

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

УДК 616.323-002-036.12-08-053.2

ЛОСЕВ
Алексей Викторович

**КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПОКАЗАНИЙ К КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ
ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ГЛОТОЧНОЙ
МИНДАЛИНЫ У ДЕТЕЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.03 - болезни уха, горла и носа

Минск, 2012

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Петрова Людмила Григорьевна**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой оториноларингологии
государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Меркулова Елена Павловна**,
доктор медицинских наук, доцент кафедры
болезней уха, горла, носа учреждения
образования «Белорусский государственный
медицинский университет»

Куницкий Владимир Сергеевич,
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой оториноларингологии
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский
государственный медицинский университет»

Защита состоится 11 октября 2012 года в 14.00 часов на заседании
совета по защите диссертаций Д 03.15.06 при государственном учреждении
образования «Белорусская медицинская академия последипломного
образования» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3/3; тел. (017)
2004427; e-mail: lorkafedra@tut.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного
учреждения образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Автореферат разослан «___» сентября 2012 года.

Ученый секретарь по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



В.Л. Чекан

ВВЕДЕНИЕ

Хроническое воспаление глоточной миндалины (ХВГМ) занимает одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости [Богомильский М.Р., 2004, Цветков Э.А., 2004]. У детей дошкольного и младшего школьного возраста патология глоточной миндалины (ГМ) составляет 74,3% в структуре заболеваний уха, горла, носа [Цветков Э.А., 2004, Радциг Е.Ю., 2006].

Несмотря на большое количество работ, посвященных этой проблеме, этиология и патогенез ХВГМ остаются неясными. Данная патология является полиэтиологическим заболеванием, где весьма затруднительно выделить ведущий фактор [Гаращенко Т.И., 2007, Карпова Е.П., 2007].

Аденотомия, в настоящее время, является самой распространенной операцией в детских ЛОР-стационарах [Гаращенко Т.И., 2007, Козлов В.С., 2009]. В последние годы установлено, что иммунокомпетентные клетки в слизистой оболочке полости носа, слуховых трубах и околоносовых пазухах, которые в последующем обеспечивают местный иммунитет, в основном происходят из глоточной миндалины и ее удаление является невосполнимой потерей для детского организма, существенно ограничивающей защитные ресурсы соответствующей зоны слизистой оболочки [Овчаренко Л.С., 2008, Passali D., 2004, Ugras S., 2008].

В связи с расширением представлений о роли ГМ в формировании иммунной системы ребенка, в последнее время все чаще указывается на необходимость более широкого применения консервативного лечения при гипертрофии ГМ у детей [Гаращенко Т.И., 2008, Козлов В.С., 2009, Арефьева Н.А., 2010].

Используемые в настоящее время консервативные методы лечения ХВГМ часто малоэффективны. Решение проблемы консервативного лечения данной патологии может положительно повлиять на снижение необходимости проведения аденоидэктомии [Карпова Е.П., 2007].

Низкая эффективность существующих методов консервативного лечения, широкая распространенность хирургического лечения ХВГМ при ее гипертрофии у детей явились основанием для выполнения данной работы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена по плану научных исследований ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» в рамках инициативной темы кафедры оториноларингологии «Диагностика и

лечение воспалительных заболеваний ЛОР-органов». Государственная регистрация в ЦГР НИОКР №20092482. Срок выполнения 2009-2011 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: обоснование необходимости и повышение эффективности консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины при ее гипертрофии у детей.

Задачи исследования:

1. Обосновать необходимость проведения консервативной терапии при гипертрофии глоточной миндалины и ее хроническом воспалении у детей и разработать метод консервативного лечения с использованием топического глюкокортикостероидного препарата мометазона фуurato.
2. Оценить эффективность разработанного метода лечения хронического воспаления глоточной миндалины при ее гипертрофии у детей с по результатам анкетирования родителей пациентов, эндоскопического исследования носоглотки, исследования функции носового дыхания при помощи передней активной риноманометрии, цитологического исследования назального секрета, данных акустической импедансометрии и сравнить эффективность разработанного метода с другими методами консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей.
3. Определить гистологические изменения в ткани глоточной миндалины после применения мометазона фуurato.
4. Оценить состояние местного иммунитета глоточной миндалины у детей на основании определения концентраций иммуноглобулинов А, М, G и секреторного иммуноглобулина А в назальном секрете до и после применения мометазона фуurato.

Объект исследования: 223 ребенка с ХВГМ при ее гипертрофии.

Предмет исследования: данные анкетирования родителей пациентов после каждого этапа лечения; эндоскопические изменения ГМ до и после интраназального применения фрамицетина и топического глюкокортикостероидного (ТГК) препарата – мометазона фуurato (МФ); концентрации иммуноглобулинов (Ig) А, G, М и секреторного иммуноглобулина А (sIg А) в отделяемом из полости носа; мазки-перепечатки со слизистой оболочки полости носа для определения цитологического состава; мазки с поверхности ГМ для бактериологического исследования; удаленные глоточные миндалины при отсутствии улучшения после проведенного курса лечения; значения суммарного объемного потока (СОП) и суммарного сопротивления (СС) при передней активной риноманометрии (ПАРМ) после каждого этапа лечения; тимпанogramмы пациентов в процессе лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Гипертрофия глоточной миндалины у детей обусловлена воспалительным процессом, что подтверждено результатами эндоскопического исследования носоглотки, морфологического, иммунологического, цитологического исследования, и требует проведения противовоспалительной терапии.

2. Разработан метод лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей основанный на применении топических глюкокортикостероидов. Субъективными и объективными методами исследования полости носа, глотки, слуховых труб доказана эффективность разработанного метода, в сравнении с другими методами консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей.

3. Применение мометазона фуората, по данным морфологического исследования, уменьшает диффузный интерстициальный отек стромы глоточной миндалины и тем самым приводит к уменьшению ее размера.

