

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ
ІМ. ПРОФ. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АНДРЕЄВ ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616.325-007.61-085.83

ДИСЕРТАЦІЯ

**ГІПЕРТРОФІЯ ЯЗИКОВОГО МИГДАЛИКА І МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ
КОРЕКЦІЇ ФІЗИЧНИМ ЧИННИКОМ**

14.01.19 - оториноларингологія

22. Охорона здоров'я – 222. Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ О.В. Андрєєв

Науковий керівник: Пухлік Сергій Михайлович, доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри оториноларингології ОНМедУ, спеціальність
14.01.19.

м. Одеса - 2021

АНОТАЦІЯ

Андреев О.В. Гіпертрофія язикового мигдалика і можливість її корекції фізичним чинником. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 «Оториноларингологія» (222 – Медицина). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021. – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, 2021.

Актуальність дослідження. Язиковий мигдалик (ЯМ) є частиною лимфатичного кільця Пирогова-Вальдейера, якій розташовується в зоні найбільшого фізичного, термічного впливу. При патологічних навантаженнях, що перевищують адаптаційні можливості, виникає гіпертрофія язикового мигдалика (ГЯМ) з комплексом патологічної імпульсації з області кореня язика. Ці прояви частіше пов'язують з розладами моторики, неврологічними порушеннями, а об'єктивна причина діагностується рідко.

Це пов'язано з труднощами огляду у відносно важко доступній зоні, відсутністю алгоритмів діагностики хворих з подібними скаргами. Хірургічні втручання в цій зоні вважаються небажаними через небезпеку кровотеч. Втручання, в основі яких використовуються енергія випромінювання, мають не тільки позитивні якості, але і серйозні недоліки. Методом вибору в високочутливій зоні кореня язика став кріохірургічний малоінвазивний метод, який має анестезуючий ефект, здатність до термічної абляції судин, загоєння з органотиповим відновленням тканин.

Мета дослідження: поліпшити якість життя пацієнтів з ГЯМ, шляхом розробки ефективних методів діагностики і лікування. Оцінити роль імунорегуляторних змін у патогенезі ГЯМ і обґрунтувати можливість корекції локальних змін дією фізичного чинника (кріодеструкція).

Наукова новизна:

Вперше дана клініко-епідемічна характеристика розповсюдженості гіпертрофії язикового мигдалика у хворих з ЛОР- патологією в Одесі і Одеській області.

Вперше на підставі комплексних клініко-лабораторних досліджень вивчено частоту і характер супутньої соматичної патології у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.

Вивчено частоту виявлення інфекції герпес вірусної етіології у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.

На підставі збору анамнестичних даних, лабораторних досліджень, вивчена частота виявлення гіпертрофії язикового мигдалика у пацієнтів з гіпертрофією лимфоглоткового кільця, станом після тонзилектомії.

Проведено паралель між клінічним перебігом ГЯМ, віковими особливостями гормональних, імунорегуляторних процесів, що дозволяє поліпшити розуміння природи цього стану.

Удосконалено методику кріодеструкції гіпертрофії язикового мигдалика. Методика впроваджена в практичну медицину.

Для полегшення роботи практикуючого лікаря, розроблений алгоритм діагностики і лікування гіпертрофії язикового мигдалика. Дисертація базується на аналізі комплексного клініко-інструментального дослідження 119 пацієнтів з ГЯМ, яка виявилася при огляді 850 осіб з патологією ЛОР-органів, подібними скаргами на утруднене ковтання, відчуття стороннього тіла в горлі, першіння, хропіння. Відзначено, що найбільш поширеним фоновим оториноларингологічним захворюванням при гіпертрофії ЯМ є патологія лимфоглоткового кільця: хронічний тонзиліт - 35,3%, хронічний фарингіт - 22,7%, стан після тонзилектомії - 37,8%. Часто виявлялася супутня патологія щитовидної залози, зміни в ендокринно-статевій сфері, персистенція вірусів, патологія шлунково-кишкового тракту.

Було визначено, що макроскопічні зміни язикового мигдалика і, пов'язані з цим, клінічні прояви, зумовлені збільшенням об'єму і маси тканин, які беруть участь у структурі язикового мигдалика за рахунок різкого збільшення числа і розмірів прошарків грубих фіброзних волокон основної речовини; формування великих ділянок жирових клітин; деформації і розгалуження протоків слизових залоз, судинної мережі; виснаження власне слизової оболонки, лімфоїдної тканини.

Темпи проліферації корелюють з вираженістю запалення. Причини виникнення ГЯМ являють собою складний патогенетичний процес. Механізм цих змін пов'язаний з дією патогенів, комплексу антиген-антитіло, які викликають виснажливу активацію і пряму деструктивну дію на тканинні елементи ЯМ, при цьому вираженість місцевих імунних порушень більше, ніж системних.

Проведення консервативного лікування 119 осіб, покращувало стан хворих та клініко лабораторні показники, але через місяць ці показники повертались до первинних значень. Не змінювався і об'єм мигдалика, число скарг було незмінним. Для усунення локальних змін тканини мигдалика, у 76 осіб застосували кріохірургічний метод з використанням аплікатора з прокладкою з теплоізоляційного матеріала на тильній поверхні, та індивідуального поліетиленового ковпачка. Ця конструкція спрощувала процес відтаювання, зменшувала механічне травмування тканин глотки, що скорочувало відновний післяопераційний період. Іншим хворим продовжили проведення консервативного лікування з урахуванням етіології захворювання.

Через місяць після кріохірургічного лікування порівняння клініко-лабораторних результатів в групі з кріохірургічним і консервативним лікуванням, показало значне і стійке поліпшення суб'єктивного оцінювання хворими свого стану: в 3-4 рази скорочення числа скарг на симптоми основного комплексу (відчуття чужорідного тіла в глотці від 91,6% до 9,2%,

«порожнього ковтка» від 32,8% до 9,2%, утруднення дихання, хрипіння від 41,2% до 10,5%, відзначалося зниження симптомів загального характеру.

Язиковий мигдалик значно зменшився в розмірах у 58 хворих (76%) визнали цей результат позитивним. У решти пацієнтів -18 осіб (24%), величина мигдалика змінилася на 1/3. Спостерігалось зниження рівня антитіл у сироватці крові до тканини язикового мигдалика від $26,6 \pm 0,8$ до $11,1 \pm 1,9$; рівень ЦК, мг/мл від $182,9 \pm 12,2$ до $149,0 \pm 11,0$; ASLO від $262,3 \pm 25,2$ до $170,7 \pm 1,2$.

Досвід застосування наднизьких температур, висока чутливість зміненої сполучної тканини та епітелію до кріовпливу, з подальшим заміщенням цих тканин на функціонально повноцінні, обумовлює часткове відновлення нормальної структури язикового мигдалика, зменшення умов для поглиблення патологічних процесів в організмі. Однак, в силу локальності коригуючого впливу, загальносистемних умов для повного відновлення регуляції імунних процесів не створюється. Виходячи з цього, найбільш результативними способами лікування даної патології повинні бути ті, які включають методи локальної дії на змінені тканини, та методи, що впливають на стан регуляторних процесів в організмі, зменшують запалення, утворення комплексу антиген-антитіло в тканинах, а отже і вираженість процесу проліферації.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Проведені дослідження відображають особливості перебігу гіпертрофії язикового мигдалика у груп пацієнтів з ЛОР захворюваннями, що дозволить лікарям поліпшити діагностику цієї патології. При огляді пацієнтів необхідно дотримуватися певного алгоритму, що включає в себе дослідження гортаноглотки з використанням ендоскопічної техніки.
2. Розширено та поглиблено уявлення про патогенез гіпертрофії язикового мигдалика і ролі імунорегуляторних зрушень, що відбуваються в організмі. При збільшенні язикового мигдалика у пацієнтів підліткового віку, слід делікатно ставитися до лімфоїдної тканини мигдалика і розглядати процес

що відбувається, як компенсаторно-приспосувальний в цілому організмі, у відповідь на неспроможність лімфоїдної тканини на тлі тимчасових дисгормональних станів. Лікувально-відновні заходи спрямувати на посилення здатності організму до адаптації.

При обстеженні хворих старшої вікової групи, слід посилити діагностичну настороженість для виключення новоутворень, кислотозалежних захворювань, виявлення причин імунорегуляторних зрушень, що призводять до збільшення тканини язикового мигдалика.

3. Удосконалено методику холодової деструкції гіпертрофії язикового мигдалика та визначено особливості застосування, прогнозування подальшої тактики та об'єму оперативного втручання залежно від ступеня гіпертрофії язикового мигдалика, особливостей будови тканини.

4. Оцінені результати лікування хворих холодовою деструкцією гіпертрофованої тканини язикового мигдалика у віддаленому періоді, що підтвердило редукцію клінічних симптомів і поліпшення лабораторних показників, дозволило обґрунтувати планування індивідуального лікування пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика. Для спрощення впровадження результатів роботи у практичну медицину, розроблено діагностичні та лікувально-профілактичні алгоритми.

Ключові слова: гіпертрофія язикового мигдалика, кріохірургія, вірус Епштейн-Барра-інфекція, антитіла, дисфагія.

SUMMARY

Andreev A.V. Lingual tonsil hypertrophy and possibility of its correction by physical factor. - Qualifying scientific paper as a manuscript. Dissertation for obtaining scientific degree of a Candidate of Medical Sciences, by speciality - 14.01.19 - otorhinolaryngology (222 - Medicine), Odessa National Medical University, Odessa, 2021. – State institution “O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, 2021.

Relevance of research. The lingual tonsil (LT) is a part of the lymphatic pharyngeal ring of Pirogov-Waldeyer, which is located in the area of greatest physical, thermal impact. At the pathological loadings exceeding adaptive possibilities there is a hypertrophy of the lingual tonsils (LTH) with a complex of pathological impulses from area of a root of tongue. These manifestations are more often associated with motility disorders, neurological disorders, but the objective cause is rarely diagnosed.

This is due to the difficulties of examination in a relatively inaccessible area, the lack of algorithms for diagnosing patients with similar complaints. Surgery in this area is considered undesirable because of the risk of bleeding. Interventions based on the physical properties of energy have not only positive qualities but also serious shortcomings. The method of choice for the highly sensitive area of the root of the tongue was cryosurgical minimally invasive method, which has an anesthetic effect, the ability to thermal ablation of blood vessels, healing with organotypic tissue repair.

The purpose of the study: to improve the quality of life of patients with LTH, by developing effective methods of diagnosis and treatment. To evaluate the role of immunoregulatory changes in the pathogenesis of LTH and to substantiate the possibility of correction of local changes by the action of a physical factor (cryosurgery).

Scientific novelty. New scientific data on the clinical course of hypertrophy of the lingual tonsil. This clinical and epidemiological characteristics of the prevalence of tonsil hypertrophy in Odessa and Odessa region.

For the first time on the basis of complex clinical and laboratory, instrumental researches, the frequency and character of ENT diseases and concomitant somatic pathology at patients with a hypertrophy of lingual tonsil are studied. The role of infection of viral etiology of lymphadenitis profile in the development of hyperplastic processes in the tissue of the lingual tonsil is determined.

A parallel was drawn between the clinical course of LTH, structural changes and age features of hormonal, immunoregulatory processes, which improved the understanding of the nature of this condition, and helped to develop methods of complex treatment of LTH.

A method of treatment of patients with hypertrophy of the lingual tonsil has been developed. The technique of cryodestruction of hypertrophy of the lingual tonsil has been improved. Algorithms for the diagnosis and treatment of lingual tonsil hypertrophy have been developed.

The dissertation is based on the analysis of a complex clinical and instrumental study of 119 patients with LTH, which was revealed in the examination of 850 people with pathology of the ENT organs, similar complaints of difficulty swallowing, foreign body sensation in the throat, itching, snoring. It is noted that the most common background otorhinolaryngological disease in hypertrophy of the LT is the pathology of the lymphopharyngeal ring: chronic tonsillitis 35.3%, chronic pharyngitis 22.7%, the condition after tonsillectomy 37.8%. Concomitant pathology of the thyroid gland, changes in the endocrine-genital area, persistence of viruses, pathology of the gastrointestinal tract were often detected. It was determined that macroscopic changes of the lingual tonsil and related clinical manifestations due to increased volume and mass of tissues involved in the construction of the lingual tonsil due to a sharp increase in the number and size of layers of coarse fibrous fibers of the main substance; formation of large fields of fat cells; deformation and branching of the ducts of the mucous glands, vascular network; depletion of the mucous membrane, lymphoid tissue.

The rate of proliferation correlates with the severity of inflammation. The causes of LTH are a complex pathogenetic process. The mechanism of these changes is associated with the action of the antigen-antibody complex, which causes debilitating activation and direct destructive action on the tissue elements of the LT, with the severity of local immune disorders is greater than systemic.

Conservative treatment of 119 people improved the condition of patients and clinical and laboratory parameters, but a month later these indicators returned to

their original values. The volume of the tonsils did not change, the number of complaints was the same. To eliminate local changes in the tonsil tissue, 76 people used a cryosurgical method. Using an applicator with a gasket of insulating material on the back surface, and an individual polyethylene cap. This design simplified the thawing process, reduced mechanical trauma to the pharyngeal tissues, which shortened the postoperative recovery period. Other patients continued conservative treatment, taking into account the etiology of the disease.

One month after cryosurgical treatment, a comparison of clinical and laboratory results in the group with cryosurgical and conservative treatment showed a significant and sustained improvement in patients' subjective assessment of their condition: 3-4 times reduction in the number of complaints of symptoms of the main complex. 91.6% to 9.2%, "empty empty sip" from 32.8% to 9.2%, difficulty breathing, snoring from 41.2% to 10.5%, there was a decrease in general symptoms.

The lingual tonsil significantly decreased in size in 58 patients (76%) found this result positive. In the remaining 18 patients (24%), the size of the tonsil changed by 1/3. There was a decrease in the level of antibodies in the serum to the tissue of the lingual tonsil from 26.6 ± 0.8 to 11.1 ± 1.9 , the level of CEC, mg / ml from $182,90 \pm 12,22$ to 149.0 ± 11.0 , ASLO IU / ml from 262.3 ± 25.2 to 170.7 ± 1.2 .

The experience of using ultra-low temperatures, high sensitivity of the altered connective tissue and epithelium to cryopreservation, with subsequent replacement of these tissues with functionally complete ones, causes partial restoration of the normal structure of the tonsil, reducing conditions for deepening pathological processes in the body. However, due to the locality of the corrective effect, system-wide conditions for the full restoration of the regulation of immune processes are not created. Based on this, the most effective ways to treat this pathology should be those that include methods of local action on the affected tissues, and methods that affect the state of regulatory processes in the body, reduce inflammation, antigen-

antibody complex formation in tissues, and hence the severity proliferation process.

The practical significance of the results.

1. The studies reflect the peculiarities of the course of hypertrophy of the tonsils in groups of patients with ENT diseases, which will allow doctors to improve the diagnosis of this pathology. When examining patients, it is necessary to follow a certain algorithm, which includes examination of the larynx with the use of endoscopic techniques.
2. The idea of the pathogenesis of lingual tonsil hypertrophy and the role of immunoregulatory changes occurring in the body is expanded and deepened. When enlarging the lingual tonsil in adolescent patients, the lymphoid tissue of the tonsil should be treated gently and the process should be considered as compensatory-adaptive in the whole body in response to the failure of lymphoid tissue on the background of temporary dyshormonal conditions. Therapeutic and restorative measures are aimed at strengthening the body's ability to adapt.
3. The method of cold destruction of lingual tonsil hypertrophy is improved and the peculiarities of application, prediction of further tactics and volume of surgical intervention depending on the degree of lingual tonsil hypertrophy, peculiarities of tissue structure are determined.
4. The evaluated results of treatment of patients with cold destruction of hypertrophied lingual tonsil tissue in the long term, which confirmed the reduction of clinical symptoms and improvement of laboratory parameters, allowed to justify the planning of individual treatment of patients with lingual tonsil hypertrophy. To simplify the implementation of the results of work in practical medicine, diagnostic and treatment-prophylactic algorithms have been developed.

Key words: lingual tonsil hypertrophy, cryosurgery, Epstein-Barr virus infection, antibodies, dysphagia.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Andreev AV, Nasibullin BA, Tagunova IK. The role of changes in indicators of immune response in the formation of structural and clinical manifestations of hypertrophy of lingual tonsil. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(6):644-51. <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4652> Google Scholar, Index Copernicus.
2. Andreev AV, Nasibullin BA, Tagunova IK. Influence of cryodestruction of hypertrophic tonsilla lingualis on the state of immune response. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(7):1122-32. <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5024> Google Scholar, Index Copernicus.
3. Andreev A, Puhlik S, Melnikov O, Tagunova I, Gushcha S. Lingual tonsils hypertrophy and possibility of its correction by physical factors Balneo Research Journal DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2019.269> Vol.10, No.3, September 2019. 2019;Vol.10, (3):278-87. Web of Science.
4. Andreev AV, Tagunova IK, Nasibullin BA, Gushcha SG, Volyanska VS, Movlyanova NV, Badiuk NS. Resistance of the mucous membrane of the oral cavity during hypertrophy of the lingual tonsil. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):270-75. <https://zenodo.org/record/3908373> Google Scholar, Index Copernicus

Фахові видання, рекомендовані МОН України:

5. Насибуллин БА, Тагунова ИК, Андреев АВ. Корреляты изменений клеточного состава жидкости полости рта и показателей активности иммунной системы у больных с разной патологией глотки и показателей активности иммунной системы. Экспериментальная і клінічна медицина. 2013;2(59):110-4.
6. Тагунова ИК, Насибуллин БА, Андреев АВ. Корреляты клеточного содержимого жидкости полости рта и состояния иммунной и

гуморальной систем у женщин с гипертрофией язычной миндалины. Таврический мед.-биологический вестник. 2013; Т.16, 1(3):6.173-6.

7. Насибуллин БА, Андреев АВ, Тагунова ИК. Влияние гипертрофии язычной миндалины на состояние резистентности слизистой полости рта. Світ медицини та біології: Український науково-практичний журнал ISSN2079-8334. 2014;(1):63-6.
8. Гоженко АІ, Андреев ОВ, Насібуллін БА, Тагунова ІК. Структурно-функціональні зміни та порушення показників стану імунної системи у хворих з гіпертрофією язикової мигдалини. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. «Вісник морфології». 2015;(1),Т. 21.:219-21.

Тези:

9. Дюмин ОВ, Тагунова ИК, Андреев АВ. Показания к криодеструкции язычной миндалины на основании ультразвукового исследования. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2008;(3-с):183.
10. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Богданов КГ, Андреев АВ. Дисфагия и гипертрофия язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2013;(3-с):279-80.
11. Андреев АВ, Тагунова ИК, Богданов КГ. Особенности гормонального профиля у больных с гипертрофией язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2018;(3-с):3-4.
12. Андреев АВ, Пухлик СМ, Тагунова ИК, Богданов КГ, Чурсина АН. Гипертрофия язычной миндалины и сопутствующие заболевания. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2018;(5-с):4.
13. Андреев АВ, Тагунова ИК, Гуца СГ. Гипертрофия лимфоидной ткани глотки, обусловленная герпесвирусной инфекцией. Hypertrophy of lymphoid tissue of the pharynx, caused by herpesvirus infection. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2019:15-6.

Винаходи:

14. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Деклараційний патент України на винахід. «Спосіб лікування гіпертрофії язикової мигдалини» у 2007 10731(19)UA(11) 29413(13)U 10.01.2008. бюл.1/2010.
15. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію: «Спосіб комплексного лікування тонзиліту язикового мигдалика» №3999.23.10.2007.
16. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію: «Спосіб та пристрій для кріотерапії язикового мигдалика». №4000. 23.10. 2007.
17. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб лікування гіпертрофії язикового мигдалика» №4001. 23.10.2007.
18. Тагунова ІК, Дюмін ОВ, Андреев ОВ. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб ультразвукової діагностики гіпертрофії язикової мигдалини» №4064. 08.08.2008.
19. Андреев ОВ, Пухлік СМ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб діагностики гіпертрофії язикової мигдалини 3D віртуальної КТ ендоскопією з болюсним контрастуванням» №15. 25.12.2009.

Інформаційні листи

20. Інформаційний лист №158-2015 Вип.№1 Реєстр(А)."Розробка способу підготовки насадки-аплікатора для кріохірургічного втручання на язиковому мигдалику». Пухлік СМ, Насібуллін БА, Тагунова ІК, Богданов КГ, Андреев ОВ, Дедікова ІВ.
21. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №198-2020. Спосіб лікування пацієнтів з гіпертрофією язичної мигдалини. Пухлік СМ, Андреев ОВ, Тагунова ІК, Богданов КГ.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ГІПЕРТРОФІЯ ЯЗИКОВОГО МИГДАЛИКА І МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ФІЗИЧНИМ ЧИННИКОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1. Сучасні уявлення про структурно-функціональну організацію язикового мигдалика як складової частини лімфоепітеліально-глоткового кільця.....	26
1.2. Сучасні уявлення про патогенез гіпертрофії язикового мигдалика	30
1.3. Клінічні прояви гіпертрофії язикового мигдалика	41
1.4. Сучасні уявлення про раціональну тактику лікування хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	49
2.1. Характеристика обстеженого контингенту.....	49
2.2. Методи досліджень	53
2.2.1. Опитування. Вивчення анамнезу життя і хвороби	54
2.2.2. Дослідження ЛОР-органів	55
2.2.3. Інструментальне дослідження органів шиї	55
2.2.4. Оцінка стану слизової оболонки ротоглотки та гортаноглотки	56
2.2.5. Мікробіологічне дослідження.....	57
2.2.6. Імунологічні методи дослідження	58
2.2.7. Морфологічні методи дослідження	62
2.2.8. Метод кріохірургічного лікування гіпертрофії язикового мигдалика... 62	62
2.2.9. Статистичні та аналітичні методи	64
РОЗДІЛ 3. КОМПЛЕКСНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ХВОРИХ З ГІПЕРТРОФІЄЮ ЯЗИКОВОГО МИГДАЛИКА ДО ЛІКУВАННЯ.....	67
3.1. Клініко - інструментальна характеристика хворих з гіпертрофією язикового мигдалика	67
3.2. Структурно-функціональна характеристика гіпертрофії язикового мигдалика	81
3.3. Особливості імунної відповіді у осіб з гіпертрофією язикового мигдалика	87
3.4. Особливості гормонального профілю у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика	91
РОЗДІЛ 4. КОМПЛЕКСНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ХВОРИХ З ГІПЕРТРОФІЄЮ ЯЗИКОВОГО МИГДАЛИКА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ	100
4.1. Клініко-інструментальна характеристика хворих	100

4.2. Кріохірургічне лікування пацієнтів з ГЯМ.....	108
4.3. Структурно - функціональна характеристика язикового мигдалика у хворих після кріохірургічного лікування.	116
4.4. Оцінка параметрів імунної відповіді у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика після кріохірургічного лікування.....	117
4.5. Віддалені результати лікування хворих.....	121
РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	125
ВИСНОВКИ	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	148
ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149
ДОДАТКИ	173
1. Алгоритм діагностики гіпертрофії язикового мигдалика	
2. Алгоритм лікувально-профілактичний гіпертрофії язикового мигдалика	
3. Список робіт, опублікованих за темою дисертації	
4. Акт впровадження	
5. Апробація результатів досліджень	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АСЛО	- антитіла до стрептолізину - О
АТТГ	- антитіла до тиреоглобуліну
АТПО	- антитіла до пероксидази щитовидної залози
ВГЛ-IV	- вірус Епштейна-Барр (VEB)
ВГЛ-6	- вірус герпесу людини 6 типу (HHV-6)
ГГН система	- гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система
ГЕРХ	- гастроезофагально - рефлюксна хвороба
ГЧР	- гіперчутливі реакції
ГЯМ	- гіпертрофія язикового мигдалика
ІЛ-1	- інтерлейкін-1
ІТМ	- імунотермістометрія
КУО/мл	- діагностично значимий титр у колонієутворюючих одиницях
К	- термодинамическая шкала Кельвина
ЛГК	- лімфоглокове кільце
ЛТ	- лімфоїдна тканина
МКХ-10-КМ	- Міжнародна класифікація хвороб-10- клінічна модифікація
НФ	- некротизуючий фактор
РНП	- рибонуклеопротейди
СО	- слизова оболонка
Т3в	- трийодтиронін вільний
Т4в	- тироксин загальний вільний
Т-ЦТЦ	- Т-цитотоксичні лімфоцити
ТТГ	- тиреотропний гормон
УЗД	- ультразвукове дослідження /сканування
ФНП	- фактор некрозу пухлин
ЦІК	- циркулюючі імунні комплекси
ЦМВ	- цитомегаловірус (CMV)
ЯМ	- язиковий мигдалик

Але: YAG	- гольмієвий-лазер
CD4+, CD8+, CD19+, CD3+	- лімфоцити різних клонів
CO ₂	- вуглекислий лазер
EGFR	- епідермальний фактор росту
Hp	- <i>Helicobacter pylori</i>
ICTV	- International Committee on Taxonomy of Viruses
Ig A	- імуноглобуліни класу А
Ig M	- імуноглобуліни класу М
Ig G	- імуноглобуліни класу G
Ig E	- імуноглобуліни класу E
Nd: YAG	- лазер неодимовий
TCR	-Т- клітинний рецептор

ВСТУП

Актуальність дослідження. Язиковий мигдалик (ЯМ), що входить до складу лімфаденоїдного глоткового кільця Пирогова – Вальдейера, досить часто в зрілому віці стає об'єктом уваги внаслідок її надмірної гіпертрофії, або перетворення в осередок стійкого запалення як самого мигдалика, так і сенсibilізації організму в цілому [34,162,176,181]. Захисна функція слизової оболонки над поверхнею мигдалика забезпечується, значною мірою, завдяки постійному оновленню багат шарового плоского незроговілого епітелію, та його високої здатності до регенерації. Причинами розвитку патології вважають вплив різних травматичних факторів, механічного подразнення, системні захворювання. Високі ризики ушкоджень язикового мигдалика, запалення, малігнізації, є однією з актуальних проблем, що зумовлює необхідність ранньої діагностики і розробки ефективного лікування захворювань цієї локалізації. Нажаль, на сьогоднішній день недостатньо уваги приділяється цій проблемі. В останні десятиліття узагальнені дані про ту важливу роль, яку відіграють структури лімфаденоїдного глоткового кільця (ЛГК) в реалізації імунітету слизових оболонок, імунорегуляції та іммуноадаптації на системному рівні [14,15,73,84,89,200]. У зв'язку з цими положеннями, розробляються методи лікування патології лімфоглоткового кільця [85,90,95,98,99,168], що відповідають сучасній доктрині максимально дбайливого відношення до органів ЛГК, як важливих структур у формуванні захисно-приспосувальних реакцій організму [60,127,150].

За останні роки спостерігається тенденція вибіркового вивчення лімфоепітеліальної тканини лімфоглоткового кільця тієї чи іншої локалізації. Вочевидь, це відбувається у зв'язку з більш глибоким розумінням того, що великі лімфоїдні утворення, що є вхідними воротами в порожнини організму, мають різну ембріологічну основу [128]. Заселення тканиною лімфоїдного походження різних органів, здійснюється різним способом. Звідси, незважаючи на єдність функціонального навантаження, з'являються

відмінності в морфологічній будові, нейрогуморальній регуляції, періодах вікової інволюції лімфоїдної тканини верхніх дихальних шляхів [13,22].

У літературі про патологію язикового мигдалика згадується при його гострому стані, обструкції верхніх дихальних шляхів, онкологічних змінах [109]. Незаслужено забутий той факт, що язиковий мигдалик, часто несе на собі компенсаторне функціональне навантаження. При видаленні патологічно змінених глоткового і піднебінних мигдаликів, створюється локальна імунна недостатність, яку організм компенсує, включаючи запасні механізми [32,140,151].

Язиковий мигдалик, будучи одним з найбільших скупчень лімфоїдної тканини, може компенсувати зміни, що відбулися, або компенсація може бути тимчасовою, і подальша декомпенсація органу призведе до патологічних змін мікроструктурних утворень, що створюють морфологічну основу язикового мигдалика [141,146].

Вікові зміни, що призводять до послаблення імунологічних функцій піднебінних мигдаликів, зменшення їх розміру, або хірургічне видалення мигдаликів, призводить до компенсаторного збільшення величини язикового мигдалика від сосочкових розростань, до дифузного збільшення, який майже закриває вхід в стравохід, що в свою чергу, веде до механічного контакту з пелюсткою надгортанника. Основа надгортанника неминуче істотно зміщується, деформується весь вестибулярний відділ гортані, порушується ковтальний рефлекс, що супроводжується патологією чутливої частини п. vagi. М'язи глотки і, особливо, її гортанного відділу, при порушенні свого тону сприяють високим рефлюксним епізодами з закидом агресивного шлункового вмісту, що призводить до формування рефлюкс - індукованих захворювань глотки, гортані, середнього вуха, порожнини носа, навколоносових пазух, і в тому числі, язикового мигдалика [8,55,57,63,110].

Інтерес представляє діагностика станів, пов'язаних з гіпертрофією язикового мигдалика, розробка показань до щадних методів лікування цього органу для покращення якості життя пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано в межах плану наукових робіт Одеського національного медичного університету і є фрагментом держбюджетної НДР: «Комплексні діагностичні та реабілітаційні заходи при запальних, алергічних і пухлинних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха» (УДК 616.21-07-08 № Держреєстрації 0115U006654).

Мета дослідження: покращити якість життя пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика, шляхом розробки ефективних методів діагностики і лікування. Оцінити роль імунорегуляторних змін у патогенезі гіпертрофії язикового мигдалика і обґрунтувати можливість корекції локальних змін дією фізичного чинника (кріодеструкція).

Завдання дослідження:

1. Визначити перелік клінічних маркерів, що характеризують наявність гіпертрофії язикового мигдалика та розповсюдженість гіпертрофії язикового мигдалика серед хворих з патологією ЛОР органів.
2. Вивчити частоту і характер ЛОР захворювань та супутньої соматичної патології. Визначити роль інфекції вірусної етіології в розвитку гіперпластичних процесів в тканині язикового мигдалика. Проаналізувати зміни клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, які відбуваються у пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика.
3. Провести паралель між клінічним перебігом ГЯМ, структурними змінами і віковими особливостями гормональних, імунорегуляторних процесів, що дозволить поліпшити розуміння природи цього стану, для подальшого планування адекватних методик лікування ГЯМ.

4. Підібрати адекватну методику лікування даного захворювання, що відповідає симптомокомплексу при гіпертрофії язикового мигдалика. Розробити алгоритм діагностики та лікування гіпертрофії язикового мигдалика.

Предмет дослідження: клінічний стан та показники лабораторних досліджень хворих з ГЯМ до та після лікування, оцінка впливу консервативного лікування та кріодеструкції гіпертрофованого язикового мигдалика.

Об'єкт дослідження: гіпертрофія язикового мигдалика.

Методи дослідження: загально клінічні, ЛОР огляд, скопічні - визначення обсягу запальних змін гортаноглотки, стану надгортанника, кореня язика; УЗД, КТ гортаноглотки, гортані - визначення ступеня гіпертрофії язикового мигдалика, стан валекул, величина простору між язиковою поверхнею надгортанника та коренем язика, стан щитовидної залози; мікробіологічні – ступінь обсіменіння і чутливість мікрофлори до лікарських засобів; імунологічні методи - кількісне визначення числа основних типів імунокомпетентних клітин, визначення антистрептолізину-О в сироватці крові, АТ в сироватці крові до антигенів тканини ЯМ, АТ у сироватці крові до антигенів щитовидної залози, АТ у сироватці крові до *Helicobacter pylori*, визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові; морфологічні методи дослідження-загальна характеристика стану гістологічної структури тканини ЯМ; математичні - статистична обробка отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Вперше дана клініко-епідемічна характеристика частоти в структурі звернень пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика у хворих з ЛОР-патологією в Одесі і Одеській області.

2. Вперше на підставі комплексних клініко-лабораторних досліджень вивчено частоту і характер супутньої соматичної патології у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.

3. Вивчено частоту виявлення інфекції герпес вірусної етіології у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.

4. На підставі збору анамнестичних даних, лабораторних досліджень, вивчена частота виявлення гіпертрофії язикового мигдалика у пацієнтів з гіпертрофією лимфоглоткового кільця станом після тонзилектомії.

5. Проведено паралель між клінічним перебігом ГЯМ, віковими особливостями гормональних, імунорегуляторних процесів, що дозволяє поліпшити розуміння природи цього стану.

6. Вдосконалено методику кріодеструкції гіпертрофії язикового мигдалика. Методика впроваджена в практичну медицину.

7. Для полегшення роботи практикуючого лікаря, розроблений алгоритм діагностики і лікування гіпертрофії язикового мигдалика.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Проведені дослідження відображають особливості перебігу гіпертрофії язикового мигдалика у груп пацієнтів з ЛОР захворюваннями, що дозволить лікарям поліпшити діагностику цієї патології. При огляді пацієнтів необхідно дотримуватися певного алгоритму, що включає в себе дослідження гортаноглотки з використанням ендоскопічної техніки.

2. Розширено та поглиблено уявлення про патогенез гіпертрофії язикового мигдалика і ролі імунорегуляторних зрушень, що відбуваються в організмі. При збільшенні язикового мигдалика у пацієнтів підліткового віку, слід делікатно ставитися до лімфоїдної тканини мигдалика і розглядати процес що відбувається, як компенсаторно-приспосувальний в цілому організмі, у відповідь на неспроможність лімфоїдної тканини на тлі тимчасових

дисгормональних станів. Лікувально-відновні заходи спрямувати на посилення здатності організму до адаптації.

При обстеженні хворих старшої вікової групи, слід посилити діагностичну настороженість для виключення новоутворень, кислотозалежних захворювань, виявлення причин імунорегуляторних зрушень, що призводять до збільшення тканини язикового мигдалика.

3. Удосконалено методику кріодеструкції гіпертрофії язикового мигдалика та визначено особливості застосування, прогнозування подальшої тактики та об'єму оперативного втручання залежно від ступеня гіпертрофії язикового мигдалика, особливостей будови тканини (Деклараційний патент України на винахід. «Спосіб лікування гіпертрофії язикової мигдалини» u 2007 10731(19) UA (11) 29413(13) U); Інформаційний лист №158-2015 Вип. №1 Реєстр (А)."Розробка способу підготовки насадки-аплікатора для кріохірургічного втручання на язиковому мигдалику». Інформаційний лист №198-2020 «Спосіб лікування пацієнтів з гіпертрофією язичної мигдалини».

4. Оцінені результати лікування хворих кріодеструкцією гіпертрофованої тканини язикового мигдалика у віддаленому періоді, які підтвердили редукцію клінічних симптомів і поліпшення лабораторних показників, дозволили обґрунтувати планування індивідуального лікування пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика. Для спрощення впровадження результатів роботи у практичну медицину, розроблено діагностичні та лікувально профілактичні алгоритми.

Позитивні результати, що отримані в ході роботи, можуть бути рекомендовані до застосування в практичній діяльності лікарів оториноларингологів всіх рівнів організації надання медичної допомоги населенню, у навчальному процесі при підготовці лікарів.

Впровадження результатів досліджень.

Результати дисертаційних досліджень використані в роботу ЛОР відділення ДУ Одеської обласної клінічної лікарні (Акт про впровадження: «Спосіб лікування гіпертрофії язикового мигдалика» за період з 2015р. по 2018р.).

Особистий внесок дисертанта.

Автор самостійно провів інформаційно - патентний пошук і аналіз інформаційних ресурсів з досліджуваної проблеми. Дисертантом особисто виконані клінічні та інструментальні дослідження. Цитологічні та гістологічні дослідження виконані за участю дисертанта в лабораторії ООКЛ; біохімічні та імунологічні дослідження виконані в лабораторії ДУ "Український НДІ МР та Курортології МОЗ України" при активній участі автора. Автором особисто проведені кріохірургічні втручання: деструкція гіпертрофованого язикового мигдалика і подальше ведення хворих; самостійно опрацьовані та систематизовані результати досліджень. Інтерпретація результатів і висновки зроблені самостійно за консультативною допомогою наукового керівника. Формулювання і викладення розділів дисертації, підготовка наукових даних до друку та впровадження одержаних результатів роботи в практику здійснено автором самостійно. Співавторство інших дослідників у наукових працях, які опубліковані за матеріалами дисертації, віддзеркалює їх консультативно-технічну допомогу. Отримані результати висвітлені на наукових форумах і в періодичних виданнях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були повідомлені і обговорювалися на:

- The 23 annual assembly of international academy of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery and the 24 International Conference of young

Otorhinolaryngologists “White Nights in Saint Petersburg (May 26-28, 2008, Saint Petersburg);

-міжнародна студентська наукова конференція «Молодь - медицині майбутнього», Одеса, 2008;

- всеукраїнській конференції з міжнародною участю, присвяченій 10 річниці створення кафедри сімейної медицини та загальної практики (Одеса, 14-15 травня 2008); ОДМУ, СНТ, Одеса, 2008, «Комбінований спосіб лікування язикового мигдалика»;

- XII з'їзді оториноларингологів України (м. Львів 18-20 травня 2015);

-засіданнях Одеського обласного науково-практичного товариства оториноларингологів (2012, 2015, 2018).

Публікації. Матеріали дисертації викладені в 21 наукових працях, з них 8 статей у фахових виданнях, внесених до переліку, затвердженого МОН України; з них 4 статті – у виданнях іноземних держав, 4 статей – у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 5 тез науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент України на винахід, 5 раціоналізаторських пропозицій і 2 інформаційні листи.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 183 сторінках комп'ютерного набору і складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку 224 використаних літературних джерел (134 з них кирилицею та 90 латиною), додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями, 1 схемою та 17 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ГІПЕРТРОФІЯ ЯЗИКОВОГО МИГДАЛИКА ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ФІЗИЧНИМ ЧИННИКОМ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про структурно-функціональну організацію язикового мигдалика як складової частини лімфоепітеліального глоткового кільця

Проблема взаємодії організму і навколишнього середовища, незважаючи на дуже тривале вивчення даної проблеми, залишається до сьогоднішнього дня актуальною для теоретичної і практичної медицини. Одним з найбільш проблемних в цьому плані областей є глотка - орган, що відмежовує самостійність організму від навколишніх впливів.

Травний і дихальний тракт, як «вхідні ворота» для ксенобіотиків і антигенів, містять численні лімфатичні фолікули і їх скупчення, які складають лімфоїдні структури, асоційовані зі слизовими оболонками [5] - мигдалики, що відносяться до периферичних органів імунітету, які служать головним джерелом ефекторних клітин імунної системи, що поставляються в контрольовані СО [84]. Мигдалики вбудовані в слизову оболонку глотки і мають власний епітеліальний покрив, звернений в порожнину рота. Найбільшими з масі і функціональної активності є піднебінні мигдалики (I і II), глотковий мигдалик (III), (IV)-язиковий мигдалик (*tonsilla lingualis*) [16,17,162].

В останні роки спостерігається тенденція вибіркового вивчення лімфоепітеліальної тканини тієї чи іншої локалізації. Можливо, це відбувається у зв'язку з більш глибоким розумінням того, що великі лімфоїдні структури, мають різне ембріологічне походження. Незважаючи на єдність функцій, у них спостерігаються відмінності нейрогуморальної

регуляції, періодах динаміки вікових змін лімфоїдної тканини (ЛТ) верхніх дихальних шляхів, відмінності морфологічної організації.

Покриви лімфоїдних утворень, які є частиною СО, розрізняються по структурі. В носоглотці, це багаторядний циліндричний миготливий епітелій, в ротоглотці і гортаноглотці - багат шаровий плоский незроговілий епітелій. Піднебінні мигдалики і язиковий мигдалик (ЯМ) мають лакуни і крипти, носоглотковий мигдалик має складки. В структуру ЯМ вбудовані слизові та серозні залози [3,14]. Поверхня СО - мукозальна імунна система, є однією з найбільш реактивних алергенних зон, рясно забезпечена медіаторними і рецепторними утвореннями [11]. Постійний контакт з алергенами екзо- і ендогенного походження, створює передумови для розвитку локалізованої імунотоксичної патології, конфліктних аутоімунних ситуацій [59,60,61,71]. Контакт з антигенами призводить в ЛТ мигдалин до імунної реакції, формування запальних проявів, які контролюються організмом, що запобігає генералізації процесу і сприяє виробленню імунітету по відношенню до багатьох ксенобіотиків [100].

Припускають, що між лімфоїдними утвореннями глотки відбувається обмін імунітетів, а видалення, або ураження однієї зі структур ЛГК, призводить до компенсації втрачених функцій активацією інших їх компонентів, що зумовлює їх перевантаження, і створення умов для формування особливостей клінічного перебігу ураження верхніх дихальних шляхів [44,68].

На думку Новикової І.О.: «слизові оболонки організму людини мають цікаву особливість реагування: стимуляція незалежно від того, де вона сталася, веде до подальшої дисемінації антиген специфічних Т- і В-лімфоцитів в усі ефекторні ділянки слизових оболонок, включаючи шлунково-кишковий тракт, дихальні і сечостатеві шляхи, різні секреторні залози. Таким чином, інформація про зустрічі з антигеном буде доставлена в

усі ділянки єдиної імунної системи слизових оболонок. Цей феномен отримав назву «солідарності імунної системи слизових оболонок» [77].

Таким чином, патологія або дисфункція лімфоїдного апарату глотки, загрожує рецидивами патологічних процесів у респіраторному і травному тракті. Доцільним є модуляція функціональної активності структур лімфоглоткового кільця з урахуванням відомих імунофізіологічних характеристик та бережливе ставлення до них.

