

Хронический тонзиллит и его бактериальные возбудители

Ж.Е. Салтанова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

К настоящему времени накоплен значительный опыт изучения и терапии хронического тонзиллита, однако заболеваемость данной патологией не снижается. Велико число местных и общих сопряженных с хроническим тонзиллитом заболеваний.

Для практикующего врача неотъемлемой частью в постановке клинического диагноза хронического тонзиллита и выборе лечебной тактики является знание микробиологических свойств основных возбудителей патологического процесса в небных миндалинах.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, микробиологическое исследование.

Considerable experience in studying and treating chronic tonsillitis has been gained to date. However, the incidence of this pathology is not reduced. The number of local and common diseases associated with chronic tonsillitis is increasing.

It is necessary for practitioner to know about microbiological properties of the main pathogens of the pathological process in the tonsils. This knowledge gives possibility for correct diagnosis of chronic tonsillitis and choice of treatment tactics.

Key words: chronic tonsillitis, microbiological examination.

К настоящему времени накоплен значительный опыт в изучении и терапии хронического тонзиллита (ХТ), однако заболеваемость данной патологией не снижается [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям последних лет, распространенность ХТ в различных возрастных группах колеблется от 5 до 37% среди взрослого населения и от 15 до 63% у детей [2]. ХТ встречается в 23,7% случаев среди всех заболеваний глотки, регистрируемых в Москве [3]. Постоянный интерес к данной проблеме в оториноларингологии объясняется не только большой распространенностью ХТ в наиболее трудоспособном возрасте, но и ростом числа осложнений. В настоящее время появляется все большее количество публикаций об увеличении экстренных операций по хирургическому дренированию паратонзиллярного абсцесса [1, 4, 5] и вторичных флегмон шеи тонзиллогенного генеза [6, 7]. Неоспоримым остается факт, что более 100 соматических заболеваний, по данным ВОЗ, могут быть сопряжены с ХТ [8, 9]. В настоящее время доказана зависимость поражения сердца, суставов, почек от тонзиллярной патологии. Исследована взаимосвязь с воспалительными заболеваниями женских внутренних половых органов [10], тиреоидной патологией [11].

Несмотря на неослабевающий в течение многих десятилетий интерес оториноларингологов к проблемам диагностики и лечения воспалительной патологии небных миндалин, в настоящее время многие вопросы, касающиеся ХТ, остаются дискуссионными. Так, попытки дать определение ХТ как с клинической, так и с гистопатологической точки зрения встречают значительные трудности.

В литературе имеется несколько определенных ХТ. По данным И.Б. Солдатов, ХТ является инфекционно-аллергическим заболеванием с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, морфологически

выражающейся альтерацией, экссудацией и пролиферацией [12, 13].

Т.С. Полякова, О.Н. Романова [14], Быкова В.П. [15], говоря о ХТ, подразумевают наличие хронического воспаления небных миндалин со всеми присущими ему патофизиологическими и морфологическими признаками, состоящими в угнетении неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушении гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Причем рецидивирование воспалительного процесса в небных миндалинах приводит к местной иммунодепрессии, которая в значительной степени касается способности клеток миндалин к образованию антител и уровня цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток, снижению рецепции и продукции цитокиновых молекул в их ткани.

По мнению Т.И. Гаращенко и соавт. [16], ХТ является заболеванием инфекционно-аллергической природы, вызванным чаще поливалентной патогенной и условно-патогенной флорой.

По данным, представленным в «Национальном руководстве» по оториноларингологии [2], ХТ представляет собой активный с периодическими обострениями хронический воспалительный очаг инфекции в небных миндалинах с общей инфекционно-аллергической реакцией. Инфекционно-аллергическая реакция обусловлена постоянной интоксикацией из тонзиллярного очага инфекции, усиливающейся при обострении процесса.

В работе А.Н. Желтовой [17] ХТ трактуется как общее хроническое инфекционно-аллергическое полиэтиологическое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, приводящее в большинстве случаев к патологии со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, а также почек и суставов и нередко служащее причиной развития как местных, так и общих осложнений.

