**Господарь Мария Андреевна. Токсико-аллергические проявления при хроническом тонзиллите и паратонзиллите (клинико-иммунологические и морфологические исследования) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.04 / Господарь Мария Андреевна; [Место защиты: ГОУВПО "Российский государственный медицинский университет"].- Москва, 2006.- 208 с.: ил.**

**ГОУ ВПО РГМУ Росздрава**

*на правах рукописи*

**\*04** **20** **0** 6 09491 " уДк 616.322-002-031.64-089.168.2

**ГОСПОДАРЬ МАРИЯ АНДРЕЕВНА**

**ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ И ПАРАТОНЗИЛЛИТЕ (КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ**

**ИССЛЕДОВАНИЯ)**

14.00.04 - болезни уха, горла и носа 03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Зав. кафедрой ЛОР-болезней л/ф РГМУ член-корр. РАМН, засл. деят. науки РФ профессор, д.м.н. Пальчун В.Т.

Ведущий научный сотрудник отдела патоморфологии НИИ хирургии им. А.В. Вишневского д.б.н. Колокольчикова Е.Г.

Москва 2006

**Оглавление** СТР.

Условные обозначения 4

Введение 5-І 1

Глава I. Обзор литературы 12-49

Глава И. Материалы и методы исследования 50-56

1. [Микробиологические методы исследования 51-52](#bookmark3)
2. Морфологические радиоавтографические методы исследования 53-54
3. Иммунологические методы исследования 55-56

Глава III. Результаты собственных исследований 57-86

* 1. Клииическая характеристика больных с пациентов с хроническим тонзиллитом ТАФ 1 57
	2. Клиническая характеристика больных с хроническим тонзиллитом ТАФ II, осложненной паратонзиллитом 57-61
	3. Микробиологическая характеристика больных пунктатов гноя пациентов с паратонзиллярным абсцессом 61-62
	4. [Морфологическая и радиоавтографическая характеристика миндалин человека в зависимости от характера патологического процесса 63-72](#bookmark7)
1. Состояние иммунного статуса у больных с токсико-аллергической формой I хронического тонзиллита 72-74
2. Состояние иммунного статуса у больных с инфильтративной формой паратонзиллита 74-77
3. Анализ состояния иммунного статуса у больных с абсцедирующей формой паратонзиллита по сравнению с условной нормой 77-78
4. Сравнительная оценка иммунного статуса больных хроническим тонзиллитом, токсико-аллергической формой I и токсико-аллергической . формой II, осложненной паратонзиллитом 78-80
5. [Корреляция изменений иммунного статуса с клиническими проявлениями паратонзиллита 80-82](#bookmark10)
6. Динамика клинических и иммунологических показателей у больных паратонзиллитом после лечения 82-86

Заключение 87-102

Выводы 103-104

Практические рекомендации 104

Список литературы 105-132

Приложение 133-140

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ИДС - иммунодефицитное состояние НМ - небные миндалины ПТ - паратонзиллит ПТ А - паратонзиллярный абсцесс ТАФ I - токсико-аллергическая форма I ТАФ II - токсико-аллергическая форма II ТЭ тонзиллэктомия XT - хронический тонзиллит

**ВВЕДЕНИЕ Актуальность темы**

Развитие хронического тонзиллита (XT) и его осложнений является слож­ным патологическим процессом, развивающимся в результате взаимодействия инфекционного агента и макроорганизма на фоне его измененной реактивности, при этом иммуннокомпетентная ткань небных миндалин становится хрониче­ским очагом инфекции. Заболеваемость хроническим тонзиллитом колеблется по оценкам разных авторов от 22,1 до 40,1% в популяции [66,132,137,182,184].

Небные миндалины лимфоаденоидного кольца составляют основу лимфо­идной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), и считаются вторичными органами иммуногенеза с уникальной структурной организацией, позволяющей им участвовать в лимфопоэзе и одновременно выполнять роль иммунного барьера слизистых оболочек [30].

