На правах рукописи

Степанова Мария Михайловна

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА НА ФОНЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Специальность: 3.1.3 – Оториноларингология.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2026 г.

Работа выполнена в ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Научный руководитель:

Петухова Наталья Артемовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Официальные оппоненты:

Ким Ирина Анатольевна – профессор, доктор медицинских наук, начальник Управления науки и образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России».

Мирошниченко Нина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «19» марта 2026, в 13.00 часов на заседании Диссертационного Совета 72.1.012.01 при ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, по адресу: 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18 А, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, и на сайте https://nikio.ru/.

Автореферат разослан «____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,

кандидат медицинских наук **Лучшева Ю.В.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хронический тонзиллит (ХТ) остаётся одной из наиболее распространённых патологий в клинической практике оториноларингологов, особенно среди взрослого трудоспособного населения [Борисова О.Ю. и соавт, 2015; Цыркунов В.М. и соавт., 2016; Крюков А.И. и соавт., 2023]. Несмотря на совершенствование как консервативных, так и хирургических методов лечения, уровень заболеваемости ХТ сохраняется высоким. Будучи инфекционно-аллергическим заболеванием с выраженным иммунопатологическим компонентом, ХТ формирует хронический очаг инфекции в нёбных миндалинах (НМ), оказывающий системное влияние и способный инициировать сопряженные патологии [Шостак Н.А. и соавт, 2010; Пальчун В.Т. и соавт., 2018; Янов Ю.К. и соавт., 2024].

В последние годы особый научный интерес вызывает изучение факторов, отягощающих течение ХТ [Дюков Л. А. и соавт., 2009; Анготоева И. Б. и соавт., 2022; Крюков А.И. и соавт., 2023]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) рассматривается при этом как возможная патогенетически значимая нозология, усугубляющая воспалительные процессы в ротоглотке [Косяков С. Я. И соавт., 2016; Анготоева И. Б. и соавт., 2021]. Повторное поступление желудочного содержимого в верхние отделы пищеварительного тракта нарушает барьерные механизмы слизистой оболочки, изменяет регионарный микробиоценоз, активирует каскады воспалительных реакций и способствует формированию персистирующего воспаления [Ивашкин В.Т. и соавт., 2020; Успенский Ю.П. и соавт., 2021; Cui N. и соавт., 2024].

Патофизиологические механизмы взаимодействия ХТ и ГЭРБ имеют комплексный характер, затрагивая как локальные, так и системные иммунные и метаболические процессы. Рефлюксное воздействие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей снижает её резистентность и, провоцируя дисбаланс микробиоты, нарушает геомикробиом и поддерживает хроническое

воспаление посредством избыточной продукции провоспалительных цитокинов [Johnston N. и соавт., 2004; Cumpston E.C. и соавт., 2016].

Стандартные подходы к лечению ХТ, не учитывающие влияние ГЭРБ, часто демонстрируют недостаточную эффективность и не препятствуют рецидивированию заболевания [Мирзоева Е. З. и соавт., 2015; Косяков С. Я. и соавт., 2016].

В исследовании Мулдашевой А.А. у всех обследованных пациентов с простой формой ХТ был выявлен ГЭРБ, что отрицательно влияло на клиническое течение и фарингоскопическое проявление данной патологии. В связи с этим автор делает вывод о том, что простая форма ХТ – результат воздействия ларингофарингеального рефлюкса на НМ, а не результат самостоятельного инфекционно-воспалительного процесса [Мулдашева, А. А., 2016]. Влияние ГЭРБ на токсико-аллергические формы ХТ не проводилось.

С учётом сложного многофакторного патогенеза ХТ, особенно ХТ в ассоциации с ГЭРБ, исследование этой патологии требует мультидисциплинарного подхода, объединяющего методы и возможности оториноларингологии, гастроэнтерологии, иммунологии и микробиологии. Изучение влияния патологии пищеварительного тракта на заболевания бифункционального отдела верхних дыхательных путей глотки представляется перспективным направлением, позволяющим расширить понимание патогенеза хронического воспаления в ротоглотке, определить объективные диагностические критерии и оптимизировать выбор лечебной тактики.

Таким образом, анализ патогенетической роли ГЭРБ в формировании и прогрессировании ХТ является актуальной задачей современной медицины. Исследования в данном направлении способствуют уточнению механизмов сопряжения этих двух патологий, повышению критериев диагностики и разработке персонализированного лечения, направленного на снижение риска осложнений и улучшение прогноза заболевания.

Цель исследования – совершенствование лечебно-диагностической тактики у пациентов с хроническим тонзиллитом в ассоциации с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности всех форм хронического тонзиллита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, и без неё.
2. Проанализировать результаты микробиологического исследования лакун и зевной поверхности нёбных миндалин у пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, и без данной патологии.
3. Провести сравнительный анализ результатов гистологического исследования нёбных миндалин у пациентов с хроническим тонзиллитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и без неё.
4. Выполнить сравнительный анализ результатов исследования хронической системной воспалительной реакции у пациентов с хроническим тонзиллитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и без неё с помощью регионарных и системных маркёров воспаления.

Научная новизна исследования

Впервые получены достоверные данные, подтверждающие негативное влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническое течение всех форм хронического тонзиллита, а также продемонстрирована актуальность исключения патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с тонзиллярной патологией.

Впервые дана микробиологическая характеристика слизистой оболочки поверхности, свидетельствующая об отсутствии клинически значимого бактериального обсеменения, и лакун нёбных миндалин, демонстрирующая

широкий спектр микроорганизмов с представителями кишечной группы и разнообразные полимикробные ассоциации, у больных всех форм хронического тонзиллита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Впервые определены концентрации эндотоксина в ротовой жидкости и плазме крови, а также высокочувствительного С-реактивного белка в качестве высокоинформативных регионарных и системных маркёров хронического воспалительного процесса при тонзиллярной патологии.

Впервые проведён сравнительный морфологический анализ тканей нёбных миндалин у пациентов с токсико-аллергическими формами хронического тонзиллита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и без таковой. Таким образом, было доказано более тяжёлое течение хронического тонзиллита при наличии рефлюксной патологии.

