

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК.616.322-002.2.08:612.015

ИСАКОВА ЮЛДУЗ НУРИДДИНОВНА

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ
КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ТОНЗИЛЛИТА**

5A510104-Оториноларингология

Диссертация на соискание академической степени магистра

**Научный руководитель:
доцент Хушвакова Н.Ж.**

2014 г

СОДЕРЖАНИЕ

	Список условных сокращений	4
	Введение	5
Глава I.	Современные представления о хроническом тонзиллите и его осложнениях. Механизмах воздействия на организм перекисного окисления липидов. Антиоксидантная терапия	11
1.1.	Хронический тонзиллит как медико-социальная проблема	11
1.2.	Особенности динамики воспалительного процесса в миндалинах	18
1.3.	Клинико-лабораторная диагностика хронического тонзиллита на современном этапе	21
1.4.	Хронический тонзиллит - фактор риска развития различных заболеваний	25
1.4.1	Инфекционно-токсическое воздействие на организм	25
1.4.2.	Аллергические механизмы развития тонзиллогенных осложнений	26
1.5.	Физические основы применения электрохимического биосенсора для определения каталазы в биологических жидкостях организма человека	27
1.6.	Антиоксидантная терапия при хроническом тонзиллите	32
Глава II.	Материал и методы исследования	35
2.1.	Общая характеристика обследованных больных	35
2.2.	Методы исследования	38
2.2.1.	Оториноларингологический осмотр	38
2.2.2.	Исследование клинических показателей	39
2.2.3.	Биохимические исследования крови	40
2.2.4.	Микробиологическое исследование отделяемого лакун миндалин	40
2.3.	Антиоксидантная терапия препаратом Пропосол	42
2.4.	Статистическая обработка полученных результатов	47
Глава III.	Результаты собственных исследований	48
3.1.	Оценка клинических признаков	49
3.2.	Оценка лабораторных показателей	55

3.3.	Микробиологические изменения нёбных миндалин у обследованных больных	57
	Заключение	63
	Выводы	67
	Практические рекомендации	68
	Список литературы	69

Список условных сокращений

АОЗ – антиоксидантная защита

АОЛС - антиоксидантные лекарственных средств

АОС – антиоксидантная система

МДА – малоновый диальдегид

НМ - небные миндалины

ПНЖК- полиненасыщенные жирные кислоты

ТАФ I – токсико-аллергическая форма I степени

ХВ – хроническое воспаление

ХТ- хронический тонзиллит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Важнейшей проблемой оториноларингологии в Республике Узбекистан среди различных очагов хронической инфекции по частоте встречаемости и глубине патологического процесса в плане воздействия на организм человека хронический тонзиллит занимает одно из первых мест и несмотря на достижения современной медицины удельный вес хронического тонзиллита не снижается и составляет около 15% [55,56]. Широкая распространённость хронического тонзиллита среди всех групп населения не зависит от возраста. В настоящее время не наблюдается тенденций к снижению показателей заболеваемости хроническим тонзиллитом. Но актуальность этого заболевания связана не только с чрезвычайно высокой его распространённостью. Хронический тонзиллит – не просто воспаление небных миндалин, это серьезная патология, проявляющаяся угнетением неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушением гуморального и клеточного звеньев иммунитета и сопровождающаяся инфекционно-аллергической атакой на весь организм в целом с развитием целого ряда тяжелых осложнений. Некоторые из них, например паратонзиллярные и заглоточные абсцессы, тонзиллогенный сепсис, нередко становятся причиной смерти больного, другие (острая ревматическая лихорадка, ревматизм, инфекционные артриты, гломерулонефрит, васкулит) приводят к инвалидности пациента [14,16,19].

К настоящему времени известно, что наряду с хорошо изученным и досконально описанным влиянием хронического тонзиллита на формирование патологии сердца, суставов и почек существует большое число других сопряженных болезненных проявлений. В целом отмечено около 150 различных заболеваний, причиной которых является хронический тонзиллит. Данное обстоятельство само по себе свидетельствует о необходимости своевременной диагностики хронического тонзиллита [8,19,24].

По данным литературы, в ЛОР – стационарах за последнее десятилетие отмечается снижение хирургической активности при ХТ почти 3 раза. При анализе работы отделений кардиоревматологии и нефрологии отмечается устойчивый рост числа больных, страдающих заболеваниями сердечно – сосудистой и мочевыделительной систем, которые появились у пациентов, часто болеющих ангинами и развились после очередного обострения ХТ. Консервативное лечение ХТ направлено на систематическую санацию лакун небных миндалин и удаление гнойных пробок, восстановление работы миндалин как иммунного органа, выявление и коррекцию страдающего звена иммунитета и профилактику обострений [28,32].

В последнее десятилетие появились работы, в которых исследователи подчеркивают важную роль нарушений регуляции процессов липидного обмена и свободнорадикального перекисного окисления липидов в развитии различных патологических состояний при патологии ЛОР органов [18]. Разработаны и изучены основные принципы изготовления и функционирования электрохимических биосенсоров которые определяют каталазу в организме, при ряде патологических процессов разной степени тяжести и сопоставление результатов со стандартным методом. Таким образом, разработанные биосенсоры позволяют быстро, с высокой селективностью и чувствительностью проводить определение ферментов в микрообъемах (0,02 мл) биологических жидкостей (кровь, слюна). Известно, что осложнения, возникающие при декомпенсированной форме тонзиллита часто затрагивают жизненно важные органы и системы. К сожалению, в оториноларингологии отсутствуют надёжные критерии для дифференциальной диагностики компенсированной и декомпенсированных форм ХТ. Большинство существующих субъективных и объективных признаков хронического тонзиллита являются малоинформативными и могут быть связаны в своих

проявлениях с наличием других заболеваний. Отчасти, это связано с объективными затруднениями, возникающими при попытке охарактеризовать функциональную активность фагоцитирующих клеток в воспалительном очаге. В последнее время появились новые данные, рассматривающие молекулярные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) как косвенные признаки активации нейтрофилов в воспалительном очаге. Контроль и количественное определение ферментов, регулирующих перекисное окисление в организме человека, позволяет судить о степени тяжести заболевания, а также прогнозировать и контролировать ход заболевания и лечения[20,51,56].

В настоящее время доказана практическая ценность диагностики нарушений в системе перекисное окисление липидов (ПОЛ) – антиоксидантная защита (АОЗ) при ряде заболеваний. Однако методы оценки до сих пор не получили широкого внедрения в клиническую лабораторную диагностику. Молекулярные продукты ПОЛ действительно отражают функциональный статус фагоцитирующих клеток, инфильтрирующих воспалительный очаг. Поэтому в перспективе их можно использовать в качестве маркёров для дифференциальной диагностики ХТ [18,37].

Учитывая, что антибактериальные препараты, используемые для элиминации микроорганизмов, сами обладают цитостатическим и иммуносупрессивными свойствами, возникает необходимость подбора препаратов, осуществляющих санацию небных миндалин и восстанавливающих их защитную функцию. Препаратом выбора, способным оказывать антибактериальное, противовирусное, противогрибковое и иммуномодулирующее действие является пропосол, относящийся к группе антиоксидантов и биостимуляторов. При этом была подтверждена его безопасность, достаточная антибактериальная эффективность в отношении основной гаммы патогенной флоры, вызывающей заболевания ЛОР-органов[21,22].

В связи с этим возникает необходимость разработки новых методов лечения, опирающихся на данные комплексного обследования больных. Эти методы должны быть направлены на увеличение резервных способностей организма противостоять окислительному стрессу и повышения надёжности естественных систем обезвреживания свободных радикалов при воспалении разработать новые методы диагностики и контроля проводимого лечения с разработкой и внедрением новых более эффективных способов консервативного лечения, ускоряющих реабилитацию больных с хроническим тонзиллитом.

Совокупность этих обстоятельств определила цель и задачи данного исследования.

Цель исследования:

Целью нашего исследования явилось изучение изменений показателей антиоксидантной системы и изучить эффективность препарата пропосол в комплексном лечении хронического тонзиллита.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявить изменения антиоксидантной системы крови при хроническом тонзиллите.
2. Обосновать и внедрить в комплексное лечение способ местной антиоксидантной терапии при хроническом тонзиллите.
3. Оценить эффективность пропосола при комплексном лечении хронического тонзиллита.

Объект и предмет исследования: Основу настоящего исследования составили 46 детей в возрасте 4-14 лет болеющих хроническим тонзиллитом простой и токсико-аллергической формой I степени, обратившихся в ЛОР отделение Самаркандского областного многопрофильного детского медицинского центра. Проанализированы результаты комплексных клинико-лабораторных исследований до и после проведенного комплексного лечения. Методы исследования: Клиническое

обследование включало эндоскопическое обследование ЛОР-органов, лабораторное исследование крови больных. Биохимическое исследование крови больных с помощью электрохимического биосенсора. Изучена микрофлора отделяемых небных миндалин.

Научная новизна: Проведен целенаправленный современный, научно-обоснованный, упрощенный экспресс метод определения каталазы и СОД в организме при хроническом тонзиллите, путем исследования крови электрохимическим биосенсором и применение препарата пропосол в комплексном лечении у больных хроническим тонзиллитом, что позволило значительно улучшить состояние больных и способствовать сокращению их пребывания в стационаре и в итоге удлинить ремиссию и уменьшить рецидивы заболевания.

Практическая значимость:

Степень выраженности нарушений перекисно-окислительных процессов и показателей антиоксидантной системы тесно взаимосвязана с тяжестью течения заболевания. Это позволяет разработать лечебную стратегию, учитывающую не только местные проявления заболевания, но и состояние систем адаптации. Исследование данных по оценке эффективности комплексного эффекта пропосола у больных хроническим тонзиллитом позволяет рекомендовать данный метод для широкого использования в комплексном консервативном лечении этого распространенного заболевания, что позволит существенно уменьшить лекарственную нагрузку на организм, повысить эффективность проводимой терапии, а также предупредить и уменьшить количество тонзилэктомий.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 печатных работ, из них 1 статья и 3 тезиса:

1. «Антиоксидантная терапия при хроническом тонзиллите» // Жур. Стоматология №1. Тошкент 2014 г. С.77-80.

2. «Клинико-биохимические критерии и оптимизация консервативного лечения хронического тонзиллита» // 67 Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты медицинской науки». Самарканд 2013 й. С.27.
3. «Оптимизация консервативного лечения хронического тонзиллита» // Научные труды «Проблемы экологии, фармации и паразитологии». Москва 2013 й. С.186.
4. «Усовершенствование комплексного лечения хронического тонзиллита» // Всеукраинский журнал молодых ученых. выпуск № 16. Черновцы 2014г. С 204.

Диссертация изложена на 75 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего отечественных 51 и иностранных 16 источников. Работа иллюстрирована таблицами (8) и рисунками (8).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯХ. МЕХАНИЗМАХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ. АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ.

(Обзор литературы)

1.1. Хронический тонзиллит как медико-социальная проблема

Хронический тонзиллит является очаговой инфекцией, лечение которой является исключительно важной частью сохранения здоровья человека. По определению, хронический тонзиллит - инфекционно-аллергическое заболевание с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции преимущественно в тканях небных миндалин, морфологически выражающейся в альтерации, экссудации и пролиферации. Особый интерес вызывает связь хронического тонзиллита и патологии внутренних органов и систем. Известно, что причиной воспаления также является дисбаланс в организме между системами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Свободные радикалы наряду с полезными эффектами способны оказать негативное воздействие, вызывая повреждение здоровых клеток, что лежит в основе патогенеза многих воспалительных заболеваний, в том числе и ХТ [16,20,37].

Важнейшей проблемой оториноларингологии в Республике Узбекистан среди различных очагов хронической инфекции по частоте встречаемости и глубине патологического процесса в плане воздействия на организм человека хронический тонзиллит занимает одно из первых мест и несмотря на достижения современной медицины удельный вес хронического тонзиллита не снижается. Об этом свидетельствуют и материалы I съезда оториноларингологов Республики Узбекистан. По представленным данным профессора А.М. Хакимова, заболеваемость ХТ в Республике Узбекистан в 1996 году составила 17,7%, а в 2000 году 18,0% от общего числа всех заболеваний ЛОР-органов. У детей с возрастом

наблюдается рост заболеваемости ХТ: до 3 лет - 2-3 %, в 5-6 лет- 5-6,5 %, 10-12 лет - 12-17 %, 14-17 лет- 19,5 %, 18-20 лет - 25-35 % [46,47]. Особенно часто он встречается в группе часто болеющих детей, до 63%. Среди детей, относящихся к категории часто болеющих, практически каждый второй страдает хроническим тонзиллитом. Но актуальность этого заболевания связана не только с чрезвычайно высокой его распространенностью [4,14].

Возникновение тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, суставов, почек при хроническом тонзиллите заставляет заниматься этой проблемой многих практикующих врачей оториноларингологов, терапевтов, педиатров, инфекционистов и других специалистов. Часто хронический тонзиллит сопровождается различными осложнениями, в том числе жизнеопасными, приводящими к частичной или полной утрате трудоспособности. Известно, что тонзиллиты этиологически связаны с ревматизмом, часто предшествуют ему, они могут являться причиной нефрита, заболеваний кожи, сепсиса, пери- и паратонзиллярных абсцессов, медиастинитов и других тяжелых осложнений. Эти заболевания наносят большой ущерб населению и государству, поэтому вопрос о предупреждении и своевременном лечении хронического тонзиллита имеет большое социальное значение [17,35,41].

При хроническом тонзиллите обнаружено около 30 сочетаний различных микробов. Преимущественно этиологическое значение принадлежит зеленым стрептококку или энтерококку. Особую роль в возникновении ангин играет β -гемолитический стрептококк группы А [2,29]. Многие исследователи подчеркивают особое значение стафилококковой флоры и дрожжеподобных грибов рода *Candida* [6]. Некоторые авторы указывают на роль аденовирусов в происхождении ангин и хронических тонзиллитов [8]. Однако в половине случаев флора небных миндалин представлена ассоциациями непатогенных и условно-патогенных микробов. Определение спектра микроорганизмов,

вызывающих заболевание, изучение их основных свойств и чувствительности к применяемым препаратам и методам лечения, растущая резистентность микрофлоры к широко применяемым антибактериальным средствам, смена пейзажа возбудителей, которым ранее не уделялось внимания из-за низкой патогенности этих микробов, растущая роль анаэробных микроорганизмов в патогенезе хронического воспаления на фоне пониженной резистентности организма больного и определяют актуальность этой проблемы для практикующих врачей [25,35,37].