С точки зрения Черныш А.В, Гофмана В.Т. (1998) первичным звеном в патогенезе XT является иммунодефицитное состояние, то есть XT в этом слу­чае является вторичным и рассматривается как признак иммунодефицита.

По данным ВОЗ (2002), более 100 соматических заболеваний патогенети­чески связаны с ангинами и хроническим тонзиллитом, т.е. могут рассматри­ваться как сопряженные. Одним из них является паратонзиллит. По данным ли­тературы [19,54,149], у 80 - 89% больных XT отмечаются паратонзиллиты, что позволяет считать его одним из самых распространенных острых ургентных воспалительных заболеваний глотки, имеющих тенденцию к росту.

По данным нашей JIOP-клиники РГМУ, за последние 5 лет отмечается еже­годное увеличение количества больных паратонзиллитом на 9% [86,131]. Анало­гичные данные приводят и другие авторы из различных регионов России [19,178].

Частота заболеваемости ПТ в США составляет 30 на 100 000 человек в год, что ежегодно составляет 45 000 случаев [224], а в Англии — 13 на 100 000

взрослого населения [257], что делает ПТ одним из наиболее распространенных гнойно-воспалительных заболеваний-[254,265].- -- -

Рост заболеваемости ПТ обусловлен общим снижением реактивности ор­ганизма вследствие многих факторов, в частности, нерациональным применени­ем антибиотиков, ухудшением экологической обстановки и соответственным снижением резистентности к инфекциям [3,8,57,128,149].

Считаем необходимым акцентировать внимание и на таком аспекте как неоправданно широкое применение консервативных методик в лечении хрониче­ского тонзиллита и снижение количества тонзилэктомий при токсико- аллергических формах заболевания. Это приводит к увеличению группы паци­ентов, страдающих очаговой инфекцией - хроническим тонзиллитом, а значит, увеличению (группы) риска развития ПТ. По данным нашей клиники и данных других авторов, соотношение количества тонзиллэктомий при хроническом тон­зиллите к таковым по поводу хронического тонзиллита, осложненного паратон­зиллитом, изменилось с 2:1 в 80-х годах 20 века, до 1,5:1 в настоящий период [130,134,157].

При этом следует отметить, что ПТ, как сопряженное с хроническим тон­зиллитом заболевание, нередко приводит к таким опасным для жизни осложне­ниям как парафарингит, парафарингеальный абсцесс, флегмона шеи, медиасте- нит, тонзиллогенный сепсис [63,64,117,120,125,131,139,150,163,190,205,214, 229,240]. Это еще более, на наш взгляд, подчеркивает актуальность изучения проблемы ПТ, его лечения и профилактики, имеет большую социальную значи­мость, т.к. заболевание наиболее часто встречается у лиц в возрасте 17-35 лет, то есть перспективного трудоспособного возраста [59,78,86,178,265].

Возникновение, клиническую картину, течение и исход ПТ обуславливают следующие факторы: течение XT и морфологические изменения в небных мин­далинах на фоне хронического воспалительного процесса в них, вследствие ко­торого развивается токсико-аллергическое состояние организма, изменяющее иммунобиологическое состояние пациента и его реактивность, свойства возбу­дителя и анатомо-физиологическими особенностями миндалин и глотки. Поэто­му изучение морфологической картины воспалительных изменений различных клеточных элементов небных-миндалин и их-функциональной-активности, пока­зателей иммунологической реактивности, а также микробиологических аспектов возникновения гнойно-воспалительных осложнений хронического тонзиллита, участие в инфекционных процессах условно-патогенной микрофлоры является определяющим в научном обосновании механизмов возникновения и динамики течения различных осложнений хронической очаговой инфекции небных минда­лин. Раскрытие патофизиологических механизмов формирования ПТ на фоне па­*/*

томорфологических изменений небных миндалин и иммунологических сдвигов в организме, возникающих вследствие XT, имеет решающее значение для совер­шенствования диагностики, лечения, профилактики возникновения и рецидиви- рования не только ПТ, по и других сопряженных заболеваний. Кроме того, это позволит прогнозировать течение XT, а значит, своевременно вносить коррек­тивы в лечебную тактику данных пациентов.

