

Гипертрофия небных миндалин — возможные подходы в лечении

© Е.П. КАРПОВА¹, Л.В. ГАНКОВСКАЯ², О.В. ВОЗГОМЕНТ^{1,3}, Я.С. АВАЛЬЯН¹, И.Ю. КУЛИКОВА⁴,
Е.Д. МЕРКУШЕВА², Е.М. ХАСАНОВА²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить эффективность разных подходов в лечении пациентов с гипертрофией небных миндалин (ГНМ).

Пациенты и методы. В исследование были включены пациенты в возрасте от 3 до 7 лет. Из них 90 детей с ГНМ II—III степени с абсолютными показаниями к оперативному лечению (наличием апноэ во сне, выраженным затруднением носового дыхания, часто болеющие ОРВИ) и 20 здоровых детей (группа 1 — контрольная). В контрольную группу включены дети с I группой здоровья, без отклонения от норм, после консультации педиатра ($n=20$). Дети с ГНМ II—III степени были разделены на три группы: группа 2 — дети, которым была проведена тонзиллотомия ($n=30$); группа 3 — дети, которым проведено консервативное лечение (письменный отказ родителей от оперативного лечения), включающее только местное применение препарата Полиоксидоний (с письменным согласием родителей на его прием), наблюдение врачом оториноларингологом в течение 6 месяцев ($n=30$); группа 4 — дети, которым проведено комплексное лечение (тонзиллотомия с последующим местным применением препарата Полиоксидоний) с письменным согласием родителей на прием препарата ($n=30$). В исследовании оценивали выраженность нарушения носового дыхания по визуально-аналоговой шкале, среднее число ОРВИ за 6 месяцев до и после лечения, уровень экспрессии генов антимикробных пептидов до и после лечения, степень гипертрофии небных миндалин, определение взаимосвязи гипертрофии небных миндалин с состоянием лимфоидных органов (селезенки), с оценкой экоструктуры и определением коэффициента массы селезенки с помощью ультразвукового метода исследования.

Результаты. У детей, получавших только Полиоксидоний, наблюдалось уменьшение выраженности нарушения носового дыхания, снижение частоты ОРВИ, увеличение экспрессии генов антимикробных пептидов по сравнению с начальным уровнем этих показателей. У детей с ГНМ, прошедших комплексное лечение (группа 4), отмечалось значительное уменьшение выраженности нарушения носового дыхания, сокращение среднего числа ОРВИ в течение 6 месяцев, увеличение экспрессии генов антимикробных пептидов по сравнению с детьми, которым проводили только тонзиллотомию (группа 2) или только консервативную терапию (группа 3).

Заключение. Доказано, что применение Полиоксидония в комплексном лечении ГНМ является клинически эффективным и безопасным.

Ключевые слова: гипертрофия небных миндалин, антимикробные пептиды, Полиоксидоний, ультразвуковое исследование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карпова Е.П. — e-mail: edoctor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>

Ганковская Л.В. — e-mail: lvgan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1271-3078>

Возгомент О.В. — e-mail: vozgom@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2421-9918>

Авальян Я.С. — e-mail: avalyanmd@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1054-4215>

Куликова И.Ю. — e-mail: kulikova-rgmu@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5535-2722>

Меркушева Е.Д. — e-mail: rina.karmin@autlook.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0013-8651>

Хасанова Е.М. — e-mail: Joimolino@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6735-4693>

Автор, ответственный за переписку: Карпова Е.П. — e-mail: edoctor@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карпова Е.П., Ганковская Л.В., Возгомент О.В., Авальян Я.С., Куликова И.Ю., Меркушева Е.Д., Хасанова Е.М. Гипертрофия небных миндалин — возможные подходы в лечении. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(3):57–63. <https://doi.org/10.17116/otorino20208503157>

Hypertrophy of palatine tonsils — possible treatment approaches

© Е.П. КАРПОВА¹, Л.В. ГАНКОВСКАЯ², О.В. ВОЗГОМЕНТ^{1,3}, Я.С. АВАЛЬЯН¹, И.Ю. КУЛИКОВА⁴, Е.Д. МЕРКУШЕВА²,
Е.М. ХАСАНОВА²

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia;

⁴Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Russian Technological University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of different approaches to the treatment of patients with hypertrophy of the palatine tonsils (HPT).

