса миндалин может дать максимум информации о происходящем процессе, поэтому оправданным является определение иммунологических параметров с одновременным бактериологическим исследованием содержимого лакун [67, 146].

Анализ результатов бактериологической обсеменности ткани миндалин также позволяет подтвердить наличие иммунного дисбаланса в лимфоидной ткани глотки. В 47,5% высеваются ассоциации микроорганизмов в различных сочетаниях стафило-, стрептококков, нейссерий и дрожжевых грибов с разной степенью обсемененности, но с преобладанием обильной – 35,6%.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что миндалины являются активным звеном иммунной системы, функции которого обусловлены следующими иммунологическими механизмами: активное участие миндалин в процессах снабжения организма информацией об антигенном составе окружающей среды, наличием homing-реакций тонзиллярных лимфоцитов и их функциональной активностью, образованием антител различных классов, включая участие в локальных иммунных реакциях, продукцией в небных миндалинах значительного количества различных цитокинов [33, 259, 325. 326]. Действительно, продукция цитокинов как мононуклеарными клетками тонзиллярной ткани, так и ее стромальными элементами достаточно хорошо изучена: показано, что мононуклеарные клетки способны активно продуцировать ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФγ, ФНОα, ГМ-КСФ, ТФРβ, в то время как стромальные клетки способны к продукции ИЛ-6 и ГМ-КСФ [287].

В нашей работе мы исследовали содержание цитокинов в так называемых отпечатках со слизистой миндалин, полученных при помощи полосок фильтровальной бумаги, пропитанных слизистым секретом с миндалин с последующим вымачиванием фильтровальной бумаги в стандартном количестве физиологического раствора, что обеспечивало образование раствора, содержащего исследуемые пептиды. Данный способ был разработан нами для изучения цитокинового профиля слизистой миндалин, образцы которой иначе было невозможно получить в необходимом количестве. Надо отметить, что при таком способе получения исследуемого материала все три изучаемых иммунопептида определялись в 100% случаев у всех пациентов с лимфоаденопатией. При этом в самых высоких концентрациях, аналогично сыворотке периферической крови, определялся ТФРβ1 (1469±940 пг/мл), в то время как

ФНОα и ИЛ-10 выявлялись в значительно более низких концентрациях 2,1±1,5 пг/мл и 0,8±0,6пг/мл соответственно).

Известно, что ТФРβ1 необходим для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgA-изотип, что обуславливает его значение в иммунной защите слизистых оболочек [297]. Так, например, у пациентов с IgA-нефропатией продемонстрировано усиление продукции мононуклеарными клетками крови ТФРβ1 и IgA антител при стимуляции М-протеином при стрептококковой инфекции [297]. Аналогичные данные получены in vitro при исследовании тонзиллярных мононуклеарных клеток при их активации аутомембранным антигеном Haemophilus parainfluenzae (318). В последнем исследовании мононуклеарные клетки миндалин больных хроническим тонзиллитом были использованы в качестве сравнительного материала, в результате чего было продемонстрировано, что у таких больных продукция ТФРβ1 и IgA антител несколько ниже, чем у больных IgA-нефропатией, однако показано, что активация клеток происходит за счет CpG мотива ДНК, а, следовательно, может наблюдаться при контакте с различными патогенами [318]. Поскольку в нашем исследовании у части больных было обнаружено наличие инфекционных возбудителей как вирусной, так и бактериальной природы, можно предположить, что достаточно высокие концентрации ТФРβ1 в отпечатках со слизистой миндалин связаны с необходимостью активации синтеза IgA в условиях антигенной стимуляции.

По данным литературы, ФНОα, являясь одним из ключевых цитокинов - регуляторов воспалительной реакции, вырабатывается различными типами клеток ткани миндалин. Так, при внутриклеточном определении цитокинов в мононуклеарных клетках миндалин было обнаружено, что наибольшее количество данного цитокина экспрессируется нестимулированными CD14 клетками, в то время как после стимуляции клеток форболмиристатацетатом и иономицином (активатор протеинкиназы С и активатор внутриклеточного Са), ФНОα начинает экспрессироваться также и в CD3 и CD19 клетках, то есть в Т- и В-лимфоцитах, что доказывает его патофизиологическую роль

при развитии иммунного ответа в ткани миндалин. Кроме того, показано, что именно клетки миндалин больных рекуррентым тонзиллитом в наибольшей степени способны к экспрессии данного цитокина, по сравнению с клетками больных с гипертрофией миндалин [325].

Физиологические эффекты ИЛ-10 принято рассматривать в аспекте деятельности Th 2 типа, способствующих развитию гуморальной составляющей иммунного ответа. Известно, что ИЛ-10 является синергистом ИЛ-4, усиливает пролиферацию В-клеток, повышает синтез IgM и IgA [20]. В настоящее время в литературе высказываются противоречивые мнения о том, что Т-хелперы какой субпопуляции преобладают в ткани миндалин при хроническом тонзиллите, связанное, по всей видимости, с тем, что в разных случаях преобладают различные инфекционные возбудители, обуславливающие преобладание тех или иных субпопуляций Т-хелперов. Так, например, в работах Andersson J. et al., 1994, показано, что при хроническом тонзиллите в клетках миндалин экспрессируются в основном такие цитокины, как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13, что указывает на преобладание Th 2 типа, в то время как при инфекционном мононуклеозе преобладают Th 1 типа. Однако в работе Kerakawauchi H. et al., 1997, при изучении продукции цитокинов при стимуляции М-протеином Streptococcus pyogenes, который часто колонизирует ткань миндалин при хроническом тонзиллите, было продемонстрировано значительное усиление продукции как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6, так и продукции ИЛ-2 и ИФγ, что указывает на активацию как Th 2 типа, так и Th 1 типа. Интересно, что продемонстрировано также усиление продукции анти-протеин М IgA в ткани миндалин, что, как уже отмечалось, может быть следствием повышенной секреции ТФРβ1 и ИЛ-10 мононуклеарными клетками.

Кроме того, ИЛ-10, как и ТФРβ, обладают рядом иммуносупрессивных свойств, и являются также продуктами так называемых регуляторных Т-клеток или Т-регуляторов, имеющих фенотип CD8+, и являющихся ключевыми для индукции иммунологической толерантности к аллергенам и аутоантигенам. Регуляторные Т-клетки подавляют иммунный ответ, опосредо-

ванный активацией как Th1, так и Th2 лимфоцитов таким образом, что сохраняется достаточная эффективность иммунной системы для элиминации инфекционных агентов, в то время как иммунопатологические реакции не проявляются [260, 264]. Данные цитокины способны приводить к снижению активности фагоцитарных клеток и подавлению синтеза провоспалительных цитокинов, а также пролиферацию Т-лимфоцитов, в связи с чем представляет интерес изучение их баланса с ФНОα.

Таким образом, исследование цитокинов в отпечатках со слизистой миндалин оказалось достаточно информативным, а результаты данного исследования во многом согласуются с данными других авторов, в связи с чем целесообразным представлялось применить разработанный метод при оценке эффективности действия иммунотропного препарата Суперлимф, представляющего собой природную комбинацию цитокинов и антимикробных пептидов.

Следует отметить, что при исследовании содержания цитокинов в сыворотке крови больных лимфоаденопатией до и после лечения не было выявлено достоверных изменений в концентрации ТФРβ1 и ФНОα как в группе больных, получавших традиционную терапию, так и в группе больных, получавших комплексную терапию с использованием иммунотропного препарата. В то же время отмечается увеличение частоты встречаемости ИЛ-10 в сыворотке крови больных обеих групп: с 13% - до лечения и до 46% - после лечения. По всей видимости, такие изменения можно объяснить подавлением воспалительной реакции после проведенной терапии, что может быть связано и с нормализацией деятельности Т-супрессорных клеток.

При исследовании содержания ТФРβ1, ФНОα и ИЛ-10 в отпечатках со слизистой миндалин было установлено, что разницы в концентрации данных цитокинов в зависимости от формы хронического тонзиллита не отмечается и после лечения иммунотропным препаратом Суперлимф происходит достоверное увеличение концентрации как ФНОα, так и ИЛ-10.

Иммунотропный препарат Суперлимф представляет собой стандартизированный комплекс цитокинов, среди которых определена активность ИЛ-1,2,6, ФНО$_\alpha$, фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов (МИФ), ТФР$_\beta$. Комплексный состав препарата не только позволяет расширить область его применения, но и максимально приближает его действие к физиологическому, так как в организме регулирующее действие цитокинов на клетки-мишени определяется не индивидуальной молекулой, а их композицией. Основной механизм действия «Суперлимфа» связан с активацией клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилением взаимодействий между этими клеточными элементами. Препарат стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку ими активных форм кислорода и азота, продукцию клетками собственных цитокинов, регулирует их миграцию, активирует противоопухолевую цитотоксичность и способствует гибели внутриклеточных паразитов. В то же время «Суперлимф» регулирует функциональную активность фибробластов, синтез ими коллагена и гликозаминогликанов.

Изменения в содержании про- и противовопалительных цитокинов в отпечатках слизистой миндалин после локального применения Суперлимфа можно объяснить тем фактом, что под влиянием экзогенных цитокинов происходит изменение собственного цитокинового фона тканей, что индуцирует приток в очаг в основном мононуклеарных фагоцитов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. Усиление функциональной активности макрофагов способствует более быстрой резорбции продуктов распада и усилению репаративных процессов [97].

Действительно, в экспериментах in vitro продемонстрирована способность комплекса природных цитокинов активировать мононуклеарные клетки периферической крови человека к продукции ФНОα, что, в свою очередь, будет приводить к дальнейшей активации фагоцитарных клеток по аутокринному механизму [53].

В тоже время при изучении продукции цитокинов клетками миндалин при стимуляции их ФНОα было обнаружено, что данный цитокин активирует продукции ИЛ-8 В-лимфоцитами и продукцию ИЛ-6 и ГМ-КСФ стромальными клетками миндалин, что приводит к значительному привлечению клеток в очаг воспаления, способствуя его разрешению [287]. Усиление продукции ИЛ-10 в данной ситуации можно объяснить компенсаторной активацией Т-супрессорных клеток в ответ на избыточное образование ФНОα.

Таким образом, применение иммунотропного препарата Суперлимф приводит к увеличению продукции про- и противовоспалительных цитокинов только на локальном уровне слизистой миндалин, обеспечивая тем самым нормализацию взаимодействий между клетками иммунной системы при разрешении хронической воспалительной реакции.