Предпосылками к возникновению и развитию хронического тонзиллита являются анатомо-топографические и гистологические особенности миндалин, наличие для микрофлоры условий вегетирования в их лакунах, нарушение биологических процессов и защитно-приспособительных механизмов в ткани миндалин. Эти условия способствуют задержке дренирования лакун, что в свою очередь, ведет к активизации постоянно имеющейся в лакунах микрофлоры и нагноению в них. Понижение общей и местной реактивности организма после перенесенной инфекции обычно является начальным причинным фактором хронического тонзиллита [2,3,6]. В этих условиях нарастают вирулентность и патогенность микрофлоры в лакунах миндалин, что приводит к возникновению ангины и в дальнейшем - к развитию хронического воспаления миндалин - тонзиллиту. В этом случае острое воспаление в ткани миндалин не полностью обратимо и воспалительный процесс продолжается, переходя в хроническую форму. В редких случаях хронический тонзиллит начинается без предшествующих ангин [7,8,54]. Возникновению и развитию его часто способствуют постоянное аутоинфицирование из хронических очагов инфекции, бактериальная и тканевая местная и общая аутоаллергия, а также изменение реактивной способности организма, определяемое деятельностью центральных нервных механизмов управления патологическими реакциями [13,49].

В настоящее время широко используется классификация патологии миндалин, созданная 1984 году Б.С.Преображенским и В.Т.Пальчуном, согласно которой дифференцировано с современных научных и практических позиций выделяют клинические формы заболевания, определяющие лечебную тактику:

Выделяют 2 клинические формы хронического тонзиллита:

1. Простую форму
2. Токсико-аллергическую форму двух степеней выраженности

Простая форма хронического тонзиллита. Для неё характерны только местные признаки и у 96% больных – наличие ангин в анамнезе.

Местные признаки:

- ✓ Жидкий гной или казеозно-гнойные пробки в лакунах миндалин (могут быть с запахом);
- ✓ Миндалины у взрослых чаще небольшие, могут быть гладкими или с разрыхленной поверхностью;
- ✓ Стойкая гиперемия краёв нёбных дужек (признак Гизе);
- ✓ Отёчность краёв верхних отделов нёбных дужек (признак Зака);
- ✓ Валикообразное утолщение краёв передних нёбных дужек (признак Преображенского);
- ✓ Сращение и спайки миндалин с дужками и треугольной складкой;
- ✓ Увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов, иногда болезненных при пальпации (при отсутствии других очагов инфекции в регионе).

К сопутствующим заболеваниям относят те, которые не имеют единой инфекционной основы с хроническим тонзиллитом, патогенетическую связь – через общую и местную реактивность.

Лечение консервативное. Наличие гнойного содержимого в лакунах после 2-3 курсов лечения- показание для тонзилэктомии.

Токсико-аллергическая форма I степени. Для неё характерны местные признаки простой формы и общие токсико-аллергические реакции.

Признаки:

- ✓ Периодические эпизоды субфебрильной температуры тела;
- ✓ Эпизоды слабости, разбитости, недомогания. Быстрая утомляемость, сниженная трудоспособность, плохое самочувствие;
- ✓ Периодические боли в суставах;
- ✓ Увеличение и болезненность при пальпации регионарных лимфатических узлов;
- ✓ Функциональные нарушения сердечной деятельности непостоянны, могут проявляться при нагрузках и в покое, в период обострения хронического тонзиллита;
- ✓ Отклонения от нормы лабораторных данных могут быть неустойчивыми и непостоянными.

Сопутствующие заболевания такие же, как при простой форме. Лечение консервативное. Отсутствию улучшения (гноя в лакунах, токсико-аллергические реакции) после 1-2 курсов лечения – показание к тонзилэктомии.

Токсико-аллергическая форма II степени. Для неё характерны местные признаки простой формы и общие токсико-аллергические реакции.

Признаки:

- ✓ Периодические функциональные нарушения сердечной деятельности (больной предъявляет жалобы, нарушения регистрирует на ЭКГ);
- ✓ Сердцебиение, нарушения сердечного ритма;
- ✓ Боли в области сердца или суставах бывают как вовремя ангины, так и вне обострения хронического тонзиллита;

- ✓ Субфебрильная температура тела (может быть длительной);
- ✓ Функциональные нарушения инфекционной природы в работе почек, сердца, сосудистой системы, суставов, печени и других органов и систем, регистрируемые клинически и с помощью лабораторных методов.

Сопутствующие заболевания могут быть такими же, как при простой форме (не связанные с инфекцией).

Сопряжённые заболевания имеют с хроническим тонзиллитом общие инфекционные причины.

Местные заболевания:

- паратонзиллярный абсцесс
- парафарингит

Общие заболевания:

- острый и хронический тонзиллогенный сепсис
- ревматизм
- артрит
- приобретенные пороки сердца
- инфекционно-аллергическая природа заболеваний мочевыделительной системы, суставов и других органов и систем.

Лечение хирургическое (тонзилэктомия) [33].

Насчитывается свыше 80 заболеваний, этиопатогенетически связанных с хроническим тонзиллитом. Г. С. Мальцева считает, что хронический тонзиллит по числу осложнений занимает первое место, при нём может быть поражен любой из органов человеческого организма[30].

Под очаговой инфекцией понимают длительно существующий в организме очаг хронического воспаления, склонный к периодическим обострениям, развивающийся на фоне измененной реактивности организма и приводящий к нарушению деятельности отдаленных органов и систем.

Характерными особенностями течения очаговой инфекции являются длительное, скрытое (латентное) часто волнообразное течение. На этом

фоне развиваются сложные изменения реактивности организма, характеризующиеся сочетанием аллергической настроенности и снижением иммунологической резистентности. Выражен полиморфизм клинических проявлений. Над объективными признаками болезни преобладают субъективные расстройства. Выражены резистентность к консервативному лечению, склонность к возникновению множественных очагов [24,27].

Формирование хронического тонзиллита и развитие последующих тонзиллогенных процессов в организме происходит в результате длительного взаимодействия инфекционного агента и макроорганизма. Важную роль при этом играет состояние его общей и местной реактивности [25,28].

Предпосылками к возникновению и развитию ХТ являются анатомо-топографические и гистологические особенности строения миндалин, наличие оптимальных условий для размножения в их лакунах микрофлоры, нарушения биологических процессов и как результат этого - изменения защитно-приспособительных механизмов в ткани миндалин [7].

Выявление и лечение хронического тонзиллита в настоящее время представляют важную задачу здравоохранения, которая входит составной частью в общий план борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хронический тонзиллит является чрезвычайно важным патогенетическим фактором, резко отягощающим течение не только ревматизма, но и других сопряженных и сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, почечных, легочных, эндокринных и других. Следовательно, в общем комплексе профилактики и лечения различных заболеваний борьба с хроническим тонзиллитом является важным и необходимым звеном [1,41].

1.2. Особенности динамики воспалительного процесса в миндалинах

Острое воспаление самопроизвольно заканчивается при условии искоренения причинного агента, однако, если возбудитель персистирует в тканях, то создаются условия для продолжения альтерации и экссудации на фоне развернувшихся пролиферативных процессов. Создающееся сочетание волнообразных острых альтеративно-экссудативных явлений и фиброплазии определяет специфику *хронического воспаления*.

При хроническом воспалении отмечается ряд важных особенностей:

1. Происходит мононуклеарная инфильтрация пораженных тканей лимфоцитами и макрофагами.

2. Макрофаги пролиферируют на месте воспаления. Цитокины, выделяемые при макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации, взаимно активируют эти два вида клеток, создавая порочный круг, поддерживающий существование воспаления.

3. При хроническом воспалении сенсibilизированные лимфоциты располагают достаточным временем для того, чтобы претерпеть клональную пролиферацию, мигрировать в его очаг и оказать свои эффекторные иммунные воздействия. Происходит изменение структуры органов вследствие неполной регенерации, фиброплазии и некроза.

Хроническое воспаление (ХВ) является проявлением возникшего дефекта в системе защиты и приспособления организма к меняющимся условиям существования. Причина ХВ лежит, прежде всего, в персистенции повреждающего фактора, либо разнообразными дефектами в системе самозащиты самого организма [27,34,55].

Сохраняющаяся интоксикация, нарастающая ишемия зоны ХВ, сенсibilизация организма, нарушение межклеточных взаимоотношений, а также центральной и местной нервной регуляции процесса при персистенции патогенного фактора и дисфункции иммунной системы

обуславливают хроническое течение воспаления. Возникает порочный круг [1,6,45].

Помимо прямого воздействия поражающих факторов (нарушения циркуляции, потери объема циркулирующей крови, механических повреждений клеток, инфекции), на передний план начинают выступать процессы, обусловленные патологическим накоплением агрессивных медиаторов. Среди таких медиаторов наибольшее функциональное значение имеют цитокины, лейкотриены, простагландины, пептиды и гормональные амины, лизосомальные ферменты, кислород- и азотсодержащие радикалы [6,32].

Основная функция фагоцитов - очистка организма от проникающих в него микроорганизмов. Но фагоциты выполняют еще одну важную задачу — они осуществляют секрецию гормонов и гормоноидов, которые стимулируют другие иммунокомпетентные клетки к защите внутренней среды организма [19].

Дополнительная роль фагоцитов заключается в том, что они вырабатывают важные сигнальные молекулы, включая цитотоксические радикалы кислорода и азота (например, оксид азота), ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс, цитокины и липидные компоненты, которые мобилизуют другие клетки в процессе воспаления. Наиболее активными фагоцитами являются нейтрофилы, моноциты и макрофаги; однако эпителиальные клетки и фибробласты также способны к фагоцитозу. Один из первых признаков активации нейтрофила и его потенциальной способности осуществлять бактерицидное действие — продуцирование клеткой реактивных окислительных метаболитов [6,7].

Помимо специфических признаков, при хроническом тонзиллите присутствуют универсальные признаки воспаления, как типового патологического процесса. Как и для любого другого инфекционного заболевания, первым барьером на пути возбудителя при тонзиллите является неспецифическое звено иммунной резистентности [7,58,60].

Следует отметить, что фагоцитоз, нацелен не столько на уничтожение инфекционного агента, сколько на выявление его антигенных детерминант с последующей передачей информации в систему специфической иммунореактивности.

Таким образом, в мононуклеарном инфильтрате происходит усиление специфического звена иммунореактивности. Поэтому представляется вполне оправданной точка зрения на воспаление, как индикатор эффективности и аварийный рычаг иммунитета, а именно, «воспаление позволяет осуществляться иммуногенезу через болезнь» [28,34].

В случае сохранения источника антигенной стимуляции происходит хронизация воспалительного процесса. При этом могут развиваться мононуклеарные инфильтраты, имеющие диффузный характер или приобретающие вид гранулём [38].

В настоящее время имеются убедительные данные, позволяющие расценивать хронизацию воспалительного процесса нёбных миндалин как формирование самоподдерживающейся гранулёмы. Наличие при хроническом тонзиллите сенсibilизированных лимфоцитов даёт основание клиницистам рассматривать данную форму воспалительной патологии как инфекционно-аллергическую [34]. Это обстоятельство придаёт хроническому тонзиллиту уникальные черты, отсутствующие у многих других гранулём. Характерная особенность хронического воспаления тканей нёбных миндалин связана с персистенцией возбудителя, с развитием интоксикации, обусловленной наличием микробов, что приводит к падению активности макрофагов, к развитию вторичного иммунодефицита и иммунологической недостаточности. Если вышеупомянутые процессы не выходят за рамки воспалительного очага, то тогда можно говорить о наличии компенсированной формы хронического тонзиллита [8,24].

Циркулирующие иммунные комплексы антиген-антитело обладают хемотоксической активностью и повышают протеолитическую

способность ферментов макрофагов, что приводит к лизису ткани миндалин, денатурации тканевых белков, которые в результате приобретают антигенные свойства. Попадая в кровь, они вызывают образование аутоантител. Таким образом, небные миндалины становятся местом перманентной сенсибилизации замедленного типа к антигенам стрептококка и стафилококка - микрофлоры, наиболее часто вегетирующей в лакунах небных миндалин [7,34,35].

К настоящему времени известно, что наряду с хорошо изученным и досконально описанным влиянием хронического тонзиллита на формирование патологии сердца, суставов и почек существует большое число других сопряженных болезненных проявлений. В целом отмечено около 150 различных заболеваний, причиной которых является хронический тонзиллит. Данное обстоятельство само по себе свидетельствует о необходимости своевременной диагностики хронического тонзиллита [17,49].

1.3. Клинико-лабораторная диагностика хронического тонзиллита на современном этапе

Вопрос об этиологии хронического тонзиллита нельзя считать решенным. Большинство авторов считают, что возбудителем ХТ является гемолитический стрептококк, правда, в последнее время прослеживается тенденция к обнаружению в посевах различных видов патогенных стафилококков. Корреляции типа микрофлоры и специфической картины заболевания не отмечено [2,3,8].

В патогенезе ХТ существенную роль играют микроорганизмы, их ассоциации между собой, потому все попытки установить тяжесть процесса в миндалинах были связаны с серологическими тестами на наличие антител к микробным антигенам, прежде всего к одному из антигенов наиболее вероятного в этиологическом плане - (3-гемолитического стрептококка группы А — стрептолизина О (СТ-О).

Длительное повышение титров антител к этому антигену, даже в небольших количествах, и отсутствие выраженных клинических признаков тонзиллита дает основание заподозрить наличие безангинозной формы ХТ. Что касается стафилококков, как этиологического фактора в генезе тонзиллита, то серологическая оценка инфекционного иммунитета при ХТ затруднена в связи с отсутствием стандартного диагностического препарата [5,54,63].

Предложенные в разное время многочисленные методы оценки иммунофункционального состояния небных миндалин, основанные на исследовании материала с поверхности небных миндалин, смывов из ротовой части глотки, мазков-отпечатков со слизистой оболочки лакун, цитогрaмм содержимого крипт и ткани небных миндалин имеют определенные недостатки. В связи с этим большое значение придается исследованиям лимфоэпителиального компартмента небных миндалин в условиях их хронического воспаления. В то же время, функциональная характеристика миндалин при ХТ остается далеко не полной и нуждается в дальнейшем уточнении [16,19,52,54].

Обильное микробное заселение лакунарной среды и биологические продукты, образованные при их распаде, создают условия для усиленного реагирования клеточных образований, которым является ретикулярный эпителий. Отмечено, что увеличение сгущенности эпителиальных клеток прямо пропорционально росту числа микроорганизмов, просматриваемых при микроскопии. При наличии воспаления, особенно хронического, в лимфоэпителиальных органах, каковыми являются небные миндалины, происходит нарушение или снижение функционирования защитных механизмов слизистых оболочек [5,55].

Продукты метаболизма стрептококков могут диффундировать сквозь клеточные слои, а бактериальные антигены образуют в лакунарном кармане иммунные комплексы АГ (антиген) — АТ (антитело), которые активируют систему комплемента, освобождая при этом различные

биологически активные медиаторы. При этом увеличивается фагоцитоз, хемотаксис нейтрофилов, иммуноадгезия, увеличение сосудистой проницаемости. Характерной особенностью ХТ является выраженное преобладание в видовом составе стрептококковой флоры над стафилококковой [2,11,17].