Практическая значимость работы

Впервые установлена взаимосвязь между наличием гастроэзофагеального рефлюкса и отягощением клинического течения всех форм хронического тонзиллита с усилением местных и системных воспалительных проявлений, что обосновывает необходимость обязательного обследования пациентов данной категории на предмет патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Предложен и научно обоснован новый подход к диагностике хронического тонзиллита с определением уровня регионарных (эндотоксин ротовой жидкости) и системных (эндотоксин плазмы крови, высокочувствительный С-реактивный белок) биомаркёров воспаления, позволяющих повысить уровень объективной информации клинической оценки хронического тонзилллита и обоснованности выбора терапевтической тактики.

Полученные данные обладают высокой клинической значимостью и могут быть внедрены в практику оториноларингологов при оказании специализированной помощи как в условиях стационара, так и амбулаторно.

Акцентирование необходимости междисциплинарного взаимодействия оториноларингологов и гастроэнтерологов в аспекте этой патологии при оказании специальной медицинской помощи пациентам с хроническим тонзиллитом позволяет реализовать комплексный подход к диагностике и лечению этого заболевания, направленные на повышение эффективности терапии и снижение риска осложнений и рецидивов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов со всеми формами хронического тонзиллита ассоциируется с более тяжёлым клиническим течением заболевания.

2. У пациентов с хроническим тонзиллитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью формируется более выраженная трансформация микробиоценоза лакун миндалин с увеличением доли грамотрицательных бактерий, в том числе, за счёт дислокации по протяжению кишечной группы микроорганизмов, что способствует усугублению воспаления в нёбных миндалинах.

3. Определение комплекса воспалительных регионарных и системных биомаркёров (эндотоксина ротовой жидкости, эндотоксина плазмы крови и высокочувствительного С-реактивного белка) позволяет повысить верификацию степени воспалительной реакции и выраженности патологического процесса в нёбных миндалинах, а также обосновать персонифицированный выбор лечебной тактики хронического тонзиллита.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный способ диагностики и тактики лечения пациентов с хроническим тонзиллитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью внедрен в работу оториноларингологических отделений ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева» ДЗМ. Основные положения и выводы работы включены в программы обучения клинических ординаторов,

аспирантов и слушателей циклов усовершенствования врачей ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Апробация результатов исследования

Основные положения работы и результаты исследования были доложены и обсуждены на: еженедельной научно-практической видеоконференции ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ (Москва, 2024г, 2025г); на научно-практической конференции с международным участием, посвященной 300-летию Российской Академии Наук: «Актуальные вопросы инфекционной патологии: от самых распространенных заболеваний до почти забытых» (Москва, 2024г); 70-й и 71-й научно-практической конференции «Молодые ученые российской оториноларингологии» (Санкт-Петербург, 2024, 2025г) - за выступление с докладом на 71-й научно-практической конференции «Молодые ученые российской оториноларингологии» (Санкт-Петербург, 2025г) получен диплом I степени.

Апробация диссертации состоялась на заседании научно-практической конференции ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ 27.06.2025, протокол заседания №20.

Личный вклад автора

Концептуальное обоснование цели и постановка исследовательских задач осуществлялись автором совместно с научным руководителем. Самостоятельно выполнены сбор клинического материала, анкетирование и комплексное обследование пациентов, включённых в исследование. Автор принимала непосредственное участие в проведении всех хирургических вмешательств в рамках клинической части работы. Кроме того, автором осуществлён тщательный анализ результатов, включая систематизацию и сравнительное сопоставление полученных данных, а также их статистическая интерпретация с использованием современных методов статистики. Материалы исследования легли в основу ряда научных публикаций, в том числе написанных в соавторстве, и являются результатом личного вклада

автора. Все полученные в процессе исследования данные были автором обобщены и оформлены в виде диссертации.

Публикации

По результатам исследований опубликовано 9 печатных работ, из них 5 - в центральной печати.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 189 источников, из которых 101 - отечественных и 88 — зарубежных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 16 графическими изображениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных больных

Обследовали 150 пациентов (м – 70, ж - 80) с ХТ, которые обратились в ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ в период с 2022 по 2025 гг. В соответствии с целью и задачами исследования все пациенты были разделены на две группы: I (n=75) - с ХТ с подтверждённой ГЭРБ и была разделена на три подгруппы по 25 человек (Ia — с простой формой ХТ, Ib — с токсико-аллергической формой (ТАФ) I степени, Ic — с ТАФ II степени); II группа (n=75) - с ХТ без признаков ГЭРБ и стратифицировалась на равные подгруппы IIa, IIb и IIc по тем же клинико-патогенетическим критериям.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; пациенты с установленным диагнозом ХТ простая форма, которым проводилась консервативная терапия с положительным эффектом; больные с ХТ ТАФ I и II степени, имеющие показания для двусторонней тонзиллэктомии; отсутствие противопоказаний для проведения оперативного вмешательства; подписанное информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании и обработку персональных данных.

Критерии исключения: острое воспалительное заболевание или обострение хронического заболевания любой локализации на момент исследования; тяжелая сопутствующая патология в состоянии декомпенсации; беременность, лактация; отказ пациента от обследования и лечения.

Методы обследования пациентов

Для решения поставленных задач мы проводили комплексное обследование пациентов, включающее сбор и анализ жалоб, данных анамнеза и анкетирование пациентов по специально разработанной анкете-опроснику.

Оценка степени выраженности токсико-аллергических системных проявлений ХТ у пациентов проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), диапазон которой варьируется от 0 до 5 баллов, по наличию следующих признаков: слабость, утомляемость, длительный субфебрилитет, артралгия, миалгия, боль в области сердца, сердцебиение.

Все пациенты проходили специальное анкетирование, направленное на выявление симптомов, характерных для ГЭРБ, с помощью валидированного и чувствительного *опросника "Индекс симптомов рефлюкса" (ИСР).* В случае выявления сомнительного (9-13 баллов) или положительного (13 баллов и более) результата ИСР пациенту была рекомендована консультация гастроэнтеролога с дальнейшим инструментальным обследованием в объеме проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для подтверждения наличия патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Всем пациентам проводился осмотр ЛОР-органов, включающий *оценку выраженности мезофарингоскопических признаков по ВАШ*, в том числе клинических признаков ХТ: изменение величины НМ; наличие патологических масс в лакунах НМ; признаки Гизе, Б.С. Преображенского, В.Н. Зака; спайки НМ с нёбными дужками.