4. При хроническом воспалении, глоточная миндалина, по данным морфологического и иммунологического исследования, сохраняет высокую иммунологическую активность. Доказано отсутствие иммуносупрессивного действия мометазона фуората на иммунологическую активность глоточной миндалины у детей.

Личный вклад соискателя

Научным руководителем оказана консультативная помощь в разработке методик обследования и лечения пациентов, интерпретации и итоговому анализу полученных результатов, формулировке задач и выводов.

Соискателем самостоятельно реализованы все этапы научно-исследовательской работы: проведено обследование и лечение 180 пациентов с ХВГМ и гипертрофией ГМ. Результаты изложены в печатных работах [1, 2, 5, 6, 7, 8]. Автором лично проведен набор контрольной группы, осуществлено взятие материала из носоглотки и полости носа у 30 пациентов для микробиологического анализа, 45 детям для риноцитологического исследования и у 40 человек для иммунологического исследования. Иммунологические исследования проведены на базе иммунологической группы ЦНИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» совместно с к.м.н. Зафранской М.М.[3]. Морфологическое исследование выполнено совместно с к.м.н. Рябцевой С.Н. на базе патоморфологической группы ЦНИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» [4, 9, 10]. Автором самостоятельно выполнена работа по количественной оценке, статистической обработке и анализу полученных данных, написанию всех разделов диссертации.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на Ежегодной общегородской клинической конференции (День специалиста оториноларинголога) «Патология лимфоглоточного кольца» (Минск 2010г.); на Республиканском конгрессе БелМАПО (Минск, 2010г.); на Республиканской научно – практической конференции «Аллергические риниты, новые направления в диагностике и лечении» (Минск, 2010г.); на Республиканской научно – практической конференции «Актуальные вопросы детской оториноларингологии в Республике Беларусь» (Витебск, 2010г.); на заседании Минского городского научного общества оториноларингологов (2011г.); на XVIII съезде оториноларингологов России (Санкт - Петербург, 2011г.); на конференции «Эффективное управление воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей» (Минск, 2011г.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ: 5 статей в научных рецензируемых журналах (1,7 авторских листа); 5 тезисов докладов и материалов научных конференций. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей» №184 – 1110 от 29.12.2010 года.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературных источников, главы описания материала и методов исследования, 4-х глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений.

Объем, занимаемый 24 таблицами, 17 рисунками и 9 приложениями – 26 страниц. Библиографический список занимает 20 страниц и включает 227 литературных источника (127 русскоязычных и 100 зарубежных) и списка публикаций соискателя (11 печатных работ).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика пациентов и методов исследования

В ходе выполнения данной работы было обследовано 223 ребенка в возрасте от 2 до 9 лет (112 мальчиков и 111 девочек).

В исследование включены три группы детей:

1. Пациенты с обострением ХВГМ при гипертрофии ГМ I – III степени – группа получавших лечение мометазоном фуроатом (n =180).

2. Практически здоровые дети обследование которых позволило определить референтные значения содержания Ig A, G, M и sIg A в назальном секрете (n = 10).

3. Дети с гипертрофией ГМ и клиническими проявлениями ХВГМ, которым производилась аденотомия. Их обследование позволило определить гистологическую картину и микробный пейзаж ГМ при ХВГМ (n = 33).

В первой группе из 180 детей I степень гипертрофии ГМ имела место у 28 (15,5%) детей, II степень у 102 (56,7%), III степень у 50 (27,8%) пациентов.

Для анализа жалоб пациентов в динамике после каждого этапа лечения проводилось анкетирование родителей, использовалась аналоговая шкала, где 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл минимальная выраженность симптома, 2 балла – отчетливая выраженность симптома, 3 балла – максимальная выраженность симптома.

До лечения и после каждого этапа лечения всем детям проводилось эндоскопическое исследование носоглотки. Выделены следующие эндоскопические признаки ХВГМ: гиперемия слизистой оболочки ГМ, сглаженность борозд на ее поверхности, наличие слизистого или слизисто-гнойного отделяемого на поверхности ГМ и в носоглотке. Оценка эндоскопических признаков заключалась в определении наличия или отсутствия изменений. Степень выраженности параметров не учитывалась.

При проведении акустической импедансометрии до лечения одно и двустороннее нарушение проходимости слуховых труб наблюдалось у 73 (40,6%) из 180 детей.

Методы лабораторной диагностики включали: цитологический анализ назального секрета, определение концентраций sIg A и Ig A. M, G в слизи из полости носа, морфологическое исследование 20 удаленных глоточных миндалин детей с отсутствием клинического улучшения после курса лечения.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета программ STATISTICA (Statsoft Inc., США, версия 6.0). Для анализа соответствия распределения признака закону нормального распределения использован критерий Шапиро–Уилка. Достоверность различий, при распределении признаков отличных от нормального или для качественных порядковых признаков, проводилась непараметрическими методами: вычисление критерия Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна-Уитни (для независимых групп). Частоты бинарного признака в двух связанных группах сравнивались вычислением χ^2 по критерию Мак Немара, частоты бинарного признака в независимых группах сравнивались вычислением точного критерия Фишера. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

Метод консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины с применением мометазона фуората

В данном исследовании МФ был применен в качестве средства для лечения обострения ХВГМ. Учитывая, что по инструкции производителя, противопоказанием к назначению МФ является наличие нелеченной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носа и носоглотки, то перед началом применения МФ пациентам проводился курс эндоназальной антибиотикотерапии. При исследовании микробной флоры с поверхности ГМ у детей (n=30) получен рост более 10^4 колониеобразующих единиц на миллилитр (КОЕ/мл) следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* - 16 детей (53,3%), *Klebsiella pneumoniae* – 5 (16,7%); *Streptococcus pneumoniae* - 5 (16,7%); *Haemophilus influenzae* - 2 детей (6,7%). У 2 детей (6,7%) отмечался рост среднепатогенных α -гемолитических стрептококков (*Streptococcus viridians* и *Streptococcus bovis*). При исследовании чувствительности выделенной флоры было установлено, что микробные агенты чувствительны к антибиотикам группы аминогликозидов в 83,3% случаев.