Компонентом лімфоглоткового кільця є язиковий мигдалик, який розташований на корені язика і відмежований від інших областей особливою групою сосочків. Язиковий мигдалик представлений плоскими підвищеннями, які додають кореню язика горбистість, також є інвагінації (крипти), які збільшують площу поверхні і виглядають як неглибокі щілиноподібні мішечки. В товщі СО кореня і країв язика до надгортанника виявляються малі слинні залози, що утворюють під слизовою оболонкою шар товщиною 4-8 мм, *glandulae tonsillae Lingualis*, що продукують слизовий, серозно - слизовий секрет. Їх вивідні протоки відкриваються в борозенки, які розташовані навколо фолікулів, у поглиблення крипт ЯМ або ямочки мигдалин (*fossulae tonsilares*) в стінках яких концентруються скупчення ЛТ, яка формує основну функціональну частину мигдалика [123,124]. Лімфоїдна тканина представлена фолікулярною зоною і малодиференційованою однорідною ЛТ. Велика частина фолікулів розташована навколо зяючих усть залізистих вивідних протоків, що охоплюють останні у вигляді муфт, або примикають до них збоку і випинають поверхневі шари. Завдяки тому, що протоки залоз відкриваються в просвіт крипт, вони постійно промиваються, що сприяє видаленню лімфоцитів і десквамованих епітеліальних клітин, що вистилають крипти. Тому інфекція в криптах ЯМ розвивається рідше ніж в піднебінних мигдаликах. З секретом залоз в порожнину рота можуть виділятися деякі гормони та їх метаболіти, які повинні впливати на активність функцій цього утворення.

У літературі немає єдиної думки про кількість ЯМ. За класифікацією ЯМ підрозділяють на одиничний, подвійний та часточковий. Наявність двох ЯМ або одного, розділеного, в ряді випадків, в області серединної лінії язика, можна пояснити походженням язика з двох зачатків. Слизова оболонка переднього відділу язика (кінчика і тіла) є похідною дна ротової порожнини. А слизова оболонка заднього відділу (кореня) цього органу, утворена з вентральної стінки передньої (глоткової) кишки. Спочатку другого місяця ембріонального розвитку виникають закладки слизової оболонки. Передня закладка язика має три горбка. На 5 тижні ембріонального розвитку на внутрішніх поверхнях правої і лівої нижньощелепних відростків, у результаті розмноження клітин мезенхіми, з'являються два латеральних язикових горбка. Між ними на каудальному відрізку виникає середній непарний горбок. Позаду непарного горбка утворюється задня закладка язика, яка представлена горбком, який отримав назву скоби, *scorula*, що з'єднує вентральні кінці другої і третьої зябрових дуг. Латеральні язикові горбки, зрощуються між собою і з непарним горбком, утворюють тіло язика, *corpus linguae*. Задня закладка язика та відділи другої і третьої зябрових дуг, що примикають до неї, зростаючись, утворюють корінь язика, *radix linguae*. У місці з'єднання передньої і задньої закладок залишається жолобок у вигляді латинської букви V з вершиною, оберненою назад (кінцева борозна язика, *sul. terminalis*). По ходу цієї борозни розташовуються найбільші валікоподібні сосочки язика, *papillae valatae*, а на вершині - сліпий отвір, *foramen caecum*, який є залишком щито-язикової протоки. ЯМ визначається у плодів на 6-7-му місяці у вигляді одиничних дифузних скупчень ЛТ в бічних відділах кореня язика. На 8-9-му місяці внутрішньоутробного життя лімфоїдна тканина утворює більш щільні скупчення - лімфоїдні вузлики. Центри розмноження у лімфоїдних вузликах з'являються незабаром після народження (на 1-му місяці життя). Надалі їх кількість збільшується аж до юнацького віку [63]. У дітей цей мигдалик значно розвинений і займає весь корінь язика, після 14 років піддається зворотному розвитку, однак в деяких

випадках продовжує збільшуватися, і займає весь простір між коренем язика і задньою стінкою гортаноглотки, заповнює язиково-надгортанні ямки, викликає відчуття стороннього тіла і провокує різні рефлекторні відчуття і акти, які турбують хворого: це різноманітні сенсорні порушення в порожнині рота, корені язика, які частіше зустрічаються у жінок [19,101].

Після досягнення статевої зрілості, відбувається вікова інволюція мигдаликів - зменшується їх об'єм і кількість фолікулів в них, ЛТ піддається атрофії і заміщається сполучною тканиною, товщина колагенових і еластичних волокон збільшується, а кількість клітинних елементів зменшується. Після 40 років сполучна тканина стає більш пухкою через збільшення частки міжклітинної речовини і розпушення колагенових волокон. У підслизовому шарі збільшується кількість жирових клітин. Після 45 років вміст лімфоїдної тканини в ЯМ стає меншим. Число і розмір лімфоїдних вузликів знижується. Ці явища розглядають як вікову атрофію ЛТ. Співвідношення тканин, які є складовими ЯМ, перебудовується з віком і корелює зі статтю [13,111,173,174].

1.2. Сучасні уявлення про патогенез гіпертрофії язикового мигдалика

Про патологію ЯМ у літературі згадується при гострих станах, обструкції верхніх дихальних шляхів, онкологічних змінах. Незаслужено забутий той факт, що ЯМ найчастіше несе на собі компенсаторне функціональне навантаження. Регенераторний потенціал лімфоїдних структур досить високий, тому видалення частини ЛТ призводить до компенсаторного збільшення функціонально пов'язаних з нею утворень [156,158,165,167]. У ряді випадків у осіб, яким проводилося видалення піднебінних мигдаликів, як компенсаторний процес розвивається гіпертрофія ЯМ - вікарна (компенсаторна) гіпертрофія [33,34,65,85]. При видаленні патологічно змінених глоткового і піднебінних мигдаликів, створюється локальна імунна недостатність, яку організм компенсує, активуючи інші структури [140,141,163].

Гострий тонзиліт має вірусне або бактеріальне походження, що є основою для адекватної етіотропної терапії. Гострі тонзиліти вірусного походження найчастіше супроводжуються гіпертрофією піднебінних мигдаликів, збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів, тобто спостерігається розвиток лімфопроліферативних процесів. Щоб диференціювати вірусний тонзиліт від викликаних β -гемолітичними стрептококами групи А, пропонують проводити оцінку діагностичної системи, застосовуючи модифіковану шкалу Centor/McIsaac, експрес-тест на визначення антигену (Rapid antigen test – RADT).

На жаль досі, тактика ведення пацієнтів з хронічними захворюваннями елементів лімфоепітеліального апарату глотки вирішується емпірично в напрямку купірування клінічних проявів, а така характеристика, як зовнішній вигляд мигдалин, без клінічних та лабораторних досліджень не є підставою для встановлення діагнозу, показання до оперативного видалення мигдаликів. У США і Європі показаннями для тонзилектомії є критерії Paradise J.L.

На практиці, хірургічне видалення мигдаликів, без урахування етіології захворювання, обґрунтовується необхідністю елімінації вогнища інфекції, якими є піднебінні мигдалики, які уражені запальним процесом.

Хірургічне видалення піднебінних мигдаликів у хворих з тонзилітом вірусного походження не тільки не допоможе одужанню, а тільки посилить імунологічну недостатність, що призводить до підвищення навантаження на лімфатичні тканини всього організму. Ретроспективна оцінка поширеності гіпертрофії язикового мигдалика у хворих після оперативного втручання з приводу тонзиліту, аденотонзиліту, вказує на високу частоту виявлення компенсаторної (вікарної) гіпертрофії лімфоїдної тканини лімфоепітеліального кільця.

Язиковий мигдалик, являючи собою одно з найбільших скупчень ЛТ, може компенсувати зміни, які відбулися, однак компенсація може бути тимчасовою. Подальша декомпенсація органу призводить до патологічних

змін мікроструктурних утворень, що створюють морфологічну основу ЯМ. Гіперпластичні процеси ЛТ слід розглядати як продовження розвитку продуктивного процесу, внаслідок імунопатологічних змін при хронічних інфекційно-алергічних процесах [51,55,133], а гіперплазія ЛТ є відображенням підвищеного імунологічного навантаження лімфоєпітеліального органу [15,84].

Наявність крипт, є характерною особливістю мигдаликів верхніх дихальних шляхів. Тут відбувається процес взаємодії лімфоїдної тканини і вмісту крипт мигдаликів. Запальні процеси, що призводять до порушення фізіологічного самоочищення мигдаликів з затримкою в них казеозних мас, які створюють сприятливі умови для розвитку патологічних процесів, що супроводжуються утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Імунні комплекси (ІК), які є частиною нормальної імунної відповіді на антигени, можуть виступати в ролі агресивних факторів. ІК антиген-антитіло, які циркулюють, мають хемотоксичну активність і підвищують протеолітичну здатність ферментів макрофагів, що призводить до лізису тканини мигдаликів, денатурації тканинних білків, які набувають антигенні властивості. Вони викликають утворення аутоантитіл при попаданні в кров. Мигдалики стають місцем перманентної сенсibiliзації уповільненого типу до антигенів мікрофлори, які найбільш часто вегетують в лакунах і криптах. Локалізація аутоімунних ушкоджень визначається двома зонами: епітеліальною і сполучнотканинною. Взаємозв'язок порожнини рота з іншими органами, здійснюється за допомогою імунологічних механізмів, які зберігаються і при виникненні патологічних станів. Імунна система на будь-які зміни антиген-структурного гомеостазу реагує проліферативними і міграційними реакціями лімфоцитів, збільшенням відносної маси лімфоїдних органів. Отже, одним з можливих факторів виникнення гіперплазії ЛТ є підвищене антигенне навантаження [43,96,146]. У ротоглотці на поверхні слизових оболонок у рідкій фазі ротоглоткового секрету, або зубному

нальоті, можуть накопичуватися сироваткові імуноглобуліни класів М і G. Зменшення запалення супроводжується зниженням проникності судин слизових оболонок, елімінацією антигенів і, як наслідок, зменшенням концентрації імунних комплексів. Рівень ІК в слині корелює з активністю запального процесу в органах і структурах ротоглотки, що може служити індикатором ефективності проведеної терапії [11,29,76,87,88].

Лімфоїдні структури глотки, здійснюють імунний контроль, та об'єднують патологічний процес в ній з системними та місцевими змінами імунітету. Використовуючи для оцінки імунноцитокінового статусу ротоглотки її секрету (слина, носова слиз, рідина щелепної борозни), автори [42,69,70] виявили суттєві зміни його складу при хронічному тонзиліті і стану після тонзилектомії. Ряд досліджень [29] показали, що клітинний склад рідини порожнини рота змінюється в процесі розвитку гіпертрофії мигдаликів. Однак, в літературі слабо висвітлене питання про кореляцію показників місцевого імунітету в динаміці патологічних процесів у ротоглотці зі станом системного імунітету та впливом додаткових шкідливих факторів. При цьому, в якості тестової системи можна використовувати стан ротоглоткового секрету, оскільки він акумулює в собі клітинні і гуморальні компоненти захисту.

У здоровому організмі імунна система знаходиться в стані толерантності до різноманітних антигенів власних органів (тканин), а також до багатьох ксеноантигенів. Стан ауто толерантності підтримується надлишком органних аутоантигенів, що утворюються при постійному оновленні тканин, та низькою активністю специфічних до цих антигенів лімфоїдних клітин - Т-ефекторів і В-лімфоцитів. Низька активність цих клітин обумовлена балансом клітин Т-хелперної ланки адаптивного імунітету, і регуляторних клітин з супресорними властивостями, які шляхом синтезу відповідного спектру цитокінів, що визначають параметри відповіді організму на всі антигени, включаючи власні. Результат імунологічної

відповіді визначається численними факторами: наявністю відповідних лімфоцитів пам'яті, регуляторними впливами вродженої ланки імунітету, генетичною схильністю до тих чи інших реакцій, в тому числі і в системі імунітету. Основний результат існування неактивних, але постійно існуючих ефекторних реакцій, які утворюються на власні антигени, це стимуляція і підтримання на необхідному рівні тканинспецифічної регенерації. Підтримка імунологічної толерантності досягається шляхом зміни співвідношення відповідних клонів Т-хелперів /Т-супресорів у бік збільшення розмноження Т-супресорів, які починають гальмувати розмноження Т-хелперів і одночасно завершують проліферацію клітин органу, який оновлюється, що сприяє досягненню в ньому вихідної маси клітин. Аналогічним чином в організмі формується стан специфічної толерантності до чужорідних антигенів за допомогою виробленого в процесі еволюції механізму переважного розмноження Т-супресорів. Таким чином, імунологічна толерантність являє собою рівноважний стан організму, що досягається шляхом активного і адекватного регуляторного зниження амплітуди і тривалості антигенспецифічних ефекторних (запальних) реакцій і посилення вироблення, в потрібний момент, толерізуючих (відновлювальних і регенераційних) стереотипів імунної відповіді на антиген для забезпечення самозбереження, самооновлення і стійкості організму до дії різних адаптогенів і патогенів [30,91].

В організмі людини завжди створюються умови для появи і збереження ефекторних клітин пам'яті до аутоантигенів, які при певних умовах (загибель клітин шляхом апоптозу, який викликається лімфоцитами - ефекторами адаптивної імунної системи шляхом некрозу при деструктивних запальних реакціях з активною участю клітин вродженої імунної системи; зниження тканинних резервів адаптації і відновної регенерації, слабкість толерізуючого стереотипу завершення запальної реакції в умовах місцевого або загального хронічного імунного дефіциту і ін.), можуть стати чинниками, які

індукують аутоімунне запалення і пошкодження, тобто розвиток аутоімунного захворювання. Виділяють кілька механізмів, що лежать в основі запуску аутоімунної патології: антигенна мімікрія патогенів, мікробні суперантигени, деструкція тканин патогеном, два Т-клітинних рецептора (TCR) на одному лімфоциті, порушення функції регуляторних Т-лімфоцитів, порушення балансу між проліферацією й апоптозом лімфоцитів, асоціація аутоімунних захворювань з певними антигенами головного комплексу гістосумісності [92,127].

Нова концепція аутоімунітету виходить з того, що помірна аутоімунна відповідь на свої власні антигени, це обов'язкове, фізіологічне явище, яке є необхідною умовою нормального функціонування самої імунної системи, нормальної регуляції і синхронізації клітинних функцій та морфогенезу. У нормі аутоімунітет обмежений багатьма регуляторними механізмами. При патології можуть відбуватися порушення регуляції аутоімунної відповіді, що призводить до аутоалергії, тобто аутоімунних захворювань [134].

В основі запуску патології має велике значення бактеріальна інфекція, наприклад, *Helicobacter pylori* (Hр) аеробна бактерія – найпоширеніша інфекція людини, відома як причина хронічного гастриту і виразки шлунку. Ротова порожнина являє собою вторинну ділянку колонізації Hр, з неї бактерії потрапляють в шлунок при ковтанні. Доведено, що патогенні штами Hр виявляються одночасно в нальоті на зубах і слизовій оболонці шлунка. Проте взаємодія Hр і макроорганізму не обмежується лише слизовою оболонкою шлунку. Механізми, що визначають адаптацію цієї бактерії до умов життя в людському організмі, можуть викликати системні порушення імунної рівноваги, провокуючи розвиток різноманітних аутоімунних реакцій [27,86,224].

При розгляді питання гіперплазії, не слід забувати про роль вірусів [20,34,55,76,89,90], зокрема ДНК-вмісних: γ -герпесвірус 4 - типу – Епштейна-Барр (VEB), і β -віруси, що призводять до цитомегалії [54,107,126,212,218]. До них відносять CMV, HHV-6.

Вірус Епштейна-Барр (VEB) відноситься до сімейства γ -герпесвірусів і має тропність до епітеліальних клітин носоглотки і В-лімфоцитів. Повноцінна імунна відповідь на вторгнення VEB складається з гуморальної і клітинної ланок. Після проникнення VEB в геном В-лімфоцитів вони набувають здатність до необмеженої проліферації. Особливістю VEB є вибіркоче інфікування В-лімфоцитів, що приводить до їх функціональної неповноцінності, що виявляється у виробленні антитіл з низькою здатністю до опсонізації, а отже і до елімінації чужорідних антигенів – нізкоафінних антитіл. Тобто, формується імунологічна неспроможність гуморальної ланки імунітету на системному рівні [104].

Узагальнюючи думки багатьох авторів, можна вважати, що гіперпластичні процеси ЛТ глотки слід розглядати як продовження розвитку продуктивного процесу, пов'язаного з імунопатологічними змінами при хронічних інфекційно-алергічних станах [140,203]. Результатом таких процесів є зміна співвідношення паренхіматозних елементів ЯМ, що не може не позначитися на її функціональних можливостях [7,22,172,173,187,188]. При мікроскопічному дослідженні гіпертрофованого ЯМ виявляється потовщення епітелію, що вистилає крипти, просвіти крипт заповнені казеозними масами зі значною домішкою нейтрофілів. Частіше виявляються гіпертрофовані субкапсулярні слизові залози, визначається закриття просвітів крипт, з утворенням кістозних порожнин. Це свідчить про процес гіперплазії, що протікає на тлі запалення [158]. Однак, особливості структурної організації, топанатомічного розташування, протікання і результату патологічного процесу, залишає багато неясних питань патогенезу такого захворювання як гіпертрофія ЯМ. Оскільки основну вікову категорію хворих з гіпертрофією ЯМ складають особи, які перебувають у періоді до статевого дозрівання і початку інволюції статевих залоз, то в дослідному співтоваристві сформувалося уявлення про певний зв'язок змін ЛТ глотки з ендокринними зрушеннями, що відбуваються в організмі. Можна

припустити, що секреторна діяльність цих залоз чинить пригнічуючу дію на тканину мигдалини, що обумовлює зменшення її об'єму. Експерименти на тваринах показали, що при введенні чоловічих статевих гормонів зменшується маса ЛТ, а кастрація веде до її значної гіперплазії.

В момент народження дитини, організм піддається впливу величезної кількості екзогенних ксенобіотиків. Стан імунної системи у цей період можна назвати імунодефіцитним. Імунна відповідь спрямована на стримування надмірної реакції і поступового формування нормергічної імунної відповіді. Переважає Т-клітинна відповідь імунітету. Гуморальна відповідь слабо проявляється, поліреактивна. У відповідь на це відбувається стимуляція центрів розмноження в фолікулах ЛТ (вже на 1 місяці життя дитини). Настає стрімка імунологічна перебудова, яка стимулює сформований в антенатальному періоді імунореактивний комплекс до різкого підвищення продукції лімфоцитів. З 10 місячного до 2,5 річного віку у дітей відзначається максимальний фізіологічний лімфоцитоз. Спостерігається кількісне збільшення ЛТ [6]. Наростання маси ЛТ в мигдаликах досягає максимуму до 5-6 річного віку. ЯМ у цей період відносно збільшений і іноді займає весь корінь язика, що, однак, вважається фізіологічною нормою. В молодшому віці лікувати мигдалик немає необхідності, гіпертрофію слід розглядати як дисбаланс імунного та гормонального статусу пацієнта.

Спостерігається значне зростання кількості фолікулів ЯМ. Формується вторинна імунна відповідь. Встановлюється рівновага між кількістю лімфоцитів і нейтрофілів. Надалі, невмотивований лімфоцитоз вважають затримкою дозрівання імунної системи [192].

Nihon Jibiinkoka, Gakkaï Kaihō [188], проводячи гістологічні та імуногістохімічні дослідження, встановили, що гіпертрофічні процеси в ЯМ найбільш часто зустрічаються до другої декади життя і між четвертою та шостою декадою. Т-клітинний імунітет досягає піку в пубертатному періоді і з часом поступово знижується. У 12-13 літньому віці починають активно

функціонувати статеві залози, а статеві і надниркові стероїди викликають інволюцію тимусу. Зменшується маса лімфодних органів, усуваються прояви лімфатизму. З'являються статеві відмінності в імунній відповіді. У хлопчиків стимулюється вироблення андрогенів, які пригнічують клітинний імунітет, підвищують чутливість до інфекційних захворювань, одночасно полегшується перебіг алергічних і аутоімунних захворювань. У дівчаток недосконалість співвідношень естрогену і прогестерону, призводить до зниження супресивної функції Т - клітинної ланки, ускладнення алергічних і аутоімунних захворювань, сприяє розвитку імунокомплексної патології [47]. Така нестабільність гормонального фону призводить до неспроможності ЛТ, недосконалості імунної відповіді, яку організм компенсує збільшенням маси ЛТ. На зміну маси ЛТ кореня язика вказують автори, які спостерігають підлітків з передчасним та запізним статевим розвитком. Подібні невідповідності співвідношень естрогену і прогестерону спостерігаються і в період менопаузи, на тлі метаболічного синдрому [39,102].

За даними літератури, пік захворюваності аутоімунною патологією у жінок припадає на періоди дисгормональних змін це - пубертатний період, ранній післяпологовий, клімактеричний період (вік 40-55 років). В умовах дефіциту естрогенів, тобто в менопаузі, значно знижується співвідношення CD4+/CD8+, відбувається підвищення активності природних кілерів, зростає кількість і активність В-лімфоцитів. Глюкокортикоїди чинять Т-супресивний і протизапальний ефекти через моноцити, цитокіни Т-клітинного генезу, особливо інтерлейкін-1(ІЛ-1), фактор некрозу пухлин (ФНП) та ІЛ-2. Прогестерон і ацетильовані прогестагени прегнанового типу активізують глюкокортикоїдні рецептори і надають глюкокортикоподібну імуносупресивну дію. Таким чином, дані про вплив статевих стероїдних гормонів на імунну систему дозволяють розглядати зміну їх рівня, як одне з можливих ланок патологічного кола, що лежить в основі розвитку аутоімунної реакції [52]. Існують підстави вважати, що статеві гормони діють

не прямо на ЛТ, а через гіпофізарно-адрено-кортикальну вісь і вікові зміни маси ЛТ глотки, знаходяться в певному зв'язку з рівнем секреторної діяльності статевих залоз, що, в кінцевому рахунку, обумовлено змінами активності гіпофізарно-адрено-кортикальної системи [114]. Таким же складним є вплив на ЛТ гормону щитовидної залози, якій, мабуть, також здійснюється через гіпофіз-адрено-кортикальну систему [82,194,209,213] що представляє собою тонко і складно організовану систему з тісно пов'язаними структурними і функціональними елементами, підпорядкованих різним рівням регуляції. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до виражених змін синтезу, транспорту і периферичних ефектів статевих гормонів. Дисбаланс вмісту гормонів щитовидної залози несприятливо впливає на репродуктивну систему, яка тим самим стимулює тривалу циркуляцію жіночих статевих гормонів в сироватці крові, провокує розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії, вторинного полікістозу яєчників. У свою чергу, в тканини щитовидної залози виявлено рецептори статевих гормонів, тому естрогени можуть діяти на щитовидну залозу із стимулюючою дією, а прогестерон – навпаки із пригнічуючою. Функція щитовидної залози знаходиться в тісній взаємодії з системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчники завдяки наявності загальних центральних механізмів регуляції.

На тлі інволютивних змін у осіб з раніше віддаленими глотковим і піднебінними мигдаликами, функції протиантигенної та адаптаційної активності починають виконувати інші елементи лімфоглоткового кільця [149,154,158,160,204,220]. В результаті посилення антигенного навантаження, спостерігається компенсаторне збільшення ЯМ - «язикова тонзиллярна гіпертрофія» (ЛТН), яка може протікати асимптоматично або асоційовано з обструктивними процесами верхніх дихальних шляхів [150,151,177,178,183]. Розглядаючи фактори, що впливають на процес гіперплазії ЯМ, слід зупинитися на стані судинно - залозистої компоненти

мигдалика. У складі ЯМ знаходять залози, з секретом яких в порожнину рота можуть виділятися регуляторні молекули - естрогени, андрогени, прогестерон, глюкокортикоїди та мінералокортикоїди, тироксин та їх метаболіти, ферменти - лінгвальна ліпаза та ін. Залози ЯМ функціонують з моменту народження. У період статевого дозрівання, секреторні процеси в слинних залозах протікають особливо інтенсивно, що пов'язано з гормональною перебудовою організму. Спостерігається інволюція малих слинних залоз, частина білкових залоз перестає виділяти білковий секрет і починає виділяти секрет, багатий кислими і нейтральними глікозаміногліканами. При інволюції, що супроводжується гіалінозом і фіброзом, виникає ущільнення і утворення вузликів в стромі залоз, що імітує пухлинні зміни. Гіаліноз може прискорюватися при наявності запалення і поєднуватися з кістозним переродженням екскреторних протоків. Епітелій каналців і міждолькових протоків піддається метаплазії в сквамозний, що може бути причиною збільшення об'єму тканини кореня язика – гіпертрофії ЯМ.

При системних патологічних процесах: дифузні захворювання сполучної тканини, ураження травної, ендокринної, нервової системи та ін. в слинних залозах можуть розвиватися зміни реактивно-дистрофічного характеру (сіалози), які проявляються збільшенням розмірів залоз і порушенням їх функції, реактивним розростанням проміжної сполучної тканини, жирової атрофії. Клітини залоз атрофуються, збільшується прошарок сполучної тканини. У клітинах що проліферують, розвивається атипія і гіперплазія залозистого і стромального елементів [45].

Аналіз існуючих даних, дозволяє вказати на те, що роль дерегуляційних та аутоімунних процесів в інволютивних змінах залозисто - судинного і лімфоїдного компонентів, що призводять до порушення функціональної активності гіпертрофованого язикового мигдалика відома,

однак стрункої концепції патогенезу цієї патології в літературі ми не зустріли.

1.3. Клінічні прояви гіпертрофії язикового мигдалика

Значна кількість пацієнтів, частіше жінок, звертається до лікарів з типовими скаргами на «клубок у горлі» (*globus Pharyngeus, globus hystericus*) [78,168,198], сухий кашель, що продовжується тривалий час, утруднення при ковтанні [152,169,184,193,215] і диханні, хрипіння і зупинку дихання уві сні [142,143,176,214.]. Такий комплекс симптомів зустрічається у пацієнтів з позастравохідними верхніми дисфагіями, які викликаються ектопією щитовидної залози в тканині кореня язика [135,159,167,185,195,196], захворюваннями щитовидної залози [216,217,219], лімфатичних вузлів, м'язів, хребта, численними центральними і периферичними порушеннями нервової регуляції глотки.

Запальні процеси, раніше проведене хірургічне втручання на органах і тканинах глотки, може бути причиною станів з порушенням моторики і розвитком інтермітуючої, а іноді, парадоксальної дисфагії, коли тверда їжа проходить краще рідкої, великі шматки краще, ніж дрібні. М'язи глотки і, особливо, її гортанного відділу, при порушенні свого тонуспу сприяють високим рефлюксним епізодами з закидом агресивного шлункового вмісту [55,56,57,110], яке призводить до формування рефлюкс-індукованих захворювань глотки, гортані, середнього вуха, порожнини носа і приносних пазух [63,83,120,121,122,153,180,186].

У віці гормональної регресії, гіпертрофія язикового мигдалика є досить частим станом. Недостатня діагностична база не дозволяє говорити про цю проблему в повному обсязі. Процеси, що відбуваються в язиковому мигдалику, змінюють звичну для організму структуру, в результаті чого рецепторний апарат створює патологічну імпульсацію з органу. Наявність в порожнині рота причинних факторів, що подразнюють слизову оболонку, призводить до постійного збудження ядер трійчастого нерва, котрий тісно

контактує з ядрами блукаючого нерва. При захворюванні внутрішніх органів (особливо травного тракту), спочатку піддається ураженню вагосимпатичний відділ вегетативної нервової системи [171]. Внаслідок тісного зв'язку блукаючого нерва з сірою речовиною стовбура мозку, з часом спостерігається розвиток рефлекторно-патологічних та рефлекторно-токсико-алергічних змін в чутливих ядрах блукаючого, трійчастого, язиково-глоткового нерва, ретикулярної формації довгастого мозку, які формують регіонарні парестезії в слизовій оболонці порожнини рота, кореня язика, глотки. Значний вплив має тип нервової діяльності пацієнтів, їх здатність реагувати на подразники складними психоемоційними переживаннями. У багатьох хворих виникають своєрідні неприємні відчуття - сенестопатії: відчуття, що язик обкладений, збільшений, відчуття здавлення або стороннього тіла в горлі, утруднення ковтання, виникнення кашлю, спроб відхаркування. При цьому, об'єктивне обстеження порожнини рота і ротоглотки не виявляє ніяких відхилень від норми [30.33,32]. Акцентуація уваги на цих проявах призводить до тривалого і не завжди результативного лікування у лікарів різних спеціальностей. Якщо це накладається на особливий психосоматичний стан, створюється цілий комплекс відчуттів, з якими пацієнти звертаються до оториноларинголога [213]. Об'єктивне обстеження, яке проводиться оториноларингологом із застосуванням непрямой гіпофарінголарінгоскопії, або спеціальних методів дослідження, дозволяє виявити наявність гіпертрофованої тканини язикового мигдалика, що викликає при контакті з оточуючими тканинами характерну симптоматику. Вираженість клінічних проявів, корелює зі ступенем збільшення ЯМ. Ступінь гіпертрофії язикового мигдалика визначається по градації, що застосовується при ендоскопічному дослідженні за шкалою від 0 до 4, за ступенем можливості огляду валлекул і надгортанника з висунутим язиком. При максимальній мірі визначається збільшена дифузна тканина мигдалини, яка заповнює простір між коренем язика і язичною поверхнею надгортанника, заповнює валлекули, виступає над спинкою язика,

поширюється в сторону грушоподібних синусів, прикриває надгортанник, що ускладнює його огляд.

Радіографічна градація базується на ступені поширення тіні гіпертрофованої тканини язикового мигдалика на валлекули. При максимальному ступені гіпертрофії тінь язикового мигдалика поширюється вище надгортанника [168].

1.4. Сучасні уявлення про раціональну тактику лікування хворих з гіпертрофією язикового мигдалика

До недавнього часу питання про тактику ведення пацієнтів з хронічними захворюваннями елементів лімфоглоткового апарату глотки вирішувалися емпірично в напрямку купірування клінічних проявів. Не враховувалася ретроспективна оцінка результатів несвоєчасно зробленої тонзилектомії [60].

Ураження лімфоглоткового апарату супроводжується системною імунологічною недостатністю, яка є причиною низької ефективності консервативних методів лікування, виникнення метатонзиллярних ускладнень. У процесі тривалої персистенції мікрофлори, створюється толерантність до неї. Замість активного знищення, створюються умови для виникнення неадекватної імунної відповіді у всьому організмі, що робить мало результативною консервативну терапію. Відновлення функціонального стану ЛТ мигдалин залежить від вибору тактики лікування, що визначається вихідним станом пошкодженого органу. Декомпенсація запального процесу є показанням до хірургічного втручання. Однак часто хірургічне втручання погіршує місцеву симптоматику і не дає бажаного результату, що обумовлено компенсаторними гіперпластичними змінами лімфоїдних утворень, що залишилися. Тому до сьогоденного часу серед оториноларингологів немає єдиної думки щодо вибору методу терапії різноманітних форм ураження ЛТ глотки, особливо в нетипових клінічних ситуаціях [88].

Гіпертрофія ЯМ пов'язана з компенсаторно-приспосувальними процесами в цілому організмі у відповідь на неспроможність ЛТ глотки, супроводжується поліморфізмом клінічних проявів. Комплекс лікувальних заходів що застосовується, передбачає консервативне лікування, спрямоване на усунення дисбалансу в імунному статусі. При неефективності консервативної терапії вдаються до хірургічного лікування [89]. Принцип консервативного лечения слизистой оболочки ротоглотки и гортаноглотки основывается на выборе методов лечения с учетом этиологии заболевания. Серед бактеріальних збудників найбільше значення має *Streptococcus ruogenes*. Цей грампозитивний факультативно-анаеробний мікроорганізм високо патогенний, продукує ряд біологічно активних екстрацелюлярний речовин (екзотоксинів), таких як O-і S-стрептолізин, стрептокіназа, ДНКаза Б, стрептогіалуронідаза. Ці екзотоксини викликають деструкцію клітин макроорганізму і запускають продукцію великої кількості цитокінів (фактора некрозу пухлини (ФНП- γ і β), інтерлейкіну-1 і -6), які блокують фагоцитарні реакції в осередку ушкодження [27]. Найбільш перспективним напрямком в терапії запальних процесів лімфоїдної тканини верхніх дихальних шляхів на сьогоднішній день є використання оральних пробіотиків, які пригнічують *Streptococcus ruogenes* - один з найбільш значущих патогенів ротової порожнини [194].

Язиковий мигдалик може бути видалений по частинах, або здійснюється повне вилущування мигдалини разом з капсулою, однак такі втручання можуть супроводжуватися загрозливими для життя кровотечами.

Сучасними ефективними методами вибору є: електрична ексцизія (діатермокоагуляція, електричне розсічення); холодова деструкція (кріодеструкція, кріоабляція); лазерна вапоризація; холодоплазмова кобляція [125]; радіочастотна електрохірургія [177]; ультразвуковий вплив. Ці методики мають двоїстий характер, можуть носити суто терапевтичний характер, при збільшенні тривалості і потужності експозиції, кратності дії, можуть бути віднесені до руйнівних хірургічних технологій. І можуть бути

визначені як «холодні» або «гарячі» способи видалення. Позитивною стороною «гарячих» методик є інтраопераційний гемостаз, мала інвазивність; негативною - грубі рубцеві зміни у віддаленому періоді, функціональні порушення, відстрочені кровотечі [181,182].

Діатермоелектрокоагуляція - «припікання» тканини постійним електричним струмом, що супроводжується глибокою і великою деструкцією. При виконанні процедури, можливі утруднення контролю операційного поля по глибині, створення зони термічного ураження навколишніх тканин, у віддаленому періоді рубця на слизовій оболонці в зоні впливу, ризик гіпертрофічних або келоїдних трансформацій, повільне загоєння [181,196,197].

Радіохвильова хірургія - використання енергії високочастотних хвиль частотою 3,8 МГц. Ефект досягається за рахунок тепла, що виділяється при опорі тканин, скипання внутрішньоклітинної рідини при температурі близько 800 С, що веде до м'якого зморщування тканини і зменшення її в об'ємі. Безпосередній контакт електрода з клітинами відсутній, електрод не нагрівається. Застосовують режим різання (високі частоти), коагуляції (низькі частоти) і змішаний (високочастотний модульований) [66,73,156,205]. Високий ризик розвитку кровотечі після відторгнення струпа. Тривалість процедури - 10-15 хвилин. Важко дозувати глибину припікання. За твердженням ряду авторів, жоден з інших методів для радикального лікування – видалення поверхневого шару гіпертрофованої тканини не може забезпечити таку точність як радіохвильова терапія [144,147,202]. Однак, з літератури відомі випадки ускладнення після застосування методу, особливо в області кореня язика [35,145,197,206].

Лазерна деструкція (лазерна вапоризація, випаровування патологічного вогнища). Використовуються CO₂ – лазер (вуглекислий), довжина хвилі 1,06 мкм, глибина проникнення 0,1 мм. Nd: YAG-лазер (неодимовий), довжина хвилі 10,6 мкм, глибина проникнення 6,0-8,0 мм, Але: YAG-лазер (гольмієвий), довжина хвилі 2,1 мкм, глибина проникнення

0,4 мм. Лазерне випромінювання, в результаті поглинання клітинами енергії, ріже, випаровує і коагулює тканину, яка порушена патологічним процесом. Можливий перегрів та опік тканин, з появою зони карбонізації тканин (випадання вуглецю на поверхні), з розвитком посткоагуляційного епітеліозу і рубцевих змін тканин з деформацією, порушенням еластичності, виникненням виразок, кровотечі, вторинного інфікування. Висока частота рецидивів та виникнення віддалених наслідків (утворення кіст) при гіперпластичних процесах. Метод хороший при поверхневих ушкодженнях [12,20,46,60,89,106,161,199].

Холодоплазмова коблация - метод заснований на здатності електричного струму утворювати плазму в розчині електроліту при достатній напруженості електромагнітного поля. Використовується для поверхневої коагуляції або руйнування масиву тканини, без опікового впливу на навколишні анатомічні структури (температура плазми 45° - 65° C). Переваги: мала крововтрата, можливість точно дозувати вплив і ретельно розраховувати об'єм тканини, яка видаляється. Розріз робиться без тиску на тканини і не супроводжується механічним руйнуванням клітин, некрозом навколишніх шарів. У післяопераційному періоді, протягом семи днів, визначається гіперемія, набряк, інфільтрація тканин [82,125,144,170,182].

Ультразвукова терапія – це метод терапії, який заснований на дії на тканини високочастотних звукових коливань з частотою, вище межі чутності вуха людини. У терапевтичній практиці використовують ультразвук в діапазоні частот 800-3000 кГц. санацію мигдаликів апаратом «Тонзілор ММ» - терапевтична дія: застосування низько частотних ультразвукових коливань і вакууму на уражені біоткани як через рідкі лікарські препарати, так і контактно. Робоча частота акустичних коливань хвилеводу-інструменту 26,5 кГц.

- хірургічна дія: отриманий в результаті розріз може бути товщиною всього 0,5 мм і глибиною до 30 мм. Дія на тканини - коагуляція в результаті денатурації білка.

Сучасна хірургія ЛОР-органів прагне до досягнення малої травматичності, шляхом зниження температури впливу, для виключення термотравми біологічних тканин.

До «холодних» способів втручання, в основі яких лежить використання фізичних методів, що знижують температуру тканин, які потім піддаються видаленню, можна віднести кріоаблацію, кріодеструкцію тканин [165].

Кріодеструкція (заморожування) - метод локального впливу наднизьких температур на патологічно змінені тканини з лікувальною метою [1,48,50,90,97,210].

Холодоагентом виступає рідкий азот точка кипіння 77,4 К (-195,75 °С), температура робочої поверхні кріоаплікатора -182°С. Тривалість процедури - від 10 секунд до 2 хвилин [41.44,207,208]. Вибір форми та розміру аплікатора [118] дозволяє контролювати необхідну зону кріонекрозу, без вираженої перифокальної реакції. При заморожуванні навколишні тканини пошкоджуються мінімально, розвиток кровотеч попереджається завдяки блокади дрібних судин в зоні кріонекрозу [189,200,201], який частково розсмоктується, заміщається здоровими тканинами, а на поверхні, в більшій мірі, відторгається [4,9,10,23,24,103,105]. Епітелій підростає під струпом, який залишився після кріодеструкції, при цьому, регенерує не рубцевий замітник епідермісу [108,112,113,114,115], а специфічний для кожної конкретної локалізації і функціонально повноцінний епітелій, під яким розташовані лімфатичні фолікули, які активно функціонують [108]. Лізис і видалення кріонекрозу здійснюється власною імунною системою [129,130].

Кріодеструкція, яка виконувалась на апаратах ранніх поколінь, не припускала можливість регулювати глибину впливу холодом на тканини [131,148,221]. Сучасне обладнання забезпечує високу швидкість заморозки і автоматичний контроль температури замерзання і відтавання необхідної зони кріонекрозу. Відсутність розрізів і проколів при кріодеструкції, ставить її в розряд неінвазійних методик. Після кріодеструкції ділянка патологічної тканини перестає існувати. Досить тривале збереження контакту

девіталізованої патологічної тканини і цілісного організму, дозволяє стимулювати формування індивідуалізованої імунної відповіді. Кріохірургію цілком можна було б назвати активним терапевтичним методом лікування з хірургічними наслідками застосування [112].

Таким чином, аналіз доступної сучасної літератури показує, що гіпертрофія язикового мигдалика є патогенетично складним процесом, тісно пов'язаним з дизрегуляційною патологією. Виходячи з цього, найбільш результативними способами лікування даної патології є методи, що впливають на стан регуляторних процесів в організмі, однак процеси, що протікають на місцевому та органному рівнях, залишаються мало вивченими.

Матеріали, представлені в даному розділі роботи, були опубліковані в статтях і тезах:

1. Андреев АВ, Тагунова ИК. Возможности криохирургии в практике восстановительного лечения. Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. 2011;4(68):39-42. [library.odmu.edu.ua>catalog related> kurort.gol.ua>vypuski-zhurnala](http://library.odmu.edu.ua/catalog_related/kurort.gol.ua/vypuski-zhurnala)
2. Пухлик СМ, Андреев АВ, Тагунова ИК. Гипертрофия язычной миндалины и возможность её коррекции физическими факторами. Ринология. 2017;(1):55-64. http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/rhinology_2017_1_ru.shtml.
3. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Андреев АВ. К истории криохирургии в Одессе. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2010;(3-с):8.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика обстеженого контингенту хворих

Обстежено 119 хворих різних вікових груп з гіпертрофією язикового мигдалика, який був виявлений при огляді 850 осіб, які проходили обстеження і лікування у зв'язку з різною патологією ЛОР органів і скаржилися на патологічні відчуття в області кореня язика, які також зустрічаються при захворюваннях язикового мигдалика. Ці скарги не є специфічними тільки для гіпертрофії язикового мигдалика. Тому оцінка таких скарг вимагала обережності, ретельного обстеження та диференціальної діагностики із захворюваннями, що супроводжуються подібною симптоматикою.

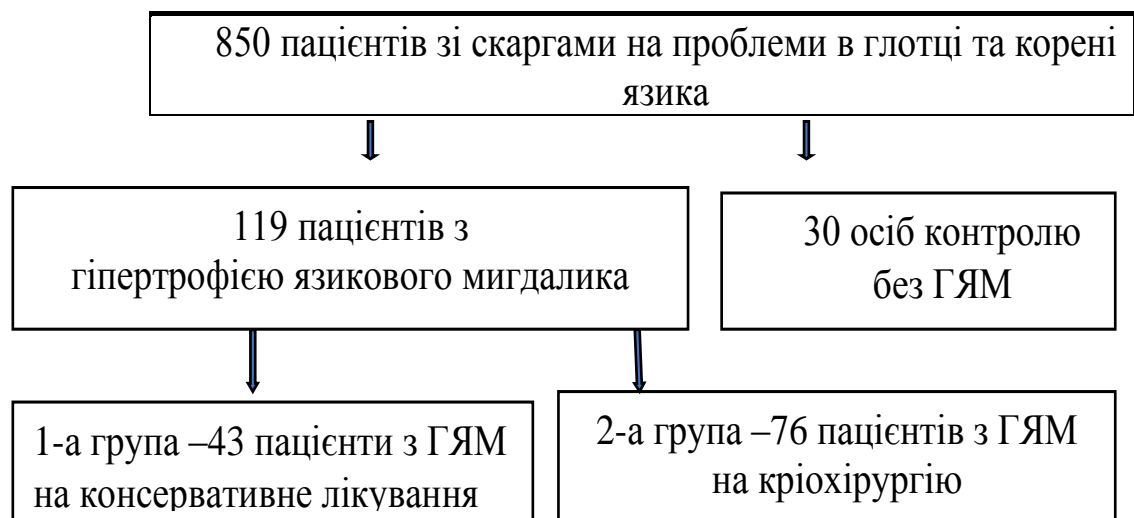


Схема 1. Розподіл пацієнтів за групами.