Material and methods. 90 children with HPT of II-III degree and 20 healthy children (group 1) aged from 3 to 7 years were included in the study. Children with HPT were divided into three groups: group 2 — children who underwent tonsillotomy ($n=30$), group 3 — children who underwent conservative treatment, including only topical use of Polyoxidonium ($n=30$), group 4 — children who underwent complex treatment (tonsillotomy with subsequent local use of Polyoxidonium), ($n=30$). The severity of nasal breathing disturbances on a visual analogue scale, the average number of acute respiratory viral infections 6 months before and after treatment, the level of gene expression of antimicrobial peptides before and after treatment, the degree of hypertrophy of the palatine tonsils and spleen with an assessment of the echostructure and determination of the spleen mass coefficient using Ultrasound were evaluated in the study.

Results. In children receiving only Polyoxidonium, there was a decrease in the severity of nasal breathing disorders, a decrease in the frequency of acute respiratory viral infections, an increase in the expression of antimicrobial peptide genes compared to the initial level of these indicators. Comprehensive treatment of children with HPT (group 4) showed a significant decrease in the severity of nasal breathing disorders, a decrease in the average number of acute respiratory infections within 6 months, an increase in the expression of antimicrobial peptide genes compared to children who underwent only tonsillotomy (group 2) or only conservative therapy (group 3).

Conclusion. It is proved that the use of Polyoxidonium in the complex treatment of HPT is clinically effective and safe.

Keywords: hypertrophy of palatine tonsils, antimicrobial peptides, Polyoxidonium, ultrasound.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Karpova E.P. — e-mail: edoctor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>

Gankovskaya L.V. — e-mail: lvgan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1271-3078>

Vozgoment O.V. — e-mail: vozgom@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2421-9918>

Avalyan Ya.S. — e-mail: avalyanmd@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1054-4215>

Kulikova I.Yu. — e-mail: kulikova-rgmu@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5535-2722>

Merkusheva E.D. — e-mail: rina.karmin@autlook.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0013-8651>

Khasanova E.M. — e-mail: Joimolino@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6735-4693>

Corresponding author: Karpova E.P. — e-mail: edoctor@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Karpova EP, Gankovskaya LV, Vozgoment OV, Avalyan YaS, Kulikova IYu, Merkusheva ED, Khasanova EM. Hypertrophy of palatine tonsils — possible treatment approaches. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(3):57–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20208503157>

Введение

Гипертрофия лимфоидного глоточного кольца Пирогова—Вальдейера имеет высокую распространенность и является наиболее часто встречаемым состоянием в детском возрасте. [1]. При этом данные о распространенности гипертрофии небных миндалин (ГНМ) единичны. Одно из последних исследований, проведенное в Дании при обследовании 50 000 детей, установило, что заболеваемость ГНМ составляет около 25 на 1000 детского населения [2]. Наиболее подвержены ГНМ дети 3—7 лет. Именно на этот возраст приходится формирование иммунной системы. В настоящее время вопрос диагностики и лечения детей с ГНМ остается дискуссионным и нуждается в новых подходах. Основным, традиционным методом лечения детей с ГНМ является хирургическое вмешательство (тонзиллотомия), являющееся не всегда эффективным методом лечения [3].

Небные миндалины входят в состав лимфоидного кольца Пирогова—Вальдейера, клетки которого обеспечивают мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей посредством выработки различных цитокинов и антимикробных пептидов. Большинство антимикробных пептидов (АМП) представляют собой небольшие, катионные, амфифильные пептиды с широким спектром микробицидной активности против грамположительных, грамотрицательных бактерий [4—6], эффективны против грибов [4] (в том числе некоторых штаммов *Candida albicans* [7]) и против некоторых вирусов [7]. Одним из классов антимикробных пептидов являются человеческие β -дефензины. Они содержат

около 35 аминокислотных остатков [8]. β -дефензины экспрессируются преимущественно в эпителиальных тканях, которые являются первой линией защиты между организмом и окружающей средой [9]. При этом доказано, что человеческий β -дефензин 2 (HBD2) в основном индуцируется при воспалительной реакции, а человеческий β -дефензин 1 (HBD1) конститутивно экспрессируется всеми эпителиоцитами человека [10], что указывает на его важную роль во врожденном иммунитете. Таким образом, АМП играют важную роль в противомикробной защите слизистых оболочек.

В связи со значительной ролью антимикробных пептидов во врожденном и адаптивном иммунитете целью исследования была оценка влияния различных методов лечения ГНМ на экспрессию генов антимикробных пептидов в слизистой оболочке носоглотки у детей с гипертрофией миндалин.

Цель исследования:

1. Оценить эффективность разных способов лечения детей с ГНМ, таких как:

- тонзиллотомия;
- местное применение препарата Полиоксидоний;
- тонзиллотомия + местное применение препарата Полиоксидоний.

2. Оценить значимость применения ультразвукового метода у детей с ГНМ для оценки исходного состояния лимфоидных органов и контроля в динамике.