Всем пациентам было выполнено *микробиологические исследования микробиоты зевной поверхности и из лакун НМ* при помощи стерильных ватных тампонов с использованием транспортной системы 110С на основе среды Эймеса с алюминиевым аппликатором. Отобранные образцы

биоматериала транспортировали в лабораторию в течение 2-3 часов и немедленно подвергали исследованию. Для интерпретации полученных результатов исследования учитывали количество этиологически значимых для ХТ выделенных микроорганизмов (ГБУЗ «Диагностический центр лабораторных исследований» ДЗМ).

У всех пациентов определялись специальные показатели регионарной и системной воспалительной реакции. *Определение концентрации эндотоксина (ЭТ) в ротовой жидкости и в венозной крови* проводили методом газожидкостной масс-спектрометрии. После забора материла ротовой жидкости в пробирки типа эппендорф и венозной крови в пробирки с реагентом из этилендиаминуксусной кислоты исследуемые материалы доставлялись в лабораторию в течение 2 часов и немедленно подвергались изучению (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского).

Определение уровней ИЛ-6 и ФНО-а проводили хемилюминесцентным методом в венозной крови. Методом иммунотурбидиметрии *определяли в венозной крови показатель hsСРБ*, оценивающийся по уровням воспалительной реакции (менее 1,0 мг/л – низкий, 1-3 мг/л – средний, более 3 мг/л – высокий) [Koenig W. И соавт., 1999] (ГБУЗ «Диагностический центр лабораторных исследований» ДЗМ).

Каждому пациенту I группы с ХТ в ассоциации с ГЭРБ назначалась профильным специалистом комплексная терапия, включающая коррекцию образа жизни и консервативную терапию. После проведения лечения ГЭРБ данные пациенты вновь проходили ряд обследований: анкетирование ИСР, оценивались изменения мезофарингоскопической картины и токсико-аллергических проявлений ХТ по ВАШ, бактериальный посев зевной поверхности и лакун НМ, биомаркёры регионарного и системного воспаления. По результатам этих мероприятий определялась тактика ведения исследуемых по поводу ХТ: динамическое амбулаторное наблюдение в течение 12 месяцев или хирургическое лечение в объеме двустронней тонзиллэктомии.

Пациентам, которым было показано оперативное вмешательство по поводу ХТ, проводилась двусторонняя тонзиллэктомия классическим способом. Удаленные НМ пациентов были отправлены на *гистологическое исследование* для патоморфологического подтверждения диагноза (ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ). Морфологические признаки ХТ оценивались в поле зрения при увеличении ×400 и с помощью ВАШ: 0 – отсутствие признака, 1 – менее 10% от общей площади исследуемой зоны, 2 – 10-30%, 3 – 30-50%, 4 – 50-80%, 5 – более 80%.

Послеоперационное наблюдение пациентов составило 6 месяцев с последующей оценкой биомаркёров регионарного и системного воспаления.

Статистическая обработка результатов была проведена средствами языка Питон (Python 3.11.). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех и более несвязанных выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия $\chi 2$ Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические характеристики пациентов с ХТ (n=150).

Анализ сведений сбора жалоб и анамнеза во время беседы с пациентами, а также **по результатам анкеты-опросника**, продемонстрировал, что наиболее распространёнными клиническими проявлениями у пациентов I и II групп были ощущение дискомфорта и боли в горле, а также эпизоды ангин в анамнезе. При сравнении признаков ХТ у

исследуемых I и II групп были выявлены следующие особенности: жалобы на дискомфорт в горле регистрировались у 100% пациентов I группы и у 72% - II группы; наличие в анамнезе перенесённых ангин — у 95 и 75%, соответственно. У пациентов I группы обострения ХТ наблюдались с регулярностью 2–3 раза в течение календарного года, в то время как у 60% участников II группы обострения заболевания регистрировались единично — не более одного раза в год либо имели место исключительно в анамнезе в детском возрасте. Такие проявления, как неприятный запах изо рта и частое образование казеозных пробок, встречались у 75 и 52% обследованных, соответственно. Полученные различия оказались статистически достоверными ($p<0,05$). Выявленные особенности позволяют обоснованно предположить, что наличие ГЭРБ оказывает значительное влияние на формирование и прогрессирование клинической картины ХТ.

Проведённый **сравнительный анализ результатов оценки выраженности токсико-аллергических симптомов ХТ** между исследуемыми клиническими группами свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий ($p>0,05$). Средние значения оценки интенсивности симптомов (слабость/утомляемость; длительный субфебрилитет; артралгия; боль в области сердца, сердцебиение; миалгия) по ВАШ у пациентов Ib и Ic подгрупп, ассоциированной с ГЭРБ, составили соответственно 3,3; 2,1; 1,3; 0,7 и 1,1 балла. В то же время, во IIb и IIc подгруппах средние показатели выраженности аналогичных проявлений по ВАШ составили 3,1; 1,9; 1,2; 0,7 и 0,9 балла. Полученные результаты позволяют предположить, что наличие сопутствующей ГЭРБ не оказывает достоверного влияния на степень выраженности токсико-аллергических проявлений у пациентов с ХТ.

При **оценке мезофарингоскопической картины** по ВАШ наиболее распространёнными регионарными изменениями, диагностируемыми у обследуемых обеих групп, являлись признаки Гизе ($3,5 \pm 0,8$ против $3,1 \pm 0,6$ баллов), В.Н. Зака ($3,4 \pm 0,8$ против $2,9 \pm 0,6$ баллов) и Б.С. Преображенского

(3,3 ± 0,8 против 3,0 ± 0,6 баллов), а также - наличие патологического содержимого в лакунах НМ (2,3 ± 1,8 против 1,2 ± 1,4 баллов). Проведённый сравнительный анализ полученных данных продемонстрировал статистически значимое преобладание указанных признаков у пациентов I клинической группы по сравнению с пациентами II группы ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о более выраженном локальном воспалительном процессе в условиях сопутствующей гастроэзофагеальной патологии. У обследуемых пациентов I клинической группы статистически значимо чаще регистрировалось наличие налёта на языке (1,3 ± 1,4 против 0,3 ± 0,7 баллов) и выраженные морфологические изменения слизистой задней стенки глотки: гипертрофия лимфоидной ткани задней стенки глотки и/или боковых валиков (1,0 ± 1,4 против 0,2 ± 0,5 баллов), бледность и атрофия слизистой оболочки задней стенки глотки (1,2 ± 1,5 против 0,2 ± 0,6 баллов), слизистое отделяемое на задней стенке глотки (2,7 ± 1,4 против 0,7 ± 0,9 баллов). Эти признаки, выступающие как возможные косвенные признаки нарушений со стороны ЖКТ, достоверно преобладали по сравнению с соответствующими проявлениями у пациентов с ХТ, не ассоциированным с ГЭРБ ($p<0,05$).