Критерієм включення пацієнтів у дослідження стала наявність ГЯМ, інформаційної згоди на участь у дослідженні; критерієм виключення - наявність будь-яких гострих або загострення хронічних захворювань, в тому числі і ЛОР органів, відмова пацієнтів від хірургічного втручання,

декомпенсована соматична патологія, яка не дозволяє без ризику для життя оперувати хворого, злякисні захворювання.

Хворі були поділені на 2 групи. Основну групу склали 119 осіб (2 вікові підгрупи: пацієнти віком від 18 до 44 років і від 45 до 63 років). Другу групу контролю склали 30 осіб у віці старше 18 років, що не мали ознак патології з боку лімфоглоткового кільця, органних і системних захворювань, але скаржилися на патологічні відчуття в області кореня язика.

В ході дослідження гіпертрофія ЯМ часто виявлялася у пацієнтів у віці молодше 18 років. Ці пацієнти представляли інтерес для клінічного спостереження, порівняльного аналізу, так як цей стан протікав без симптомів і розглядався як фізіологічна норма, що не потребує спеціального лікування. До основної групи були включені пацієнти після закінчення пубертатного періоду, в період гормонального становлення - старше 18 років.

Таблиця 2.1.1

Розподіл за групами осіб, які були включені у дослідження

Група Стать	Основна		Контрольна		Всього	
	n	% від загальної кількості	n	% від загальної кількості	n	% від загальної кількості
Чоловічий	29	19,4	15	10,1	44	29,5
Жіночий	90	60,4	15	10,1	105	70,5
Всього	119	79,8	30	20,2	149	100,0

Примітка: загальна кількість обстежених n=149

Для осіб, які були включені в дизайн досліджень, характерна наявність тієї чи іншої супутньої патології: зміни в ендокринно-статевій сфері (захворювання щитовидної залози, гіперпластичний синдром у жінок); шлунково-кишкового тракту з клінічною маніфестацією оториноларингологічних захворювань, які обумовлені гастроєзофагеальнорефлюксною хворобою; остеохондроз шийного відділу;

стан після тонзилектомії (з компенсаторною - вікарною гіпертрофією язикового мигдалика). Для деяких пацієнтів були характерні психогенні фонові фактори, з акцентуацією уваги на зоні, яка проєктована на область кореня язика.

Характерними ознаками були патологічні відчуття стійкого характеру, пов'язані з голосовими навантаженнями першіння, сухість, дискомфорт в горлі, відчуття «грудки», «чужорідного тіла», не пов'язані з ковтанням їжі, «порожній ковток» (бажання проковтнути неіснуючу їжу), «повзання мурашок», «наявність тонких волосків в горлі», затяжний нападоподібний кашель, нічне хропіння, апное, скупчення мокротиння, яке важко відкашлювати, відчуття задухи (особливо вранці після сну). Такі прояви посилювались при психоемоційному напруженні. Крім того, мали місце функціональні розлади в різних анатомо-функціональних системах: відрижка, болі в животі, шум у голові, парестезії в різних областях тіла.

В основну групу для дослідження клінічних показників включалися пацієнти, у яких були присутні запальні захворювання ЛОР органів, та органічні чинники, здатні пояснити походження аномальних відчуттів: наявність гіпертрофованого язикового мигдалика, контакт пелюстки надгортанника з коренем язика.

Цим хворим проводився курс консервативного лікування, спрямованого на усунення причин локального запалення, відповідно до виявленої нозології та клінічних рекомендацій (протоколів лікування).

Якщо проведене лікування не приводило до поліпшення стану пацієнта, не усувало причин запалення і джерел патологічної імпульсації, пропонувалися методи лікування, спрямовані на зменшення об'єму тканин в області кореня язика.

Для втручання застосували один з фізичних методів впливу – кріодеструкцію тканин. У порівнянні з іншими методами, заснованими на використанні фізичної енергії та властивостях мікрохвиль (віддзеркалення, заломлення, поглинання біологічними тканинами), кріохірургічний метод

має обмежену глибину проникнення в тканини, більш доступний для амбулаторного застосування, малоінвазивний, економічний.

Для кріохірургічного лікування, були запрошені хворі з дифузним розростанням язикового мигдалика, який частково знаходився в контакті з надгортанником і заповнював валекули язика (гіпертрофія 2-3 ступеня). Для цієї маніпуляції згоду на втручання було отримано від 76 пацієнтів. При хірургічному втручанні аналізували попередній досвід ведення таких хворих, враховували технічні дані інструмента - кріоаплікатора, індивідуальні особливості пацієнтів, розміри і локалізацію язикового мигдалика.

У решти 43 пацієнтів продовжували консервативне лікування. Це було пов'язано з відмовою пацієнтів від кріохірургічного втручання; або при збільшенні язикового мигдалика за рахунок кістозних розростань слинних залоз, розташованих у товщі мигдалика і на язиковій поверхні надгортанника. Тому для лікування таких хворих (13 осіб), застосовували один із способів хірургічної видалення кіст в умовах стаціонару. Динамічне спостереження за пацієнтами, котрим проводилося лише консервативне лікування (43 особи), дозволило порівняти ефективність у віддаленому періоді стану після кріохірургічного впливу і консервативного методу лікування. Ступінь гіпертрофії язикового мигдалика визначали по градації, яка використовується при ендоскопічному дослідженні за шкалою від 0 до 4, за ступенем видимості валлекул і надгортанника при висунутому язичку.

Радіографічна градація базується на ступені поширення тіні гіпертрофованої тканини язикового мигдалика на валекули [183]:

1 ступінь - мінімальна нерівність кореня язика в області ЯМ, валекули повністю видимі;

2 ступінь - валлекули частково прикриті тканиною ЯМ;

3 ступінь - валлекули повністю прикриті тканиною ЯМ;

4 ступінь - тінь ЯМ поширюється вище надгортанника.

Обстеження пацієнтів з патологією язикового мигдалика проводилося в ЛОР-відділенні КУ Одеської обласної клінічної лікарні, науково-

консультативній поліклініці НДІ курортології і МР МОЗ України, на кафедрі оториноларингології Одеського національного медичного університету. За показаннями хворі консультувалися терапевтом, гастроентерологом, ендокринологом, гінекологом, імунологом цих лікувальних установ.

Оцінка стану клінічного, імунологічного статусу, а також визначення рівня досліджуваних гормонів, морфологічна характеристика тканини язикового мигдалика проводилася із застосуванням сучасних методів і участю фахівців НДІ курортології і МР МОЗ України, ОНМедУ.

2.2. Методи досліджень

При дослідженні пацієнтів та проведенні отоларингологічних маніпуляцій використовували рекомендації з використання традиційних методів діагностики та ретроспективний аналізу даних архівного матеріалу.

Дослідження включали такі методи:

1. Опитування. Вивчення анамнезу життя і хвороби.
2. Дослідження ЛОР-органів – передня і, в деяких випадках, задня риноскопія, оптична ендоскопія з використанням жорсткого і гнучкого ендоскопів, отоскопія, фарингоскопія, під час якої визначався стан піднебінних мигдаликів, задньої стінки глотки і язикового мигдалика.
3. Інструментальна діагностика: ультразвукове дослідження, комп'ютерно-томографічне дослідження - визначення ступіня гіпертрофії язикового мигдалика, стан валекул, величина простору між язиковою поверхнею надгортанника та коренем язика, стан щитовидної залози;
4. Оцінка функціонального стану слизової оболонки рото- та гортаноглотки: цитологічна характеристика ротоглоткового секрету взятого з поверхні язикового мигдалика, з порожнини рота.
5. Мікробіологічні дослідження (визначення флори порожнини носа, рото- та гортаноглотки ступінь обсіменіння і чутливість мікрофлори до лікарських засобів).

6. Морфологічні та імунологічні методи дослідження- кількісне визначення числа основних типів імунокомпетентних клітин, визначення антистрептолізину-О в сироватці крові, АТ в сироватці крові до антигенів тканини ЯМ, АТ в сироватці крові до антигенів щитовидної залози, АТ в сироватці крові до *Helicobacter pylori*, визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові; морфологічні методи дослідження- загальна характеристика стану гістологічної структури тканини ЯМ.

2.2.1. Опитування. Вивчення анамнезу життя та хвороби

У зв'язку з тим, що анамнестичні відомості мають велике значення в правильній постановці діагнозу, у всіх пацієнтів детально з'ясовували скарги. Приділяли увагу стану носового дихання, наявності виділень з носа та носоглотки, що зазвичай супроводжується кашлем, затіканням слизу по задній стінці глотки, що створює відчуття стороннього тіла в глотці, наявності в анамнезі хронічного ураження лімфоглоткового кільця (гострого рецидивуючого або гострого рекурентного тонзиліту) з встановленням етіології захворювання, використанням діагностичної системи оцінювання. Щоб диференціювати вірусний тонзиліт від викликаних β -гемолітичним стрептококом гр. А застосовували стрептотест, здійснювалась оцінка стану по діагностичній системі із застосуванням модифікованої шкали Centor/McIsaac. Збирався анамнез щодо оперативних втручань на мигдаликах лімфаденоїдного кільця, частоти виникнення гіпертрофії язикового мигдалика пацієнтів, у яких в анамнезі виявлявся вірусний або бактеріальний тонзиліт. З'ясовувалася давність захворювання, причини, що сприяють його виникненню, схильність до простудних захворювань, уточнювалася спадковість.

Диференціальний діагноз проводили зі станами, що викликають дисфагію. Це запальні процеси в області кореня язика (абсцеси і флегмони кореня язика), викликані туберкульозом, сифілісом, грибками; кісти кореня язика (ретенційні кісти залоз і дуже рідко кісти, що утворилися з елементів

щито-язикової протоки); доброякісні пухлини (частіше аденоми, змішані пухлини слинних залоз); злоякісні пухлини (рак і лімфоепітеліальні пухлини); зоб кореня язика (*struma radialis linguae*) - ектопія щитовидної залози; ожиріння; трисомія 21 хромосоми - Down's Syndrome; дисфагія, обумовлена анатомічними особливостями, порушенням моторики.

2.2.2. Методи дослідження ЛОР - органів

Проводився стандартний оториноларингологічний огляд. При огляді порожнини носа ми звертали увагу на колір слизової оболонки, характер виділень, наявність набряку носових раковин, деформацій структур носа, вираженість гіпертрофії піднебінного язичка; стан піднебінних дужок (широкі, провислі, натягнуті задні піднебінні дужки); розмір і форму надгортанника; звуження просвіту глотки (за рахунок гіпертрофії м'язів бічних стінок, відкладення жирової тканини); ступінь гіпертрофії піднебінних мигдаликів. Фарингоскопія і непрямі гіпофарингоскопія дозволяла отримати певну інформацію про стан піднебінних мигдаликів і язикового мигдалика, зокрема, про його величину, колір слизової оболонки що його покриває, структуру поверхні – наявність виростів, крипт, кіст, виділень на поверхні мигдалика, формі і розмірах надгортанника, його рухливості, наявність контакту з коренем язика, стан валекул, грушоподібних синусів, розташування язика по Фрідману.

2.2.3. Інструментальне дослідження органів шії

Проводилося оглядове ультразвукове дослідження, що уточнювало локалізацію і, якоюсь мірою, характер гіперпластичного процесу в області кореня язика. За показаннями робилося комп'ютерне томографічне, фіброгастроскопічне дослідження.

Фіброгастроскопія здійснювалася апаратом «OLYMPUS» CV-70 з відеореєстрацією області. УЗ сканування області кореня язика, щитовидної залози здійснювалося на апараті Алока-650 датчиком 7мГц; апаратом «Sono

Scare-S11» датчик L7416,0-9,0 МГц; Aplio{GM,2DPW.CFM. Методика дослідження: поперечне, поздовжнє сканування вздовж краю нижньої щелепи по напрямку до кореня язика, надгортанника, входу в стравохід.

2.2.4. Оцінка стану слизової оболонки ротоглотки та гортаноглотки

Для оцінки стану слизової оболонки ротової порожнини здійснювалося цитологічне дослідження з наступною характеристикою ротоглоткового секрету. Для отримання мазків протягом 5 хвилин збирали рідину (2мл.), що накопичується в під'язиковій ямці. Потім, отриману рідину центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв. Краплю отриманого осаду наносили на предметне скло і готували мазок. Мазок висушували на відкритому повітрі при кімнатній температурі, фіксували 2 години в парах спирт - ефіру; забарвлювали гематоксилін - еозином і уклали в канадський бальзам під покривне скло. Отриманий препарат досліджували під світловим мікроскопом фірми Carl Zeiss (модель Prima Star), визначали абсолютний і відносний вміст лімфоцитів, нейтрофілів, еритроцитів, злущених клітин епітелію, фібробластів, «голих ядер». Оцінку проводили за допомогою морфометричної сітки не менше ніж у 5 полях зору в кожному мазку. Цитологічний метод дозволяв судити про ступінь вираженості і характер запального процесу [11].

У деяких пацієнтів для підтвердження діагнозу і диференціальної діагностики, за згодою хворого, досліджувалися препарати після біопсії язикового мигдалика, які були взяті при первинному зверненні. Для мікроскопічного дослідження отримували шматочки язикового мигдалика, які фіксувалися в 10% розчині нейтрального формаліну. Матеріал стандартно проводився через спирти висхідних концентрацій, після чого заливався в парафін. З приготованих блоків робилися серійні зрізи товщиною 7-9 мкм. Зрізи зафарбувались гематоксилін-еозином і за методом Ван-Гізона. Отримані препарати досліджувалися за допомогою оптичного мікроскопа. Гістохімічне виявлення рибонуклеопротейдів (РНП)

здійснювалася за методикою J. Ahlgvist (1978). Наявність тучних клітин визначалася при використанні розчину толуїдинового синього зі значенням рН = 2,7 (реакція метакромазії Г. Луппа, 1980). Виявлення глікогену і ШИК-позитивних глюкозамінгліканових комплексів здійснювалася за методикою Е. Пірса (1962). Спрямованість проліферації або диференціювання клітин оцінювалося за допомогою методичних підходів S. Iseki, T. Mori (1986), Е. Пірса (1962).

2.2.5. Мікробіологічне дослідження

З метою визначення характеру і вірулентності мікрофлори глотки проведені бактеріологічні дослідження виділень з порожнини носа і з поверхні язикового мигдалика. Для ранньої діагностики стрепто-кокової інфекції використовували експрес-тест «Streptatest» (Dectra Pharm, Франція), механізм дії якого базується на принципі імуно-хромато-графічного аналізу і полягає в виявленні антигенів β -гемолитичного стрептокока групи А в мазках з поверхні мигдалин і/ або задньої стінки глотки. Паралельно з експрес-тестом всім пацієнтам проведено також бактеріологічне дослідження біоматеріалу із зіву з визначенням видової приналежності виділених штамів бактерій і чутливості до антибіотиків.

Взяття мазка з ротоглотки проводилося натщесерце, обертальними рухами за годинниковою стрілкою від лівого мигдалика по кореню язика до правого мигдалика, сухим стерильним ватним тампоном на пластиковій основі. Після забору матеріалу тампон поміщали в стерильну одноразову пробірку типу «Еппендорф» з транспортним середовищем. Метод дослідження - бактеріологічний. На користь етіологічної значущості виділеної мікроорганізму свідчило наявність III (понад 10^4 КУО/мл) або IV ступеня зростання (10^5 КУО/мл) [132]. Чутливість мікробів до більшості застосовуваних антибіотиків визначалася методом стандартних паперових дисків, просочених тим чи іншим антибіотиком. Використовувався набір

дисків з антибіотиками для визначення чутливості мікроорганізмів до лікарських засобів. Реєстраційне свідоцтво №11668/2012 на 13.07.2012 р.).

При тонзилофарингіте стафілококкової природи, застосовували санацію мигдаликів апаратом «Тонзілор ММ» - застосування низько частотних ультразвукових коливань і вакууму на уражені біоткани як через рідкі лікарські препарати, так і контактено. Робоча частота акустичних коливань хвилеводу-інструменту 26,5 кГц.

2.2.6. Імунологічні методи дослідження

Кількісне визначення числа основних типів імунокомпетентних клітин.

Визначення основних популяцій (Т-клітини, В-клітини, натуральні кілери) і субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелпери, Т-ЦТЛ).

Для первинного дослідження імунного статусу і виявлення виражених порушень імунної системи ВООЗ рекомендовано визначення CD3, CD4, CD8, CD4+, CD8+, CD19+, CD3+ CD19+, CD16+56+, співвідношення CD4+/CD8+. Дослідження дозволяє визначити кількість (відносну і абсолютну) основних популяцій лімфоцитів: Т-клітини - CD3+, В-клітини - CD19+, натуральні кілери (NK) - CD3- CD16+ + 56+, субпопуляції Т- лімфоцитів (Т-хелпери CD3+ CD4+, Т-цитотоксичні CD3+ CD8+ та їх співвідношення). Імунофенотипування лімфоцитів здійснюється с використанням моноклональних антитіл до поверхневих диференціювальних антигенів на клітинах імунної системи, методом проточної лазерної цитофлуориметрії.

Визначення антистрептолізину-О в сироватці крові.

Дані антитіла визначали в реакції аглютинації. Середовищем для розведення служив фосфатний буфер з РН = 6,8. В якості носіїв антигенів використовувалися частки полістирольного латексу. Оцінка результатів реакції в титрах і в МЕ/мл.

Метод визначення: : імунотурбідиметрія.

Аналізатор: Cobas 6000 (с 501 модуль).

Тест-системи: Roche Diagnostics (Швейцарія).

Визначення антитіл в сироватці крові до тканини ЯМ

У сироватках крові обстежених пацієнтів визначали наявність антитіл до сполучнотканинного антигену типу Cole (Ст. Д. Яковенко, 1985), який отриманий з тканини язикового мигдалика. Антитіла визначали в реакції пасивної гемаглютинації за Boyden (Kabat, Mayer, 1968), яка, згідно даних авторів, дозволяє виявити 3 мкг білка антитіл в пробі, імунні комплекси визначали загальноприйнятим методом осадження поліетиленгліколем [72].

Антигени сполучної тканини отримували з слизової та сполучної тканини, обробляючи тканини трипсином, з подальшим очищенням [18]. Концентрацію білка в розчині визначали колориметричним методом за Lowry et al. [179] на спектрофотометрі СФ-26:

Лабораторія ДП НТЦІ «Водообробка» фізико-хімічного Інституту ім. О.В. Богатського НАНУ. Реєстраційне досьє від 15.11.2013 №1511/02-м.наказ МОЗ України від 28.11.2013 №1029.

Гормональна панель. Визначення антитіл в сироватці крові до антигенів щитовидної залози.

ТТГ - тиреотропний гормон

Метод: імуносорбентний аналіз із застосуванням фіксованих ферментів

Принцип Кон'югованих пероксидазой сендвіч ІФА

Діапазон виявлення: 0-20 мкМЕ/мл

Зразок: 50 мкл сироватки

Специфічність 100 %

Чутливість: 0,20 мкМЕ/мл Загальний час ~ 80 хв.

Набір ІФА для визначення ТТГ: Кат. № : 3122Z.

Виробник : DAI (США).

Методика від 03-26-2012. ТТГ - тиреотропний гормон (референтні значення дорослі 0,27-4,2 мк МЕ/мл

В якості маркера аутоімунної патології щитовидної залози досліджували:

АТПО - антитіла до пероксидази щитовидної залози (референтні значення до 34.0 МЕ/мл).

Метод: імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

Тест - система: Roche Diagnostics (Швейцарія).

АТТГ - антитіла до тиреоглобуліну (референтні значення до 115,0 МЕ/мл).

Метод: імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

Аналізатор: Cobas 6000 (e 601 модуль).

Тест - система: АТ-TG Roche Diagnostics (Швейцарія).

Референтні значення (норма): АТ-TG, МЕ/мл 0 - 115

ТС4 - вільний тироксин загальний (референтні значення дорослі 5,1-14,1 мк МЕ/мл) перерахунок на пмоль/л.

Метод: імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

Тест - система: Roche Diagnostics (Швейцарія).

Визначення антитіл в сироватці крові до *Helicobacter pylori*.

Діагностика здійснюється імунологічним методом дослідження сироватки крові пацієнта на наявність специфічних антитіл до *Helicobacter pylori* IgG, IgM, IgA.

Метод тестування: автоматичний імуноферментний

Аналізатор: Lazurite Dynex Technologies Ltd. (США)

(референтні значення дорослі: менше 0.9-негативний результат, більше 1,1 позитивний результат).

В якості неінвазивних методів локальної діагностики інфекції *H. pylori* застосовувався метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в слині.

Ретроспективна оцінка поширеності гіпертрофії язикового мигдалика у хворих після оперативного втручання з приводу тонзиліту, вказує на високу частоту виявлення компенсаторної (вікарної) гіпертрофії лімфоїдної тканини лімфоглоткового кільця у пацієнтів, в анамнезі яких визначався хронічний тонзиліт вірусного походження, що супроводжується схильністю до лімфопроліферативних процесів, а основним показанням до оперативного втручання у них була наявність:

- значне збільшеного глоткових і піднебінних мигдаликів;
- загострення хронічного тонзиліту, частіше вірусного походження.

Обстеження пацієнтів з ГЯМ, у яких були раніше виконані операції, виявляло мононуклеозоподібний синдром у більшості з них, найчастіше виявлялась хронічна активна ВЕБ-інфекція, тому для діагностики таких хворих застосували метод імуноферментного аналізу на наявність антитіл до антигенів вірусів, які викликають мононуклеоз-подібний синдром. У Міжнародній класифікації хвороб інфекційний мононуклеоз представлений як поліетіологічне захворювання (МКХ-10-КМ: B27.0, B27.9, B27) [222]. Класифікацією Міжнародного комітету з таксономії вірусів (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) (1995), герпетичні віруси людини (ВГЛ) розділені на 8 груп. Встановлено, що синдром інфекційного мононуклеозу можуть викликати віруси (ГВІ): герпес людини IV типу (ВСБ), цитомегаловірус (ЦМВ-V), герпес VI типу (ВГЛ-6).

Діагностика захворювання ґрунтується на комбінації тестів, що виявляють наявність IgG, IgM антитіл до різних білків-антигенів вірусу, що в більшості випадків, дозволяє диференціювати інфекцію та уточнити стадію патологічного процесу, варіанти результату інфекційного процесу: одужання, безсимптомне вірусоносійство, хронічна рецидивуюча інфекція.

Метод тестування: автоматичний імуноферментний

Аналізатор: Lazurite Dynex Technologies Ltd. (США) [132].

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові, в рідкій фазі ротоглоткового секрету.

В основу методу покладена техніка осадження грубодисперсних комплексних агрегатів білкової природи під впливом багатоатомних спиртів, зокрема, поліетиленгліколю (В. П. Кайдашев, 2003). Низькі концентрації ПЕГ осаджують комплекси великих розмірів, високі концентрації викликають преципітацію низькомолекулярних сполук. Зміна густини розчинів реєструється на спектрофотометрі при довжині хвилі 280 нм. Метод ґрунтується на послідовній преципітації комплексів антиген-

антитіло в концентрації 3,5% і 7,0% поліетиленгліколю з молекулярною вагою 6000. Визначення ЦІК з величин визначають за допомогою калібрувального графіка залежності оптичної щільності від концентрації ЦІК в мкг. Зміст ЦІК виражається у мг/мл [76].

2.2.7. Морфологічні методи дослідження

Загальна характеристика стану гістологічної структури тканини язикового мигдалика вивчалася за допомогою дослідження забарвлених препаратів розчинами гематоксиліну і еозину за методом Майєра (R. D. Lillie, 1969). Гістохімічне виявлення рибонуклеопроतेїдів (РНП) здійснювалося за методикою J. Ahlgvist (1978). Наявність тучних клітин визначалося при використанні розчину толуїдинового синього зі значенням рН = 2,7 (реакція метакромасії, Г. Луппа, 1980). Виявлення глікогену і ШИК-позитивних глікозамінгліканових комплексів здійснювалося за методикою Е. Пірса (1962). Спрямованість проліферації або диференціювання клітин оцінювалася за допомогою методичних підходів S. Iseki, T. Mori (1986).

2.2.8. Метод кріохірургічного лікування гіпертрофії язикового мигдалика

Для безкровного і малоболісного хірургічного втручання на язиковому мигдалику застосовували пристрій - автономний кріоапарат КАО-02 з насадками, з системою управління циркуляцією та газифікацією рідкого азоту ($t^{\circ} -195,75^{\circ}C$). [А. С. №357974, МКИ: А61 В17/56; Бюл. №34, 1972р.]

Дане втручання здійснюється амбулаторно. Маніпуляцію здійснюють хворим без серйозної супутньої патології і після аналізу даних лабораторних та клінічних обстежень. Особливої підготовки не вимагає: пацієнт запрошується вранці натщесерце, проводиться місцева аплікаційна анестезія 10% розчином лідокаїну. У процесі анестезії і операції хворий знаходиться в сидячому положенні в ЛОР-кріслі. Пацієнт максимально висовує язик, асистент фіксує язик за допомогою марлевої серветки. При інтенсивному слиновиділенні підключається портативний слиновідсмоктувач. Під

контролем зору в порожнину рота, до зовнішньої поверхні кореня язика, підводиться насадка - кріоаплікатор (Г- подібно вигнута, різної величини, з різним кутом нахилу, що повторює форму кореня язика), який накладається на корінь язика. Апарат підтягується вперед для більш тісного контакту насадки-аплікатора з поверхнею язикового мигдалика. Для захисту язикової поверхні надгортанника від кріовпливу використовується термічна прокладка на клейовій основі, яка фіксується до тильної поверхні насадки - кріоаплікатора. Вся конструкція покривається індивідуальним ковпачком, який виготовлений з харчового термостабільного поліетилену (таке покриття дозволяє прискорити і спростити процес відтаювання і вилучення інструменту з важкодоступної, високочутливої рефлексогенної зони). За допомогою апарату КАО-02 рідкий азот подається до насадки - аплікатора (рис.2.2.1).



Рисунок 2.2.1. а) Г-подібно вигнута насадка на кріоаплікатор з термічною прокладкою на тильній поверхні; б) автономний апарат кріохірургічний КАО-02.

Охолоджена насадка при контакті з тканинами проморожує їх на глибину, яка залежить від швидкості охолодження тканини, часу кріовпливу,

термічних властивостей тканин, інтенсивності кровообігу [98]. Тому експозиція охолодження індивідуальна в залежності від розмірів мигдалика, становить від 1 до 3 хвилин. Період повного відтавання мигдалика становить від 40 секунд до 2 хвилин. Важливо забезпечити мимовільне, повільне, природне відтаювання тканини. Ніяких заходів по прискоренню відтаювання замороженої патологічної тканини робити не потрібно. Це забезпечує досить тривалий період ішемії, підвищує надійність руйнівного ефекту [2, 99].

Враховуючи, що маніпуляції здійснювалися в амбулаторних умовах, кріодеструкція проводилася з однієї сторони, щоб уникнути ускладнень. З протилежного боку маніпуляцію виконували через 3-5 днів. Після втручання пацієнт залишався під наглядом біля 2 годин. При відсутності набряку, що поширюється на сусідні області глотки і гортані, пацієнта відпускали додому з рекомендаціями щадного режиму і дієти протягом 3-х днів. При появі ознак набряку застосовували один із системних глюкокортикостероїдів. Поверхня тканини, яка була піддана кріодеструкції, не здатна брати участь в утворенні спайок, після маніпуляції не виникає рубцевих звужень і стенозів, тому після кріодеструкції немає необхідності в післяопераційному огляді.

Контрольний огляд після кріовпливу проводили на 10-й та 30-й день, віддалені результати оцінювали через рік після втручання

2.2.9. Статистична обробка отриманих результатів

Отримані в результаті досліджень дані були оброблені за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей визначалася за допомогою критерію Стьюдента (t) і оцінювалася довірчою ймовірністю (p). Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Статистичні та аналітичні методи використовували відповідно сучасним вимогам медико-біологічних досліджень [25]. Застосовували непараметричні критерії [39]: парний критерій Стьюдента «Т» (при порівнянні даних, отриманих від тих самих особин на початку та наприкінці досліджу). Статистичний аналіз даних, де вихідними параметрами є титр

антитіл, обробляли за Левинсоном В. И. [64]. Всі отримані в ході досліджень матеріали оброблені з використанням сучасних методів медико-біологічної статистики, які включають непараметричні критерії оцінки. Статистична обробка результатів досліджень виконувалася автором на персональному комп'ютері IBM HC/AT Pentium в рамках статистичного пакету Microsoft Excel 10 і STATISTICA for Windows 7,0.

Матеріали, представлені в даному розділі роботи, були опубліковані в статтях і тезах:

1. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Деклараційний патент України на винахід. «Спосіб лікування гіпертрофії язикової мигдалини» у 2007 10731(19)UA(11) 29413(13)U Опубл. 10.01.2008, бюл. № 1/2010.
2. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію: «Спосіб комплексного лікування тонзиліту язикового мигдалика» №3999.23.10.2007.
3. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію: «Спосіб та пристрій для кріотерапії язикового мигдалика». №4000. 23.10. 2007.
4. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб лікування гіпертрофії язикового мигдалика» №4001. 23.10.2007.
5. Тагунова ІК, Дюмін ОВ, Андреев ОВ. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб ультразвукової діагностики гіпертрофії язикової мигдалини» №4064. 08.08.2008.
6. Андреев ОВ, Пухлік СМ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб діагностики гіпертрофії язикової мигдалини 3D віртуальної КТ ендоскопією з болюсним контрастуванням» №15. 25.12.2009.

7. Інформаційний лист №158-2015 Вип.№1 Реєстр(А)."Розробка способу підготовки насадки-аплікатора для кріохірургічного втручання на язичній мигдалині» Пухлік СМ, Насибуллин БА, Тагунова ІК, Богданов КГ, Андреев ОВ, Дедікова ІВ.
8. Інформаційний лист №198-2020. Спосіб лікування пацієнтів з гіпертрофією язичної мигдалини. Пухлік СМ, Андреев ОВ, Тагунова ІК, Богданов КГ.
9. Дюмин ОВ, Тагунова ІК, Андреев АВ. Показания к криодеструкции язычной миндалины на основании ультразвукового исследования. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2008;(3-с):183.
10. Дюмин ОВ, Пухлік СМ, Тагунова ІК, Андреев АВ. Показания к криодеструкции язычной миндалины на основании ультразвукового исследования. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2012;(3-с):70.

РОЗДІЛ 3

КОМПЛЕКСНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ХВОРИХ З
ГІПЕРТРОФІЄЮ ЯЗИКОВОГО МИГДАЛИКА ДО ЛІКУВАННЯ3.1. Клініко - інструментальна характеристика хворих з
гіпертрофією язикового мигдалика

Об'єктом для клінічних, лабораторних досліджень були 119 пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика, яка виявилася при огляді 850 осіб різних вікових груп, що проходили обстеження і лікування у зв'язку з різною патологією ЛОР-органів та пред'являли скарги, що зустрічаються при захворюваннях язикового мигдалика. У таблиці 3.1.1 представлена характеристика всього обстеженого контингенту, що був включених в роботу із зазначенням частоти виявлення патології язикового мигдалика.

Таблиця 3.1.1.

Частота виявлення патології ЯМ від загального числа обстежених

Стать	Нозологія		Кількість спостережень n, %	Виявлена патологія ЯМ n, %	
Чоловіки		захворювання ШКТ, ГЕРБ	211(24,8)	16 (13,4)	27(22,6)
Жінки				11 (9,2)	
Чоловіки	Хронічний фарингіт	стан після тонзилектомії	69 (8,1)	4 (3,4)	45 (37,8)
Жінки				41 (34,4)	
Чоловіки	Хронічний тонзиліт		249 (29,3)	8 (6,8)	42 (35,4)
Жінки				34 (28,6)	
Чоловіки	Хронічний риносинусит		321(37,8)	1 (0,8)	5 (4,2)
Жінки				4 (3,4)	
Загальна кількість пацієнтів (n 850)			850 (100,0)	119(100) [14]	
				Чоловіки 29 (24,4) [3,4*]	Жінки 90 (75,6) [10,6*]

Примітка: *- [% від загального числа обстежених]

Таким чином, з усього обстеженого контингенту (850 осіб - 100%) гіпертрофія язикового мигдалика зустрічається у 14% пацієнтів з різною

патологією ЛОР-органів, тобто є досить поширеним захворюванням. Слід зазначити, що серед жінок частота виявлення гіпертрофії язикового мигдалика в 3,1 рази більше, ніж у чоловіків. Відзначено, що найбільш поширеним фоновим оториноларингологічним захворюванням при гіпертрофії ЯМ є патологія мигдалин лімфоглоткового кільця, існуюча або та, що існувала до хірургічного втручання в результаті чого проводилося хірургічне втручання (тонзилотомія або тонзилектомія), після чого, у ряді випадків, розвинулася компенсаторна (вікарна) гіпертрофія язикового мигдалика.

Для осіб, включених в дизайн досліджень, характерна наявність супутньої патології щитовидної залози, шлунково-кишкового тракту (гастроезофагеально-рефлюксна хвороба), зміни в ендокринно-статевій сфері, наявність шийного остеохондрозу. Збільшення розмірів мигдалика зустрічалося при захворюванні на цукровий діабет 1 і 2 типу, захворюваннях серцево судинної системи та патології щитовидної залози, патологія наднирників.

Виходячи з цих даних, була розроблена програма обстеження пацієнтів основної групи з гіпертрофією язикового мигдалика, необхідності онкологічної настороженості по відношенню до пацієнтів з гіпертрофічними процесами лімфоїдної тканини кореня язика.

До контрольної групи 30 осіб, увійшли обстежені, які не мали ознак патології з боку лімфоглоткового кільця, системних захворювань, але мали скарги на патологічні відчуття в області кореня язика. Ендоскопічне дослідження цих хворих, виявило ряд захворювань, які приводили до проявів верхньої або нижньої дисфагії (шийно - вертебральний гіперостоз, параезофагеальна грижа стравохідного отвору діафрагми).

Комплексна оцінка стану пацієнтів, включених в дослідження, починалася з аналізу даних суб'єктивного та об'єктивного досліджень.

Останнє виконувалося оториноларингологом і передбачало огляд ЛОР - органів. Враховувалася форма надгортанника, розміри, рухливість, наявність контакту краю надгортанника з коренем язика, стан валекул, грушоподібних синусів, розмірів і форми язикового мигдалика, кореня язика. Збільшення, деформація цих утворень, контакт з оточуючими тканинами були об'єктивною причиною суб'єктивного відчуття дискомфорту.

Найбільш частими скаргами, що пред'являлися хворими, були: неприємні відчуття в області кореня язика - «чужорідне тіло в горлі», сухий кашель, періодичні болі в горлі, порушення ковтання і дихання, глоткові парестезії, хрипіння під час сну, апное. Більш детально скарги хворих і їх частота наведені в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2.

Частота основних клінічних симптомів у пацієнтів з ГЯМ

Клінічні симптоми Основна група n=119	Частота виявлення	
	n	%
Відчуття стороннього тіла в горлі	109	91,6
Утруднене ковтання	90	75,6
Підвищена збудливість, канцерофобія	65	54,6
Хрипіння під час сну, апное	49	41,2
«Порожній ковток» - спроби проковтнути неіснуючу їжу	39	32,8
Першіння, безпричинний нападоподібний кашель	21	17,7
Парестезії в глотці	18	15,1
Парадоксальний характер дисфагії	15	12,6
Швидка стомлюваність і слабкість	45	37,8
Періодичні болі в горлі	13	10,9
Відчуття нестачі повітря	2	1,7

Примітка: % від загального числа обстежених, n - кількість пацієнтів.

Як випливає з даних таблиці 3.1.2, у всіх обстежених визначався комплекс, що складається з варіантів симптомів: відчуття стороннього тіла в глотці «globus hystericus, globus sensation, globus pharyngeus» у 91,6% обстежених; утруднене ковтання у 75,6% обстежених; парадоксальна

дисфагія у 12,6% (проходження твердої їжі здійснюється легше, ніж рідкої, а великих шматків краще, ніж дрібних); скарги на «порожній ковток» (потреба проковтнути неіснуючу їжу) у 32,8% хворих; нападаподібний кашель у 17,7%. Зі скарг загального характеру слід виділити підвищену збудливість, канцерофобію, швидку стомлюваність і слабкість, хрипіння під час сну. При загальному огляді було виявлено переважання блідості шкірних покривів, підвищеної вологості шкіри.

При фарингоскопії у 72 пацієнтів визначалися ознаки хронічного фарингіту. Найбільш часто супутні захворювання ЛОР-органів у пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика пов'язані з запальними процесами в області глотки: Хронічний фарингіт на тлі захворювань ШКТ (27-22,7%), Хронічний фарингіт стан після тонзилектомії (45-37,8%), Хронічний тонзиліт 42-35,3%, Хронічний риносинусит (5-4,2%). Для більш повної характеристики оцінювали функціональні можливості слизової оболонки глотки за її резистентністю до зовнішніх впливів. Для цього вивчали особливості клітинного складу рідини порожнини рота [97]. Результати досліджень наведені в таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3.

Клітинний склад ротоглоткового секрету у хворих з ГЯМ до лікування

Групи	Основна (n 119)	Контрольна (n 30)
Клітини		
Лімфоцити	35,65±7,41*	6,50±0,46
Нейтрофіли	21,65±3,70*	9,74±0,44
Епітеліальні клітини	43,68±7,72	69,21±6,44
«голі ядра»	9,02±0,51*	0,39±0,11

Примітка: * - достовірно ($P < 0,05$) по відношенню до контролю.

Згідно з даними таблиці 3.1.3, загальним для хворих усіх вікових груп було збільшення відносного вмісту лімфоцитів, нейтрофілів, що може свідчити про наявність хронічного запалення або компенсаторної зміни

кількості цих клітин, зумовлену зниженням їх функціональної активності. Ще однією особливістю складу клітинного пулу ротоглоткового секрету було збільшення відносного вмісту «голих ядер». Останні являють собою частини зруйнованих клітин епітелію слизової порожнини рота. Одночасно зі збільшенням числа лімфоїдних елементів спостерігалось різке зниження, в більшості випадків кількості епітеліоцитів іноді сегментоядерних нейтрофілів. Оскільки нейтрофіли мають фагоцитарну активність, зменшення їх кількості в ротоглотковому секреті може свідчити про зменшення місцевої опірності організму. Зменшення вмісту епітелію, може бути відображенням порушень процесів регенерації слизової оболонки порожнини рота. Особливо слід зауважити, що за своїм характером, зміни клітинного вмісту порожнини рота були односпрямованими у хворих різних вікових груп, проте більш виражені вони в групі хворих старше 45 років. Оскільки склад клітинного пулу рідини порожнини рота залежить від стану регуляторних систем всього організму, можна вважати, що ми отримали свідчення порушень у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика, пов'язаних з дисрегуляцією функціональних можливостей клітинного пулу слизової оболонки порожнини рота, що визначає характер реакцій на зовнішні впливи [139].

Проведене нами бактеріологічне дослідження слизової оболонки ротоглотки та гортаноглотки, повинно було показати стан цього механізму.

У частини хворих з поверхні слизової оболонки висівалася сапрофітна флора, крім того, виявлявся великий відсоток присутності грибів роду *Candida albicans* в мікробних асоціаціях. Асоціації з одним бактеріальним видом виділено серед 43,7% проб, з декількома видами були виявлені у 37,5% проб. Серед асоціацій грампозитивних коків з грибами роду *Candida albicans* переважали стрептококи (83,8%) проб. Асоціації грибів роду *Candida albicans* і грамнегативних бактерій виявлялися в 14,3% випадків. Серед грамнегативних бактерій частіше виявлялися представники роду *Klebsiella*

pneumonia - 4,2%. Оцінка чутливості стрептококів і стафілококів до чинної антибактеріальних препаратів показала їх високий рівень резистентності до антибіотикотерапії.

Результати дослідження бактеріального фону слизової оболонки ротоглотки та гортаноглотки представлені в таблиці 3.1.4.

Таблиця 3.1.4.

Мікрофлора ротоглотки і гортаноглотки у пацієнтів з ГЯМ

Мікрофлора	Основна група (n=119)		Контрольна група (n=30)	
	n	%	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	60	50,4	2	6,7
<i>Streptococcus</i> гр. А	35	29,4	2	6,7
<i>Streptococcus</i> гр.В	26	21,8	2	6,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	95	79,8	10	33,3
<i>Candida albicans</i>	71	59,7	4	13,3
<i>Aspergillus</i> spp.	4	3,4	-	-
<i>Klebsiella pneumonia</i>	4	4,2	2	6,7
<i>Escherichia coli</i>	36	30,2	2	6,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	30	25,2	4	13,3
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	6	5,0	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	7	5,9	2	6,7

З таблиці 3.1.4 видно, що у обстежених визначається видовий поліморфізм мікроорганізмів. Результати мікробіологічного дослідження показали, що у пацієнтів переважали колонізації верхніх дихальних шляхів переважно грампозитивними мікроорганізмами: обсіменіння глотки золотистим стафілококом, стрептококом групи А, групи В, дріжджоподібними грибами в мікробних асоціаціях. Розвиток цих видів мікроорганізмів регулюється станом місцевого імунітету, який у обстежених хворих, згідно з даними дослідження вмісту порожнини рота, ослаблений.

У всіх пацієнтів з великим відсотком обсіменіння слизової оболонки грибами роду *Aspergillus* spp., *Candida albicans*, виявлена мікогенна

сенсibilізація у пацієнтів всіх вікових груп. Якщо серед осіб з 18 до 44 років підвищена чутливість до грибків виявлялася при імунотермістрометричному дослідженні у 11% обстежених, у віковій групі старше 45 років - у 33% і більше. *Aspergillus* spp. вважається одним з найбільш значущих у виникненні респіраторних алергічних реакцій. Наявність грибково-бактеріальних асоціацій з участю *Candida albicans*, *Aspergillus* spp. і сенсibilізації до них, свідчить про ослаблення імунної відповіді.

Для об'єктивної оцінки змін язикового мигдалика проведені ультразвукові та ендоскопічні дослідження мигдалика і оточуючих утворень. Результати ендоскопічного дослідження представлені в таблиці 3.1.5.

Таблиця 3.1.5.