В нашем исследовании алгоритм лечения был следующий: при обращении ребенка с ХВГМ при гипертрофии ГМ любой степени и отсутствии предварительного общего или местного лечения проводился первый этап лечения – промывание полости носа и назальный спрей, содержащий фрамицетин (антибиотик группы аминогликозидов), в стандартной дозировке (1 доза в каждую половину носа 3-4 раза в день) курс 7 дней. Через 7 дней вторым этапом лечения назначался эндоназально мометазона фуората в стандартной возрастной дозировке (1 доза (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки) в течение 30 дней. При обращении ребенка, у которого в течение ближайших 2 - 3 недель, проводилось местное или общее антибактериальное лечение, при отсутствии выраженных воспалительных явлений в носоглотке (по данным назофарингоскопии) - лечение начиналось со второго этапа.

На данный метод лечения Министерством Здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей» № 184-1110 от 29.12.2010 года.

Оценка эффективности первого этапа лечения (эндоназального применения фрамицетина)

Результаты лечения ХВГМ при применении фрамицетина изучены у 64 детей (29 мальчиков и 35 девочек). Средний возраст $4,3 \pm 1,5$ года.

После эндоназального применения фрамицетина в течение 7 дней, по данным опроса родителей, наблюдалось статистически значимое снижение числа жалоб, связанных с выделениями из полости носа и кашлем ($p < 0,001$ - критерий Вилкоксона). Уменьшения интенсивности жалоб, связанных с назофарингеальной обструкцией днем и в ночное время не отмечено.

При анализе эндоскопических изменений до и после первого этапа лечения выявлено статистически значимое уменьшение числа детей, с наличием отделяемого в носоглотке ($p < 0,001$ - критерий Вилкоксона). Значимого уменьшения числа детей с гиперемией слизистой оболочки и отеком ГМ, проявляющимся сглаженностью борозд на ее поверхности не отмечено. Уменьшение размеров ГМ после первого этапа лечения не зафиксировано (таблица 1).

Таблица 1 - Динамика эндоскопических признаков (относительная частота и 95% доверительный интервал) ХВГМ у детей до лечения, после первого и второго этапов лечения

Эндоскопический признак	Относительная частота (95% доверительный интервал)		
	До лечения	После первого этапа лечения (n=64)	После второго этапа лечения (n=180)
Гиперемия слизистой оболочки	0,66 (0,35; 0,9)	0,44 (0,14; 0,79)	0,02 (0,001; 0,12)**
Отделяемое в носоглотке	0,77 (0,35; 0,9)	0,06 (0,02; 0,3)*	0,02 (0,01; 0,27)**
Сглаженность борозд	0,78 (0,36; 0,9)	0,68 (0,22; 0,96)	0,13 (0,003; 0,48)**

Примечание - * - $P < 0,001$ сравнению с до лечения, ** - $p < 0,001$ по сравнению с после первого этапа лечения

До первого этапа лечения нарушение проходимости слуховых труб наблюдалось у 24 (37,5%) детей. Из них биуральный тип С тимпанограммы зафиксирован у 17 (70,8%), а биуральный тип В у 7 (29,2%). После первого этапа лечения у 5 (20,8%) детей выявлена положительная динамика - изменение тимпанографической кривой из биурального типа С в биуральный тип А.

До и после первого этапа лечения ПАРМ произведена 10 пациентам с ХВГМ при гипертрофии ГМ II – III степени. Статистически значимые изменения СОП и СС отсутствовали, что доказывает сохраняющиеся явления назофарингеальной обструкции после местного применения фрамицетина.

Оценка эффективности второго этапа лечения (применения мометазона фуората)

После применения МФ в течение 1 месяца анализ опроса родителей показал статистически достоверную регрессию интенсивности жалоб, связанных с проявлениями ХВГМ.

При анализе данных назофарингоскопии до и после применения МФ выявлено статистически значимое уменьшение всех эндоскопических признаков ХВГМ (таблица 1).

Из 152 детей, со II и III степенью гипертрофии ГМ у 107 (70,4%) выявлено сокращение размеров ГМ после применения МФ.

После второго этапа лечения получены статистически значимые различия ($p < 0,001$ - критерий Вилкоксона) в степени гипертрофии ГМ по сравнению с данными до применения МФ.

Из 68 детей, у которых до применения МФ отмечались тимпанограммы типа В и С, нормализация проходимости слуховых труб (тимпанограмма тип А) после курса глюкокортикостероидной терапии отмечена у 46 (67,6 %).

До и после второго этапа лечения ПАРМ произведена 25 пациентам с гипертрофией ГМ II – III степени.

До применения МФ значение медианы и интерквартильного интервала СОП в этой группе составило 283,0 (268,0 – 296,0) мл/с, а медиана и интерквартильный интервал СС 0,78 (0,72 – 0,88) Па/мл/с. После курса терапии МФ показатели медианы и интерквартильного интервала СОП увеличились с 283,0 (268,0 – 296,0) мл/с до 517 (503,0 – 535,0) мл/с ($p = 0,005$ – критерий Вилкоксона), а значение медианы и интерквартильного интервала СС уменьшалось с 0,78 (0,72 – 0,88) до 0,53 (0,49 – 0,58) Па/мл/с ($p = 0,03$ – критерий Вилкоксона). Статистически значимые различия в значениях СОП и СС доказывает уменьшение назофарингеальной обструкции и сокращение размеров глоточной миндалины после применения МФ.

Анализ результатов динамического наблюдения

В течение 1 года и более, проведено наблюдение за 87 детьми, у которых наблюдалось улучшение после первого курса лечения МФ.