В качестве метода консервативной и комплексной терапии детей с ГНМ было выбрано местное применение По-

лиоксидония (МНН: азоксимера бромид). Полиоксидоний обладает комплексом свойств: иммуномодулирующим, противовоспалительным и детоксицирующим. При местном применении может уменьшать выраженность катаральных симптомов, активировать факторы ранней защиты от инфекции. Применение Полиоксидония способствует повышению резистентности организма к вирусным и бактериальным инфекциям [11].

Пациенты и методы исследования

Всего в исследование включено 90 детей обоего пола в возрасте от 3—7 лет с ГНМ и 20 здоровых детей в качестве группы контроля.

В процессе исследования были сформированы 4 исследуемые группы.

Группа 1 — здоровые дети ($n=20$). Средний возраст — $5,15 \pm 1,57$ года, группу составили 6 девочек, 14 мальчиков.

Группа 2 — дети с ГНМ, которым по показаниям была проведена тонзиллотомия ($n=30$). Средний возраст — $4,80 \pm 1,40$ года, группу составили 13 девочек, 7 мальчиков.

Группа 3 — дети с ГНМ, которым проведено консервативное лечение, заключающееся в местном применении препарата Полиоксидоний ($n=30$). Средний возраст — $4,33 \pm 1,35$ года, группу составили 8 девочек, 22 мальчика.

Группа 4 — дети с ГНМ, которым проведено комплексное лечение (тонзиллотомия с последующим локальным применением препарата Полиоксидоний) ($n=30$). Средний возраст — $4,33 \pm 1,18$ года, группу составили 10 девочек, 20 мальчиков.

Статистически значимых различий между группами по возрасту обнаружено не было ($p>0,05$).

В группах 3 и 4 Полиоксидоний в форме лиофилизата для приготовления раствора назначался по схеме согласно инструкции применения: интраназально по 1—3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день курсом 10 дней. Доза препарата определялась согласно инструкции по весу ребенка.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Дети с ГНМ в возрасте от 3 до 7 лет.
2. Наличие информированного согласия родителей/опекунов на участие в исследовании.
3. Отсутствие на момент обращения экстренных показаний к госпитализации.
4. Отрицательный стрептатест БГСА.

Критерии исключения:

1. Дети с тяжелыми соматическими, онкологическими и психоневрологическими заболеваниями.
2. Наличие аденоидных вегетаций 2—3-й степени.
3. Отказ законного представителя ребенка (одного из родителей, опекуна) подписать информированное согласие на участие в исследовании.
4. Положительный стрептатест (наличие БГСА).
5. Непереносимость Полиоксидония в анамнезе.

Методы исследования

1. Проводили оценку жалоб на затруднение носового дыхания по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до лечения, через 14 дней после лечения, через 2 и 6 мес: 0 баллов — отсутствие затрудненного носового дыхания, 10 баллов — стойко выраженное затруднение носового дыхания с апноэ во сне. Оценка проводилась совместно с детьми и родителями.

2. Изучали частоту ОРВИ за 6 мес при сравнении с данными по частоте ОРВИ за предыдущие 6 мес.

3. Определяли экспрессию генов АМП — β -дефензинов HBD1 и HBD2 в слизистой оболочке миндалин у детей дважды: до начала лечения и спустя 2 нед после проведенного лечения. Для определения экспрессии генов АМП использовали метод ПЦР в реальном времени с применением набора для выделения РНК из клинического материала, набора для проведения обратной транскрипции (ОТ) («Синтол», РФ), набора для проведения ПЦР в присутствии SYBR Green I («Синтол», РФ) и амплификатора («ДНК-Технология», Россия).

4. Исследовали небные миндалины и лимфоидные органы на сканерах APLIO XG SSA-790A и VIAMO (Япония) с широкополосными мультисигментными датчиками и на портативном ультразвуковом сканере Sonoscape S9 (Корея) с широкополосными мультисигментными датчиками. Проводилось исследование шейных и мезентериальных лимфатических узлов по стандартной методике с оценкой кровотока в режиме цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерометрии, миндалин, селезенки с оценкой экоструктуры и определением коэффициента массы селезенки (КМС) по формуле:

$$\text{КМС} = \frac{0,34 \times l^2 \times h}{M}$$

где l — длина селезенки (мм), h — толщина селезенки (мм), M — масса тела (г).

Анализ нежелательных явлений, потенциально связанных с применением препарата Полиоксидоний в форме лиофилизата, оценивали в течение проводимой терапии и ретроспективно, при контрольных осмотрах.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и Statistica 6.1.

Полученные данные проходили проверку на нормальность распределения, по результатам которой установлено, что полученные выборки имеют отклонение от нормальности, вследствие чего целесообразно применять непараметрические критерии для сравнения групп.