Показники ендоскопічної характеристики язикового мигдалика і оточуючих утворень у пацієнтів з ГЯМ до лікування

Ендоскопічна картина області кореня язика	Кількість хворих (n119)	
	n	%
Дифузна гіпертрофія язикового мигдалика	107	89,9
Гіпертрофія однієї з його часток	8	6,7
Кісти язичної мигдалини	3	2,5
Язиковий мигдалик знаходиться в контактi з надгортанником	119	100,0
Валекули заповнені лімфоїдною тканиною	101	84,9
Валекули не заповнені лімфоїдною тканиною	18	15,1
Язиковий мигдалик являє собою щільне скупчення горбків	83	69,8
Язиковий мигдалик представлений окремими гіпертрофованими фолікулами, які виступають над поверхнею гладкого епітеліального покриву	36	30,3
Поверхня язикового мигдалика застійно-червоного кольору з розвиненою капілярною мережею, слизова оболонка потовщена, матова, на поверхні інтенсивний білястий наліт	89	74,8
Поверхня язикового мигдалика блідо рожевого кольору з ціанотичним відтінком, слизова оболонка стоншена, гладка, блискуча, на поверхні нальотів немає	30	25,2

Примітка: n - кількість пацієнтів, % від загального числа обстежених.

Язиковий мигдалик при ультразвуковому дослідженні візуалізувався як тканинне утворення з переважно зниженою ехогенністю, без чітких меж, округлої форми, відносно однорідне, розташоване серед характерних і легко пізнаваних орієнтирів дна порожнини рота і глотки. У частини пацієнтів виявлено значне збільшення розмірів язикового мигдалика. Дані УЗД були підтверджені ендоскопічними дослідженнями з гнучким ларингоскопом. При скануванні в реальному масштабі часу, під час ковтка, гіпертрофована лімфоїдна тканина пролабірувала в стравохід, стикаючись з надгортанником, та значно переміщувала його до задньої стінки глотки.

При об'єктивному обстеженні виявили дифузну гіпертрофію язикового мигдалика, який частково або повністю заповнює валекули - у 89,9% хворих, гіпертрофію однієї з його часток - у 6,7%. Гіпертрофія у вигляді острівців, вирости лімфоїдної тканини з ознаками хронічного запалення, наявність казеозних мас у криптах. Матова, застійно-червоного кольору слизова оболонка язикового мигдалика в поєднанні з інтенсивно розвиненою капілярною мережею, виявлена у 74,8% пацієнтів. У 2,5% знайдені поодинокі або множинні кісти, розташовані в дифузно збільшеній тканині язикового мигдалика, слизова оболонка над кістозними утвореннями жовтувато-рожева, гладка, блискуча, добре васкуляризована (Рис. 3.1.1).

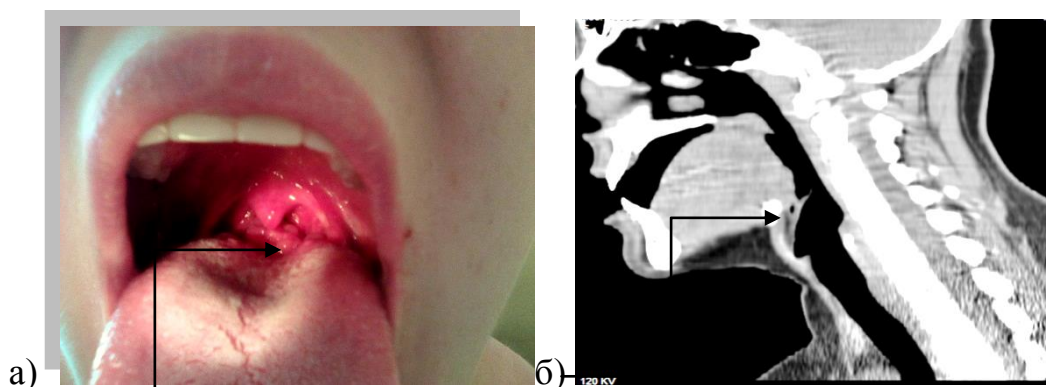


Рисунок 3.1.1. а) Тканина язикового мигдалика щільна, поверхня горбиста, 3 ступінь гіпертрофії.

б) Валекули язика заповнені лімфоїдною тканиною. Язична поверхня надгортанника знаходиться в контакті з коренем язика, з гіпертрофованим язиковим мигдаликом. Слизова оболонка кореня язика рясно покрита білуватим нальотом.

Наявність контакту краю надгортанника з коренем язика, стан валлекул, грушоподібних синусів, збільшені розміри і форма язикового мигдалика, кореня язика, є об'єктивною причиною суб'єктивних відчуттів внаслідок залучення в процес ІХ пари - n. glossopharyngeus, Х -n пари. vagus, n. accessorius - ХІ пари ЧМН.

Гіпертрофований язиковий мигдалик при ультразвуковому дослідженні візуалізується як тканина переважно зниженої ехогенності, без чітких меж, округлої форми, відносно однорідна, розташована серед характерних і легко впізнаваних орієнтирів дна порожнини рота і глотки (Рис.3.1.2, Рис.3.1.3).



Рисунок 3.1.2. Ультразвукове сканування. Гіпертрофія язикового мигдалика 3-го ступеня. Відстань між коренем язика і надгортанником мінімальна, наявність контакту надгортанника з коренем язика.

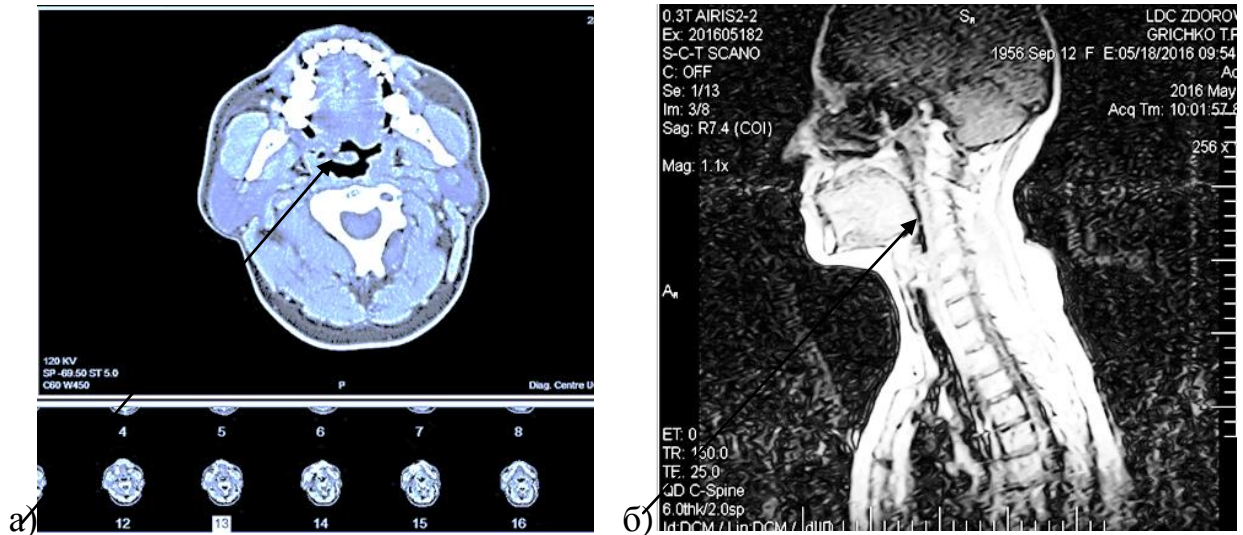


Рисунок 3.1.3. КТ дослідження: а) наявність контакту краю надгортанника з коренем язика; б) збільшені розміри і форма язикового мигдалика.

Звертають на себе увагу пацієнти з гіпертрофією язикового мигдалика на тлі хронічного фарингіту, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Такі хворі пред'являють скарги на першіння в горлі, відчуття чужорідного тіла - «плівки в горлі», яка викликає бажання її видалити, це призводить до зміни голосу, покашлювань, парестезії. При інструментальному огляді таких хворих виявляли рясний в'язкий слизовий секрет на задній стінці глотки, розпушений білястий наліт на корені язика, на поверхні гіпертрофованого язикового мигдалика. Переважав варіант гіперпластичного фарингіту: дифузний, боковий, гранульозний, що може припускати схожість причинних факторів, що викликають гіперпластичний процес в цьому відділі глотки.

Виявлені структурні особливості слизової оболонки поверхні мигдалика: множинні ерозії покривного епітелію, лімфоїдноклітинна, лімфобластична, плазмоклітинна і еозинофільноклітинна інфільтрація, наявність слизу в лакунах. На підставі цих даних можна припустити, що гіпертрофія язикового мигдалика пов'язана із зміною функціональної активності цих елементів. Одночасно виявляються запальні зміни слизової оболонки задньої стінки глотки у вигляді хронічного атрофічного або, частіше, гранульозного, гіперпластичного фарингіту.

Практично у всіх виявлялися виражені зміни мікробіоценозу слизової оболонки глотки, вегетація нерезидентної мікрофлори. У 17 осіб при дослідженні слини виявлявся атиповий для ротоглотки та гортаноглотки збудник - *Helicobacter pylori* (спіральна мікроаерофільна грамнегативна бактерія), присутність якої підтверджувалося імунологічним дослідженням сироватки крові з визначенням специфічних антитіл та ДНК в методі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

H. pylori - володіє безліччю факторів патогенності, які при взаємодії з клітинами епітелію, призводять до запалення слизової оболонки, прямої ушкоджуючої дії. Найбільш ранньою реакцією епітеліоцитів на *H. pylori* є гіперплазія мікроворсинок, лімфоцитарна проліферація. Темпи проліферації корелюють з вираженістю запалення. Нещодавно було доведено, що на епітеліоцитах при ураженні *H. pylori* різко збільшена експресія рецептора епідермального фактору росту (EGFR), а цей механізм є універсальним і одним з найпотужніших для стимуляції проліферації [171]. Виділяють фази імунної відповіді на *H. pylori* - інфекцію. Фаза первинної відповіді характеризується тим, що основним спектром поверхневих імуноглобулінів в лімфоцитах фолікулів представлені IgM, а п'ята - формуванням аутоімунної деструкції слизової оболонки [133]. Дослідження показують, що при хронічному інфікуванні бактерією *H. pylori* роль місцевих імунних порушень вище, ніж системних. Значних системних змін показників імунітету при хронічних гастритах не виявлено. Однак наявність деструктивних змін у слизовій оболонці, призводить до виникнення відповідних реакцій у вигляді появи ЦК, аутоантитіл до тканин шлунку.

Враховуючи, що по своїй морфології тканини, що оточують лімфоїдну тканину кореня язика, подібні тканинам ШКТ (сполучнотканинна основа, м'язовий шар, залозистий шар), можна припустити подібність патогенетичних процесів, що відбуваються в язиковому мигдалику, корені язика. Це дозволяє припустити, що гіпертрофію язикового мигдалика можна

віднести до *H. pylori* - асоційованих захворювань при наявності достовірних даних про інфікування *H. pylori* при тривалості процесу, наявності підвищених значень антитіл до тканини язикового мигдалика.

Поглиблене дослідження таких пацієнтів виявило позитивний результат (наявність антитіл IgG до *Helicobacter pylori* понад 1,1 у.о.) у 17 осіб, що вимагало призначення у схемах лікування ерадикаційної терапії (таб. 3.1.6).

Таблиця 3.1.6.

Частота виявлення *Helicobacter pylori* у пацієнтів з ГЯМ та хронічним фарингітом до лікування

Стать	Нозологія	Кількість спостережень				Кількість пацієнтів з виявленням АТ до Нр			
		п	%	п	%	п	%	п	%
Чоловіча	Хронічний фарингіт	27	22,7	16	13,5	17	14,3	14	11,8
Жіноча				11	9,2			3	2,5

Примітка: п - кількість спостережень, % - від загального числа пацієнтів основної групи.

Вік таких хворих склав від 34 до 50 років. В анамнезі виявлялися різні прояви захворювань ШКТ. В більшому числі випадків це були особи чоловічої статі, що, ймовірно, пов'язано з порушенням тонуусу стравохідних сфінктерів на тлі погрішностей у харчуванні, підвищеної маси тіла. Середній показник антитіл IgG до *Helicobacter pylori* становив $4,25 \pm 0,11$ Од/мл.

При огляді ЛОР - органів крім гіпертрофованого язикового мигдалика (еластичної або тугоеластичної консистенції), у пацієнтів з ГЕРХ були присутні зміни слизової оболонки у вигляді гіперемії з розвиненою капілярною мережею, потовщення слизової оболонки в області черпакуватих хрящів, міжчерпакуватого простору гортані. На задній стінці гіпофарингса визначалася набряклість слизової оболонки, потовщення та розростання лімфоїдної тканини, гіпертрофія гранул, рясний білий наліт на корені язика з нерівномірним розростанням сосочків слизової оболонки язика.

Фіброезофагоскопія виявляла ознаки катарального езофагіту, зяяння кардіального відділу шлунку, поверхневий гастродуоденіт. Манометричне дослідження стану стравохідних сфінктерів виявляло їх недостатність, що посилювалася в горизонтальному положенні.

При проведенні рентгенологічного дослідження стравоходу у таких хворих відзначалося уповільнене проходження барію по стравоходу, зворотний закид шлункового вмісту в стравохід, зміна рН менше 4 (у нормі рН стравоходу становить 5,5-7,0), часто визначалася грижа стравохідного отвору діафрагми.

Крім локальних причин, що призводять до запалення слизової оболонки кореня язика, визначалися причини загального характеру: спостерігалася висока частота персистенції вірусів серед пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика. Серед всіх обстежених носійство патогенів вірусної природи визначено у 52 пацієнтів з ГЯМ, частіше у віковій групі від 18 до 44 років, що склало 43,7% загальної кількості обстежених (таб.3.1.7).

Таблиця 3.1.7.

Частота вірусоносійства в групі хворих з ГЯМ.

Вид збудника	Носійство вірусів ГРВІ в групі хворих з ГЯМ n=52
HHV-6(6-11,5%), VEB-NA (46-88,4%), VEB-VCA (23-44,2%), VEB-EA (7-13,4%), CMV (27-51,9%), HSV-1(3-5,7%), HSV-2(4-7,6%), Parainfluetnza virus type I (1-1,9%), Adenovirus type 3(5-9,6%), Coxsackie virus type B5(1-1,9%), Coxsackie virus type A9(2-3,8%).	43,7% загальної кількості обстежених хворих

Примітка: загальна кількість хворих з носійством вірусів ГРВІ n=52

Рисунок 3.1.4 Приклад результату лабораторного дослідження методом ІФА до ЦМВ, ВЕБ, ВГЛ-6, Нр.

Код	Показатель	Биоматериал	Оборудование	Результат	Единица измерения	Референсные значения
ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ						
4405	Антитела IgG к вирусу герпеса 6 типа (HHV 6)	венозная кровь	Автоматический иммуноферментный анализатор Lazerite "Dyplex Technologies Ltd", (США)	14.11	КП (коэф. позитив.)	< 0.8 - отрицательный 0.8 - 1.0 - Сомнительный > 1.0 - положительный
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ						
4302	Антитела IgG к цитомегаловирусу (CMV)	венозная кровь	Автоматический хемилюминесцентный анализатор IMMULITE 2000 "Siemens Healthcare Diagnostics Inc", (США)	4.33	КП (коэф. позитив.)	<0.9 - Отрицательный от 0.9 до 1.1 - Сомнительный > или = 1.1 - Положительный
4301	Антитела IgM к цитомегаловирусу (CMV)	венозная кровь	Автоматический хемилюминесцентный анализатор IMMULITE 2000 "Siemens Healthcare Diagnostics Inc", (США)	0.41	КП (коэф. позитив.)	<0.85 - Отрицательный от 0.85 до 1.0 - Сомнительный > или = 1.0 - Положительный
ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР						
6107	Антитела IgG к капсидному антигену вируса Эпштейн-Барра (VCA)	венозная кровь	Автоматический иммуноферментный анализатор Lazerite "Dyplex Technologies Ltd", (США)	21.06	КП (коэф. позитив.)	< 0.8 - отрицательный 0.80 - 1.0 - Сомнительный > 1.0 - положительный
6102	Антитела IgG к нуклеарному антигену вируса Эпштейн-Барра (NA)	венозная кровь	Автоматический иммуноферментный анализатор Lazerite "Dyplex Technologies Ltd", (США)	17.86	КП (коэф. позитив.)	< 0.8 - отрицательный 0.80 - 1.0 - Сомнительный > 1.0 - положительный
6101	Антитела IgG к ранним антигенам вируса Эпштейн-Барра (EA)	венозная кровь	Автоматический иммуноферментный анализатор Lazerite "Dyplex Technologies Ltd", (США)	0.10	КП (коэф. позитив.)	< 0.8 - отрицательный 0.80 - 1.0 - Сомнительный > 1.0 - положительный
ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ						
6302	Антитела суммарные (IgA, IgM и IgG) к антигенам Helicobacter pylori	венозная кровь	Автоматический иммуноферментный анализатор Lazerite "Dyplex Technologies Ltd", (США)	0.01	КП (коэф. позитив.)	< 0.85 - отрицательный 0.85 - 1.0 - Сомнительный > 1.0 - положительный

Наступним етапом обстеження хворих була оцінка стану імунної відповіді, так як раніше була виявлена зацікавленість цієї системи в процесі розвитку ГЯМ.

При аналізі дані імунологічного обстеження методом ІФА хворих з хронічним фарингітом, станом після тонзилектомії, хронічним тонзилітом. У 52 осіб, що страждають гіпертрофією язикового мигдалика, виявлено підвищення титру антитіл класу IgG у 27 осіб до ЦМВ, у 46 до ВЕБ. У 24 осіб з IgG до ЦМВ індекс авідності становив 72%, що свідчить про давність ЦМВ інфекції, у решти (3 людини) індекс авідності був 40%, що характерно для реактивації ЦМВ інфекції.

У 46-88,4% осіб виявлені антитіла класу IgG VEB-NA, у 23-44,2% IgG VEB-VCA, з індексом авідності >68%, що свідчить про давність та носійство ВЕБ-інфекції. Наявність NA IgG (Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen) є маркерами хронічної латентної інфекції, постійна присутність VCA IgG у високих титрах вказує на хронічну фазу інфекції. У хворих виявлено підвищення IgG, на тлі зниження вмісту IgA, зниження кількості активованих

T-клітин, зниження активності фагоцитів. Отримані дані свідчать про наявність вторинної імунної недостатності з ураженням переважно T-клітинної ланки імунітету, ця думка збігається з даними літератури [136].

Таким чином, у більшості хворих з хронічним тонзилітом і ГЯМ, хронічним фарингітом, станом після тонзилектомії і ГЯМ, при наявності раніше описаних змін імунної відповіді, виявлення персистенція ГВІ може бути одним з факторів, що підтримують хронічний запальний процес. Такі хворі потребують індивідуального контролю за станом імунної відповіді, розробці комплексних імуномодуючих заходів.

3.2. Структурно-функціональна характеристика гіпертрофії язикового мигдалика.

У нормі язиковий мигдалик являє собою (при макроскопічному дослідженні) горбисте утворення, яке трохи виступає над середньою лінією кореня язика, досить чітко відмежоване від оточуючих утворень, блідо-рожевого забарвлення, що мало відрізняється від оточуючих тканин.

При гістологічному дослідженні язикового мигдалика здорової людини в ній можна виділити дві частини. Основу мигдалика складає власне речовина, що утворюється з численних пучків колагенових волокон, між якими розташовані поля слизових залоз. Залози мають звичайну трубчасту структуру, епітеліоцити високі зі світлою цитоплазмою, ядра в базальній частині клітини темні, округлі, невеликі. Вивідні протоки залоз вистелені плоским однорядним епітелієм. В часточках, обмежених пучками фіброзних волокон, крім слизових залоз розташовані пучки гладких м'язових волокон і скупчення ліпідних клітин. Зовнішній вид ліпоцитів і м'язових волокон звичайний. Власне речовина мигдалика пронизана великою кількістю дрібних судин. Назовні від власної речовини мигдалика розташована слизова оболонка. Вона відокремлена потужною фіброзною пластиною, яка утворена щільно упакованими фіброзними волокнами.

Слизова оболонка мигдалика покрита багат шаровим неороговілим епітелієм. Під ним розташовуються скупчення лімфоїдних фолікулів. За рахунок цих скупчень створюються горби, що виступають над поверхнею слизової оболонки, в центрі яких визначаються поодинокі щілиноподібні лакуни, різної глибини, вистелені епітелієм. У слизовій оболонці під лімфоїдними скупченнями розташовані нечисленні кровоносні судини. Фолікули в скупченнях звичайної структури. В них можна виділити гермінативний центр, складений з розташованих з помірною щільністю лімфоїдних елементів, одиничних гістіоцитів. Ядра лімфоїдних елементів збільшені, насичено пофарбовані. (рис.3.2.1).

Між фолікулами можна виділити екстрафолікулярну ділянку з лімфоцитами, розташованими з помірною щільністю. Особливість анатомічної будови мигдалика полягає в наявності одиничних, дуже невеликих лакун, вистелених одношаровим епітелієм, у які відкриваються вивідні протоки слизових та серозних залоз.

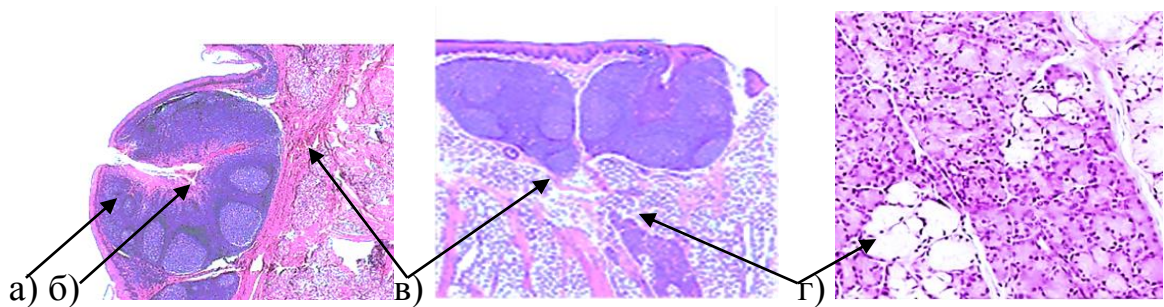


Рисунок 3.2.1. Язиковий мигдалик здорової людини: а) скупчення фолікулів у слизовій оболонці; б) лакуни; в) фіброзна пластина, що відокремлює слизову оболонку; г) скупчення слизових залоз між пучками фіброзних волокон. Забарвлення.: гематоксилін - еозин. Збільшення.: x100.

Макроскопічне (візуальне) дослідження мигдалика у хворих з діагнозом: «гіпертрофія язикового мигдалика» показало, що він являє собою значне за розмірами утворення, яке досить виступає над поверхнею язика. Поверхня її нерівна, колір мигдалика від сірувато-рожевого до насичено

ціанотично-червоного відтінку. Консистенція мигдалини при пальпаторному дослідженні, пухка в 75%, еластична у 25% випадків.

При гістологічному дослідженні визначається різке збільшення маси і об'єму основної речовини. Слизова оболонка являє собою вузьку смугу. Збільшення обсягу основної речовини обумовлено різким збільшенням числа і розмірів прошарків фіброзної тканини, що формують поля (рис.3.2.2).

Слід зауважити, що волокна в прошарках візуально огрубілі, темні, є пучки ніжних світлих волокон. Крім того, визначаються великі поля жирових клітин з пінистою цитоплазмою. Скупчення слизових залоз візуально ширше, ніж в нормі. Залози звичайної трубчастої форми, епітеліоцити без видимих змін. Судини розширені, повнокровні, поодинокі трансформовані в лакуни. Що стосується слизової оболонки, то її покриває багаторядний незроговілий епітелій, якій зберігається на всій поверхні, глибину лакун створює його видимі розширення.

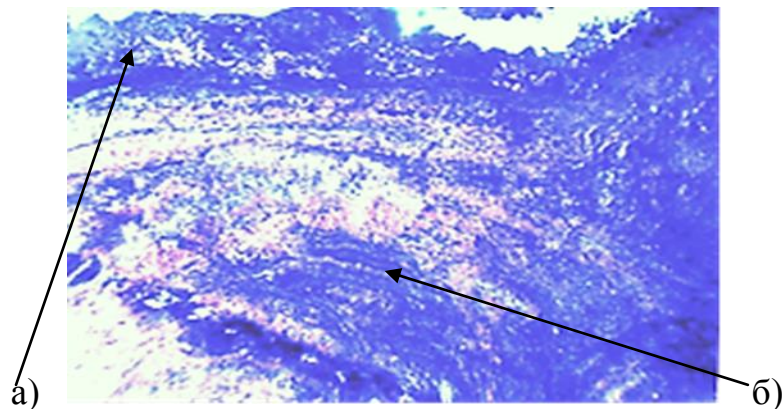


Рисунок 3.2.2. Язиковий мигдалик у хворого з діагнозом: «гіпертрофія язикового мигдалика». Витончення слизової оболонки язикового мигдалика-а), поля грубих фіброзних волокон у власній речовині-б). Забарвлення.: гематоксилін - еозин. Збільшення.: x100.

Рядність в епітелії чітко виражена на всьому протязі. У власне слизовій оболонці лімфоїдні фолікули не збираються у великі скупчення, вони швидше розсіяні по слизовій оболонці. Макроскопічні нерівності на поверхні

мигдалика обумовлені не скупченнями лімфоїдних фолікулів, а випинанням власної речовини мигдалика, розподіл фолікулів у слизовій оболонці досить розріджений. Центр зім'ятий, зменшений, у ньому визначаються гомогенні еозинофільні включення (рис. 3.2.3).

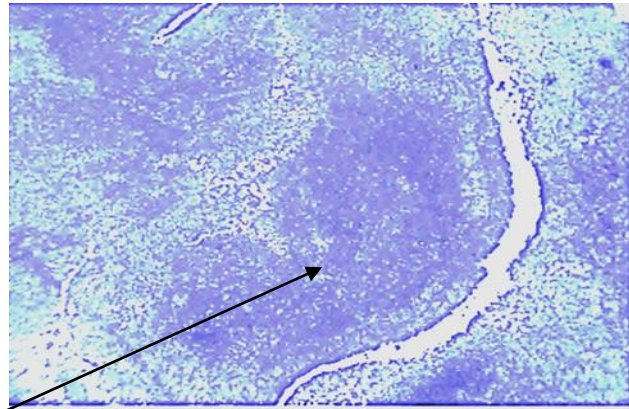


Рисунок 3.2.3. Фолікул мигдалика у хворого з діагнозом: «гіпертрофія язикового мигдалика». Еозинофільні, гомогенні включення. Забарвлення.: гематоксилін - еозин. Збільшення.: x100.

Склад гермінативного центру звичайний - лімфоїдні елементи, візуально багато плазмоцитів. Розподіл клітин з помірною щільністю, або розріджений, особливо в центрі (рис. 3.2.4). У деяких фолікулах в гермінативному центрі визначаються лакуни.

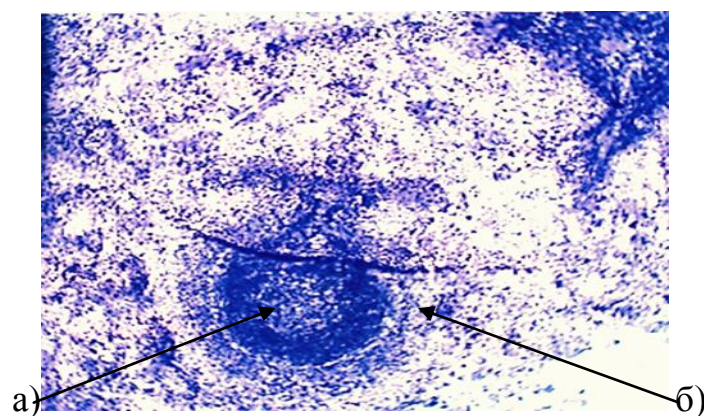
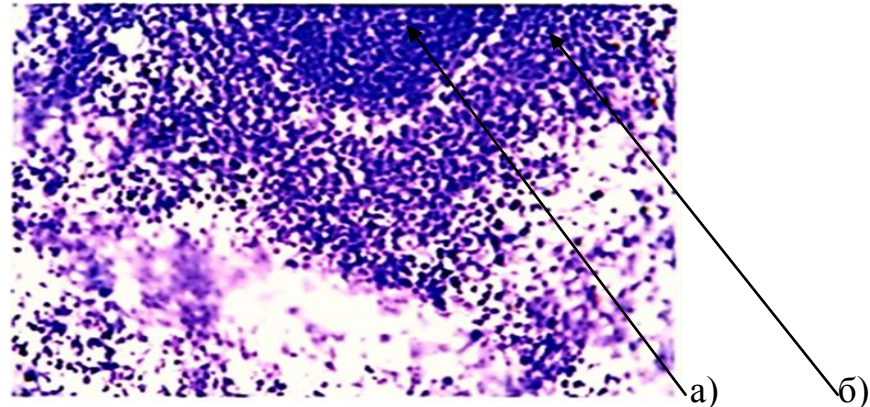


Рисунок 3.2.4. Язиковий мигдалик. Фолікул слизової оболонки з розрідженням по центру -а). Тонкий периферичний шар з розріджених лімфоїдних елементів -б). Забарвлення.: гематоксилін - еозин. Збільшення.: x100.

Периферичний шар фолікула тонкий, складається з розріджено розташованих лімфоцитів. Зустрічаються невеликі вузли із збереженою структурою. Центр у них округлий з помірною щільністю розподілу клітин, фіброзними і гомогенними включеннями. Периферичний шар нерівномірної ширини, складений з лімфоцитів, щільність розподілу клітин знижена (рис.3.2.5).



Малюнок 3.2.5. Фолікул язикового мигдалика -а), розрідження периферичного шару-б), плазмоцити, включення. Збарвлення.: гематоксилін - еозин. Збільшення.: x 200. В фолікулах мають місце поодинокі лакуни. Міжфолікулярний простір заповнений лімфоцитами, зустрічаються макрофаги, щільність розподілу клітин незначна.

Приклади опису мікроскопічного дослідження препаратів гіпертрофованого язикового мигдалика:

1. Діагноз: Ожиріння IV ступеня. Хронічний ерозивний гастрит тіла шлунка. ГЯМ. Вік 63р. Мікропрепарат. Збарвлення.: гематоксилін - еозин, за Ван-Гізоном. Язиковий мигдалик покритий багат шаровим плоским епітелієм з великою кількістю повнокровних судин капілярного типу з гіпоплазією лімфоїдних фолікулів, дрібними поверхневими крововиливами, великою кількістю слинних залоз. В інших зонах слабо виражений інтерстиціальний набряк, фокуси незначної, переважно лімфоцитарної інфільтрації.

2. Діагноз: Дифузний змішано-фолікулярний колоїдний зоб з реактивними змінами. Ревматоїдний артрит. ГЯМ. Вік 36 років. Чоловік. Мікропрепарат. Забарвлення.: гематоксилін - еозин, за Ван-Гізоном. Язиковий мигдалик покритий багат шаровим плоским епітелієм з вираженою гіпоплазією лімфоїдної тканини, яка представлена дрібними периваскулярними, перидуктальними інфільтратами. Нерівномірно виражена фібротизація стромы з великою кількістю капілярів з нерівномірним кровонаповненням, склероз стінок одиничних артеріол, великою кількістю слинних залоз, вираженим інтерстиціальним набряком стромы.

3. Діагноз: Поліпозний змішано-фолікулярний колоїдний зоб. ГЯМ. Вік 60 років. Жінка. Мікропрепарат. Забарвлення.: гематоксилін - еозин, за Ван-Гізоном. Язиковий мигдалик представлений вузькою смужкою лімфоїдної тканини з аплазією фолікулів, покритий багат шаровим плоским епітелієм. Помірно виражений інтерстиціальний набряк з вираженою васкуляризацією стромы. Виражена гіперплазія слинних залоз.

4. Діагноз: Синдром множинної ендокринної неоплазії типу II в (Синдром Горліна). ГЯМ. Вік 27 р. Чоловік. Мікропрепарат. Забарвлення.: гематоксилін - еозин, за Ван-Гізоном. Язиковий мигдалик покритий багат шаровим плоским епітелієм з вираженою гіпоплазією лімфоїдної тканини у вигляді багатогогнищевих лімфоїдних інфільтратів серед нерівномірно фіброзованої стромы з вираженим інтерстиціальним набряком. Виражена гіперплазія слинних залоз з вогнищевою проліферацією протокового епітелію. Дрібні нейрофіброми.

5. Діагноз: Вірусний гепатит «С» з переходом в цироз печінки. Аденоматозна гіперплазія передміхурової залози. ГЯМ. Вік 48 р. Чоловік. Мікропрепарат. Забарвлення.: гематоксилін - еозин, за Ван-Гізоном. Язиковий мигдалик покритий багат шаровим плоским епітелієм з гіпоплазією лімфоїдної тканини з наявністю поодиноких лімфоїдних фолікулів з вираженою

васкуляризацією стромы з застійним повнокрів'ям. Помірно виражений інтерстиціальний набряк.

Аналіз існуючих даних дозволяє вказати на те, що при системних патологічних процесах (дифузних захворюваннях сполучної тканини, ураженнях травної, ендокринної, нервової системи та інших станах) можуть розвиватися зміни реактивно-дистрофічного характеру, які проявляються у вигляді інволютивних змін залозисто-судинного і лімфоїдного компонентів язикового мигдалика, а саме збільшенні розмірів залоз і порушення їх функції, лімфоцитарної інфільтрації, реактивного розростання проміжної сполучної тканини, жирової атрофії. У проліферуючих тканинах розвивається атипія і гіперплазія залозистого і стромального елементів, що призводить до гіпертрофії язикового мигдалика в цілому.

3.3. Особливості імунної відповіді у осіб з гіпертрофією язикового мигдалика до лікування.

Розвиток дистрофічно-дегенеративних змін у язиковому мигдалику супроводжувався розвитком змін показників стану імунної системи.

Таблиця 3.3.1.

Вміст АТ до АГ тканини ЯМ у осіб з ГЯМ до лікування

Показник	Контрольна група (n =30)	Основна група (n =119)	Титри АТ до АГ ЯМ. Межі коливань	
			Мін. (у.о.)	Макс. (у.о.)
Титри АТ до АГ тканини ЯМ (кров), у.о. (титр реакції 1:10)	5,21±0,71	26,66±0,81 *	10	40
ЦІК, у.о. (дрібні)	130,05±10,11	182,90±12,22*	142,0	220,0

Примітка: *-достовірно (p<0,05) по відношенню до контролю

Перш за все, як видно з даних таблиці 3.3.1, у пацієнтів основної групи досліджуваних відзначалося збільшення вмісту антитіл у крові до тканин язикового мигдалика. В цілому у обстежених збільшення вмісту антитіл до тканин язикового мигдалика було в 5 разів. При цьому слід зазначити високу індивідуальність змін, які спостерігалися. Про це свідчить розмах мінімальних і максимальних відхилень. Можна припустити, що у обстежених хворих мають місце локальні аутоімунні прояви з індивідуальною вираженістю.

Таблиця 3.3.2.

Імунний статус хворих з гіпертрофією язикового мигдалика

Група	Середній показник по групі (n=119)	18-44 років (n=59)	45-63 років (n=60)	Контроль (n=30)
Показник				
Титри АТ до АГ тканини ЯМ (кров), у.о.	26,66±0,81*	23,33±1,82	32,0±2,00	5,21±0,71
ЦІК, мг/мл великі	6,83±0,33*	6,01±0,03	8,01±0,45	6,11±0,14
ЦІК, мг/мл середні	67,27±4,86	79,02±6,21	83,12±16,21	65,11±4,52
ЦІК, мг/мл дрібні	182,90±12,22*	196,06±15,22	172,11±11,22	130,05±10,11
ASLO ME/мл	262,33±25,22*	232,01±22,50	293,67±25,46	112,33±11,41
IgG, г/л	14,38±0,49*	12,57±0,48	16,63±0,33	12,12±0,34
IgA, г/л	2,46±0,52	3,22±0,03	1,97±0,05	2,46±0,13
IgM, г/л	1,89±0,11	2,27±0,16	1,42±0,43	1,60±0,18
IgE, мЕ/л	174,38±16,21*	209,58±23,50	134,14±20,50	70,10±6,21
CD19+, кл/мкл	15,07±0,11*	14,31±0,52	15,71±0,48	12,07±0,12
CD3+, кл/мкл	68,03±1,16*	60,12±2,03	76,04±1,27	60,08±1,08
CD4+, кл/мкл	48,38±1,29*	49,67±2,49	47,02±2,19	40,00±1,19
CD8+, кл/мкл	13,78±0,18	12,13±0,84	15,42±0,48	14,35±0,10
CD4+/ CD8+	3,56±0,14*	4,09±0,64	3,05±0,74	2,78±0,16

Примітка: * - достовірно($p<0,05$) по відношенню до контролю

Згідно з даними таблиці 3.3.2, у обстежених хворих має місце тенденція до збільшення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які можуть зумовлювати імунопатологічний механізм пошкодження тканини [40]. В цілому по групі цей показник достовірно, але незначно збільшений, індивідуальний розмах коливань також невеликий. Можна вважати, що має місце мляве хронічне запалення. Про це ж свідчить коливання вмісту імуноглобулінів G, M, A. Для імуноглобулінів, як і для ЦІК, характерно вірогідне збільшення їх вмісту при невеликому індивідуальному розкиді. Імунні комплекси, які є частиною нормальної імунної відповіді на антигени, можуть виступати в ролі агресивних факторів, особливо при запальних процесах інфекційного характеру. Запальні процеси в ділянці ротоглотки можуть супроводжуватися утворенням імунних комплексів на поверхні слизових оболонок, де в рідкій фазі ротоглоткового секрету додатково накопичуються сироваткові імуноглобуліни класів M і G, які є головними складовими імунних комплексів [74,117].

Слід вказати на досить високий відносний вміст рівню CD19+ лімфоцитів і співвідношення лімфоцитів CD4+/CD8+ (імунорегуляторний індекс), який вказує на гіперергічну імунну відповідь організму навіть на незначні впливи чинника, який пошкоджує тканини.

Ще одним показником, що відрізняється від норми в бік збільшення, був показник вмісту антитіл до антистрептолізину-О. Розмах цих змін був теж виражений (від 60,0 до 800,0 МЕ/мл), як і антитіл до тканини мигдалика. Стрептококи на слизовій носоглотки і ротоглотки створюють умови для розвитку хронічного запального процесу на слизовій оболонці і в утвореннях цієї області. Про наявність такого процесу на слизових оболонках хворих з ГЯМ свідчить зміна показників гуморальної компоненти імунної системи [75,116]. Оскільки до складу обстеженого контингенту увійшли хворі різного віку, а стан імунної системи фізіологічно змінюється в різних вікових групах і частково залежить від гормонального статусу, ми простежили ці зміни у

хворих з урахуванням вікових відмінностей. Згідно даних таблиці 3.3.2 у осіб вікової групи 18-44 роки відмічався підвищений вміст антитіл до антигенів тканини язикового мигдалика у порівнянні зі здоровими людьми, але ці показники нижчі, ніж в цілому по групі. Можливо, висока активність гормональної системи стримує розвиток аутоімунних проявів. У тій же час кількість антистрептолізин-О антитіл (ASLO) наближене до середньо групових значень. Більш виражені зміни показників гуморальної ланки захисту (ЦК, імуноглобуліни), про що свідчать величини їх вмісту.

У другій групі (45-63 років) вміст антитіл до антигенів тканини язикового мигдалика перевищує середньо групові дані, які були виявлені у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика. Вміст ASLO антитіл знаходиться на верхній межі групових показників. У поєднанні зі збільшенням вмісту тканинних антитіл, це може свідчити про імунорегуляторні зрушення. Що стосується запальних реакцій, то вони у цих хворих активовані.

Клітинна ланка імунітету характеризується збільшенням кількості CD4+лімфоцитів на тлі відносної недостатності CD8+лімфоцитів. Індекс CD4+/CD8+ >3,56 може побічно свідчити про імунорегуляторні зрушення [62]. В інших групах виявлено флуктуації окремих параметрів імунітету, щодо яких ми не знайшли однозначної інтерпретації.

Наступним параметром, що характеризує стан імунітету в комплексній характеристиці пацієнтів, які страждають на ГЯМ, було визначення рівня імуноглобулінів різних класів, які є відображенням функції В-лімфоцитів. Було встановлено, що у даної категорії обстежених достовірно підвищений вміст імуноглобулінів класу G і класу E [26,97].

Рисунок 3.2.6 Приклади імунологічного дослідження крові пацієнтів з ГЯМ:

Иммунологическое исследование крови (Иммунограмма)				
Показатель	Абсолютное содержание		Относительное содержание	
	кл/мкл	Норма		
Лейкоциты	7,2	4.0-8.0×10 ⁹ /л		
Нейтрофилы	2,52	3.0-4.4×10 ⁹ /л	35	47-72
Моноциты	0,14	0.3-0.8×10 ⁹ /л	2	3-10
Лимфоциты	4,54	1.5-3.0×10 ⁹ /л	63	19-37
T-лимфоциты CD-3	2860	800-2000	63	55-70
T-хелперы/индукторы CD-4	2361	400-1200	52	40-60
T-супрессоры/цитотоксические CD-8	454	100-700	10	10-20
V-лимфоциты CD-19	408	120-380	9	6-15
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8			5,2	2-4
EK-клетки CD-16	817	150-600	18	10-20
Фагоцитоз нейтрофилов	1262	1600-4000	62	40-80
IgA (г/л)	0,88	0.48 – 3.45		
IgM (г/л)	1,53	0.55 – 2.1		
IgG (г/л)	7,51	5.0 – 13.0		
Полиоксидоний	20	Уровень чувствительности:		
Гропринозин	24	0-4 низкий		
Ляферобион	26	4-10 средний		
Новирин	24	10-15 высокий		
Протезлазид	18	Более 15 гиперчувствительный, возможны аллергические реакции		
Амиксин	22			
Описание: Увеличение процентного содержания лимфоцитов. Показатели T-клеточного иммунитета в пределах нормы. Увеличение иммунорегуляторного индекса. Снижение абсолютного содержания фагоцитирующих нейтрофилов.				