Длительность улучшения после окончания курса лечения (отдаленный результат) заслуживала положительной оценки в случае отсутствия жалоб, связанных с ХВГМ и отсутствием воспалительных явлений глоточной миндалины (по данным эндоскопического исследования носоглотки) после окончания лечения в течение четырех и более месяцев. При клинических проявлениях ХВГМ в сроке менее 4 месяцев после окончания курса лечения отдаленный результат лечения считался отрицательным.

Мы придерживались следующей тактики ведения детей с ХВГМ при гипертрофии ГМ: при наличии обострения ХВГМ в любом сроке после окончания первого курса лечения вновь в полном объеме проводился повторный курс терапии. Если ремиссия после повторного курса составляла менее 4 месяцев, ребенок направлялся на аденотомию. При наличии положительного отдаленного результата (после первого или повторного курса терапии) за ребенком проводилось наблюдение – при проявлениях

обострения хронического воспаления аденоидов вновь проводился курс лечения. При отрицательном отдаленном результате после проведенного лечения проводился повторный курс. В случае положительного отдаленного результата снова продолжалось динамическое наблюдение, а при отрицательном отдаленном результате проводилась аденотомия.

Из 87 детей, у которых наблюдалось улучшение после первого курса лечения ХВГМ его повторное обострение в течение 18 месяцев отмечено у 64 (73,6%). Положительный отдаленный результат после первого курса лечения отмечался у 61 (70,1%) из 87 детей. Проведение повторных курсов лечения (в два этапа) позволило избежать аденотомии у 50 (81,9%) детей из 61.

Отрицательный отдаленный результат после первого курса лечения отмечен у 26 человек из 87 - 29,9%. В результате проведения повторных курсов лечения аденотомии удалось избежать у 12 (46,2 %) детей из 26.

Проведение в течение года не более трех курсов лечения МФ (включая первый курс терапии), позволило избежать аденотомии у 62 (71,3%) пациентов из 87, а 25 (28,7%) произведена аденотомия.

Из 62 детей, которым не проводилась аденотомия, в течение периода наблюдения один курс лечения получили 17 (27,4%) детей, два курса лечения ТГК – 35 (56,5%) человек и три курса лечения МФ за период наблюдения получили 10 (16,1%) пациентов.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ У ДЕТЕЙ

До включения в исследование 116 (64,4%) из 180 детей с ХВГМ уже получали лечение по поводу данной патологии, а 64 (35,6%) пациентам лечение не проводилось. В группе детей, получавших лечение, общая антибиотикотерапия проводилась у 9 (7,8%) детей, эндоназально местные антибактериальные препараты группы аминогликозидов назначались 38 (32,7%) детям, местные антибактериальные препараты (не группа аминогликозидов) – 24 (20,7%) человека, серебросодержащие антисептики – 19 (16,4%), гомеопатические препараты- 10 (8,6%) детей, препараты растительного происхождения – 9 (7,8%), изотонические растворы для промывания полости носа – 7 (6,0%) пациентов. Таким образом в группе детей, где проводилось предварительное лечение, 38 (32,8%) человек получали эндоназально препараты, содержащие антибиотики группы аминогликозидов, а 78 (67,2%) пациентов получали местное лечение препаратами не группы аминогликозидов. В связи с этим сравнивались

данные 78 детей, получавших предварительное лечение и у 64 пациентов, не получавших лечение до включения в исследование.

Сравнение жалоб пациентов получавших и не получавших лечение до включения в исследование показало, что наблюдалось статистически значимое различие по наличию жалоб, связанных с выделениями из полости носа и кашлем $p < 0,001$ (критерий Манна - Уитни). Статистически значимого различия по жалобам, связанных с назофарингеальной обструкцией в дневное и ночное время не отмечено (рисунок 1).

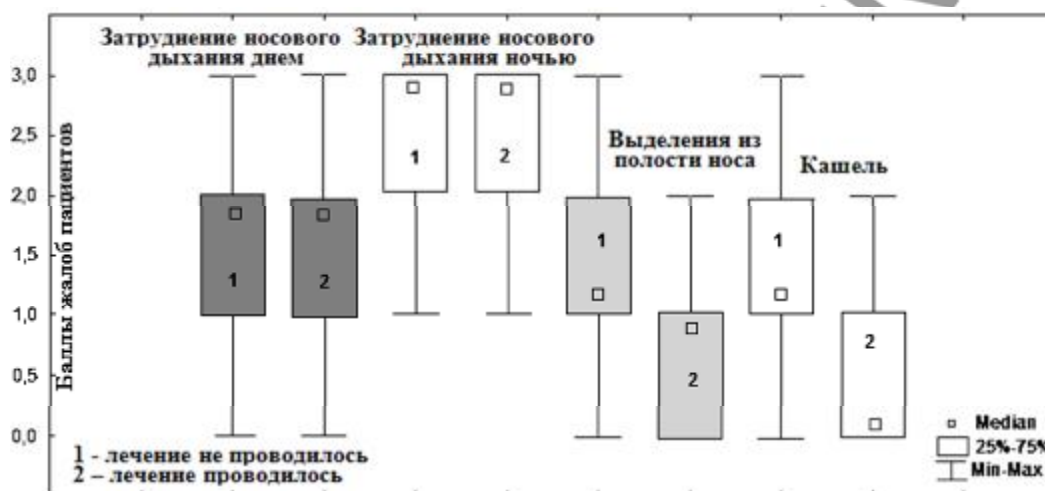


Рисунок 1 - Выраженность жалоб в баллах детей, у которых не проводилось (n=64) и проводилось лечение (n=78) до включения в исследование

При сравнении данных эндоскопического исследования носоглотки у детей получавших и не получавших предварительного лечения, было установлено статистически значимое различие только по наличию отделяемого в носоглотке у детей, получавших лечение, по сравнению с не получавшими ($p < 0,001$ – точный двусторонний критерий Фишера). Различий по другим эндоскопическим признакам ХВГМ не отмечено (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность эндоскопических признаков ХВГМ (относительная частота и 95% доверительный интервал) пациентов у которых не проводилось (n=64) и проводилось лечение (n=78) до включения в исследование