В связи с вышесказанным возникла необходимость изыскания новых способов консервативного лечения, направленных на одновременное купирование дисбаланса иммунных механизмов и обладающим противобактериальным и противовирусным действием. Таким требованием отвечал препарат Суперлимф, доказавший свою эффективность в лечение многих воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии.

Поэтому целесообразным явилось проведения испытания данного препарата у наших детей.

Эффективность Суперлимфа подтверждается, в первую очередь, данными клинической картины заболевания.

У больных, пролеченных Суперлимфом, в более ранние сроки лечения наступала нормализация клинической картины за счет сокращения степени выраженности всех признаков за исключением размеров и плотности ЛУ, сокращалась частота рецидивов в периоде наблюдения, увеличивались сроки их возникновения.

Исчезновение шейной лимфаденопатии и нормализация форм и размеров лимфоидной ткани носо-, ротоглотки отмечалось уже через 3 месяца после лечения.

В группах традиционной терапии в указанные сроки лечения динамика снижения баллов была незначительной, а через 3 и 6 месяцев отмечалось нарастание выраженности каждого из признаков, что способствовало более частому и раннему возникновению рецидивов.

Через 3 и 6 месяцев после лечения у детей, получавших Суперлимф степень выраженности таких важных признаков, как плотность и размер лимфатических узлов, форма и размер миндалин, степень затруднения носового дыхания, продолжала достоверно уменьшаться и к 6-му месяцу наблюдения данные признаки определялись лишь у 1\3 детей в минимальных проявлениях (0-33%), тогда как дети, пролеченные традиционно, в 90-100% случаев имели выраженные проявления не только данных, но и всех признаков.

Частота рецидивов заболевания и сроки их возникновения у детей, пролеченных Суперлимфом значительно отличалась от группы детей, получавших традиционную схему лечения – у первых однократный рецидив возникал лишь в 18,2% случаев через 6 месяцев после лечения, тогда как у другой группы детей рецидивы заболевания наблюдались уже спустя месяц после лечения и в течение 6 месяцев после лечения у 53,8% детей отмечено 2 рецидива, у 27% больных – 3 рецидива.

При исследовании микрофлоры слизистой полости рта отмечалось значительное сокращение степени обсемененности с обильной до минимальной как в случае монокультуральной флоры, так и при наличии бактериальных ассоциаций с 42,4% до 6 % после лечения Суперлимфом, в отличие от группы детей, получавших традиционную терапию (26,9% и 23,1% соответственно).

После проведенного лечения препаратом Суперлимф, а также спустя 3-6 месяцев, при исследовании сыворотки крови и клеток миндалин ДНК исследуемых вирусов не выявлялись.

При исследовании сыворотки крови на наличие антител к микоплазмам и хламидиям отмечено появление или нарастание титра IgM с сохранением титров IgG, при отрицательных титрах IgA. В результате лечения Суперлимфом происходило «обострение» внутриклеточной бактериальной инфекции, что сопровождалось появление титров антител класса IgA и IgM, вследствие влияния препарата на бактерии, располагающиеся внутриклеточно. Эти микроорганизмы путем лишения своих защитных оболочек поступали в кровь из клеток, где были подвергнуты действию специфических антибиотиков. После проведения антибактериальной терапии в сыворотке крови определялись только титры антител класса IgG при отсутствии выявления ДНК данных возбудителей в клетках эпителия миндалин. Через 3 и 6 месяцев титр специфических IgG к микоплазмам и хламидиям уменьшался или не выявлялся, что можно было расценить как окончание течения латентной инфекции. IgM и IgA в указанные сроки также не выявлялись, а IgG к 6-му месяцу наблюдения в 60% случаев не обнаруживались и в 40% случаев сохранялись диагностически незначимые уровни антител, в отличии от групп традиционной терапии, в которых маркеры вирусных и бактериальных инфекций были положительны. Данные результаты коррелировали с нормализацией клинической картины в группах, пролеченных Суперлимфом.

Также отмечалось восстановление нормальной эхографической структуры шейных ЛУ.

Иммуномодулирующее действие проявлялось также в нормализации показателей формулы белой крови – повышенное количество лимфоцитов до лечения снижалось до нормальных показателей, а повышение уровня лимфоцитов у части больных после лечения связано со стимуляцией иммунных резервов миндаликовой ткани.

Таким образом, подводя итоги, можно заключить, что в результате проведенного исследования установлена четкая взаимосвязь между течением и формированием шейной лимфаденопатии на фоне хронических воспалительных заболеваний лимфоглоточного кольца у детей и латентным течением оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства Herpesviridae и внутриклеточными бактериальными патогенами семейства микоплазм и хламидий. Также определены четкие диагностические критерии – характерная клиническая картина, лимфоцитоз с моноцитозом, небольшое повышение ЛДГ в сыворотке крови, реактивные изменения в шейных ЛУ на УЗИ-сканировании, позволяющие врач правильно сориентироваться в диагнозе и решить вопрос о необходимости проведения исследования на наличие оппортунистических инфекций для выбора правильной тактики лечения.

Также в ходе работы доказана клиническая эффективность препарата Суперлимф – у детей от 5 до 16 лет с клиникой шейной лимфаденопатии, осложняющей течение хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций.

В более ранние сроки лечения наступала нормализация клинической картины, сокращалась частота рецидивов в периоде наблюдения, увеличивались сроки их возникновения, отмечалось значительное сокращение степени обсемененности слизистой полости рта, отмечался переход в состояние ремиссии инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae и купирование микоплазменной и хламидийной инфекций, наблюдалась нормализация уровней про- и противовоспалительных цитокинов на локальном уровне – слизистой миндалин.

ВЫВОДЫ

1. Длительность и выраженность шейной лимфаденопатии, осложняющей течение хронического тонзиллита и гиперплазии аденоидных вегетаций, не зависит от формы хронического тонзиллита, степени гиперплазии глоточной миндалины и продолжительности хронического воспалительного процесса в них. При этом на основании эндоскопических исследований была выявлена специфическая картина поражения небных миндалин и аденоидной ткани, а также ее зависимость от типа оппортунистической инфекции – ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 2,6, Mycoplasma pneumoniae, hominis, Chlamidia pneumoniae.
2. Маркеры исследуемых оппортунистических инфекций выявляются у 38,9% детей, в 56,5% случаев из них одновременно определяются маркеры нескольких оппортунистических инфекций, причем у 39,1% детей - как маркеры хронического инфицирования какой-либо из инфекций или их сочетания, так и маркеры острой, чаще всего, бактериальной инфекции.
3. Наличие в сыворотке крови ДНК вирусов цитомегалии, Эпштейна-Барр, простого герпеса 2,6 типов и антител классов IgG к патогенам Mycoplasma pneumoniae, hominis, Chlamidia pneumoniae, а также выявление ДНК в клетках эпителия небных миндалин конкретного возбудителя оппортунистических инфекций в сочетании с клиникой шейной лимфаденопатии и нетипичной для банального тонзиллита фарингоскопической картиной свидетельствует о латентном течении оппортунистической инфекции при хроническом воспалительном процессе в небных и глоточной миндалинах.
4. Для шейной лимфаденопатии характерно: наличие лимфоцитоза с относительной нейтропенией и отсутствием палочкоядерного сдвига при возрастных нормальных уровнях лейкоцитов и СОЭ во всех возрастных группах; повышение уровня ЛДГ в 1,5-2 раза у 20,3% больных; при бактериологическом исследовании у 47,5% детей обнаружение ассоциаций микроорганизмов с преобладанием обильной степени обсемененности; в 96,6% сни-

жение эхогенности паренхимы, нарушение дифференцированности структур и размытость контуров ЛУ у 71,2% пациентов.

5. Изучение цитокинового профиля сыворотки больных лимфоаденопатией малоинформативно. При исследование отпечатков со слизистой миндалин цитокины определяются в 100% случаев у всех пациентов с лимфоаденопатией, при этом в самых высоких концентрациях определялся ТФРβ1, в то время как ФНОα и ИЛ-10 выявляются в значительно более низких концентрациях, вне зависимости от формы хронического тонзиллита.
6. Показана клиническая эффективность препарата Суперлимф при лечении шейной лимфаденопатии у детей с гипертрофией аденоидных вегетаций и разными формами хронического тонзиллита, заключающаяся в нормализации клинической картины в более ранние сроки лечения (на 3-е сутки), отсутвтсие рецидивов заболевания у 81,2% больных при значительном сокращении степени обсемененности слизистой оболочки полости рта и переходом оппортунистической инфекции в состояние длительной ремиссии. Также нормализуется эхографическая картина шейных ЛУ, достоверно увеличиваются концентрации как ФНОα, так и ИЛ-10 в отпечатках со слизистой миндалин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с длительно существующей шейной лимфаденопатией, осложняющей течение хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций, кроме общеклинических исследований необходимо проводить исследование на наличие маркеров оппортунистических инфекций

2. Для уточнения характера процесса, вызывающего гипертрофию ЛУ, и динамической оценки течения воспалительного процесса в последних на фоне проводимой терапии целесообразно использовать УЗИ шейных ЛУ

3. Исследование цитокинов в отпечатках со слизистой миндалин является информативным методом, позволяющим проводить оценку эффективности действия иммунотропного лечения

4. С целью наиболее полной коррекции иммунных нарушений при хронических воспалительных процессах в миндалинах показано проведение локальной цитокинотерапии

5. При наличии хронического тонзиллита, осложненного шейной лимфаденопатией, вне зависимости от его формы целесообразно использование препарата Суперлимф лиофилизированный порошок для приготовления раствора для местного применения для проведения консервативного лечения по следующей схеме: после промывания лакун миндалин 0,9% раствором натрия хлорида с целью очистки лакун от патологического содержимого, производится промывание лакун свежеприготовленным раствором препарата Суперлимф. После процедуры промываний лакун миндалин сразу же проводится электрофорез на область подчелюстных лимфатических узлов с Суперлимфом. Доза препарата составляет – 1,5 мкг/кг. Введение раствора Суперлимфа осуществляется с положительного полюса при максимальной силе тока 1,0 мА в течение 10-15 минут. Курс лечения составляет 10 ежедневных однократных процедур. Максимальные курсовые дозы для промываний лакун миндалин и электрофореза составляют 250-500 мкг в зависимости от массы ребенка.

