

Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита

В.Т. Пальчун¹, ORCID: 0000-0002-3521-7424

А.И. Крюков^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8483-2530

А.В. Гуров¹✉, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Т.К. Дубовая¹, ORCID: 0000-0001-7936-180X

А.Г. Ермолаев¹, ORCID: 0000-0003-2642-5173

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

Резюме

Введение. По данным разных авторов, от 4 до 40% населения детского и взрослого возраста страдают ХТ, при этом многие авторы отмечают рост числа заболевших и отсутствие тенденции к снижению частоты данной патологии.

Цель работы. На основании полученных клиничко-лабораторных и морфологических данных, а также данных литературы оптимизировать лечебную тактику пациентов с хроническим тонзиллитом (ХТ).

Материалы и методы. На первом этапе работы было обследовано 166 больных, распределенных на 4 исследуемые группы в соответствии с классификацией ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну, сформирована группа из пациентов без ХТ. Больным проводилась тонзиллэктомия или тонзиллотомия. Ткани небных миндалин исследовали с помощью иммуногистохимических и гистологических окрасок.

На втором этапе оценивалась динамика жалоб, клинических симптомов и лабораторных показателей у 247 больных с диагнозом ХТ ТАФ I до проведения консервативного лечения и через 3 мес. после него. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от схемы проводившегося лечения: курс промывания лакун небных миндалин; антибактериальная терапия ретардной формой кларитромицином; комплексное лечение, совмещающее первые два варианта.

Результаты. Хроническое воспаление изменяет citoархитектонику небных миндалин. Существует прямая корреляция наличия и степени выраженности изменений с классификацией ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну.

Заключение. При ХТ ТАФ II небная миндалина утрачивает свое значение как орган иммунной системы, становится очагом инфекции в организме, способным вызвать тяжелые осложнения. Эффективно защитить больного от этих осложнений может только проведение тонзиллэктомии.

На стадии ХТ ТАФ I происходит закладка метатонзиллярных осложнений. Вариантом консервативной терапии, дающим стойкий эффект, является комплексная терапия из промывания лакун небных миндалин антисептическим раствором и одновременного применения антибактериальной терапии 14- членными макролидами.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, небные миндалины, иммуногистохимическое исследование, гистологическое исследование, терапия

Для цитирования: Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. *Медицинский совет.* 2020;(16):150–159. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis

Vladimir T. Pal'chun¹, ORCID: 0000-0002-3521-7424

Andrey I. Kriukov², ORCID: 0000-0001-8483-2530

Alexander V. Gurov¹✉, ORCID: 0000-0001-9811-8397, e-mail: alex9999@inbox.ru

Tatiana K. Dubovaya¹, ORCID: 0000-0001-7936-180X

Aleksandr G. Ermolaev¹, ORCID: 0000-0003-2642-5173

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Introduction. According to different authors, 4 to 40% of the child and adult population suffer from chronic tonsillitis (CT), with many authors noting an increase in the number of cases and no tendency to decrease the frequency of this pathology.

Objective. To optimize diagnostics and treatment tactic of taking patients with chronic tonsillitis (CT) using our own clinical and laboratory data and morphological data as well as literature data.

Materials and methods. At the first stage of work, 166 patients were examined. They were divided into 4 categories (experimental

groups) depending on clinical CT classification according to B.S. Preobrazhensky and V.T. Palchun. We also formed a group of patients who did not have CT symptoms. All patients underwent tonsillectomy or tonsillotomy. All tissue samples of palatine tonsils we got were investigated using immunohistochemical markers and default histological colorings.

At the second stage, the dynamics of complaints, clinical symptoms and laboratory parameters were assessed in 247 patients diagnosed with CT Toxic-Allergic Form I (CT TAF I) before conservative treatment and 3 months after conservative treatment. Patients were divided into 3 groups depending on the conservative treatment regimen: a course of flushing the lacunae of the tonsils; antibiotic therapy with a retard form of clarithromycin; complex treatment combining the first two options.

Results. The chronic inflammatory process in the palatine tonsils changes their cytoarchitectonics. At the same time, there is a direct correlation between the presence and severity of changes with the clinical classification of chemotherapy according to B.S. Preobrazhensky and V.T. Palchun.

Conclusion. With CT TAF II, the palatine tonsil not only loses its importance as an organ of the immune system, but also becomes a hotbed of infection in the body, which can cause severe complications. Only tonsillectomy can effectively protect the patient from these complications. At the stage of CT TAF I, the formation of metatonsillar complications occurs. Patients with this form of CT require special attention, and correctly conducted conservative therapy can protect patients from local and general complications of CT. A variant of such conservative therapy that gives a lasting effect is complex therapy with washing the lacunae of the palatine tonsils with an antiseptic solution and simultaneous antibiotic therapy with 14-membered macrolides that can accumulate in the lymphadenoid tissue.

Keywords: chronic tonsillitis, palatine tonsils, immunohistochemical study, histological study, complex therapy of chronic tonsillitis

For citation: Palchun V.T., Kriukov A.I., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):150–159. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Среди лимфоидных образований глотки небные миндалины являются наиболее крупными структурами. В то же время они наиболее часто поражаются воспалительным процессом, который может носить как острый, так и хронический характер. При этом с хроническим тонзиллитом (ХТ), а также с заболеваниями, имеющими общую патогенетическую основу с ХТ (которых в настоящее время, по данным ВОЗ, насчитывается около 100), сталкиваются не только врачи оториноларингологи, но и широкий круг других специалистов.

По данным разных авторов, от 4 до 40% населения детского и взрослого возраста страдают ХТ [1–4], при этом многие авторы отмечают рост числа заболевших и отсутствие тенденции к снижению частоты данной патологии.

Согласно определению В.Т. Пальчуна, Л.А. Лучихина, А.И. Крюкова 2014 г., хронический тонзиллит – это общее хроническое инфекционно-аллергическое заболевание с местной воспалительной реакцией в небных миндалинах, характеризуется как очаговая инфекция.

Являясь полиэтиологическим заболеванием, ХТ в большинстве случаев вызывается условно-патогенными микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку крипт небных миндалин. Однако в соответствии с общепринятым представлением ведущее значение в развитии клинических симптомов и осложнений ХТ имеет β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) (БГСА), вызывающий сенсибилизацию организма [5–7].