Сравнение показателей до и после лечения проводилось с использованием критериев Уилкоксона, Фридмана и Краскела—Уоллиса. Результаты считались достоверными при уровне вероятности ошибки $p<0,05$.

Для сравнения показателей экспрессии АМП контрольной группы и детей с гипертрофией небных миндалин использовали критерий Манна—Уитни. Результаты считались достоверными при уровне вероятности ошибки $p<0,03$.

Результаты и обсуждение

Выраженность нарушения функции носового дыхания

Оценка выраженности нарушения функции носового дыхания проводилась в течение исследования 4 раза: до начала терапии, через 14 дней после начала терапии, через 2 и 6 мес (табл. 1). До начала терапии пациенты групп 2, 3 и 4 имели одинаковую степень выраженности затруднения носового дыхания ($p>0,05$).

На 14-й день терапии во всех группах статистически значимо по сравнению с оценкой до начала терапии

Таблица 1. Динамика выраженности нарушения функции носового дыхания (ВАШ)

Table 1. Dynamics of severity of nasal breathing dysfunction (according to VAS)

	До лечения	Через 14 дней	Через 2 месяца	Через 6 месяцев
Группа 2 (тонзиллотомия)	8,50±0,97 балла	4,00±0,83 балла*	5,00±0,95 балла*	5,00±1,08 балла*
Группа 3 (Полиоксидоний)	8,00±0,83 балла	6,23±0,43 балла*	5,00±0,62 балла*	5,00±0,70 балла*
Группа 4 (тонзиллотомия + Полиоксидоний)	8,00±0,85 балла	3,00±0,74 балла*	3,00±0,77 балла*	2,00±0,77 балла*

Примечание. Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение»; * — различия статистически значимы по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика среднего числа заболеваний ОРВИ за 6 месяцев до и после проведенного лечения

Table 2. Dynamics of the average number of ARVI for 6 months before and after treatment

	До лечения	Через 6 мес после лечения
Группа 2 (тонзиллотомия)	5,87±1,01	4,93±0,94*
Группа 3 (Полиоксидоний)	6,07±0,83	4,77±1,01*
Группа 4 (тонзиллотомия + Полиоксидоний)	6,20±0,92	4,60±1,43*

Примечание. Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение»; * — различия статистически значимы по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$).

снижается выраженность нарушения функции носового дыхания, данный результат сохраняется в течение 6 мес. На 14-й день, через 2 и 6 мес от начала лечения, по данным ВАШ, выраженность нарушения функции носового дыхания в группе 4 была статистически значимо ниже, чем в группах 2 и 3 ($p < 0,05$).

Средняя частота заболевания ОРВИ

До начала терапии пациенты групп 2, 3 и 4 имели одинаковую частоту ОРВИ в течение предыдущих 6 мес ($p > 0,05$). При анализе частоты заболевания ОРВИ после проведенного лечения (табл. 2) отмечено, что при применении Полиоксидония в схемах лечения детей с ГНМ удалось снизить среднюю частоту ОРВИ на 21% и 26% в группах 3 и 4 соответственно.

Результаты УЗИ

Проведение УЗИ позволило выявить достоверные межгрупповые различия здоровых детей контрольной группы и детей групп с ГНМ ($p < 0,05$) по ряду количественных и качественных ультразвуковых параметров периферических органов иммунной системы. В группе детей с ГНМ было достоверно ($p < 0,05$) увеличено среднегрупповое значение КМС (4,27) в сравнении с контрольной группой детей (КМС=3,9).

При анализе клинических данных и результатов УЗИ-диагностики выявили, что дети, имеющие системную гипертрофию лимфоидной ткани (КМС больше 4), чаще болеют ОРВИ. У этих детей частота ОРВИ составила в среднем 7,2±1 случай в течение 6 мес при первичном осмотре. Однако после проведенного лечения частота ОРВИ сократилась до 5,2±1 случай.

При сканировании высокочастотным датчиком у 78% детей с ГНМ отмечалась реактивная гиперплазия фолликулов селезенки разной степени выраженности. Анализ показал, что в группе детей с ГНМ 3-й степени доля детей с ультразвуковыми признаками системной гиперплазии лимфоидной ткани (увеличение коэффициента массы селезенки (КМС) более 4 с признаками реакции фолликулов) составляет 44,8%,

в группе детей с ГНМ 2-й степени — 41,6%, а в контрольной группе — 11,8%, что достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой детей с ГНМ. Признаки системной гиперплазии лимфоидной ткани свидетельствуют об иммунокомпрометированности детей с ГНМ и необходимости включения иммуномодулирующей терапии в комплексную терапию таких детей.