В связи с вышеизложенным, нами была поставлена Цель: на основании собственных клинико-иммунологических и морфологических радиоавтографи- ческих исследований, а также данных литературы, выявить новые факторы пато­генеза паратонзиллита и оптимизировать лечебно-профилактическую тактику данного заболевания.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Оідзеделить новые существенные особенности клинического течения токсико-аллергической формы II хронического тонзиллита, осложненной пара­тонзиллитом с позиций общесоматического осмотра и анамнеза.
2. Исследовать микробный пейзаж при паратонзиллярном абсцессе.
3. С помощью морфологического радиоавтографического исследования провести структурно-функциональный анализ клеточных элементов небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита и здоровых НМ.
4. Исследовать и сопоставить изменения иммунного статуса у больных XT ТАФ I и ТАФ II, осложненной паратонзиллитом.
5. Изучить состояние и динамику изменений иммунного статуса у боль­ных паратонзиллитом на фоне комплексного лечения с применением иммуно­модулятора - Иммуномакса.

Для решения поставленных задач нами проведен многофакторный анализ результатов- обследования и лечения больных паратонзиллитом и хроническим тонзиллитом, проходивших стационарное лечение в клинике ЛОР-болезней ГОУ. ВПО РГМУ Росздрава на базе 1 ГКБ им. Н.И.Пирогова (директор клиники, член-корр; РАМН, проф., д.м.н., засл.деят.науки РФ Пальчун В.Т.) в период с ок- тября‘2001 года по май 2005 года. Под наблюдением находилось 155 пациентов. С диагнозом хронический^ тонзиллит, ТАФ I - 30 пациентов; паратонзиллит 125. Из обследованных 125 больных паратонзиллитом в возрасте от 15 до 83 лет мужчин было 65чел. (52%), женщин - 60 чел.(48%). Из обследованных 30 боль­ных хроническим тонзиллитом мужчины составляли 10чел.(33%), женщины, - 20чел.(66%), в возрасте от 15 до 42 лет. .. . ■.

Проведен анализ результатов ? морфологического радиоавтографического ис­следования 26 небных миндалин? (выполнен в г отделе патоморфологит НИИ' хи­рургии РАМН им. Вишневского А.В.): 2 НМ< здорового добровольца в возрасте 18 лет и НМ от 12 пациентов: 6 детей в возрасте от 3 до 13 лет с диагнозом ги­пертрофия и хронический тонзиллит, ТАФ I, полученная после тонзиллотомии, и 6 взрослых - в возрасте от 17 до 48 лет с диагнозом хронический\* тонзиллит, ТАФ II, паратонзиллярный абсцесс после тонзиллэктомии:

Научная новизна:

Впервые выполнены? комплексные исследования и проведен анализ обще­клинических, клинико-иммунологических и морфо-функциональных изменений небных миндалин при очаговой инфекции в зависимости от формы хронического тонзиллита. G помощью проведенного впервые морфологического радиоавто­графического исследования; небных миндалин человека получены бесспорные доказательства^ активной\* микробной инвазии при XT. Впервые проведенное изу­чение и сравнение функциональной активности различных клеточных элементов миндалин при различных вариантах их патологии и у здорового человека выяви-

ло зависимость в развитии компенсаторно-приспособительных процессов от ха­рактера патологического процесса в небных миндалинах; Исследование иммун­ного статуса позволило показать нарастание иммунопатологического состояния организма в зависимости от формы XT. Так, характерная для ТАФ I XT картина непродуктивной хронической бактериальной инфекции в стадии начавшейся де­компенсации фагоцитарного звена сменяется активной продуктивной фазой бактериальной инфекции с системной реакцией организма на воспаление выяв­ленной нами при ТАФ II XT, осложненной паратонзиллитом.