Отдельную большую проблему, которой посвящено значительное количество научных работ, составляют различные осложнения ХТ. При этом местные осложнения, такие как паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс, встречаю-

щиеся достаточно часто, требуют амбулаторной или стационарной медицинской помощи. Некоторые общие осложнения ХТ, как, например, тонзиллогенный сепсис, являются жизнеугрожающими состояниями. Другие – ревматоидный артрит, эндокардит, гломерулонефрит не только значительно снижают качество жизни больных, но и могут приводить к инвалидизации [3, 4, 6–11].

При том что достаточно много исследований посвящены проблеме ХТ, некоторые вопросы, связанные с данной патологией, остаются дискуссионными. Одним из таких вопросов является выбор адекватной тактики ведения пациентов. В настоящее время наиболее распространенной методикой консервативного лечения является промывание лакун небных миндалин и смазывание их поверхности различными растворами, а также применение различных топических антибактериальных препаратов, местных и общих иммуностимуляторов и другие методики. Хирургическое лечение представляет собой выполнение тонзиллотомии, чаще применяемой в детском возрасте, или более радикальный вариант хирургического лечения – тонзиллэктомия. При этом наиболее дискуссионным остается вопрос объективизации показаний к хирургическому лечению [1, 12].

Стоит отметить, что уже на протяжении длительного времени отмечается общемировая тенденция к снижению числа проведенных тонзиллэктомий, при этом повышается число госпитализаций, связанных с осложнениями ХТ [1, 13]. На наш взгляд, это является результатом неоправданно широкого применения консервативных методик в лечении хронической тонзиллярной патологии, вследствие чего пациенты с ХТ чаще обращаются за медицинской помощью, что приводит к увеличению дней нетрудоспособности, что в целом увеличивает нагрузку

на медицинский персонал и повышает экономические затраты для лечения таких пациентов [14–17].

Помимо перечисленных аспектов, хроническое воспаление является одним из механизмов онкотрансформации клеток. Так, по данным исследования S.H. Hung et al. [18], у пациентов с раком небных миндалин хронический тонзиллит обнаруживается в анамнезе на 8,07% чаще.

Детальное изучение морфофизиологических особенностей небных миндалин с использованием классических гистологических и современных иммуногистохимических методов, соотнесенное с клинической картиной заболевания, как в норме, так и в условиях хронического воспаления отражает их состояние как органа иммунной системы и позволяет сделать обоснованный вывод о целесообразности выбора консервативной или хирургической тактики лечения [19–24].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью нами был проведен многофакторный анализ клиничко-лабораторных и морфологических данных пациентов с ХТ, включавший следующие этапы:

1. *Первым этапом* нами было проведено морфологическое исследование 166 образцов ткани небных миндалин, полученных при обследовании и лечении 166 больных, которым выполнялась тонзиллэктомия или тонзиллотомия. Все пациенты были распределены на 4 исследуемые группы в соответствии с клинической классификацией ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну, а также сформирована группа из пациентов, у которых отсутствовали признаки ХТ. В первую группу вошли 8 пациентов без признаков ХТ (даным пациентам выполняли тонзиллотомия в связи с патологией небных миндалин невоспалительной этиологии). Во вторую группу были включены 11 больных с простой формой ХТ (которым также производили тонзиллотомия в связи с заболеваниями невоспалительной этиологии). В третью группу включили 64 больных с ХТ ТАФ I и отсутствием эффекта от консервативной терапии (даным пациентам была выполнена тонзиллэктомия). Четвертую группу составили 83 больных с ХТ ТАФ II, которым также была выполнена тонзиллэктомия.

Результаты фарингоскопического исследования и длительность течения ХТ у обследованных пациентов 1–4-й групп представлены в *табл. 1 и 2*.

Кусочки ткани небных миндалин, полученные при проведении тонзиллэктомии ($n = 149 - 89,8\%$) и тонзиллотомии ($n = 17 - 10,2\%$), размерами от 1,5 x 1,5 x 1,0 до 2,0 x 2,0 x 2,5 см помещали в раствор 10%-ного забуференного формалина (рН 7,2) в условиях операционной. Далее, для достижения оптимальной степени фиксации ткани материал находился в растворе формалина в течение 3–5 дней. После этого проводили дегидратацию образцов в растворах спиртов восходящей концентрации, затем просветление в ксилоле и заливку в парафине.

Следующим этапом изготавливали парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 3–4 мкм. Срезы помещали на стекла, покрытые адгезивным составом, и проводили депарафинирование срезов.

Полученные срезы окрашивали следующим образом:

- для визуализации гистоархитектоники тканей проводили окраску гематоксилином Майера и эозином (Н&Е). Для оценки наличия и степени выраженности различных изменений ткани использовали визуально-аналоговую шкалу от «0» до «+++», где «0» – отсутствие изменений, «+» – слабо выраженные изменения, «++» – умеренно и «+++» – сильно выраженные изменения. Количество лимфоидных фолликулов оценивали в 5 репрезентативных полях зрения;

- для определения наличия и количества соединительной ткани в исследуемых образцах проводили окраску трихромом по Массону;

- для визуализации иммуногистоархитектоники лимфоидной ткани миндалин нами было проведено иммуногистохимическое исследование в автоматическом режиме в иммуногистостейнере с антителами: CD79a, CD20, CD3, BCL2, ki67. Проводили подсчет BCL2-позитивных клеток и Ki67-позитивных клеток в 5 лимфоидных фолликулах в 15–20 репрезентативных полях зрения HPF с апертурой объектива 0,65 и диаметром поля зрения 0,5, в герминативных центрах фолликулов и паракортикальной зоне. Также визуализировали В- и Т-клетки, имеющие позитивную мембранную реакцию с CD79a, CD20 и CD3 соответственно, в центрах фолликулов и в паракортикальной зоне миндалин. Характеристика использованных при иммуногистохимическом исследовании антител приведена в *табл. 3*.