Исследование микробиоценоза лакун и зевной поверхности нёбных миндалин у пациентов с ХТ (n=150).

Проведённый **микробиологический анализ зевной поверхности НМ** у пациентов обеих клинических групп позволил идентифицировать 8 видов микроорганизмов. Общее количество выявленных колониеобразующих единиц не превышало 10^4 КОЕ/мл, что свидетельствует об отсутствии клинически значимого бактериального обсеменения. Следует отметить, что у 12 обследуемых (16%) во II клинической группе рост микробиоты не был зафиксирован. Анализ видового спектра микробиоты, идентифицированной с зевной поверхности слизистой оболочки НМ у пациентов с ХТ, продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между клиническими группами I и II ($p>0,05$).

При анализе **результатов культурального посева из лакун НМ** у пациентов I группы были установлены 19 видов микроорганизмов, а во второй – 11 представителей микробиоты, титр которых в обеих группах превышал 10^4 КОЕ/мл. Проведённое микробиологическое исследование содержимого лакун НМ показало, что у пациентов I группы значительно чаще определялись условно-патогенные и патогенные микроорганизмы в концентрации, превышающей 10^4 КОЕ/мл, по сравнению с пациентами II группы. Наиболее выраженные различия между группами отмечены в отношении следующих представителей микробиоты: Neisseria spp. - у 28% против 8% больных, соответственно ($p<0,001$); Escherichia coli, Enterococcus cloacae и Enterobacter spp. идентифицированы только в I группе (по 12% обследованных на каждый вид) ($p<0,001$), это свидетельствует о том, что забросы содержимого ЖКТ способствуют возникновению условий колонизации этого региона данными бактериями; Enterococcus faecalis - только у 8% пациентов I группы ($p=0,010$), что также подтверждает значимую роль желудочно-кишечного компонента в нарушении микробной экологии в ротоглотке и в НМ при ХТ, ассоциированном с ГЭРБ. Для ряда других условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, таких как Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Klebsiella spp., статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$), несмотря на относительно большее определение их в I группе. Во II группе пациентов был выявлен достоверно статистически ($p<0,05$) меньший спектр микробных ассоциаций по сравнению с I группой (7 против 17 вариантов комбинаций микроорганизмов).

Результаты специальных показателей регионарной и системной воспалительной реакции у пациентов с ХТ (n=150).

В проведённом исследовании, данные которого представлены в таблице 1, установлено, что у пациентов обеих клинических групп выявлено повышение уровня концентрации ЭТ в ротовой жидкости и плазме крови по сравнению с нормой (< 0,5 нмоль/мл). При этом статистически значимая разница между группами ($p<0,05$) была установлена по уровню концентрации

ЭТ в ротовой жидкости, что указывает на более выраженное нарушение микробиоценоза ротоглотки у пациентов с ХТ на фоне ГЭРБ. Уровень показателя hsСРБ был достоверно выше в I группе (3,45 ± 1,78 мг/л против 1,87 ± 1,34 мг/л; p<0,05), что соответствует более высокому риску развития системного воспаления у пациентов с сочетанной патологией. Концентрации ИЛ-6 и ФНО-α оставались в пределах нормы, что ограничивает их диагностическую значимость в исследуемой выборке.

Таблица 1. Результаты концентрации ЭТ ротовой жидкости и показателей системного воспаления у пациентов с ХТ (n=150).

Клинические группы	**ЭТ ротовой жидкости и маркёры системного воспаления**				
	ЭТ ротовой жидкости (норма<0.5 нмоль/мл)	ЭТ плазмы крови (норма<0.5 нмоль/мл)	hsСРБ плазмы крови, (норма<1.0 мг/л)	ИЛ-6 плазмы крови (норма 0-5,9 пг/мл)	ФНО-α (N=0-6.0 пг/мл)
I группа (ХТ+ГЭРБ, n=75)	25.00 ± 9.64	1.33 ± 0.81	3.45 ± 1.78	3.69 ± 2.9	<1
II группа (ХТ без ГЭРБ, n=75)	11.56 ± 5.48	1.15± 0.78	1.87 ± 1.34	3.45 ± 2.45	<1
p	**p=0.041**	p=0.187	**p=0.039**	p=0.346	p=1.000

Примечание к таблице 1*: ХТ – хронический тонзиллит; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЭТ – эндотоксин; hsСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО-α фактор некроза опухолей- α; p – достоверность разницы соответствующих показателей между группами пациентов; «жирным» шрифтом выделены достоверные показатели.*

Особенности течения ХТ у пациентов I группы после лечения ГЭРБ (n=75).

По полученным данным прохождения опросника ИСР в I группе среднее значение составило 14,2 ± 3,2 балла: положительные результаты отмечены у 54 (72%) пациентов, сомнительные — у 21 (28%). В результате проведения ЭГДС и консультации гастроэнтеролога пациенты I группы были распределены по форме рефлюксной болезни на эрозивную (n=27) и неэрозивную (n=48).

Каждому пациенту, у которого ХТ протекал в сочетании с ГЭРБ, профильным специалистом назначалась консервативная терапия. После наступления у всех 75 пациентов клинической и у 27 из них эндоскопической ремиссии ГЭРБ им было предложено пройти вновь анкетирование ИСР.

После проведенного лечения ГЭРБ у всех пациентов I группы результаты по ИСР были отрицательными (среднее значение 4,6 ± 2,6 балла). После проведенного лечения ГЭРБ у пациентов с ХТ статистически значимо ($p<0,05$) уменьшилась интенсивность следующих признаков: охриплость (с 0,7 ± 1,1 до 0,2 ± 0,5 баллов), постназальный синдром (с 2,7 ± 1.4 до 0,7 ± 1,0 баллов), затруднение глотания (с 0,5 ± 0,9 до 0,2 ± 0,4 баллов), изжога (с 1,3 ± 1,4 до 0,4 ± 0,7 баллов), першение в горле (с 2,8 ± 1,3 до 1,4 ± 0,9 баллов), ком в горле (с 2,4 ± 1,6 до 0,5 ± 0,9 баллов), мучительный кашель (с 1,8 ± 1,7 до 0,5 ± 0,9 баллов), постпрандиальный кашель (с 1,8 ± 1,6 до 0,4 ± 0,6 баллов).