Наряду с перечисленными трактовками существует критическая оценка характеристики ХТ как заболевания инфекционно-аллергической природы [18]. Автор разделяет мнение, согласно которому реакцию организма на бактериальную инфекцию следует рассматривать не как инфекционную аллергию, а как нормальную защитную иммунологическую реакцию. При этом, исходя из представлений о роли атопии в воспалительных реакциях слизистой, ассоциированной с лимфоидной тканью (МАЛТ), автор соглашается, что инфекционно-аллергический (атопический, IgE-опосредованный) фактор играет немаловажную роль в патогенезе ХТ [19–21]. В работах Г.А. Гаджимирзаева утверждается, что неинфекционная аллергия играет значительную роль в патогенезе хронического воспаления небных миндалин [22–24]. И поскольку в современной научной литературе под термином «аллергия» подразумевают атопическую форму и оба эти термина (аллергия и атопия) применяют как синонимы, то автор рекомендует аллергию в характеристике ХТ воспринимать как неинфекционную (атопическую) [18].

Несмотря на некоторые различия в определении ХТ, большинство авторов признают основным этиологическим фактором развития хронического воспаления небных миндалин возбудителей инфекции, среди которых выявляются бактерии, вирусы и грибы [25–27].

При этом важная роль в возникновении ХТ принадлежит взаимодействию микроорганизмов, находящихся в криптах небных миндалин, с состоянием макроорганизма [9, 28].

О том, что небные миндалины как в норме, так и при ХТ являются носителями разнообразной, в том числе и патогенной, флоры, высказывались еще Б.С. Преображенский, Г.Н. Попова в 1970 г. Кроме того, данные авторы указывали, что различная флора становится вирулентной только под влиянием определенных неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, которые, изменяя реактивность организма, снижают его сопротивляемость и тем самым обуславливают нарушение мирного симбиоза организма с микробным агентом.

Микроорганизмы постоянно присутствуют в лакунах небных миндалин здоровых людей, так как именно здесь происходит презентация антигенов и индукция иммунного ответа. Здесь антигены распознаются, фагоцитируются и презентуются В- и Т-клеткам лимфоидной ткани небных миндалин, где развиваются антигенспецифичные Т- и В-клеточные реакции [28].

В работах В.Т. Пальчуна также имеются данные о том, что небные миндалины по своей природе, т.е. в норме, всегда находятся в состоянии ограниченного по своей активности хронического воспаления в рамках так называемого «физиологического ангинозирования». Это является стимулятором и участни-

ком формирования иммунитета, особенно в первые годы жизни.

Так называемый физиологический воспалительный процесс, всегда имеющийся в криптах небных миндалин, не является нозологической формой заболевания – ХТ. В силу ряда известных причин (местное и общее охлаждение, стресс, респираторные инфекции и др.) активность ограниченного воспаления в миндалинах возрастает, сначала в остром варианте (ангина), затем переходит в хроническую форму, которая уже является ХТ [29].

На сегодняшний день еще нет точных критериев, на основании которых можно было бы определить, когда миндалины из органа, несущего полезные функции в организме, превращаются в очаг инфекции и способствуют возникновению заболеваний других органов и систем [30]. Но на каком-то этапе в силу попадания большого количества патогенных микроорганизмов и/или ослабления защитных барьеров небных миндалин, вызванных разными неблагоприятными факторами, наступает дисбаланс между микро- и макроорганизмом, ведущий к заболеванию [28].

Рассматривая ХТ с позиций микробиолога, следует остановиться на описании нормального микробиоценоза слизистой оболочки ротоглотки. Говоря о микробном пейзаже глотки, следует учитывать, что данная область выстлана многослойным плоским эпителием, что обуславливает доминирование таких микроорганизмов, как α -гемолитические стрептококки, представленные преимущественно группой *viridans*, а также γ -гемолитические стрептококки, встречаются *Lactobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.* [31]. Именно эти микроорганизмы выполняют функцию регуляторов биоценоза слизистой оболочки ротоглотки, от их количественного соотношения зависит возможность развития патологического инфекционного процесса в данном регионе. Кроме перечисленных, к автохтонным или характерным видам микроорганизмов, т.е. обычно присутствующим в нормальном микробном пейзаже слизистой оболочки верхних дыхательных путей, по данным В.В. Меньшикова [32], относятся *Actinomyces spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae* и другие виды *Haemophilus*, *Mycoplasma spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Treponema spp.*, *Veilonella spp.*, *Candida albicans*. В норме количество характерных видов относительно невелико, но численно они всегда представлены наиболее обильно. Ведь одной из важнейших функций нормальной микрофлоры является ее участие в кооперации с организмом хозяина в обеспечении колонизационной резистентности, под которой подразумевается совокупность механизмов, придающих стабильность нормальной микрофлоре и обеспечивающих предотвращение заселения организма хозяина патогенными микро-

организмами. Нормальная микрофлора – это тот неспецифический барьер, лишь после прорыва которого инициируется включение неспецифических и специфических механизмов защиты.