Показатель	Абсолютное содержание		Относительное содержание	
	кл/мкл	Норма		
Лейкоциты	8.4	4.0-8.0×10 ⁹ /л		
Нейтрофилы	5.46	3.0-4.4×10 ⁹ /л	65	47-72
Моноциты	0.34	0.3-0.8×10 ⁹ /л	4	3-10
Лимфоциты	2.18	1.5-3.0×10 ⁹ /л	26	19-37
T-лимфоциты CD-3	1395	800-2000	64	55-70
T-хелперы/индукторы CD-4	916	400-1200	42	40-60
T-супрессоры/цитотоксические CD-8	414	100-700	19	10-20
V-лимфоциты CD-19	436	120-380	20	6-15
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8			2.21	2-4
EK-клетки CD-16	196	150-600	9	10-20
Фагоцитоз нейтрофилов	4586	1600-4000	84	40-80
IgA (г/л)	2.40	0.7-4.0		
IgM (г/л)	1.27	0.4 – 2.3		
IgG (г/л)	9.17	7.0 – 16.0		
Гропринозин	22	Уровень чувствительности:		
Новирин	14	0-4 низкий		
Полиоксидоний	14	4-10 средний		
Протезлазид	12	10-15 высокий		
Ляферобион	14	Более 15 гиперчувствительный, возможны аллергические реакции		
Амиксин	18			
Описание: Снижение процентного содержания естественных киллеров. Увеличение процентного содержания V-клеток. Высокая фагоцитарная активность нейтрофилов. При подборе иммунотропных препаратов отмечено, что оптимальным иммуномодулирующим действием обладают: новирин, полиоксидоний, протезлазид и ляферобион.				

Визначення специфічних IgE-антитіл до мікробних або харчових алергенів у обстежених хворих з ГЯМ і здорових людей показало, що в основній групі спектр реагування на різні алергени був досить широкий. Частіше виявляли підвищену реактивну чутливість на мікробні та побутові алергени у хворих з ГЯМ та хр.риносинуситом, хр. фарингітом.

У 72 пацієнтів виявляли підвищену реактивну чутливість на мікробні алергени: *Str. haemolyticus*, *Str. viridans*, *Staph. epidermis*, *Aspergillus spp.*, *Candida albicans*, *Penicillium spp.* та побутові алергени: яйце, пилок амброзії.

3.4. Особливості гормонального профілю у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.

У підготовчому періоді роботи, формуючи групи хворих з ідентичною симптоматикою (неприємні відчуття в області кореня язика, «стороннє тіло в горлі», сухий кашель, періодичні болі в горлі, порушення ковтання, глоткові парестезії, хрипіння під час сну, апное, втома, психоемоційна лабільність), аналізуючи супутню патологію, ми виявили високу частоту ГЯМ і перерахованих симптомів у хворих жінок з ендокринними захворюваннями та з герпесвірусною персистенцією. Ці жінки спостерігалися у імунологів та

інфекціоністів з приводу питань з боку імунологічних порушень. Найчастіше це стосувалося проявів герпесвірусної інфекції з ураженням крижового нервового сплетіння, трійчастого нерва.

Опитування пацієнтів основної групи про методи лікування супутніх захворювань показало велике поширення терапії різних ендокринних гінекологічних захворювань естрогенвмісними препаратами і застосування препаратів прогестеронового ряду, побічним ефектом яких є підвищення ризику невротичних, психосоматичних відхилень, пов'язаних з фармакологічним впливом на ЦНС через їх специфічну дію на нейромедіатори. Тому частіше від жінок ніж від чоловіків ми отримували емоційні реакції у відповідь на зміну стану здоров'я, патологічну імпульсацію з зони кореня язика.

Оцінку стану гормональної регуляції у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика ми почали з дослідження гормонів, що відображають роботу щитовидної залози, таких як: тироксин вільний (Т4в.), тиреотропний гормон (ТТГ), функціями яких є вплив на швидкість і диференціювання тканинних елементів, метаболічну активність, тощо. Інтенсивність синтезу тироксину регулюється гормоном гіпофізу - тиреотропним гормоном, діяльність якого пов'язана зі швидкістю його утворення та рівнем антитіл, які блокують його активність.

При обстеженні пацієнтів з супутніми захворюваннями в ендокринно статевій сфері 35 осіб, виявили підвищення рівня аутоантитіл як до тканин мигдалика, так і до АТПО, АТТГ. Антитіла до тиреоглобуліну і до пероксидази щитоподібної залози є важливим показником аутоімунних захворювань щитовидної залози, характерною особливістю яких є втрата імунологічної толерантності до пероксидази і тиреоглобуліну. У обстежених хворих вивчалися зміни показників функціональної активності щитовидної залози за даними, отриманими при дослідженні тиреоїдного комплексу: ТТГ,

T₄в., АТТГ, АТПО. Зміна цих показників у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика відображені в таблиці 3.4.1.

Таблиця 3.4.1.

Показники функціональної активності щитовидної залози у хворих з ГЯМ

Показник Група	ТТГ мкМЕ/мл	T ₄ в пмоль/л	АТПО МЕ/мл	АТТГ МЕ/мл
Референтні значення	0,17-5,0	11,5-23,0	< 34	< 115
Контрольна (n=30)	1,89±0,24	15,3±1,03	43,02±1,01	93,21±1,11
Основна (n=35)	0,63±0,08*	8,16±1,03*	225,03±28,57*	405,72±51,52*
Мах значення основна група	5,63	21,41	1760	4000
Мін значення основна група	0,006	1,04	15,21	10,26

Примітка.* - достовірно (p<0,05) по відношенню до контролю.

Згідно з даними таблиці 3.4.1, в цілому по групі вміст тиреотропного гормону, вільного тироксину залишаються в межах фізіологічного коридору. Однак при цьому відзначається збільшення кількості антитіл до АТТГ, АТПО. Можна вважати, що утворення комплексів АТТГ, АТПО порушує функцію гормонів щитовидної залози, створює ситуацію дизрегуляції виділення T₄в., що порушує регуляцію ними інтенсивності росту тканин та метаболічної активності.

Слід зазначити, що діапазон індивідуальних значень вмісту ТТГ і T₄в., відбувався у десятикратному інтервалі, тобто відрізнявся високою індивідуальністю, але середні показники в основній групі були в прелах фізіологічної норми. Те ж можна сказати і про вміст антитіл до пероксидази і тиреоглобуліну. Вочевидь, що дисбаланс вмісту гормонів щитовидної залози,

пов'язаний з порушенням регуляції їх утворення, впливає на інтенсивність тканинного росту, бере участь у патогенезі гіпертрофії язикового мигдалика. Досліджуючи зв'язок дизрегуляції діяльності щитовидної залози з індивідуальними особливостями хворого ми виявили, що має місце послаблення та дисбаланс гормональної активності щитовидної залози. Механізм ослаблення, можливо, в інактивації ТТГ, оскільки вміст його в межах фізіологічної норми, але рівень антитіл до тиреоглобуліну у хворих цієї групи в 3,5 разів вище норми.

Враховуючи, що у жінок основної групи (30 - 25,2%) при проведенні загальноклінічних досліджень виявлені множинні гіперпластичні процеси органів репродуктивної системи (міома, фіброміома матки, гіперплазія ендометрію), які поєднувалися із захворюваннями щитовидної залози, нами проводилося дослідження ще однієї групи гормонів, що беруть участь у регуляції проліферативних та диференційних процесів в тканинах організму - статевих гормонів. Результати оцінки їх вмісту в організмі хворих з гіпертрофією язикового мигдалика наведені в таблиці 3.4.2.

Таблиця 3.4.2.

Гормональний профіль хворих з ГЯМ. Статеві гормони.

Показник	Естрадіол пг/мл	Прогестерон нмоль/л	Тестостерон вільний нмоль/л
Норма. Репродуктивний період	12,5-191	0,5-9,4	0,3-3,8
Норма. Менопауза	11,0-95	0,2-3,9	0,4-4,5
Основна група (жінки n=90)	92,2±0,8	3,6±0,5	2,1±0,1
Група із захворюваннями в ендокринно статевій сфері та ГЯМ (жінки n=40)	108,2±1,4	2,8±0,1	1,8±0,2

Як видно з даних таблиці 3.4.2, при порівнянні показників вмісту статевих гормонів у пацієток основної групи – 90 осіб із даними

досліджень пацієток у групі (40 осіб – 33,6%) осіб з патологією, спостерігали відмінності співвідношення цих гормонів.

Активність синтезу і секреції статевих гормонів регулюється активністю структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничково-статевої осі гуморальної регуляції. Порушення їх балансу зумовлює негативні зміни в регульованих ними репаративних процесах. Виходячи з того можна вважати, що дисбаланс і зміна вмісту цих гормонів пов'язані із змінами в діяльності центрів вегетативної нервової системи. Оскільки в досліджуваній контингент включені пацієтки широкого вікового спектру, що визначає обов'язкові зміни вмісту і активності гормонів статевої групи і які не обов'язково пов'язані з даним патологічним процесом. Ми не проводили порівняльного аналізу змін вмісту і співвідношення статевих гормонів у осіб різного віку та особливостей патологічного процесу. У той же час звертав на себе увагу соматичний та гінекологічний статус обстежених жінок (віковий інтервал 35-50 років - другий період зрілого віку), у яких гормонально-метаболічні порушення пояснюються, насамперед, віковою нейроендокринною перебудовою організму, зміною рівня статевих гормонів і катехоламінів з подальшим порушенням гомеостазу, різноманітними психоемоційними змінами. У період постменопаузи знижуються рівні глобуліну, що зв'язує статеві гормони, що, так само, призводить до зростання концентрації вільного тестостерону, відносної гіперандрогенії.

У пацієток цього вікового періоду в ході поглибленого обстеження часто виявлявся гіперпластичний синдром. Стан пацієток мав подібну клінічну картину з частим поєднанням захворювань, патогенез яких пов'язаний з порушеннями в гіпоталамо - гіпофізарній системі. Ці стани характеризувалися значним проліферативним потенціалом, стійкістю до апоптозу, локальними запальними реакціями, порушенням балансу жіночих статевих гормонів. Гінекологічний статус обстежених характеризувався

поєднанням міоми матки, фіброзно-кістозної хвороби з гіперплазією ендометрію, іноді подібна клінічна картина з кістозними захворюваннями яєчників, патологією щитовидної залози, метаболічним синдромом, часто діагностували захворювання шлунково-кишкового тракту.

В ході роботи перед нами не стояло завдання докладного аналізу наявності корелятивного зв'язку між ступенем вираженості клінічних проявів, ступенем збільшення язикового мигдалика і порушенням балансу жіночих статевих гормонів. Це вимагає підходу, що враховує вікові фізіологічні особливості організму. Одержані нами дані лише вказали на можливий зв'язок змін що відбуваються та гормональними коливаннями.

Однак аналіз супутніх захворювань, вікові періоди, переважання залозистої гіперплазії тканини язикового мигдалика при гістологічному дослідженні, наблизили нас до думки про доцільність подальшого вивчення причин і механізмів порушення місцевого гомеостазу на тлі гіперпластичного синдрому.

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що макроскопічні зміни язикового мигдалика і, пов'язані з цим, клінічні прояви, зумовлені збільшенням об'єму і маси тканин, які беруть участь у побудові язикового мигдалика: основної речовини - за рахунок різкого збільшення числа і розмірів прошарків грубих фіброзних волокон; формування великих полів жирових клітин; значного розростання слизових залоз. В той час як власне слизова оболонка, асоційована з лімфоїдною тканиною, перебуваючи в стані перманентного запалення, стоншується зазнає дистрофічно-дегенеративні зміни. Причини запалення є багатofакторними, індивідуальними. На активність їх, вочевидь, чинять вплив генетично обумовлені вікові перебудови метаболізму і функцій організму.

Матеріали, представлені в даному розділі роботи, були опубліковані в статтях і тезах:

1. Пухлик СМ, Андреев АВ, Тагунова ИК. Гипертрофия язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2016;(5-с):122- 3.
2. Андреев АВ, Тагунова ИК, Богданов КГ. Изучение структуры сопутствующих заболеваний у больных с гипертрофией язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2017;(3-с):5.
3. Андреев АВ, Пухлик СМ, Тагунова ИК, Богданов КГ. Аутоиммунные реакции гуморального типа в патогенезе развития гипертрофии язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2017;(5-с):4.
4. Андреев АВ, Тагунова ИК, Богданов КГ. Особенности гормонального профиля у больных с гипертрофией язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2018;(3-с):3-4.
5. Андреев АВ, Пухлик СМ, Тагунова ИК, Богданов КГ, Чурсина АН. Гипертрофия язычной миндалины и сопутствующие заболевания. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2018;(5-с):4.
6. Андреев АВ, Тагунова ИК, Гуца СГ. Гипертрофия лимфоидной ткани глотки, обусловленная герпесвирусной инфекцией. Hypertrophy of lymphoid tissue of the pharynx, caused by herpesvirus infection. Одеса:УкрНДІ медицини транспорту. 2019;15-6.
7. Пухлик СМ, Насибуллин БА, Андреев АВ, Тагунова ИК, Богданов КГ. Структурно-функциональные изменения и сдвиги показателей иммунной системы у больных с гипертрофией язычной миндалины. Матеріали XII з'їзду оториноларингологів України. 2015.Трав 18-20; Львів. Київ: ТОВ «Вістка»; 2015, с.153-4.
8. Пухлик СМ, Насибуллин БА, Андреев АВ, Тагунова ИК. Резистентность слизистой оболочки полости рта у лиц с гипертрофией язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2012;(3-с):182-3.
9. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Богданов КГ, Андреев АВ. Аутоиммунные реакции гуморального типа к антигену язычной миндалины у больных с аутоиммунным тиреоидитом. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2012;(3-с):210.

10. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Богданов КГ, Андреев АВ. Дисфагия и гипертрофия язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2013;(3-с):279-80.
11. Андреев АВ, Пухлик СМ, Тагунова ИК, Богданов КГ. Изучение резистентности слизистой оболочки полости рта у лиц с гипертрофией язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2013;(5-с):23.
12. Андреев АВ, Насибуллин БА, Тагунова ИК. Аутоиммунные процессы при гипертрофии язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2011;(5-с):28.
13. Андреев АВ, Пухлик СМ, Тагунова ИК, Богданов КГ. Дифференциальная диагностика гипертрофии язычной миндалины Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2011;(5-с):28-9.
14. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Богданов КГ, Андреев АВ. Аутоиммунные воспалительные изменения язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2010;(5-с):117.
15. Тагунова ИК, Насибуллин БА, Андреев АВ. Иммунопатоморфологические изменения при гипертрофии язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2010;(5-с):117-8.
16. Насибуллин БА, Андреев АВ. Особенности клеточного состава мазков содержимого ротовой полости у лиц с хроническим воспалением язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2009;(5-с):139-40.
17. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Андреев АВ. К вопросу о диагностике гипертрофии язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2009;(5-с):177-8.
18. Тагунова ИК, Насибуллин БА, Андреев АВ. Корреляты системного и местного иммунного ответов у больных хроническими воспалительными заболеваниями глотки. Клінічна та експериментальна

- патологія = *Clinical and experimental pathology*: наук.-мед. журн. 2012; Т. 11, 3 (1):159-61.
19. Насибуллин БА, Тагунова ИК, Андреев АВ. Корреляты изменений клеточного состава жидкости полости рта и показателей активности иммунной системы у больных с разной патологией глотки и показателей активности иммунной системы. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2013;2(59):110-4.
 20. Тагунова ИК, Насибуллин БА, Андреев АВ. Корреляты клеточного содержимого жидкости полости рта и состояния иммунной и гуморальной систем у женщин с гипертрофией язычной миндалины. *Таврический мед.-биологический вестник*. 2013; Т.16, 1(3):6.173-6. Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. [http://nbuv.dov.ua/UJRN/Tmbv_2013_16_1\(3\)_44](http://nbuv.dov.ua/UJRN/Tmbv_2013_16_1(3)_44).
 21. Насибуллин БА, Андреев АВ, Тагунова ИК. Влияние гипертрофии язычной миндалины на состояние резистентности слизистой полости рта. *Світ медицини та біології: Український науково-практичний журнал ISSN2079-8334*. 2014;(1):63-6.
 22. Гоженко АІ, Андреев ОВ, Насібуллін БА, Тагунова ІК. Структурно-функціональні зміни та порушення показників стану імунної системи у хворих з гіпертрофією язикової мигдалини. *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. «Вісник морфології»*. 2015;(1), Т. 21.:219-21.
 23. Andreev AV, Tagunova IK, Nasibullin BA, Gushcha SG, Volyanska VS, Movlyanova NV, Badiuk NS. Resistance of the mucous membrane of the oral cavity during hypertrophy of the lingual tonsil. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(5):270-75.
 24. Andreev AV, Nasibullin BA, Tagunova IK. The role of changes in indicators of immune response in the formation of structural and clinical manifestations of hypertrophy of lingutical aligment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):644-51.

РОЗДІЛ 4

Комплексна характеристика стану хворих з гіпертрофією язикового мигдалика після лікування

4.1. Клініко-інструментальна характеристика хворих

Враховуючи дані комплексного обстеження хворих основної групи, ми зробили висновок про те, що причини виникнення гіпертрофії язикового мигдалика являють собою патогенетично складний процес, тісно пов'язаний з дизрегуляторною патологією. Наявність змін язикового мигдалика і пов'язані з цим клінічні прояви зумовлені збільшенням об'єму і маси тканин, які беруть участь у побудові язикового мигдалика. В ряді випадків механізм цих змін пов'язаний з дією комплексу антиген-антитіло, які викликають виснажливу активацію і пряму деструктивну дію на тканинні елементи язикового мигдалика, при цьому вираженість місцевих імунних порушень більше, ніж системних. Виходячи з цього, найбільш результативними способами лікування даної патології повинні бути ті, які включають методи, що впливають на стан регуляторних процесів в організмі, зменшують запалення, утворення комплексу антиген-антитіло в тканинах, а отже і вираженість процесу проліферації. Дослідження показують, що при хронічному процесі різної етіології, якій відбувається в тканинах верхніх дихальних шляхів, роль місцевих імунних змін вище, ніж системних. Значних системних змін показників імунітету при супутній хронічній патології лор-органів у хворих основної групи не виявлено, однак, наявність деструктивних змін в слизовій оболонці, призводить до виникнення відповідних реакцій у вигляді появи підвищеного вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦК) в сироватці хворих, аутоантитіл до пошкоджених тканин.

В результаті проведених досліджень було визначено, що макроскопічні зміни язикового мигдалика і пов'язані з цим клінічні прояви зумовлені збільшенням

об'єму і маси тканин, які беруть участь у побудові язикового мигдалика за рахунок різкого збільшення числа і розмірів прошарків грубих фіброзних волокон основної речовини, формування великих полів жирових клітин; деформації і розгалуження протоків слизових залоз, судинної мережі; розростання сполучної тканини, при одночасному виснаженні власне слизової оболонки, лімфоїдної тканини. Темпи проліферації корелюють з вираженістю запалення, в той час як власне слизова оболонка, перебуваючи в стані перманентного запалення, стоншується, зазнає дистрофічно-дегенеративних змін. Причини запалення є багатофакторними, індивідуальними. На активність їх, можливо, впливають генетично обумовлені вікові перебудови метаболізму і функцій організму. Аналіз супутніх захворювань, що підтримують процес запалення у пацієнтів з ГЯМ, дозволив застосувати консервативне лікування: етіологічно обгрунтоване медикаментозне лікування, призначене для усунення запального процесу у відповідності з рекомендаціями (згідно протоколів лікування лор органів).

При лікуванні хворих з ГЯМ ми розуміли, що стан людини є унікальним, а варіанти змін можуть відрізнятися навіть у межах одного діагнозу. Існують відмінності бактеріального обсіменіння, гормонального фону в залежності від клінічного варіанту. Ці тонкі відмінності ми враховували для індивідуального підходу до кожної клінічної ситуації.

Аналіз частоти супутніх захворювань, що підтримують процес запалення у пацієнтів з ГЯМ, дозволив отримати такі дані: при фарингоскопії у 72 пацієнтів визначалися ознаки хронічного фарингіту (у 27-22,7% на тлі GERX, у 45-37,8% на тлі стану після тонзилектомії), у 42-35,4% хворих діагностовано хронічний тонзиліт, у 5- 4,2%- хронічний риносинусит.

Для консервативного лікування кожної нозологічної одиниці було застосовано свій клінічний алгоритм. Клінічний алгоритм лікування 27 осіб з гіпертрофією язикового мигдалика та захворюваннями ШКТ, GERX, у 17 з яких виявлено наявність *Helicobacter pylori* включав наступну послідовність:

-корекція процесу травлення, ерадикаційної терапії відносно *Helicobacter pylori* згідно з рекомендаціями п'ятого Маастрихтського консенсусу (2015)- квадротерапії (вісмуту субцитрат колоїдний, омепразол, тетрациклін, метронідазол);

-корекція порушень біоценозу (для зниження частоти та виразності побічних ефектів антихелікобактерної терапії, дисбіотичних порушень, як ад'ювантна терапія застосовувалися пробіотики, що мають доказову ефективність в якості доповнень до ерадикаційної терапії відносно *Helicobacter pylori* і відновлення мікробіоценозу слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту- Enterol).

- санація піднебінних мигдаликів із застосуванням вакуума та локального пробіотика *Streptococcus salivarius* K12, якій відновлює і зберігає захисну мікрофлору в роті тривалий час. Курс санації становив від 5 до 10 процедур, прийом пробіотика –протягом 1 місяця, повторювати курс 3-4 рази на рік.

Якщо об'єм мигдалика після проведення ерадикаційної, протизапальної терапії не змінювався та зберігалася патологічна імпульсація з хворого органу, яка супроводжувалася рядом клінічних проявів, після отримання згоди пацієнта застосовували метод локального впливу, спрямованого на зменшення розмірів змінених тканин язикового мигдалика дією фізичного чинника – кріохірургічного лікування.

Необхідно відзначити, що хірургічні втручання на основі фізичних властивостей енергії мають не тільки позитивні якості, але і серйозні недоліки (великі опіки прилеглих до зони впливу тканин, неможливість контролювання глибини некротичних змін, низьку здатність до розсічення тканин), які обмежують їх широке застосування в практиці. Нами був обраний метод кріохірургічного лікування, як найбільш ощадний для цієї локалізації, з можливостями і властивостями якого ми добре знайомі.

Найбільш численною групою серед пацієнтів з ГЯМ була група з супутньою патологією лімфоглоткового кільця та хронічним фарингітом.

Серед зазначених хворих - у 45 (37,8%) ГЯМ розвинулася на тлі стану після тонзилектомії; у 42 (35,3%) хворих з ГЯМ в анамнезі діагностували хронічний тонзиліт, гіпертрофію елементів лімфоїдного кільця.

У пацієнтів з патологією лімфоїдного кільця, після з'ясування етіології захворювання, проводили консервативне лікування, спрямоване на усунення причин запалення. З численних причин відповідно до топіки ураження лімфоїдної тканини, найбільш частими збудниками можуть бути бактеріальні, або респіраторно-вірусні інфекції. Щоб диференціювати ураження лімфоїдної тканини мигдаликів вірусами від спричиненого β -гемолітичними стрептококами, проводили оцінювання за діагностичною системою за допомогою модифікованої шкали Centor/McIsaac.

При підозрі на бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА)-тонзиліт (від 3 до 5 балів за шкалою Centor/McIsaac), проводилась уточнююча діагностика (бактеріоскопія, стрептококовий експрес-тест), при виявленні або серйозній підозрі на стрептококовий тонзилофарингіт проводилась антибіотикотерапія, вакуумна санація мигдаликів за допомогою апарата «Тонзиллор-ММ» з наступною УЗ обробкою розчинами антисептиків. Подальше призначався курс інгаляційної терапії мінеральними водами (Донат магнію), відновлення флори порожнини рота за допомогою локального пробіотика *Streptococcus salivarius* K12 (BACTOBLIS®), який відновлює і зберігає захисну мікрофлору в роті тривалий час. Курс санації становив від 5 до 10 процедур, прийом пробіотиків–протягом 1 місяця, повторювати курс прийому пробіотиків 3-4 рази на рік (194).

При високій імовірності вірусного тонзиліту (від 1 до 3 балів за шкалою McIsaac), проводилась симптоматична терапія. За умов відсутності покращення проводили бактеріоскопічне та бактеріологічне обстеження, обстеження на наявність персистенції герпесвірусів - ЦМВ, ВЕБ. Аналіз і інтерпретація лабораторних досліджень у цієї групи пацієнтів виявляли відносно високі кількісні показники вмісту антитіл IgG до нуклеарних

антигенів і IgG до ранніх антигенів вірусу Епштейн – Барр, антитіл IgG до антигенів цитомегаловірусу, загального IgE. Ці пацієнти перебували під динамічним наглядом фахівців, проходили профілактичні курси лікування з приводу реактивації герпесвірусної інфекції. Серед таких хворих велике число складала пацієнти після тонзилектомії.

Для корекції вторинного імунодефіциту досліджувалася чутливість Т-лімфоцитів до імунотропних препаратів *in vitro* [76]. За результатами імунотропні препарати включали в схему лікування хворих. Така тактика дозволяла отримувати стійкий клінічний ефект, зниження вираженості запальних проявів в лімфоїдній тканині лімфоглоткового кільця. Проводилася вакуумна санація мигдаликів за допомогою апарата «Тонзилор-ММ» від 7 до 10 процедур, два рази на рік. Рекомендували прийом локального пробіотика *Streptococcus salivarius* K12 (BACTOBLIS®), – протягом 1 місяця, повторювали курс 3-4 рази на рік.

При виявленні хронічного риносинуситу з симптомом постназального затікання призначалися лікарські засоби з урахуванням поточних рекомендацій уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (наказ МОЗ України 11 лютого 2016 року № 85). Антибактеріальні лікарські засоби застосовували відповідно рівню щодо найбільш частих збудників та їхньої антибактеріальної чутливості. Для профілактичного консервативного лікування 2 рази на рік проводили санацію вогнищ запалення фізіотерапевтичними методами - застосовувалася інгаляційна терапія, комплекс полоскань мінеральними водами (Донат магнію), соляні сухоповітряні ванни, промивання порожнини носа за Проетцом, прийом респіраторних пробіотиків для підтримання нормального мікробіоценозу мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини і верхніх дихальних шляхів, для стимуляції резистентності до інфекцій верхніх дихальних шляхів в період сезонних захворювань.

Після курсу лікування, за результатами, проводилося комплексне обстеження, оцінка зміни суб'єктивної та об'єктивної характеристики, обстеження бактеріального фону слизової оболонки глотки. Спостерігалось відновлення природного мікробіома слизових, який характеризувався достовірним зменшенням колонізації *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*.gp. A, *Candida albicans*, спостерігалось зниження рівня резистентності флори до дії антибактеріальних препаратів. Результати бактеріологічного дослідження слизової оболонки після проведеного лікування відображені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1.

Склад мікрофлори слизової оболонки ротоглотки і носоглотки у хворих з
ГЯМ після лікування

Мікрофлора	До лікування (n=119)		Після лікування (n=119)	
	%	n	%	n
<i>S. aureus</i>	50,4	60	3,3	4
Str.gp. A	29,4	35	3,3	4
Str. gp. B	21,8	26	6,7	8
<i>S. epidermidis</i>	79,8	95	25,0	28
<i>Candida albicans</i>	59,7	71	4,2	5
<i>Aspergillus spp.</i>	3,3	4	2,5	3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3,3	4	3,3	4
<i>E. coli</i>	30,2	36	3,3	4
<i>E. faecalis</i>	25,2	30	2,5	3
Str. <i>viridans</i>	5,9	7	3,3	4
Str. <i>Haemolyticus</i>	5,0	6	3,3	4

Примітка: % обсягів від числа досліджуваних основної групи n=119

Як видно з даних таблиці 4.1.1, після етіологічного медикаментозного лікування в разі знижується виявлення *S. aureus*, *Candida albicans*, *S. epidermidis*, Str. групи A.

Аналіз результатів консервативного лікування 119 хворих основної групи показав, що загальний стан пацієнтів поліпшився, зменшилися прояви запальних реакцій слизової оболонки носоглотки і ротоглотки. Також відзначалося незначне зниження симптомів загального характеру: підвищеної

збудливості, емоційної лабільності, канцерофобії, стомлюваності, хропіння, нічного апное.

Таблиця 4.2.1.

Частота проявів основних клінічних симптомів, виявлених у пацієнтів з ГЯМ після консервативного лікування

Клінічні симптоми	Частота виявлення			
	До лікування (n=119)		Після лікування (n=119)	
	%	n	%	n
Відчуття стороннього тіла в горлі	91,6±3,4	109	86,0±2,4*	107
Утруднене ковтання	75,6±3,0	90	71,4±2,4*	85
Підвищена збудливість, канцерофобія	54,6±2,8	65	46,0±2,4*	57
Хропіння під час сну, апное	41,2±2,6	49	38,4±2,5	48
«Порожній ковток» - спроби проковтнути неіснуючу їжу	32,8±2,5	39	30,5±2,3	36
Першіння, безпричинний нападоподібний кашель	17,7±1,8	21	15,8±2,0	20
Парестезії в глотці	15,1±1,8	18	13,8±2,0	16
Парадоксальний характер дисфагії	12,6±1,8	15	10,9±2,7	13
Швидка стомлюваність і слабкість	37,8±2,3	45	35,4±2,8	43
Періодичні болі в горлі	10,9±1,8	13	8,6±1,8	8
Відчуття нестачі повітря	1,7±0,2	2	1,3±0,4	1

Примітка: * - відносно контролю між формами (p < 0,05).

Ознаки хронічних запальних процесів у тканинах верхніх дихальних шляхів, які діагностували у обстежених хворих до лікування (фарингіту, тонзиліту, риносинуситу) мали місце, але носили стертий, неяскравий характер. Це дозволяє вважати, що такі патологічні процеси згасали і були близькі до завершення. Поліпшувався стан резистентності до зовнішніх впливів, що тісно пов'язане з функціональними можливостями слизової оболонки носу - і ротоглотки. Проте об'єм мигдалика після проведення протизапальної терапії за даними ультразвукового та ендоскопічного дослідження змінювався мало, зберігалася імпульсація з області кореня язика, що супроводжувалася рядом клінічних проявів. Тому з основної групи

хворих на підставі критеріїв включення пацієнтів у дослідження, було виділено 76 осіб, які потребували більш дієвого втручання з метою скорочення об'єму гіпертрофованої лімфоїдної тканини, розташованої в корені язика, яка є джерелом неприємних відчуттів, та викликає комплекс скарг, які дратують пацієнтів. Вік хворих становив від 18 до 63 років. Метод втручання - кріохірургічний.

Інші обстежені, при відмові пацієнтів від подальшого втручання та протипоказаннях (43 особи), знаходились під динамічним наглядом. Цим хворим проводилося етіотропне профілактичне лікування 2 рази на рік. Спостереження за цією групою хворих дозволило нам порівнювати результати лікування у хворих з ГЯМ, які проходили консервативний курс лікування, з групою пацієнтів після кріодеструкції мигдалика у віддаленому періоді:

-для профілактичного консервативного лікування 2 рази на рік проводили санацію вогнищ запалення фізіотерапевтичними методами (інгаляційна терапія, соляні сухо-повітряні ванни, вакуумна санація слизової оболонки порожнини носа, ротоглотки, комплексу полоскань з мінеральною водою «Донат магнію»); прийом респіраторних пробіотиків для підтримання нормального мікробіоценозу мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини і верхніх дихальних шляхів, для стимуляції стійкості організму (резистентності) до інфекцій верхніх дихальних шляхів в період сезонних захворювань, купірування місцевих ознак у хворих з тонзиллярної проблемою;

-для корекції вторинного імунодефіциту, після консультації імунолога, досліджування чутливості до імунотропних препаратів, після чого в схему лікування хворих включали імунокоригуючу терапію. Це дозволяло отримувати стійкий клінічний ефект, зниження вираженості запальних проявів в лімфоїдній тканині лімфоглоткового кільця.

4.2. Кріохірургічне лікування пацієнтів з ГЯМ

Зважаючи на локалізацію гіпертрофованого язикового мигдалика, важкодоступність, високий ризик кровотечі при традиційних хірургічних методах підходу, кріовплив обрано як оптимально ощадний метод локального лікування. Цей метод заснований на використанні впливу наднизьких температур: глибоке охолодження тканин до -182°C , що створюється рідким азотом (t° кипіння $-195,75^{\circ}\text{C}$), сприяє усуненню патологічно змінених поверхневих шарів клітин, які або гинуть відразу в результаті прямого пошкодження, викликаного кріоабляцією, або більш глибоких шарів, які гинуть через деякий час в результаті фізіологічного апоптозу з подальшим пластичним відновленням характерних, функціонально повноцінних для даної локалізації тканин. Після кріовпливу глибокі шари охолоджених тканин частково «розсмоктуються», заміщуються здоровими тканинами. Поверхневі шари в більшій мірі відторгаються з утворенням регенерату, структура якого близька до органотипової.

Враховувався попередній досвід дослідження чутливості тканин до дії наднизьких температур, що призводить до скорочення обсягу судинних розростань, видозмінених слизових залоз, без подальшого утворення рубцевих контрактур, деформації слизової оболонки ротової порожнини.

Використовувалися пристосування, що дозволяють робити максимально коректними і контрольованими маніпуляції на гіпертрофованому язиковому мигдалику, який розташований у високочутливій рефлексогенній зоні.

При відборі пацієнтів для кріохірургічного втручання на язиковому мигдалику враховувалися технічні дані інструмента, індивідуальні анатомічні особливості ротоглотки пацієнтів, розміри і локалізація язикового мигдалика. Пацієнтам з показаннями до «малої хірургії» - з дифузним

розростанням язикового мигдалика, який частково знаходиться в контакті з надгортанником, що заповнює валекули язика (гіпертрофія 2-3 ступеня), проводилася кріоаплікація на поверхню органу з метою зменшення його розміру.

Для кріовпливу використовували кріоапарат КАО-02, кріоаплікатори різної величини з різним кутом нахилу, що повторює форму кореня язика, з теплоізоляційною насадкою на тильній поверхні та індивідуальним поліетиленовим ковпачком. Проводилася аплікаційна анестезія 10 % розчином лідокаїну. У процесі анестезії і операції хворий знаходився в положенні сидячи в ЛОР - кріслі. Враховували, що маніпуляція здійснювалася в амбулаторних умовах, тому, щоб уникнути ускладнень, кріодеструкція проводилася з одного боку. З протилежного боку маніпуляцію проводили через 2-3 доби. Після втручання пацієнт залишався під наглядом близько 2 годин. При відсутності набряку, що поширюється на сусідні області глотки і гортані, пацієнта відпускали додому з рекомендаціями щадного режиму і дієти протягом 3-х днів. Для усунення проявів запалення слизової оболонки глотки, за потреби, використовували симптоматичні засоби, полоскання, зрошення порожнини рота розчинами антисептиків з болезаспокійливим ефектом і пероральні нестероїдні протизапальні препарати. В післяопераційному періоді, у виняткових випадках, для зменшення реакції на холодове пошкодження тканин застосовували синтетичні глюкокортикоїди. У післяопераційному періоді протягом 5-10 днів, хворі скаржились на незначній біль в горлі, що посилювався при ковтанні, нездужання і підвищення температури тіла до субфебрильних значень, які були відзначені у 53 (69,7%) пацієнтів. При ендоскопічному контролі язиковий мигдалик був набряклий, в місцях контакту кріоаплікатора з тканинами виявлявся ніжний фібринозний наліт. Пальпація підщелепних лімфовузлів була безболісна. Яких небудь відмінностей в післяопераційному перебігу у чоловіків і жінок не виявлено. Контрольний огляд проводили на 10-й; 30-й день, віддалені результати оцінювали через рік.

Кріохірургічне втручання не проводилося пацієнтам, у яких маніпуляцію було технічно важко здійснити через великий масив тканин, що могло привести до ускладнень, вимагало повторних втручань для більш глибокої кріодеструкції. Застосовували один із способів хірургічної резекції в умовах стаціонару при гіпертрофії язикового мигдалика четвертого ступеню (10 осіб), та у пацієнтів, у яких збільшення язикового мигдалика є результатом кістозних розростань, розташованих в товщі мигдалика і на язиковій поверхні надгортанника (3 особи) (рис. 4.2.1).

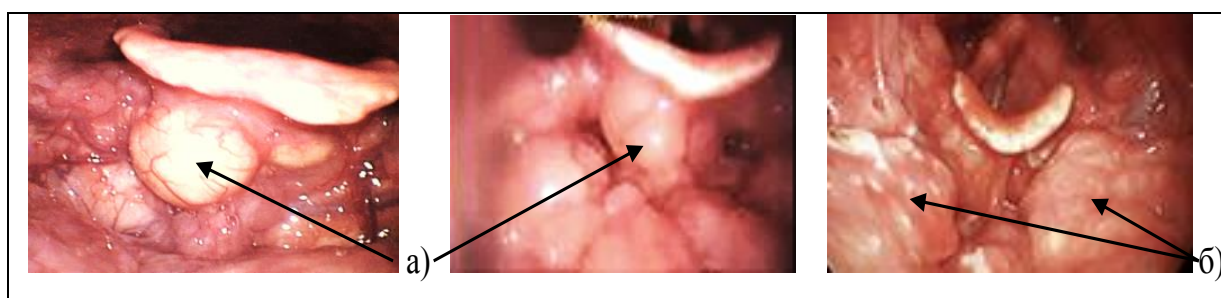


Рисунок 4.2.1. Кістозні розростання, розташовані в товщі мигдалика, на язиковій поверхні надгортанника-а); гіпертрофія язикового мигдалика четвертого ступеня-б).

Через місяць після кріовпливу хворі проходили повторне комплексне обстеження. Насамперед, проводилася оцінка зміни суб'єктивної та об'єктивної характеристики. Об'єктивна оцінка стану ЛОР-органів проводилася оториноларингологом за критеріями, наведеними у відповідному підрозділі попередньої глави. Через 30 діб всі хворі відчували себе добре, температурної реакції не було, нальотів на тканинах оперованої області не було. Слизова оболонка, що покриває язиковий мигдалик, мала звичайне забарвлення. Після загоєння слизової оболонки, пацієнти суб'єктивно відзначали збереження чутливості, температурних, смакових відчуттів. Рубцево - спайкової деформації поверхні слизової оболонки кореня язика не виявлялося. При порівнянні з доопераційним рівнем, мигдалик втрачав від 50% до 70% об'єму. Такий результат розцінювався як позитивний.

Що стосується суб'єктивних скарг, то частота їх зменшилася, це відображене в таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2.

Частота проявів основних клінічних симптомів у пацієнтів з ГЯМ після кріохірургічного лікування

Клінічні симптоми	Частота виявлення			
	До лікування		Після лікування	
	%	n=119	%	n=76
Відчуття стороннього тіла в горлі	91,6±3,4	109	9,2±2,2*	7
Утруднене ковтання	75,6±3,0	90	13,2±1,4*	10
Підвищена збудливість, канцерофобія	54,6±2,8	65	18,4±2,3*	14
Хропіння під час сну, апное	41,2±2,6	49	10,5±1,4*	8
«Порожній ковток» - спроби проковтнути неіснуючу їжу	32,8±2,5	39	9,2±1,2*	7
Першіння, нападаподібний кашель	17,7±1,8	21	5,3±1,5*	4
Парестезії в глотці	15,1±1,8	18	5,3±1,5*	4
Парадоксальний характер дисфагії	12,6±1,8	15	6,6±1,6	5
Швидка стомлюваність і слабкість	37,8±2,3	45	11,8±1,6*	9
Періодичні болі в горлі	10,9±1,8	13	6,6±1,5	5
Відчуття нестачі повітря	1,7±0,2	2	1,3±1,1	1

Примітка: * - достовірно ($P < 0,05$) по відношенню до «До лікування»

Як видно з даних таблиці 4.2.2, хворі відзначали значне, в 3-4 рази скорочення кількості скарг на симптоми основного комплексу: відчуття стороннього тіла в горлі, утруднення дихання, «порожнього ковтка». Дещо менше знижувалася частота інших симптомів: парадоксальна дисфагія - до 6,6%, напади безпричинного кашлю зустрічалися в чотири рази рідше, парестезії в глотці - в три рази.

Об'єктивна оцінка стану язикового мигдалика після застосування наднизьких температур за даними ультразвукового та ендоскопічного дослідження показала наступне: УЗ-сканування, яке здійснювалося

безпосередньо в момент кріохірургічного втручання, вказувало на динамічну зміну тканини язикового мигдалика (рис. 4.2.2).

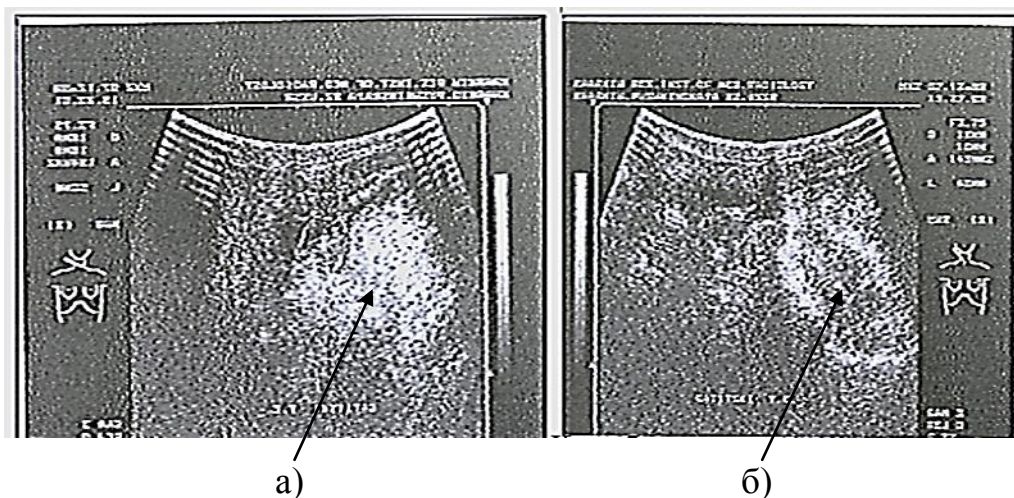


Рисунок 4.2.2. Ультразвукове сканування гіпертрофованого язикового мигдалика до кріохірургічного втручання-а) та через 7 хвилин після заморожування-б).

В зоні впливу, в слизових оболонках в області кореня язика після кріодеструкції виникають виражені порушення кровообігу з подальшою блокадою кровотоку, деструкція судин. Виражений набряк розвивається безпосередньо після впливу. Поряд з цим виникають деструктивні зміни епітеліального шару і пристінкових слинних залоз.