6. При сочетании хронического тонзиллита и гипертрофии аденоидных вегетаций вышеописанная схема сочетается с инстилляциями в полость носа раствора Суперлимфа: производится закапывание 0,9% раствора натрия хлорида по 10 капель в каждую ноздрю, через 5 минут после чего осуществляются инстилляции свежеприготовленного раствора Суперлимфа по 2 капли в каждую ноздрю. Процедуры последовательных инстилляций в полость носа физиологического раствора и раствора Суперлимфа проводят 3 раза в день Доза препарата равняется 5 мкг/раз или 15 мкг/сутки. Курс инстилляций в полость носа составляет 7 дней. Максимальная курсовая доза препарата – 100 мкг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев А.Н., Ферштат В.Н., Усманова А.У. К вопросу о дифференциальной диагностики основных форм хронического тонзиллита. //В кн.: Актуальные вопросы оториноларингологии, Ташкент, 1980, стр.114-116

2. Аведова Т.А. Мультифункциональность иммуномодулятора Суперлимф (комплекс природных цитокинов): прямые противобактериальные эффекты in vitro. Москва, 2005, Дисс. канд.

3. Азнабаева Л.Ф. Провоспалительные цитокины в иммунопатогенезе и лечении хронических гнойных риносинуситов. Санкт-Петербург, 2002, Автореф. Докт. Дисс.

4. Акимов Ю.А. Острые неспецифические лимфадениты у детей. Ижевск, 1965, Дисс. канд.

5. Андрейченко В.И., Зурнаджи В.Н., Мельников О.Ф. Влияние перестройки реактивного организма в процессе сенсибилизации на антителообразовательную функцию миндалин и барьерные свойства его покровного эпителия при контакте последнего со специфическим сенсибилизирующим антигеном. //В кн.: Оториноларингология. Киев, 1972, стр.67-76

6. Бажора Ю.И. Отдаленные результаты криохирургического лечения больных хроническим тонзиллитом. //В кн.: VI научно-практическая конференция отоларингологов Модавской ССР. Кишинев, 1979, стр. 59-60

7. Балашко И.С. Семейный хронический тонзиллит. Минск, 1981, Автореф. Дисс. Канд.

8. Баркевич О.А. Противовирусные эффекты комплекса природных цитокинов (препарат Суперлимф) на модели герпесвирусной инфекции in vitro. М., 2005

9. Баркевич О.А., Ковальчук Л.В. Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого I типа комплексом природных цитокинов (препаратом Суперлимф) in vitro. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2005, №1, стр.57-60

10.Бахмудов Б.Р. Неспецифический лимфаденит и аденофлегмона челюстно-лицевой области и шеи у детей. //Стоматология, 1996, №6, стр.45-47

11.Большаков И.В., Большакова Н.В., Макеев А.А., Милованов С.Н. Хирургические проблемы неспецифических лимфаденопатий и пути их решения у детей, проживающих на радиактивно загрязненных территориях. //В кн.: Актуальные вопросы научно-практической медицины» Орел, 1999, стр.467-473

12.Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции. //Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2000, №4, стр.65-73

13.Бочков Н.П. Генетика человека (наследственность и патология). М., 1978, 301с.

14.Бродский М.Ю., Говорун В.М., Халилов Э.М., Жданов А.В., Файзуллин Л.З., Сухих Г.Т. Идентификация Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum и Chlamydia trachomatis методом полимеразной цеаной реакции. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1995, №12, стр.606-609

15.Быкова В.П., Гробов А.О., Санникова Н.Е. Иммуноморфология лимфоэпителиальных органов глотки детей в проблеме местного иммунодефицита. //VIII Всесоюзный съезд патологоанатомов, Москва, 1989

16.Вартанян Р. Цитомегаловирусная инфекция у детей. //Врач, 2002, №3, стр.26-27

17.Василенкова Л.В. Коррекция репаративных процессов методом локальной цитокинотерапии при антиглаукоматозных операциях. Москва, 2005, Автореф. Дисс. Канд.

18.Васильев А.И. К вопросу о напряженности иммунопатологических ракций у больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1969, №4, стр.34-38

19. Васильева В.И. Этиология и эпидемиология острых респираторных инфекций. М., 1972, Автореф. дисс. докт.

20. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций. //Цитология, 2001, том 43, №12, стр.1101-1111

21. Ватрасов Б.И., Ревской Ю.К. Внутрилакунарный лекарственный электрофорез с наружными электродами (ВЛЭНЭ) при лечении больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1981, №3, стр.32-37

22. Ватрасов В.И. Об эффективности лекарственного электрофореза при лечении больных хроническим тонзиллитом. Ленинград, 1986, Автореф. дисс. канд.

23. Вершигора А.Е. Иммунобиология небных миндалин. Киев, 1978, 168с.

24. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины. //Гематология и трансфузиология, 2000, №4, стр.45-49

25. Войтенко Н.А., Дубровская З.А., Магомедова Н.Б., Науменко В.Е., Украинская Т.Л., Золотарь Л.С., Фомина Т.Л. Заболевания верхних дыхательных путей у детей с хроническим тонзиллитом до и после тонзилэктомии. //Тез. докл.: Актуальные вопросы патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, часть II, Киев, 1981, стр.29-30

26. Волощук М.И., Калиновская Л.П. Морфоцитохимическое исследование небных и глоточной миндалин после аэрозольной терапии левамизолом детей с иммунологической недостаточностью, страдающих декомпенсированным хроническим тонзиллитом и аденоидитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1987, №4, стр.4-7

27. Волощук М.И., Мельников О.Ф. Характеристика местного и системного гуморального иммунитета у больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1985, №1, стр.49-52

28. Вылков И. Патология лимфатических узлов. – София: Медицина и физкультура, 1980, 242с.

29. Вядро М.М. Цитокины и их роль в патогенезе и терапии инфекций. //Антибиотики и химиотерапия, 1990, т.35, №9, стр.12-14

30. Вядро М.М., Навашин С.М. Цитокины – полифункциональные регуляторы защитных реакций в норме и патологии. //Антибиотики и химиотерапия, 1989, №11, стр.863-868

31. Галкина Т.А. Цитокинотерапия у больных острыми и хроническими средними отитами. М., 2004, автореф. дисс. канд.

32. Ганковская Л. В. Иммуноцитокины. Регуляция функций макрофагов, локальная иммунокоррекция. Москва, 1993, Дисс.Докт.

33. Гарюк Г.И., Гарюк О.Г. Хронический тонзиллит: проблема консервативного лечения. //Международный медицинский журнал, 1999, том 5, №2, стр.67-70

34. Гаспарян М.О., Долгирева С.А. Детские инфекционные болезни. Ч.1. Под ред. Фокина Е.Е. и др., Екатеринбург, 1992

35. Голубева Н.Н., Константинова Т.Н., Комиссарова И.А. Изменение цитохимической активности при антигенном воздействии. //Журнал микробиологии, 1978, №9, стр.86-90

36. Горбачевский В.Н. Клинико-иммунологическое изучение роли небных минадилн в лимфоидных реакциях в условиях нормы и при хроническом тонзиллите. Киев, 1979, автореф. дисс. докт.

37. Горбачевский В.Н. Материалы к характеристике иммунологической реактивности организма больных с хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1977, №3, стр.1-4

38. Горбачевский В.Н. Об участии небных миндалин в иммунном ответе организма на некоторые бактериальные токсины. //Журнал микробиологии, 1976, 31, стр.141-142

39. Гофман В.Р., Поваров Ю.В. Оценка состояния неспецифической резистентности организма в диагностике хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. //В кн.: Диагностика и реабилитация при заболеваниях верхних дыхательных путей, Санкт-Петербург, 1992, стр.5-8

40. Гофман В.Р., Черныш А.В., Шевченко Ю.Л. Клиническая иммунология хронического тонзиллита. СПб, 1998, 131с.

41. Гуран М., Берчану Шт. Клиническая гематология. Под ред. Берчагу Шт. Бухарест, 1985, стр. 737-753

42. Гусева Е.М., Маканина Т.Ф., Камайданова В.Б., Горовенко Л.И., Хмелев Р.И., Гильденскиольд О.А. Туберкулезные и неспецифические периферические лимфадениты у детей, проживающих на различных территориях Московской области. //Туберкулез и экология, 1995, №2, стр.34-35

43. Гусева Л.Н. Изменение иммунологических показателей у больных хроническим тонзиллитом при лечении левамизолом. //В сб.: Иммунологические аспекты инфекционной патологии, Таллин, 1981, стр.110-112

44. Гусева Л.Н. Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей. М., 1969, автореф. дисс. канд.

45. Гусева Л.Н. Современные возможности консервативного лечения хронического тонзиллита с частыми обострениями. Москва, 1984, Автореф. Дисс. Канд.

46. Гюллинг Э.В. Небные миндалины и иммунитет. Проблемы оториноларингологии в детском возрасте. Киев, 1974, стр.92-110

47. Гюллинг Э.В., Мельников О.Ф. Вестник оториноларингологии, 1972, №6, стр.70-72

48. Гюллинг Э.В., Мельников О.Ф. Миндалины – источник инфекции или иммунитета? Киев, 1976, 64 с.

49. Дайняк Л.Б., Кунельская В.Я. Микозы верхних дыхательных путей, М., 1979, 278с.

50. Денисов А.А., Николаева О.Г. Противовирусные свойства рекомбинантного лимфотоксина человека. //Вопросы вирусологии, 1995, №6, стр.277-279

51. Детская ультразвуковая диагностика. Под ред. Пыкова М.И., Ватолина К.В., М., 2001, с.445-446

52. Джумиго П.А. Интерферонообразование и продукция специфических антител в процессе комбинированной терапии реафероном и антиоксидантами у больных простым рецидивирубщим герпесом., М., 1990, дисс.канд.

53. Долгина Е.Н. Рецепторная (цитокин-опосредованная) и нерецепторная (лазер-индуцированная) активация эффекторных функций фагоцитов. Москва, 2001, дисс. канд.