Как сказано выше, представители нормальной микрофлоры человека относятся либо к сапрофитам, либо к условно-патогенным микроорганизмам. Последние, как известно, при определенных обстоятельствах (снижение колонизационной резистентности, смена среды обитания, ослабление защитных сил макроорганизма и др.) становятся причиной эндогенных неспецифических инфекций [32]. В связи с этим встает вопрос об интерпретации результатов микробиологического исследования и количественной оценке роста различных видов микроорганизмов из ассоциации. Так, в «Национальном руководстве» по оториноларингологии (2009) нормальными значениями для представителей микрофлоры верхних дыхательных путей рекомендовано считать следующие: для α - и γ -гемолитических стрептококков – 10^5 - 10^6 КОЕ/мл, для *Lactobacterium spp.* и *Bifidobacterium spp.* нормальными значениями считаются 10^1 - 10^3 КОЕ/мл. Для представителей условно-патогенной микрофлоры – *Neisseria spp.*, *Staphylococcus spp.* (кроме *Staphylococcus aureus*) – нормальными являются значения до 10^4 КОЕ/мл, для *Corynebacterium spp.* и грибов рода *Candida* – до 10^3 КОЕ/мл и для *Haemophilus spp.* – до 10^2 КОЕ/мл. Среди представителей нормального биоценоза глотки не должны встречаться такие микроорганизмы, как β -гемолитические стрептококки и *Staphylococcus aureus*.

Сходные представления о нормальной микрофлоре ротоглотки представлены в руководстве по медицинской микробиологии под редакцией акад. РАМН В.И.Покровского [33]. Частота выделения микроорганизмов оценивается полуколичественным методом. Так, среди наиболее многочисленных указываются колонии зеленеющих стрептококков и *Clostridium* (++++), затем следуют *Staphylococcus epidermidis* (+++); *S.pneumoniae*, *Neisseria spp.* и *Lactobacterium spp.* могут быть представлены в небольшом количестве (++) , кроме того, могут встречаться единичные колонии пептострептококков, *Actinomyces*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Treponema*, *Mycobacterium*, грибов рода *Candida* и *Staphylococcus aureus* (+). Основываясь на приведенных данных, можно говорить о возможности транзитного носительства таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, и необходимости эрадикационной терапии только при наличии клинической картины на фоне повторных положительных результатов микробиологического исследования в соответствующих титрах.

Важно учитывать, что автохтонная флора ротоглотки человека, преимущественно состоящая из грамположительных кокков, специфически фиксирована к фибронектиновому покрывалу эпите-

лиальных клеток и образует биопленку. Различные факторы, включая инструментальное, хирургическое или лекарственное воздействие, могут изменить целостность имеющейся биопленки, что приводит к утрате автохтонной микрофлоры и фибронектинового слоя. В результате биопленка из нормальной микрофлоры может замениться биопленкой, состоящей из других микроорганизмов, например β -гемолитических стрептококков. Следствием подобной трансформации может явиться инфекционный локальный процесс, который впоследствии может перейти в генерализованную инфекцию [34].

Преобладание представителей условно-патогенной флоры и/или появление патогенных микроорганизмов в пейзаже глотки имеют место при развитии ХТ.

Так, исследование глубоких отделов небных миндалин при ХТ показало, что микрофлора представлена как патогенными микроорганизмами (*S.aureus* – 30,5%, *S.pyogenes* – 11,5%), так и штаммами условно-патогенной микрофлоры (*S.viridans* – 30,4%, *S.epidermidis* – 15,8%) [35].