Полученные **данные мезофарингоскопических признаков** с использованием ВАШ, представленных на рисунке 1, свидетельствуют о достоверном снижении выраженности ряда клинических проявлений ХТ после проведённого курса лечения ГЭРБ у пациентов I группы. Так, отмечено уменьшение застойной гиперемии передних нёбных дужек ($p=0,048$), признака В.Н. Зака ($p=0,047$), а также выраженности патологического содержимого в лакунах НМ ($p<0,001$). Существенные положительные изменения также зафиксированы в отношении наличия слизистого отделяемого на задней стенке глотки ($p<0,001$) и налёта на языке ($p<0,001$), что отражает уменьшение выраженности признаков, косвенно свидетельствующих о патологии ЖКТ.

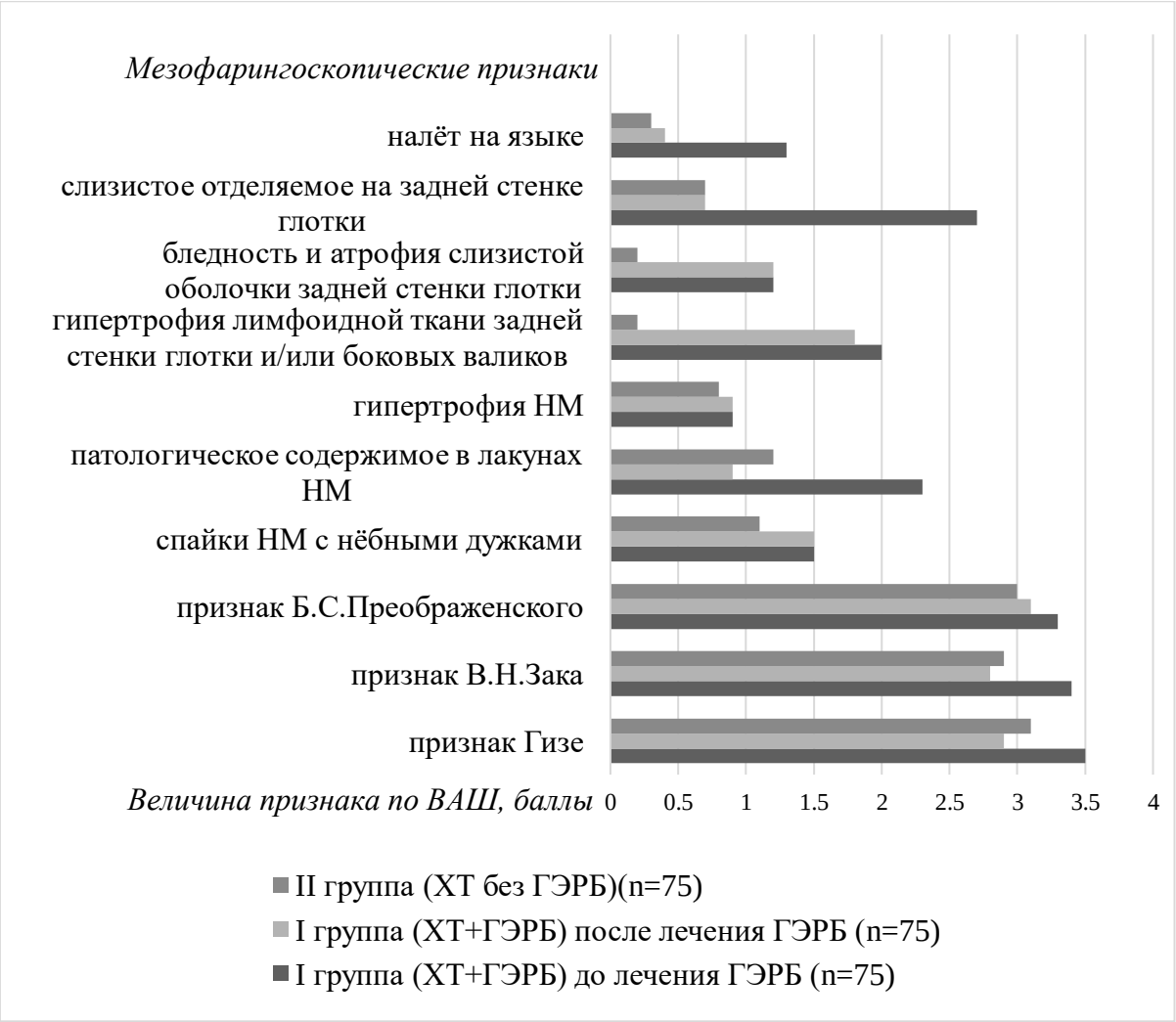


Рисунок 1. Сравнительная оценка результатов выраженности мезофарингоскопических признаков по ВАШ у пациентов с ХТ обеих групп (n=150).

Сравнительная оценка **степени выраженности токсико-аллергических симптомов по ВАШ** у пациентов I группы с ХТ как до, так и после проведённой терапии по поводу ГЭРБ, а также у пациентов второй группы не выявила статистически значимых различий между группами ($p>0,05$).

Сравнительный анализ **качественного состава условно-патогенной и патогенной микробиоты, выявленный с поверхности слизистой НМ** у пациентов I группы с ХТ, не выявил достоверных различий до и после противорефлюксной терапии ($p>0,05$).

Анализ **видового состава микробиоты из лакун НМ** у пациентов с ХТ, продемонстрировал статистически значимое ($p<0,05$) снижение уровня колонизации бактериальными представителями ЖКТ в результате противорефлюксной терапии.

Динамика биомаркёров регионарного и хронического воспаления в результате консервативного лечения ГЭРБ представлена на рисунке 2. Проведение антирефлюксной терапии у пациентов с ХТ способствовало снижению уровню ЭТ в ротовой жидкости с $25,00 \pm 9,64$ до $16,57 \pm 7,48$ нмоль/мл ($p<0,05$), что свидетельствует о частичном восстановлении местного иммунного равновесия. Однако системные показатели воспаления, такие как hsCRP (с $3,45 \pm 1,78$ до $3,39 \pm 1,67$ мг/л) и ЭТ плазмы крови (с 1.33 ± 0.81 до 1.30 ± 0.78 нмоль/мл), статистически значимо не изменяются ($p > 0,05$), что подчёркивает сохраняющийся риск хронического системного воспалительного процесса и требует комплексного подхода к терапии, в том числе в аспекте ХТ.