● **Таблица 1.** Фарингоскопическая картина у больных в 1–4 исследуемой группах

● **Table 1.** Pharyngoscopic pattern in patients in study groups 1–4

Признак Данные	Жидкий гной/ казеозные пробки в лакунах	Признак Гизе	Признак Зака	Признак Преображенского	Спайки с небными дужками	Увеличение регионарных лимфоузлов
Первая группа	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Вторая группа	0% (n = 0)	90,9% (n = 10)	81,8% (n = 9)	90,9% (n = 10)	0% (n = 0)	18,2% (n = 2)
Третья группа	81,3% (n = 52)	100% (n = 64)	100% (n = 64)	90,6% (n = 58)	67,2% (n = 43)	73,4% (n = 47)
Четвертая группа	97,6% (n = 81)	100% (n = 83)	100% (n = 83)	96,4% (n = 80)	94,0% (n = 78)	96,4% (n = 80)

● **Таблица 2.** Длительность течения ХТ у больных в 1–4-й исследуемых группах

● **Table 2.** Duration of CT flow in patients in study groups 1–4

Исследуемая группа	Длительность течения ХТ до 5 лет	Длительность течения ХТ от 5 до 10 лет	Длительность течения ХТ свыше 10 лет
Первая группа	-	-	-
Вторая группа	45,4% (n = 5)	27,3% (n = 3)	27,3% (n = 3)
Третья группа	43,8% (n = 28)	35,9% (n = 23)	20,3% (n = 13)
Четвертая группа	18,1% (n = 15)	34,9% (n = 29)	47,0% (n = 39)

2. На *втором этапе* нами была проведена оценка динамики жалоб, клинических симптомов и лабораторных показателей у 247 больных с диагнозом «ХТ ТАФ I» до проведения консервативного лечения и через 3 мес. после него.

● **Таблица 4.** Фарингоскопическая картина у больных в исследуемых группах А, Б, В

● **Table 4.** Pharyngoscopic pattern in patients in the study groups A, B, C

Признак Данные	Жидкий гной/ казеозные пробки в лакунах	Признак Гизе	Признак Зака	Признак Преображенского	Спайки с небными дужками	Увеличение регионарных лимфоузлов
Группа А	92,0% (n = 69)	100% (n = 75)	100% (n = 75)	97,3% (n = 73)	96,0% (n = 72)	93,3% (n = 70)
Группа Б	89,3% (n = 75)	100% (n = 84)	100% (n = 84)	100% (n = 84)	92,9% (n = 78)	96,4% (n = 81)
Группа В	86,4% (n = 76)	100% (n = 88)	100% (n = 88)	97,7% (n = 86)	93,2% (n = 82)	94,3% (n = 83)

В зависимости от схемы проводившегося консервативного лечения больные были разделены на 3 группы. Группу А составили 75 больных, которым проводили курс промывания лакун небных миндалин раствором хлоргексидина 0,05% с помощью аппарата Тонзиллор из 10 процедур через день. В группу Б были включены 84 больных, которым была назначена антибактериальная терапия ретардной формой кларитромицина 500 мг 1 раз в сутки курсом 14 дней. Группу В составили 88 пациентов, которым проводили комплексное лечение: курс промывания лакун небных миндалин раствором хлоргексидина 0,05% с помощью аппарата Тонзиллор – 10 процедур через день, а также антибактериальная терапия ретардной формой кларитромицина 500 мг однократно в сутки продолжительностью 14 дней.

Результаты фарингоскопического исследования и длительность течения ХТ у обследованных пациентов А, Б- и В-групп представлены в табл. 4 и 5.

Большинство обследованных больных имели жалобы на периодические боли в горле и повышенную утомляемость (рис. 1).

Лабораторное исследование включало:

■ клинический анализ крови с определением количества лейкоцитов (референсные значения 4,5–11 тыс/мкл) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (по Вестергрену) (референсные значения 2–30 мм/ч),

■ биохимический анализ крови с определением количества С-реактивного белка (СРБ) (референсные зна-

● **Таблица 3.** Характеристика антител, используемых для проведения иммуногистохимического исследования

● **Table 3.** Characteristics of antibodies used for immunohistochemical testing

Название антитела	Характеристика антитела
CD79a (clone JCB117)	Антитело является гетеродимерной сигнальной молекулой трансдукции, которая связана с мембранным иммуноглобулином. Антитела к α-цепи молекулы являются маркером линии В-клеток, выявляющимся на всех этапах их дифференцировки
CD20 (clone L26)	Негликозилированный фосфопротеин, экспрессируемый на мембране В-клеток
CD3 (clone MRQ-39)	Комплекс четырех отдельных цепей гликопротеина, который соединяется с рецептором Т-клеток (TCR)
BCL2 (clone 124)	Протеин мембраны митохондрий, защищающий клетки от апоптоза
Ki67 (clone 30-9)	Негистонный нуклеопротеин, выявляемый во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0

● **Таблица 5.** Длительность течения ХТ у больных в исследуемых группах А, Б, В

● **Table 5.** Duration of CT flow in patients in the study groups A, B, C

Исследуемая группа	Длительность течения ХТ до 5 лет	Длительность течения ХТ от 5 до 10 лет	Длительность течения ХТ свыше 10 лет
Группа А	38,7% (n = 29)	37,3% (n = 28)	24,0% (n = 18)
Группа Б	38,1% (n = 32)	42,9% (n = 36)	19,9% (n = 16)
Группа В	39,8% (n = 35)	44,3% (n = 39)	15,9% (n = 14)

чения < 5 мг/л) и ревматоидного фактора (референсные значения < 30 МЕд/мл),

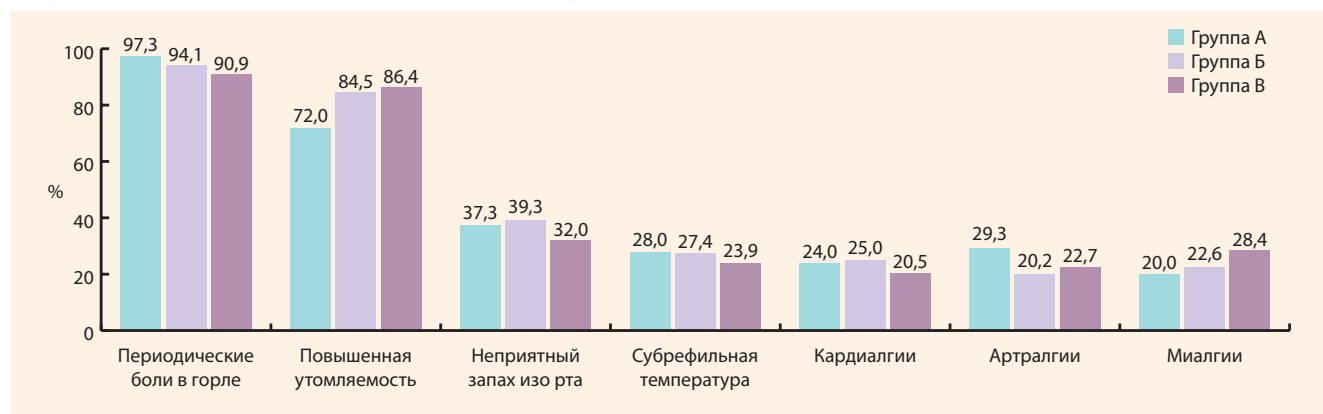
■ иммунологическое исследование – фенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Определяли процентное содержание CD3+ (Т-лимфоциты, референсные значения 55–80%) и CD19+ (В-лимфоциты, референсные значения 5–19%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Результаты иммуногистохимического исследования.