54. Драгомирецкий В.Д. Местные и общие реакции на криотонзиллотомию у больных хроническим тонзиллитом. //В кн.: Теоретические и практические проблемы действия низких температур на организм. Л., 1975, стр.68-69

55. Драгомирецкий В.Д. Отдаленные результаты криохирургического лечения больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1982, №5, стр.47

56. Драгомирецкий В.Д., Бажора Ю.И. Динамика активности гидролитических и окислительно-восстановительных ферментов лейкоцитов крови у больных хроническим тонзиллитом после лечения физическими факторами. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1984, №4, стр.1-5

57. Драгомирецкий В.Д., Бажора Ю.И. Применение иммунологического исследования при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1986, №6, стр.8-11

58. Драгомирецкий В.Д., Бажора Ю.И., Гончар Л.Н. Содержание иммуноглобулинов у больных хроническим тонзиллитом, подвергнутых лечению физическими факторами. //В сб.: Иммунология и аллергия, вып.19, Киев, 1985, стр.42-44

59. Дыгин В.П., Филев Л.В. Значение моноцитарно-макрофагального звена иммунопоэза в формировании иммунодефицита и хронизации заболеваний. //В кн.: Тезисы XIX Всесоюзного съезда терапевтов, Москва, 1987, стр.16-17

60. Дюговская Л.А. Образование реагинов в условиях нормы и при хроническом тонзиллите. Киев, 1975, автореф. дисс. канд.

61. Еланцев С.В., Юдина Б.А., Гордиенко С.М. Особенности секреции ИЛ-1 моноцитами человека в различных группах вторичных иммунодефицитов при стимуляции липополисахаридами и полисахаридами. //В кн.: Иммунодефициты и аллергия. Тезисы докладов всесоюзного симпозиума с международным участием, Москва, 1986, стр.139-140

62. Енин И.П., Моренко В.М. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей, больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1986, №4, стр.19-21

63. Ермалинский А.Ф., Ткаченко Л.А., Савин В.Р., Шульга В.В., Губарь Е.А., Дегтярь И.Я. Влияние иммуноглобулина на микробную флору миндалин у больных ревматизмом. //Врачебное дело, 1988, №11, с.53-55

64. Жибурт Е.Б., Ионова А.И., Данильченко В.В., Серебрянская Н.Б., Бельгесов Н.В., Трофименко Э.В. Распространенность антител к цитомегалолвирусу и токсоплазме у доноров гемокомпонентов. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1997, №1, стр.59-61

65. Журавлев А.С., Московченко Н.А., Гарюк Г.И. Динамика титров стафилококковых антител в слюне и в сыворотке крови у больных хроническим тонзиллитом при различных методах лечения. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1985, №1, стр.53-55

66. Заболотный Д.И., Карась А.Ф., Марченко А.Т., Пашковский В.М., Рильская О.Г. Клиническая и морфофункциональная характеристика небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом после воздействия низких температур и широкополосного ультразвука. //В кн.: VII Съезд оториноларингологов Украинской ССР, Киев, 1989,с.304-305

67. Завгородняя Е.Н., Ловпаче З.Н. Эффективность метода прижизненной оценки функционального состояния небных миндалин человека. //Вестник оториноларингологии, 1990, №3, стр.27-29

68. Змеев А.В., Филатов В.Ф., Паскевич И.Ф. О роли наследственного фактора у больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1987, №4, стр.17-21

69. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р., Юсупов Ф.Н. Цитологические особенности небных миндалин при хроническом тонзиллите. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1981, №3, стр.16-20

70. Иванова В.В., Родионова О.В., Букина А.А., Аксенов О.А., Железникова Г.Ф. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и лечению. //Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2001, том 46, №1, стр.43-48

71. Иванова Г.М. Сравнительная оценка серологических методов диагностики инфекционного мононуклеоза у детей. М., 1973, автореф. дисс. канд.

72. Ильичева О.Е. Состояние моноцитарного звена системы мононуклеарных фагоцитов у больных хроническим тонзиллитом. //Вестник оториноларингологии, 1986, №2, стр.39-42

73. Иткина Л.Д. Значение гальванизации в области печени при лечении лиц пожилого и старого возраста. //В кн.: Электрофорез лекарственных веществ. (Материалы I Всесоюзного симпозиума), Минск, 1972, с.34-39

74. Каплун Н.А. Учение о лекарственном электрофорезе и его дальнейшее развитие. М., 1967, автореф. дисс. докт.

75. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция – современная диагностика. //Клиническая лабораторная диагностика, 1998, №2,с.16-17

76. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция – типичный представитель оппортунистических инфекций. //Российский медицинский вестник, 1997, №2, стр.34-38

77. Касимов К.К. Некоторые вопросы патогенеза и диагностики хронического тонзиллита. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1980, №2, стр.32-36

78. Катягина М.Г., Сельков А.С., Мартынкин А.С. Инфекционный мононуклеоз у детей. Санкт-Петербург, 1999, 43с.

79. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность. //Клиническая лабораторная диагностика, 1998, №11, стр.21-32

80. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. //Иммунология, 1995, №3, стр.30-43

81. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А Эндогенные иммуностимуляторы. СПб, 1992

82. Киселева З.А. Клеточно-опосредованные реакции иммунного ответа в норме и при хронической персистирующей инфекции у детей. //В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей. Тезисы докладов, Москва, 1983, стр.281-282

83. Китирис С.Х., Кузьменко Л.Г., Захрауи С., Павлова Т.А., Миткова С.В. Частота инфицирования детей и взрослых микробами рода хламидий и Mycoplasma pneumoniae. //Вестник Российского университета дружбы народов, 1999, №2, стр.124-128

84. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В., М., 1996, т.2, стр.303-327

85. Клячко Л.Л., Анхимова Е.С. Показатели иммунитета в прогнозировании течения хронического тонзиллита. //Актуальные вопросы оториноларингологии и логопатологии, Санкт-Петербург, 1996, стр.86-89

86. Ковальчук Л. В. Иммуноцитокины и локальная иммунокоррекция. //Иммунология,1995, №1, стр.4-7

87. Ковальчук Л.В. Иммунодефициты у человека: возможные механизмы нарушения иммунитета и их коррекция. //Иммунология, 1980,№3,с.21-25

88. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокины и локальная иммунокоррекция. //Иммунология, 1995, №1, стр.4-7

89. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Локальная иммунокоррекция цитокинами. //Аллергология и клиническая иммунология, 1999, №1, стр.64-71

90. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: препараты, патология, перспективы. //Иммунология, 1996, №2, стр.67

91. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Аведова Т.А., Брико Н.И., Ещина А.С., Дмитриева Н.Ф. Бактерицидное действие комплекса природных цитокинов на Streptococcus pyogenes in vitro. //Журнал микробиологии, 2006, №3, стр.67-71

92. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф. Противостафиллококковое действие комплекса природных цитокинов. //Журнал микробиологии, 2004, №1, стр.55-59

93. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рыбакова З.И. Система цитокинов. //Учебное пособие. Москва, РГМУ, 2000, стр.64

94. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Соколова Е.В., Титовец Р.Е. Цитокины в регуляции противоопухолевой активности макрофагов: экспериметальное обоснование адоптивной макрофаготерапии при злокачественном росте. //Иммунология, 1995, №3, стр.52-54

95. Ковальчук Л.В., Долгина Е.Н., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Василенкова Л.В., Иванюшко Т.П., Вирясов А.В. Цитокиновый профиль биологических жидкостей организма человека. //Аллергология и иммунология, 2005, том 6, №4, стр.460-464

96. Ковальчук Л.В., Чередиев А.А. Иммунорегуляторная роль миноцитов в норме и при иммунопатологии. //Итоги науки и техники ВИНИТИ. Серия иммунология, Москва, 1991, том 27, стр.101-114

97. Коломийченко А.И. О консервативном лечении хронических тонзиллитов. //Вестник оториноларингологии, 1972, №5, стр.36-41

98. Коломийченко А.И., Фейгин Н.П., Квитницикй М.Е., Курочкина В.А., Покотиленко А.К. Терапия ультразвуком хронических тонзиллитов. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1967, №6, стр.43-52

99. Коновалова М.И. Топическая аутоцитокинотерапия в лечении больных поллинозом. Смоленск, 1999, Автореф.Дисс.Канд.

100. Константинов А.А. Изучение особенностей продукции интерлейкинов (факторов роста иммунокомпетентных клеток) и чувствительности лимфоцитов к ним у человека в норме и при иммунопатологии. Москва, 1985, Автореф. Дисс. Канд.

101. Константинова Н.П., Богдашина И.В., Кочетова С.В. Оценка уровня активности естественных киллеров у больных хроническим тонзиллитом и возможности проведения иммунокорригирующего лечения. //В кн.: Материалы зональной научно-практической конференции оториноларингологов выездной научной сессии уха, горла и носа. Часть I, Москва, 1987, стр.159-160

102. Корнеева С.А. Инфекционный мононуклеоз у детей и прогноз последствий после перенесенного заболевания. Тверь, 2001, автореф. дисс. канд.

103. Коробкин В.А. Дифференциальная диагностика хронических лимфаденитов челюстно-лицевой области и шеи. Автореф. на соиск. степ. канд. мед., Л., 1987

104. Коробкин В.А., Астахова Ю.Р., Добрынина Ю.В. Диагностика хронических лимфаденитов челюстно-лицевой области шеи. //В сб.: Вопросы стоматологии, Рязань, 1998,стр.228-230

105. Коробкин В.А., Шеломенцев Ю.А., Меркулов В.Г. Возможности термографии и контактной термометрии в диагностике хронических лимфаденитов и клинически сходных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. //В сб.: Вопросы стоматологии, Рязань, 1998, стр.97-103

106. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста. Руководство для врачей. М., 2001

107. Косенко В.А. Материалы к изучению «признаков состояния» у стрептококков и стафилококков, выделенных при некоторых ЛОР-заболеваниях. Л., 1973, Автореф. Дисс. Канд. Биол. наук

108. Костюк В.Н., Гришина Т.И., Анютин Р.Г., Сускова В.С., Студеный М.Е. Особенности применения Иммунофана у больных декомпенсированной формой хронического тонзиллита. //В сб. трудов: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. 21-24 сентября 1998, Москва, с.286

109. Косяков П.Н. Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. М., 1974, стр.61-69

110. Косяков П.Н., Бердинских М.С., Киселева А.С. Фагоцитоз в иммунитете к вирусам (к 100-летию фагоцитарной теории иммунитета И.И,Мечникова). //Иммунология, 1983, №1, стр.34-38

111. Котельникова Г.С. Клинико-иммунологическая и хронобиологическая характеристика больных хроническим тонзиллитом в условиях береговых муссонов. Куйбышев, 1985, Автореф. Дисс. Канд.

112. Кочетова С.В. Клинико-лабораторное обоснование применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении больных хроническим тонзиллитом. Москва, 1986, Автореф. Дисс. Канд.