Поэтому заслуживают внимания данные о наличии прямой корреляции между уровнем бактериальной обсемененности крипт и лимфоцитопозитивной активностью НМ. Результаты иммунологического обследования больных ХТ позволили установить зависимость уровня внешней иммунологической функции НМ от возраста, клинических проявлений инфекционного процесса.

Внешняя иммунофункциональная активность НМ занимает важное место в патогенезе ХТ, ввиду этого оценка активности местных механизмов защиты слизистых оболочек является необходимым элементом в понимании патогенетических механизмов ХТ. Вместе с тем, в генезе ХТ существенную роль играют микроорганизмы, их ассоциации между собой.

Многочисленные исследования функциональных возможностей миндалин глоточного кольца, и прежде всего, небных, проведенные на клиническом материале и в условиях эксперимента, свидетельствуют о том, что *при ХТ* существенным образом *изменяется* спектр всевозможных *клеточных* реакций - от неспецифически реагирующих макрофагов и нейтрофилов до продукции медиаторов межклеточного взаимодействия, как в самих миндалинах, так и в крови и отдаленных лимфоидных образованиях [7,34,60,66].

Имеющиеся на сегодняшний день данные по серологическому тесту на антигены золотистого стафилококка не нашли широкого практического применения в связи с отсутствием надёжного стандартного препарата. Еще более затруднительна серологическая оценка состояния иммунитета к аденовирусным и грибковым антигенам, которые могут ассоциироваться с

микробными и выступать в роли комбинированного инфекционного агента. В связи с изложенным можно считать, что серологическая диагностика ХТ по этиологическому признаку на данном этапе знаний практически невозможна не только с технической стороны, сколько из-за гетерогенности результатов и отсутствия принципов их трактовки [2,4,6].

В Московском НИИ уха, горла и носа опробован метод, но смывы производили у одного и того же пациента из правой и левой миндалины, а также их двух лакун - верхнего и нижнего полюса. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что количественный анализ бактериальной обсемененности несовершенен, так как он не учитывает возможный рост анаэробной микрофлоры, присутствующей в значительном количестве при хроническом тонзиллите [49]. О значении анаэробной микрофлоры сообщается в единичных работах. Так, исследования, выполненные в Киевском НИИ отоларингологии им. Колосовича констатируют обсеменённость тканей небных миндалин больных ХТ различными представителями стафилококков и стрептококков. Так, в 100% случаев отмечено присутствие анаэробной микрофлоры, в мазках с поверхности миндалин у 61,1 % одновременно с анаэробными стрептококками обнаружена аэробная (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus Salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria Sicca*, *Subflava* и др.) и анаэробная (грамотрицательные и грамположительные палочки) флора [30,34].

Функциональная депрессия клеток небных миндалин при хроническом тонзиллите, наличие которой как одного из ведущих факторов в патогенезе ХТ было экспериментально и клинически доказано ранее, может быть обратимой по крайней мере у трети больных с ХТ [35,45].

Изучение клеточного состава мазков-отпечатков с поверхности небных миндалин у больных ХТ выявило соответствие цитогаммы характеру микрофлоры. Наиболее высоким было содержание

сегментоядерных, нейтрофильных лейкоцитов у больных, в лакунах миндалин которых вегетировали гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк, присутствовали также лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы [30,61].

Основополагающий подход к диагностике ХТ, как инфекционно-аутоиммунного процесса, обоснован в углубленных исследованиях особенностей патогенеза заболевания на различных стадиях его клинического проявления. Однако значение формирующихся аутоиммунных реакций в провоцировании заболевания окончательно не установлено. Это дает основание полагать, что патогенетической основой для возникновения и развития ХТ является суммарное соотношение инфекционного и аутоиммунного факторов, варьирующих в своем определяющем значении, в зависимости от остроты заболевания [1,27,42].

При комплексном обследовании с учётом микробиологических данных было установлено, что особенности клинической симптоматики хронического тонзиллита в значительной мере определяет все-таки инфекционный фактор. Роль инфекционной составляющей при токсико-аллергической форме ХТ может существенно снижаться. Тем не менее, нельзя полностью исключить значение этого фактора при развитии сопутствующих ХТ осложнений [38,48,60].

1.4. Хронический тонзиллит - фактор риска развития различных заболеваний

1.4.1. Инфекционно-токсическое воздействие на организм

Установлено, что химическое сходство липидов цитоплазматической мембраны стрептококка с жировой тканью человека, а также сходство характера химического строения мембраны стрептококка и мембран клеток человека очень высоко, за счет чего микроорганизм обладает тропным действием на органы и системы. Стрептококк вырабатывает ряд ферментов, обладающих активностью в отношении тех или других частей

человеческого организма - стрептолизин, стрептокиназа, гиалуронидаза, стрептодорназа, протеиназа и некоторые другие ферменты [2,30,59,61].

Стрептококковая гиалуронидаза вызывает распад гиалуроновой кислоты. Это приводит к повышению сосудистой и тканевой проницаемости, создает благоприятные предпосылки для более легкого проникновения микробов и продуктов их жизнедеятельности из микробного очага во внутреннюю среду организма. Барьерная функция в той или иной степени снижается, и миндалины могут превратиться во входные ворота инфекции, через которые микробы, их токсины, а также продукты нарушенного метаболизма воспаленных тканей миндалин гематогенно и лимфогенно проникают в организм и попадают в различные органы и системы [7,30].

1.4.2. Аллергические механизмы развития тонзиллогенных осложнений

Хронический тонзиллит представляет собой инфекционно-аллергическое заболевание, при котором происходит насыщение организма малыми дозами стрептококковых антигенов. Аллергическое состояние усугубляется по мере увеличения длительности заболевания и постепенно переходит из моноаллергического в полиаллергическое. Сенсибилизацию осуществляют уже микробы вторичной инфекции [14,17,55].

Основной формой иммунного ответа при хроническом тонзиллите является аллергическая реакция клеточного типа (гиперчувствительность замедленного типа). В развитии поражений органов и систем при хронической стрептококковой инфекции, наряду с аллергией к антигенам стрептококков, большую роль играют аутоаллергические реакции, связанные с выработкой аутоантител [16,25,27].

1.5. Физические основы применения электрохимического биосенсора для определения каталазы в биологических жидкостях организма человека

Первичные продукты ПОЛ - диеновые конъюгаты являются высокотоксичными метаболитами, повреждающими липопротеиды, белки, ферменты, нуклеиновые кислоты. Образованные органические перекиси распадаются на фосфолипиды с укороченной углеводородной цепью и короткие фрагменты - диальдегиды. Диальдегиды, в свою очередь, вступают в реакцию со свободными аминокруппами мембранных белков. При этом образуются конечные продукты перекисного окисления - основания Шиффа [18,20]. Образование липидных перекисей в мембране сопровождается повышением ее проницаемости. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран определяют степень ее эластичности, пластичности внутренней гидрофобной зоны мембраны. Накопление продуктов ПОЛ в этой области может привести к нарушению структурной организации мембраны, образованию пор, вплоть до полного разрыва [31]. Катализировать процесс образования радикалов из гидроперекисей способны металлы переменной валентности, чаще всего это Fe^{2+} :



Часть радикалов взаимодействуют между собой с образованием неактивных продуктов, что приводит к обрыву цепи: $R^* + R^* \rightarrow RR + R_2O'$ + $R' \rightarrow *ROOR$.

Цепную реакцию также способны затормозить и остановить антиоксиданты и специализированные ферментные системы организма.

Перекисное окисление играет важную роль в поддержании структурного гомеостаза клеточных мембран. Гидроперекиси необходимы для разрушения и репарации износившихся мембран, удаления ксенобиотиков. Процесс перекисного окисления является необходимой составной частью многих жизненно важных функций организма, таких как

окислительное фосфорилирование, перенос электронов флавиновыми ферментами, проведение нервного импульса, клеточное деление. Низкий уровень продуктов обмена нормально метаболизирующих клеток объясняется сбалансированностью процессов их образования и распада. Неограниченного накопления свободных радикалов, которое должно привести к разрушению клеточных структур, не происходит благодаря наличию в тканях многокомпонентной системы биоантиоксидантов и естественных оксидантов, способных тормозить свободнорадикальное окисление липидов [18,51,67].

Выделяют несколько основных систем, участвующих в регуляции процессов ПОЛ и определяющих их физиологическую и патофизиологическую значимость:

I ступень - антикислородная: за счет активности дыхательных ферментов и соединений, депонирующих избыточный кислород, поддерживается стационарное напряжение кислорода;

II ступень - ингибирует реакции ПОЛ на стадии инициации: аскорбиновая кислота, токоферол;

III ступень - антиперекисная, осуществляющая элиминацию уже образовавшихся перекисей липидов за счет взаимодействия с глутатионпероксидазной системой [20].

Витамин E - природный жирорастворимый антиоксидант, его наиболее активная форма - α -токоферол. В основном токоферолы локализованы в митохондриях и микросомах, в эритроцитах они располагаются в наружном гидрофобном слое мембраны. Антиоксидантные свойства α -токоферола определяет его способность встраиваться своими боковыми цепями между ненасыщенными жирными кислотами фосфолипидов мембран, таким образом увеличивая плотность упаковки липидного бислоя и образуя компактную мембранную архитектуру. Одновременно витамин E предотвращает взаимодействие активных форм кислорода с полиненасыщенными жирными кислотами,

препятствуя образованию перекисных радикалов клеточных мембран. Тем самым снижается пассивная проницаемость клеточных мембран для ионов, низкомолекулярных соединений, воды, нормализуется микровязкость липидного бислоя и физико-химические параметры. а-токоферол ингибирует активные формы кислорода и тем самым, процессы ПОЛ [29,62].

Ферментативная система защиты представлена ферментами - супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой (инактивируют свободные радикалы и перекиси), глутатионредуктазой, восстанавливающей антиоксидантные свойства окислившихся соединений.

Каталаза обладает способностью катализировать двухвалентное восстановление перекиси водорода до воды. При этом освобождается "химически неактивный" кислород. Каталаза относится к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют свою высокую активность. Максимальное содержание каталазы обнаружено в эритроцитах, а также в печени и почках [23,40].

Таким образом, в живых организмах антиоксидантная защита представлена различными веществами и системами, которые взаимосвязаны между собой. Как правило, снижение концентрации или активности одних антиоксидантов приводит к соответствующему изменению других. Кроме того, каждая антиоксидантная система включается на определенном этапе развития перекисных реакций. Одни из них, как токоферол, обладают широким спектром действия, другие, например супероксиддисмутаза, строго специфичны. Следует отметить постоянство уровня суммарной антиокислительной активности тканей и его индивидуальность для каждого органа, что важно для сохранения постоянства гомеостаза организма. Благодаря взаимодействию систем антиоксидантной защиты сохраняется общая активность радикальных

окислительных процессов, жизненно важных для поддержания и обновления липидного состава биомембран [18,51].

В настоящее время в физиологии и патологии большое значение придается сложной системе антиоксидантной защиты организма, которая представлена ферментными и неферментными компонентами [43].

При этом особое значение уделяется ферментам каталазе и пероксидазе, с которыми связаны пути метаболизма перекиси водорода.

Уровень этих ферментов может значительно отклоняться от нормы при воспалительных заболеваниях, гипоксии, некоторых видах анемии. Контроль и количественное определение ферментов, регулирующих перекисное окисление в организме человека, позволяет судить о степени тяжести заболевания, а также прогнозировать и контролировать ход заболевания и лечения [40,56].

Усиление процессов перекисного окисления липидов свидетельствует о гипоксии организма, сопровождающей синдром эндогенной интоксикации. В результате окисления липидов в эритроцитах формируется малоновый диальдегид. Окисление липидных молекул под действием активных форм кислорода приводит к необратимому повреждению мембранных структур, нарушению их проницаемости и гибели клеток [20].

Известно, что деструктивному воздействию противостоит мощная антиоксидантная система, состоящая из антиокислительных ферментов, таких как каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза. Их активность, в частности, каталазы и пероксидазы используется как показатель оценки антирадикальной защиты и резистентности организма, увеличение содержания которых можно рассматривать как приспособительную реакцию организма в ответ на усиление процессов перекисного окисления липидов [18,23].

Свободнорадикальное окисление — это процесс переноса активных форм кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов. Указанные вещества нарушают структуру клеточных мембран и в частности, обуславливают их обеднение фосфолипидами. Это нарушает проницаемость и эластические свойства мембран вплоть до их разрыва. В физиологических условиях существует равновесие между анти и прооксидантой системами организма. Система антиоксидантной защиты (АОЗ) контролирует уровень свободнорадикальных продуктов на всех этапах перекисного окисления липидов (ПОЛ), обеспечивая связывание и модификацию радикалов, предупреждая образование или разрушая перекиси; она включает витамины Е, А, С, глутатион, мочевую кислоту, церулоплазмин, трансферрин, а также антиоксидантные ферменты - каталазу, пероксидазу [40,51,53].

Образующиеся в результате процесса ПОЛ свободные радикалы вступают в реакцию с фосфолипидами клеточных мембран, содержащих в большом количестве полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [18].

Нарушения в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) являются одним из механизмов формирования антиоксидантной недостаточности вследствие чрезмерного усиления ПОЛ. В результате активации ПОЛ и накопления свободных радикалов происходит нарушение структурно-функциональной целостности клеточных мембран, освобождение лизосомальных ферментов, что в конечном итоге приводит к патологическим процессам в клетке и организме в целом [23,51,56].

В настоящее время можно считать в основном расшифрованными механизмы альтерации и реакцию клеточных мембран на повреждение. В конечном итоге они обусловлены свободно-радикальной агрессией и процессами перекисного окисления липидов и белков - важнейших компонентов клеточной стенки. Активатором перекисного окисления служат свободнорадикальные формы кислорода. При избыточном

появлении свободнорадикальных форм кислорода самоускоряющееся ПОЛ приводит к полному разрушению ненасыщенных липидов, нарушению структуры и функции белков и других молекул и как следствие, к гибели клетки [20,23].

Исследования подтвердили, что у больных воспалительными заболеваниями напряженность оксидантного стресса, регистрируемая по содержанию малонового диальдегида (МДА), прогрессивно нарастает с обострением заболевания. В итоге суммарный потенциал системы АОС снижается за счет снижения активности каталазы и пероксидазы в крови [18,48,51].