При анализе структурных изменений образцов, полученных от больных ХТ, в сравнении с нормой было обнаружено, что при всех формах ХТ покровный пласт (представленный зрелым многослойным плоским эпителием)

- **Рисунок 1.** Распределение жалоб больных в группах А, Б, В
 ● **Figure 1.** Distribution of complaints from patients in groups A, B, C

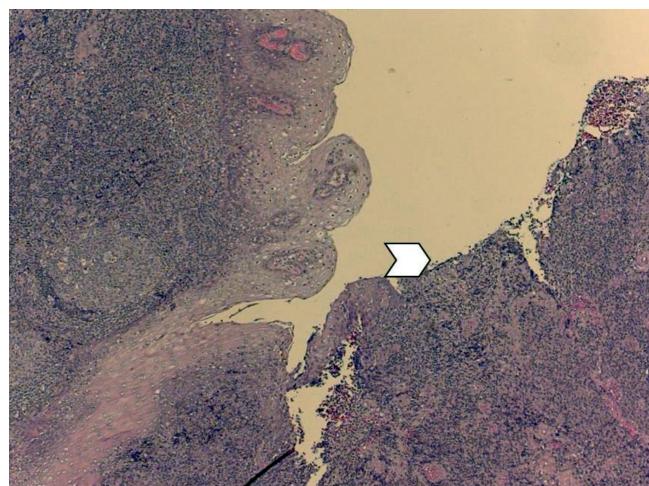


имеет признаки дистрофических и дегенеративных изменений в виде дискератоза, паракератоза и очагового неглубокого акантоза. В тканях миндалин, полученных от пациентов с ХТ ТАФ I и ТАФ II, покровный эпителий на отдельных участках был замещен грануляционной тканью различной степени зрелости, что может свидетельствовать о периодической альтерации данной гистологической структуры (рис. 2).

Степень выраженности склеротической деформации, дисциркуляторных расстройств и хронической воспалительной инфильтрации имеет прямую корреляцию с формой и степенью ХТ. Так, при простой форме степень выраженности вышеописанных изменений минимальная, в то время как при ХТ ТАФ II – максимальная. При использовании окраски трихром по Массону мы обнаружили, что количество коллагеновых волокон в 3-й группе больных в 2 раза, а в 4-й группе – в 2,5 раза больше по сравнению с нормой ($p \leq 0,05$) (рис. 3 и 4).

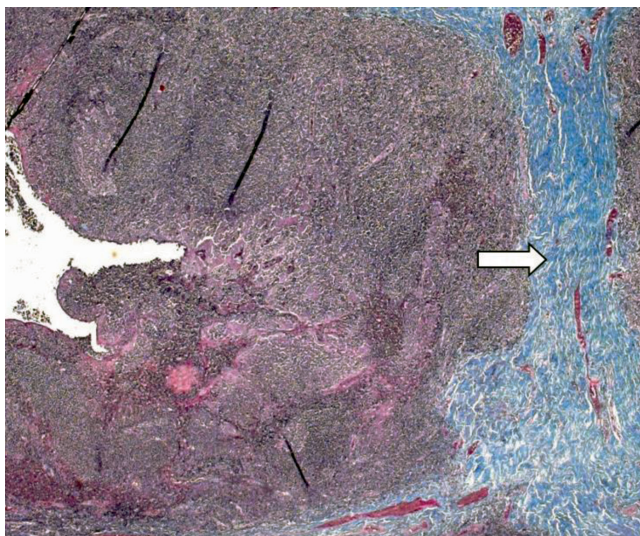
При этом необходимо отметить, что межучасточное воспаление паратонзиллярных тканей сопровождает только ХТ ТАФ II.

- **Рисунок 2.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II. Грануляционная ткань, замещающая покровный эпителий
 ● **Figure 2.** Palatine tonsil, CT TAF II. Granulation tissue, replacing the surface epithelium



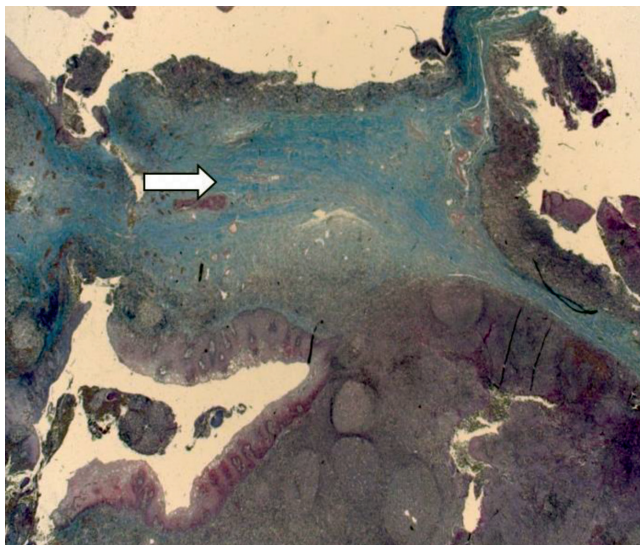
Окраска гематоксилин Майера и эозин, увеличение x50.
 Покровный эпителий миндалин замещен грануляционной тканью (→)

- **Рисунок 3.** Небная миндалина, ХТ ТАФ I, коллагеновые волокна
 ● **Figure 3.** Palatine tonsil, CT TAF I, collagen fibers



Окраска трихром по Массону, увеличение x50.
 Умеренное количество коллагеновых волокон, окрашенных синим цветом (→)

- **Рисунок 4.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II, коллагеновые волокна
 ● **Figure 4.** Palatine tonsil, CT TAF II, collagen fibers



Окраска трихром по Массону, увеличение x50.
 Большое количество коллагеновых волокон, окрашенных синим цветом (→)

Вероятно, вследствие постоянной антигенной стимуляции при простой форме ХТ и ХТ ТАФ I в миндалинах отмечается реактивная фолликулярная гиперплазия лимфоидных фолликулов. При истощении компенсаторных возможностей организма при ХТ ТАФ II было выявлено угасание иммунной функции миндалин в условиях резкого истощения лимфоидной ткани, уменьшение количества лимфоидных фолликулов.