113. Кравченко Е.В. Провоспалительные цитокины в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Краснодар, 2000, автореф. Дисс. Канд.

114. Краснов В.В., Шиленок А.И., Кузенкова Л.А., Кубышева Н.И. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. СПб-Нижний Новгород, 2003, с.44

115. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Хватова А.В., Денисова Е.В., Звонарев А.Ю., Кулякина М.Н., Зайцев И.З. Цитомегаловирусная инфекция у детей с эндогенными увеитами. //Вестник офтальмологии, 1999, том 115, №5, стр.23-25

116. Кротов С.А., Кротова В.А., Юрьев С.Ю. Хламидиозы: эпидемиология, характеристика возбудителя, методы лабораторной диагностики, лечение генитального хламидиоза. //Методическое пособие. 1995, стр.29

117. Кузенкова А.В., Гудкова Т.М., Шитикова Г.С., Зазимко Л.А. Разработка и применение иммуноферментной тест-системы для диагностики острой цитомегаловирусной инфекции. //Вопросы вирусологии, 1996, №6, стр.267-270

118. Кузьмин В.П. Клеточные факторы иммунитета у детей, больных хроническим тонзиллитом, и изменение их под действием грязелечения. Одесса, 1979, Автореф. Дисс. Канд.

119. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Актуальные и дискуссионные аспекты гормонологии. //Биохимия, 1997, 62(10), стр.1369-1372

120. Кунельская В.Я., Челидзе Н.Д., Кузнецова И.Л. Значение дрожжеподобных грибов рода кандида при хроническом тонзиллите в детском возрасте. //В кн.: Материалы II конференции детских оториноларингологов СССР, Москва, 1989, стр.131-134

121. Курилин И.А., Горбачевский В.Н. Современные методы лечения хронического тонзиллита. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1979, №4, стр.49-54

122. Лаврова Д.Б., Самсыгина Г.А., Михайлов А.В. Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода. //Педиатрия, 1997, №3, стр.94-99

123. Лакоткина О.Ю., Попов Е.Л., Косенко В.А., Ковалева Л.м., Пущина П.Н. Гиперчувствительность клеточного типа при хроническом тонзиллите у детей и ее изменение под влиянием хирургического лечения. //Вестник оториноларингологии, 1982, №1, стр. 40-44

124. Маркушева Л.И. Значение исследования ферментов клеток крови и других биохимических и иммунологических показателей при хроническом тонзиллите. Москва, 1985, Автореф. Дисс. Канд.

125. Марченко В.И., Денисов Л.А., Варданян Н.В., Гейдарова Л.А., Попов В.Ф. Цитокины – перспективные источники получения новых лечебных иммунобиологических препаратов для неинъекционного введения в организм. //Биопрепараты, 2002, №2(6), стр.14-17

126. Матвеев В.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-эпидемиологические и иммунопатогенетические аспекты). Санкт-Петербург, 1996, Дисс. Докт.

127. Махова Н.М., Межевич Н.А., Гришаев М.П., Писанко В.А., Злобина В.Д., Чепурнов А.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей с онкогематологическими заболеваниями. //Педиатрия, 1998, №2, с.27-29

128. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. Новосибирск, 1981, 218 с.

129. Медведев А.И. Применение локальной иммунокоррекции в сочетании с ультразвуковой кавитацией в лечении детей с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Курск, 2004, автореф. дисс. канд.

130. Медведева Т.В. Ингаляционная цитокинотерапия в комплексном лечении острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей. Смоленск, 2004, автореф. дисс. канд.

131. Мельников А.А. К вопросу об аутосенсибилизации при хроническом тонзиллите. //Тезисы докладов Куйбышевского мед.ин-та. Куйбышев, 1963, стр.108-109

132. Мельников О.Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин, Киев, 1981, Автореф. Дисс. Докт.

133. Мельников О.Ф. О механизме угнетения реакций иммунитета при тонзиллите. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1978, №5, стр.52-56

134. Мельников О.Ф. Средства регуляции иммунного ответа в миндалинах при хроническом тонзиллите. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1980, №2, стр.80-85

135. Мельников О.Ф., Диесперова А.А., Римар В.В., Ларина Т.Н., Лазарь А.Ф., Фаль Н.И. Содержание О-стрептолизина в клетках миндалин и крови и цитотоксическая активность этих клеток у детей и взрослых при хроническом тонзиллите. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1980, №6, стр.27-31

136. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Рыльская О.Г., Заяц Т.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения криоультразвуковых устройств для лечения больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1990, №2, стр.64-67

137. Меркулова В.Ю. Интерлейкин-4 и интерферон-гамма у детей, у детей с бронхиальной астмой, инфицированных Mycoplasma pneumonia, hominis и микробами семейства Chlamydiacea. Москва, 2005, Автореф. Дисс. Канд.

138. Мешалкин Е.Н., Сергиевский И.С., Дорожко Г.В., Шурган А.М., Приходченко А.А., Тетерина И.Ф. Характеристика показателей периферической крови и иммунитета в процессе лазерной терапии больных хроническим тонзиллитом с ревматическим пороком сердца. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1983, №1, стр.40-43

139. Миняйло О.А. Провоспалительные цитокины у больных острым коронарным синдромом и маркерами хламидии пневмония. Екатеринбург, 2004, Автореф. Дисс. Канд.

140. Митрейкин В.Ф., Калинина Н.М., Фабричников С.В., Фабричникова Н.И. Цитокины и их роль в развитии типовых патологических процессов, Санкт-Петербург, 2000, 58с.

141. Михайлова А.А. Участие медиаторов иммунитета в нейроиммунном взаимодействии. //Иммунология, 1992, №4, стр.4-8

142. Мишенькин Н.В., Папулов В.Г., Педдер В.В., Сигаев А.Т. Фонофоретические свойства низкочастотного ультразвука при лечении больных хроническим тонзиллитом. //Вестник оториноларингологии, 1988, №5, стр.25-26

143. Мозалевский А.Ф., Барилях И.Р., Ющенко Г.К. Наследственная предрасположенность детей к хроническому тонзиллиту и к некоторым сопря-

женным с ним заболеваниям. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1974, №4, стр.31-35

144. Момыналиев К.Т., Орлова В.Ф., Жукоцкий А.В., Коган Э.М., Говорун В.М. Использование метода полимеразной цепной реакции in situ для выявления внутриклеточной микоплазмы Mycoplasma hominis в культивируемых клетках HeLa. //Цитология, 2000, №2, стр.202-208

145. Моренко В.М. Клинико-иммунологические особенности различных форм декомпенсации хронического тонзиллита и реабилитационного периода после тонзилэктомии у детей, Москва, 1988, Автореф. Дисс. Канд.

146. Моренко В.М. Консервативное лечение детей, больных хроническим тонзиллитом, с применением гамма-глобулина. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1989, №4, стр.49-53

147. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1984, стр. 50-56

148. Нестерова И.В. Программа иммунореабилитации больных вторичными иммунодефицитами. //Int.J. on Immunorehabilitation, 1998, №9, с.40-45

149. Николаевский В.В., Курков В.Г. Аутоантитела при хроническом тонзиллите. //В кн.: Тез. докл. (10-я итоговая научная конференция врачей 333-го окружного военного госпиталя), Новосибирск, 1966, стр.26-27

150. Никольский И.С. Опосредованные механизмы действия иммуномодуляторов. //В кн.: Респ. Конференция «Механизмы иммуностимуляции», Киев, 1985, стр.172-173

151. Никуличева В.И. Лимфаденопатии. Руководство для врачей. – Уфа, 2001, 265с.

152. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях. //Вопросы вирусологии, 2000, №1, стр.4-10

153. Овчинников Ю.М., Тимофеев В.В., Мишенькин Н.В., Папулов В.Г., Сергиенко Г.Г., Педдер В.В., Лощилов В.И., Саврасов Г.В., Лощилова Л.В Лечение больных хроническим тонзиллитом низкочастотным ультразвуком. //Методич. рекомендации. Омск, 1989

154. Пальцев А.В., Овечкин А.В., Захарова Н.Ф., Ровина А.К., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р. Цитокины в лечении генерализованной хирургической инфекции. //Анестезиология и реаниматология, 2000, №2, стр.27-30

155. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях. Архив патологии, 1996, том 58, №6, стр.3-7

156. Пальчун В.Т. Актуальные вопросы клиники и лечения хронического тонзиллита. //Вестник оториноларингологии, 1977, №6, стр.66-75

157. Пальчун В.Т. Ангина, хронический тонзиллит, сопутствующие и сопряженные с ним заболевания (современная оценка проблемы). //Терапевтический архив, 1988, №10, стр.56-60

158. Пальчун В.Т., Преображенский Н.А. Болезни уха, горла и носа. М., Медицина, 1978, стр.487

159. Пантюхин И.В., Пантюхина Л.А., Пупышева Т.Л., Педдер В.В., Шипунова Н.Я., Скороходова Л.В. Хронический тонзиллит: новый метод лечения и критерий его эффективности. //Новости оториноларингологии и логопатологии, 2002, №3(31), стр.91-94

160. Панченков Р.Т., Варенков Ю.Е., Ярема И.В., Щербакова Э.Г. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1984, с. 42-52

161. Парфенов А.П. Электрофорез лекарственных веществ. Л., 1973

162. Пархоменко В.П., Виноградов А.Ф. Инфекционный мононуклеоз у детей. //Российский медицинский журнал, 2005, №2, стр.56-58

163. Пасевич И.А., Шаргородский А.Г. Инфракрасное низкоинтенсивное лазерное излучение в диагностике и комплексном лечении острого неспецифического лимфаденита лица и шеи у детей. //Стоматология, 1999, №2, стр. 28-30

164. Пащенко Д.Ф., Баранова Г.М. Цитомегаловирусная инфекция у детей. //Здравоохранение Таджикистана, 1989, №2(221), стр.41-44

165. Петров Н.Л. Клинико-эхографическая диагностика лимфаденопатий шеи. //Новости оториноларингологии и логопатологии, 2000, №3, стр.179-183

166. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика. М., 1976, 336с.