Динамічне спостереження за допомогою УЗ-сканування дозволило візуалізувати зміни тканин під час кріодеструкції. По периметру області кріодеструкції спостерігалася виражена зона демаркації, швидко формувалася крижаний фронт, який захоплював всю зону впливу. У процесі відтавання вогнище кріохірургічного втручання незначно збільшувалося, набувало нерівномірну форму через виражений набряк тканин гіпертрофованого язикового мигдалика (рис. 4.2.3).

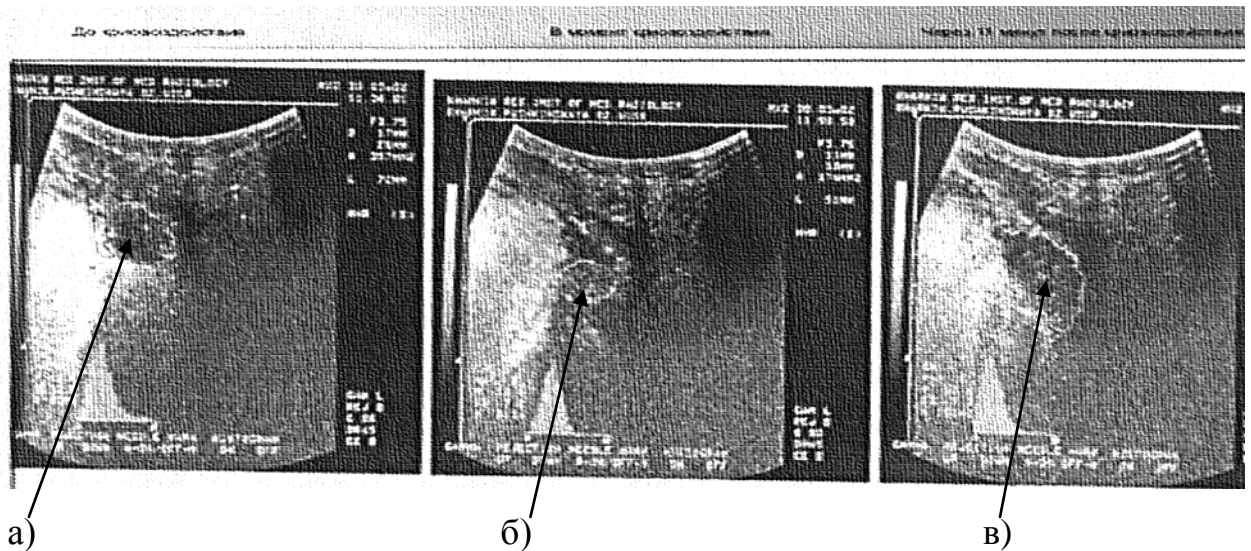


Рисунок 4.2.3. Ультразвукове сканування гіпертрофованого язикового мигдалика до кріохірургічного втручання-а), в момент охолодження-б) та через 11 хвилин після кріохірургічного втручання-в).

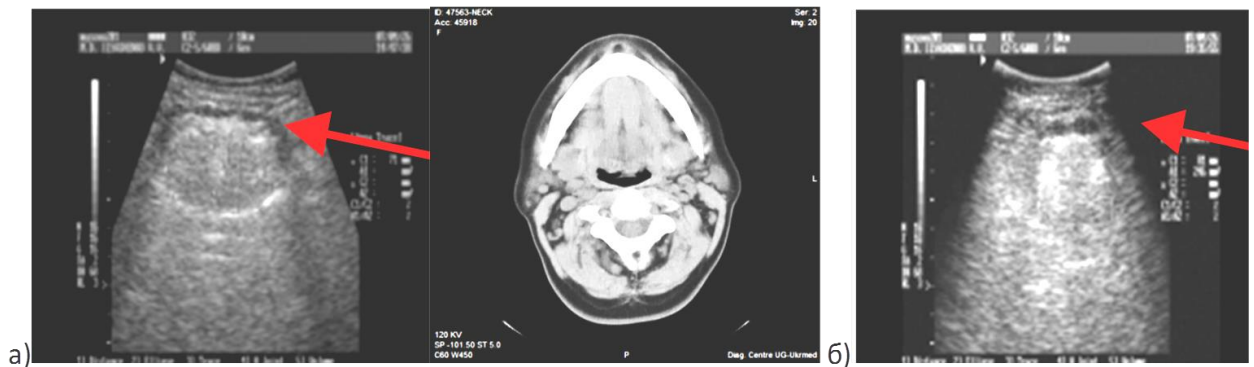


Рисунок 4.2.4. а) УЗ сканування і КТ до кріохірургічного втручання. Відстань між коренем язика і надгортанником мінімальна, наявність контакту надгортанника з язиковим мигдаликом; б) УЗ сканування через 30 днів після кріодеструкції язикового мигдалика. Відстань між коренем язика і надгортанником збільшилася. Відсутній контакт надгортанника з коренем язика.

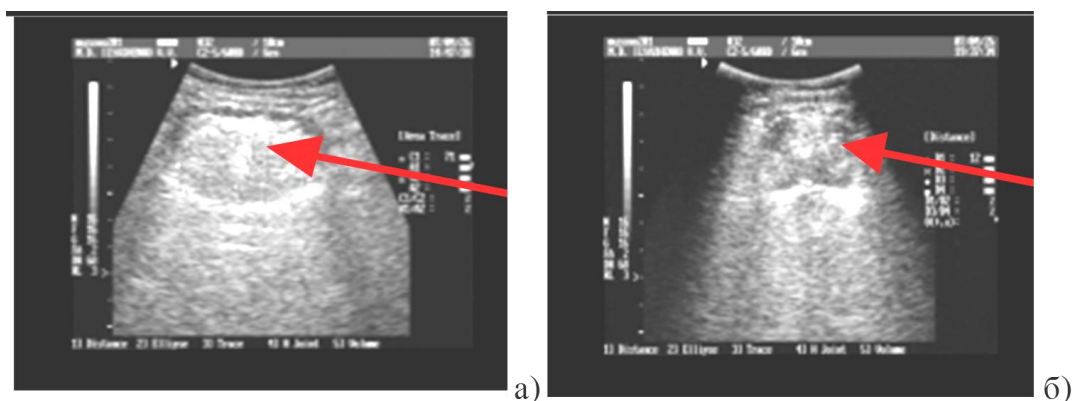


Рисунок 4.2.5. Візуалізація ГЯМ при ультразвуковому дослідженні до кріохірургічного втручання (визначаються тканини без чітких меж, округлої форми, відносно однорідні-а). Ультразвукове сканування через 30 днів після кріодеструкції ЯМ. ЯМ зменшений в об'ємі- б).

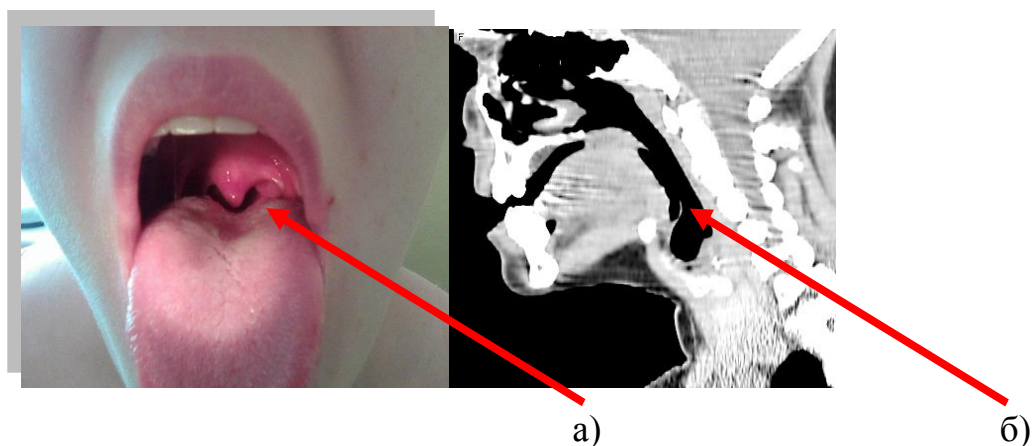


Рисунок 4.2.6. Стан після кріодеструкції ЯМ. ЯМ незначно виступає над поверхнею кореня язика-а). Простір між язиковою поверхнею надгортанника та коренем язика вільний (порівняння з рис. 3.1.1)-б).

При огляді зони втручання валлекули заповнені невеликою кількістю слизу, покривний епітелій цілий, рівний. На задній стінці глотки, у ряді випадків, відзначається легка гіперемія слизової оболонки. Явне зменшення язикового мигдалика в розмірах на дві третини та більш, відзначається у 58 хворих (76%). У решти пацієнтів (18 осіб, 24%), величина мигдалика змінилася незначно - на одну третину, але поверхневі шари слизової

оболонки над мигдаликом стали щільними, крипти відкриті, збільшилася відстань між язиковою поверхнею надгортанника та коренем язика. Суб'єктивні прояви захворювання стали менш вираженими. Можливо, підтримання гіперпластичних процесів в лімфоїдній тканині лімфоглоткового кільця обумовлено наявністю імунодепресивних факторів, циркулюючих імунних комплексів. Проведене консервативне лікування та крихірургічне втручання не ліквідувало причин, які сприяли гіпертрофії лімфоїдної тканини, а лише покращили стан поверхневих шарів слизової оболонки над язиковим мигдаликом.

Про це свідчили зміни клітинного складу рідини порожнини рота. Результати відповідних досліджень наведені в таблиці 4.2.3.

Таблиця 4.2.3.

Клітинний склад ротоглоткового секрету після лікування хворих з гіпертрофією язикового мигдалика

Клітинний склад	Кріохірургічне лікування	Консервативне лікування	Контроль
Показники	n=76	n=43	n=30
Лімфоцити	20,5±1,9*	24,4±3,4*	6,5±0,5
Нейтрофіли	16,9±1,7*	18,8±0,3*	9,7±0,4
Епітелій	57,8±5,5	54,9±4,8	69,2±6,4
«голі ядра»	1,6±0,2*	4,2±0,2*	0,4±0,1

Примітка: * - достовірно ($p < 0,05$) по відношенню до контролю

Згідно з даними таблиці 4.2.3, зміни функціональних можливостей слизової оболонки глотки односпрямовані, тобто реакція на лікування позитивна. Для групи осіб, у яких проведено крихірургічне лікування, нормалізація захисних властивостей слизової оболонки більш виражена.

Порівнюючи дані таблиці 4.2.3 з даними контролю та показниками відповідної таблиці 3.1.4. попереднього підрозділу, можна відзначити наступне. Кількість (відносна) лімфоцитів та нейтрофілів у рідині порожнини рота знижується порівняно із спостереженнями до лікування, але

залишається вищою, ніж у контролі, оскільки клінічні прояви супутніх захворювань зберігаються, але носять стертий характер. Це можна розцінювати як доказ того, що лікування не ліквідує причин, що сприяли гіпертрофії язикового мигдалика, а лише зменшує запальні процеси тканин, поліпшує локальну імунну відповідь.

Одночасно в ротоглотковому секреті підвищується вміст епітеліоцитів, кількість яких майже досягла даних контролю.

Можна вважати, що збереження високого вмісту лімфоцитів відображає збереження уповільненого запального процесу в носо- і ротоглотці, а зниження їх кількості по відношенню до вихідних даних свідчить про посилення функціональних можливостей слизової оболонки, позитивну динаміку процесу після проведеного кріохірургічного лікування [207].

Таким чином, в результаті кріохірургічного лікування ми отримали зниження скарг пацієнтів, зменшення розміру язикового мигдалика в 76% випадків і визнали цей результат позитивним.

4.3. Структурно - функціональна характеристика язикового мигдалика після кріохірургічного лікування

При макроскопічному дослідженні язиковий мигдалик незначно виступає над поверхнею язика. У більшості випадків (51-67%) епітелій мигдалика рожево-сіруватого кольору, в частині випадків з ціанотичним відтінком. Консистенція мигдалика еластична, в неглибоких криптах невелика кількість слизу.

При гістологічному дослідженні біоптатів (в тих випадках, коли хворі погоджувалися на маніпуляцію - 30 осіб), слизова оболонка мигдалика покрита рівним шаром багат шарового плоского неороговілого епітелію. Його базальний шар представлений одним рядом базаліоцитів, ядра їх овальні, але на деяких ділянках, частіше в горбках, округлі. Горбки широкі,

невисокі. У поверхневому шарі ядра епітеліоцитів світлі, форма їх змінюється від округлої до овальної за напрямком до поверхні. Проміжної речовини небагато. Під епітелієм визначаються скупчення фіброзних волокон, досить невпорядкованих. Поодинокі фолікули невеликого розміру. Гермінативний центр щільний, невеликий, периферична зона середніх розмірів із середньою щільністю розподілу лімфоїдних елементів і гістіоцитів. У міжфолікулярних областях лімфоїдні елементи зустрічаються рідко.

На відміну від спостережень до лікування, власне речовина мигдалика представлена нечисельними пучками волокон сполучної тканини, що розташовуються впорядковано, ніжні волокна різної довжини, розташовуються компактно, визначається зниження інфільтрації основної речовини. Досить численні фібробласти з овальними, помірної щільності ядрами. Залози у власній речовині поодинокі. Форма їх трубчаста, хоча деякі з трубочок деформовані. Епітеліоцити вистилають трубочки повністю. Видимих змін в них не виявлено. Судини нечисленні, помірного кровонаповнення [138].

Можна вважати, що перебіг процесів регенерації і диференціювання в епітелії слизової оболонки має тенденцію до нормалізації в результаті поліпшення локальних імунорегуляторних механізмів.

4.4. Оцінка параметрів імунної відповіді у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика після кріохірургічного лікування

Оцінка показників імунної відповіді здійснена після проведення кріохірургічного втручання при гіпертрофованому язиковому мигдалику, виявила їх зміни. Результати досліджень відображені в таблиці 4.4.1.

Згідно з даними таблиці 4.4.1, після лікування, в цілому по групі, вміст антитіл в крові до тканини язикового мигдалика знижувався практично вдвічі порівняно з вихідним рівнем. У більшості обстежених вміст антитіл

коливався в межах 1:10, і тільки у 2 пацієнтів становив 1:40 за титром. Зниження статистично достовірне. При цьому дані показники, все ж таки, перевищували показники контролю. У віковому аспекті зміни рівня вмісту антитіл не мали принципових відмінностей, хоча більш вираженими ці зміни були у осіб вікової підгрупи 45-63 років.

Таблиця 4.4.1.

Показники імунної відповіді через 30 днів після кріохірургічного та консервативного лікування у осіб з ГЯМ

Група Показник	Контроль (n=30)	Середній показник по основній групі (n=119) до лікування	Середній показник після лікування	
			Кріохірургічне лікування (n=76)	Консервативне лікування (n=43)
Титри АТ до АГ тканини ЯМ (кров), у.о. (титр реакції 1:10)	5,2±0,7	26,6±0,8 *	11,2±1,8 **	21,3±0,9 *
ЦІК, мг/мл (дрібні)	130,0±10,1	182,90±12,22*	149,0±11,0**	178,1±11,2 *
ASLO	112,3±11,4	293,6±25,4 *	170,7±1,1**	206,1±1,9*

Примітка: *-достовірно по відношенню до контролю при $p < 0,05$,

** -достовірно по відношенню до середнього показника по групі після кріохірургічного лікування при $p < 0,05$

Одним з найбільш динамічних показників стану тканин язикового мигдалика було кількісне дослідження аутоантитіл до лікування, в момент проведення кровотручання і через 30 днів після лікування, що дозволяло дати оцінку ролі імунологічних порушень у патогенезі гіпертрофії язикового мигдалика.

Вміст аутоантитіл в сироватці крові після консервативного лікування знизився, але їх рівень був збільшений в 2-4 рази в порівнянні з контрольною групою осіб (без виявленої патології ЛОР органів - $5,2 \pm 0,7$). Це вказує на

позитивний вплив етіотропного консервативного лікування, але цей вплив не перериває продовження запального процесу, що супроводжується деструктивними процесами з циркуляцією тканинних антигенів, що веде до розвитку гуморальної аутоімунної відповіді.

У 76 осіб дослідження аутоантитіл до тканини мигдалика, проведене в перші 3-5 днів після кріохірургічного лікування, у всіх випадках показало збільшення показника в 2 рази (за титром $43,01 \pm 0,41$ у.о.; $p < 0,05$) в порівнянні з даними, які були отримані після консервативного лікування. Значно змінювалася цитологічна картина вмісту порожнини рота, ротоглотки- переважали зруйновані клітинні елементи, «голі ядра», деформовані еритроцити, нейтрофіли.

Через 30 днів після лікування проводили порівняння показників вмісту аутоантитіл, клітинного складу ротоглоткового секрету порожнини рота у 43 осіб, лікування яких здійснювалося тільки консервативним шляхом і даними, отриманими при дослідженні хворих після кріохірургії – 76 осіб (табл. 4.2.3)

У групі хворих після консервативного лікування, відзначалося відновлення вихідного (до лікування) рівня антитіл до антигену тканини мигдалика ($21,3 \pm 0,9$ у.о., $p < 0,05$) без тенденції до зниження. Ці дані дозволяють стверджувати, що ефект від консервативного лікування тканин язикового мигдалика є позитивним, але нестійким і вимагає динамічного спостереження і профілактичного лікування. У групі після кріохірургічного втручання, спостерігалось достовірне зниження концентрації аутоантитіл як через 30 днів після кріодеструкції ($11,1 \pm 1,9$ у.о., $p < 0,05$), так і через рік після втручання ($12,5 \pm 0,3$ у.о., $p < 0,05$) Ці показники незначно, але перевищували дані, отримані в контрольній групі ($5,2 \pm 0,7$ у., $p < 0,05$).

В цілому, можна говорити про те, що імунні реакції до тканин язикового мигдалика є фрагментом системних імунорегуляторних зрушень, а кріодеструкція змінених в результаті запальних реакцій різної етіології тканин язикового мигдалика чинить позитивний вплив на ці процеси, однак цей вплив не досягає повної нормалізації локальної імунної відповіді.

Згідно з даними таблиці 4.4.1, після кріохірургічного лікування мали місце зміни, що стосуються гуморальної складової імунної відповіді, про що свідчить зменшення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, мг/мл дрібні) від $182,9 \pm 12,2$ до $149,0 \pm 11,0$. Ці зміни ми розцінювали як позитивну реакцію всього організму на проведене лікування, так як дрібні імунні комплекси можуть накопичуватися в різних органах і тканинах, викликати запальний процес і пошкодження біологічних структур.

Слід зазначити, що позитивна тенденція відзначалася як в цілому по групі, так і за віковими підгрупами, що дозволяє вважати ці зміни системними і, можливо, пов'язаними зі зниженням навантаження на імунну систему після ліквідації вогнища в тканинах язикового мигдалика. Оскільки основні компоненти ЦІК - IgG і IgM, то збереження одного з них підвищеним при наявності персистоючої інфекції обумовлює, з нашої точки зору, можливість незначної запальної реакції.

Вміст антитіл до антистрептолізину O змінюється на рівні помірної тенденції до зменшення (ASLO MO/мл) від $262,3 \pm 25,2$ до $206,1 \pm 1,9$ в групі хворих, які лікувались тільки консервативними методами, а після кріохірургічного лікування до $170,7 \pm 1,1$, $p < 0,05$.

Змінені показники бактеріального обсіменіння слизової оболонки ротоглотки та гортаноглотки у пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика вказують на зміну умов контролю над розмноженням патогенної флори та її активністю. Ці показники зменшилися, але були дещо вище рівня середньостатистичних у контрольній групі, що вказує на збереження умов для запального процесу в слизовій оболонці, які ми спостерігаємо у обстежених хворих.

Вище середньостатистичних значень норми зберігається рівень концентрації в крові загального IgE, що вказує на наявність алергічного фону. Для покращення цього показника необхідно підключення відповідного лікування, що слід враховувати при розробці індивідуального комплексу лікування хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.

Слід підкреслити, що в результаті проведеного курсу терапії дещо змінилося число CD4+ і CD8+ лімфоцитів, що відбилося на стані показників імунорегуляторного індексу. CD4+/CD8+ (від $3,5 \pm 0,1$ до $3,0 \pm 0,2$).

Це вказує на позитивну тенденцію в імунній відповіді - зниження реакції проти власних тканин організму, ліквідацію вогнища запалення, що слід віднести до системного дії кріовпливу.

4.5. Віддалені результати лікування хворих

Віддалені дослідження проведені у пролікованих нами хворих (контрольні огляди пацієнтів або опитування через 1 рік). У всіх пацієнтів що обстежувалися, ми докладно з'ясовували скарги та анамнестичні дані, фіксували увагу на збереженні або відсутності попередніх скарг (відчуття стороннього тіла в горлі, утруднене ковтання, першіння, сухий кашель, хрипіння, зупинки дихання уві сні та інше).

Крім цього, ми порівнювали анамнестичні дані, число звернень до лікаря з приводу неприємних відчуттів в області кореня язика у пацієнтів, яким проводили тільки консервативне лікування (43 особи) та пацієнтів, у яких проводилася кріодеструкція язикового мигдалика (76 осіб).

Всі хворі, лікування яких здійснювалося консервативним шляхом (43 особи), через скарги, що зберігалися, отримували повторні профілактичні курси протизапальної терапії відповідно до етіології захворювання. Курс лікування становив 7-10 процедур, два рази на рік в амбулаторних умовах відповідно до розробленої схеми індивідуального лікування пацієнта. Крім цього здійснювалося диспансерне спостереження та лікування супутньої патології, санаторне - курортне лікування, спрямоване на посилення адаптаційних можливостей організму.

В групі пацієнтів (76 осіб), які були проліковані кріохірургічним методом, у віддаленому періоді часу 58 хворих (76,3%) не потребували повторного втручання з приводу основних скарг, усунування яких вирішувало основне завдання проведеного лікування - поліпшення якості життя

пацієнтів. У 18 (23,7%) осіб при наявності об'єктивних ознак зменшення об'єму мигдалика зберігалися скарги на відчуття «стороннього тіла» в глотці, першіння, кашель. Тому цим хворим повторювали консервативні курси лікування, проводили санацію вогнищ запалення в прилеглих тканинах.

При динамічному спостереженні хворих, які були проліковані кріохірургічним методом, не виявили грубих рубців в області кореня язика і гортаноглотки, підтверджуючи літературні дані [40,112,114] про те, що кріохірургічне лікування, не викликає грубого некрозу тканин, репаративні процеси після кріовпливу відрізняються більшою фізіологічністю, що запобігає розвитку деформуючого рубцювання. А низький клінічний ефект у 18 пацієнтів, навпаки, ми пояснювали недостатньою деструктивною дією одноразового кріохірургічного втручання. Тому у 6 (7,9%) осіб кріодеструкція повторювалася двічі.

Аналізуючи дані клінічного дослідження хворих з рецидивами захворювання, ми прийшли до висновку, що скарги на неприємні відчуття в глотці після кріодеструкції язикового мигдалика зустрічалися в рази менше, в той час як зберігалися симптоми порушень загального характеру, незважаючи на поліпшення ендоскопічної картини.

Формування патологічного статусу в язиковому мигдалику, зміна структури тканин, наявність патологічної імпульсації з хворого органу, особливості індивідуальної чутливості, здатність реагувати на подразники відповідно до особливостей типу нервової діяльності, створює індивідуальні клінічні прояви, психосоматичний статус. Це слід брати до уваги при розгляді причин повторних звернень пацієнтів, що дозволить більш правильно оцінити скарги хворого, виробити тактику його лікування, попередити розвиток неприємних відчуттів, які знижують якість життя пацієнта.

Таким чином, результатом проведеної нами роботи було поліпшення в тій чи іншій мірі стану здоров'я усіх взятих до лікування пацієнтів, завдяки вдосконаленню діагностичної та лікувальної тактики як консервативного

лікування, так і кріохірургічного лікування гіпертрофії язикового мигдалика. Запропоновані пристрої у вигляді термічних прокладок для кріоаплікатора, індивідуальних ковпачків, спростили процес кріодеструкції зміненої тканини, зробили втручання безпечнішим, що важливо для проведення процедури в амбулаторних умовах.

З огляду на те, що кріодеструкція пошкоджує й руйнує тільки поверхневі шари змінених тканин і не є, по суті, хірургічним методом, а спрямована на повільне, заплановане локальне усунення зміненої тканини і не може усунути причину процесів, які призводять до запалення, ефективність буде вище при корекції супутніх захворювань, підтримки адаптивних можливостей організму.

Матеріали, представлені в даному розділі роботи, були опубліковані в статтях і тезах:

1. Andreev A. V., Nasibullin B. A., Tagunova I. K. Influence of cryodestruction of hypertrophic tonsilla lingualis on the state of immune response. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(7):1122-32. eISSN 2391-8306. DOI Formerly ISSN 1429-9623/2300-665X.
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1044046>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5024>
2. Andreev A., Puhlik S, Melnikov O., Tagunova I., Gushcha S. Lingual tonsils hypertrophy and possibility of its correction by physical factors Balneo Research Journal DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo..269> 2019;Vol.10,(3):278-87.
3. Puhlik SM, Andreev AV, Gushcha SG, Tagunova IK, Volyanska VS, Balashova IV, Badiuk NS. Experience with the use of oral probiotic streptococcus alivarius k12 for the prevention of recurrence of pharyngotonsillar episodes PharmacologyOnline. Archives 2021; vol.1:120-4. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620

4. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Андреев АВ. Комбинированный способ лечения гипертрофии язычной миндалины. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю, присвяченої 10 річниці створення кафедри сімейної медицини та загальної практики. Одеса, 14-15 травня 2008. 2008;(3-с):145-6.
5. Андреев АВ, Пухлик СМ, Тагунова ИК. Комплексное лечение воспаления язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2009;(5-с):9.
6. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Андреев АВ. Клинико-иммунологический эффект криохирургического лечения больных с тонзиллитом язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2011;(3-с):185-6.
7. Андреев АВ, Пухлик СМ, Насибуллин БА, Тагунова И.К, Богданов КГ. Криодеструкция язычной миндалины, репаративные процессы. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2014;(3-с):6-7.
8. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Андреев АВ, Довженко ВВ. Совершенствование методов криохирургического лечения заболеваний глотки. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2010;(3-с):193
9. Тагунова ИК, Богданов КГ, Андреев АВ. Тактика лечения больных с гипертрофией лимфоидной ткани глотки, обусловленной герпесвирусной инфекцией. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2016;(5-с):138-9.

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Язиковий мигдалик, є скупченням лімфоепітеліальної тканини і частиною лімфоглоткового кільця, якому належить захисна функція і яка забезпечується, у значній мірі, завдяки високій концентрації лімфоїдної тканини, яка створює індивідуальну локальну імунну відповідь. Розташування мигдалика у зоні механічного травмування, температурного впливу може сприяти перетворенню обмеженого гострого процесу на вогнище хронічного запалення, яке викликано патогенними, або умовно патогенними мікроорганізмами, вірусами, тропними до лімфоїдної тканини, до В-лімфоцитів. Можливість вірусів персистувати в лімфоїдній тканині, повільно розмножуватись, спричиняти цитомегалію призводить до активації відповідних процесів і в ряді випадків супроводжується гіперплазією лімфоїдної тканини, гіпертрофією органу.

Гіпертрофія язикового мигдалика - поширена патологія, яка викликає ряд суб'єктивних відчуттів, погіршує якість життя пацієнта. В Міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду гіпертрофія язикового мигдалика як одиниця не розглядалася, незважаючи на те, що в короткому опису нозологічної класифікації вказують на гіпертрофію піднебінних мигдаликів у підрозділі J35.1, гіпертрофію аденоїдів - J35.2.

Проте проблема актуальна, так як часто, у зрілому віці, язиковий мигдалик стає об'єктом уваги внаслідок надмірної гіпертрофії або перетворення в осередок стійкого інфікування як самого мигдалика, так і сенсibiliзації організму в цілому.

На підставі вище сказаного, нами була поставлена мета більш глибокого вивчення цієї проблеми для розробки ефективних методів

діагностики та лікування пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика для поліпшення стану їх здоров'я.

В роботі досліджувалася морфологія язикового мигдалика при його гіпертрофії, гуморальна складова імунної системи компоненти гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, супутні захворювання та їх частоту в спостережуваних групах, вплив холодової деструкції на тканини гіпертрофованого язикового мигдалика. Застосовані клінічні, імунологічні, гістологічні, цитологічні, інструментальні, статистичні методи дослідження, що дозволяють встановити особливості перебігу гіпертрофії язикового мигдалика, частоту розповсюдження у різних вікових групах пацієнтів, та покращити діагностику цієї патології.

В результаті досліджень 850 пацієнтів різних вікових груп з характерними скаргами виявлено, що гіпертрофія язикового мигдалика є досить поширеним захворюванням у пацієнтів з патологією ЛОР-органів.

Зверталася увага на суб'єктивні прояви, що складаються з відчуття чужорідного тіла в глотці майже у всіх обстежених, скарг на утруднене ковтання – дисфагію (75%), наявність «порожнього ковтка» - численних спроб проковтнути неіснуючу їжу - до 50% випадків, хрипіння з нападами апное уві сні, парестезії в горлі, першіння з нападами кашлю.

При дотриманні певних алгоритмів, що включають дослідження гортаноглотки з використанням непрямой ларингоскопії, ендоскопічної техніки, гіпертрофія язикового мигдалика визначена у 119 осіб з усієї групи досліджуваних, які висували подібні скарги (14%).

Аналіз результатів дослідження супутньої патології дозволив стверджувати, що подібні скарги не є типовими лише для гіпертрофії язикового мигдалика, а присутні при деяких запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів, а ступінь гіпертрофії язикового мигдалика не завжди корелює з вираженістю суб'єктивних відчуттів. Серед виявленої ЛОР патології найбільш часто (95,8% випадків) діагностували тонзиліт, або

фарингіт різного ступеня виразності і етіології (бактеріальної або вірусної природи).

Гіпертрофія язикового мигдалика найбільш часто виявлялася у пацієнтів в періоди імунорегуляторних, гормональних зрушень в організмі (друга та четверта декада життя), а також у осіб після хірургічних втручань на мигдаликах (45-37,8%). Таку гіпертрофію прийнято позначати як регенераторну, компенсаторно-приспосувальну, фізіологічну гіпертрофію лімфоїдної тканини у відповідь на неспроможність лімфоїдної тканини виконувати свою функцію яка виникла при підвищеній потребі всього організму.

Тонзиліт – захворювання периферичної імунної системи. З огляду на те, що питання про видалення, або збереження піднебінних мигдаликів часто вирішується суб'єктивно, без урахування об'єктивного статусу, у частини пацієнтів після тонзилектомії розвивався клініко-імунологічний симптомокомплекс, основу якого складає розвиток вторинного імунodefіциту з місцевими проявами.

Вивчаючи причинно-наслідкові зв'язки, ми звернули увагу на обґрунтування показань до оперативного лікування піднебінних мигдаликів у пацієнтів, у яких згодом розвинулася ГЯМ: часті простудні захворювання, що супроводжуються запаленням піднебінних мигдаликів; зовнішній вигляд мигдаликів, гіпертрофія піднебінних мигдаликів, порушення носового і ротового дихання, лімфаденопатія; неприємний запах з рота, присутність казеозних пробок в лакунах мигдаликів.

Хронічний запальний процес, переважно в піднебінних мигдаликах - тонзиліт може мати вірусне або бактеріальне походження. Рекурентні тонзиліти вірусного походження найчастіше супроводжуються утворенням ЦК, органотропною фіксацією АТ в паренхімі залозистих органів, гіпертрофією піднебінних мигдаликів, збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів, тобто спостерігаються лімфопроліферативні процеси. Хірургічне

видалення піднебінних мигдаликів у хворих з тонзилітом вірусного походження не стільки допомагає одужанню, скільки посилює імунологічну недостатність, що призводить до підвищення навантаження на лімфатичні тканини лімфоглоткового кільця та всього організму в цілому.

Серед усіх обстежених хворих вірусну природу захворювання (лімфаденітний профіль) визначено у 52 пацієнтів з ГЯМ. Ці показники дозволили з більшою впевненістю стверджувати, що всяке втручання на лімфоїдній тканині має бути обґрунтованим, щадним, лікування повинне включати консервативні методи, які були б направлені на контроль і корекцію імунологічних змін.

В роботі особливу увагу приділяли диференційній діагностиці гіпертрофії язикового мигдалика зі станами, що викликають дисфагію: запальні процеси в ділянці кореня язика (абсцеси і флегмони), що спричиняються туберкульозом, сифілісом, грибками; кісти кореня язика (ретенційні кісти залоз, кісти, що утворилися з елементів щито-язикової протоки); доброякісні пухлини (аденоми, змішані пухлини слинних залоз); злоякісні пухлини (рак і лімфоепітеліальні пухлини); зоб кореня язика (*struma radice linguae*) - ектопія щитовидної залози; ожиріння; трисомія за 21 хромосомою (*Down's syndrome*); дисфагія, зумовлена анатомічними особливостями, порушенням моторики глотки, стравоходу.

Слід вказати на часту присутність у пацієнтів симптомів, пов'язаних із змінами з боку нейропсихічних функцій: швидку втомлюваність - 37,8%, збудженість - 54,6%, відчуття нестачі повітря, канцерофобію, емоційну лабільність.

Вік більшості хворих, які були підключені до досліджень, становив від 18 до 63 років, тобто, припадав на період найбільш активних гормональних реакцій, а співвідношення жінок до чоловіків становило 90 до 29, що змусило нас дослідити можливий зв'язок між розвитком гіпертрофії язикового мигдалика і станом гормонального дзеркала хворих з ГЯМ, припускаючи, що

мають місце зміни гормонального і, пов'язаного з цим, імунного регулювання. Особливо звертав на себе увагу соматичний та гінекологічний статус обстежених жінок (віковий інтервал 35-50 років - другий період зрілого віку - 68 осіб (75.6%), у яких гормонально-метаболічні порушення пояснюються, насамперед, віковою нейроендокринною перебудовою організму, зміною рівня статевих гормонів з подальшим порушенням гомеостазу, лабільністю нервової системи аж до різноманітних психоемоційних змін, пов'язаних з підвищенням чутливості до катехоламінів. У цей період в нейроендокринній системі жінок формується стан «хронічної» гіперестрогенії і наростає дефіцит прогестерону.

Для розширення і поглиблення уявлень про патогенез гіпертрофії язикового мигдалика було проведено об'єктивне макро- і мікроскопічне дослідження тканин з використанням інструментальних і гістологічних методів: непряма ларингоскопія, ендоскопія, яка дозволяла оцінити величину язикового мигдалика, поширення на область валекул, грушовидних синусів, визначити рухливість надгортанника, контакт пелюстки надгортанника з коренем язика. Додаткову необхідну інформацію про стан язикового мигдалика і навколишніх тканин уточнювали за допомогою променевої діагностики (рентгенографія, КТ, УЗ-семіотика), що дозволяло візуалізувати, диференціювати різні тканини, проводити їх денситометрію, вимірювати товщину слизової оболонки глотки і гортаноглотки з високою точністю, диференціювати зміни пухлинні від непухлинних, визначати поширеність процесу.

На відміну від норми, у хворих з діагнозом ГЯМ язиковий мигдалик являє собою досить велике утворення, яке виступає над поверхнею язика. У більшості випадків консистенція його пухка, з численними щільними скупченнями горбків, поверхня нерівна, горбиста. У більшій частині хворих вона ціанотично-червоного кольору, у решти - рожевого з білими

вкрапленнями, тьм'яна. Просвіт лакун розширений і заповнений білим вмістом, який складається (за даними цитологічного дослідження) з лімфоїдних, плазмоклітинних і еозінофільноклітинних елементів.

При ендоскопічному дослідженні зони кореня язика у всіх обстежених з ГЯМ був виявлений контакт мигдалика з надгортанником, тобто виявлена об'єктивна причина, яка створює субстрат суб'єктивних відчуттів: стороннього тіла і «порожнього ковтка». Валекули язика заповнені лімфоїдною тканиною в 84,9% випадків, вільні – у 15,1%. Тканини, які оточують мигдалики, і задня стінка глотки мали подібні ознаки запалення: набряк, гіперемію, білястий наліт, гранульозні розростання. За рахунок набряку навколишніх тканин чіткість межі самого мигдалика дещо змазана.

При мікроскопічному дослідженні язикового мигдалика, біологічного матеріалу, отриманого від хворих з діагнозом ГЯМ, визначалося збереження чіткого поділу на шари: основна речовина і слизова. Якщо в нормі основна речовина становить приблизно 1/2 об'єму мигдалика, то у хворих з ГЯМ співвідношення складає (візуально) від 2/3 до 3/4 об'єму мигдалика. Різке збільшення об'єму основної речовини обумовлено наявністю площин, які утворені волокнами фіброзної тканини (у нормі вони формують пучки середніх розмірів). Самі волокна огрубілі, короткі, потовщені, зберігаються пучки довгих, тонких волокон. Якщо в нормі між пучками фіброзних волокон визначаються слизові трубчасті залози, то у хворих з діагнозом ГЯМ є великі скупчення жирових клітин з пінистою цитоплазмою. Слизові залози по своїй структурі не відрізняються від таких у здорових людей, за винятком вивідних протоків, які збільшуються, набувають петлястої структури, кількість їх візуально знижено за рахунок розростання ліпоцитів. Слизова оболонка (багатошаровий плоский незроговілий епітелій) являє собою тонку пластину, що покриває власне речовину язикового мигдалика. При цьому можна відзначити деякі особливості. Якщо в нормі ширина епітелію

рівномірна по всій поверхні, то при ГЯМ в глибині крипт зазначається його розширення за рахунок збільшення кількості ядер в поверхневому шарі, в той час як у базальному шарі ядра епітеліоцитів збільшені в розмірах, світло забарвлені з чітко вираженим волоконно-гранулярним малюнком хроматину. На вершині випинання поверхневий шар епітелію різко стоншений, до 1-2 рядів ядер. В базальному шарі ядра розташовуються в один ряд, дрібні, темно забарвлені. Є невеликі ділянки злуценого епітелію. В нормі в підепітеліальному прошарку знаходиться густий шар сполучної тканини в якому спостерігаються чисельні лімфоїдні фолікули, які збираються в скупчення. Структура фолікул, щільність розташування клітинних елементів в них звичайна, розміри їх середні або великі. У хворих з діагнозом ГЯМ кількість лімфоїдних фолікулів різко знижена, вони не формують скупчень, а поодинокі розсіяні в слизовій оболонці. Розміри фолікул невеликі. У більшості з них гермінативний центр зім'ятий, зменшений в розмірах. У ньому визначаються еозинофільні однорідні включення. Крім того, при дослідженні в гермінативних центрах визначають в значних кількостях вміст плазмоцитів. Периферичний шар тонкий, розташування лімфоцитів у ньому розріджене. В цілому можна говорити про дистрофічно-атрофічні зміни у слизовій оболонці язикового мигдалика з компенсаторним розростанням проміжної сполучної тканини, які проявляються у вигляді інволюційних змін залозисто-судинного і лімфоїдного компонентів тканин язикового мигдалика. У проліферуючих тканинах розвивається гіперплазія залозистого і стромального елементів, спостерігається лімфоцитарна інфільтрація, збільшення розмірів залоз, порушення їх функції, що сприяє гіпертрофії язикового мигдалика в цілому.

Однак зміни структурної організації лімфоїдної тканини повинні позначатися на її функціональних можливостях, на стані місцевої імунної відповіді. Оцінку стану імунної відповіді, ми почали з аналізу клітинного складу ротоглоткового секрету хворих з ГЯМ. В цілому визначалася

достовірна зміна складу клітин ротового секрету. Це, перш за все, виявлялося в збіднінні номенклатури клітин, а також в зміні співвідношення відносного числа клітин різного типу. Клітинний склад ротоглоткового секрету у хворих з ГЯМ до лікування.

У обстежених основної групи відносне число лімфоцитів становило 35,65% (контроль - 6,50%); нейтрофілів - 21,65% (контроль - 9,74%); епітеліоцитів - 43,68% (контроль - 69,21%), «голі ядра» - 9,02% (контроль - 0,39%). «Голі ядра» являють собою частини зруйнованих клітин епітелію слизової оболонки порожнини рота. Виявлені зміни клітинного складу свідчать про наявність хронічної запальної реакції слизової оболонки, про зміну антимікробних властивостей, порушення швидкості репарації тканин в досліджуваній зоні. Виявлені дистрофічно - атрофічні зміни в лімфоїдних утвореннях язикового мигдалика, що можуть розглядатися як основа дисфункції локальної імунної відповіді, виникають як результат функціонального виснаження цих утворень під зовнішнім впливом. Однак, лімфоїдні утворення є структурними елементами загальної системи імунної відповіді, тобто вважати, що ми маємо справу тільки з місцевим патологічним процесом, некоректно. Можливо, це відображення стану регуляторних систем і, передусім, стану гормональної регуляції [47], загальносистемних порушень в імунній системі. Підтвердженням цього припущення послужили результати, які були отримані при дослідженні імунного статусу наших пацієнтів.

У нормі організм може утворювати антитіла проти чужорідних речовин різної природи, і, як правило, не відповідає інтенсивною імунологічною реакцією на компоненти власних нормально функціонуючих клітин і тканин організму. Шкідливий зовнішній вплив може супроводжуватися появою в сироватці крові дрібних імунних комплексів, які можуть накопичуватися в різних органах і тканинах, аутоантитіл до змінених тканин.

При дослідженні хворих з ГЯМ було виявлено збільшення дрібних ЦІК (в основній групі $182,90 \pm 12,22$, проти $130,05 \pm 10,11$ в контролі), багаторазове збільшення кількості антитіл в сироватці крові до тканини язикового мигдалика (в основній групі $26,66 \pm 0,81$, проти $5,21 \pm 0,71$ в контролі): визначалися протитканинні аутоантитіла в розведеннях сироваток від 1:10 до 1:80, тобто мали місце прояви локальної імунної реакції.

Ми розглядали дисбаланс в імунному статусі, з урахуванням патогенетичної ролі в цих процесах бактеріального, вірусного або алергічного навантаження.