Практическая значимость работы основывается на новом понимании за­кономерностей развития хронического воспаления в небных миндалинах. Впер­вые показано, что в норме отсутствуют воспалительные изменения паренхимы миндалин, а воспалительные изменения миндалин на фоне гиперпластических процессов при их гипертрофии не позволяют нам считать гипертрофию небных миндалин безусловной нормой. Наличие морфологического доказательства ак­тивного очага инфекции в небных миндалинах при токсико-аллергических фор­мах хронического тонзиллита и отсутствие, на сегодняшний день, консерватив­ных методов элиминации живых микробов, расположенных глубоко в паренхи­ме, подтверждают необходимость тонзилэктомии при данных нозологических формах.

Изменения системного иммунитета и морфофункциональная картина при ТАФ II XT, осложненной паратонзиллитом, позволили нам обосновать необхо­димость проведения хирургической санации очага инфекции (тонзиллэктомии) с одновременной иммунокоррегирующей терапией. В качестве иммуномодулято­ра, действующего на фагоцитарное и клеточное звено иммунитета, нами реко­мендуется в практику препарат ИММУНОМАКС.

Внедрение результатов в практику:

Результаты работы внедрены в клиническую практику JIOP-отделений 1 ГКБ им. Пирогова Н.И. и ГКБ им. С.П.Боткина г. Москвы. Основные положения и выводы диссертационной работы включены в программу обучения студентов,

интернов, ординаторов; и врачей ФУВ на кафедре оториноларингологии лечеб­ного факультета РГМУ. '

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Паратонзиллит является проявлением токсико-аллергической формы II хронического тонзиллита. .
2. Функционально активные микробные колонии, инвазирующие сосуди­стую стенку и «замурованные» в коллагеновых волокнах, провоцируют развитие воспалительных изменений-тканей-небных миндалин с активацией лимфоидной ткани. При этом для ТАФ I XT характерно системное действие на иммунную систему, которое проявляется картиной непродуктивной бактериальной инфек­ции с декомпенсацией фагоцитарного звена иммунитета. ,
3. Дальнейшее развитие очага хронической инфекции в НМ при ТАФ II XT, осложненной ПТА, характеризуется умеренной функциональной активно­стью лимфоидной ткани с превалированием процессов распада и атрофии в тка­нях миндалин, а реакция иммунной системы выражается в системной воспали­тельной реакции организма на активный очаг инфекции в небных миндалинах.
4. Токсико-аллергические формы хронического тонзиллита должны под­вергаться. обязательной хирургической санации очага инфекции с периопераци- онным применением иммуномодулирующей терапии для коррекции иммуноде- фицитного **СОСТОЯНИЯ;**

**Апробация:**

Основные положения диссертации и полученные результаты доложены и обсуждены на совместной научно-практической конференции кафедры отори­ноларингологии лечебного факультета РГМУ, научно-исследовательской лабо­ратории «Патологии ЛОР-органов», факультета повышения квалификации ка­федры JIOP-болезней лечебного факультета РГМУ, отделений болезней уха, гор­ла и носа 1 ГКБ им. Н.И.Пирогова г. Москвы в 2005г., Российских научно­практических конференциях оториноларингологов 2004, 2005 гг.

**Публикации:**

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ.

**Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (включающих обзор литературы, материалы и методы иссле­дования, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практи­ческих рекомендаций, указателя литературы. Библиография включает 275 ис­точников, в том числе 192 работ отечественных и 83 зарубежных авторов. Дис­сертация иллюстрирована 39 таблицами, 91 рисунком.

**Обзор литературы**

~ • Согласно определению Б.С.Преображенского (1970), паратонзиллит - это заболевание, характеризующееся воспалением в паратонзиллярной клетчатке и окружающих ее тканей при наличии общих патологических изменений в орга­низме в целом.

Страдание это известно человечеству с древнейших времен. В трудах Гип­пократа (У-1У век до н.э.), Авиценны, Цельса (I век) и других величайших вра­чевателей неоднократно описывается клиника заболевания и даются рекомен­дации по лечению. ■

Имеются различные варианты классификации ПТ.

Б.С.Преображенским (1954г.) выделялись отечная, инфильтративная и абсцедирующая формы ПТ, при этом каждая из этих форм может существовать самостоятельно, а иногда является лишь стадией процесса. Возможность перехо­да была показана в экспериментах на собаках Г.Ф.Назаровой (1964г.).