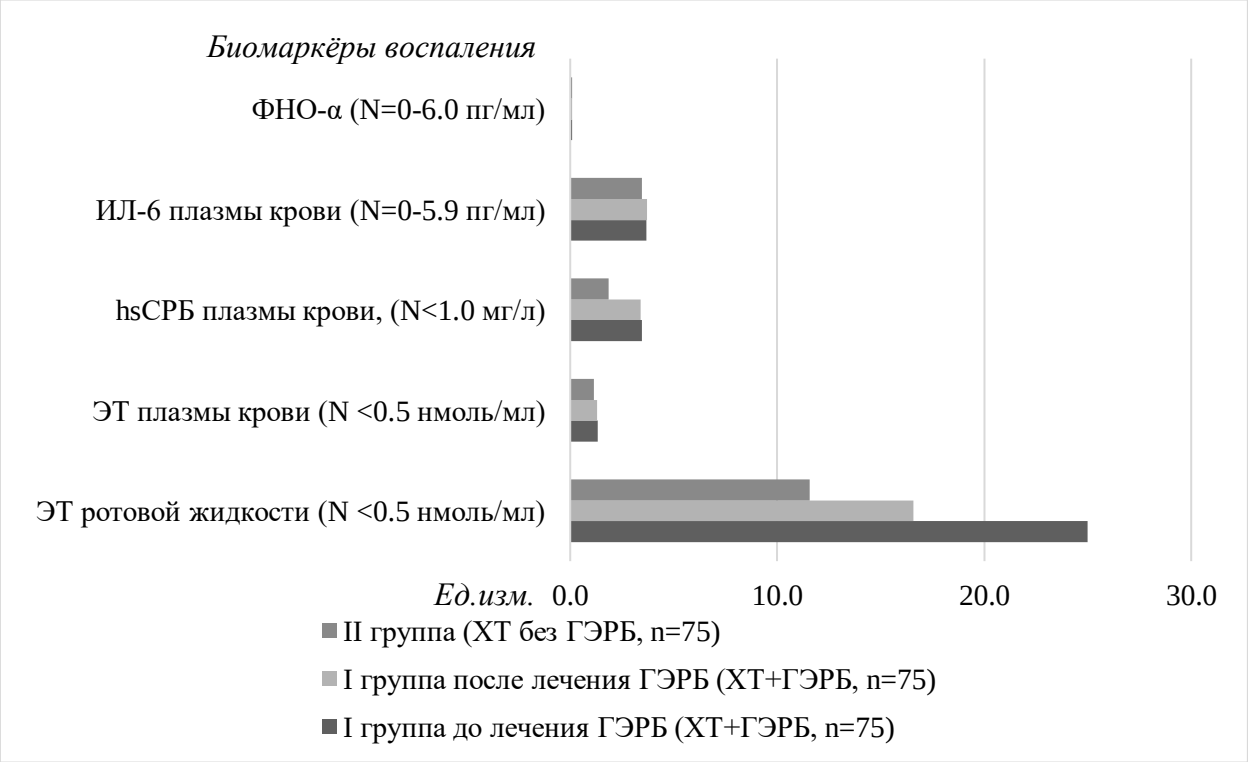


Рисунок 2. Сравнительная оценка показателей системного воспаления и уровня концентрации ЭТ ротовой жидкости у пациентов с ХТ обеих групп (n=150).

В результате лечения ГЭРБ пациенты с простой формой ХТ, отнесённые к подгруппе Ia, были переведены на дальнейшее амбулаторное диспансерное наблюдение оториноларингологом с проведением 1-2 курсов промывания НМ, как и пациенты IIa подгруппы. Дополнительно предусматривалось необходимость динамического наблюдения гастроэнтерологом для подгруппы Ia в течение последующих 12 месяцев.

Сравнительный анализ жалоб пациентов подгруппы Ia до и спустя год после лечения ГЭРБ продемонстрировал статистически достоверную положительную динамику клинических симптомов ХТ ($p<0,05$). Частота жалоб на боль в горле снизилась с 72 до 8%, а дискомфорт в области глотки — со 100 до 16%. Существенно уменьшилось также число пациентов, предъявлявших жалобы на неприятный запах изо рта (с 60 до 16%) и частое образование казеозных пробок (с 64 до 20%). У 8 пациентов было лишь по 1 эпизоду ангины за 12 месяцев наблюдения, а у остальных ангины отсутствовали. Это может свидетельствовать о снижении частоты обострений ХТ после успешной коррекции рефлюксной патологии. В обоих временных срезах отсутствовали данные о наличии сопряжённых с ХТ заболеваний и токсико-аллергических проявлений. После проведённого лечения зафиксировано статистически достоверное снижение ($p<0,05$) выраженности ключевых диагностических признаков ХТ у пациентов простой формы, включая признаки Гизе (с 3,5 до 3 баллов) и Зака (с 3,4 до 3,0 баллов), а также уменьшение патологического содержимого в лакунах НМ (с 2,3 до 0,5 баллов). Таким образом, результаты анализа указывают на существенное улучшение симптоматики ХТ после терапии ГЭРБ, что подтверждает патофизиологическую взаимосвязь между этими состояниями и подчеркивает необходимость комплексного подхода в лечении данной категории пациентов.

Патогистологическое исследование удаленных НМ у пациентов с токсико-аллергическими формами ХТ (n=100).

У лиц с сохраняющимися показаниями к оперативному вмешательству в подгруппах IIb, IIc и у пациентов на фоне ранее проведённой терапии по

поводу ГЭРБ (подгруппы Ib, Ic) было принято решение о необходимости выполнения двусторонней тонзиллэктомии. Сравнительный морфологический анализ тканей НМ, удалённых у пациентов с ХТ, выявил статистически значимые различия между клиническими подгруппами с сопутствующей ГЭРБ (Ib, Ic) и без неё (IIb, IIc), что представлено в таблице 2.

Таблица 2. Результаты степени выраженности патоморфологических признаков НМ токсико-аллергических форм ХТ по ВАШ (n=100).