Поглиблене дослідження пацієнтів, в анамнезі яких виявлялися різні прояви захворювань ШКТ (у більшому числі випадків це були особи чоловічої статі 14 - 11,8%), показало високу частоту виявлення *Helicobacter pylori* у пацієнтів з патологією язикового мигдалика. Так на тлі ГЕРХ у 17 пацієнтів (14,3%) при дослідженні слини методом ПЛР, виявлялася ДНК атипового для ротоглотки та гортаноглотки збудника *Helicobacter pylori* (грамнегативна мікроаерофільна бактерія), це підтверджувалося імунологічним дослідженням сироватки крові, визначенням специфічних антитіл. Середній показник антитіл IgG до *Helicobacter pylori* становив $4,25 \pm 0,11$ Од/мл. НР - володіє безліччю факторів патогенності, які при взаємодії з клітинами епітелію призводять до запалення слизової оболонки, прямого ушкоджуючого впливу. Найбільш ранньою реакцією епітеліоцитів на НР є гіперплазія мікрроворсинок, лімфоцитарна проліферація. Темпи проліферації корелюють з вираженістю запалення. Нещодавно було доведено, що на епітеліоцитах при ураженні НР різко збільшена експресія рецептора епідермального фактору росту, а цей механізм є універсальним і одним з найпотужніших для стимуляції проліферації [171]. Це пояснює чому крім гіпертрофованого язикового мигдалика, у пацієнтів з ГЕРХ були присутні зміни слизової оболонки у вигляді гіперемії, потовщення в області черпакуватих хрящів, міжчерпакуватого відділу. На задній стінці

гіпофарингса визначалася набряклість слизової оболонки, з потовщенням та розростанням лімфоїдної тканини в окремих осередках, рясний білий наліт на корені язика з нерівномірним розростанням сосочків слизової оболонки кореня язика, гранули на задній стінці глотки.

При проведенні рентгенологічного дослідження стравоходу у таких хворих відзначалося уповільнене проходження барію по стравоходу, зворотний закид шлункового або дуоденального вмісту в дистальний відділ стравоходу, або екстра-езофагеально. Фіброезофагоскопія виявляла ознаки катарального езофагіту, зяяння кардіального відділу шлунку, поверхневий гастродуоденіт. Манометричне дослідження стану стравохідних сфінктерів виявляло їх недостатність, яка підсилювалася в горизонтальному положенні. Спостереження за інтенсивністю клітинної проліферації у досліджуваних хворих, виявило гальмування регенерації специфічної лімфоїдної паренхіми і збереження досить інтенсивного відтворення сполучної тканини. Із супутньої патології переважав варіант гіперпластичного фарингіту: дифузний, боковий, гранульозний, що наводить на думку про схожість причинних факторів, викликаючих гіперпластичний процес в цьому відділі глотки.

Обстеження пацієнтів з ГЯМ і операціями на лімфоглотковому кільці в анамнезі, виявило моноклеозоподібний синдром у більшості з них. Серед усіх обстежених АТ до патогенів вірусної природи в різноманітних поєднаннях визначено у 52 пацієнтів з ГЯМ: HHV-6 (6-11,5%), VEB-NA (46-88,4%), VEB-VCA (23-44,2%), VEB-EA (7-13,4%), CMV (27-51,9%), HSV-1 (3-5,7%), HSV-2 (4-7,6%), Parainfluetnza virus type I (1-1,9%), Adenovirus type 3 (5-9,6%), Coxsackie virus type B5 (1-1,9%), Coxsackie virus type A9 (2-3,8%).

Частіше такі антитіла виявлялися у віковій підгрупі від 18 до 44 років, що склало 43,7% загальної кількості обстежених. Найчастіше виявлялися АТ до VEB, здатного в латентному вигляді зберігатися в організмі і безсимптомно реактивуватися при зниженні імунітету. Особливістю VEB є вибіркоче інфікування В-лімфоцитів. Це призводить до їх функціональної

неповноцінності, що виявляється у виробленні антитіл з низькою здатністю до опсонізації–нізкоафінних антитіл, а, отже, і до елімінації чужорідних антигенів. Тобто, формується імунологічна неспроможність гуморальної ланки імунітету на системному рівні. При дослідженні пацієнтів з ГЯМ найчастіше виявляли NA IgG до вірусу Епштейн - Барр (Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen), які є маркерами хронічної латентної інфекції. Тому проводилося дослідження стану імунної відповіді.

У пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика спостерігалися деякі відхилення імунологічних показників, тому в консервативній терапії після ретельного обстеження, відсутності протипоказань, проведення алерготестування, імунологічного дослідження крові з чутливістю до імуномодуляторів, консультації імунолога, застосовувалися відповідні лікарські засоби, що мають комплексну активність та володіють корегуючими властивостями на стан локальної імунної відповіді.

Аналізуючи супутню патологію у хворих з подібною симптоматикою, можна відзначити високу частоту виявлення хворих з гінекологічною та ендокринною патологією, які отримують терапію препаратами естрагенового і прогестеронового ряду, побічним ефектом яких є підвищення ризику розвитку невротичної та психологічної лабільності. Це пов'язано з фармакологічним впливом на ЦНС за рахунок специфічної дії на нейромедіатори, що локально проявляється симптомами фарингоневрозу. У той же час подібна симптоматика спостерігається при гіпертрофії лімфоїдної тканини язикового мигдалика в певні вікові періоди. Ці періоди характеризуються фізіологічними гормональними коливаннями, що можна розглядати як аргумент на користь припущення про участь гормональних систем регуляції в патогенезі гіпертрофії язикового мигдалика, і вимагають проведення оцінки гормонального профілю у хворих, які були обстежені.

Оскільки в досліджуваній контингент включені пацієнти широкого вікового спектру (від 18 до 63 років), що визначає обов'язкові зміни вмісту і

активності гормонів статевої групи, і ці зсуви не завжди пов'язані з даним патологічним процесом, ми не проводили порівняльного аналізу змін вмісту і співвідношення статевих гормонів та особливостей патологічного процесу у осіб різного віку. Порівняння гормонального профілю у хворих із гінекологічною та ендокринною патологією та ГЯМ (жінки $n=40$: естрадіол $108,2\pm 1,4$ пг/мл; прогестерон $2,8\pm 0,1$ нмоль/л; тестостерон вільний $1,8\pm 0,2$ нмоль/л) та пацієток основної групи (жінки $n=90$: естрадіол $92,2\pm 0,8$ пг/мл; прогестерон $3,6\pm 0,5$ нмоль/л; тестостерон вільний $2,1\pm 0,1$ нмоль/л), показало незначні статистично недостовірні відмінності. У той же час звертав на себе увагу соматичний та гінекологічний статус обстежених жінок, у яких в ході поглибленого дослідження знайшов підтвердження той факт, що зростання частоти виявлення гіпертрофії язикового мигдалика часто спостерігалось після менархе, під час вагітності, у жінок в період пременопаузи на тлі прийому естроген-вмісних препаратів, а регресія об'єму мигдалика спостерігалася після менопаузи. Внаслідок системних гормональних змін, порушення метаболізму естрогенів, часто виявлявся гіперпластичний синдром, що вимагало посилення діагностичної пильності щодо пацієнтів зазначеної вікової групи.

В ході роботи дослідження гормонального фону лише дозволило встановити, що збільшення частоти виявлення гіпертрофії язикового мигдалика відбувається в певні вікові періоди – 2 декада життя і між 4 і 6 декадою - в період фізіологічних і патологічних гормональних стрибків коливання гормонального фону призводить до неспроможності ЛТ, дисфункції імунної відповіді.

Репродуктивна система жінки являє собою тонко і складно організовану систему з тісно пов'язаними структурними і функціональними елементами, які підпорядковані різним рівням регуляції. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до виражених змін синтезу, транспорту і периферичних ефектів статевих гормонів. Дисбаланс гормонів щитовидної залози

несприятливо впливає на репродуктивну систему, стимулюючи тривалу циркуляцію жіночих статевих гормонів у сироватці крові, провокуючи розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії, вторинного полікістозу яєчників. У свою чергу в тканині щитовидної залози виявлені рецептори статевих гормонів, тому естрогени можуть надавати стимулюючу дію на щитовидну залозу, а прогестерон, навпаки, пригнічуючий вплив. Функція щитовидної залози знаходиться в тісній взаємодії з системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчники завдяки наявності загальних центральних механізмів регуляції.

Враховуючи вище сказане, ми звертали увагу на стан щитовидної залози, який оцінювався за даними, отриманими при дослідженні тиреоїдного комплексу: ТТГ, $T_4в.$, АТТГ, АТПО. Результати дослідження показали, що в цілому по групі вміст ТТГ, $T_4в.$, знаходився в межах фізіологічного коридору, але клінічні симптоми і ознаки захворювання виражені яскравіше у тих хворих, у яких рівень АТТГ ($405,72 \pm 51,52$), АТПО ($225,03 \pm 28,57$), що перевищує норму. АТТГ можуть перешкоджати нормальному гормональному функціонуванню, приводячи до гіпофункції або гіперфункції. Поява таких антитіл призводить до розладу нормального функціонування органу.

Звертає на себе увагу той факт, що розкид індивідуальних значень вмісту ТТГ і $T_4в.$ у хворих, які увійшли в роботу, перебував у десятикратному інтервалі, тобто відрізнявся високою індивідуальністю. У хворих часто діагностували дифузний нетоксичний зоб - 11 осіб, дифузний вузловий нетоксичний зоб - також у 11 хворих. Аутоімунний тиреоїдит з титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (більш 34 мМЕ/мл) виявлено у 13 пацієнтів основної групи, причому функція щитовидної залози у більшості з них була не порушена, що позначилося на середніх показниках даних щитовидної панелі. Можливо, дисбаланс вмісту гормонів щитовидної залози, пов'язаний з порушенням регуляції їх утворення, є одним з чинників, що створює умови для виникнення гіпертрофії язикового мигдалика, але

вираженість цього порушення є суто індивідуальною особливістю кожного хворого.

Таким чином, результати досліджень дозволяють вважати, що запальні явища в язиковому мигдалику викликані тими чи іншими причинами, контролюються організмом. Порушення репаративного потенціалу лімфоїдних структур можливі внаслідок дизрегуляції гормональних процесів, або в умовах підвищеного функціонального навантаження на ці утворення. Наприклад, внаслідок посилення мікробного, вірусного пресингу відбувається виснаження лімфоїдних структур, зниження їх функціональних можливостей, що, з одного боку, сприяє посиленню цього пресингу, а з іншого, формуванню імунних реакцій. У ряді випадків механізм цих змін пов'язаний з дією комплексу антиген-антитіло, що викликає виснажливу активацію та руйнівну дію на тканинні елементи язикового мигдалика, при цьому вираженість місцевих імунних порушень вище, ніж системних.

В результаті проведених досліджень було визначено, що макроскопічні зміни язикового мигдалика і, пов'язані з цим, клінічні прояви, зумовлені збільшенням об'єму і маси тканин, які беруть участь у побудові язикового мигдалика. Темпи проліферації корелюють з вираженістю запалення, в той час як власне слизова оболонка, яка перебуває в стані перманентного запалення, стонщується, зазнає дистрофічних та атрофічних змін. Причини запалення є багатофакторними, індивідуальними. На активність їх, можливо, чинять вплив генетично обумовлені вікові перебудови метаболізму і функцій організму.

Обираючи метод лікування, ми враховували результати макро- і мікроскопічного дослідження тканин язикового мигдалика. Оптимально щадним методом лікування був метод локального впливу наднизьких температур на патологічно змінені тканини – кріохірургічний метод. Володіючи попереднім досвідом дослідження чутливості тканин до впливу наднизьких температур, ми використовували властивість холоду, яка

призводить до скорочення об'єму судинних розростань та видозмінених слизових залоз без подальшого утворення рубцевих контрактур і деформації слизової оболонки ротової порожнини.

Кріодеструкція сприяє усуненню патологічно змінених поверхневих шарів клітин, з подальшим пластичним відновленням характерних, функціонально повноцінних для даної локалізації тканин. Глибокі шари частково розсмоктуються, заміщуються здоровими тканинами, поверхневі шари більшою мірою відторгаються з утворенням регенерату, структура якого близька до органотипової.

В ході дослідження ми розробили і використовували пристосування, що дозволяли робити максимально коректні і контрольовані маніпуляції з гіпертрофованим язиковим мигдаликом. Враховувалося, що язиковий мигдалик має різні ступені гіпертрофії, розташований в високочутливій, рефлексогенній зоні. Використовувалися підходи, які дозволяють контролювати зону кріонекрозу шляхом зміни розміру і форми кріоаплікатора. Визначалися індивідуальні особливості проведення та тривалості процедури в залежності від ступеня гіпертрофії мигдалика. (Посвідчення на р. п. №4000 від 23.10.2007. «Спосіб та пристрій для кріотерапії язикового мигдалика», Деклараційний патент України на винахід u 2007 10731 (19) UA (11)29413 (13) U «Спосіб лікування гіпертрофії язикової мигдалини» [2]; інформаційний лист №158-2015. Вип.№1. Реєстр (А) "Розробка способу підготовки насадки-аплікатора для кріохірургічного втручання на язиковому мигдалику» [98]. Акт про впровадження: «Спосіб лікування гіпертрофії язикового мигдалика» за період з 2015р. за 2018р.). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №198-2020. «Спосіб лікування пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика» [99].

Після комплексного клінічного обстеження, аналізу отриманих результатів, порівняння з груповими показниками контролю ми спочатку

визначали тактику медикаментозного консервативного лікування в основній групі - 119 осіб, а потім, при неефективності консервативної терапії, при відсутності протипоказань та згоді, пацієнтам пропонувалося проведення кріохірургічного втручання на гіпертрофованому язиковому мигдалику (76 осіб). Іншим обстеженим при відмові від втручання (43 особи), гіпертрофії язикового мигдалика за рахунок наявності кіст в області кореня язика, анатомічних особливостей ротоглотки, кріохірургічне втручання не проводилося. Цим пацієнтам продовжували консервативне лікування:

-для профілактичного консервативного лікування 2 рази на рік проводили санацію вогнищ запалення фізіотерапевтичними методами (інгаляційна терапія, соляні сухо-повітряні ванни, вакуумна санація слизової оболонки порожнини носа, ротоглотки); прийом респіраторних пробіотиків;

-для корекції вторинного імунодефіциту, після досліджування чутливості Т-лімфоцитів до імунотропних препаратів, консультації імунолога, в схему лікування хворих включали імунокоригуючу терапію.

Ми спостерігали за станом пацієнтів першої досліджуваної групи, які продовжували консервативне лікування, динаміку клініко-лабораторних змін та клінічних проявів після консервативного лікування та порівнювали їх з даними досліджень хворих, що отримали кріохірургічне лікування.

При збільшенні язикового мигдалика за рахунок кістозних розростань залоз, розташованих у товщі мигдалика і на язиковій поверхні надгортанника (3 особи), застосовували один із способів хірургічної резекції.

Для кріохірургії використовували Г-подібно вигнутий аплікатор, різної величини, з різним кутом нахилу, що повторює форму кореня язика. Для захисту язикової поверхні надгортанника від холодового впливу застосовувалася термічна прокладка на клейовій основі, яка фіксувалася до тильної поверхні насадки кріоаплікатора. Вся конструкція покривалася індивідуальним ковпачком, зробленим з харчового термостабільного

поліетилену (таке покриття дозволяло прискорити і спростити процес відтаювання і видалення інструменту з важкодоступної і високорефлексогенної зони.

Кріохірургічне лікування гіпертрофованого язикового мигдалика призводило до редукції гіпертрофованих тканин, зменшення об'єму мигдалика, спостерігалися істотні позитивні зрушення у стані хворих. Поліпшувалася суб'єктивна оцінка хворими свого стану: відзначалося значне, в 3-4 рази скорочення числа скарг на симптоми основного комплексу: відчуття чужорідного тіла в глотці (від 91,6% до 9,2%, «порожнього ковтка» (від 32,8% до 9,2%), утруднення дихання, хрипіння (від 41,2% до 10,5%), відзначалося зниження симптомів загального характеру: підвищеної збудливості, емоційної лабільності, канцерофобії (від 54,6% до 18,4%). Слід звернути увагу, що повного зникнення симптомів не відбувалося, тобто у частини хворих зберігалися загально соматичні порушення, що обумовлюють неблагополуччя їх загального почуття.

Гістологічне дослідження біоптатів з тканини язикового мигдалика, взятих через 30 діб після кріовпливу, показали наступне. Багатошаровий неороговіваючий епітелій рівномірної товщини розташовується по всій довжині поверхні мигдалика. Базальний шар представлений базаліоцитами з темними овальними ядрами, які розташовані однорядно. Поверхневий шар представлений клітинами, досить численними, зі світлими ядрами, що стають все більш плоскими ближче до поверхні. Епітелій формує неглибокі вдавлення в підслизовий шар. У підслизовому шарі визначаються поодинокі фолікули, за своєю структурою вони відповідають опису таких у здорових людей. Власне речовина мигдалика представлена невпорядкованими в розташуванні пучками колагену, деякою кількістю трубчастих залоз. На відміну від стану слизової оболонки при ГЯМ до кріовпливу, спостерігається збільшення кількості лімфоїдних фолікулів, які збираються в скупчення. В цілому можна говорити про часткове відновлення нормальної структурно-

функціональної організації тканини язикового мигдалика, яке відбувається незалежно від віку хворого. Зміна співвідношення сполучнотканинних і паренхіматозних елементів ЯМ є результатом таких видновних процесів, що не може не позначитися і на його функціональній можливості.

При подальшому аналізі ми зіставляли картину перебудови в тканині мигдалика з локальними змінами в організмі хворого. Насамперед, досліджували зміни клітинного складу ротоглоткового секрету.

Відносна кількість лімфоцитів у ротоглотковому секрету знижується порівняно із спостереженнями до лікування, але залишається вищою, ніж у контролі, оскільки клінічні прояви супутніх захворювань зберігаються, але носять не чітко виражений характер. Це можна розцінювати як доказ того, що кріохірургічне втручання не ліквідує причин, які сприяли гіпертрофії структур лімфоглоткового кільця, а є засобом локального фізичного впливу на змінені в результаті запального процесу тканини.

Можна вважати, що збереження високого вмісту лімфоцитів є відображенням існування запального процесу в носо- і ротоглотці, а зниження їх кількості по відношенню до вихідних даних є свідченням посилення функціональних можливостей слизової оболонки. Про поліпшення місцевої імунної відповіді свідчить і зменшення числа нейтрофілів у мазку. Ці зміни достовірні. Можливо, це також сприяє інактивації запальних процесів в глотці. Одночасно підвищується вміст епітеліоцитів в ротоглотковому секреті, який майже досягає даних контролю. Можна вважати, що перебіг регенераторних процесів і процесів диференціювання в епітелії слизової оболонки має тенденцію до нормалізації за рахунок поліпшення імунорегуляторних механізмів організму.

Після проведення лікування покращився показник бактеріального фону.

Через місяць в групі осіб після консервативного лікування рівень антитіл у сироватці крові до тканин язикового мигдалика знизився від $26,6 \pm 0,8$ до $21,4 \pm 0,9$, але це значно перевищує показники контролю ($5,2 \pm 0,7$). Змінився рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, мг/мл дрібні) від $182,9 \pm 12,2$ до $178,1 \pm 11,2$, антитіл до стрептолізину-О (ASLO МО/мл) від $262,3 \pm 25,2$ до $206,1 \pm 1,9$.

Через місяць після кріохірургічного лікування спостерігалось зниження рівня антитіл у сироватці крові до тканини язикового мигдалика від $26,6 \pm 0,8$ до $11,1 \pm 1,8$. Те ж можна сказати і про рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, мг/мл дрібні) від $182,9 \pm 12,2$ до $149,0 \pm 11,0$, антитіл до стрептолізину-О (ASLO МО/мл) від $262,3 \pm 25,2$ до $170,7 \pm 1,2$. Що стосується стану показників імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ (від $3,6 \pm 0,1$ до $3,0 \pm 0,2$), та оскільки указані показники наближаються до норми у пацієнтів різних вікових груп і в цілому по контингенту, ми вважали, що симптоматичне медикаментозне лікування та кріодеструкція усуває вогнище запалення, нормалізує місцеву імунну відповідь та стан імунної системи у цілому, (системна дія кріовпливу), однак цей ефект не є всеосяжне позитивним.

Ці зміни корелювали з даними УЗД, КТ та ендоскопічного дослідження гнучким ларингоскопом: язиковий мигдалик виглядав звичайно, без ознак запалення, поверхня язикового мигдалика повторювала контури поверхні язика. Постійний контакт надгортанника і кореня язика був відсутній. При скануванні язиковий мигдалик зниженої ехогенності, контури рівні.

Значне зменшення його в розмірах до 1 ступеню, згідно з радіографічної і УЗ градації ступенів гіпертрофії, визначалося у 58 (76%) хворих. визнали цей результат позитивним. У решти пацієнтів (18 осіб, 24%), величина мигдалика змінилася на 1/3, але поверхневі шари слизової оболонки над мигдаликом стали щільними, крипти відкрилися, збільшилася

відстань між надгортанником і коренем язика. Таким чином, скорочення об'єму тканин язикового мигдалика ми отримали у всіх пацієнтів.

При динамічному спостереженні пролікованих хворих у віддаленому періоді ми не виявили грубих рубців в області кореня язика і гортаноглотки, що підтверджує літературні дані [41,112,114] про те, що кріохірургічне лікування добре переноситься, не викликає грубого некрозу тканин, репаративні процеси після кріовпливу відрізняються більшою фізіологічністю, що запобігає розвитку деформуючих рубців.

Аналізуючи дані клінічного дослідження хворих, які зверталися через рік повторно (15 осіб - 21,1%), ми прийшли до висновку, що скарги на неприємні відчуття в глотці (відчуття стороннього тіла, утруднене ковтання, «порожній ковток», парадоксальну дисфагію, напади безпричинного кашлю, парестезії в глотці) після кріодеструкції язикового мигдалика зустрічалися в рази рідше, в той час як зберігалися симптоми порушень загального характеру (збудливість, канцерофобія, стомлюваність), незважаючи на поліпшення ендоскопічної картини (зменшення об'єму мигдалика, відсутність контакту надгортанника з коренем язика).

Формування патологічного статусу в язиковому мигдалику, зміна структури тканин, наявність патологічної імпульсації з хворого органу, особливості індивідуальної чутливості, здатність реагувати на подразники відповідно до особливостей типу нервової діяльності - все це створює психосоматичний статус, індивідуальні клінічні прояви. Це слід брати до уваги при розгляді причин повторних звернень пацієнтів, що дозволить краще оцінювати скарги хворого, виробити тактику його лікування, попередити розвиток неприємних відчуттів, що знижують якість життя пацієнта.

Таким чином, результати наших досліджень дозволяють вважати, що вихідним фоновим фактором розвитку гіпертрофії язикового мигдалика є зовнішнє мікробне, вірусне і/або ксенобіотичне навантаження на лімфоїдні структури мигдалика. Залежно від сили і тривалості цього навантаження

визначається час виснаження функціональних можливостей розглянутих структур. Виснаження призводить до розвитку атрофічно - дистрофічних змін у фолікулах, пошкодження клітин, які приймають участь у місцевій імунній відповіді, аж до імунорегуляторних порушень у всьому організмі. В тих структурах імунної системи, що найбільше піддаються такому навантаженню, розвиток атрофічно-дистрофічних явищ буде найбільш вираженим, та може зумовити компенсаторну активацію репаративних процесів, насамперед, сполучної тканини з наступною гіпертрофією навантажених тканинних утворень.

Досвід застосування наднизьких температур, висока чутливість зміненої сполучної тканини та епітелію до кріовпливу, з подальшим заміщенням цих тканин на функціонально повноцінні, обумовлює часткове відновлення нормальної структури язикового мигдалика, зменшення умов для поглиблення патологічних процесів в організмі. Однак, в силу локальності коригуючого впливу, загальносистемних умов для повного відновлення регуляції імунних процесів не створюється, що зберігає можливості для розвитку в майбутньому подібних процесів в інших утвореннях імунної системи. Досягнення стійкого позитивного ефекту при лікуванні гіпертрофії язикового мигдалика вимагає комплексного підходу, що передбачає усунення вогнища запалення консервативними методами із застосуванням етіотропної медикаментозної терапії, локального впливу із застосуванням фізичних факторів, а при неефективності - хірургічного втручання з подальшою системною імунною корекцією з урахуванням вікових порушень гомеостазу.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведене вирішення наукової задачі, яка полягає у вивченні участі адаптаційних можливостей організму у патогенетично складному процесі гіпертрофії язикового мигдалика, корекції механізмів пошкодження тканин язикового мигдалика за допомогою впливу наднизьких температур, що дозволяє поглибити розуміння патогенезу цього процесу, покращити якість життя хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.

1. Підтверджено, що при виявленні дисфагії у пацієнтів з різною соматичною патологією слід дотримуватися певного алгоритму, що включає в себе дослідження гортаноглотки з використанням ендоскопічної техніки.

2. Гіпертрофію язикового мигдалика слід розглядати як продовження розвитку продуктивного процесу при хронічних інфекційно-алергічних станах. Результатом таких процесів є кількісна зміна сполучнотканинних і паренхіматозних елементів язикового мигдалика, що відбивається на його функційних можливостях.

3. З огляду на роль персистуючої вірусної інфекції в етіології розвитку гіпертрофії язикового мигдалика, високу частоту виявлення цієї патології у пацієнтів після тонзилектомії, при виборі методу лікування хронічного тонзиліту вірусного походження, на перших етапах, слід надавати перевагу лікувально-відновним заходам, які спрямовані на посилення здатності організму до адаптації.

4. Кріохірургія гіпертрофованого язикового мигдалика супроводжується нормалізацією структури власної речовини язикового мигдалика, зниженням запальних змін прилеглих тканин, відновленням нормального кількісного співвідношення між сукупністю тканин язикового мигдалика, просторових співвідношень з оточуючими анатомічними утвореннями.

5. Кріохірургія гіпертрофованого язикового мигдалика є ефективним методом лікування. Критерієм ефективності кріохірургічного втручання в дисертаційній роботі, стало зменшення об'єму тканини язикового мигдалика, яке ми отримали у всіх пацієнтів та зниження кількості скарг, поліпшення емоційного стану хворого. Значне зменшення мигдалика в розмірах до 1 ступеню (на 2/3), згідно з радіографічної і УЗ градації ступенів гіпертрофії, визначалося у 58 хворих (76%), у 18 осіб (24%), величина мигдалика змінилася на 1/3, збільшилася відстань між надгортанником і коренем язика.

6. Розвиток запальних змін в язиковому мигдалику є локальним проявом загального порушення функціонування системи імунного захисту, пов'язаного з бактеріальним, токсичним або вірусним навантаженням на тлі гормональної дизрегуляції процесів енергозабезпечення. Досягнення стійкого позитивного ефекту при лікуванні гіпертрофії язикового мигдалика можливе при комплексному підході до корекції системних та локальних порушень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Гіпертрофія язикового мигдалика є досить поширеним захворюванням у пацієнтів з різною патологією ЛОР-органів. При огляді пацієнтів необхідно дотримуватися певного алгоритму, що включає дослідження гортаноглотки з використанням ендоскопічної техніки.

2. При збільшенні язикового мигдалика у пацієнтів підліткового віку слід делікатніше ставитися до лімфоїдної тканини мигдалика і розглядати процес, що відбувається, як компенсаторно-приспосувальний в цілому організмі, у відповідь на неспроможність лімфоїдної тканини на тлі тимчасових дисгормональних станів. Лікувально-відновні заходи спрямувати на посилення здатності організму до адаптації.

При обстеженні хворих старшої вікової групи з ГЯМ слід посилити діагностичну настороженість для виключення новоутворень, кислотозалежних захворювань, виявлення причин імунорегуляторних зрушень, що призводять до збільшення тканини язикового мигдалика.

3. При дифузному збільшенні язикового мигдалика (1-3 ступеня), методом вибору є його кріодеструкція. При значному розростанні його ділянок або частки (4 ступінь гіпертрофії), а також при наявності кіст у товщі мигдалика слід застосовувати один із способів хірургічної резекції.

4. Вивчення віддалених результатів лікування при гіпертрофії язикового мигдалика, свідчить про ефективність кріохірургічного методу та можливість його широкого застосування у практичній діяльності. Для спрощення впровадження результатів роботи в практичну медицину розроблено діагностичні та лікувально-профілактичні алгоритми.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреев АВ, Тагунова ИК. Возможности криохирургии в практике восстановительного лечения. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2011;4(68):39-42.
2. Андреев ОВ, Тагунова ІК. Деклараційний патент України на винахід. «Спосіб лікування гіпертрофії язикової мигдалини» и 2007 10731(19) UA (11) 29413(13)U 10.01.2008. бюл.1/2010
3. Антоненко МЮ, Борисенко АВ, Несин ОФ. Захворювання слизової оболонки порожнини рота: від теорії до практики. Довідник лікаря «Стоматолог» - К.: ТОВ «Бібліотека «Здоров'я України»; 2013.548с.
4. Бажора ЮИ. Клинико-иммунологическое обоснование криохирургического лечения хронического тонзиллита. Автореф. дис. канд. мед. наук. К.;1987.24с.
5. Бажора ЮИ. Местный иммунитет верхних дыхательных путей и возможности его оценки в клинической лаборатории. Лабораторное дело. 1988;(8):45-9.
6. Безшапочный СБ, Зайков СВ, Лобурец ВВ. Клинико-иммунологические особенности рецидивирующих инфекций органов дыхания и возможности их иммунокоррекции с помощью пробиотиков, витаминов и минералов. Методическое пособие. Киев; 2016. 74 с.
7. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна- Барра, в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003; Т.2(3):65-70.
8. Бобров ВМ. Дисфония и дисфагия, вызванные болезнью Форестье. Вестник оториноларингологии. 2009;(1):67-8.

9. Борхунова ЕН, Шафранов ВВ, Таганов АВ. Механизм повреждения и особенности репарации при низкотемпературной деструкции. 15-й Межд. конгр. по криомед. - СПб. 2009; 79-80.
10. Борхунова ЕН. Особенности репаративной регенерации тканей после криодеструкции, СВЧ-криодеструкции и СВЧ-деструкции Дис. д-ра биол. наук. М.; 2004. 328 с.
11. Бредун ОЮ. Цитологічний склад імунокомпетентних клітин на поверхні слизової оболонки піднебінних мигдаликів дітей при їх гіпертрофії та хронічному запаленні. Матеріали науково-практичної конференції АДОУ, 6-7 жовтня 2016 р. Актуальні питання дитячої оториноларингології. 2016. 13.
12. Буйлин ВА, Наседкин АН. Низкоинтенсивная лазерная терапия в оториноларингологии. М.: Фирма «Техника»; 2000.74с.
13. Буржинский АА. Стромально-паренхиматозные изменения структуры языка человека в возрастном аспекте: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22. «Стоматология». М.; 2005.19 с.
14. Быкова ВП, Бахтин АА. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей - связующее звено врождённого и адаптивного иммунитета. Российская ринология. 2016; Т.24(1):43-9.
15. Быкова ВП, Белавина ПИ, Рязанская АГ, Юнусов АС. Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммуотропных препаратов. Российская ринология. 2018;(2):3-14.
16. Быкова ВП, Калинин ДВ. Гистоархитектоника глоточной миндалины в возрастном аспекте. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование. Архив патологии. 2011;(1):14–8.

17. Быкова ВП, Сатдыкова ГП. Морфофункциональная организация лимфоэпителиальных органов глотки человека. Известия АН. Серия биологическая. 2002;(4):463-741.
18. Васильев АИ. К вопросу о напряжённости иммунологических реакций у больных хроническим тонзиллитом. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 1969; 4: 34-8.
19. Вишневский АС. Гиперпластический синдром в гинекологии. Информмед. Санкт-Петербург; 2013.188 с.
20. Внукова МО, Савчук ЛВ, Совецька АВ, Чекерда ВО. Ефективність застосування лазерної хірургії в лікуванні гіпертрофії та хронічного запалення язикового мигдалика. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 2016;(5-с):16.
21. Гарюк ГИ, Куликова ЕА, Головки НА, Давиденко ВЛ, Шевченко НГ. Выявление серологических маркеров Вируса Эпштейн - Барр у детей с гипертрофией нёбных миндалин и аденоидов. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 2010;(3):10-3.
22. Гемонов ВВ, Лаврова ЭН, Фалин ЛИ. Атлас по гистологии и эмбриологии органов ротовой полости и зубов. М.; 2003. 96с.
23. Гладько ВВ, Шафранов ВВ, Борхунова ЕН, Таганов АВ, Санакоева ЭГ. Криогенные методы лечения постакне келоидных и гипертрофических рубцов. Информ. архив (медицина, биология, образование). 2007; Т.1, (1):149-50.
24. Гладько ВВ, Шафранов ВВ, Таганов АВ, Измайлова ИВ. Опыт применения криодеструкции для лечения папилломовирусной инфекции в условиях военной медицины. Науч.тр. ГИУВ МО РФ. – М. 2004; Т.3.:63 с.
25. Гланц С. Медико-биологическая статистика Пер. с англ. М.: Практика; 1999. 459с.
26. Гоженко АІ, Андреев ОВ, Насібуллін БА, Тагунова ІК. Структурно-функціональні зміни та порушення показників стану імунної

системи у хворих з гіпертрофією язикової мигдалини. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. «Вісник морфології». 2015;(1), Т. 21.:219-21.

27. Годована О.І., Бежук Ю.А. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 2. Т. 2 (151). С. 24-29. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29.
28. Горохов АА, Янов ЮК, Шелепов АМ, Дворянчиков ВВ, Миронов ВГ. Военная оториноларингология: учебное пособие. Санкт-Петербург: Спец Лит.; 2014. 271 с.
29. Горячевский АМ. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике (изд. 3 доп.). Одеса: Экология; 2005.120 с.
30. Гофман ВР, Смирнов ВС. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР – органов. Иммунодефицитные состояния СП.; 2000.163-87. 2. Годована О.І., Бежук Ю.А. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 2. Т. 2 (151). С. 24-29. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29.
31. Грачёв ЮВ. Психогенная лицевая боль. Бюллетень. 2008;1(18):2-8.
32. Гришунина ОЕ. Выявляемость патологических состояний язычной миндалины при различных заболеваниях уха, горла и носа. Материалы 5 научно-практической конференции отоларингологов Центрального федерального округа РФ. Актуальное в оториноларингологии. М.; 2013. 34с.
33. Гришунина ОЕ. Гипертрофия язычной миндалины, диагностика, методы лечения. - Материалы XI Российского конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». Москва; 2012:229-30.

34. Гришунина ОЕ, Лейзерман МГ. Распространенность гипертрофии язычной миндалины и тактика лечения. Проблемы женского здоровья. 2013; Т.8 (4):73-5.
35. Гришунина ОЕ, Лейзерман МГ, Гунчиков МВ. Радиочастотная редукция язычной миндалины. Показания. Эффективность. Материалы 5 научно-практической конференции отоларингологов Центрального федерального округа РФ. Актуальное в оториноларингологии. М.; 2013. 35 с.
36. Гублер ЕВ. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1978. 296 с.
37. Данилюк НК. вирус Эпштейна-барр и серодиагностика связанных с ним заболеваний. Информ. бюл. «Новости Вектор бест»; 2009. 2 с.
38. Драгомирецкий ВД, Бажора ЮИ, Гончар АН, Манюта АИ, Пран Гопал Датто, Николаева МЦ, Яловенко ТА. Клинические и иммунологические аспекты криохирургических методов лечения в отоларингологии. VI съезд отоларингологов СССР. М.; 1983. 35-7.
39. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА. Метаболический синдром и гинекологические заболевания. Медицинские аспекты здоровья женщин. 2010;(2):1-13.
40. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: ООО Полиграф плюс; 2006. 482 с.
41. Дюанов СВ. Адьювантное криовоздействие в лечении гигантоклеточной опухоли кости. Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):8-17.
42. Журавльов АС, Калашнік ЮМ. Динаміка цитологічної картини слизової оболонки глотки як критерій ефективності лікування хронічного гіпертрофічного фарінгіту та гастроєзофагальної рефлюксної хвороби. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2011;(3-с):78.

43. Заболотный ДИ, Лайко АА, Мельников ОФ, Косаковский АЛ, Березнюк ВВ, Заболотна ДД, Молочек ЮА, Шух ЛА, Сегал ВВ, Косаковська ІА. Гіпертрофія лімфаденоїдної тканини глотки. К.: Логос; 2009.175 с.
44. Заболотная ДД, Селезнев КГ, Лаврентьева ЕС. Динамика микробиологических характеристик небных миндалин и кишечника у пациентов, перенесших острый тонзиллит. Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. 2009;(4) 30–6.
45. Заболотный ДИ, Белоусова АА, Савченко ТД, Драгомырик ЮВ, Вережка СВ. Случаи локального амилоидоза верхних дыхательных путей. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 2013;(5):75-9.
46. Зингер ВГ, Наседкин АН. Лазерные технологии в оториноларингологии. Материалы научно-практической конференции отоларингологов Центрального федерального округа РФ. Актуальное в оториноларингологии. Тула; 2013. 16 с.
47. Казмірчук ВС, Ковальчук ЛВ. Клінічна імунологія і алергологія. Вінниця: НОВА КНИГА; 2006. 528 с.
48. Калмыкова ЗВ, Шафранов ВВ. Применение криохирургии в условиях многопрофильной геронтологической клиники. Пластическая хирургия и косметология. 2013;(3):453-512.
49. Каманин ЕИ, Панова НВ. Серологическая оценка деструктивных процессов в глотке при консервативном и криохирургическом лечении больных хроническим гипертрофическим фарингитом. Вестник оториноларингологии. 2003;(4):20-2.
50. Каманин ЕИ, Панова НВ. Клинико-иммунологический эффект криохирургического лечения больных хроническим гипертрофическим фарингитом. Вестник оториноларингологии. 2003;(4):58-61.
51. Карповская ЕБ, Аттиков ВЕ, Брусник СВ, Шушляпина НО, Нестеренко АМ, Коляда ОМ, Коляда ТИ. Влияние

- микроорганизмов на развитие гиперпластических процессов в носоглотке. 2011;(3):15-9
52. Карповская ЕБ, Косицкая ЛС, Плужникова ММ, Пачкория МГ. Аутоиммунные реакции и состояние неспецифических факторов резистентности у больных с нейроциркулярной астенией и воспалительными процессами в полости рта и глотки. *Folia Otorhinolaryngologica*, Vol-JJ. 2005;(3-4):6-50.
53. Ковальчук ЛВ. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека. CD (cluster differentiation) система. М.; 2006. 75 с.
54. Кіщук ВВ, Барціховський АІ, Бобело АС, Дмитренко ІВ, Бондарчук ОД, Лобко КА, Максимчук ВВ, Рауцкіс ВП, Скічко СВ, Грицун ЯП, Існюк АС, Корольчук ВВ. Поширенність герпес-вірусу IV типу у дітей з гіпертрофією носоглоткового мигдалика. *Оториноларингологія*. 2019;2(2)36.
55. Кокорина ВЭ, Алексеенко СА. Оториноларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российская оториноларингология*. 2009;(1):28-33.
56. Кокорина ВЭ, Евсеев АН.; Патент № 225025 Российская Федерация. Способ лечения избыточной грануляционной ткани гортани и трахеи. 20.05.2005, *Официальный Бюллетень Российского агентства по патентным и товарным знакам* 14.–546 с. *New way of management of ENT manifestation of Gastroesophageal reflux disease (GERD)/1st Meeting of the European Academy of ORL-HNS in collaboration with EUFOS Volume 136.supplement 1 June 27-30. 2009. P.128.*
57. Кокорина ВЭ, Березуцкий СН. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на патологию глотки. *Вестник оториноларингологии (приложение)*. 2009;(5):235-7.
58. Колонова ИЕ. Особенности диагностики и стандартизация лечения хронической рецидивирующей Эпштейн-Барр вирусной инфекции. *Российская оториноларингология (приложение)*; 2007.156-9.

59. Кологринова ЕН, Климов ВВ, Штокова ОА, Маковеева СИ, Староха АВ. Интенсивность и полиморфизм аутоиммунных реакций у больных хроническим тонзиллитом. Новости оториноларингологии и логопатологии. 1999;4(20):41-5.
60. Крюков АИ, Хамзалиева РБ, Йовойлов АЮ, Захарова АФ, Матвеева ЕВ. Ретроспективная оценка своевременно не произведённой тонзиллэктомии у детей с хроническим тонзиллитом. Российская оториноларингология (приложение). 2010;(1):153-5.
61. Крюков АИ, Царапкин ГЮ, Горовая ЕВ, Селезнёва ЛВ. Лазерная тонзиллэктомия. Российский медицинский журнал. 2012;(27):152-4.
62. Кузнецова ЛВ. Бабадан ВД, Харченко НВ. Імунологія (підручник). Вінниця: ТОВ «Меркюрі Поділля»; 2013. 552 с.
63. Кучерявый ВС, Кошель ВИ, Пасечников ВД, Кржечковская ГК, Иволга ТИ. Диагностика и лечение синдрома обструктивного ночного апноэ во время сна, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Российская оториноларингология (приложение). 2010;(1):218-9.
64. Левинсон ВИ. Способ статистической обработки результатов титрования антител Тр. Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии. М.; 1968-1969; Т.ХІІ. 72с.
65. Лейзерман МГ, Гришунина ОЕ, Сергеева ТА. Патология язычной миндалины. Диагностика. Варианты лечения. Материалы второго Петербургского форума оториноларингологов России; 2013: 218-9.
66. Лейзерман МГ, Поляков СВ, Мякушева ТМ. Возможности и перспективы использования радиоволновой технологии рассечения тканей в хирургии. Клиническая геронтология. 1999;(1):75-7.
67. Макар БГ, Попелюк МВ, Яковец КІ. Сучасні погляди на морфогенез і топографо-анатомічні взаємовідношення гортані в ранньому

- онтогенезі людини. Буковинський медичний вісник. 2008; Т.13 (2):100-3.
68. Мельников ОФ. Современные представления лимфоглоточного кольца в реакциях иммунитета в норме и патологии. Імунологія та алергологія. 1998;(12):64-8.
69. Мельников ОФ, Заяц ТА, Рыльская ОГ, Вахнина АП, Ямпольская ЕЕ, Любарец СФ. Использование метода определения иммунных комплексов в слюне и зубном налёте в качестве индикатора эффективности терапии воспалительных заболеваний ротоглотки. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2015;(5-с):118.
70. Мельников ОФ, Шматько ВИ, Ямпольская АИ, Каминская АИ. Защитные факторы ротоглоточного секрета у детей с кариесом и воспалительными заболеваниями лимфоглоточного кольца. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2012;(3-с):149.
71. Мельников ОФ, Заець ТА, Тимченко СВ, Заболотна ДД, Рильська ОГ, Смагина ТВ, Нестерчук ВІ, Пелешенко НО, Зарицька ІС. Одночасна оцінка вмісту імунних комплексів у ротоглотковому секреті та сироватці крові хворих на хронічні інфекційно-запальні захворювання верхніх дихальних шляхів. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2018;(3-с):76-7.
72. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ №692 від 28.09.09. Про затвердження методичних рекомендацій з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних ресурсів та преформованих лікувальних засобів. Київ; 2009. 117 с.
73. Накатис ЯА, Лейзерман МГ, Гришуніна ОЕ. Радиочастотная редукция и резекция язычной миндалины. Российская оториноларингология. 2012;(5):115-8.
74. Насибуллин БА, Андреев АВ, Тагунова ИК. Влияние гипертрофии язычной миндалины на состояние резистентности слизистой

- полости рта. Світ медицини та біології: Український науково-практичний журнал ISSN2079-8334. 2014;(1):63-6.
75. Насибуллин БА, Тагунова ИК, Андреев АВ. Корреляты изменений клеточного состава жидкости полости рта и показателей активности иммунной системы у больных с разной патологией глотки и показателей активности иммунной системы. Экспериментальна і клінічна медицина. 2013;2(59):110-4.
76. Насібуллін БА, Бахолдіна ОІ. Методичні рекомендації з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних ресурсів та преформованих лікувальних засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їхній основі; штучно-мінералізовані води; полоїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі. Київ; 2009.117 с.
77. Новикова ИА. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие. Минск: Вышэйшая школа; 2021.383 с.
78. Николаев МП, Остроглазов ВГ, Трофимов ЕИ, Фуки ЕМ, Решульский СС, Капустина АА. Орофарингеальные боли соматогенной и психогенной природы в оториноларингологической практике. Материалы конференции «Прикладная и фундаментальная наука – российской оториноларингологии». 2010; Приложение 1:303-8.
79. Овчаренко ЛС, Вертегел АА, Андриенко ТГ, Самохин ИВ, Кряжев АВ. Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2008;(4):25-30.
80. Пальчун ВТ. Лечебно-диагностические подходы к проблеме хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии. 2001;(1):24.