Богатский Е.Ф. в 1957г выделял в развитии ПТ три стадии:

1. Экссудативно-инфильтративную;
2. Стадию абсцесса;
3. Стадию обратного развития или выздоровления.

Такая классификация, по мнению автора, отражает патологоанатомиче­ские изменения в околоминдаликовой клетчатке.

Однако, следует отметить, что стадия обратного развития наступает не все­гда, и процесс может принимать подострое, рецидивирующее или хроническое течение с формированием так называемого «холодного абсцесса».

Это учтено в классификации В.Д.Драгомирецкого (1966г.), который обна­ружил, что в 97,1% случаев отмечается типичный острый ПТ, в 1,5% - развитие заболевания происходит медленно, в течение 2-3 недель, длительное время вы­деляется гной, отмечаются признаки интоксикации, и процесс в околоминдали­ковой клетчатке принимает подострое течение. Автор обозначал это как подост- рый ПТ. В 1,2% случаев абсцесс развивается повторно, и в течение 2-Зх месяцев процесс повторяется неоднократно. Такая форма обозначена как часторецидиви-

рующая. В 0,2% случаев, по данным автора, процесс принимает хронический ха­рактер. - - \_ \_ . . .

М.А.Беляева (1948г.) предложила выделять после экссудативно- инфильтративной и абсцедирующей фаз фазу грозных осложнений. Осложнения при ПТ наступают не у всех больных, так, по данным В.М. Боброва (1999г.), па­рафарингит развился у 3;6% больных с ПТ. А такие сопряженные с XT заболе­вания как ревматизм, гломерулонефрит и др. (согласно классификации Б.С.Преображенского и В.Т.Пальчуна) могут наступить вне зависимости разви­тия и фазы ПТ [128].