Эндоскопический признак	Относительная частота (95% доверительный интервал)	
	Лечение не проводилось (n=64)	Лечение проводилось (n=78)
Гиперемия слизистой оболочки	0,58 (0,39; 0,86)	0,47 (0,16; 0,69)
Отделяемое в носоглотке	0,74 (0,45; 0,91)	0,07 (0,02; 0,1)*
Сглаженность борозд	0,72 (0,39; 0,94)	0,78 (0,24; 0,85)

Примечание - *- $P < 0,001$ по сравнению с лечение не проводилось

Таким образом, при сравнении жалоб в группах детей получавших и не получавших предварительного лечения, установлено только статистически значимые различия по наличию выделений из полости носа и наличию кашля, а по данным эндоскопического исследования носоглотки установлено статистически значимое отличие только по наличию отделяемого в носоглотке у детей, получавших лечение по сравнению с не получавшими.

При сравнении жалоб и данных назофарингоскопии до и после эндоназального применения фрамицетина у 64 детей, также установлено статистически значимое снижение жалоб, связанных с выделениями из полости носа и кашлем. По данным эндоскопического исследования носоглотки наблюдалось статистически значимое уменьшение количества отделяемого на поверхности ГМ и в носоглотке. Различий по наличию других эндоскопических признаков ХВГМ не выявлено.

Приведенные выше данные свидетельствует об отсутствии различий в эффективности применяемых на данный момент методов консервативного лечения ХВГМ у детей.

После курса лечения МФ наблюдалось статистически значимое снижения числа жалоб, связанных с назофарингеальной обструкцией – затруднение носового дыхания в дневное и ночное время, а также жалоб на выделения из полости носа и кашель. По данным назофарингоскопии наблюдалось статистически значимое уменьшение всех признаков ХВГМ.

По данным ПАРМ до и после применения фрамицетина значимых изменений СОП и СС не отмечено. До и после применения МФ получены статистически значимые различия в значениях СОП и СС, что доказывает уменьшение назофарингеальной обструкции и сокращение размеров ГМ.

Таким образом, при сравнительном анализе результатов терапии при применении МФ по сравнению с другими методами лечения ХВГМ, доказана высокая эффективность разработанного метода лечения, позволяющего купировать все признаки воспаления ГМ включая назофарингеальную обструкцию.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для гистологического исследования служили препараты 20 удаленных ГМ (при гипертрофии II-III степени) детей с отсутствием клинического улучшения после применения МФ. Контрольную группу составили фрагменты ГМ 10 детей с клиническими проявлениями ХВГМ и гипертрофией II-III степени, которым проводилась плановая аденотомия и в анамнезе отсутствовали указания на общее или местное лечение ХВГМ.

Сравнительный анализ морфологических изменений ткани ГМ обеих групп исследования выявил признаки, как хронического воспаления, так и иммунной стимуляции без статистически значимых различий между группами (за исключением диффузного интерстициального отека стромы). Морфологические критерии ХВГМ (плоскоклеточная и бокаловидноклеточная метаплазия эпителия, склероз и ангиоматоз стромы, а также инфильтрация сегментоядерными нейтрофилами) отмечены во всех исследуемых ГМ обеих групп без статистически значимых различий. Признаки иммунной стимуляции выявлены в обеих группах без статистически значимых различий и включали в себя: гиперплазию лимфоидных фолликулов и межфолликулярной зоны, фолликулярную гиперплазию лимфоидной ткани с формированием герминативных центров с наличием макрофагов в них, увеличение количества посткапиллярных венул, лимфоцитарную инфильтрацию эпителиального пласта – лимфо-эпителиальный симбиоз. Полученные данные позволяют отнести структурную организацию ГМ при хроническом воспалительном процессе к активно функционирующему периферическому органу иммунитета

Статистически значимое различие установлено по наличию диффузного интерстициального отека стромы. В контрольной группе отмечалось наличие интерстициального отека стромы в 100%, а в группе после лечения – в 26,7% наблюдений ($p=0,03$ – критерий Манна - Уитни). Различие по наличию отека стромы в исследованных группах показывает механизм уменьшения размеров аденоидных вегетаций под действием МФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты иммунологического исследования назального секрета

Иммунологическое исследование отделяемого из полости носа проведено у 40 детей (18 мальчиков и 22 девочки) в возрасте от 3 до 6 лет с ХВГМ и гипертрофией ГМ. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей (6 мальчиков и 4 девочки) в возрасте 3–6 лет. Результаты исследования этих детей позволили определить референтные значения иммуноглобулинов в назальном секрете. Материалом для иммунологического исследования служила слизь из носовой полости, в которой определялась концентрации IgA, M, G и sIg A.

У детей с обострением ХВГМ концентрации Ig A, M, G и sIg A до лечения оказались статистически значимо выше ($p<0,05$ – критерий Манна - Уитни) по сравнению с показателями в контрольной группы. После проведения курса терапии МФ отмечалось статистически значимое снижение уровней всех исследуемых классов иммуноглобулинов (таблица 3).

Таблица 3 - Концентрация интраназальных иммуноглобулинов (медиана и интерквартильный интервал) у детей с хроническим аденоидитом и у детей контрольной группы.)

Показатель	Медиана (25-й и 75-й процентиля) концентрации иммуноглобулинов (мг/л)		
	Хронический аденоидит (n=30)		Практически здоровые (n = 10)
	До лечения	После лечения	
IgA	0,16 (0,15 – 0,17)*	0,08 (0,05 – 0,1)***	0,05 (0,02 – 0,06)
IgM	0,004 (0,002 – 0,005)*	0,003 (0,002 – 0,004)**	0,002 (0,001 – 0,003)
IgG	0,05 (0,03 – 0,07)*	0,04 (0,03 – 0,05)**	0,03 (0,01 – 0,04)
sIgA	19,2 (18,4 – 21,9)*	17,6 (16,8 – 18,7)**	11,6 (11,1 – 12,8)

Примечание - * - $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с до лечения.