81. Папушина НМ. Возможности применения лазерной техники в лечении хронического тонзиллита, сочетанного с Эпштейн-Барр инфекцией в условиях амбулаторной практики. Российская оториноларингология. 2001;(1):309-10.
82. Пелишенко ТГ, Клименко КЭ, Вишняков ВВ. Холодоплазменная хирургия в практике оториноларинголога. VII Всероссийская научно-практическая конференция «Наука и практика в оториноларингологии»: Тез. доп. – М.;2008:35-6.
83. Пинчук ТП, Абакумов ММ, Квардакова ОВ. Особенности моторной функции пищевода у больных с афагией. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010;(2):38-42.
84. Писанко ВМ, Мельников ОФ, Миронюк БМ, Кудь ЛА, Тимченко СВ. Оцінка імунологічного стану у дітей після хірургічного втручання на структурах лімфо глоткового кільця у віддалений період. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2018;(5-с):83.
85. Плаксивий ОГ, Калущкий ІВ, Мазур ОО, Незборецький ІВ, Цуркан ММ. Диференційно -діагностичні критерії та принципи лікування гіпертрофії язикового мигдалика. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2012;(3-с): 93-5.
86. Плахова АО, Никитина ЕС, Сороцкая ВН, Каратеев АЕ. Helicobacter руlogі как триггерный и отягощающий фактор при ревматоидном артритe и других ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2017;11(2): 60-7.
87. Плужников МС, Лавренова ГВ, Левин МЯ, Назаров ПГ, Никитин КА. Хронический тонзиллит клиника и иммунологические аспекты. СПб.: Диалог; 2005. 222 с.
88. Плужников МС, Левин МЯ, Атнашева РР. Показатели местного иммунитета ротоглотки при хроническом декомпенсированном тонзиллите в сочетании с разными формами фарингитов. Проблемы реабилитации в оториноларингологии: Труды Всероссийской конф.

- с международным участием, посвященной 80-летию со дня рождения академика И.Б. Солдатова. Самара: ГП «Перспектива», СамГМУ; 2003:382-4.
89. Плужников МС, Лопотко АИ, Рябова МА. Лазерная хирургия в оториноларингологии. Минск; 2000.157 с.
90. Плужников МС, Панова НВ, Левин МЯ. Фарингит (клинико-иммунологические аспекты и криохирургия). СПб.: Диалог; 2003. 120 с.
91. Покотиленко АК, Драгомирецкий ВД. Структурные особенности небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом после криохирургического воздействия. Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1987;(1):36-9.
92. Попова НА. Аутоиммунитет. Современные взгляды на физиологические и патологические процессы аутоиммунитета. <https://nsu.ru/xmlui/bitstream/handle/nsu/11513/autoimmun.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Электронный ресурс, 2016].
93. Попович ВІ. Хронічний тонзиліт та тонзилогенні захворювання. Конспект лікаря. Здоров'я України. 2014. 16-8. ZU - resp-3_2014.qxd 08.10.2014 11:22 Page 16
94. Попович ВІ. Хронічний тонзиліт та тонзилогенні захворювання. Конспект лікаря. Здоров'я України. 2014. 44-5. ZU_2014_respirat_1.qxd 11.03.2014 17:57 Page 44
95. Попович ВІ, Дикий ОБ, Матейко ГБ. Перебіг епіфарингиту у осіб з хронічною EBV-інфекцією. Мат. X з'їзду отоларингологів України. Судак. 2005;(3-с):473-4.
96. Попович ВІ, Кошель ІВ. Дісбіоз носової частини глотки при хронічному аденоїдиті, асоційованому з ЕБВІ. Можливості його корекції для визначення показань до аденотомії. Ринологія. 2015;(1):20-9.

97. Пухлик СМ, Андреев АВ, Тагунова ИК. Гипертрофия язычной миндалины и возможность её коррекции физическими факторами. Ринологія. 2017;(1):55-64. http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/rhinology_2017_1_ru.shtml.
98. Пухлік СМ, Насібуллін БА, Тагунова ІК, Богданов КГ, Андреев ОВ, Дедікова ІВ. Інформаційний лист №158-2015 Вип. № 1Реєстр(А). "Розробка способу підготовки насадки-аплікатора для кріохірургічного втручання на язичній мигдалині».
99. Пухлік СМ, Андреев ОВ, Тагунова ІК, Богданов КГ. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №198-2020. Спосіб лікування пацієнтів з гіпертрофією язичної мигдалини.
100. Пухлик СМ, Тагунова ИК, Андреев АВ. Роль грибковой инфекции при хроническом воспалении небных миндалин и возможности лечения. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 2016;(5):74-81.
101. Рощина ГФ. Альтернативные методы коррекции климактерических расстройств. Здоровье женщины. 2013;8(84):3-7.
102. Рустамова МС, Бадалова МХ, Сафарова СМ, Икромова ЗМ, Курбанова МХ, Хушвахтова ЭХ. Соматический и гинекологический статус больных женщин с гиперпластическим синдромом. Sciences of Europe. 2016;6(6):68-71.
103. Рылкин Ю А, Писарев Е Н. Криовоздействие в лечении больных с рецидивирующими ангинами язычной миндалины. Нижегородский медицинский журнал. 2005;(3):109-10.
104. Рязанцев СВ, Хмельницкая НМ, Тырнова ЕВ. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. Вестник оториноларингологии. 2000;(3):60-4. Обновлено - Отоларингология 11/10/2014.

105. Санакоева ЭГ. Низкотемпературные методы лечения постэруптивных келоидных и гипертрофических рубцов.: дис... канд. мед. наук. М.; 2008.22 с.
106. Свистушкин ВМ, Овчинников ЮМ, Никифорова ГН. Опыт применения хирургических лазеров в лечении больных с заболеваниями верхних дыхательных путей и уха. Вестник оториноларингологии. 2009;(4):36-9.
107. Симоваян ЭН, Денисенко ВБ, Григорян АВ, Ким МА, Бовтало ЛФ, Белугина ЛВ. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016;(1):15-24.
108. Слесаренко НА, Борхунова ЕН, Шафранов ВВ, Соловьева ОВ, Таганов АВ, Письменскова АВ. Морфологические изменения некоторых слизистых оболочек полости рта после криодеструкции. Оригинальные статьи. Морфология РВЖ-МЖД. 2015;(1):8-12.
109. Солдатов ИБ, Гофман ВР. Оториноларингология. СПб.; 2001. 472 с.
110. Соломенцева ТА. Пищеводный рефлюкс: что необходимо знать практическому врачу. Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология. 2007;20(1):72-3.
111. Сперанская АА, Черемсин ВМ. Компьютерно-томографическая диагностика новообразований глотки, челюстно-лицевой области и гортани (издание 2) Санкт-Петербург: «ЭЛБИ-СПб»; 2009. 118 с.
112. Таганов АВ, Письменскова АВ, Гладько ОВ. Динамика показателей дерматологического качества жизни у пациентов с единичными келоидными рубцами при лечении низкотемпературными методами. Науч.тр. ГИУВ МО РФ: М. 2008; Т.IX:121-4.
113. Таганов АВ, Хрисанов ПВ, Стенько АГ, Дерунова ВИ. Альманах клин. мед. 2008; Т. 17, ч. 2:289-92.
114. Таганов АВ, Шафранов ВВ, Борхунова ЕН, Гладько ВВ. Современные методы лечения в дерматокосметологии (криогенное

- и микроволновое воздействие: теоретические и практические аспекты). М.: Контракт РЛ; 2007. 200 с.
115. Таганов АВ. Современные технологии в лечении рубцовых гипертрофий. Экспериментальное и клиничко-морфологическое исследование: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010. 336 с.
116. Тагунова ИК, Насибуллин БА, Андреев АВ. Корреляты системного и местного иммунного ответов у больных хроническими воспалительными заболеваниями глотки. Клінічна та експериментальна патологія = Clinical and experimental pathology: наук.-мед. журн. 2012; Т. 11, 3 (1):159-61.
117. Тагунова ИК, Насибуллин БА, Андреев АВ. Корреляты клеточного содержимого жидкости полости рта и состояния иммунной и гуморальной систем у женщин с гипертрофией язычной миндалины. Таврический мед.-биологический вестник. 2013; Т.16, 1(3):6.173-6.
118. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Довженко ВВ, Андреев АВ. Совершенствование методов криохирургического лечения заболеваний глотки. XI з'їзд оториноларингологів України, Судак. Журнал вушних, носових і горлових хвороб.2010;(3-с):193.
119. Татарчук ВП, Чернышов АО, Исламова ВВ. Половые стероидные гормоны и иммунная система Т.Ф.; 2003. 78 с.
120. Ткач СМ. Тактика дій лікаря загальної практики- сімейного лікаря при захворюваннях органів системи травлення: методична брошюра. Київ; 2012. 88 с.
121. Ткаченко ЕИ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Барышникова НВ, Каратеев АЕ. «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Новое решение старой проблемы». Consilium Medicum. 2009; Т.11 (8):5-13.
122. Ткаченко ЕИ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Каратеев АЕ, Бакулин ИГ. «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические

- основы дифференцированной тактики лечения». Клиническая фармакология. 2009;(2):104-13.
123. Тонков ВН. Учебник нормальной анатомии человека издание шестое переработанное и дополненное. Ленинград; 1962. 762 с.
124. Торбек ВЭ, Павлова ИГ. Гистология и эмбриология органов полости рта. Учебное пособие. М.: Изд-во РУДН; 2001. 68 с.
125. Трубушкина ЕМ, Гюсан СА, Кошель ВИ, Иволга ТИ. Использование холодноплазменной хирургии в лечении хронических стенозов гортани и трахеи. Российская оториноларингология. 2010; Приложение 1:406-8.
126. Уханкова НИ, Соцкая ТЮ. Значение персистенции гепесвирусной инфекции в формировании хронического ларингита. Российская оториноларингология. 2010; Приложение 1:408-11.
127. Хаитов РМ. Иммунология (издание 2) М.; 2013. 528 с.
128. Хлыстова ЗС, Минина ТА, Абдумуратова ДА, Барышев ББ, Савенко ВА. Иммуноморфологические лимфоцитарно–тканевые ассоциации в переднем отделе пищеварительной системы у плода человека. Архив патологии. 2006;(1):28-30.
129. Шафранов ВВ, Борхунова ЕН, Костылев МА, Цыганов ДИ, Торба АМ, Таганов АВ, Межов ЛП, Калмыкова ЗВ. Механизм разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции. Вестник Российской академии естественных наук. 2012;(1):68-77.
130. Шафранов ВВ, Борхунова ЕН, Таганов АВ, Хрисанов ПВ, Стенько АГ, Дерунова ВИ. Концепция первичного повреждения биотканей при локальном криовоздействии. Альманах клинической медицины. 2008; Т.17, (2)289-92.
131. Шафранов ВВ, Борхунова ЕН, Хрисанов ПВ, Таганов АВ, Стенько АГ, Галибин ИЕ. Первичное повреждение биологических систем при локальной криодеструкции. Сборник материалов к 70-летию

- Института пластической хирургии и косметологии «Возраст красоте не помеха». Москва; 2007. 71-80.
132. Факш ВА. Лабораторный справочник Синэво. ТОВ «Доктор Медиа»; 2015. 870 с.
133. Ющук НД, Матвеев ИВ, Гуревич КГ. Иммуниетет при хеликобактерной инфекции. Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология. 2002;(3):37-43.
134. Яковлева ЭБ, Прилуцкий АС, Резниченко НА. Аллергические аутоиммунные воспалительные нарушения при кандидозе. Новости фармации и медицины. 2007;11(217):8-11.
135. Abdallah-Matta MP, Dubarry PH, Pessey JJ & Caron P. Lingual thyroid and hyperthyroidism: a new case and review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002;(25):264-7.
136. Andreev A.V., Nasibullin B.A., Tagunova I.K. The role of changes in indicators of immune response in the formation of structural and clinical manifestations of hypertrophy of lingutical aligment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (6):644-651. eISSN 2391-8306. DOI. Formerly ISSN1429-9623/2300-665X. <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4652>
137. Andreev AV, Nasibullin BA, Tagunova IK. Influence of cryodestruction of hypertrophic tonsilla lingualis on the state of immune response. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(7):1122-32.
138. Andreev A, Puhlik S, Melnikov O, Tagunova I, Gushcha S. Lingual tonsils hypertrophy and possibility of its correction by physical factors *Balneo Research Journal* DOI:.2019;269 Vol.10, (3):278-87.
139. Andreev AV, Tagunova IK, Nasibullin BA, Gushcha SG, Volyanska VS, Movlyanova NV, Badiuk NS. Resistance of the mucous membrane of the oral cavity during hypertrophy of the lingual tonsil. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(5):270-75.

140. Abdel-Aziz M, Ibrahim N, Ahmed A. Lingual tonsils hypertrophy; a cause of obstructive sleep apnea in children after adenotonsillectomy: operative problems and management. *Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; Vol. 75 (9):1127-31.
141. Acar GO, Cansz H, Duman C, Öz B, Ciğercioğullar E. Excessive reactive lymphoid hyperplasia in a child with persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy. *Craniofac Surg.* 2011; Vol.22(4):1413-15.
142. Andrei Marinescu M.D.Dr. Bipolar Radiofrequency Volume Reduction RaVoRTM with ORL Set for Treatment of Habitual Snoring. *Материалы конференции. Прикладная и фундаментальная наука - Российской оториноларингологии: Материалы конференции. - Российская оториноларингология.* 2010; Приложение 1: 252-61.
143. Barnes TW, Olsen KD, Morgenthaler TI, 2004 Obstructive lingual thyroid causing sleep apnoea: a case report and review of the literature. *Sleep Med.* 2004;(5):605-7.
144. Blumen MB, Dahan S, de Dieuleveult T, Wagner I, Chabolle F. Le traitement du ronflement par radiofréquence avec contrôle thermique (Somnoplasty) Tollerance et efficacité a court et moyen terme. *Annales d'otolaryngologie de chirurgie cervico-faciale.* 2000;(6):349-58.
145. Bock IM, Trask DK. Coblation-assisted lingual tonsillectomy for dysphagia secondary to tongue base hypertrophy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(7): 506-9.
146. Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA, Dettmar PW, Pearson JP. Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin. *Laryngoscope.* 2010; 120(4):777-82.
147. Carney AS. Radiofrequency coblation for the resection of head and neck malignancies. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; Vol.138, (1):81-6.
148. Caso JR. Complications and postoperative events after cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int.* 2012;109(6):840-5.

149. Caylakli F, Akkuzu B, Avci S. Lingual tonsillar hypertrophy: A case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2004;13(1-2):28-30.
150. Chan DK, Jan TA, Koltaj PJ: Effect of obesity and medical comorbidities on outcomes after adjunct surgery for obstructive sleep apnea in cases of adenotonsillectomy failure. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg.* 2012;138(10): 891-6.
151. Darrow DH. Surgery for pediatric sleep apnea. *Otolaryngology Clin North Am.* 2007;40(4):855-75.
152. Davies S, Ananthanarayan C, Castro C. Asymptomatic lingual tonsillar hypertrophy and difficult airway management: a report of three cases. *Can J Anesth.* 2001;(48):1020-4.
153. Del Gaudio JM, Naseri I, Wise JC. Proximal pharyngeal reflux correlates with increasing severity of lingual tonsil hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(4):473-8.
154. Joseph JM, Riordan E, Goodman M. Lingual tonsillectomy: a treatment for inflammatory lesions. 2013; Vol. 39, (2): 46.
155. Enoz M, Lapeña JF: Recurrent obstructive sleep apnea due to compensatory hypertrophy of lingual tonsils following UPPP. *Internet J Otorhinolaryngol.* 2008;(7):1-8.
156. Fisher Y, Hafner B, Mann WJ, Die Radiofrequenzablation des weichen Gaumens (Somnoplastik). *HNO.* 2000;(48):30-3.
157. Fricke BL, Donnelly LF, Shott SR. Comparison of lingual tonsil size as depicted on MR imaging between children with obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy and normal controls. *Pediatr Radiol.* 2006;36(6):518-23.
158. Friedman M, Wilson MN, Pulver TM. Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(4):520-5.

159. Ghanem N, Bley Y, Althoefer C, Högerle S, Langer M. Ectopic thyroid gland in the Porta Hepatis and Lingua Thyroid. *Thyroid*. 2003;13(5):503-7.
160. Guimaraes CV, Kalra M, Donnelly LF. The frequency of lingual tonsil enlargement in obese children// *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(4):973-5.
161. Hafidh MA, Sheahan P, Khan NA, Colreavy M, Timon C. Role of CO2 laser in the management of obstructive ectopic lingual thyroids. *Laryngol Otol*. 2004;(118):807-9.
162. Hellings P, Jorissen M, Ceuppens JL. The Waldeyer's ring. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54(3):237-41.
163. Hoover WB. The treatment of the lingual tonsil and lateral pharyngeal bands of lymphoid tissue. *Surgical Clinics lingual tonsil. Laryngoscope*; 1994:179-84.
164. Hope N, Smith C P, Moran M, Primrose W. An unusual case of lingual tonsillar hypertrophy. *Clinical Case Reports*. 2016;4(5):526-7.
165. Hori A. Cryosurgery for E.N.T diseases. *Low temperature Medicine*. 2013; Vol. 39, (2):46.
166. Horris MS, Rotenberg BW, Roth K, Sowerby LJ. Factors associated with lingual tonsil hypertrophy in Canadian adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 46(1):32.
167. Iglesias P, Olmos-García R, Riva B, Díez JJ. Iodine 131 and Lingual Thyroid. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;(93):4198-9.
168. Irfan Mohamad, Kambiz Karimian Fard, Hazama Mohamad CASE REPORT Lingual tonsillitis post tonsillectomy: a rare cause of odynophagia. *Archives of Orofacial Sciences*. 2010;5(1):29-30.
169. Kamijo K. Lingual Thyroid Associated with Graves' Disease Graves'. *Ophthalmopathy. Thyroid*. 2005;(15):1407-8.

170. Kille T. Lingual tonsillectomy with the Plasma Blade. *Operative Techniques in Otolaryngology- Head and Neck Surgery*.2015;(26):156-60.
171. Kim Y, Yokoyama S, Watari J, Hori K, Yamasaki T, Okugawa T, Toyoshima F, Kondo T, Sakurai J, Tanaka J, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Abe T, Matsumoto T, Miwa H. J Endoscopic and clinical features of gastric ulcers in Japanese patients with or without *Helicobacter pylori* infection who were using NSAIDs or low-dose aspirin. *Gastroenterol*. 2012; Aug;47(8):904-11. doi: 10.1007/s00535-012-0553-8. Epub 2012 Feb 18.
172. Kucukmetin NT, Cicek B, Tozun N. A woman with longstanding dysphagia. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1147- 62.
173. Kumar P, Timoney JF. Histology and ultrastructure of the equine lingual tonsil. I. Crypt epithelium and associated structures. *Anat. Histol. Embryol*. 2005;(34):27-33.
174. Kumar P, Timoney JF. Histology and ultrastructure of the equine lingual tonsil. II. Lymphoid tissue and associated high endothelial venules. *Anat. Histol. Embryol*. 2005;(34):98-104.
175. Lai CL, Lin SH. "Treatment of chemical mechanical polishing wastewater by electrocoagulation: system performances and sludge settling characteristics." *Chemosphere*. 2004;54(3):235-42.
176. Lewis M, McClay JE, Schochet R. Lingual tonsillectomy for refractory paroxysmal cough. *Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;53(1):63-6.
177. Leyzerman MG, Grishunina OE. Radiofrequency Reduction and Resection of Hypertrophic Lingual Tonsils - ENT and audiology news. 2013; Vol.22, (1):16.
178. Lin AC, Koltai PJ. Persistent pediatric obstructive sleep apnea and lingual tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(1):81-5.

179. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*.1951;V.193:265-70.
180. Mamede RC, De Mello-Filho FV, Vigarario LC, Dantas RO. Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;(122):607–10.
181. Maturo SC, Hartnick CJ: Pediatric lingual tonsillectomy. *Adv Otorhinolaryngol*. 2012;(73):109-11.
182. Maturo SC, Mair EA. Coblation lingual tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(3):487-8.
183. Moon IJ, Han DH, Kim JW. Sleep magnetic resonance imaging as a new diagnostic method in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2010;120(12):2546-54.
184. Mowry SE, Ament M, Shapiro NL. Lingual tonsil hypertrophy causing severe dysphagia: treatment with plasma-mediated radiofrequency-based ablation (coblation). *Ear Nose Throat*. 2010;89(3):134-6.
185. Mussak EN, Kacker A. Surgical and medical management of midline ectopic thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;(136):870-2.
186. Myung-Whun Sung MD, Woo Hyun Lee MD, Jee Hye Wee. MD. Factors Associated with Hypertrophy of Lingual Tonsils in Adults with Sleep- Disordered Breathing *JAMA*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(6):598-603.
187. Nicholas H, Caroline Patricia Smith, Michael Moran, William Primrose. An unusual case of lingual tonsillar hypertrophy. *Clinical Case Reports*. 2016;4(5): 526-7.
188. Nihon Jibiinkoka, Gakkai Kaiho, Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. *Jun*;95(6):825-43. [Histological study of human lingual tonsil, especially changes with aging]. Article in Japanese. 1992;95(6):825-43. https://www.researchgate.net/.../21520722_Histol...

189. Ogava F, Lida T. Cryotherapy for oral and maxillofacial region, and cryosurgery for jaw bone tumor. *Low temperature medicine*. -June 2013; V. 39, (2):46.
190. Olutoye OA, Felberg MA, Friedman EM, Shulman RJ. Lingual tonsil hypertrophy complicating upper gastrointestinal endoscopy. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(3):247.
191. Palanker D, Vankov A, Pradeep J. "On Mechanisms of Interaction in Electrosurgery". *New Journal of Physics*. 2008;(10):1230-2 doi:10.1088/1367-2630/10/12/123022.
192. Parham K, Newman R. Recurrent lingual tonsil hyperplasia. *Archives of Otolaryngology. Head & Neck Surgery*. 2003;129(9):1010-2.
193. Patel AB, Davidian E, Reebye U: Complicated airway due to unexpected lingual tonsil hypertrophy. *Anesth Prog*. 2012;59(2):82-4.
194. Puhlik SM, Andreev AV, Gushcha SG, Tagunova IK, Volyanska VS, Balashova IV, Badiuk NS. Experience with the use of oral probiotic streptococcus alivarius k12 for the prevention of recurrence of pharyngotonsillar episodes *PharmacologyOnLine. Archives* 2021; vol.1:120-4. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620
195. Rahbar R, Yoon MJ, Connolly LP, et al, 2008 Lingual Thyroid in Children: A Rare Clinical Entity. *Laryngoscope*. 2008;(118):1174-9.
196. Rao PN, Pandit N, Kumar R, Upadhyaya IV & Vidya Sagar MS. Ectopic functioning thyroid tissue in the thyroglossal duct detected by radionuclide imaging. *Clinical Nuclear Medicine*. 2005;(30):630. doi:10.1097/01.rlu.0000174206.05098.fe. Medline.
197. Robinson S, Ettema SL, Brusky L, Woodson BT. Lingual tonsillectomy using bipolar radiofrequency plasma excision. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134 (2):328-30.
198. Ryan Finkenbine, Vincent J Miele. Globus hystericus: a brief review. *General Hospital Psychiatry*. 2004;(26):78–82.

199. Sávy L, Jóri J, Czigner J. Laser lingual tonsillotomy. Department of Oto-Rhino-Laryngology, Szent-Györgyi Albert University Medical School, Szeged, Hungary. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(9):1010-2.
200. Shafranov VV, Kalmykova ZV, Borkhunova EN, Taganov AV. Conception of primary damage of biological tissue by cryodestruction. *Low. temperat. medicine.* 2007; Vol. 33, (2, 3):36.
201. Shafranov VV, Tsyganov DI, Borkhounova EN, Taganov AV. Some theoretical aspects of cryosurgery. *Breakthrought in cryomedicine.* Japan, Tokyo; 2004. P. 26.
202. Speciale R., et al. Surgery of the inferior turbinates by radiofrequency. *Otorinolaringologia.* 2000; Vol.50:95-8.
203. Stenfors LJJ, Bye HM, Raisanen S. Causes for massive bacterial colonization on mucosal membranes during mononucleosis: implications for acute otitis media. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2002; Vol 65, (3):233.
204. Stricker PA, Rizzi MD, Schwartz AJ. Lingual tonsil. *Anesthesiology.* 2010; 112(3):746.
205. Struck B, Maurer JT, Hormann K. Tongue Base Reduction with radiofrequenz tissue Ablation: Preliminary results after two Treatment Sessions. *Sleep and breathing.* 2000;(4):155-62.
206. Stuck BA, Starzak K, Verse T, Hormann K, Maurer JT. Complications of temperature-controlled Radio-frequency Tissue Reduction for Sleeping disorders Breathing. *Breathing Acta-otolaryngologica.* 2003;(123: 532-5.
207. Sumida S. Death of cell and tissue in cryosurgery. *Jpn.Intervent Radiology.* 2008; V. 23:245-53.
208. Sverrisson E. Cryosurgery for prostate cancer: a comprehensive review. *Arch Esp Urol.* 2013;66(6):546-56.

209. Talwan N, Mohan S, Ravi B, Andley M, Kumar A, 2008 Lithium-induced enlargement of a lingual thyroid. *Singapore Med J.* 2008;(49):354.
210. Tao Z. Safety and effectiveness of cryosurgery on advanced pancreatic cancer: a systematic review. *Pancreas.* 2012;41(5):809-11.
211. Terris DJ, Seybt MW, Vaughters RB. A new minimally invasive lingual thyroidectomy technique. *Thyroid.* 2010;(20):1367-9.
212. Thiagarajan B, Arjunan K. Hypertrophied Lingual Tonsil an Interesting Case Report and A Review of Literature. *Webmed Central: ENT Scholar.* 2012; 3(4): - WMC003298.
213. Tiberti A, Damato B, Hiscott P, Vora J. 2006 Iris Ectopic Thyroid Tissue: Report of a Case. *Arch Ophthalmol.* 2006;(124):1497-500.
214. Tokumine J, Sugahara K, Ura M, Takara I, Oshiro M, Owa T. Lingual tonsil hypertrophy with difficult airway and uncontrollable bleeding. *Anaesthesia.* 2008;(58):390-1.
215. Toso A, Colombani F, Averono G, Aluffi P, Pia F, 2009 Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009;(29):213-7.
216. Wu ZX, Zheng LW, Dong YJ, Li ZB, Zhang WF, Zhao YF, 2008 Modified approach for lingual thyroid transposition: report of two cases. *Thyroid.* 2008;(18): 465-8.
217. Yang Y, Li Q, Qu J. Ectopic Intratracheal Thyroid. *South Med J.* 2010;(103):467-70.
218. Yong LS, Richinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4(10):757-68.
219. Yoon JS, Won KC, Cho IH, Lee JT, Lee HW. 2007 Clinical characteristics of ectopic thyroid in Korea. *Thyroid.* 2007;(17):1117-21.
220. Zhang P. Comparison of histology between recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Clin. Otolaryngol.* 2003; Vol. 28:235-9.

221. Zhang Y. Cryosurgery for recurrent cancer of the oral cavity: experience in 5 cases. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2000;9(1):64.
222. International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV, 1995. (Классификация Международного комитета по таксономии вирусов) https://ru.qaz.wiki/wiki/Rapid_antigen_test
223. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). / Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10).
224. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut 2012 May; 61(5): 646-664. Best Clinical Practice. IV (Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H. Pylori) – Маастрихт IV (Флоренция).2012;2:4-23.

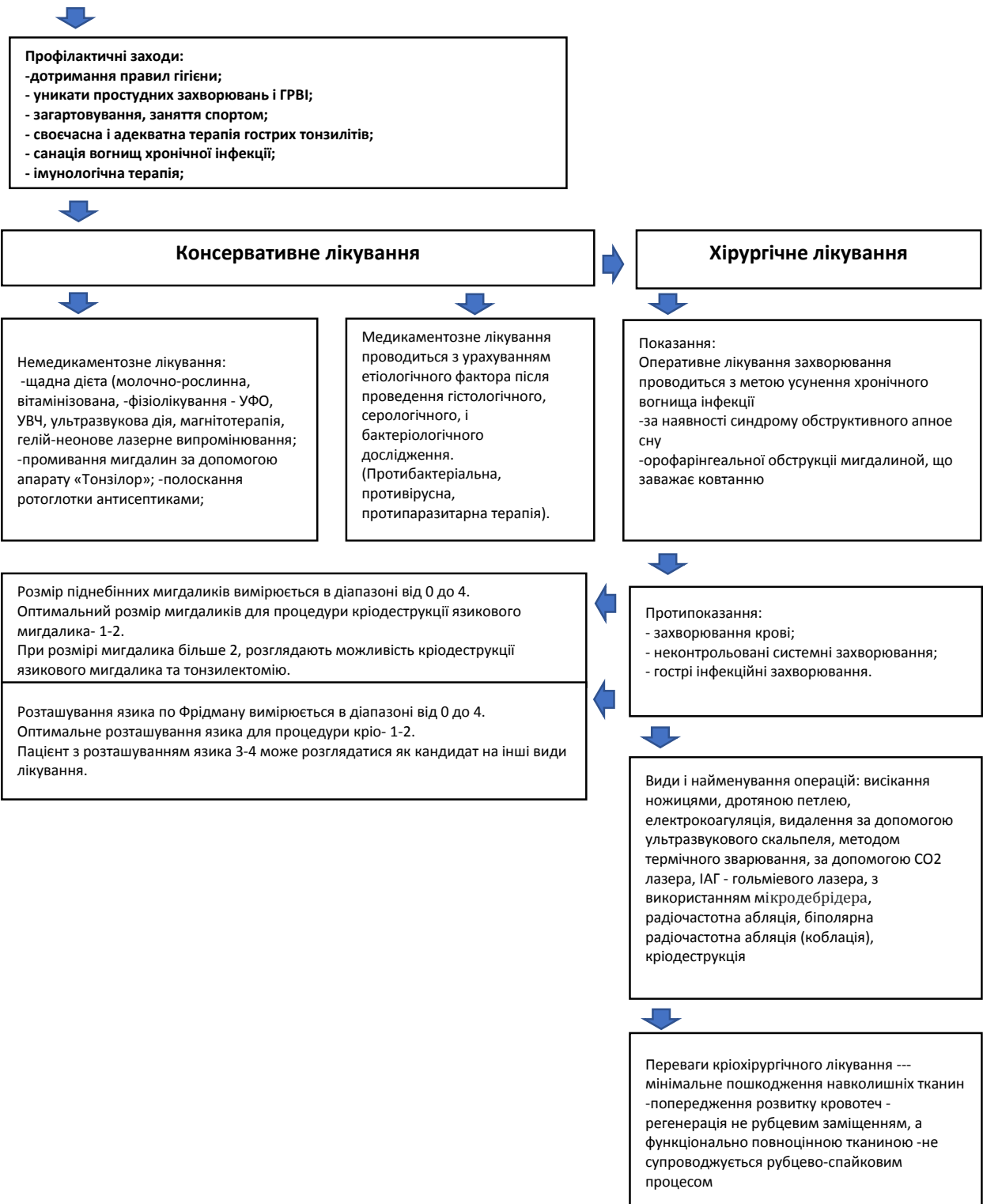
ДОДАТОК 1

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРТРОФІЇ ЯЗИКОВОГО МИГДАЛИКА



ДОДАТОК 2

АЛГОРИТМ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТРОФІЄЮ ЯЗИКОВОГО МИГДАЛИКА



ДОДАТОК 3

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Andreev AV, Nasibullin BA, Tagunova IK. The role of changes in indicators of immune response in the formation of structural and clinical manifestations of hypertrophy of lingual alignment. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(6):644-51. <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4652> Google Scholar, Index Copernicus.
2. Andreev AV, Nasibullin BA, Tagunova IK. Influence of cryodestruction of hypertrophic tonsilla lingualis on the state of immune response. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(7):1122-32. <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5024> Google Scholar, Index Copernicus.
3. Andreev A, Puhlik S, Melnikov O, Tagunova I, Gushcha S. Lingual tonsils hypertrophy and possibility of its correction by physical factors Balneo Research Journal DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2019.269> Vol.10, No.3, September 2019. 2019;Vol.10, (3):278-87. Web of Science. \
4. Andreev AV, Tagunova IK, Nasibullin BA, Gushcha SG, Volyanska VS, Movlyanova NV, Badiuk NS. Resistance of the mucous membrane of the oral cavity during hypertrophy of the lingual tonsil. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):270-75. <https://zenodo.org/record/3908373> Google Scholar, Index Copernicus

Фахові видання, рекомендовані МОН України:

5. Насибуллин БА, Тагунова ИК, Андреев АВ. Корреляты изменений клеточного состава жидкости полости рта и показателей активности иммунной системы у больных с разной патологией глотки и показателей активности иммунной системы. Экспериментальна і клінічна медицина. 2013;2(59):110-4.
6. Тагунова ИК, Насибуллин БА, Андреев АВ. Корреляты клеточного содержимого жидкости полости рта и состояния иммунной и гуморальной систем у женщин с гипертрофией язычной миндалины. Таврический мед.-биологический вестник. 2013; Т.16, 1(3):6.173-6.
7. Насибуллин БА, Андреев АВ, Тагунова ИК. Влияние гипертрофии язычной миндалины на состояние резистентности слизистой полости рта. Світ медицини та біології: Український науково-практичний журнал ISSN2079-8334. 2014;(1):63-6.
8. Гоженко АІ, Андреев ОВ, Насибуллин БА, Тагунова ИК. Структурно-функціональні зміни та порушення показників стану імунної системи у хворих з гіпертрофією языкової мигдалины. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. «Вісник морфології». 2015;(1),Т. 21.:219-21.

Тези:

9. Дюмин ОВ, Тагунова ИК, Андреев АВ. Показания к криодеструкции язычной миндалины на основании ультразвукового исследования. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2008;(3-с):183.
10. Тагунова ИК, Пухлик СМ, Богданов КГ, Андреев АВ. Дисфагия и гипертрофия язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2013;(3-с):279-80.

11. Андреев АВ, Тагунова ИК, Богданов КГ. Особенности гормонального профиля у больных с гипертрофией язычной миндалины. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2018;(3-с):3-4.
12. Андреев АВ, Пухлик СМ, Тагунова ИК, Богданов КГ, Чурсина АН. Гипертрофия язычной миндалины и сопутствующие заболевания. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2018;(5-с):4.
13. Андреев АВ, Тагунова ИК, Гуца СГ. Гипертрофия лимфоидной ткани глотки, обусловленная герпесвирусной инфекцией. Hypertrophy of lymphoid tissue of the pharynx, caused by herpesvirus infection. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2019:15-6.

Винаходи:

14. Андреев ОВ, Тагунова ИК. Декларацийний патент України на винахід. «Спосіб лікування гіпертрофії язикової мигдалини» и 2007 10731(19)UA(11) 29413(13)U 10.01.2008. бюл.1/2010.
15. Андреев ОВ, Тагунова ИК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію: «Спосіб комплексного лікування тонзиліту язикового мигдалика» №3999.23.10.2007.
16. Андреев ОВ, Тагунова ИК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію: «Спосіб та пристрій для кріотерапії язикового мигдалика». №4000. 23.10. 2007.
17. Андреев ОВ, Тагунова ИК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб лікування гіпертрофії язикового мигдалика» №4001. 23.10.2007.
18. Тагунова ИК, Дюмін ОВ, Андреев ОВ. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб ультразвукової діагностики гіпертрофії язикової мигдалини» №4064. 08.08.2008.

19. Андреев ОВ, Пухлік СМ, Тагунова ІК. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію «Спосіб діагностики гіпертрофії язикової мигдалини 3D віртуальної КТ ендоскопією з болюсним контрастуванням» №15. 25.12.2009.

Інформаційні листи

20. Інформаційний лист №158-2015 Вип.№1 Реєстр(А)."Розробка способу підготовки насадки-аплікатора для кріохірургічного втручання на язиковому мигдалику». Пухлік СМ, Насібуллін БА, Тагунова ІК, Богданов КГ, Андреев ОВ, Дедікова ІВ.
21. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №198-2020. Спосіб лікування пацієнтів з гіпертрофією язичної мигдалини. Пухлік СМ, Андреев ОВ, Тагунова ІК, Богданов КГ.
-

ДОДАТОК 4

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КУ ОДЕСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ

Гульченко Ю.І.



2015 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування гіпертрофії язикової мигдалини».

2. Ким запропонований, адреса, виконавець: Андреев О.В., Тагунова І.К., кафедра оториноларингології ОНМедУ.

3. Джерело інформації: 1. Деклараційний патент України на винахід. Андреев О.В., Тагунова І.К. «Спосіб лікування гіпертрофії язикової мигдалини» у 2007 10731(19)UA(11) 29413(13)U Опубл. 10.01.2008, бюл. № 1/2010. 2. Інформаційний лист №158-2015 Вип.№1 Реєстр(А). "Розробка способу підготовки насадки-аплікатора для кріохірургічного втручання на язичній мигдалині» підготовленого проф., д.мед.н. Пухліком С.М., д.мед.н. Насибулліним Б.А., к.мед.н. Тагунової І.К., к.мед.н. Богдановим К.Г., Андреевим О.В., к.мед.н. Дедіковою І.В.

4. Де і коли впроваджено: КУ Одеська обласна клінічна лікарня, каф. оториноларингології ОНМедУ.

Дата початку впровадження: 09.2015р.

Загальна кількість спостережень 119

5. Результати застосування методу за період з 2015р. по 2018р.

Позитивні (кількість спостережень 76), які не потребували повторного оперативного втручання, у яких не повторювались клінічні прояви, що є характерним для гіпертрофії язичного мигдалика.

Невизначені (кількість спостережень 43), які потребували повторне кріохірургічне втручання, або хірургічне втручання в умовах стаціонару. Це були пацієнти з 4-ю ступеню гіпертрофії язикового мигдалика - кровоплив було технічно трудно виконати, масив тканин, потребував повторні втручання, у яких повторювались клінічні прояви, що є характерним для гіпертрофії в зоні кореня язика, не були пов'язані з гіпертрофією самої тканини язичного мигдалика - частіш не було кістозне розтягнення слинних залоз.

Негативні (кількість спостережень) 0.

6. Ефективність впровадження:

1. Медична: при використанні диференційованого метода відбірки хворих з урахуванням стійкості результатів лікування розроблені показання до використання методики кріохірургічного втручання: показано хворим з 1-3-ю ступеню гіпертрофії язикового мигдалика; 4-у ступень гіпертрофії слід лікувати хірургічними методами в умовах стаціонару.

Встановлено: на підставі оцінки відмінних наслідків холодової деструкції з урахуванням стійкості результатів лікування, що методика кріохірургічного втручання покращує процеси репарації в зоні кореня язика при використанні методики кріохірургічного втручання. Методика показана хворим з 1-3-ю ступеню гіпертрофії язикового мигдалика, 4-у ступень гіпертрофії слід лікувати в умовах стаціонару хірургічними методами.

2. Соціальна: покращення показників лікування у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика, зниження кількості ускладнень в післяопераційному періоді.

3. Економічна: термін перебування в стаціонарі відрізняється від терміну лікування після хірургічного втручання - знижується, виключає потребу в повторному оперативному втручанні.

7. Зауваження, пропозиції не має

Дата 17.01.2019

Підпис 

ДОДАТОК 5

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Основні положення дисертації представлені на:

-
- The 23 annual assembly of international academy of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery and the 24 International Conference of young Otorhinolaryngologists “White Nights in Saint Petersburg (May 26-28, 2008, Saint Petersburg);
 - міжнародній студентській науковій конференції «Молодь - медицині майбутнього», Одеса, 2008;
 - всеукраїнській конференції з міжнародною участю, присвяченій 10 річниці створення кафедри сімейної медицини та загальної практики. ОДМУ, СНТ, Одеса, 2008;
 - XII з'їзді оториноларингологів України (2015);
 - засіданнях Одеського обласного науково-практичного товариства оториноларингологів (2012, 2015, 2018, 2019).
-