**выводы**

1. Среди обследованных нами 125 больных паратонзиллитом во всех 100% слу­чаев диагностирован хронический тонзиллит.
2. По нашим данным, для здоровых НМ характерны: низкая белково­синтетическая активность эпителиальной и соединительной ткани, отсутст­вие функциональной активности лимфоидной ткани, ограниченное рубцева­ние без альтеративных изменений, сохранная тканевая цитоархитектоника.
3. Характерной особенностью ткани небных миндалин при их гипертрофии была выраженная пролиферативная и умеренно выраженная белково-синтетическая активность клеток всех трех типов составляющих их тканей: лимфоидной, со­единительной и эпителиальной без нарушения цитоархитектоники миндалин.
4. Для токсико-аллергической формы I хронического тонзиллита характерной была выявленная нами картина очаговой инфекции, выражающаяся в микроб­ной инвазии сосудистой стенки с проникновением живых, размножающихся бактерий в просвет сосудов. Прогрессирующая воспалительная альтерация па­ренхимы миндалин стимулировала функциональную (белково-синтетическую) активность клеток лимфоидной ткани, преимущественно плазмоцитов.
5. Иммунодефицитное состояние у больных XT ТАФ I характеризовалось не­достаточностью противоинфекционной защиты (нейтрофильного и Т- клеточных звеньев), возникающей в ответ на хроническую бактериальную очаговую инфекцию НМ.
6. В большинстве случаев в гнойном содержимом ПТА имелась смешанная ин­фекция с преобладанием аэробно - анаэробных ассоциаций над анаэробными ассоциациями у пациентов с ПТА - 24 пациента (58,5%) против 10 (24,3 %).
7. XT ТАФ II, осложненный паратонзиллярным абсцессом, по нашим данным, характеризовалась выраженными деструктивными изменениями всей парен­химы НМ: резким уменьшением числа лимфоидных клеток с фокусами нек­роза и апоптоза, прогрессивным развитием соединительной ткани, атрофией эпителия, наличием тканевого и микробного детрита, образующегося в про­цессе распада клеток. Отмечена активация (синтез РНК) сохранившихся иммунокомпетентных клеток: - лимфоцитов, плазмоцитов, гистиоцитов.
8. ИДС у больных с ТАФ II XT, осложненной ПТ, характеризовалось разверну­той картиной активной бактериальной инфекции в продуктивной фазе с сис­темной реакцией организма на воспаление.
9. Применение иммуномодулятора Иммуномакса у больных с ПТ, возникшем на фоне XT ТАФ II, способствует ликвидации исходного иммунодефицитного состояния.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенты детского возраста с гипертрофией НМ должны находиться на диспансерном наблюдении у JIOP-врача и педиатра с проведением курсов консервативной терапии (общеукрепляющей, детоксикационной и витами­нотерапии) в сочетании с промыванием НМ раствовами антисептиков и воздействием на регионарные лимфоузлы.
2. Больные XT ТАФ I и ТАФ II должны быть ориентированы на ТЭ как един­ственный метод лечения, элиминирующий очаг инфекции в НМ.
3. Больным с ТАФ П XT, осложненной ПТ, при поступлении должна быть про­изведена двухсторонняя тонзилэктомия с обязательным применением имму­номодулирующей терапией, в частности препарата ИММУНОМАКСа.
4. В случае же если больному в остром периоде паратонзиллита контрлате­ральная миндалина не была удалена, необходимо твердо ориентировать пациента на тонзиллэктомию в ближайшее время при активной консерва­тивной подготовке.
5. Не зависимо от метода хирургического лечения, пациенты с ТАФ П XT, ос­ложненной ПТ, должны получать иммуномодулирующую терапию. В качестве иммуномодулятора мы рекомендуем применять ИММУНОМАКС, так как он воздействует на фагоцитарное и Т-клеточное звено иммунитета.
6. Раннее хирургическое лечение больных XT ТАФ I - ТЭ является профи­лактикой развития сопряженных заболеваний, в том числе ПТ.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверин А.А. Суточная экскреция 17-оксикетостероидоа и содержание калия и натрия в плазме крови и моче у больных хроническим декомпен- сированным тонзиллитом, осложненным паратонзиллитами. //Журнал ушных, носовых и горловых бней.- 1977.-ЖЗ.- с.22-26.
2. Агроник Е.А, Фишман Г.А. Инфекция миндалин при первичных и ре­цидивирующих ангинах./ЛГезисы докладов VII сеъезда оториноларинго­логов СССР.-Тбилиси.- 1975.С.48.
3. Азнабаева Л.Ф.Иммунный статус человека и его изменение при пара­тонзиллите.// Дис... .к.м.н.-У фа.-1996.С.
4. И.М.Анапич И.М. Неотложная помощь при лечении больных пара- тонзиллярными абсцессами по материалам ЛОРклиники за 10 лет. В кн.: Совместное заседание Пленума Правления Всесоюного научного меди­цинского общества оториноларингологов и Научного Совета по оторино­ларингологии при Президиуме АМН СССР.-М.- 1978.-е. 169.
5. Антониев ВФ., Перекрест А.И., Короткова Т. В. Некоторые аспекты тонзиллярной проблемы в настоящее время. //Вестник оториноларинго­логии. —1995. - 6. с.43-45.
6. Антохий П.Н., Гусева Е.В., Евдокимов В.В. Состояние иммунитета у больных паратонзиллитом. //Вестник оториноларингологии.- 1978.- № 6. - с.78.
7. Антохий А.Е., Гусева Е.В., Динамика некоторых показателей состоя­ния местного иммунитета у больных паратонзиллитом при различных ме­тодах лечения. //Журнал ушных, носовых и горловых бней.- 1980.-№3.- с.11-16.
8. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф. А. Иммуннокорректоры в комплексном лечении паратонзиллита. //Вестник оториноларинголо­гии,-1999.-№ 2. с.42-45.
9. Арефьева Н.А.,Медведев Ю.А.Иммунологические аспекты оторино­ларингологии.// Новости оториноларингологии и логопатологии. - 1997.- №4(12).- с.3-10
10. Артемьев М.Е. Антибиотикотерапия при острой гнойной патоло­

гии JIOP-органов.// Дис....к.м.н.-М.-2003. с.