Данные, представленные в работе по изучению роли микрофлоры в этиологии ХТ, свидетельствуют о различии видового состава микробного пейзажа небных миндалин в зависимости от клинической формы ХТ. Так, при ХТ ТАФ I преимущественными штаммами являлись *S.viridans* – 56,2% и *S.aureus* – 24,3%, высеваемость *S.pyogenes* составила 16%. В меньшем проценте случаев были получены *Candida albicans* – 8,5%, *Staphylococcus epidermidis* – 7,3%, *Klebsiella pneumoniae* – 3,7%, *S. pneumoniae* – 2,4%, *Pseudomonas aeruginosa* – 1,2%, *Haemophilus influenzae* – 1,2%. При ХТ ТАФ II, осложнившимся паратонзиллярным абсцессом, высеваемость *S.pyogenes*, наиболее опасного в плане различных осложнений, составила 40%, что в 2,5 раза превышает таковую при ХТ ТАФ I. Лидирующие позиции сохранял представитель нормальной микрофлоры *S.viridans* – 56,3%. *S.aureus* при данной форме заболевания высевался лишь в 5,8% случаев. Процентное соотношение других видов микроорганизмов изменилось незначительно [36]. Авторы отмечают, что течение ХТ зависит от микробиологических характеристик инфекционно-воспалительного процесса [37].

Исходя из вышесказанного, становится понятно, что для практикующего врача неотъемлемой частью в постановке клинического диагноза ХТ и выборе лечебной тактики является знание микробиологических свойств основных возбудителей патологического процесса в небных миндалинах.

Известно, что род стрептококков включает в себя 38 видов, выделенных преимущественно по особенностям метаболизма, культурально-биохимическим свойствам и некоторым другим характеристикам. Деление стрептококков на се-

рологические группы, основанное на различии в строении полисахарида бактериальной клеточной стенки, являющегося группоспецифичным антигеном, легло в основу классификации, предложенной в 1933 г. R. Lancefield. На основании серотипирования стрептококки разделены на 17 групп (А, В, С, D, G и др.). В соответствии с характером роста на агаре с кровью выделяют 3 группы стрептококков. Первую группу образуют микроорганизмы, вызывающие гемолиз эритроцитов с формированием вокруг колоний прозрачной обесцвеченной зоны, - β -гемолитические. Именно в эту группу входят основные патогенные для человека стрептококки. К ним относится *S.pyogenes* - β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) по Лансфилд.

В литературе значительное внимание уделяется роли *Streptococcus pyogenes*, БГСА как наиболее доказанному этиологическому фактору ХТ и наиболее опасному в плане развития осложнений возбудителю [28, 31, 37–39]. Патологический процесс, обусловленный данным микроорганизмом, приводит к формированию сопряженных с ХТ заболеваний [40]. Среди этих заболеваний следует особо выделить острую ревматическую лихорадку и постстрептококковый гломерулонефрит, которые, как правило, приводят к патологии сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также ухудшают качество жизни и сокращают ее [41].

К факторам патогенности БГСА относят капсульное вещество, состоящее из гиалуроновой кислоты, входящей в состав соединительной ткани человеческого организма. Вещество капсулы проявляет минимальную иммуногенную активность и не распознается в организме как чужеродный агент [42].

Также БГСА способен продуцировать ряд биологически активных экстрацеллюлярных веществ, таких как О- и S-стрептолизины, стрептокиназа, ДНКаза Б, обеспечивающих деструкцию клеток макроорганизма и запускающих продукцию огромного количества цитокинов, блокирующих фагоцитарные реакции в очаге поражения [43].

Помимо этого, БГСА имеет богатый спектр суперантигенов, молекулы которых обладают митогенным свойством и приводят к поликлональной пролиферации Т-лимфоцитов. К суперантигенам стрептококков относятся пирогенные экзотоксины, митогенный фактор и, вероятно, типоспецифические М-протеины [44]. Стрептококковый М-протеин, расположенный на поверхности возбудителя и закрученный в виде альфа-спирали, обладает структурной и объемной гомологией с кардиальным миозином и другими белковыми альфа-спиральными молекулами - кератином, тропомиозином и ламинином. В связи с этим некоторые участки М-протеина (эпитопы) перекрестно реагируют с тканями сердца, синовиальной оболочки и

мозгом. Это явление получило название «молекулярная мимикрия» [45].