167. Петров Р.В., Ковальчук Л.В., Константинова Н.А., Павлюк А.С., Вельтищева Е.Ю., Епанова И.Ю., Куликовский В.В. Оценка иммунологического статуса человека с учетом корреляционных взаимодействий между отдельными показателями. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1985, №3, с.61-67

168. Петров Р.В., Павлюк А.С., Ковальчук Л.В., Заречнева И.В., Ульянова Т.Ю., Куликов В.В., Рудь И.Б. Интерлейкин-зависимые механизмы формирования иммунопатологических состояний. //В сб. науч. трудов: Механизмы иммунорегуляции и иммунная биотехнология. Москва, 1989, стр.4-12

169. Пигулевский Д.А. Патогенез и клиника хронических тонзиллитов. Л., 1961, автореф. дисс. докт.

170. Пискарева Н.А. Микоплазменная инфекция в детском возрасте. Л., 1978

171. Погодин О.К. Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Петрозаводск, 1997, стр.5-42

172. Поляков В.Е., Лялина В.Н., Воробьева М.Л., Поляков Н.В., Алексеевских Ю.Г. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков. //Эпидемиология и инфекционные болезни, 1998, №6, стр.50-55

173. Попа В.А. Динамика иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей, больных хроническим тонзиллитом до и после консервативного лечения. //В кн.: Материалы II конференции детских оториноларингологов СССР, Москва, 1989, стр.130-131

174. Попа В.А. Значение тонзилэктомии и некоторых других факторов в генезе хронического фарингита. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1982, №4, стр.16-21

175. Попа В.А. Особенности клинического течения и лечения хронического тонзиллита у детей. //Вестник оториноларингологии, 1990, №1, стр.38-41

176. Попа В.А., Банарь И.М., Манюк М.К., Читобарь И.В., Антосик М.П. Сравнительная характеристика различных методов промывания лакун неб-

ных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. //В кн.: Материалы VI конференции оториноларингологов Литовской ССР, Вильнюс, 1984, стр.155-156

177. Попа В.А., Козлюк А.С. Влияние методов лечения больных хроническим тонзиллитом на механизмы защиты и их иммунокоррекция. //Вестник оториноларингологии, 1985, №1, стр.56-61

178. Попа В.А., Козлюк А.С., Анисимова Л.А., Сорокина Л.М. Иммуноморфологические изменение небных миндалин и иммуноморфологическая реактивность организма больных хроническим тонзиллитом. //Вестник оториноларингологии, 1984, №4, стр.35-39

179. Попа В.А., Козлюк А.С., Пшенко Л.Г. Состояние местной и общей иммунологической реактивности у больных хроническим тонзиллитом в зависимости от метода лечения. //В.кн.: Материалы VI конференции оториноларингологов Литовской ССР 29-30 ноября 1984г., Вильнюс, 1984, стр.157-159

180. Попов А.Н. Барьерная функция эпителия миндалин в эксперименте. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1984, №4, стр.13-15

181. Попов Е.Л., Мальцева Г.С., Медведев Е.А. Исследование содержимого крипт при оценке декомпенсации иммунологической функции небных миндалин и эффективности консервативного лечения хронического тонзиллита. //В кн.: Диагностика и реабилитация при заболеваниях верхних дыхательных путей, Санкт-Петербург, 1992, стр.8-20

182. Преображенский Б.С. Аллергия и верхние дыхательные пути. //Вестник АМН СССР, 1964, №10, стр.7-15

183. Преображенский Б.С.. Попов Г.Н. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания. М., Медицина, 1970, стр.383

184. Преображенский Н.А. Актуальные вопросы тонзиллярной проблемы. //В кн.: Труды IV Съезда отоларингологов Украинской ССР, Киев, 1972, стр.52-55

185. Пустовая Е.И. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифических лимфаденопатий и лимфопролиферативных заболеваний. Москва, 1987, автореф. дисс. канд

186. Ратенберг М.А. Физиотерапия в оториноларингологии. Л., 1973, стр.90

187. Рогинский В.В., Ильин С.Б., Вашкевич В.П., Вайлерт В.А. Воспалительные процессы челюстно-лицевой области у детей. //Стоматология, 1983, №6, стр.30-32

188. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Цитокины – возможные активаторы роста патогенных бактерий. //Вестник Российской Академии медицинских наук, 2000, №1, стр.13-17

189. Рубальский О.В. Рекомбинантные цитокины и их влияние на инфекционный процесс. Москва, 2000, Автореф. Дисс. Докт.

190. Румель Н.Б. Особенности повторной иммунологической реакции к Mycoplasma pneumonia у лиц разного возраста. //В кн.: Иммунология вирусных и микоплазменных инфекций. Алма-Ата, 1983, стр.144-148

191. Сабала Р.Н. Методы иммунокорригирующей терапии у часто болеющих детей. //В кн.: VIII Съезд детских врачей Украинской ССР, Тернополь, 1987, стр.155-156

192. Савина Т.А. Лимфаденопатии различной этиологии в клинике туберкулеза периферических лимфатических узлов. СПб, 1997, Автореф. Дисс. Канд.

193. Самохин П.А. Иммунологические аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей. //В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей. Тезисы докладов. Москва, 1983, стр.292-293

194. Самохин П.А. Патологическая анатомия и морфогенез цитомегаловирусной инфекции у детей. М., 1986, автореф. дисс. докт.

195. Семенов Б.Ф. Неспецифические изменения функции клеток, вовлекаемых в иммунный ответ при вирусных инфекциях. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1982, №12, с.17-22

196. Серебрянский Ю.Е., Афанасьев С.С., Денисов Л.А., Рубальский О.В. Цитокины в иммунореабилитации инфекционных больных. //Военно-медицинский журнал, 1999, том 320, №3, стр.41-49

197. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины. //Иммунология, 1999, №4, стр.9-13

198. Симбирцев А.С. Применение препарата рекомбинантного интерлейкина-1 бета человека в качестве иммуностимулирующего средства. //В сб. трудов: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. 21-24 сентября 1998, Москва, с.309

199. Симбирцев А.С., Черкушевич И.И. Рекомбинантный интерлейкин-1ß (беталейкин) в лечении хронического гнойного среднего отита. //Новости оториноларингологии и логопатологии, 1999, №3(19), стр.58-61

200. Синицин П.Д., Ильичева О.Е. Изменение моноцитарного звена СМФ при комбинированном методе лечения больных хроническим тонзиллитом. //В кн.: Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних заболеваний. Тез. докл., Чебоксары, 1986, стр.96-99

201. Смердов Г.М., Шабашов К.С. Выявление тенденции к переходу компенсированной формы хронического тонзиллита в декомпенсированную. //В кн.: Материалы зональной научно-практической конференции оториноларингологов выездной научной сессии уха, горла и носа. Часть I, Москва, 1987, стр.162-164

202. Смердов Г.М., Шабашов К.С. Иммунокорригирующая терапия больных хроническим тонзиллитом. //Вестник оториноларингологии, 1988, №1, стр.34-37

203. Смердов Г.М., Шабашов К.С. Иммунологические показатели небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. //Вестник оториноларингологии, 1988, №2, стр.41-45

204. Смородинцев А.А. Факторы неспецифической резистентности при вирусных инфекциях. Л., 1980, стр.12-39

205. Снегур Е.А. Связь хронического тонзиллита с заболеваниями внутренних органов в зависимости от возраста и пола больных. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1978, №4, стр.35-41

206. Снимщикова И.А. Иммунопатогенетическая и клиническая характеристика эффективности локальной иммунокоррекции при некоторых гнойно-воспалительных заболеваниях. Курск, 2001, Дисс.Докт.

207. Соколов Я.А., Миглан В.Я., Гардовска Д.Х. Иммунологическое состояние у детей, страдающих рецидивирующими ангинами. //В кн.: Материалы II конференции детских оториноларингологов СССР, Москва, 1989, стр.126-127

208. Солдатов И.Б. К изучению аллергического состояния организма при хроническом тонзиллите. //Матер. Расширенного пленума правления Всерос. научн. мед. общества оторинолар. и научной сессии гос. НИИ уха, горла и носа по проблеме аллергии в оторинолар. и организационным вопросам. М., 1964, стр.41-42

209. Солдатов И.Б. Консервативное лечение хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии, 1969, №4, стр.10-20

210. Солдатов И.Б. Хронический тонзиллит и другие очаги инфекции верхних дыхательных путей. //В кн.: Труды VII Съезда отоларингологов СССР, М., 1975, стр.60-65

211. Солдатов И.Б., Митин Ю.В., Пияков В.П. Показатели иммунологической реактивности при хроническом тонзиллите и ее регуляция иммуномодулятором – левамизол. //В кн.: Иммунология и аллергия, 1987, стр.64-67

212. Сосин И.Н. Физико-фармакологические методы лечения и профилактики. Минск, 1979

213. Стальмахович В.Н., Потемкин М.И., Бардымова Д.Ю., Юрков П.С., Антошкина Е.П., Бочкарева А.К., Стоянов Н.Н., Михайлов Н.И. Хирургические аспекты лимфаденопатий у детей. //Сибирский медицинский журнал, 2000, 21, №2, стр. 24-26

214. Староха А.В., Кусков В.В. Роль иммунодиагностики в дифференцированном подходе к лечению хронического тонзиллита. //В кн.: Современные вопросы диагностики и лечения в оториноларингологии, Москва, 1983, стр.114-117

215. Стефани Д.Е., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста. Киев, 1977, 234 с.

216. Суслов А.П. Макрофаги и противоопухолевый иммунитет. //В книге: Итоги науки и техники. Серия «Онкология». М., ВИНИТИ, 1990, 19, стр.56-60

217. Сухих Г.Т., Малайцев И.И., Богданова И.М. Интерлейкин-2 и его возможная роль в патогенезе стрессорных изменений иммунной системы. //В кн.: Доклады Академии наук СССР, 1984, том 278, №3, стр.762-765

218. Сытник И.А., Береговой Д.В., Ковалик П.В. Микрофлора миндалин при хроническом тонзиллите и ее чувствительность к прополису. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1986, №4, стр.8-11

219. Тарасов Д.И. О показаниях к тонзилэктомии у детей раннего возраста. //В кн.: Материалы V научно-практической конференции отоларингологов Молдавии, Кишинев, 1973, стр.6-8

220. Тарасов Д.И., Лопатин В.С., Лебедев К.А., Авдеева В.С. Роль иммунологического обследования в диагностике хронического тонзиллита. //Вестник оториноларингологии, 1984, №3, стр.38-41

221. Ташпулатова З.М. Вирусологические исследования при хроническом тонзиллите. //В кн.: Актуальные вопросы оториноларингологии, Ташкент, 1980, стр.112-114

222. Ташпулатова З.М. Клинико-вирусологическое исследование до и после тонзилэктомии у детей, страдающих хроническим тонзиллитом и респираторными заболеваниями. Москва, 1979, Дисс.Канд.