Получены достоверные ($p < 0,05$) различия при сравнительном анализе максимальной длины миндалин (мм) по результатам УЗИ. Установлено, что в группе детей с ГНМ 3-й степени максимальная длина миндалин, по данным УЗИ, составляет 18,4±0,9 мм, что достоверно больше, чем в группе детей с ГНМ 2-й степени (14,7±1,3 мм) и в контрольной группе (12,24±0,5 мм).

Таким образом, размеры миндалин согласно УЗИ достоверно коррелируют со степенью гипертрофии небных миндалин при клиническом осмотре, что позволяет не только оценивать исходные размеры, но и проводить ультразвуковой мониторинг в процессе оперативного, консервативного или комплексного лечения.

При проведении контрольного ультразвукового исследования через 2 мес от начала лечения статистически достоверных различий в сравнении с первым исследованием (до лечения) не получено, что, возможно, связано с малым сроком наблюдения. Однако во всех группах отмечается тенденция к уменьшению КМС, наиболее выраженная в 3-й группе. Эти данные отчасти коррелируют с данными предыдущего исследования, в котором показано, что применение Полиоксидония в консервативной терапии ГНМ приводило к уменьшению среднегруппового значения КМС через 6 мес после лечения [12]. Необходимо отметить, что после проведенного исследования у 37,5% пациентов 2-й группы и 42,9% пациентов 4-й группы отмечено увеличение относительных размеров селезенки (КМС), характеризующих состояние лимфоидной ткани всего организма. Это может косвенно свидетельствовать о компенсаторном увеличении доли лимфоидной ткани в организме ребенка после тонзиллотомии, что требует дальнейшего динамического наблюдения и углубленного изучения.

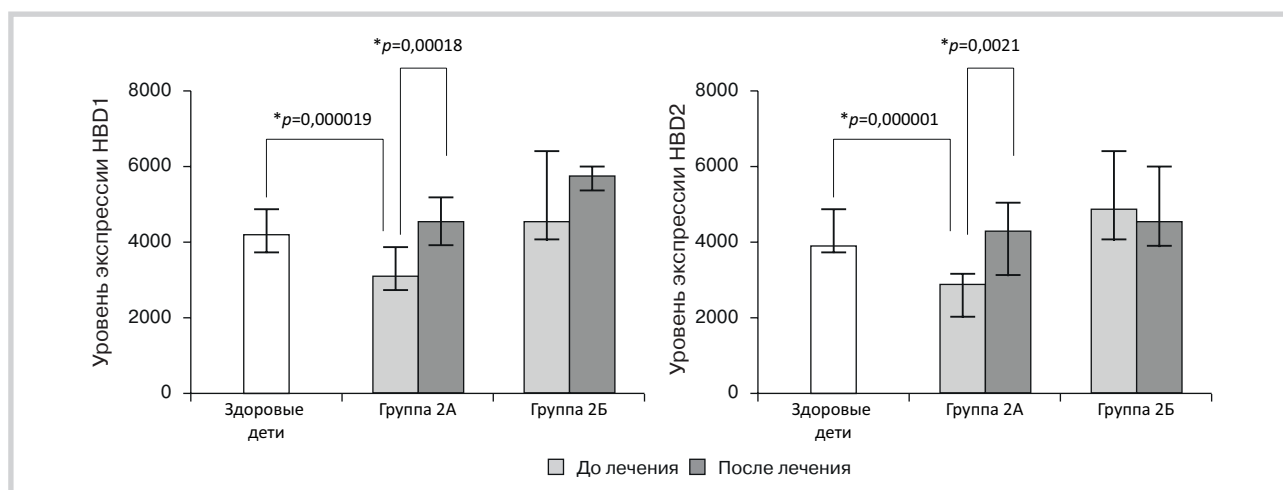


Рис. 1. Уровень экспрессии генов *HBD1* и *HBD2* ($\cdot 10^3$ копий ДНК/мл) у пациентов группы 2.

Fig. 1. The Level of expression of *HBD1* and *HBD2* genes ($\cdot 10^3$ copies of DNA/ml) in patients of group 2.

Подписи по вертикальным осям: Level of expression of *HBD1* gene. Level of expression of *HBD2* gene. Подписи по горизонтальным осям: Healthy children, Group 2A, Group 2B. Легенда: light gray box — before treatment, grey box — after treatment.

Результаты исследования экспрессии генов АМП

На первом этапе нами был проведен анализ экспрессии генов *HBD1* и *HBD2* у здоровых детей. Уровень экспрессии гена *HBD1* составил $4169,8 \cdot 10^3$ копий кДНК/мл, а экспрессии гена *HBD2* — $3852,5 \cdot 10^3$ копий кДНК/мл.