Частота высеваемости БГСА во многом определяется формой ХТ [37]. Как описано выше, при ХТ, осложненном паратонзиллярным абсцессом, *S.pyogenes* обнаруживается до 4,3 раза чаще, чем при ХТ ТАФ I [39, 46]. Кроме того, на высеваемость БГСА влияют особенности техники забора проб биологического материала, а также состав и способ приготовления питательных сред [37]. По данным Г.С. Мальцевой [38], частота выделения БГСА из глотки у больных ХТ зависит от следующих факторов. Выделение стрептококков затруднено в тех случаях, когда в материале из глотки наряду с ними встречаются гемолитические стафилококки (*S.aureus*), которые отличаются бурным ростом и буквально «забивают» колонии стрептококков.

Культуральными методами не выделяются стрептококки, персистирующие внутриклеточно. «Живые» бактерии, вегетирующие внутриклеточно у больных ХТ, обнаружены в исследованиях отечественных и зарубежных ученых [47–50]. Важным фактом оказалось также то, что живые функционально активные микроорганизмы могут находиться как в стенках, так и в просвете сосудов миндалин. Более того, эти живые микробы могут размножаться и в просвете сосудов, и в паренхиме небных миндалин, что свидетельствует об активности и агрессивности очага инфекции [51].

Немаловажным является также тот факт, что стандартная схема исследования отделяемого из верхних дыхательных путей согласно приказу Минздрава №535 предусматривает посев материала из глотки на 5% кровяной агар [52]. Во многих отечественных лабораториях для посева микроорганизмов используются питательные среды с добавлением донорской крови вместо эритроцитов барана. Донорская кровь может содержать антитела к БГСА, которые препятствуют росту указанных микроорганизмов [38].

Следует учитывать, что бактериологический метод исследования остается «золотым стандартом» клинической лабораторной диагностики ХТ. Достоверность бактериологической диагностики существенно возрастает вследствие оптимизации вне- и внутрилабораторных работ на преаналитическом этапе исследования [39].

Кроме БГСА, к β -гемолитическим стрептококкам относится *Streptococcus agalactiae*, являющийся основным представителем группы В по Лансфилд. Основным резервуаром этого патогена является желудочно-кишечный тракт, также он колонизирует носоглотку и влагалище. При прохождении плода по инфицированным стрептококками родовым путям не менее чем в 50% случаев развивается менингит новорожденных. Горизонтальную передачу возбудителя наблюдают значительно реже. Тем не менее стрептококки группы В могут

вызвать разнообразные поражения, большинство из которых обусловлено проникновением в кровоток. Особо необходимо отметить стрептококковые пневмонии, развивающиеся на фоне респираторных вирусных инфекций, обусловленных активацией микрофлоры в рото- и носоглотке. Развитие бактериемии также наблюдается у лиц старшего возраста, больных сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов, печени и злокачественными новообразованиями. Патогенез поражений, вызванных гематогенной диссеминацией возбудителя, обусловлен дефицитом специфических антител и С1, С4-компонентов комплемента. Определенную роль играет полисахаридная капсула, снижающая эффективность фагоцитарных реакций. Последняя, в отличие от стрептококков группы А, проявляет иммуногенные свойства. Как патогенетический фактор следует рассматривать и нейраминидазу, модифицирующую мембрану клеток макроорганизма, что облегчает адгезию [33].

К β -гемолитическим стрептококкам также относятся *Streptococcus equi* (группа С по Лансфилд) и *Streptococcus canis* (группа G по Лансфилд). Они вызывают у человека те же заболевания, что и стрептококки группы А (ангину, пневмонию, рожу, другие инфекции мягких тканей, гнойный артрит, инфекционный эндокардит, сепсис), хотя их регистрируют сравнительно редко. Патогенез поражений аналогичен прочим стрептококковым инфекциям; основные факторы патогенности – гиалуронидаза, фибринолизин, стрептокиназа, стрептолизин О и эритрогенные токсины. Сепсис, вызванный стрептококками групп С и G, в основном встречается у страдающих хроническими заболеваниями и у пожилых.