Следует отметить, что, несмотря на снижение концентрации иммуноглобулинов после лечения, их уровни остались статистически достоверно выше показателей в контрольной группе ($p < 0,05$ - критерий Манна – Уитни для всех классов иммуноглобулинов).

Результаты цитологического исследования мазков со слизистой оболочки полости носа

Показатели клеточного состава слизи из полости носа определены у 45 детей с ХВГМ. Исследование до лечения и после второго этапа лечения произведено у 30 детей, а у 15 пациентов исследование проведено до лечения и после первого и второго этапов лечения. Показатели риноцитогаммы у детей в норме были взяты из литературных данных. До лечения во всех риноцитогаммах (n=45) выявлено увеличение числа нейтрофилов. Рост числа эозинофилов до 4% зафиксирован в 21 (46,6%) случае. В 14 (31,1%) риноцитогаммах отмечено повышенное количество эпителиальных клеток.

В цитогаммах (n=15), взятых после первого этапа лечения выявлено только статистически значимое снижение числа нейтрофилов (таблица 4).

Таблица 4 - Цитологический состав слизи из полости носа у детей при проведении курса лечения

Группа детей	Медиана (25 и 75 процентиля) относительного количества клеток		
	Нейтрофилы	Эозинофилы	Эпителиальные клетки
До лечения (n=45)	80,9 (63,0-100,0)	1,1 (0 – 2,0)	1,3 (0 – 2,0)
После первого этапа лечения (n=15)	53,0 (37,0 – 74,0)*	1,0 (0 – 2,0)	0,5 (0 - 1,0)
После второго этапа лечения (n=45)	0,9 (0 – 1,0) **	0,29 (0 - 0) *	0,16 (0 - 0)**

Примечание - * - $P < 0,05$ и ** - $p < 0,001$ - по сравнению с до лечения

Цитологическое исследование после курса лечения МФ, по сравнению с данными до лечения показало что, наблюдалось статистически значимое уменьшение числа нейтрофилов и клеток эпителия ($p < 0,001$ – критерий Вилкоксона) и снижение количества эозинофилов ($p = 0,04$ - критерий Вилкоксона).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Гипертрофия ГМ обусловлена воспалительным процессом, что доказывают результаты морфологического исследования (наличие в контрольной группе диффузного интерстициального отека стромы, плоскоклеточной и бокаловидноклеточной метаплазии эпителия, склероза и ангиоматоза стромы, а также инфильтрация сегментоядерными нейтрофилами в 100% случаев), эндоскопического исследования носоглотки (наличие гиперемии ГМ у 63,9% детей, сглаженность борозд на поверхности ГМ у 66,1%, наличие отделяемого в носоглотке у 75,0% пациентов до проведения лечения), цитологического исследования (преобладание нейтрофилов в мазках со слизистой оболочки полости носа до начала лечения).

Наличие воспалительного процесса обосновывает целесообразность проведения противовоспалительной терапии при гипертрофии ГМ на фоне ХВГМ [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

2. Разработан метод консервативного лечения ХВГМ у детей, основанный на эндоназальном применении топического глюкокортикостероидного препарата мометазона фуроата.

Эффективность разработанного метода доказана результатами анкетирования родителей пациентов, эндоскопического исследования носоглотки, исследованием функции носового дыхания при помощи ПАРМ, данными акустической тимпанометрии:

по данным анкетирования родителей пациентов, после проведения лечения при помощи разработанного метода, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижения интенсивности жалоб, связанных с назофарингеальной обструкцией (значение медианы и интерквартильного интервала жалоб на затруднение носового дыхания в дневное время до лечения 2,0 (1,0 – 2,0), после лечения 0 (0; 1,0); в ночное время до лечения 3,0 (2,0 – 3,0) и 1,0 (0; 2,0) после лечения), в то время как после эндоназального применения фрамицетина отмечалось только статистически значимое ($p < 0,001$) снижения интенсивности жалоб, связанных с выделениями из полости носа (до лечения значение медианы и интерквартильного интервала

жалоб 1,0 (1,0 – 2,0) и 1,0 (0; 1,0) после лечения) и уменьшением кашля (до лечения 1,0 (0 – 1,0) и 0 (0; 1,0) после лечения).

эндоскопическое исследование носоглотки достоверно доказало уменьшение степени гипертрофии ГМ: до лечения медиана и интерквартильный интервал степени гипертрофии ГМ составляла 2,0 (2,0; 3,0), после проведения курса лечения 1,0 (1,0 ;2,0) - $p < 0,001$; при проведении лечения при помощи других методов случаев уменьшения размеров ГМ не зафиксировано;

по данным ПАРМ после применения мометазона фууроата показатели медианы и интерквартильного интервала СОП увеличились с 283,0 (268,0 – 296,0) мл/с до 517 (503,0 – 535,0) мл/с ($p = 0,005$), а значение СС уменьшалось с 0,78 (0,72 – 0,88) до 0,53 (0,49 – 0,58) Па/мл/с ($p = 0,03$), а при эндоназальном применении фрамицетина по данным ПАРМ статистически значимого уменьшения назофарингеальной обструкции не отмечено

при риноцитологическом исследовании после применения фрамицетина выявлено статистически значимое снижение числа нейтрофилов в отделяемом из полости носа (значение медианы и интерквартильного интервала до лечения 80,9 (63,0-100,0) и 53,0 (37,0 – 74,0) после лечения - $p < 0,05$); после применения мометазона фууроата наблюдалось значимое снижения числа нейтрофилов до 0,9 (0 – 1,0) - $p < 0,001$;

по результатам акустической импедансометрии после применения МФ отмечено статистически значимое уменьшение количества тимпанограмм типа С и В по сравнению с данными до лечения: число тимпанограмм типа С до применения МФ 64, после лечения 15 - $p = 0,01$ (критерий Вилкоксона), тимпанограмм типа В до лечения 62, после лечения 27 - $p = 0,02$ (критерий Вилкоксона).