У детей с ГНМ показано снижение уровня экспрессии *HBD1* и *HBD2* в 1,2 и 1,12 раза соответственно по сравнению со здоровыми детьми. Следует отметить, что полученные данные были неоднозначны. У 63% пациентов с ГНМ выявлено снижение экспрессии генов АМП в 1,4 раза ($p=0,000001$) для *HBD1* и в 1,3 раза ($p=0,000001$) для *HBD2*. У 37% пациентов показано повышение экспрессии в 1,2 раза по сравнению со здоровыми детьми.

При сопоставлении данных клинического обследования детей с ГНМ с данными по уровню экспрессии АМП было выявлено, что дети с экспрессией *HBD1* выше уровня здоровых детей имели более редкую частоту ОРВИ (4 ± 1 случай) по сравнению с детьми с низким уровнем *HBD1* (8 ± 2 случая). Дети с высоким уровнем *HBD2*, напротив, болели чаще.

Уровни экспрессии генов у пациентов с ГНМ до лечения значительно отличались, поэтому в зависимости от уровня экспрессии генов *HBD1* и *HBD2* пациенты всех групп были разделены на подгруппы А и Б с экспрессией ниже и выше уровня здоровых пациентов соответственно (для *HBD1* — $4000 \cdot 10^3$ копий/мл, для *HBD2* — $3800 \cdot 10^3$ копий/мл).

После хирургического лечения у пациентов группы 2А ($n=20$) наблюдалось значимое увеличение экспрессии гена *HBD1* — в 1,6 раза и гена *HBD2* — в 1,3 раза, в то время как в группе 2Б ($n=10$) изменений показано не было (рис. 1).

После местного применения препарата Полиоксидоний (в консервативной терапии) в группе 3А ($n=19$) наблюдалось значимое повышение уровня экспрессии гена *HBD1* — в 1,5 раза и гена *HBD2* — в 1,6 раза, что достигало значений для здоровых детей, в то время как в группе 3Б ($n=11$) статистически значимых изменений изучаемого показателя не наблюдалось (рис. 2).

После проведенной комбинированной терапии препаратом Полиоксидоний в сочетании с хирургическим лечением в группе 4А ($n=23$) выявлено значимое увеличение экспрессии гена *HBD1* — в 1,7 раза и гена *HBD2* — в 1,5 раза. В группе 4Б изменений не выявлено (рис. 3).

После проведенного лечения во всех группах у пациентов со сниженным уровнем экспрессии генов *HBD1* и *HBD2* отмечали повышение экспрессии, приближающейся к нормальному значению. Наиболее выраженное увеличение экспрессии генов отмечено в группах, в которых применялся препарат Полиоксидоний, что обеспечивает адекватную локальную противомикробную защиту слизистой оболочки носоглотки. Применение Полиоксидония у детей с изначально повышенным по сравнению со здоровыми детьми уровнем экспрессии генов АМП не приводило к дальнейшему росту уровня экспрессии этих генов, что важно, поскольку длительное увеличение экспрессии антимикробных пептидов может способствовать развитию хронического воспаления.

Ни у одного из пациентов в динамике лечения не выявлено ни одного случая развития нежелательных явлений, связанных с применением препарата Полиоксидоний.

Выводы

1. У детей с ГНМ ультразвуковой метод может быть использован для дифференциальной диагностики местной и системной гипертрофии лимфоидной ткани. Более 40% детей с ГНМ имеют системную гиперплазию (ГЛТ), что свидетельствует об их иммунокомпрометированности и необходимости включения иммуномодуляторов в комплексное лечение таких пациентов.

2. Ультразвуковой метод позволяет провести оценку исходного состояния лимфоидных органов (миндалин, селезенки, лимфатических узлов) и осуществлять контроль в процессе лечения.

3. У 63% детей с ГНМ выявлено снижение экспрессии генов АМП в среднем в 1,4 для *HBD1* и 1,3 раза для *HBD2* по сравнению со здоровыми детьми.