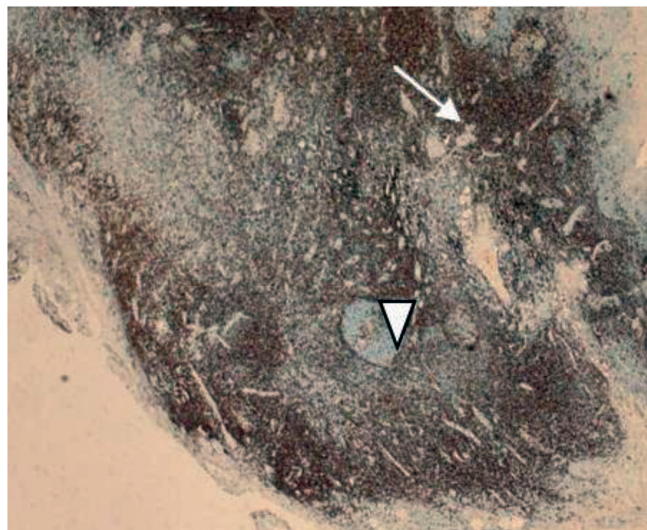
На поздних стадиях ХТ (ТАФ I и II) в криптах небных миндалин визуализируются бактериально-грибковые конгломерации.

Описанные выше изменения представлены в табл. 6.

Комплекс структурных изменений во всех образцах миндалин, визуализированных при помощи иммуногистохимической окраски с Т- и В-клеточными маркерами, достоверно подтвердил реактивную фолликулярную и паракортикальную гиперплазию при простой форме ХТ и ХТ ТАФ I, а также достоверно позволил определить редукцию лимфоидных фолликулов при ХТ ТАФ II ($p \leq 0,05$) (рис. 5).

● **Рисунок 5.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II

● **Figure 5.** Palatine tonsil, CT TAF II



Иммуногистохимическая окраска CD3, увеличение $\times 50$.
Диффузная стойкая позитивная мембранная экспрессия в Т-клетках несколько расширенной паракортикальной зоны и очаговая позитивная экспрессия в клетках герминативных центров фолликулов
Герминативный центр (▽), паракортикальная зона (→)

Экспрессия белка BCL-2 обнаруживается в В-клетках памяти маргинальной зоны, что защищает лимфоциты, прошедшие клональный отбор, от апоптоза. В 3-й группе больных, страдающих ХТ ТАФ I, отмечается повышенная пролиферативная активность клеток герминативного центра, а также повышенная экспрессия BCL-2 в клетках зоны мантии, что коррелирует с морфологической картиной в виде реактивной фолликулярной гиперплазии. При ХТ ТАФ II отмечается достоверное снижение показателей пролиферативной активности и снижение уровня экспрессии белка – ингибитора апоптоза BCL-2, что является проявлением структурно-функциональных изменений в миндалинах и может свидетельствовать о снижении защитной функции лимфоидной ткани ($p \leq 0,05$) (рис. 6 и 7).

● **Таблица 6.** Сравнительная характеристика морфологических изменений в исследуемых образцах ткани групп 1–4 ($n = 166$)

● **Table 6.** Comparative characteristics of morphological changes in the tested tissue samples of groups 1–4 ($n = 166$)

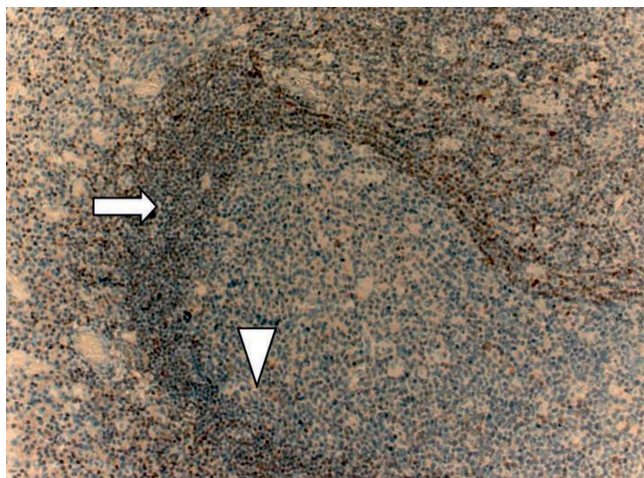
Выявленные изменения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Дистрофические изменения эпителия	0	+	++	++
Грануляционная ткань	0	0	+	++
Склеротическая деформация	0	+	++	+++
Хроническая воспалительная инфильтрация	0	+	++	+++
Количество лимфоидных фолликулов (на 5 репрезентативных полей зрения)	4–5	5–7	5–6	1–2
Дисциркуляторные расстройства	0	+	++	+++
Межучточное воспаление паратонзиллярных тканей	0	0	0	++
Бактериально-грибковые конгломерации	0	0	+	+
Площадь ткани, занимаемая коллагеновыми волокнами (окраска трихром по Массону)	15%	25%	30%	45%

Мы установили, что при всех формах тонзиллита, а также в норме экспрессирующие Bcl-2-клетки обнаруживались в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов и полностью отсутствовали в герминативных центрах.

Следует отметить, что во всех микропрепаратах мы обнаружили равномерное распределение Ki-67-позитивных клеток в центре фолликулов, а также присутствие во всех микропрепаратах положительного внутреннего контроля в виде положительной ядерной экспрессии в клетках базального слоя пласта многослойного плоского эпителия ($p \leq 0,05$) (рис. 8 и 9).