Патоморфологический признак		Величина признака в баллах; клинические подгруппы		p
		Ib и Ic подгруппы (ХТ, ТАФ I и II+ГЭРБ, n=50)	IIb и IIc подгруппы (ХТ, ТАФ I и II без ГЭРБ, n=50)	
поверхностный эпителий	эрозии	0.56 ± 0.28	0.84 ± 0.20	p=0.677
	воспаление	4.12 ± 0.34	3.35 ± 0.29	**p=0.031**
эпителий крипт	эрозии	1.33 ± 0.31	1.28 ± 0.27	p=0.316
	воспаление	3.95 ± 0.21	3.0 ± 0.24	**p=0.047**
содержимое просвета крипт	воспаление	2.91 ± 0.31	1.73 ± 0.27	**p=0.026**
	нити фибрина	2.11 ± 0.28	2.5 ± 0.71	p=0.214
	актиномицеты	1.95 ± 0.11	1.8 ± 0.18	p=0.547
собственная пластинка	склероз	3.48 ± 0.16	2.19 ± 0.15	**p=0.016**
	васкуляризация и полнокровие сосудов	3.21 ± 0.22	1.83 ± 0.28	**p<0.001**
лимфоидная ткань	грануляция	4.01 ± 0.19	3.03 ± 0.18	**p=0.045**
	склероз	3.96 ± 0.13	2.24 ± 0.19	**p<0.001**
	васкуляризация и полнокровие сосудов	2.81 ± 0.28	1.5 ± 0.71	**p=0.021**

У пациентов с ХТ на фоне ГЭРБ наблюдалась более выраженная нейтрофильная инфильтрация поверхностного эпителия ($4{,}12 \pm 0{,}34$ против $3{,}35 \pm 0{,}29$ балла, $p = 0{,}031$), эпителия крипт ($3{,}95 \pm 0{,}21$ против $3{,}0 \pm 0{,}24$

балла, $p = 0,047$), а также в содержимом просвета крипт ($2,91 \pm 0,31$ против $1,73 \pm 0,27$ балла, $p = 0,026$). В лимфоидной ткани степень грануляции и склероза также были достоверно выше ($p = 0,045$ и $p < 0,001$, соответственно), что свидетельствует о большей активности воспалительного процесса и более выраженных поствоспалительных изменениях у пациентов I группы.

Особого внимания заслуживает выраженность склеротических изменений и сосудистых нарушений в структуре собственной пластинки. У пациентов с ГЭРБ зафиксированы более высокие значения склероза ($3,48 \pm 0,16$ против $2,19 \pm 0,15$ балла, $p = 0,016$), васкуляризации и полнокровия сосудов ($3,21 \pm 0,22$ против $1,83 \pm 0,28$ балла, $p < 0,001$). Эти данные позволяют предположить наличие более интенсивных трофических и микроциркуляторных нарушений при сочетании ХТ с рефлюксной патологией.

Таким образом, гистологическая картина НМ у пациентов с ХТ в сочетании с ГЭРБ характеризуется большей степенью выраженности признаков воспаления, поствоспалительных и сосудистых изменений, что может свидетельствовать о более тяжелом, персистирующем течении заболевания в данных подгруппах.

Послеоперационное обследование пациентов с токсико-аллергическими формами ХТ(n=100).

Через шесть месяцев после проведённого хирургического вмешательства по поводу ХТ было зафиксировано снижение концентраций ЭТ как в ротовой жидкости (в Ib и Ic подгруппах — $9,54 \pm 5,72$ нмоль/мл, во IIb и IIc — $5,99 \pm 3,25$ нмоль/мл), так и в сыворотке крови (соответственно, $0,62 \pm 0,41$ и $0,59 \pm 0,45$ нмоль/мл). Несмотря на положительную динамику, значения оставались выше физиологической нормы, что указывает на сохраняющееся нарушение микробиоценоза ротоглотки и, как следствие, продолжающееся поступление бактериального ЭТ в системный кровоток. Показатель hsCРБ через полгода после двусторонней тонзиллэктомии у пациентов первых подгрупп уменьшился и составил $1,51 \pm 1,62$ мг/л, что

свидетельствует об умеренном риске системного воспаления, так же как у лиц вторых подгрупп, у которых данный показатель составил 1,29 ± 0,78 мг/л. Это подтверждает наличие неблагоприятного влияния ГЭРБ и сохранение воспалительного фона у пациентов с сочетанной патологией. В то же время уровни провоспалительных цитокинов — ИЛ-6 и ФНО-α — как до, так и после оперативного лечения оставались в пределах референсных значений у всех участников исследования.

Таким образом, даже спустя полгода после хирургического лечения по поводу ХТ не у всех пациентов достигается полное восстановление микробного гомеостаза, особенно в случаях сочетания ХТ с ГЭРБ. Это подчёркивает необходимость дальнейшего наблюдения за состоянием здоровья у данных пациентов с разработкой комплексных послеоперационных реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление сбалансированности микробиоценоза ротоглотки и коррекцию хронического системного воспаления.

ВЫВОДЫ

1. Все формы хронического тонзиллита в ассоциации с ГЭРБ характеризуются более тяжёлым клиническим течением и местными проявлениями, чем хронический тонзиллит без этой патологии: достоверно более выраженные жалобы (95-100% против 72-75%), более частые обострения (91% против 60%), более выраженные признаки Гизе (3,5 ± 0,8 против 3,1 ± 0,6 баллов), В.Н. Зака (3,4 ± 0,8 против 2,9 ± 0,6 баллов), Б.С.Преображенского (3,3 ± 0,8 против 3,0 ± 0,6 баллов), наличие патологического содержимого в лакунах нёбных миндалин (2,3 ± 1,8 против 1,2 ± 1,4 баллов) ($p < 0,05$).

2. Изменения микробиологического содержимого лакун нёбных миндалин более выражено у пациентов с хроническим тонзиллитом на фоне ГЭРБ по сравнению с таковым при хроническом тонзиллите без ГЭРБ: более широкий спектр микроорганизмов (19 против 11 видов), включая представителей кишечной группы (Escherichia coli, Enterococcus cloacae и

Enterobacter spp.), обнаруженных исключительно у этих больных; более разнообразное количество полимикробных ассоциаций (17 против 7 вариантов) ($p < 0,05$).