Вторую группу по типу гемолиза образуют α -зеленящие стрептококки, образующие вокруг колоний ореол серовато-зеленого цвета за счет разрушения эритроцитов. Зеленящие стрептококки входят в состав микробиоценозов ротовой полости (составляют 30–60% всей микрофлоры) и кишечника человека, но также способны вызывать инфекционные поражения при проникновении в обычно стерильные области. В эту группу входят *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sanguis*. Микроорганизмы отличает низкая вирулентность, и вызываемые ими системные поражения можно рассматривать как оппортунистические. Основную их часть составляют бактериальные эндокардиты, развивающиеся после проникновения бактерий в кровоток при травматизации слизистых оболочек. Способность вызывать эндокардиты обусловлена особенностями структуры гликанов (декстранов) клеточной стенки, облегчающих адгезию стрептококков к агрегатам тромбоцитов и фибрина на клапанах. Важно учитывать, что зеленящие стрептококки относительно часто обнаруживают в крови при нейтропении.

К третьей группе γ -негемолитических стрептококков относятся микроорганизмы, не образующие гемолиз вокруг колоний, – *Streptococcus bovis* и представитель рода пептострептококков *Peptostreptococcus magnus*.

Среди возбудителей следует также отметить *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), который может в небольшом количестве (++) встречаться среди представителей нормальной микрофлоры [33]. Этот микроорганизм не содержит группового антигена и серологически неоднороден. Пневмококк – один из основных возбудителей бактериальных пневмоний, регистрируемых вне стационаров. В подавляющем большинстве случаев клинические формы инфекции развиваются при нарушениях резистентности организма. Патогенез включает аспирацию слюны, содержащей пневмококк, и проникновение бактерий в нижние отделы воздухоносных путей при нарушении защитных дренирующих механизмов – кашлевого толчка и мукоцилиарного клиренса. Основной фактор патогенности пневмококка – капсула, защищающая бактерии от действия фагоцитов.

Анализ литературы показал рост числа работ, посвященных изучению роли *Staphylococcus aureus* в патогенезе ХТ [35, 36, 53]. *S. aureus*, не являясь представителем нормальной микрофлоры человека, может выделяться у 15–30% клинически здоровых лиц. Носительство в большинстве случаев ограничено несколькими неделями или месяцами, а подавляющее число инфекций носит эндогенный характер [33]. К основным факторам патогенности стафилококков относят компоненты клеточной стенки, ферменты, экзотоксины [32]. Среди компонентов клеточной стенки особо выделяют тейхоевые кислоты, стимулирующие воспалительную реакцию, являясь мощным активатором выделения нейтрофилами провоспалительных цитокинов [54]. Описанные в литературе примеры внутриклеточной персистенции *S. aureus* [5, 55, 57] свидетельствуют о возможности данного микроорганизма поддерживать хронический очаг инфекции в небных миндалинах.

Таким образом, патологический процесс, развивающийся по тем или иным причинам в небных миндалинах, не должен ускользать от внимания оториноларинголога. Знание врачом основных возбудителей, спектра их микробиологических свойств, обуславливающих длительную персистенцию и рецидивирующее течение процесса, понимание патогенеза обусловленных ими опасных и даже жизнеугрожающих осложнений, владение принципами достоверной лабораторной диагностики позволят не только корректно поставить диагноз, но и своевременно сделать выбор в пользу хирургических методов лечения, обеспечивающих оптимальную эрадикацию очага хронической инфекции.