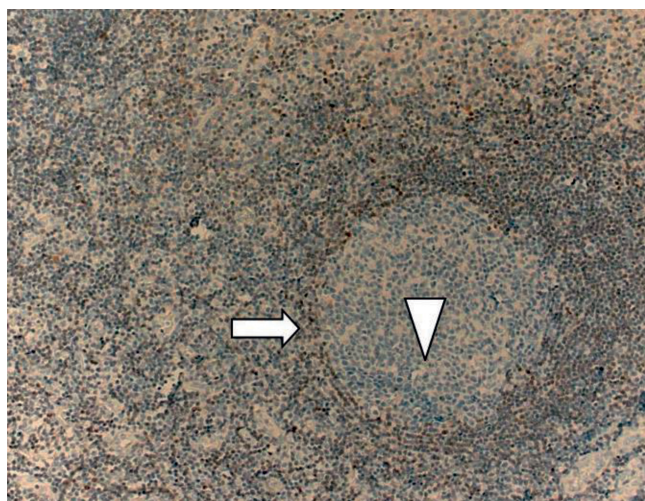
● **Рисунок 6.** Небная миндалина, ХТ ТАФ I

● **Figure 6.** Palatine tonsil, CT TAF I



Иммуногистохимическая окраска BCL2, увеличение $\times 400$.
Выраженная ядерная экспрессия BCL2 в паракортикальной зоне и зоне мантии лимфоидного фолликула
Герминативный центр (▽), зона мантии (→)

● **Рисунок 7.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II
● **Figure 7.** Palatine tonsil, CT TAF II



Иммуногистохимическая окраска BCL2, увеличение x400.
Слабая и неравномерная ядерная экспрессия BCL2 в паракортикальной зоне и зоне мантии лимфоидного фолликула
Герминативный центр (V), зона мантии (→)

2. Результаты оценки эффективности методов консервативной терапии.

Перед началом консервативной терапии ХТ ТАФ I всем больным мы провели лабораторные исследования количества лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, ревматоидного фактора (РФ), относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+) и В-лимфоцитов (CD19+).

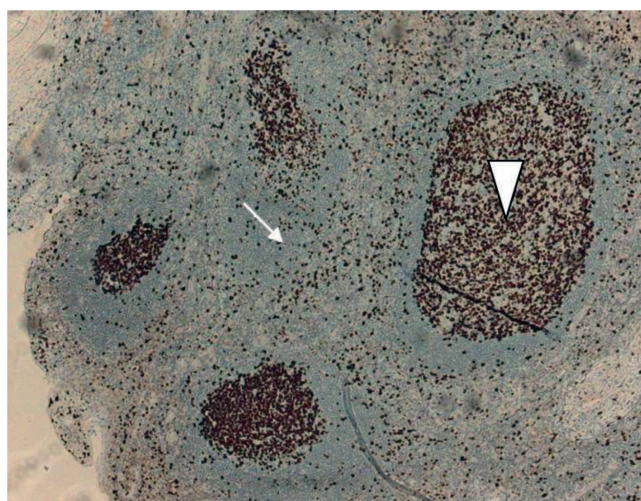
Через 3 мес. после консервативной терапии во всех группах повторно проводили анализ данных лабораторных показателей. Динамика изменений показателей представлена в диаграмме ($p \leq 0,05$) (рис. 10).

Помимо этого, проводили оценку динамики изменения жалоб больных на 7-й день после начала лечения, на момент окончания и через 3 мес. после курса лечения. Изменения жалоб пациентов представлены в табл. 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

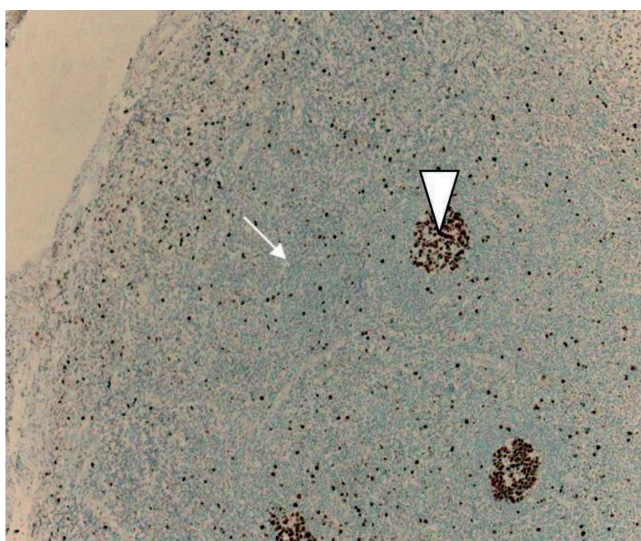
Хронический воспалительный процесс, протекающий в небных миндалинах, существенным образом изменяет их цитоархитектуру. При этом существует прямая кор-

● **Рисунок 8.** Небная миндалина, ХТ ТАФ I
● **Figure 8.** Palatine tonsil, CT TAF I



Иммуногистохимическая окраска ki67, увеличение x200.
Позитивная ядерная экспрессия ki67 в клетках фолликулов и паракортикальной зоне, повышенная пролиферативная активность клеток зоны мантии и паракортикальной зоны
Герминативный центр (V), паракортикальная зона (→)

● **Рисунок 9.** Небная миндалина, ХТ ТАФ II
● **Figure 9.** Palatine tonsil, CT TAF II



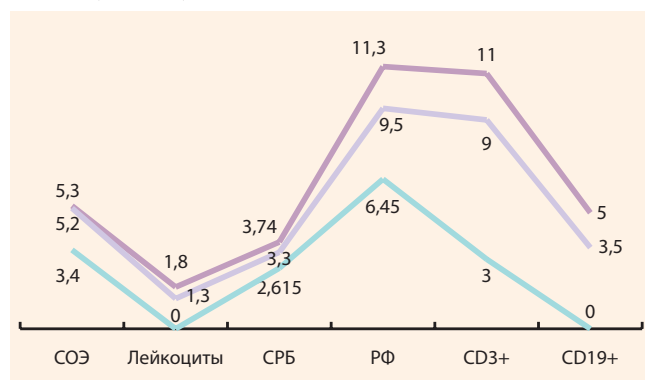
Иммуногистохимическая окраска ki67, увеличение x200.
Позитивная ядерная экспрессия ki67 в клетках фолликулов и паракортикальной зоне, низкая пролиферативная активность клеток зоны мантии и паракортикальной зоны.
Герминативный центр (V), паракортикальная зона (→)