Разработанный метод является альтернативой хирургическому лечению и позволяет избежать аденотомии в 70,4% случаев [4, 5, 6, 7, 8].

3. Впервые проведенное исследование гистологических изменений, происходящих в ГМ при применении мометазона фууроата, установило статистически значимое уменьшение диффузного интерстициального отека стромы ГМ: в контрольной группе отек стромы выявлен в 100% случаев, а в группе после лечения отек отмечен в 26,7% наблюдений - $p = 0,03$. Доказано, что мометазона фууроат приводит к уменьшению диффузного интерстициального отека стромы, с чем и связано уменьшение размеров ГМ [4, 9, 10].

4. Результаты лабораторных исследований доказали высокую иммунологическую активность ГМ при ХВГМ:

патоморфологическое исследование выявило в обеих исследованных группах без статистически значимых различий признаки иммунологической

активности ГМ: фолликулярную и/или межфолликулярную гиперплазию, наличие лимфоэпителиального симбиоза, увеличение количества посткапиллярных венул, фолликулярную гиперплазию с наличием макрофагов в герминативных центрах фолликулов;

по данным иммунологического исследования, концентрация иммуноглобулинов А, М, G и sIg A (медиана и интерквартильный интервал - IgA - 0,16 (0,15 – 0,17) мг\л, IgM - 0,004 (0,002 – 0,005) мг\л, IgG - 0,05 (0,03 – 0,07) мг\л, sIg A - 19,2 (18,4 – 21,9) мг\л) назального секрета у детей с ХВГМ, была статистически достоверно выше ($p < 0,05$) уровня Ig A, М, G и sIg A (медиана и интерквартильный интервал - IgA - 0,05 (0,02 – 0,06) мг\л, IgM - 0,002 (0,001 – 0,003) мг\л, IgG - 0,03 (0,01 – 0,04) мг\л, sIg A - 11,6 (11,1 – 12,8) мг\л) здоровых детей. После проведения курса лечения, у детей, получавших мометазона фуруат, уровень Ig A, М, G и sIg A назального секрета остался статистически достоверно выше ($p < 0,05$) уровней Ig A, М, G sIg A здоровых детей (медиана и интерквартильный интервал - IgA - 0,08 (0,05 – 0,1) мг\л, IgM - 0,003 (0,002 – 0,004) мг\л, IgG - 0,04 (0,03 – 0,05) мг\л, sIg A - 17,6 (16,8 – 18,7) мг\л).

Полученные результаты доказывают, что при хроническом воспалительном процессе ГМ сохраняет высокую иммунологическую активность, а применение мометазона фуруата не снижает иммунологической активности лимфоидной ткани аденоидных вегетаций. [3, 5, 9, 10].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При выявлении у ребенка гипертрофии ГМ на фоне ХВГМ рекомендовано проведение курса консервативного лечения с последующим решением вопроса о необходимости аденотомии.

2. Рекомендовано использовать метод лечения, включающий в себя эндоназальное применения спрея, содержащего фрамицетин, длительностью 7 дней и последующее использование мометазона фуруата - 50 мкг интраназально в каждый носовой ход 1 раз в день в течение 30 дней.

3. При наличии положительного эффекта от впервые проведенного курса лечения ХВГМ за ребенком необходимо проводить диспансерное наблюдение, и при появлении обострения ХВГМ проведение повторного курса лечения, но не более трех в течение года.

4. С целью профилактики обострения ХВГМ после ОРИ рекомендуется назначение эндоназально топических антибиотиков группы аминогликозидов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Петрова, Л.Г. Эффективность применения препарата «Назонекс» у детей с хроническим воспалением глоточной миндалины / Л.Г. Петрова, А.В. Лосев // ARS medica. – 2009. - № 2 (12). – С. 126 -128.
2. Петрова, Л.Г. Принципы лечения хронического аденоидита / Л.Г. Петрова, А.В. Лосев // ARS medica. – 2010. - № 11 (31). – С. 17 – 21.
3. Уровни интраназальных иммуноглобулинов при топической глюкокортикостероидной терапии хронического аденоидита / Л.Г. Петрова, А.В. Лосев, М.М. Зафранская, Е.Н. Завада, Г.И. Иванчик // - ARS medica. – 2010. - № 11 (31). С. 95 – 100.
4. Лосев, А.В. Клинические и патоморфологические результаты применения топических глюкокортикостероидов при хроническом аденоидите у детей / А.В. Лосев, Л.Г. Петрова, С.Н. Рябцева // Медицина. – 2011. - № 2. – С. 59 – 62.
5. Лосев, А.В. Метод консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей / А.В. Лосев // Медицинские новости. – 2011. - № 7. – С. 79 – 81.

Материалы конференций, конгрессов

6. Петрова, Л.Г. Клиническая эффективность применения мометазона фуurato при лечении хронических аденоидитов в сочетании с гипертрофией небных миндалин у детей /Л.Г. Петрова, А.В. Лосев // Наука и практика в оториноларингологии: материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 13-14 ноября 2009г. / Вестник оториноларингологии. – 2009. – №5 (приложение). – С. 321-324.
7. Лосев, А.В. Возможности консервативного лечения хронического аденоидита / А.В. Лосев, Л.Г. Петрова // Наука и практика в оториноларингологии: материалы IX Всероссийского Конгресса оториноларингологов, Москва, 16 - 17 ноября 2010г. / Вестник оториноларингологии. – 2010. – №5 (приложение). – С. 253 - 254.
8. Лосев, А.В. Интраназальная глюкокортикостероидная терапия, как предоперационная подготовка перед аденотомией / А.В. Лосев, Л.Г. Петрова // Материалы Республиканской научно – практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской оториноларингологии в Республике Беларусь», Витебск, 9 -10 сентября 2010г. – С. 158 – 161.
9. Рябцева, С.Н. Морфологические изменения глоточной миндалины на фоне применения топических глюкокортикостероидов у детей с хроническим аденоидитом / С.Н. Рябцева, А.В. Лосев // Материалы

II международной (IX итоговой) научно – практической конференции молодых ученых, Челябинск 17 мая 2011 г. – С. 214 – 216.