1.6. Антиоксидантная терапия и хронический тонзиллит

В настоящее время наблюдается быстрый рост хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, характеризующихся вялым непрерывно-рецидивирующим течением, малой эффективностью антибактериальной и симптоматической терапии. Как правило, это связано с наличием у больных тех или иных дефектов в иммунной системе. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику эффективных антиоксидантных лекарственных средств (АОЛС) является актуальной задачей современной медицины [15,43].

Организм человека нуждается в кислороде для активного функционирования его органов. В митохондриях несколько процентов молекулярного кислорода не превращаются в воду, а формируют свободные радикалы с высокой степенью активности. Формирование свободных радикалов – важный защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета: так, фагоцитоз приводит к многократному увеличению содержания свободных радикалов в фагоцитирующих клетках с одновременным повышением потребления кислорода в 20 и более раз [40,67].

В то же время избыточная активация реакций свободнорадикального окисления представляет типовой патологический процесс, встречающийся при самых различных заболеваниях и повреждающих воздействиях на организм. Доказано участие свободных радикалов в патогенезе очень многих заболеваний (шок различного генеза; атеросклероз; нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения; сахарный диабет и диабетическая ангиопатия; ревматоидные, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы; поражения глаз; легочные заболевания; онкологическая патология; термические поражения; различные интоксикации; реперфузионные поражения) и преждевременного старения [20,62].

К основным ферментам, обеспечивающим антиоксидантную защиту, относятся: супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза. С помощью них организм человека связывает и расщепляет молекулы перекиси водорода и молекулярного кислорода [37].

Некоторые микронутриенты обладают антиоксидантным действием и способны вмешиваться в механизмы защиты от продукции метаболитов активного кислорода: это витамины Е, С и бета-каротин, а также некоторые олигоэлементы (цинк, селен). Данные вещества постоянно присутствуют в организме и являются составной частью естественной антиоксидантной системы. Классическими антиоксидантами являются витамин Е, витамин А и каротиноиды. Из других жирорастворимых агентов антиоксидантной активностью обладают стероидные гормоны, билирубин; из водорастворимых – церрулоплазмин, трансферин, альбумин, SH-группы белков [20,29].

Однако в наш техногенный век на организм обрушивается такое количество ксенобиотиков (чужеродных веществ), что он не может самостоятельно справиться с нейтрализацией всех избыточных свободных радикалов. Появляется дисбаланс между производителями радикалов и антиоксидантами – развивается оксидативный стресс. Таким образом,

естественная антиоксидантная система человека нуждается в постоянном поступлении в организм веществ с целью поддержания достаточной эффективности своей работы [18,20].

Классификация антиоксидантов:

1. Антирадикальные средства:

1.1. Эндогенные соединения: а-токоферол (витамин Е), кислота аскорбиновая (витамин С), ретинол (витамин А), б-каротин (провитамин А), убихинон (убинон), ликопин.

1.2. Синтетические препараты: ионол (дибунол), эмоксипин, пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен).

2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы: супероксиддисмутаза (эрисод, орготеин), натрия селенит.

3. Блокаторы образования свободных радикалов: аллопуринол (милурит), антигипоксанты.

Учитывая, что антибактериальные препараты, используемые для элиминации микроорганизмов, сами обладают цитостатическим и иммуносупрессивными свойствами, возникает необходимость подбора препаратов, осуществляющих санацию небных миндалин и восстанавливающих их защитную функцию. Препаратом выбора, способным оказывать антибактериальное, противовирусное, противогрибковое и иммуномодулирующее действие, является пропосол, относящийся к группе антиоксидантов и биостимуляторов. При этом была подтверждена его безопасность, достаточная антибактериальная эффективность в отношении основной гаммы патогенной флоры, вызывающей заболевания ЛОР-органов [20,40,67].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Исследование проводилось на базе оториноларингологического отделения Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра.

Были обследованы 46 детей с хроническим тонзиллитом простой формой и токсико-аллергической формой I степени в возрасте 4-14 лет.

Из общего числа обследованных детей, мальчиков было 27 (59%), девочек - 19 (41%) (рис. 2.1).

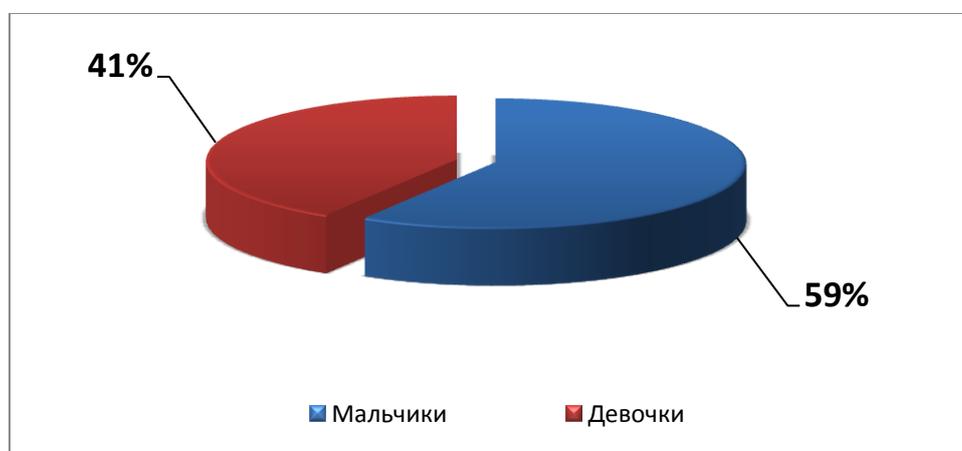


Рис. 2.1. Распределение больных по половому признаку

Как видно среди обследованных больных преобладали мальчики – 27 (58,7%), а девочки-19 (41,3%), что отражает разницу в частоте ХТ у детей различного пола.

По возрастно-половым характеристикам все больные были разделены на 3 группы: 4-6, 7-10, 11-14 лет (рис. 2.2 и таб.2.1). Анализ возрастной зависимости больных показал, что большую часть пациентов -18 (39,1%) составляют дети младшего школьного возраста 7-10 лет, дошкольного возраста 4-6 составляет -16 (34,8%), а дети старшего школьного возраста 11-14 составили 12 (26,1%).

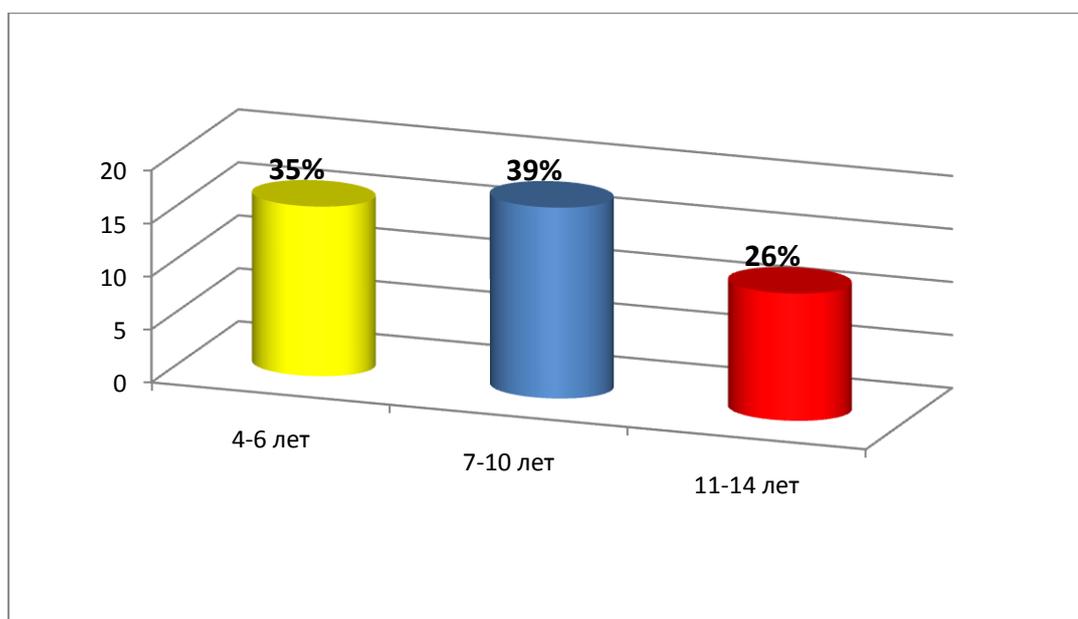


Рис.2.2. Распределение больных по возрастным признакам

Таблица 2.1.

Возрастно - половая характеристика обследованных больных

Группы наблюдения	Пол	Возраст (в годах)			Всего
		4-6	7-10	11-14	
Основная группа	М	6	4	3	13
	Д	5	4	1	10
Контрольная группа	М	3	6	5	14
	Д	4	2	3	9
Всего		18	16	12	46

Все обследованные были разделены на 2 группы:

- Основная группа:** больные простой и токсико-аллергической формами I степени хронического тонзиллита получившие кроме традиционного лечения, антиоксидантную терапию препаратом «пропосол» (n = 23);
- Контрольная группа:** больные простой и токсико-аллергической формами I степени хронического тонзиллита получившие только традиционное лечение (n = 23);

Клиническое обследование и динамическое наблюдение больных проводились по специально разработанной нами карте, в которой учитывались анкетные данные, жалобы больного, данные анамнеза (частота и характер обострений тонзиллита), результаты объективного осмотра состояния ЛОР-органов. Изучение лабораторных показателей, определение каталазы крови до и после окончания лечения, микробиологическое исследование отделяемого лакун миндалин до начала и после окончания лечения.

Общая характеристика обследованных лиц приведена в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

Общая характеристика обследованных лиц

№	Группы обследованных лиц	Количество обследованных лиц	
		Абсолют.	В %
1.	Больные простой формой хронического тонзиллита получившие кроме традиционного лечения, антиоксидантную терапию препаратом «пропосол»	12	26%
2.	Больные токсико-аллергической формой I степени хронического тонзиллита получившие кроме традиционного лечения, антиоксидантную терапию препаратом «пропосол»	11	24%
3.	Больные простой формой хронического тонзиллита получившие только традиционное лечение	12	26%
4.	Больные токсико-аллергической формой I степени формой хронического тонзиллита получившие только традиционное лечение	11	24%
5.	Всего	46	100%

В первую группу вошли 23 больных (50 % от количества обследованных) с простой формой хронического тонзиллита с редкими (один раз в год и реже) обострениями заболевания и токсико-аллергической формой I степени хронического тонзиллита без сопутствующей патологии.

В состав второй группы вошли 23 больных (50%), которым проводился только стандартный для данной патологии (промывание лакун нёбных миндалин и полоскание глотки физиологическим раствором или с использованием антисептиков (хлоргексидин, мирамистин). Оросептики в виде сосательных таблеток (септолете, лари-плюс). Смазывание поверхности миндалин 3% раствором люголя. Физиотерапия на область регионарных лимфоузлов. Курс лечения составил 7-8 дней.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Оториноларингологический осмотр

Эндоскопия ЛОР-органов включала переднюю и заднюю риноскопию, фарингоскопию, непрямую ларингоскопию, отоскопию. Оценивали частоту встречаемости признака в группе. При проведении фарингоскопии особое внимание уделялось местным симптомам заболевания: состоянию нёбных миндалин (их величине, форме, цвету слизистой оболочки), наличию спаек нёбных миндалин с нёбными дужками, состоянию нёбных дужек, характеру содержимого лакун, наличию регионарного лимфаденита. Основным регионарным лимфатическим узлом для нёбных миндалин является глубокий шейный узел, находящийся в области слияния лицевой вены с глубокой яремной веной. Кроме того, может отмечаться реакция со стороны других шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Выраженность лимфаденита бывает различной.

Диагноз простая и токсико-аллергическая форма I степени хронического тонзиллита определялся согласно классификации хронического тонзиллита, созданная 1984 году Б.С.Преображенским и

В.Т.Пальчуном, согласно которой дифференцировано с современных научных и практических позиций выделяют клинические формы заболевания, определяющие лечебную тактику [33].

При простой форме, несмотря на наличие местных симптомов хронического воспаления нёбных миндалин - гиперемия и валикообразное утолщение краёв нёбных дужек (признаки **Гизе и Преображенского**), отёчность верхних краёв передних нёбных дужек (признак **Зака**), рубцовые спайки между нёбными миндалинами и нёбными дужками, разрыхлённые или рубцово-измененные нёбные миндалины, казеозно-гнойные пробки или гной в лакунах нёбных миндалин, региональный лимфаденит, - резервные возможности организма ещё компенсируют состояние местного воспаления. Выраженной общей реакции не возникает, и пациент остаётся практически здоровым, существенные жалобы отсутствуют.

Токсико-аллергическая форма I степени хронического тонзиллита характеризуется не только наличием местных признаков хронического воспаления нёбных миндалин, но и проявлениями декомпенсации воспалительного процесса в виде рецидивов ангин 2 - 3 раза в год, развитием паратонзиллярных осложнений в виде ретроминдальных абсцессов и метатонзиллярных осложнений - ревматизма, нейроциркуляторной дистонии, инфекционно-аллергического эндо- и миокардита, приобретенные пороки сердца, гломерулонефрита, ревматоидного полиартрита, тонзиллогенного сепсиса.

2.2.2. Исследование клинических показателей

Кровь для исследования на общий клинический анализ забирали из пальца утром натощак до различных диагностических процедур. Клинический анализ крови включал исследование концентрации гемоглобина в 1 мкл крови, подсчёт числа эритроцитов в 1 мкл крови и

определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в миллиметрах за 1 час.

Для исследования содержания гемоглобина в крови применялся унифицированный гемоглобинцианидный метод с помощью счётчика и гематологического автомата [31].

Количество эритроцитов и лейкоцитов определялось методом унифицированного подсчёта в счётной камере [31].

Скорость оседания эритроцитов определялась при помощи стандартного метода Панченкова [31].

2.2.3. Биохимические исследования в крови

Активность каталазы определяли по скорости разложения перекиси водорода в реакционной среде, содержащей 1,9 мл фосфатного буфера (0,05 М, рН8,0). Измеряли снижение оптической плотности в течении 1 минуты при длине волны 240 нм. Активность выражали как константу скорости реакции первого порядка [41].

Для получения эритроцитов кровь брали из вены натошак в количестве 1 мл в пробирку с 0,1 мл 3,8% цитрата натрия и 1 мг ЭДТА. Эритроциты отмывали в физиологическом растворе. Для определения активности ферментов использовали гемолизат. Активность рассчитывали на 1 мг гемоглобина [23].

2.2.4. Микробиологическое исследование отделяемого лакун миндалин

Бактериологическое исследование было проведено общепринятым методом в при гнойно-воспалительных заболеваниях проводят с целью их диагностики, изучения этиологической структуры, определения чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам. Результаты микробиологического исследования способствуют выбору

наиболее эффективного препарата для антибактериальной терапии, своевременному проведению мероприятий профилактики внутригоспитальной инфекции.

Возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний наиболее часто являются условно-патогенные микроорганизмы, входящие в состав естественной микрофлоры организма или попадающие извне. Они вызывают заболевания преимущественно у людей с пониженной иммунологической реактивностью, этиологическая структура их непостоянна, часто встречаются ассоциации микроорганизмов.

Микробиологические исследования при заболеваниях, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, направлены на выделение всех микроорганизмов, находящихся в патологическом материале.

Патологический материал забирался до начала антибактериальной терапии либо через определённый промежуток времени после введения препарата, необходимый для его выведения из организма, непосредственно из лакун или с поверхности нёбных миндалин в условиях строжайшей антисептики стерильными ватными тампонами, которые затем помещали в пробирку с 5 мл физиологического раствора. Транспортировка нативного клинического материала в лабораторию производилась в максимально короткие сроки в специальном изотермическом контейнере, к которому прилагался сопроводительный документ, содержащий основные сведения, необходимые для проведения микробиологического исследования. Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали общепринятые питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой агар).

При изучении микрофлоры слизистой оболочки глотки использовали способ Gould. Посев материала производили на кровяной агар. Бактериологической петлей диаметром 3 мм производили посев исследуемого материала на 1-й сектор чашки Петри с питательной средой (30-40 штрихов). После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых

посева из 1-го сектора во второй, аналогичным способом из 2-го сектора - в 3-й и из 3-го - в 4-й, прожигая петлю после каждого пересева. Чашки инкубировали при 37°C 18-24 часа, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах.

Дифференциация и идентификация бактерий-возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний, определение чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам, оценка результатов исследования производились при помощи стандартных унифицированных методов [31].

2.3. Антиоксидантная терапия препаратом прополиса

Первым более подробные сведения о химическом составе прополиса получил ученый Кюстенмахер — в 1911 году он установил наличие в прополисе коричной кислоты и коричневого спирта. В том же году другой ученый, Дитерих, выделил из прополиса ванилин и еще три компонента с неустановленным химическим составом, которые он причислил к сложным эфирам и назвал пропо-резинами. В 1927 году третий ученый, Жобер, выделил из прополиса флавохризин [9,12].

Сегодня считается установленным факт, что основной компонент прополиса — это флавоноиды, обладающие мощной антиоксидантной активностью и оказывающие выраженный противоопухолевый эффект. Далее идут органические кислоты, терпены, альдегиды, сложные и простые эфиры, спирты, минеральные вещества, аминокислоты и т. д. Прополис имеет в своем составе также гликозиды, полисахариды, смолобальзамические и дубильные вещества [21].

Наибольший вклад в идентификацию многих флавоноидов прополиса, применяя современные методы разделения, анализа и физико-химических исследований, внес наш соотечественник, профессор Поправко (1969,1975 годы). Он установил, что многие компоненты прополиса можно обнаружить и в смолистых веществах почек березы и

тополя. Учитывая, что у насекомых нет биосинтетического аппарата, способного синтезировать флавоноиды, ученый сделал вывод, что основная часть пчелиного клея имеет растительное происхождение. Однако в растениях флавоноиды представлены в форме гликозидов, а в пчелином клее они в свободном состоянии. Следовательно, заключил ученый, под влиянием пчелиных энзимов от растительных флавоноидов отщепляются сахарные остатки и флавоноиды становятся свободными [21,36].

Как уже говорилось, состав флавоноидов в прополисе зависит от вида растений с которых он собран. В широких пределах колеблется и количество отдельных веществ, а некоторые из них имеются вообще только в определенных видах пчелиного клея [22].

Прополис богат минеральными веществами. С помощью спектрального анализа ученые установили в прополисе наличие следующих минералов: марганец, цинк, барий, титан, медь, олово, никель, кобальт, ванадий, хром, свинец (от 0 до 11,600 мкг/ 100 г) [39].

Дальнейшие исследования к этому списку элементов добавили следующие: кальций, фосфор, калий, сера, натрий, железо, магний, молибден, алюминий, кремний, ртуть, селен, цирконий, фтор, сурьма. В количественном отношении среди перечисленных элементов преобладают цинк и марганец [50].

Количество витаминов в клее очень незначительно и изменчиво, но они есть. Это витамины В1 (4–4,5 мкг/г), В2 (20–30 мкг/г), В6 (4,5–6 мкг/г), А, С, Е, РР, никотиновая, пантотеновая кислоты и др. Кроме того, прополис богат каротином — провитамином А.

Всего в прополисе определено 50 веществ и зольных элементов. Все зольные элементы прополиса активизируют деятельность биологических центров организма, обеспечивают ритмичное их функционирование. Например, цинк, марганец и медь способствуют активизации процессов роста, развития и размножения, выполняют заметные функции в

кровообращении (совместно с кобальтом), регулируют обмен веществ, оказывают положительное влияние на функции половых желез. Кроме того, цинк обладает способностью увеличивать продолжительность действия гормона поджелудочной железы — инсулина; он повышает также остроту зрения [10,12,21].

Встречаются в составе прополиса и органические ароматические кислоты — бензойная, кофейная, коричная, а также кумарины, фенолкарбоновые кислоты, антибиотические соединения и др. Биологические свойства прополиса объясняются прежде всего наличием значительных количеств фенольных соединений — флавоноидов и фенокислот. Установлено также наличие терпеноидов, бисаболола и ароматического альдегида изованилина. Содержится в прополисе и бензойная кислота, обладающая, как известно, выраженной способностью задерживать рост микроорганизмов. Выделены также сложные эфиры указанных кислот с различными спиртами [39].

Кислоты прополиса, такие как феруловая, кофейная, бензойная и др., относятся к биологически активным веществам и проявляют выраженные антибактериальные свойства. Феруловая кислота, например, угнетает рост, как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Кроме того, фенолокислоты обладают вяжущим действием, что способствует заживлению ран и язв. Эти соединения проявляют также желчегонное, мочегонное, укрепляющее капилляры и противовоспалительное действие [21].

В прополисе есть немного азотистых веществ — белков, амидов, аминов, аминокислот. Общее количество азота не превышает 0,7 %. В его составе такие аминокислоты, как аспарагиновая, глютаминовая, триптофан, фенилаланин, лейцин, цистин, метионин, валин, серин, гистидин, аргинин, пролин, тирозин, треонин, аланин, лизин. В целом, как установили ученые, прополис содержит от 8 до 17 аминокислот [9,22].

Как уже говорилось, прополис содержит и вещества секрета слюнных желез пчел. К таким веществам относятся некоторые ненасыщенные жирные кислоты, проявляющие противоокислительное действие [10].

Все описанные выше составляющие прополиса выделены после удаления из него механических примесей и воска. Поэтому нужно учитывать, что из-за того, что пчелиный клей всегда содержит некоторое количество воска, то компоненты последнего также входят в состав прополиса. А пчелиный воск содержит около 70 % сложных эфиров высших жирных кислот и высших жирных спиртов, 10–15 % углеводов, свободных жирных кислот и спиртов и т.д. [12,22].

Итак, большинство составляющих прополиса имеет растительное происхождение (флавоноиды, органические кислоты, терпены и сложные эфиры). Обратите внимание, что многие из них входят в состав соков почек растений. В фазе покоя почки за счет веществ, содержащихся в их соке, задерживают развитие растений и одновременно защищают его от фитопатогенных микроорганизмов. И именно в фазе покоя количество таких веществ особенно велико. С наступлением весны и лета, когда начинается развитие растений, количество подавляющих рост факторов уменьшается или совершенно исчезает, а количество антимикробных, защитных факторов увеличивается. Таким образом, древесные почки находятся под сложным биологическим контролем. Поэтому, по мнению ученых, неизбежно существует два вида пчелиного клея. Первый вид собирается пчелами, когда почки находятся в фазе покоя, а второй вид — из распутившихся почек [21,29,36].

Несмотря на то, что из прополиса выделено много компонентов, большая часть их все еще неизвестна. Ведь выделены и изучены те ингредиенты, которые удалось экстрагировать водой или органическими растворителями. Неизвестная часть компонентов прополиса не растворяется ни в воде, ни в органических растворителях. Можно

предположить, что эта нерастворимая часть состоит из природных полимеров, изучение которых требует продолжительной научно-аналитической работы. Очевидно одно: огромное разнообразие ингредиентов прополиса обусловлено большим же разнообразием растительных видов, с которых пчелы собирают смолистые вещества [22,39].

Для лечения применяли на фоне традиционной терапии препарат пропосол в виде спрея (рис 2.3). Распыляют пропосол из аэрозоля в течении 2-х секунд, не больше трех раз в сутки в миндалины. Курс лечения составил 4-5 процедур при ежедневном применении. Клиническая эффективность препарата пропосол - оптимальное соотношение действующих веществ, высокая безопасность, длительный терапевтический эффект, который способствуют сокращению сроков лечения. пропосол не обладает местно раздражающим действием на кожу, слизистые оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта. Это позволяет широко использовать препарат в клинической практике.



рис 2.3. Препарат пропосол

Традиционная терапия ХТ включала в себя: промывание лакун небных миндалин и полоскание глотки физиологическом раствором или с использованием антисептиков (хлоргексидин, мирамистин). Курс 7-8 сеансов. Оросептики в виде сосательных таблеток (септолете, лари-плюс).

Физиотерапия на область регионарных лимфоузлов. Санация полости рта, полости носа и околоносовых пазух.

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Для обработки полученных данных была разработана «Карта наблюдения больного». Карта включала 24 признака, в том числе паспортные данные пациента, анамнестические данные, сведения о наследственной патологии, данные оториноларингологического осмотра, сведения о проведённом оперативном и консервативном лечении, данные лабораторных показателей в период лечения, определение каталазы в крови в период лечения и после окончания лечения, результаты микробиологического исследования отделяемого лакун миндалин.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась по окончании курса лечения и при наблюдении в течение 6 месяцев и через 1 год после окончания терапии. При этом следует отметить, что аллергических реакций и других побочных явлений не отмечалось ни у одного больного ребёнка. Оценочными критериями проводимой терапии являлись: 1) частота ангин; 2) показатели АОС 3) частота ремиссии.

В целях более точного и глубокого исследования всей совокупности признаков, каждый из которых в значительной мере подвержен естественной изменчивости, использовались методы математической статистики [30]. Статистическая обработка полученных нами данных была проведена традиционным методом Стьюдента с применением t-критерия, а также корреляционного анализа по Пирсону и Спирману на персональном компьютере с использованием электронных таблиц MS Excel 7.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В этой главе представлены результаты изучения динамики изменений клинических, лабораторных и показателей антиоксидантной системы в обеих группах.

Анализ частоты предъявляемых жалоб представляет собой важный аспект в диагностике, поскольку уже на основании расспроса пациентов и их родителей формируется первоначальное представление об объеме обследования и тактики лечения. Доминирующие жалобы больных при поступлении представлены на рисунке 3.1.

Как видно, из рисунка 3.1 при обследовании 42 (89%) детей, предъявляли жалобы в основном, на частые ангины, 30 (65,2%) - неприятный запах изо рта, 29 (63%) - периодические боли в горле при глотании, 26 (56,5%) - ощущение инородного тела в горле, 34 (74%) - летучие боли в области суставов, 32(70,0%) - субфебрильное повышение температуры тела, 25 (54,3%) - периодические боли в области сердце, 27 (59,0%) - снижение аппетита, 20 (43,5%) - недомогание и 9 (20,0%) - ночной храп.

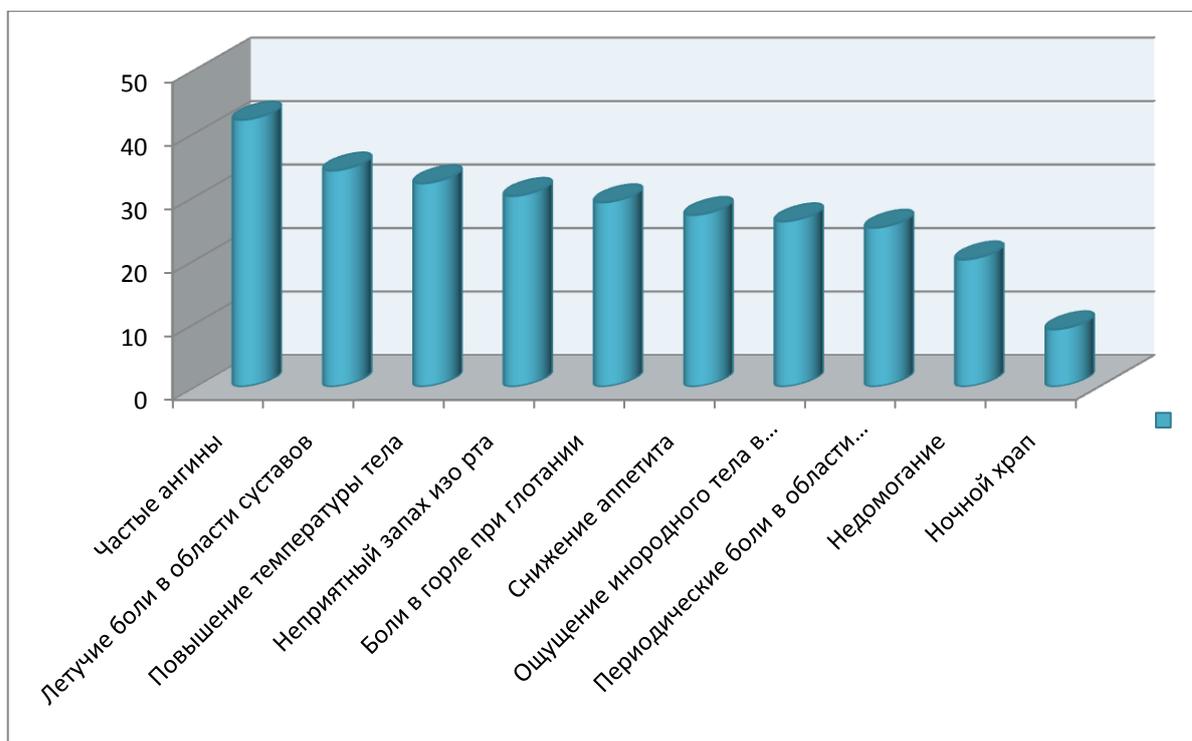


Рис 3.1. Основные жалобы больных с хроническим тонзиллитом

3.1. Оценка клинических признаков

Медицинское наблюдение за обследуемыми осуществлялось по одинаковым принципам на одинаковом временном отрезке. Сведения об изменениях со стороны нёбных миндалин (гиперемия и утолщение краёв нёбных дужек, отёчность верхних краёв передних нёбных дужек, рубцовые спайки между миндалинами и нёбными дужками, разрыхлённые или рубцово-измененные миндалины, казеозно-гнойные пробки в лакунах нёбных миндалин), наличии регионального лимфаденита, отражены в рис. 3.2. и 3.3.