3. Гистологическая структура нёбных миндалин при хроническом тонзиллите на фоне ГЭРБ характеризуется достоверно более выраженным воспалительным и склеротическим процессом, чем у пациентов с хроническим тонзиллитом без ГЭРБ: более выраженное воспаление в эпителии поверхностного слоя (4,12 ± 0,34 против 3,35 ± 0,29 баллов) и крипт миндалин (3,95 ± 0,21 против 3,0 ± 0,24 баллов), ткани межфолликулярных зон (4,01 ± 0,19 против 3,03 ± 0,18 баллов); более высокие показатели признаков склероза лимфоидной ткани (3,96 ± 0,13 против 2,24 ± 0,19 баллов) и собственной пластинки (3,48 ± 0,16 против 2,19 ± 0,15 баллов); васкуляризации и сосудистого полнокровия лимфоидной ткани (2,81 ± 0,28 против 1,5 ± 0,71 баллов) и собственной пластинки (3,21 ± 0,22 против 1,83 ± 0,28 баллов) ($p < 0,05$), что указывает на более тяжёлое течение хронического тонзиллита при наличии рефлюксной патологии.

4. Хронический тонзиллит, сопряжённый с ГЭРБ, ассоциируется с достоверно более высокими показателями концентрации эндотоксина ротовой жидкости и плазмы крови, а также высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению у пациентов с хроническим тонзиллитом без ГЭРБ как до (25,00 ± 9,64 против 11,56 ± 5,48 нмоль/мл и 3,45 ± 1,78 против 1,87 ± 1,34 мг/л, соответственно), так и после проведенного комплексного лечения - противорефлюксной терапии (16,57 ± 7,48 нмоль/мл и 3,39 ± 1,67 мг/л, соответственно) и двусторонней тонзиллэктомии (9,54 ± 5,72 против 5,99 ± 3,25 нмоль/мл и 1,51 ± 1,62 против 1,29 ± 0,78 мг/л, соответственно) ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях своевременного выявления проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с хроническим тонзиллитом, врачам-оториноларингологам рекомендуется, помимо стандартного клинико-

инструментального обследования ЛОР-органов, рутинно использовать валидированный опросник, известный как «Индекс симптомов рефлюкса». При наличии сомнительных либо положительных результатов анкетирования необходимо направлять пациента на консультацию к врачу-гастроэнтерологу для проведения углублённой диагностики.

2. В случае подтверждения диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пациентам данной категории рекомендуется проведение курса комплексной терапии под наблюдением врача-гастроэнтеролога, продолжительность которого определяется индивидуально в зависимости от тяжести заболевания, составляющего, как правило, от четырёх до восьми недель. По завершении этого лечебного этапа, не ранее чем через одну неделю, необходимо проведение повторной оценки состояния ЛОР-органов врачом-оториноларингологом для разработки дальнейшей тактики ведения пациента с хроническим тонзиллитом.

3. У пациентов с хроническим тонзиллитом токсико-аллергической формы I степени в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью целесообразно рассматривать преимущественно хирургическую тактику лечения.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Крюков А.И., Петухова Н.А., Товмасян А.С., Степанова М.М. Роль системного воспаления при хроническом тонзиллите// Материалы научной конференции. V Всероссийский конгресс Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России. 1-3 ноября 2023 г. – Санкт-Петербург: – с.70.

2. Затевалов А.М., Петухова Н.А., Степанова М.М. Исследование феномена хронического тонзиллита с позиций большей доказательности диагностических критериев. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024; 29 (1): 28-34. https://doi.org/10.51620/EIB-2024-29-1-28-34

3. Крюков А. И., Товмасян А. С., Головатюк А. А., Рычкова И. В., Рамазанов С. Р., Степанова М. М. Ультразвуковая картина небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. Российская оториноларингология. 2024; 23 (2): 38–43. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-2-38-43

4. Крюков А.И., Клименко А.А., Товмасян А.С., Рамазанов С.Р., Головатюк А.А., Степанова М.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения тонзиллит-ассоциированных артропатий: обзор литературы. Российский медицинский журнал. 2024; 30 (4): 408-416. https://doi.org/10.17816/medjrf629002

5. Крюков А.И., Петухова Н.А., Товмасян А.С., Степанова М.М. Исследование системного вялотекущего воспаления у пациентов с хроническим тонзиллитом в ассоциации с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи: Тезисы VIII Всероссийского форума оториноларингологов с международным участием (г. Москва, 10-11 октября 2024 г.). – М.: ФГБУ НМИЦО ФМБА России, 2024. – с.123.

6. Крюков А. И., Товмасян А.С., Головатюк А.А., Степанова М.М., Рамазанов С.Р. Предоперационная диагностика для оценки риска кровопотери во время тонзиллэктомии. Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи: Тезисы VIII Всероссийского форума оториноларингологов с международным участием (г. Москва, 10-11 октября 2024 г.). – М.: ФГБУ НМИЦО ФМБА России, 2024. – с.125.

7. Петухова Н.А., Товмасян А.С., Степанова М.М., Затевалов А.М. Хронический тонзиллит и эпителиально–эндотелиальный дистресс-синдром: клинические и этиопатогенетические параллели. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025; 30 (2): 107–114. https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-2-107-114. EDN: FOVAXF

8. Петухова Н.А., Товмасян А.С., Степанова М.М., Головатюк А.А., Рамазанов С.Р. Клиническая характеристика хронического тонзиллита в

сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью// Материалы научной конференции «Современные достижения в лечении заболеваний верхних дыхательных путей и уха». К 95-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. XIVфорум оториноларингологов России. 22-24 апреля 2025 г. – Санкт-Петербург: Полифорум Групп, 2025. – с.141.

9. Петухова Н.А., Товмасян А.С., Степанова М.М. Особенности течения хронического тонзиллита в ассоциации с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Российская оториноларингология. 2025; 24 (4): 69-74. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-3-69-74. EDN: SGXJUS.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХТ – Хронический тонзиллит

ТАФ – Токсико-аллергическая форма

НМ – Нёбные миндалины

ЭТ – Эндотоксин

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ГЭРБ – Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

ИСР – Индекс симптомов рефлюкса

ВАШ – Визуально-аналоговая шкала

hsСРБ – Высокочувствительный С-реактивный белок

ИЛ-6 – Интерлейкин-6

ФНО-а – Фактор некроза опухоли альфа