223. Тимофеева Г.И. Клинико-лабораторное обоснование лечения детей с регионарным шейным лимфаденитом на фоне хронической патологии лимфоидного кольца глотки. СПб, 2000, Автореф. Дисс. Канд.

224. Филатов В.Ф. Некоторые закономерности соотношения дефицита барьерной функции миндалин и системного иммунитета при хроническом тонзиллите. //Вестник оториноларингологии, 1987, №3, стр.61-63

225. Филатов В.Ф., Дикий И.Л., Яковенко В.Д., Шевелева Н.И. К вопросу фармакотерапии больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1989, №6, стр.17-20

226. Филатов В.Ф., Негипа Л.С. Новый метод консервативного лечения больных хроническим тонзиллитом. //В кн.: Материалы к зональной научно-практической конференции оториноларингологов выездной научной сессии уха, горла и носа, часть I, Москва, 1987, стр.168-170

227. Филев Л.В., Попов В.Г., Волчек Н.В. Особенности функциональной активности моноцитов при вирусном гепатите. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1985, №8, стр.61-65

228. Филичкина Н. С. Локальная иммунокоррекция аутоцитокинами и суперлимфом в комплексном лечении эндогенных увеитов. Москва, 2004, Автореф. Дисс. Канд.

229. Фисенко А.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Современные методы диагностики и лечения. Москва, 1996, Дисс. Докт.

230. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети. //Иммунология, 1995, №3, стр.44-48

231. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М., 1984, 272 с.

232. Фрейдлин И.С. Цитокины в клинике. //В сб. трудов: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. 21-24 сентября 1998 Москва, стр.104 - 112

233. Фрейдлин И.С., Кузнецова С.А. Иммунные комплексы и цитокины. //Медицинская иммунология, 1999, т.1, №1-2, стр.27-36

234. Хабаров А.С., Шпиготская П.А., Дергачев В.С. Цитокины в иммунном ответе в норме и патологии. Иммунокоррекция. Барнаул, 2004, 53с.

235. Ханова А.К. Оптимизация дифференциальной диагностики синдрома увеличенных периферических лимфатических узлов у детей. Уфа, 1999, Автореф.Дисс.Канд.

236. Хахалин Л.Н. Влияние иммуномодулирующей терапии на клинико-иммунологические характеристики иммунологической недостаточности у детей. //В кн.: Иммунодефициты и аллергия. Тезисы докладов всесоюзного симпозиума с международным участием, Москва, 1986, стр.212-213

237. Хмельницкая Н.М., Хавинсон В.К. Возможности коррекции иммунных нарушений при патологии небных миндалин с помощью тималина. //В кн.: иммунные дисфункции. Алма-Ата, 1990, стр.7-11

238. Хмельницкий О.К. Патология лимфатических узлов. – Ленинград, 1980, 24с.

239. Ходак Л.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. //Харьковский медицинский журнал, 1997, №1, стр.44-46

240. Холмогорова Г.Н., Малов И.В., Борисов В.А. Цитокины при инфекционных заболеваниях. //Журнал инфекционной патологии, 2001, т.8, №1, стр.67-75

241. Царегородцев А.Д., Косульников Н.Н., Хайруллина Р.Я., Анохин В.А. Аденовирусно-бактериальная сенсибилизация клеток крови у детей, больных хроническим тонзиллитом. //Вестник оториноларингологии, 1983, №2, стр.36-38

242. Цыганов А.И., Архангельская Ж.Г., Визиренко Л.В., Перебатова М.А., Крыжанова В.Г. Социально-экономическая эффективность лечебно-профилактических мероприятий. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1982, №5, стр.50-55

243. Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека: Справочник эпидемиолога. М., 1994, стр.392-394

244. Черныш А.В. Антигены HLA и хронический тонзиллит. //В кн.: Актуальные вопросы оториноларингологии и логопатологии, Санкт-Петербург, 1996, стр.82-85

245. Черныш А.В., Гофман В.Р. Хронический тонзиллит как вторичный признак иммунодефицитного состояния организма. //В кн.: XV Съезд оториноларингологов России, том II, Санкт-Петербург, 1995, стр.163-167

246. Чешик С.Г., Малышева Н.А., Иванова Л.А., Мартынова В.Н., Стаханова В.М. Цитомегаловирусная инфекция у женщин репродуктивного фозраста с отягощенным акушерским анамнезом. //Журнал микробиологии, 1996, №6, стр.47-49

247. Чиковани Н.В. Морфо-функциональные особенности лимфоидной ткани небных миндалин в различных возрастных группах. Тбилиси, 1988, Автореф. Дисс. Канд.

248. Чумаков Ф.И., Хмелева Р.И. О патологии лимфатических узлов головы и шеи. //Вестник оториноларингологии, 2002, №6, стр.27-29

249. Шабашов К.С. Обоснование иммунокорригирующей терапии больных хроническим тонзиллитом. Куйбышев, 1985, Автореф. Дисс. Канд.

250. Шагова В.С. Противоорганные антитела у больных хроническим тонзиллитом. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1981, №3, стр.13-16

251. Шеврыгин Б.В., Леонтьева Т.Н. Лечение хронического тонзиллита у детей. Москва, 1982

252. Шейбак В.М., Шейбак М.П. Болезнь Кошачьей царапины. //Здравоохранение, 2000, 38, стр.14-15

253. Шукурян А.К. Клинико-лабораторные параллели и их диагностическое значение при различных формах хронического тонзиллита. Москва, 1984, Автореф. Дисс. Канд.

254. Шукурян А.К., Саядян Х.С. Особенности изменения гуморального иммунитета у больных хроническим тонзиллитом в различные сроки после тонзилэктомии. //В кн.: Материалы VI конференции оториноларингологов Литовской ССР 29-30 ноября 1984г., Вильнюс, 1984, стр.153-155

255. Шукурян К.Г., Варданян А.С., Арутюнян Г.А., Захарян Р.Г., Азнаурян А.С. Влияние ультразвуковой терапии на сосудисто-тканевую проницаемость

при хроническом тонзиллите. //Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1980, №3, стр.5-7

256. Шустицкая А.С. Особенности функциональной активности фагоцитов и цитокинов у больных острым верхнечелюстным синуситом. //Локальная цитокинотерапия. М., 2002, дисс. канд.

257. Яковенко Т.А. Реакция организма на криохирургическое вмешательство. //В кн.: сб.тр. Одес. Мед.ин-та: Реактивность организма в норме и при патологии, Одесса, 1976, стр.94-98

258. Яременко К.В. Адаптогены как средство профилактической медицины. Томск, 1990, 94с.

259. Agren K, Andersson U, Litton M, Funa K, Nordlander B, Andersson J The production of immunoregulatory cytokines is localized to the extrafollicular area of human tonsils. //Acta Otolaryngol. 1996May; 116(3):477-85.

260. Agren K, Andersson U, Nordlander B, Nord CE, Linde A, Ernberg I, Andersson J Upregulated local cytokine production in recurrent tonsillitis compared with tonsillar hypertrophy. //Acta Otolaryngol. 1995Sep; 115(5):689-96.

261. Agren K, Brauner A, Andersson J Haemophilus influenzae and Streptococcus pyogenes group A challenge induce a Th1 type of cytokine response in cells obtained from tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. //ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1998 Jan-Feb; 60(1):35-41

262. Andersson J, Abrams J, Funa K, Litton M, Agren K, Andersson U Concomitant in vivo production of 19 different cytokines in human tonsils. Immunology. 1994Sep; 83(1):16-24

263. Bernstein JM, Rich GA, Odziemiec C, Ballow M Are thymus-derived lymphocytes (T cells) defective in the nasopharyngeal and palatine tonsils of children? //Otolaryngol Head Neck Surg. 1993Oct; 109(4):693-700.

264. Brook I, de Leyva F Microbiology of tonsillar surfaces in infectious mononucleosis. //Arch Pediatr Adolesc Med. 1994Feb; 148(2):171-3

265. Chong K.T. Infect. and Immun., 1987, vol.55, p.668-673

266. Denis M., Campbell D., Gregg E.O. Cytokine stimulation of parasitic and microbial growth// Res. Microbiol., 1991, 142: 979-983

267. Deutsch E, Kaufman M, Nisman B, Barak V Cytokine evaluation in throat infections. //Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998Aug; 107(8):713-6.

268. Ferrick D.A., Lohoff M., Mittrucker H.W., Bischof S., Rollinghoff M., Mak T. Interferon regulatory factor-1 (IRF-1) is casential for the generation of a T-helper-1 (Th-1) immune response. //In: Tolerance and autoimmunity, 1997, Keystone symp. 37

269. Flint,-D; Mahadevan,-M; Barber,-C; Grayson,-D; Small,-R Int-J-Pediatr-Otorhinolaryngol. 2000 Jul 14; 53(3): 187-94

270. Fonseca-Aten M, RГos AM, MejГas A, ChГЎvez-Bueno S, Katz K, GГimez AM, McCracken GH, Hardy RD Mycoplasma pneumoniae induces host-dependent pulmonary inflammation and airway obstruction in mice. //Am J Respir Cell Mol Biol. 2005Mar; 32(3):201-10.

271. Gokinen K., Pajarre S., Palva A., Sipila P. J. Laryngol. Otol., 1976, 105(3):209-10

272. Haas H Antibiotherapy in children with atypical bacterial infections. //Arch Pediatr. 2005Apr; 12 Suppl 1:S45-8

273. Hansen K.K., Backer V., Skinhoj P. Ugeskr. Laeger., 1993, vol.155, №35, 2679-2683

274. Hashiguchi K, Ogawa H, Kazuyama Y Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae infections in otolaryngeal diseases. //J Laryngol Otol. 1992Mar; 106(3):208-10.

275. Holden H.B. Practical cryosurgery, 1978, 168, p.11

276. Hone SW, Moore J, Fenton J, Gormley PK, Hone R The role of Chlamydia pneumoniae in severe acute tonsillitis. //J Laryngol Otol. 1994Feb; 108(2):135-7

277. Hou AC, Lu Y, Sha L, Liu LG, Shen J, Xu Y T(H1) and T(H2) cells in children with mycoplasma pneumonia. //Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2003Sep; 41(9):652-6

278. Huminer D, Pitlik S, Levy R, Samra Z Mycoplasma and Chlamydia in adenoids and tonsils of children undergoing adenoidectomy or tonsillectomy. //Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994Feb; 103(2):135-8.