Литература

1. Актуальность проблемы хронического тонзиллита. / А.И.Крюков [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2009. - №5. - С. 4-6.
2. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 960с.
3. Крюков А.И., Шостак Н.А., Туровский А.Б. Анализ эффективности консервативного лечения простой формы хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. - 2005. - № 3. - С. 50-51.
4. Кислова Н.М. Структура ургентной патологии и оказание неотложной помощи больным в ЛОР-стационаре: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. М 2002.
5. Изменение подходов к лечению хронического тонзиллита в детском возрасте по материалам Ростовской ЛОР клиники / Бойко Н.В. [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2012. - №5. Приложение. - С.226-228.
6. Король И.М., Корженевич Е.И. О лечении глубоких флегмон шеи и медиастинитов. Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха: материалы науч.-практ. конференции. М.: МедиаСфера, 2002. - С. 293-294.
7. Тактика лечения больных с флегмонами шеи тонзиллогенного генеза. / Мустафаев Д.М. [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2012. - №5. Приложение. - С.247-248.
8. Крюков А.И. Клиника, диагностика и лечение тонзиллярной патологии: методические рекомендации. - М., 2011. - 32с.
9. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты / Плужников М.С. [и др.] - СПб.: Диалог, 2010. - 224с.
10. Дергачев В.С. Иммуно-эндокринные взаимоотношения в патогенезе хронического тонзиллита и сопряженных заболеваний: Автореф.дис. ... докт.мед.наук. - Новосибирск, 2000.
11. Хасанов С.А., Кирсанов В.Н. Особенности клиники и хирургического лечения хронического тонзиллита у больных с тиреоидной патологией // Вестник оториноларингологии. - 1997. - № 5 - С. 34-36.
12. Солдатов И.Б. Лекции по оториноларингологии. - М.: Медицина, 1990. - 288с.
13. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии. - М.: Медицина, 1997. - 608с.
14. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Романова О.Н. Лечебно-диагностические подходы к проблеме хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. - 2001. - №1 - С. 4-7.
15. Быкова В.П., Сатдыкова Г.П. Морфофункциональная организация лимфоэпителиальных органов глотки человека // Известия АН. - 2002. - № 4. - С. 463 - 471.
16. Гаращенко Т.И., Баясинская Г.Л., Ягольникова О.В. Обоснование управления речевым процессом как профилактика осложнений у детей с заболеваниями лимфоидного глоточного кольца. Проблема реабилитации в оториноларингологии: Тр. всерос. конф. с международным участием и семинар «Актуальные вопросы фониатрии». - Самара, 2003. - С.351-355.
17. Машкова Т.А., Желтова А.Н., Белобородова Л.Л. Уточняющая диагностика степени декомпенсации хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. - 2010. - № 5. - С. 35-37.
18. Гаджимирзаев Г.А. О некоторых положениях проблемы хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. - 2010. - №6. - С. 34-35.
19. Гаджимирзаев Г.А., Нестеренко В.Н. Заболевания верхних дыхательных путей при атопической бронхиальной астме у детей // Вестник оториноларингологии. - 1980. - № 5. - С. 54-57.
20. Гаджимирзаев Г.А., Нестеренко В.Н. Лечение заболеваний верхних дыхательных путей у детей с атопической астмой // Вопр охр мат и дет. - 1981. - №11. - С. 16-18.
21. Белов В.В. Особенности диагностики и лечения хронического тонзиллита у детей с аллергическими заболеваниями: Автореф.дис. ... докт.мед.наук. - М. 2003.
22. Гаджимирзаев Г.А., Багомедов М.М., Гогурчунов М. - Р.И., Газматова А.А. Морфогистохимические изменения в тканях небных миндалин после курса специфической иммунотерапии. Съезд оториноларингологов, 17-й: Материалы. - Ст-Петербург, 2006. - С. 167.
23. Гаджимирзаев Г.А., Газматова А.А., Гогурчунов М. - Р.И. Лечение хронического тонзиллита компенсированной формы с атопическим компонентом с включением в программу терапии рибомунила // Рос оторинолар. - 2007 (приложение). - С. 523-527.
24. Гаджимирзаев Г.А., Газматова А.А., Гаджимирзаева Р.Г. Новые подходы к патогенетически обоснованным методам консервативного лечения хронического тонзиллита // Рос оторинолар. - 2008 - № 4. - С.65-69.
25. Мальцева Г.С. Роль бета-гемолитического стрептококка группы А в тонзиллярной патологии // Рос оторинолар. - 2007. - № 3(28). - С. 131-139.
26. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: руководство для врачей. - М.: 2001. - 495с.
27. Хмельницкая Н.М., Власова В.В., Косенко В.А. Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом // Вестник оториноларингологии. - 2000. - № 4. - С. 33-39.
28. Мальцева Г.С. Стрептококковая инфекция при хроническом тонзиллите // Consilium medicum. - 2009. - №3, том 11. - С.1-4.
29. Пальчун В.Т. Развитие проблемы хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. - 2006. - №6. - С. 7-8.
30. Заболотный Д. И., Мельников О.Ф., Кишук В.В. Вопросы иммунодиагностики хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. - 1999. - № 5. - С. 17-20.
31. Гуров А.В. Взгляд клинического фармаколога и микробиолога на диагностику и рациональную терапию острого и хронического тонзиллита // Consilium medicum. - 2012 (экстравыпуск). - С. 3-4.
32. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Том IV. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. - М.: Агат-Мед, 2003. - 816с.
33. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. - М.: ГэотарМедицина, 1999. - 1200с.
34. Murey P.R., Baron E.J. Manual of Clinical Microbiology. Am.Soc.Microbiol. - Washington D.C., 1995. - 6 ed.

35. Лучшеева Ю.В., Истратов В.Г., Жуховицкий В.Г. Микробиологические аспекты рациональной антибиотикотерапии в раннем послеоперационном периоде при хроническом гайморитомидите и тонзиллите // Вестник оториноларингологии. – 2004. – №1.

36. Роль микрофлоры в этиологии хронического тонзиллита / Крюков А.И. [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2010. № 3. – С. 4-6.

37. Товмасын А.С. Значение симбиотических взаимодействий пиогенного стрептококка при хроническом тонзиллите: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. – М., 2009.

38. Мальцева Г.С., Гринчук О.Н. Особенности клинического течения и консервативного лечения хронического тонзиллита на современном этапе // Эффективная фармакотерапия. – 2011. - № 3. – С. 16-20.

39. Роль бактериологического исследования в диагностике хронического тонзиллита / Крюков А.И. [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2008. - № 3. – С. 4-6.

40. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая роль в возникновении и течении общих заболеваний / Пальчун В.Т. [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2012. - № 2. – С. 5-12.

41. Белов Б.С., Насонова В.А., Гришаева Т.П. Острая ревматическая лихорадка и А-стрептококковый тонзиллит: современное состояние проблемы, вопросы антибиотикотерапии // Антибиот и химиотерап. – 2000. - № 45(4). – С. 22-27.

42. Stoolmiller A.C., Dorfman A. The biosynthesis of hyaluronic acid by *Streptococcus* // J Biol Chem. – 1969. – 244. – P. 236-246.

43. Norrby-Teglund A., Basma H., Andersson J. Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superantigenes in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G: implications for therapeutic efficacy. // Clin Infect Dis. – 1998. – 26. – P. 631-638.

44. Proft T., Fraser J. Superantigenes: just like peptides only different // J Exp Med. – 1998. – 187. – P. 819-821.

45. Stevens D., Kaplan E. Streptococcal infections. Clinical aspects, microbiology and molecular pathogenesis // New York Oxford University Press. – 2000. – P. 102-132.

46. Ramires A. Beta-hemolytic streptococci in tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 1997. – Vol.15 (6). – P. 315-323.

47. Ильинская Е.В., Мальцева Г.С. Ультроструктурные особенности миндалин больных хроническим тонзиллитом // Российская оториноларингология. – 2008. – № 5. – С. 6-7.

48. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. Учебник для вузов. 2-е издание, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – 650с.

49. LaPenta D. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells // Proc Natl Acad Sci USA. – Vol.91(25). – P. 12115-12119.

50. Osterlund A. Intracellular reservoir of *Streptococcus pyogenes* in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis // Laryngoscope. – 1997. – Vol. 107 (5). – P. 640-647.

51. Пальчун В.Т., Гуров А.В. Современная оценка очаговой инфекции в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. – 2010. -№ 5(приложение). – С. 5-15.

52. Бойцов А.Г., Кафтыреева Л.А., Ластовка О.Н. Рекомендации по ведению преаналитического этапа микробиологических лабораторных исследований. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. – 64с.

53. Brook I. Role of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in head and neck infections // Laryngol Otol. – 2009. - № 123(12). – P. 1301-1307.

54. Lipoteichoic acid (LTA) from *Staphylococcus aureus* stimulates human neutrophil cytokine release by a CD14-dependent, toll-like-receptor-independent mechanism: autocrine role of tumor necrosis factor-[alpha] in mediating LTA-induced interleukin-8 generation / Hattar K. [et al.] // Crit Care Med. – 2006. - № 34(3). – P. 835-841.

55. Sendi P, Proctor R. *Staphylococcus aureus* as an intracellular pathogen: the role of small colony variants // Trends Microbiol. – 2009. - № 17(2). P. 54-58.

56. Von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept - the role of staphylococcal SCVs in persistent infections // Injury. - 2006. - № 37 (2). – P. 26-33.

57. Andreas E. Zautner. Intracellular Persisting *Staphylococcus aureus* Is the Major Pathogen in Recurrent Tonsillitis // PLoS One. – 2010. - № 5(3).