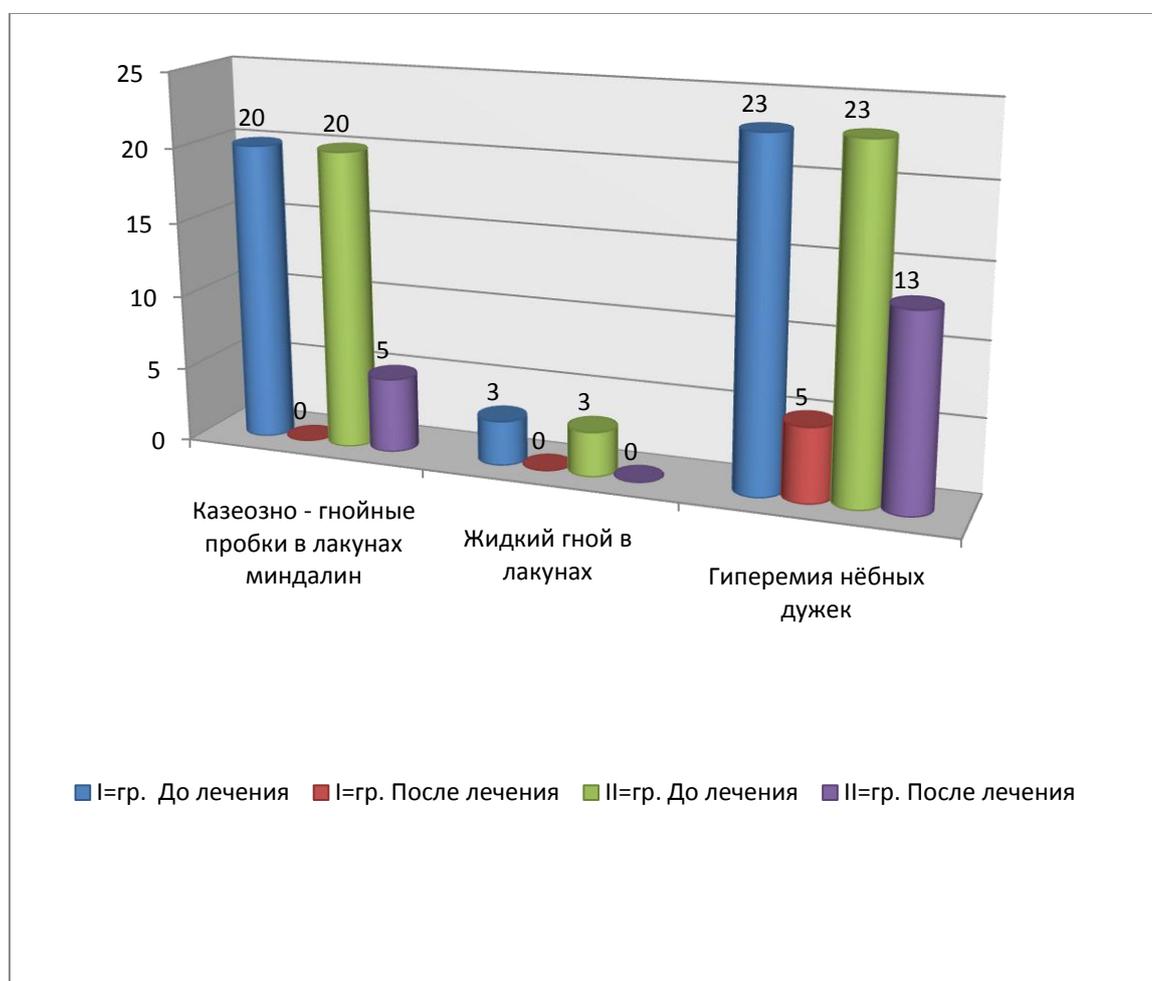


Рис. 3.2. Сведения об изменениях со стороны нёбных миндалин, наличии регионального лимфаденита до и после лечения.

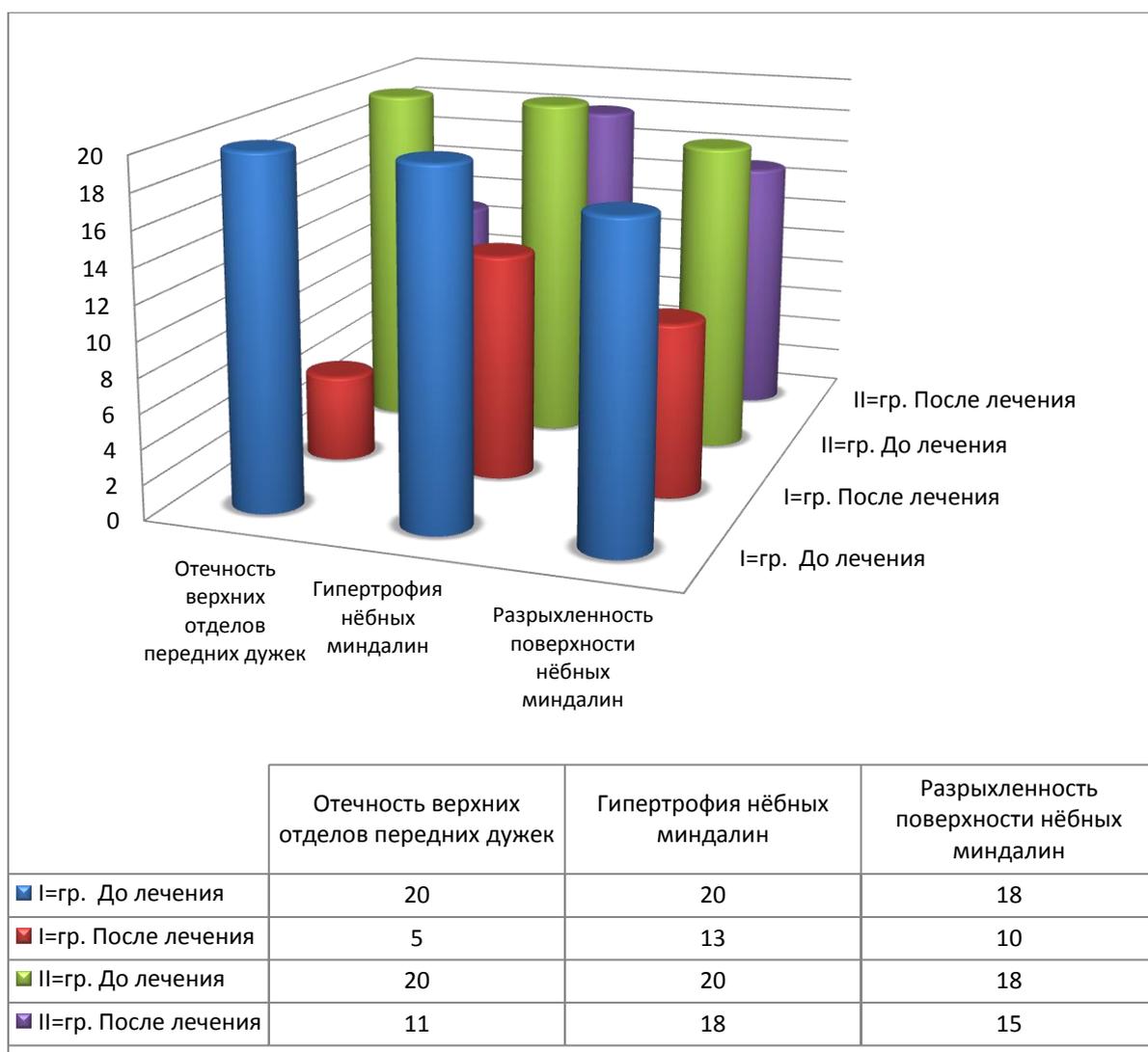


Рис. 3.3. Сведения об изменениях со стороны нёбных миндалин, наличии регионального лимфаденита до и после лечения

Как показывают данные таблицы 3.2, местные признаки ХТ после предложенной терапии сравнительно больше купировались у большинства больных основной группы и это выражалось в положительной динамике в клиническом течении ХТ. Так, у всех больных основной группы казеозно-гнойные пробки и жидкий гной в лакунах нёбных миндалин ликвидировались полностью, гиперемия и отечность нёбных дужек у 5 (22%) больных оставалось не изменёнными. Гипертрофия и разрыхленность поверхности нёбных миндалин у больных основной группы изменились у 10 (43%). Несмотря на санацию очаговой инфекции глотки, у всех больных основной группы, рубцовые спайки нёбных

миндалин с нёбными дужками оставались не изменёнными после проведенной консервативной терапии ХТ.

Важно подчеркнуть, что при фарингоскопии отмечались значительные положительные сдвиги после предложенной консервативной терапии ХТ. После проведенного традиционного лечения местные признаки ХТ у больных контрольной группы не купировались полностью, и сохранились у большого количества пациентов. Так, несмотря на санации нёбных миндалин, высокий процент местных признаков ХТ отмечались при орофарингоскопии после проведенной традиционной терапии: гипертрофия нёбных миндалин у 18-ти больных (78%), увеличение регионарных лимфатических узлов у 14-ти больных (61%), разрыхленность поверхности нёбных миндалин у 15-ти больных (65%).

Таким образом, на основании выше сказанного, следует отметить, что общепринятая традиционная терапия ХТ у больных не оказывало достаточного влияния на положительную динамику в клиническом течении ХТ.

Анализ клинических проявлений ХТ в течении первых 3 месяцев наблюдений не выявил отчетливой разницы с данными полученными по окончании лечения в исследуемых группах, поэтому мы не сочли необходимым сравнивать динамику клинических проявлений в этот срок. Достоверные различия в клинических показателях в зависимости от полученного лечения начинали проявляться к 6 месяцу после проведенной терапии. В сравнительном аспекте эффективность проведенного традиционного и предложенного способов лечения в динамике представлена в таблицах 3.2 и 3.3.

Таблица 3.1.

Оценка эффективности предложенной терапии ХТ в катамнезе

Клинические признаки	До лечения		После лечения		Через 6 мес.		Через 1 год	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Казеозно - гнойные пробки в лакунах миндалин	20	87	0	0	0	0	0	0
Жидкий гной в лакунах Нёбных миндалин	3	13	0	0	0	0	0	0
Гиперемия нёбных дужек	23	100	5	22	3	13	4	17
Отечность верхних отделов передних дужек	20	87	5	22	4	17	6	26
Гипертрофия нёбных миндалин	20	87	13	57	10	33	5	22
Разрыхленность поверхности нёбных миндалин	18	78	10	43	8	35	6	26
Рубцовые спайки миндалин с дужками	17	74	17	74	13	57	15	65
Увеличение регионарных лимфатических узлов	16	70	10	43	7	30	4	17

У больных основной группы, получивших предложенную терапию ХТ в течение 6 месяцев наблюдения обострения ХТ отмечались из 23 (100%) только у 3 больных и проявлялись в виде катаральной ангины

(13%), а у детей контрольной группы после традиционной терапии у 8 (34,8%), причем проявлялись в виде фолликулярной и лакунарной ангины. У большинства больных контрольной группы, после традиционной терапии ХТ стабильно проявлялись местные клинические признаки в течение наблюдения от 6 месяцев до одного года (табл. 3.2). Это выражалось появлением в лакунах нёбных миндалин казеозно-гнойных пробок спустя 6 месяцев у 7 (30%) и через год - у 11-ти (48%) больных, жидкий гной в лакунах миндалин соответственно у 6-ти (26%) и через год у 9-ти (39%), гиперемия нёбных дужек соответственно у 11-ти (48%) и через год у 14-ти (61%), отечность верхних отделов передних дужек соответственно у 13-ти (57%) и через год у 15-ти (65%), гипертрофия нёбных миндалин соответственно у 19-ти (82%) и через год у 20-ти (87%), разрыхленность поверхности нёбных миндалин соответственно у 11-ти (48%) и через год у 14-ти больных (61%). Рубцовые спайки нёбных миндалин с нёбными дужками сохранились одинаково, без изменений в течение всего периода наблюдения.

Таблица 3.2

Оценка эффективности традиционной терапии ХТ в катамнезе

Клинические признаки	До лечения		После лечения		Через 6 мес.		Через 1 год	
	Абс	%	абс	%	Абс	%	Абс	%
Казеозно - гнойные пробки в лакунах миндалин	20	87	5	22	7	30	11	48
Жидкий гной в лакунах нёбных миндалин	3	13	0	0	6	26	9	39
Гиперемия нёбных дужек	23	100	13	57	11	48	14	61
Отечность верхних отделов передних дужек	20	87	11	48	13	57	15	65
Гипертрофия нёбных миндалин	20	87	18	78	9	82	20	87

Разрыхленность поверхности нёбных миндалин	18	78	15	65	11	48	14	61
Рубцовые спайки миндалин с дужками	17	74	17	74	17	74	17	74
Увеличение регионарных лимфатических узлов	16	70	14	61	15	65	17	74

Таким образом, эффект комплексной терапии был длительным и стабильным, общими клиническими проявлениями, наряду с существенной регрессией местных признаков хронического тонзиллита, что доказывается значительным снижением частоты рецидивов заболевания во весь период нашего наблюдения. Антиоксидантная терапия на фоне традиционного лечения позволяет значительно компенсировать клинические проявления воспалительного процесса в нёбных миндалинах, уменьшить вероятность развития пара- и метатонзиллярных осложнений.

Таблица 3.3

Сведения о средней продолжительности лечения больных

№	Группы обследованных лиц	Средняя длительность лечения больных, сутки
1	1 группа (простая форма)	8,7±0,1
2	1 группа (токсико-аллергическая форма I степени)	5,2 ±0,2
3	2 группа (простая форма)	7,2±0,2
4	2 группа (токсико-аллергическая форма I степени)	10,4±0,3

Из анализа данных о средней продолжительности лечения больных следует, что наибольшей она является во второй группе у больных с ТАФ I ХТ, составляя 10,4±0,3 дня. В первой группе продолжительность лечения

больных ТАФ I ХТ составила $8,7 \pm 0,1$ дня. У больных с простой формой ХТ в первой и второй группах длительность лечения достоверно меньше, чем у больных с токсико-аллергической формой ХТ и составляет соответственно, $8,7 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,3$ суток ($p < 0,05$). Это различие обусловлено видимо, степенью компенсации процесса.

А различия продолжительности лечения между первой и второй группами, на наш взгляд, обусловлены методикой проводившегося лечения, когда дополнительно к стандартному лечению больные получали курс антиоксидантной терапии.

3.2. Оценка лабораторных показателей

В процессе лечения у всех больных изучались лабораторные показатели, в том числе количество лейкоцитов в периферической крови, СОЭ, в период обострения заболевания. Сведения об исходном количестве случаев изменения этих показателей (в числителе в абсолютных числах) и частоте встречаемости случаев (в знаменателе - в процентах) отражены в табл. 3.4.