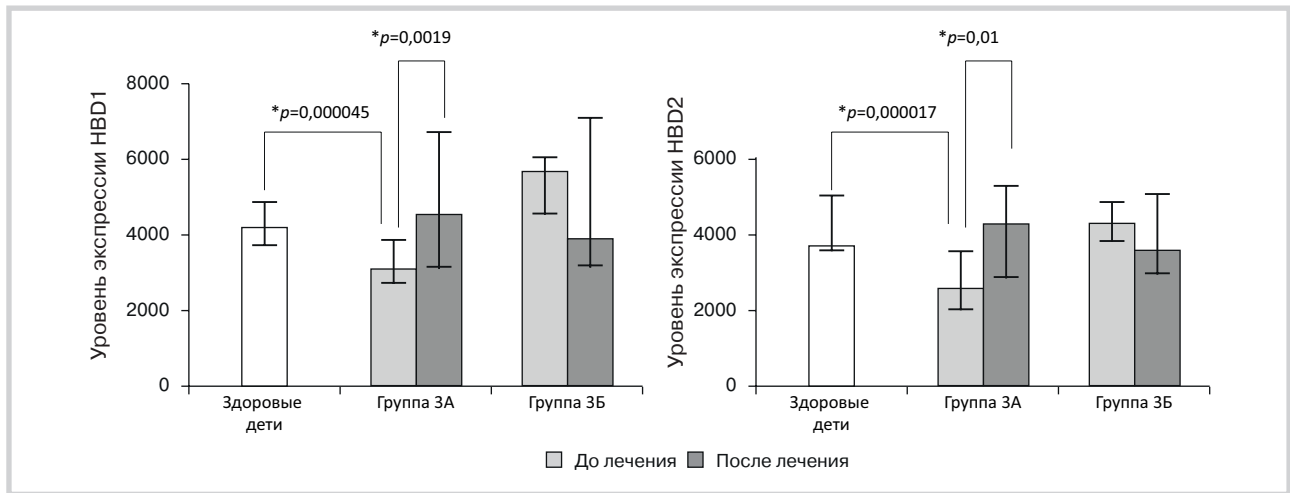


Рис. 2. Уровень экспрессии генов *HBD1* и *HBD2* ($\cdot 10^3$ копий ДНК/мл) у пациентов группы 3.

Fig. 2. The level of expression of *HBD1* and *HBD2* genes ($\cdot 10^3$ copies of DNA/ml) in patients of group 3.

Подписи по вертикальным осям: Level of expression of *HBD1* gene. Level of expression of *HBD2* gene. Подписи по горизонтальным осям: Healthy children, Group 3A, Group 3B. Легенда: light gray box — before treatment, grey box — after treatment.

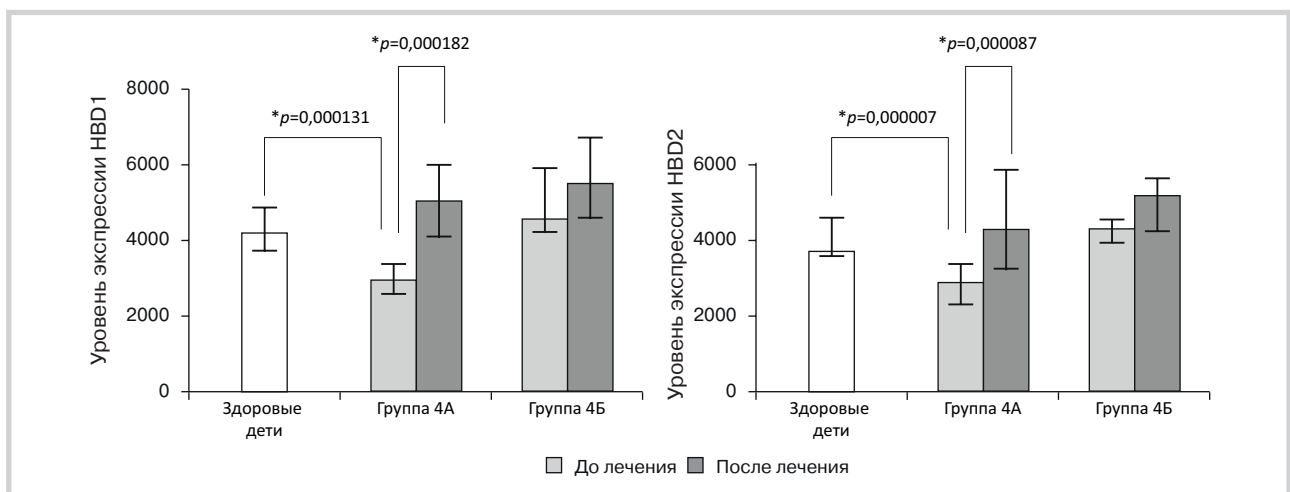


Рис. 3. Уровень экспрессии генов *HBD1* и *HBD2* ($\cdot 10^3$ копий ДНК/мл) у пациентов группы 4.

Fig. 3. The level of expression of *HBD1* and *HBD2* genes ($\cdot 10^3$ copies of DNA/ml) in patients of group 4.

Подписи по вертикальным осям: Level of expression of *HBD1* gene. Level of expression of *HBD2* gene. Подписи по горизонтальным осям: Healthy children, Group 4A, Group 4B. Легенда: light gray box — before treatment, grey box — after treatment.