279. Kabra SK, Lodha R, Broor S, Chaudhary R, Ghosh M, Maitreyi RS Etiology of acute lower respiratory tract infection. //Indian J Pediatr. 2003Jan; 70(1):33-6

280. Karajannis MA, Hummel M, Anagnostopoulos I, Stein H Strict lymphotropism of Epstein-Barr virus during acute infectious mononucleosis in nonimmunocompromised individuals. //Blood. 1997Apr; 89(8):2856-62

281. Kataoka T, Enomoto F, Kim R, Yokoi H, Fujimori M, Sakai Y, Ando I, Ichikawa G, Ikeda K The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF-alpha levels. //Tohoku J Exp Med. 2004Dec; 204(4):267-72.

282. Kato T, Ichihara K, Terada K, Matsuda N Multivariate analysis of the associations between laboratory data and clinical features among patients with infectious mononucleosis syndrome. //Rinsho Byori. 1998Oct; 46(10):1056-60

283. Kerakawauchi H, Kurono Y, Mogi G Immune responses against Streptococcus pyogenes in human palatine tonsils. //Laryngoscope. 1997May; 107(5):634-9

284. Kotake S., Schumacher H., Arayssi T., Girard H., Branigan P., Hudson A., Yarboro C., Klippel J., Wilder R. Gamma interferon and interleukin-10 gene expression in in synovial tissues from patients wits early stages of Chlamydia – associated arthritis and undifferentiated oligoarthritis and from healthy volunteers. //Infect. Immun. 1999, 67:2682-2686

285. Krech U. et al. Infection, 1976, v.4, 33-36

286. Lilja M, Stenfors LE Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1998Sep; 45(1):15-20

287. Lisignoli G, Pozzi C, Toneguzzi S, Tomassetti M, Monaco MC, Facchini A Different pattern of cytokine production and mRNA expression by lymphoid and non-lymphoid cells isolated from human palatine tonsil. //Int J Clin Lab Res. 1998; 28(1):23-8.

288. Maecker HT, Maino VC Analyzing T-cell responses to cytomegalovirus by cytokine flow cytometry. //Hum Immunol. 2004May; 65(5):493-9

289. Mardh PA, Hovelius B, Nordenfelt E, Rosenberg R, Soltesz LV The incidence and aetiology of respiratory tract infections in general practice--with emphasis on Mycoplasma pneumoniae. //Infection. 1976; 4(1 Suppl):40-8.

290. May M Neck masses in children: diagnosis and treatment. //Pediatr Ann. 1976Aug; 5(8):518-35

291. Medzhidova MG, Adueva SM, Fedorova NE, Klimova RR, Vorontsova IuN, Degtiareva MV, Degtiarev DN, Volodin NN, Aliamovskaia GA, Keshishchian ES, Malakhova MV, Il\'ina EN, Govorun VM, Zemlianaia NIu, Shcherbo SV, Asadi Mobarkhan SM, Asadi Mobarkhan AKh, Kushch AA Detection of the markers of herpes simplex virus and cytomegalovirus in newborns and infants. //Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2005 Sep-Oct; (5):74-80

292. Meyer G.A., Koburg E. Die Tonsille des lymphozitares Organ. //Acta Otolaryng., 1967, 63, 2-3, 229-237

293. Milosevitch V., Durisitch S., Malenkovitch M., Jerant-Patitch V., Patitch V., Mrda E., Cvjetkovitch, Hrnjakovitch I. Occurrence of group (genus) specific Chlamydia antibodies in the blood of patients with tonsillo-pharyngitis. //Med Pregl. 1993; 46(7-8):243-5

294. Nakajama R., Brubaker R.R. Association between virulence of Yersinia pestis and suppression of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha. //Infect. Immun. 1993, 61:23-31

295. Narita M Evaluation of ELISA kits for detection of Mycoplasma pneumoniae--specific IgG, IgA, IgM antibodies on the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children. //Kansenshogaku Zasshi. 2005Jul; 79(7):457-63.

296. Neyer L., Grunig G., Fort M., Remington J.S., Rennick D., Hunter C.A. Role of interleukin-10 in regulation of T-cell-dependent and T-cell-independent mechanisms of resistance to Toxoplasma gondii. //Infect. Immun. 1997, 65: 1675-1682

297. Nishikawa Y, Shibata R, Ozono Y, Ichinose H, Miyazaki M, Harada T, Kohno S Streptococcal M protein enhances TGF-beta production and increases surface IgA-positive B cells in vitro in IgA nephropathy. //Nephrol Dial Transplant. 2000Jun; 15(6):772-7.

298. Ogawa H, Hashiguchi K, Kazuyama Y Tonsillitis associated with Chlamydia trachomatis and antimicrobial therapy with rokitamycin. //Kansenshogaku Zasshi. 1990Dec; 64(12):1535-41

299. Ogawa H, Hashiguchi K, Kazuyama Y, Masuda H, Yamazaki Y Respiratory tract diseases due to Chlamydia pneumoniae. //Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1991Mar; 94(3):351-6.

300. Ogawa H, Yamazaki Y, Hashiguchi K Chlamydia trachomatis: a currently recognized pathogen of tonsillitis. //Acta Otolaryngol Suppl. 1988; 454():197-201.

301. Pannuti CS, Vilas Boas LS, Angelo MJ, Amato Neto V, Levi GC, de Mendonca JS, de Godoy CV. Cytomegalovirus mononucleosis in children and adults: differences in clinical presentation. //Scand J Infect Dis.1985;17(2):153-6

302. Passdoli D, Damiani V, Passdoli GC, Passdoli FM, Boccazzi A, Bellussi L Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood. //Clin Diagn Lab Immunol. 2004Nov; 11(6):1154-7

303. Pichichero ME Group A beta-hemolytic streptococcal infections. //Pediatr Rev. 1998Sep; 19(9):291-302

304. Pichichero ME Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. //Ann.Emerg.Med. 1995Mar;25(3):390-403

305. Rahal,-A; Abela,-A; Arcand,-P-H; Quintal,-M-C; Lebel,-M-H; Tapiero,-B-F Laryngoscope. 2001 Oct; 111(10): 1791-6

306. Ress R.C. Cytokines: their role in regulating immunity and the response to infection. //Rev. Med. Microbiol. 1992, 3: 9-14

307. Rudack C, Sachse F Biologically active neutrophil chemokine pattern in tonsillitis. //Clin Exp Immunol. 2004Mar; 135(3):511-8.

308. Sachse F, Ahlers F, Stoll W, Rudack C Neutrophil chemokines in epithelial inflammatory processes of human tonsils. //Clin Exp Immunol. 2005May; 140(2):293-300

309. Saravanappa, Natarajan; D'ESPO Final Programme and Book of Abstracts, //8th International Congress of Paediatric otorhinolaringology 11-14 Sept 2002, 145

310. Shenoy VD, Upadhyaya SA, Rao SP, Shobha KL Mycoplasma pneumoniae infection in children with acute respiratory infection. //J Trop Pediatr. 2005Aug; 51(4):232-5

311. Smith A. Biological effects of freezing and supercooling, 1961, 61

312. Smith R.S. The cytokine theory of headache. //Med. Hypotheses. 1992, 39: 168-174

313. Smith R.S. The macrophage theory of depression. Med. Hypotheses. 1991, 53: 298-306

314. Snydman D.R. Rev.Infect.Dis., 1990, vol.2, suppl.7, 839-848

315. Srifuengfung S, Techachaiwiwat W, Dhiraputra C Serological study of Mycoplasma pneumoniae infections. //J Med Assoc Thai. 2004Aug; 87(8):935-8

316. Stenfors LE et al. Immunoglobulin-coated bacteria on the tonsillar surface during infectious mononucleosis. //J Laryngol Otol. 1996Apr; 110(4):339-42

317. Stenfors LE, Bye HM Bacterial coating with immunoglobulins on the palatine tonsils during infectious mononucleosis: immunocytochemical study with gold markers. //J Laryngol Otol. 2001Feb; 115(2):101-5

318. Sunaga H, Oh M, Takahashi N, Fujieda S Infection of Haemophilus parainfluenzae in tonsils is associated with IgA nephropathy. //Acta Otolaryngol Suppl. 2004Dec; (555):15-9.

319. Surjan J., Surjan M. Further investigations into the immunological role of tonsils. //Acta otolaryngol., 1972, 73, 2-3, 222-226

320. Tabuta T., Katsurahara T., Enomoto T., Kitashoji N., Tanaka S. Immunological function of human tonsil., //Acta Otolaryng.,1975,80,5-6,474-478

321. Tryon Y.V., Baseman J.B. Pathogenic determinants and mechanisms. //In: Mycoplasma – molecular, biology and pathogenesis. Washington: Amer. Soc. Microbiol. 1992, 457-471

322. Tu W, Chen S, Sharp M, Dekker C, Manganello AM, Tongson EC, Maecker HT, Holmes TH, Wang Z, Kemble G, Adler S, Arvin A, Lewis DB Persistent and selective deficiency of CD4+ T cell immunity to cytomegalovirus in immunocompetent young children. //J Immunol. 2004Mar; 172(5):3260-7

323. Uhl F., Newton R.C., Ctirit F., Sandlin G., Horuk R. Identification of IL-1 receptors on human monocytes. //J. Immunol. 1989, 142: 1576-1581

324. Unal M, Ozttjrk C Effect of tonsillectomy on serum concentrations of interleukins and TNF-alpha in patients with chronic tonsillitis. //ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2002 Jul-Aug; 64(4):254-6

325. Wakashima J, Harabuchi Y A study of cytokine in palatine tonsil--flow cytometric analysis of cytokine production in tonsillar mononuclear cells. //Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1999Feb; 102(2):265-76

326. Wakashima J, Harabuchi Y, Shirasaki H A study of cytokine in palatine tonsil--cytokine mRNA expression determined by RT-PCR. //Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1999Feb; 102(2):254-64

327. Wierniewska-Ligier M, Woerniakowska-Gesicka T, Sobaevska A, Wierzbicka E Extrapulmonary complications of Mycoplasma pneumoniae infections.// Przegl Lek. 2003; 60(12):832-5

328. Zimecki M. Cytokiny w regulacji od powiedz: immunologicznej. //Kosmos (RP) 1992, 41: 439-449