Таблица 3.4.

Динамика лабораторных показателей во время лечения

Периоды наблюдения	Показатель	1 группа (простая форма) n =12	1 группа (ТАФ I) n =11	2 группа (простая форма) n =12	2 группа (ТАФ I) n =11
До начала лечения	Лейкоцитоз	11/95*	11/100*	11/95*	11/100*
	Ускорение СОЭ	11/95*	11/100*	11/95*	11/100*
После окончания лечения	Лейкоцитоз	0	0	1/8*	3/27*
	Ускорение СОЭ	1/8*	4/3*	4/33*	6/54,5*

*-достоверность $P < 0,05$, **- достоверность $P < 0,01$, ***-достоверность $P < 0.001$

Из анализа представленных данных следует, что в начале лечения частота встречаемости лейкоцитоза в группах больных ТАФ I хронического тонзиллита была примерно одинакова и достоверно ($p < 0,05$) превышала аналогичные показатели, отмечавшиеся у пациентов с простой формой ХТ.

Частота встречаемости ускоренной СОЭ у всех пациентов была примерно одинаковой. Эта закономерность определялась, видимо, формой заболевания (степенью компенсации воспалительного процесса в нёбных миндалинах).

По окончании лечения сравнивалась частота встречаемости изменений лабораторных показателей у пациентов. В 1 группе (простой форма) СОЭ нормализовалась только у 92% больных, в 1 группе (ТАФ I) у 64% больных ($p < 0,05$), во 2 группе (простая форма) у 67% больных ($p < 0,05$), и во 2 группе (ТАФ I) у 45,5% больных ($p < 0,05$).

Изменения показателей СОЭ у пациентов простой формой ХТ основной группы были более значимыми, чем у пациентов ТАФ I ХТ и пациентов контрольной группы как простой формой ХТ так и ТАФ I. Такая динамика изменения показателей на наш взгляд зависит не только от формы заболевания (степени компенсации воспалительного процесса в нёбных миндалинах), но и от проводимого лечения.

В связи с поставленной целью и задачами исследования значительный интерес представляет изучение состояния АОС у больных с разными формами хронического тонзиллита. Определялось уровень каталазы в крови до начала лечения и после окончания лечения.

Данные об изменениях уровней каталазы и СОД у пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5.

Динамика уровней каталазы в течение периода наблюдения

Группа больных	Периоды наблюдения	Каталаза при норме $36,55 \pm 1,4$ ед/мл. эр	СОД $45,41 \pm 1,7$ мкг/мл. эр
Основная группа	До лечения	$21,18 \pm 0,67^*$	$29,35 \pm 1,92^{**}$
	После лечения	$34,82 \pm 0,67^*$	$44,38 \pm 1,26^{**}$
Контрольная группа	До лечения	$18,31 \pm 0,56^*$	$27,14 \pm 1,08^{**}$
	После лечения	$20,39 \pm 0,6^*$	$33,27 \pm 0,9^{**}$

Примечание: *-достоверность $P < 0,05$, **- достоверность $P < 0,01$, ***- достоверность $P < 0,001$

В основной и контрольной группах уровень каталазы и СОД были одинаковыми и оставались ниже нормальных значений. После окончания лечения и в течение периода наблюдения только у пациентов основной группы, получавших антиоксидантную терапию на фоне традиционного лечения уровень каталазы и СОД поднялось к нормальным значениям.

3.3. Микробиологические изменения нёбных миндалин у обследованных больных

Немаловажную роль в клиническом течении и возникновении осложнений ХТ играет микробный фактор нёбных миндалин. По данным ряда авторов основными возбудителями ХТ до настоящего времени являются стрептококки и стафилококки [6,61].

Микрофлора нёбных миндалин нами изучена предварительно до проведения лечения и после его завершения (табл.3.6).

Таблица 3.6.

**Микрофлора небных миндалин у больных ХТ до и после проведенного
лечения**

Микроорганизмы	Предлагаемое лечение, n=23				Традиционное лечение, n=23			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	абс	%	абс	%	Абс	%	Абс	%
Streptococcus piogenes	2	8,7	1	4,3	2	8,7	1	4,3
Staphylococcus aureus	2	8,7	0	0	2	8,7	1	4,3
Streptococcus piogenes+ Staphylococcus aureus	2	8,7	1	4,3	2	8,7	2	8,7
Clostridium perfringes	1	4,3	0	0	1	4,3	0	0
Peptostreptococcus	1	4,3	0	0	1	4,3	1	4,3
Haemofilus influenza	1	4,3	0	0	1	4,3	1	4,3
Staphyloc. epidermidis	2	8,7	1	4,3	2	8,7	1	4,3
Enterococcus	1	4,3	0	0	2	8,7	2	8,7
Peptococcus	1	4,3	0	0	1	4,3	1	4,3
Pseudomonas aeruginosa	1	4,3	0	0	1	4,3	1	4,3
Bacteroides	1	4,3	1	4,3	1	4,3	1	4,3
Streptococcus piogenes+ Staphyloc. Epidermidis	2	8,7	1	4,3	2	8,7	1	4,3
Staphyloc. epidermidis+ Staphylococcus aureus	2	8,7	0	0	2	8,7	1	4,3
Peptostaphylococcus	1	4,3	0	0	1	4,3	0	0
Haemofilus influenza+ Streptococcus piogenes	2	8,7	1	4,3	1	4,3	1	4,3
Clostridium perfringes+ Strep. piogenes+ Enterococcus	1	4,3	0	0	1	4,3	1	4,3
Всего	23	100,0	6	26	23	100,0	16	69

Изучение микробной флоры лакун миндалин показало, что до начала лечения микробный пейзаж больных основной группы был представлен монофлорой у 14 (61%) больных, а ассоциации микрофлор обнаружены у 9 (39%). Тогда как в контрольной группе данный показатель составил 8 (34,8%) и 15 (65,2%) соответственно.

К концу лечения независимо от примененной методики микробной пейзаж существенно сокращался. Однако в случае использования предложенной терапии микробная частота выражено сократилось у больных основной группы (рис. 3.3.а и 3.3.б.).



Рис. 3.4. Динамика микробного пейзажа в основной группе



Рис. 3.5. Динамика микробного пейзажа в контрольной группе

После проведенной терапии произошло существенное изменение в структуре выделяемой микрофлоры, так как повторный посев из лакун нёбных миндалин больных, находившихся на предложенной терапии позволил обнаружить микробный пейзаж у 6 (26%) больных из общего числа, а ассоциацию микрофлоры всего лишь у 3 (13%). Тогда как у больных получивших традиционное лечение микробный пейзаж обнаружен у 16 (69,6%) больных, а ассоциации микрофлор в 6 (26%) случаях.

Эффективность проведенной терапии в обеих исследованных группах оценены на 7-й день лечения, как хорошая, когда исчезали объективные и субъективные признаки ХТ; удовлетворительная – при частичном исчезновении объективных и полностью субъективных признаков ХТ; неудовлетворительные результаты – при сохранении обоих признаков ХТ.

У больных основной группы получивших на фоне традиционного лечения антиоксидантную терапию хорошие результаты получены у 16 (69,7%) детей. Удовлетворительные показатели отмечены у 6 (26 %) детей, из которых 2 (33,3%) страдали простой формой, и 4 (66,7%) с ТАФ I и неудовлетворительные у 1 (4,3%) больных детей с ТАФ I.

У больных 2-ой группы принимавших только традиционное лечение хорошие результаты получены у 12 (52%) детей, из которых 5 (71,4%) страдали простой формой, и 2 (28,6 %) ТАФ I. Удовлетворительные показатели отмечены у 6 (26 %) детей, из которых 2 (66,7 %) страдали простой формой, и 1 (33,3 %) ТАФ I и неудовлетворительные у 5 (22 %) больных детей с ТАФ I.

В результате проведенной нами комбинированной терапии инволюция субъективных ощущений больных таких как боли и першение в горле начиналась уже на 2-й день лечения когда у больных контрольной группы инволюция этих явлений начиналась на 3-4 дни. Нормализация местных проявлений ХТ таких как исчезновение гиперемии передних дужек (признак Гизе) и валикообразного утолщения краёв нёбных дужек (признак Преображенского), улучшение дренажной функции лакун, уменьшение

лимфоидных скоплений задней стенки глотки в основной и контрольной группах начиналась соответственно на 4 и 6 дни лечения.

Сравнительный анализ полученных данных показывает, что предложенная нами методика комплексного лечения ХТ имеет достаточно позитивное действие, что проявлялось положительным сдвигом в микрофлоре нёбных миндалин у больных с ХТ. Эти сдвиги зарегистрировались как более выраженное уменьшение частоты выделения патогенной микрофлоры в нёбных миндалин у больных, вплоть до полного их исчезновения. У больных, находившихся на традиционной терапии, изменения в составе микрофлоры нёбных миндалин были менее выраженными.

Таким образом, после проведенной терапии у больных обеих групп субъективно отмечалось улучшение общего состояния, что выражалось в отсутствии их жалоб. Консервативное лечение, предлагаемым методом у больных основной группы, оказал существенное влияние на клиническое течение ХТ, в результате которого произошло снижение местных проявлений ХТ, причем в отличие от контрольных величин находились ближе к норме.

Предложенный способ консервативного лечения ХТ оказывал более выраженное положительное влияние на уменьшение местных фарингоскопических симптомов заболевания в динамике у больных ХТ. Следует отметить, что у большинства больных основной группы, получавших антиоксидантную терапию препаратом пропосол непосредственно после лечения купировались все местные признаки. Уменьшение частоты выявления и синдрома эндотоксемии также связано с детоксикационным, десенсибилизирующим эффектом препарата пропосол на организм. Полученные нами данные при наблюдении позволяют констатировать, что после лечения ХТ выявлялись аналогичные изменения в исследуемых группах в зависимости от проведенной терапии, однако статистическая значимость получена только у больных, получавших комплексную терапию. Тогда как у больных получавших традиционную

терапию, клинические симптомы заболевания принимали тенденцию к нарастанию и больше чем у половины больных в конце срока наблюдения эти значения находились в пределах стартовых значений. При традиционном лечении улучшение состояние больных носило временный характер. К тому же эффект комплексной терапии был длительным и стабильным, что доказывается значительным снижением частоты рецидивов в течение периода наблюдения. Возможно, такой положительный эффект предложенного лечения ХТ, обусловлен применением антиоксидантной терапии на фоне традиционной терапии ХТ.

Таким образом, в результате наших исследований установлено, что использование показателей АОС, позволяют довольно точно проводить дифференциальную клинико-лабораторную диагностику между простой и токсико-аллергической формой I степени хронического тонзиллита с учетом клинических данных. Эти же биохимические показатели целесообразно определять для диагностики ХТ, так как с их помощью можно представить возможные механизмы развития осложнений при ХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее неоднократно напоминалось об отсутствии единого мнения по поводу тактики лечения различных форм хронического тонзиллита. Поэтому представлялось необходимым провести исследование, которое могло бы помочь практическому ЛОР врачу оценить активность патологического процесса в миндалинах, опираясь на предложенные клинико-лабораторные показатели, адекватно и своевременно спланировать тактику лечения больного с использованием современных методов и избежать развития экстратонзиллярных осложнений, а также хирургического вмешательства.

Неспецифические факторы защиты обычно снижены у больных при локализации воспалительного процесса в лакунах или паратонзиллярной ткани. Кроме того, фагоцитарная активность лейкоцитов крови при хроническом тонзиллите и ангинах снижается, что может быть одним из патогенетических моментов повышенной заболеваемости [28,38,41].

На основании клинико-биохимических исследований можно заключить, что, наблюдаемая активация ПОЛ изначально является следствием резкого угнетения функционирования антиоксидательной системы и ее ключевого звена каталазы. Количественное определение ферментов каталазы и СОД является важным показателем, и может помочь в раскрытии механизмов заболеваний, а также в ходе контроля течения заболевания. Показатели антиоксидантной системы позволяют достоверно диагностировать переход острой стадии заболеваний в ремиссию и таким образом, оценивать адекватность лечебных мероприятий.

Доказана высокая клиническая эффективность предложенного диагностического и лечебного комплекса. В то же время исследование продемонстрировало антиоксидантное действие терапии, включающей применение препарата пропосол наряду с положительной динамикой общего состояния, сопровождалась уменьшением интенсивности процессов перекисного окисления липидов и усилением антиоксидантной защиты

организма. Можно с уверенностью говорить о том, что предложенная нами комплексная терапия способствует восстановлению антиоксидантной системы организма, что, в свою очередь, ведет к снижению частоты рецидивов заболевания и предупреждает хирургические вмешательства в НМ.

Анализ клинических проявлений ХТ в отдаленные сроки показал, что эффект предложенной комплексной терапии был длительным и стабильным, с существенной регрессией местных признаков хронического тонзиллита, что доказывается значительным снижением частоты рецидивов заболевания во весь период нашего наблюдения. Антиоксидантная терапия позволяет значительно компенсировать клинические проявления воспалительного процесса в небных миндалинах, уменьшить вероятность развития пара- и метатонзиллярных осложнений.

Из анализа представленных данных следует, что в начале лечения частота встречаемости лейкоцитоза в группах больных с ТАФ I хронического тонзиллита была примерно одинакова и достоверно ($p < 0,05$) превышала аналогичные показатели, отмечавшиеся у пациентов с простой формой ХТ. Частота встречаемости ускоренной СОЭ у всех пациентов была примерно одинаковой. Эта закономерность определялась, видимо, формой заболевания (степенью компенсации воспалительного процесса в небных миндалинах).

Изучение состояния АОС у больных с разными формами хронического тонзиллита показал, что после окончания лечения и в течение периода наблюдения у пациентов основной группы, получавших комплексную терапию с препаратом пропосол, уровень каталазы поднялись к нормальным значениям.

Учитывая немаловажную роль микробного фактора в клиническом течении и возникновении осложнений ХТ нами были исследованы микробиологические изменения небных миндалин до и после лечения.

Изучение микробной флоры лакун миндалин показало, что микробный пейзаж больных был представлен в основном ассоциацией микрофлор.

К концу лечения независимо от примененной методики микробной пейзаж существенно сокращался. Однако в случае использования предложенной терапии микробная частота выражено сократилось у больных основной группы.

Сравнительный анализ полученных данных показывает, что предложенная нами методика комплексного лечения ХТ имеет достаточно позитивное действие, что проявлялось положительным сдвигом в микрофлоре нёбных миндалин у больных ХТ. Эти сдвиги зарегистрировались как более выраженное уменьшение частоты выделения патогенной микрофлоры в нёбных миндалин, вплоть до полного их исчезновения.