10. Losev, A.V. Morphological changes in lymphoid tissue in the treatment of hypertrophy of adenoids mometasone furoate / A.V. Losev, L.G. Petrova // 1th European Congress of Otorhinolaryngology, Head and Nech Surgery, July 2 – 6 2011, Barcelona - Spain. – P.77.

Прочие публикации

11. Метод консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей : инструкция по применению №184 – 1110: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.12.2010 .г / Л.Г. Петрова, А.В. Лосев – Минск : БелМАПО, 2011. – 8 с.

РЭЗІЮМЭ

Лосеў Аляксей Віктаравіч

Клініка-лабараторнае абгрунтаванне паказанняў да кансерватыўнага лячэння хранічнага запалення глотачнай міндаліны ў дзяцей

Ключавыя словы: глотачная міндаліна, хранічнае запаленне глотачнай міндаліны, гіпертрафія глотачнай міндаліны, маметазона фураат.

Мэта даследавання: абгрунтаванне неабходнасці і павышэнне эфектыўнасці кансерватыўнага лячэння хранічнага запалення глотачнай міндаліны ў дзяцей.

Прадмет даследавання: 223 дзіцяці з хранічным запаленнем глотачнай міндаліны пры яе гіпертрафіі I – III ступені.

Метады даследавання: клінічны, гісталагічны, імуналагічны, цыталагічны, мікрабіялагічны, статыстычны.

Атрыманья вынікі і іх навізна: гіпертрафія глотачнай міндаліны пры хранічным запаленні звязана з запаленчым працэсам і абумоўлена дыфузным інтэрстыцыяльным ацёкам стромы. На фоне хранічнага запалення глотачная міндаліна захоўвае высокую імуналагічную актыўнасць.

Прымяненне маметазона фураата пры хранічным запаленні глотачнай міндаліны прыводзіць да памяншэння дыфузнага інтэрстыцыяльнага ацёку стромы і тым самым да памяншэння памераў глотачнай міндаліны, і пры гэтым не зніжаецца яе імуналагічная актыўнасць.

Тапічны глюкакорцікастэроідны прэпарат маметазона фураат можа быць рэкамендаваны для лячэння дзяцей з хранічным запаленнем і гіпертрафіяй глотачнай міндаліны з мэтай ліквідацыі запаленчага ацёку глотачнай міндаліны і памяншэння яе памераў, як альтэрнатыва хірургічнаму лячэнню.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: распрацаваны метады лячэння, які дазваляе павысіць эфектыўнасць кансерватыўнага лячэння хранічнага запалення глотачнай міндаліны ў дзяцей.

Вобласць выкарыстання: отарыналарынгалогія.

РЕЗЮМЕ

Лосев Алексей Викторович

Клинико – лабораторное обоснование показаний к консервативному лечению хронического воспаления глоточной миндалины у детей

Ключевые слова: глоточная миндалина, хроническое воспаление глоточной миндалины, гипертрофия глоточной миндалины, мометазона фуроат.

Цель исследования: обоснование необходимости и повышение эффективности консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей.

Предмет исследования: 223 ребенка с хроническим воспалением глоточной миндалины при ее гипертрофии I – III степени.

Методы исследования: клинический, гистологический, иммунологический, цитологический, микробиологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: гипертрофия глоточной миндалины при хроническом воспалении связана с воспалительным процессом и обусловлена диффузным интерстициальным отеком стромы. На фоне хронического воспаления глоточная миндалина сохраняет высокую иммунологическую активность.

Применение мометазона фуроата при хроническом воспалении глоточной миндалины приводит к уменьшению диффузного интерстициального отека стромы и тем самым к уменьшению размеров глоточной миндалины и при этом не снижается ее иммунологическая активность.

Топический глюкокортикостероидный препарат мометазона фуроат может быть рекомендован для лечения детей с хроническим воспалением и гипертрофией глоточной миндалины с целью ликвидации воспалительного отека глоточной миндалины и уменьшения ее размеров, как альтернатива хирургическому лечению.

Рекомендации по использованию: разработан метод лечения, позволяющий повысить эффективность консервативного лечения хронического воспаления глоточной миндалины у детей.

Область применения: оториноларингология.

SUMMARY

Losev Alexey Victorovich

Clinical - laboratory study of indications for conservative treatment of chronic inflammation of pharyngeal tonsils in children

Key-words: pharyngeal tonsils, chronic inflammation of pharyngeal tonsil, hypertrophy of pharyngeal tonsils, topical corticosteroids, mometasone furoate.

Aim of study: to study the need and effectiveness of conservative treatment of chronic inflammation of the pharyngeal tonsils in children.

Purpose of the study: 223 children with chronic inflammation pharyngeal tonsils hypertrophy of the I - III degree.

Object of study: clinical, experimental, histological, immunological, cytological, microbiological, statistical.

Obtained results and their novelty: hypertrophy of pharyngeal tonsils in chronic inflammation is associated with inflammation and is caused by diffuse stromal interstitial edema. On the background of chronic inflammation, pharyngeal tonsil preserve high immunological activity.

The use of topical corticosteroids in chronic inflammation of pharyngeal tonsils leads to reduced of diffuse interstitial edema of the stroma and thereby to decreased size of pharyngeal tonsils with no decrease in the immunological activity.

Topical glucocorticosteroid mometasone furoate can be recommended for the treatment of children with chronic inflammation and hypertrophy of pharyngeal tonsils in order to eliminate the inflammatory edema of pharyngeal tonsils and to reduce their size as an alternative to surgical treatment.

Recommendations for use: a method of treatment allowing to improve the effectiveness of conservative treatment of chronic inflammation of pharyngeal tonsils in children has been developed.

Scope: Otorhinolaryngology.