4. У детей с ГНМ, получавших только Полиоксидоний, наблюдалось уменьшение выраженности нарушения носового дыхания в 1,3 раза, снижение частоты ОРВИ на 21%, увеличение экспрессии генов антимикробных пептидов по сравнению с начальным уровнем этих показателей.

5. У детей с ГНМ после проведенного комплексного лечения (тонзиллотомия с последующим местным применением препарата Полиоксидоний) наблюдается наиболее высокий клинический эффект:

а) выраженность нарушения функции носового дыхания в 1,4 и 2,1 раза ниже, чем в группах детей, проходивших хирургическое и консервативное лечение соответственно;

б) среднее число ОРВИ в течение 6 месяцев сократилось на 26%;

в) экспрессия генов антимикробных пептидов увеличилась в 1,7 и 1,5 раза по сравнению с изначальным уровнем.

6. Показано, что применение препарата Полиоксидоний оказывает иммуномодулирующее действие на уровень экспрессии генов АМП *HBD1* и *HBD2*. У детей с исходно сниженными показателями этих генов наблюдалось достоверное увеличение исследуемых показателей до уровня нормы, обеспечивающее локальную противомикробную защиту слизистой оболочки носоглотки. При этом не возникало излишней стимуляции экспрессии генов АМП у детей с изначально повышенными уровнями этой экспрессии, что говорит о безопасности Полиоксидония.

Таким образом, применение препарата Полиоксидоний в комплексном лечении ГНМ (хирургическом

и консервативном) является клинически эффективным и безопасным.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Синёва Е.Л., Панкова В.Б., Саранча Е.О. Распространенность и структура заболеваний ЛОР-органов у детей промышленных регионов. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(2):48-52.
Sineva EL, Pankova VB, Sarancha EO. The prevalence and structure of ENT diseases in the children residing in the industrial regions. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;80(2):48-52. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/otorino201580248-52>
2. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002-2008. *Scand J Prim Health Care*. 2011 June; 29(2):75-9.
<https://doi.org/10.3109/02813432.2011.569140>
3. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Федотов Ф.А. Использование нестероидных противовоспалительных средств для купирования болевого синдрома после тонзиллотомии у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5):48-51.
Karpova EP, Tulupov DA, Fedotov FA. The application of different non-steroidal anti-inflammatory drugs for the elimination of pain syndrome during the early postoperative period in the children following the surgical interventions on palatine tonsils. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82(5):48-51. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/otorino201782548-51>
4. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol*. 2005;3:238-250.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1098>
5. Hancock REW, Diamond G. The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences. *Trends Microbiol*. 2000;8:402-410.
[https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01823-0](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01823-0)
6. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002;415:389-395.
<https://doi.org/10.1038/415389a>
7. Skarks RC, Watson DW. Antimicrobial factors of normal tissues and fluids. *Bacteriol Rev* 1957;21:273-294. PubMed: 13488885.
8. Bals R, Wang X, Wu Z, Freeman T, Bafna V, Zasloff M, et al. Human beta-defensin 2 is a salt-sensitive peptide antibiotic expressed in human lung. *J Clin Invest*. 1998;102:874-880.
<https://doi.org/10.1172/JCI2410>
9. Kaiser V, Diamond G. Expression of mammalian defensin genes. *J Leukoc Biol*. 2000;68:779-784. PubMed: 11129644.
10. Zeya HI, Spitznagel JK. Antibacterial and enzymic basic proteins from leukocyte lysosomes: separation and identification. *Science*. 1963;142:1085-1087.
<https://doi.org/10.1126/science.142.3595.1085>
11. Вавилова В.П. и др. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Лечащий врач*. 2011;6:1-4.
Vavilova VP, et al. Novye puti vliyaniya na mestnye faktory zashchity u detej s patologiej limfoglotochnogo kol'tsa. *Lechashchij vrach*. 2011;6:1-4. (In Russ.)
12. Возгомент О.В., Надточий А.Г., Карпова Е.П., Авальян Я.С., Аминова А.И., Акатова А.А. Ультразвуковая оценка динамики состояния органов иммунной системы у детей с гипертрофией небных миндалин при консервативной терапии с применением препарата комплексного действия азоксимера бромида. *Русский медицинский журнал*. 2019;3: 27-31.
Vozgoment OV, Nadochy AG, Karpova EP, Avalyan YaS, Aminova AI, Akatova AA. Ul'trazvukovaya otsenka dinamiki sostoyaniya organov immunnoj sistemy u detej s gipertrofej nebnjkh mindalin pri konservativnoj terapii s primeneniem preparata kompleksnogo dejstviya azoksimera bromida. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2019;3: 27-31. (In Russ.)

Поступила 13.03.20

Received 13.03.20

Принята в печать 09.04.20

Accepted 09.04.20