Таким образом, после проведенной терапии у больных обеих групп субъективно отмечалось улучшение общего состояния, что выражалось в отсутствии их жалоб. Консервативное лечение, предлагаемым методом у больных основной группы, оказал существенное влияние на клиническое течение ХТ, в результате которого произошло снижение местных проявлений ХТ, причем в отличие от контрольных величин находились ближе к норме.

Следует отметить, что у большинства больных основной группы, получавших антиоксидантную терапию препаратом пропосол непосредственно после лечения купировались все местные признаки. Полученные нами данные при наблюдении позволяют констатировать, что после лечения ХТ выявлялись аналогичные изменения в исследуемых группах в зависимости от проведенной терапии, однако статистическая значимость получена только у больных, получавших комплексную терапию. Тогда как у больных получавших традиционную терапию, клинические симптомы заболевания принимали тенденцию к нарастанию и больше чем у половины больных в конце срока наблюдения эти значения находились в

пределах стартовых значений. При традиционном лечении улучшение состояние больных носило временный характер.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, обобщая представленный исследовательский материал, можем с уверенностью констатировать, что течению хронического тонзиллита, сопутствует выраженное изменение антиоксидантного статуса крови больных. Степень выраженности нарушений перекисно-окислительных процессов тесно взаимосвязана с тяжестью течения заболевания.
2. Наши исследования показали, что применение антиоксидантной терапии усиливает показатели АОС, что приводит к уменьшению лимфоцитарной инфильтрации и гиперплазии фолликулов, снижению общих и местных признаков заболевания, улучшению микробиоценоза в миндалинах, нормализации лабораторных показателей.
3. В результате выполненного исследования установлено, что использовании препарата Пропосол в комплексном лечении при хроническом тонзиллите приводит к улучшению состояния больного, увеличивает эффективность лечения хронического тонзиллита, о чем свидетельствуют показатели функционального состояния небных миндалин и данные клинической картины. Данное консервативное лечение позволяет существенно уменьшить лекарственную нагрузку на организм и повысить эффективность проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных выявлено нарушение окислительного баланса в сторону активации ПОЛ и угнетения АОС, что необходимо учитывать при разработке лечебно-диагностического алгоритма. В комплекс диагностических мероприятий у больных с хроническим тонзиллитом необходимо включать исследование состояния АОС. Степень выраженности нарушений антиоксидантной системы тесно взаимосвязана с тяжестью течения заболевания. Это позволяет разработать лечебную стратегию, учитывающую не только местные проявления заболевания, но и состояние систем адаптации.
2. Рекомендуется наряду с традиционным консервативным лечением хронического тонзиллита дополнительно назначать антиоксидантную терапию препаратом пропосол по 2-3 впрыскивания в каждую миндалину 3 раза в день в течение 5 дней.
3. Рекомендовать данный метод для широкого использования в комплексном консервативном лечении, что позволит существенно уменьшить лекарственную нагрузку на организм и повысить эффективность проводимой терапии, а также предупредить и уменьшить количество тонзилэктомий.

Список использованной литературы:

1. Арифов С.С. К вопросу лечения синдрома эндогенной интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов // Оториноларингологиянинг долзарб муаммолари: Сб. науч. тр. - Тошкент, 1995. - С. 117-118.
2. Белов Б. С. А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии / Б. С. Белов, Т. П. Гришаева // Педиатр. фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 58–66.
3. Белов Б.С. Современные подходы к антибактериальной терапии А-стрептококкового тонзиллита // Инфекции и антибактериальная терапия.- 2000. - Том 2, №2. - С. 1-7.
4. Богомильский М. Р. и соавт. Опыт применения азитромицина в терапии обострений хронического тонзиллита у детей. //Российская оториноларингология, № 1, 2003 г., с. 172–176.
5. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. - МИА,2005. - С. 154-156.
6. Бухарин О. В. Некоторые особенности микрофлоры миндалин и межмикробного взаимодействия (в норме и при патологии) / О. В. Бухарин [и др.] // ЖМЭИ. — 2000. — № 4. — С. 82–84.
7. Быкова В.П. Миндалины лимфаденоидного глоточного кольца в системе мукозального иммунитета верхних дыхательных путей /Тез. Всероссийской конференции с международным участием «Проблема реабилитации в оториноларингологии» и семинара «Актуальные вопросы фониатрии». – Самара, 2003. – С. 344–345.
8. Викулов В.В. , Черныш А.В., Болотов П.Н. К вопросу о существовании безангинной формы хронического тонзиллита // Мат. Все- рос. научно-практич. конф. «Н.П.Симановский - основоположник отечественной отоларингологии»: Тез. докл. - СПб., 2004. - С.217 .

9. Вишневская Т. Аир и прополис против зубных болей.// Северная неделя. — 2001. — № 4, сентябрь.
- 10.Владимирова С. С медом и лапоть проглотить.// Планета Диаспор. — 2001. — № 5, 28 июля.
- 11.Волошина И.Л., Завгородный А. Э. Влияние возраста на клиническое течение и результаты лечения воспалительных заболеваний ЛОР органов // Вестник оториноларингологии. - 2007.- №2. - С. 20-21.
- 12.Гаава Ю. В., Маланчук А. Я. Прополисный мед — эффективное средство для лечения язвенной болезни.// Апитерапия сегодня (сборник V). Материалы V научно-практической конференции по апитерапии «Пчелы и ваше здоровье» (г. Сочи, 9-12 октября 1996 г.). — Рыбное, 1997.
- 13.Гаджимирзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гогурчунов М.Р. Лечение хронического тонзиллита компенсированной формы с атопическим компонентом с включением в программу терапии рибомунила // Рос. оторинолар. - 2007. - Приложение. – С. 523 – 527.
- 14.Гаращенко Т. И. Тонзиллярная проблема в педиатрии / 7 Рос. ринолог. конф. - 2000.- №1. - С. 7-13.
- 15.Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьянова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. //Детский доктор, №1, 2001; 67–69.
- 16.Заболотный Д.И. Клинико-иммунологические основы классификации хронического тонзиллита / Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, В.В. Кищук // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 2003. - № 5. .с. 44-48.
- 17.Завгородняя И. Г., Левпаче З. Н. Эффективность метода прижизненной оценки функционального состояния небных миндалин человека // Вест, оториноларингол.- 2000.- №3.- С. 27-29.

18. Зеньков Н. К. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты / Н. К. Зеньков [и др.]. — М. : МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
19. Зырянова К. С. Новые возможности в диагностике хронического тонзиллита / К. С. Зырянова [и др.] // Рос. оториноларингология. — 2009. — № 2 (39). — С. 74–78.
20. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия К.: Морион, 2004; 160.
21. Козлова Е. Новые грани апитерапии. // Фармацевтический вестник. — 2000. — № 24 (№ 175) 27 июня.
22. Колесникова А. А. Лечение прополисом вирусных заболеваний глаз. // Апитерапия сегодня (сборник II). Материалы конференции по апитерапии. Рыбное, 1997. С 17-25.
23. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.О., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. №1. С. 16.
24. Крюков А. И. и др. Анализ эффективности консервативного лечения простой формы хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии - 2005. - № 3. - Стр. 50-61.
25. Крюков А. И. и др. Актуальность проблемы хронического тонзиллита // Вестн. оторинолар. – 2009.- №5 – С. 4-11.
26. Кулагина М.Г., Никулин Л.А., Каюмова Д.А., Боровикова Е.В. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом. // Мат. VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2008, с. 396–397.
27. Лазарев В.Н. Хронический тонзиллит. Руководство для врачей, Детская оториноларингология, под редакцией Богомильского М.Р., Чистяковой В.Р. М, Медицина 2005; 308.

28. Маккаев Х.М. Распространенность, особенности клинических проявлений и осложнения хронических заболеваний лимфоидного глоточного кольца у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 28-32.
29. Максимова Т.М. Лекарственные средства природного происхождения, обладающие антиоксидантной активностью. /Биоантиоксидант: Материалы международного симпозиума. – Тюмень, 1997. с. 85–86.
30. Мальцева Г. С. Роль β -гемолитического стрептококка группы А в тонзиллярной патологии // Российская оториноларингология - 2007. - №3 (28). - Стр. 131-139.
31. Михайлов В.Т. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. СПб. Медика.2003 531 с.
32. Нестерова К. И., Макарова Л. В., Веримеевич Л. И. Сравнительная характеристика различных способов консервативной терапии хронического тонзиллита // Вестник оториноларинголог.- 2005.-№2.- С.43.
33. Пальчун В. Т и др. Воспалительные заболевания глотки. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – С189-222
34. Плужников М. С. и др. Ангина и хронический тонзиллит. СПб.: Диалог, 2003. 151 с.
35. Пономарев Л. Е. Влияние хронического тонзиллита на формирование группы часто болеющих детей из детских дошкольных учреждений. // Новости оториноларингол. и логопатол., 2005; 3(4): 143-144.
36. Пушкарева С. Ю., Мараховская И. Л. Применение прополиса и пчелиного яда в лечении неревматических миокардитов.// Апитерапия сегодня (сборник IV). Материалы IV научно-практической конференции по апитерапии. Рыбное, 1995. С 87-89.
37. Рязанов В. Д. Состояние перекисного окисления липидов крови и ткани миндалин у больных с различными формами хронического

- тонзиллита / В. Д. Рязанов [и др.] // Мед. альманах. — 2008. — № 3. — С. 69–70.
- 38.Рязанцев С.В., Кочеровец В.И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха/ Методические рекомендации – СПб.: 2008. - 100 с.
- 39.Синяков А. Ф. Большой медовый лечебник. — М.: Эксмо-Пресс, 2000.
- 40.Султанов А.Т., Манунцева Э.А. // Показатели ферментной системы антиоксидантной защиты у детей раннего возраста с тяжелыми пневмониями/ Педиатрия.- 1997.- 1.- 19-23.
- 41.Тихомирова И.А. Решена ли проблема хронического тонзиллита у детей? //Медицинский вестник №2 (429), 2008, с. 54.
- 42.Тогайбаев А. А., Кургузкин А. В. Рикун И. В. Карибжонова Р. М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Клин.мед.-1981.- №10.-С.22-24.
- 43.Тутельян В.А., Суханов Б.П., Астриевских А.Н., Поздняковский В.М. Биологически активные добавки в питании человека. Томск, 1999. С. 24–26.
- 44.Усень Л.И., Карпова Е.П., Байкова В.Н. Роль каталазы при хроническом гнойном верхнечелюстном синусите у детей. 3–й конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2004; 545.
- 45.Фейгина В.М. Профилактика и лечение тонзиллитов у детей. //Лечащий врач, 2008, с. 87.
- 46.Хакимов А. М. Узбекистонда оториноларингология хизматини хозирги кундаги холати ва унинг ривожланиш истикболлари // Узбекистон Республикаси оториноларингологларининг I съезди материаллари.- Тошкент (20-21 октябрь).-2000.- С.18-19.
- 47.Хасанов С.А., Алланиязов С.Н. //Истеъдод. - 1998. - №5.- С.116-118.
- 48.Цветков Э.А. Адено tonsиллиты и их осложнения у детей, Санкт–П. 2003;83.

49. Чистякова В.Р. Ангина и хронический тонзиллит// Вестник оториноларингологии. - 2012. 3. -№1. – С. 68-76.
50. Шашкина И. И. Прополис против туберкулеза.// Здоровье Вологодчины. — 2000. — С 57-62.
51. Юлаев М.Ф., Комилов М.К., Исмадова Н.Р.,// Биосенсоры для количественного определения каталазы и пероксидазы в кров.// Материалы научно-практической конференции в рамках 44-ой Международной Менделеевской олимпиады по химии. Баку, 30 апреля 2010г., с. 63.
52. Abreu M.T, Fukata M., Arditi M. TLR Signaling in Gut in Health and Disease. // J Immunol. - 2005. 1. №174, - P. 453-460.
53. Dzantiev B. B., Yulaev M. F., Sitdikov R. A., Zherdev A. V., Moreva I/ Yu., Dmitrieva N. M. / Electrochemical immunosensors for determination of pesticides 2,4-D and 2,4,5-T // Biosensors and Bioelectronics. - 1996. – N.1/2. – p.179 –185.
54. Fujieda S., Suzuki S., Sunaga H., Yamamoto H., Seki M., Sugimoto H., Saito H. Induction of IgA against Haemophilis parainfluenzae antigena in tonsillar mononuclear cells from patients with IgA nephropathy. //Clin Immunol. 2000 Jun;95(3):235–43.
55. Gomez M.I., Prince A. Airway Epithelial Cell signaling in response to bacterial pathogens // Pediatric Pulmonology, 2008, 43: 11-19.
56. Hansson K., Ranby M., Johansen K. et. al. (1999) //Biosensors and Bioelectronics 14, PP. 671 — 682;
57. Ikinçiogullari A., Dogu F. et all. Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? //Int J pediatr Otorhinolaryngol.2002 Dec 2;66(3):251–257.
58. Kaygusuz I, Gok U, Yalcin S et al. Bacteremia during tonsillectomy. Int J Pediatr. Otorhinolaryngol 2001; 58 (1) : 69-73.

- 59.Kessler A., Lapinky J., Segal S., Berkovitch M. Bilateral peritonsillar abscesses: relief of upper airway obstruction by qu tonsillectomy.//Isr Med Assoc J. 2003 Feb; 5(2): 126–127.
- 60.Mc Kerrow W.S. Recurrent tonsillitis. //Am Fam Physician. 2002 Nov 1, 66(9): 1735–1736.
- 61.Pichihero M. E. Group A streptococcal tonsillopharyngitis. Ann Emerg Med. - 2003. - Vol. 25, № 3.- P. 390-403.
- 62.Pryor W.A. Free radicals and lipid peroxidation: what they are and how they got that way. In: Frei B. ed. Natural antioxidants in human health and disease. Orlando, FL: Academic Press. 1994;. 1–24.
- 63.Shatz A. Spontaneous tonsillar bleeding ; secondary to acute tonsillitis in children . // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryng., 2003 ; Vol. 26 .: 181-184.
- 64.Stafford N., Von Haacke N., Sene A., Croft C. The treatment of recurrent tonsillitis in adult . // J. Laryng . Otol., 2006 ; Vol. 100,2 : 175-177.
- 65.Stingl W. Eine effective Alternative zur Therapie zur der Streptokokken Tonsillopharyngitis. // T. W. Pediat., 2001; Bd.4,2 : 139-140.
- 66.Tuner K., Nord C. Beta - Lactamase- producing microorganisms in recurrent tonsillitis. // Scand. J. Infec. Disease, 2003; Vol. 15, 39: 83-85.
- 67.Yilmaz T., Kogan E.G. The role of oxidants and antioxidants in adenoid hypertrophy in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.2004 Aug;68(8) :1053–8.