● **Таблица 7.** Изменение жалоб пациентов после лечения ($p \leq 0,05$)
● **Table 7.** Change in patients' complaints after treatment ($p \leq 0.05$)

Время Группа	Отсутствие жалоб на 7-й день от начала лечения	Отсутствие жалоб на момент окончания лечения	Отсутствие жалоб через 3 мес. после лечения	Обращение к ЛОР-врачу в связи с ХТ в течение первого месяца после окончания лечения	Обращение к ЛОР-врачу в связи с ХТ в течение второго-третьего месяца после окончания лечения
Группа А (n = 75)	82,6% (n = 62)	97,3% (n = 73)	62,6% (n = 47)	8,0% (n = 6)	32,0% (n = 24)
Группа Б (n = 84)	69,0% (n = 59)	94% (n = 79)	52,4% (n = 44)	6,0 (n = 5)	44,1% (n = 37)
Группа В (n = 88)	93,2% (n = 82)	98,9% (n = 87)	89,8% (n = 79)	1,1% (n = 1)	5,7% (n = 5)

● **Рисунок 10.** Медиана изменений лабораторных показателей у пациентов групп А, Б и В до и после консервативной терапии ($p \leq 0,05$)

● **Figure 10.** Median of laboratory parameter changes in patients of A, B and C groups before and after conservative therapy ($p \leq 0,05$)



реляция наличия и степени выраженности изменений с клинической классификацией ХТ по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну.

Прогрессирование хронического воспаления сопровождается вначале повреждением покровного эпителия крипт, а позднее его замещением грануляционной тканью. Увеличивается количество коллагеновых и эластиновых волокон и снижается количество лимфоидной ткани.

В начале развития хронических изменений в структуре небных миндалин происходит компенсаторная гипер-

трофия лимфоидных фолликулов миндалин, а на поздних стадиях болезни количество фолликулов значительно сокращается.

При ХТ нарушается взаимосвязь между пролиферативной активностью и апоптозом лимфоцитов, что приводит к ослаблению защитной функции миндалин и уменьшению ее вклада в системный иммунитет.

При ХТ ТАФ II, учитывая описанные изменения, небная миндалина не только утрачивает свое значение как органа иммунной системы, но и становится очагом инфекции в организме, способным вызвать тяжелые осложнения. Эффективно защитить больного от этих осложнений может только проведение тонзилэктомии.

На стадии ХТ ТАФ I происходит закладка метатонзиллярных осложнений. Больные с данной формой ХТ требуют особого внимания, а проведенная адекватная консервативная терапия может защитить больных от местных и общих осложнений ХТ.

Вариантом такой консервативной терапии, дающим стойкий эффект, является комплексная терапия с применением промывания лакун небных миндалин антисептическим раствором и одновременным применением антибактериальной терапии 14-членными макролидами, способными накапливаться в лимфаденоидной ткани. Это обеспечивает наилучшую динамику клинико-лабораторных показателей и симптомов заболевания, а также снижает частоту рецидивов и повторной обращаемости к врачам по поводу ХТ.

Поступила / Received 25.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2020
Принята в печать / Accepted 14.10.2020

Список литературы

- Haidara A., Sidibé Y., Samaké D., Coulibaly A., Touré M., Coulibaly B. et al. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles. *IJOHNS*. 2019;8(3):98–105. doi: 10.4236/ijohns.2019.83011.
- Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(2):30–33. doi: 10.17116/otorino201883230-33.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г. Небные миндалины: физиология и патология. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):11–16. doi: 10.17116/otorino20198406111.
- Крюков А.И., Изотова Г.Н., Захарова А.Ф., Чумаков П.Л., Киселева О.А. Актуальность проблемы хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2009;(5):4–6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332637>.
- Крюков А.И., Товмасын А.С., Жуховицкий В.Г. Биопленки в этиологии и патогенезе хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(3):71–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10437813>.
- Alasil S.M., Omar R., Ismail S., Yusof M.Y., Dhabaan G.N., Abdulla M.A. Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:408238. doi: 10.1155/2013/408238.
- Хмельницкая Н.М., Власова В.В., Косенко В.А. Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. *Вестник оториноларингологии*. 2000;(4):33–39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=40625107>.
- Тотолян А.А., Бурова Л.А. Критический анализ предполагаемых механизмов патогенеза постстрептококкового гломерулонефрита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2001;4(3):316–323. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2001/4/cmasc-2001-t03-n4-p316/cmasc-2001-t03-n4-p316.pdf>.
- Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(2):5–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17999663>.
- Аксенова А.В., Шостак Н.А., Гусева О.А. Постстрептококковые заболевания в клинической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(2):39–43. doi: 10.17116/otorino201681239-43.
- Yoshizawa N., Yamakami K., Fujino M., Oda T., Tamuro K., Matsumoto K. et al. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: Characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1785–1793. doi: 10.1097/01.ASN.0000130624.94920.6B.
- Белякова А.А. Хирургическое лечение хронического тонзиллита: обзор современных методов. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(5):89–93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22887771>.
- Yap D., Harris A.S., Clarke J. Tonsil infections versus tonsillectomy rates in Wales: A 15-year analysis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(1):31–36. doi: 10.1308/rcsann.2016.0261.
- Tzelnick S., Hilly O., Vinker S., Bachar G., Mizrahi A. Long-term outcomes of tonsillectomy for recurrent tonsillitis in adults. *Laryngoscope*. 2020;130(2):328–331. doi: 10.1002/lary.27928.
- Powell J., O'Hara J., Carrie S., Wilson J.A. Is tonsillectomy recommended in adults with recurrent tonsillitis? *BMJ*. 2017;357:1450. doi: 10.1136/bmj.1450.
- Bhattachatya N., Kepnes L.J. Economic Benefit of Tonsillectomy in Adults with Chronic Tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(11):983–988. doi: 10.1177/00034894021101106.
- Fujihara K., Koltai P.J., Hayashi M., Tamura S., Yamanaka N. Cost-Effectiveness of Tonsillectomy for Recurrent Acute Tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(5):365–369. doi: 10.1177/000348940611500509.
- Hung S.H., Kao L.T., Huang C.C., Shia B.C., Lin H.C. A Taiwanese population-based study on the association between chronic tonsillitis and tonsil cancer. *Oncotarget*. 2018;9(7):7644–7650. doi: 10.18632/oncotarget.24262.

19. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(4):277–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731890/>.
20. Lange M.J., Lasiter J.C., Misfeldt M.L. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(4):613–621. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.12.013.
21. Mogoantă C.A., Ioniță E., Pirici D., Mitroi M., Anghelina F., Ciolofan S., Pătru E. Chronic tonsillitis: histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(3):381–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758644/>.
22. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Гистологический анализ состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите. *Медицинский совет.* 2019;(20):68–71. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-68-71.
23. Гуров А.В., Михалева Л.М., Гордиенко М.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Современные методы оценки морфофункционального состояния различных органов и тканей в оториноларингологии. *Медицинский совет.* 2019;(8):43–47. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-43-47.
24. Jović M., Avramović V., Vlahović P., Veličkov A., Petrović V. Expression of CD34 and CD146 vascular markers contributes to the immunological function of the human palatine tonsil. *Histol and Histopathol.* 2018;33(3):261–268. doi: 10.14670/hh-11-919.

References

1. Haidara A., Sidibé Y., Samaké D., Coulibaly A., Touré M., Coulibaly B. et al. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles. *IJOHNS.* 2019;8(3):98–105. doi: 10.4236/ijohns.2019.83011.
2. Palchun V.T., Gurov A.V., Guseva O.A. The specific pathogenetic features of the development of chronic tonsillar pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2018;83(2):30–33. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883230-33.
3. Palchun V.T., Kryukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G. Palatine tonsils: physiology and pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2019;84(6):11–16. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20198406111.
4. Kryukov A.I., Izotova G.N., Zaharova A.F., Chumakov P.L., Kiseleva O.A. Relevance of the topic of chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2009;(5):4–6. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332637>.
5. Kryukov A.I., Tovmasyan A.S., Zhuhovickij V.G. Biofilms in etiology and pathogenesis of chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2008;(3):71–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10437813>.
6. Alasil S.M., Omar R., Ismail S., Yusof M.Y., Dhabaan G.N., Abdulla M.A. Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int J Otolaryngol.* 2013;2013:408238. doi: 10.1155/2013/408238.
7. Hmelnickaya N.M., Vlasova V.V., Kosenko V.A. Assessment of the functional state of the tonsils in patients with chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2000;(4):33–39. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=40625107>.
8. Totolyan A.A., Burova L.A. Critical analysis of the putative mechanisms of pathogenesis of post-streptococcal glomerulonephritis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2001;4(3):316–323. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2001/4/cmac-2001-t03-n4-p316/cmac-2001-t03-n4-p316.pdf>.
9. Palchun V.T., Gurov A.V., Aksenova A.V., Guseva O.A. The modern view of toxic-allergic manifestations of chronic tonsillar, its etiological and pathological role in the evolution and development of general diseases. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2012;77(2):5–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17999663>.
10. Aksenova A.V., Shostak N.A., Guseva O.A. Post-streptococcal disease in clinical practice. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(2):39–43. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201681239-43.
11. Yoshizawa N., Yamakami K., Fujino M., Oda T., Tamuro K., Matsumoto K. et al. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: Characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1785–1793. doi: 10.1097/01.ASN.0000130624.94920.6B.
12. Belyakova A.A. The surgical treatment of chronic tonsillitis: an overview of the modern techniques. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2014;(5):89–93. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22887771>.
13. Yap D., Harris A.S., Clarke J. Tonsil infections versus tonsillectomy rates in Wales: A 15-year analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(1):31–36. doi: 10.1308/rcsann.2016.0261.
14. Tzelnick S., Hilly O., Vinker S., Bachar G., Mizrahi A. Long-term outcomes of tonsillectomy for recurrent tonsillitis in adults. *Laryngoscope.* 2020;130(2):328–331. doi: 10.1002/lary.27928.
15. Powell J., O'Hara J., Carrie S., Wilson J.A. Is tonsillectomy recommended in adults with recurrent tonsillitis? *BMJ.* 2017;357:1450. doi: 10.1136/bmj.1450.
16. Bhattachatya N., Kepnes L.J. Economic Benefit of Tonsillectomy in Adults with Chronic Tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(11):983–988. doi: 10.1177/000348940211101106.
17. Fujihara K., Koltai P.J., Hayashi M., Tamura S., Yamanaka N. Cost-Effectiveness of Tonsillectomy for Recurrent Acute Tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(5):365–369. doi: 10.1177/000348940611500509.
18. Hung S.H., Kao L.T., Huang C.C., Shia B.C., Lin H.C. A Taiwanese population-based study on the association between chronic tonsillitis and tonsil cancer. *Oncotarget.* 2018;9(7):7644–7650. doi: 10.18632/oncotarget.24262.
19. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(4):277–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731890/>.
20. Lange M.J., Lasiter J.C., Misfeldt M.L. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(4):613–621. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.12.013.
21. Mogoantă C.A., Ioniță E., Pirici D., Mitroi M., Anghelina F., Ciolofan S., Pătru E. Chronic tonsillitis: histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(3):381–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758644/>.
22. Palchun V.T., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. Histological examination of the palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(20):68–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-68-71.
23. Gurov A.V., Mikhaleva L.M., Gordienko M.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Muratov D.L. Modern methods of assessment of morphofunctional state of various organs and tissues in otolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(8):43–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-43-47.
24. Jović M., Avramović V., Vlahović P., Veličkov A., Petrović V. Expression of CD34 and CD146 vascular markers contributes to the immunological function of the human palatine tonsil. *Histol and Histopathol.* 2018;33(3):261–268. doi: 10.14670/hh-11-919.

Информация об авторах:

Пальчун Владимир Тимофеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Крюков Андрей Иванович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; заведующий кафедрой оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: alex9999@inbox.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ермолаев Александр Геннадьевич, аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Vladimir T. Pal'chun, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Andrey I. Kriukov, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, director, State Budgetary Healthcare Institution "Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute" Department of Health Care of the City of Moscow; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Alexander V. Gurov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: alex9999@inbox.ru

Tatiana K. Dubovaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Aleksandr G. Ermolaev, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia