

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ У ДЕТЕЙ

БОЙКО НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; докт. мед наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, тел. +7-903-433-41-13, e-mail: nvboiko@gmail.com

СТАГНИЕВА ИРИНА ВЕНИАМИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; Scopus Author ID: 37008481700; докт. мед наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

КИМ АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7358-7912, Scopus Author ID: 57203241125; аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: anastasiya.bachurina@inbox.ru

ГУКАСЯН ЕЛЕНА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5363-2605, Scopus Author ID: 57384421800, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

ЗАТУЛИВЕТРОВА ДАРЬЯ ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4841-2712, аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: emuviz@yandex.ru

СТАТЕШНАЯ ПАУЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7035-4344, аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: lula14@rambler.ru

Реферат. Введение. Тонзиллэктомия является самой частой операцией в практике детской оториноларингологии. На протяжении последних 100 лет взгляды на показания и целесообразность этой операции в детском возрасте многократно менялись. **Цель.** Обобщить имеющиеся исследования отдаленных последствий тонзиллэктомии у детей. **Материал и методы.** Проведен поиск по базам данных SCOPUS, Science Direct, MEDLINE, COCHRANE, РИНЦ по ключевым словам: хронический тонзиллит, рецидивирующий тонзиллит, тонзиллэктомия у детей, отдаленные результаты, качество жизни, иммунная система. Для рассматриваемой проблемы произведен отбор мета-анализов, систематических обзоров, когортных, проспективных и контролируемых исследований за период с 2002 по 2021 год. **Результаты и их обсуждение.** Анализ литературы демонстрирует однозначную положительную оценку отдаленных результатов тонзиллэктомии при таких заболеваниях и патологических состояниях, как синдром обструктивного апноэ сна, синдром Маршалла (PFAPA-синдром), педиатрические аутоиммунные нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные со стрептококком (PANDAS), рецидивирующий тонзиллит. Однако, когортные исследования, проведенные в Дании и в Швеции, выявили повышение относительного риска заболеваний верхних дыхательных путей и развития аутоиммунных заболеваний в отдаленном периоде. **Заключение.** Неоднозначность оценки отдаленных результатов тонзиллэктомии, проведенной в детском возрасте, указывает на необходимость строгого отбора детей на хирургическое лечение с учетом всех рисков в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, рецидивирующий тонзиллит, тонзиллэктомия у детей, отдаленные результаты, качество жизни.

Для ссылки: Бойко Н.В., Стагниева И.В., Ким А.С., и др. Отдаленные результаты тонзиллэктомии у детей // Вестник современной клинической медицины – 2022. – Т.15, вып.5. - С.93-99. DOI:10/20969/VSKM.2022.15(5).93-99.

LONG - TERM IMPACTS OF TONSILLECTOMY IN CHILDREN

BOIKO NATALIA V., ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; D. Med. Sci, professor of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, tel. +7-903-433-41-13, e-mail: nvboiko@gmail.com

STAGNIEVA IRINA V., ORCID ID: 0000-0002-2894-2062, Scopus Author ID: 37008481700; D. Med. Sci, associate professor, head of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

KIM ANASTASIYA S., ORCID ID: 0000-0001-7358-7912, Scopus Author ID: 57203241125; postgraduate student of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: anastasiya.bachurina@inbox.ru

GUKASYAN ELENA L., ORCID ID: 0000-0001-7401-0680, Scopus Author ID: 57384421800, C. Med. Sci, assistant professor of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

ZATULIVETROVA DARIA O., ORCID ID: 0000-0002-4841-2712, postgraduate student of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: emuviz@yandex.ru

STATESHNAYA PAULA A., ORCID ID: 0000-0002-7035-4344, Scopus Author ID: 57384660800, postgraduate student of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: lula14@rambler.ru

Abstract. Introduction. Tonsillectomy is the most common surgical procedure in the practice of pediatric otorhinolaryngology. Over the past 100 years views on the indications and utility of this surgery in childhood have been changed many times. **Aim.** The aim is to summarize the available studies of the long-term effects of tonsillectomy in children. Material and methods. A search was carried out in the SCOPUS, Science Direct, MEDLINE, COCHRANE, RSCI databases using the keywords: chronic tonsillitis, recurrent tonsillitis, tonsillectomy in children, long-term results, quality of life, immune system. A selection of meta-analyses, systematic reviews, cohort, prospective and controlled studies for the period from 2002 to 2021 was performed for further analysis. **Results and discussion.** Analysis of the literature demonstrates an unequivocal positive assessment of the long-term results of tonsillectomy in such diseases and pathological conditions as obstructive sleep apnea (OSA), Marshall's syndrome (PFAPA syndrome), pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus (PANDAS), recurrent tonsillitis. However, cohort studies carried out in Denmark and Sweden found an increased relative risk of upper respiratory and autoimmune diseases in the long-term period. **Conclusion.** The ambiguity in assessing the long-term results of tonsillectomy performed in childhood indicates the need for strict selection of children for surgical treatment, taking into account all the risks in the early and late postoperative period.

Key words: chronic tonsillitis, recurrent tonsillitis, tonsillectomy in children, long-term results, quality of life.

For reference: Boiko NV, Stagnieva IV, Kim AS, Gukasyan EL, Zatulivetrova DO, Stateshnaya DA. Long-term impacts of tonsillectomy in children. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):93-99. DOI:10/20969/VSKM.2022.15(5).93-99.

Введение. Тонзиллэктомия, выполняемая как самостоятельное вмешательство, или вместе с аденотомией, является самой частой операцией в практике детской оториноларингологии и составляет более 15% всех хирургических вмешательств у детей младше 15 лет [1].

Отношение к этой операции с течением времени претерпевало многократные изменения. Так, в начале 20-го века на фоне подъема заболеваемости острой ревматической лихорадкой, многие дети были подвергнуты тонзиллэктомии только лишь потому, что другие члены семьи страдали стрептококковыми заболеваниями [2]. Конец 20-го века ознаменовался бурным развитием иммунологии и отношение к показаниям к тонзиллэктомии изменилось на противоположное: появилось «органосберегающее» направление в лечении хронического тонзиллита, особенно популярное в нашей стране, основанное на опасении, что данная операция, проведенная в детском возрасте, невосполнимо нарушит становление иммунной системы. Как следствие этой новой тактики был отмечен значительный рост частоты паратонзиллярных абсцессов [3, 4, 5] и других тонзиллогенных осложнений у детей, которые ранее встречались в детском возрасте крайне редко.

На сегодняшний день получены данные о необратимых изменениях, происходящих в небных миндалинах при хроническом тонзиллите: увеличение апоптоза на фоне снижения показателей клеточной пролиферации лимфоидной ткани ведет к развитию рубцового процесса, что свидетельствует о снижении иммунокомпетентной функции небных миндалин при хроническом воспалении, а обнаруженная способность патогенной микрофлоры не только вегетировать в лакунах, но и размножаться в сосудах небных миндалин ставит под вопрос их барьерную функцию [6, 7].

Несмотря на обилие исследований, проводимых во всем мире, проблема хронического тонзиллита далека от разрешений, анализ данных литературы выявляет множество пробелов в наших представлениях об этиопатогенезе хронического тонзиллита, показаниях и последствиях тонзиллэктомии, что указывает на необходимость пересмотра существующих национальных реко-

мендаций [8]. К такому же выводу пришли авторы когортного исследования, проведенного в Великобритании в 2008-2019 годах [9].

Цель исследования: обобщить имеющиеся исследования отдаленных последствий тонзиллэктомии у детей.

Материал и методы. Проведен поиск по базам данных SCOPUS, Science Direct, MEDLINE, COCHRANE, РИНЦ по ключевым словам: хронический тонзиллит, рецидивирующий тонзиллит, тонзиллэктомия у детей, отдаленные результаты, качество жизни, иммунная система. Для рассмотрения произведен отбор мета-анализов, систематических обзоров, когортных, проспективных и контролируемых исследований за период с 2002 по 2021 год.

Результаты и их обсуждение. Самым дискуссионным вопросом на сегодняшний день остается влияние тонзиллэктомии в детском возрасте на иммунную систему.

М.А. Bitar et al. [10] провели мета-анализ 35 работ, опубликованных с 1971 по 2014 годы, включающих результаты лечения 1997 пациентов. Только в 4 публикациях (11,4%), охватывающих 406 детей (20,3%), отмечено негативное действие тонзиллэктомии на иммунную систему, касающееся, в основном, гуморального иммунитета. Авторы провели собственный статистический анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета, приведенных в отобранных работах (содержание общего и специфического иммуноглобулинов А и G в сыворотке крови, секреторного IgA, показатели клеточного иммунитета) и не выявили доказательств клинически значимого влияния тонзиллэктомии на иммунную систему в отдаленном периоде. Отмечено отсутствие изменений клеточного иммунитета как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде.

Целью проспективного, контролируемого исследования I. Kaugusuz et al. [11] было сравнение иммунологического статуса 20 детей от 5 до 9 лет в предоперационном периоде, спустя 1 и 54 месяца после проведенной тонзиллэктомии. Контрольную группу составили 20 здоровых детей того же возраста, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам на лимфокольце глотки. Исследуя показатели гуморального (IgG, IgA, IgM, C3 and

C4) и клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD25+ and CD16++56+), авторы отметили статистически достоверное снижение фактора C3 комплемента в течение первого месяца после операции по сравнению с предоперационными значениями и контрольной группой. Показатели клеточного иммунитета через 54 месяца после тонзиллэктомии изменились разнонаправленно: значения IgG, IgA, IgM, C3 и C4 были повышены, а значения CD16++56+ и CD25+ - понижены по сравнению с ранним послеоперационным периодом ($P < 0.05$), но достоверных отличий от значений контрольной группы в отделенном периоде не выявлено ($P > 0.05$). Авторы делают вывод, что тонзиллэктомия не оказала значимого влияния на иммунную систему пациентов ни в раннем, ни в отдаленном послеоперационном периоде. Аналогичные результаты были получены при исследовании содержания провоспалительных цитокинов в слюне детей с хроническим тонзиллитом: в предоперационном и раннем послеоперационном периоде отмечено повышение их концентрации по сравнению с контрольной группой, но уже через месяц эти различия становились недостоверными [12, 13].

Динамика иммунологических показателей изучена в когортном исследовании 40 детей младше 3 лет, подвергнутых тонзиллэктомии/аденотонзиллэктомии по поводу синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [14]. Показатели гуморального и клеточного иммунитета оценивали перед операцией, через 1 и 3 месяца после вмешательства, учитывали частоту респираторных заболеваний в период наблюдения. В течение первого месяца послеоперационного периода было отмечено снижение содержания в крови иммуноглобулина А (IgA) ($P < 0.05$), но его значения оставались в пределах референтного интервала. Через 3 месяца после операции отклонений от предоперационных уровней изучаемых показателей (IgA, IgG, IgM, C3, C4, CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD56+, CD3+CD4- CD8-, а также CD3+CD4+CD8+ Т клеток) выявлено не было. Ни одного эпизода респираторного заболевания в наблюдаемой группе в течение 3 месяцев после операции также не отмечено.

Изучая влияние тонзиллэктомии на течение аллергии у детей, U. Funakoshi et al. [15] не выявили прямого влияния хирургического вмешательства на механизмы формирования аллергических реакций, но отметили, что уменьшение числа инфекционных заболеваний ослабляет выраженность симптомов аллергических заболеваний дыхательных путей.

Приведенные выше исследования свидетельствуют об отсутствии клинического и иммунологического подтверждения негативного влияния тонзиллэктомии у детей на иммунную систему.

Следует, однако, отметить наличие альтернативной точки зрения на отдаленное влияние тонзиллэктомии на состояние иммунного ответа, которое представляет популяционное когортное исследование, проведенное в Дании в период с 1977 по 1999 год [16]. В исследование включены данные 1189061 ребенка, из которых 17460 подвергнуты

аденотомии, 11830 – тонзиллэктомии и 31377 – аденотонзиллэктомии; 1157684 ребенка составили контрольную группу. Статистический анализ, учитывающий данные, по крайней мере, первых 10 лет после операции при максимальном периоде наблюдения 30 лет, показал, что аденотомия и тонзиллэктомия вызывают 2-3 кратное увеличение относительного риска заболеваний верхних дыхательных путей. Увеличение риска инфекционных и аллергических заболеваний выражено в меньшей степени: относительный риск инфекционных заболеваний возрастает на 17%, что соответствует увеличению абсолютного риска на 2,14%, поскольку эти заболевания в популяции встречаются относительно часто (12%). Напротив, долгосрочные риски состояний, на лечение которых эти операции направлены, часто существенно не различались. Авторы признают, что хотя в анализе использовались строгие меры контроля искажений, возможно, эти эффекты нельзя было полностью учесть и делают вывод о важности учета долгосрочных рисков при принятии решения о выполнении хирургических вмешательств на лимфокольце глотки у детей.

В доступной нам литературе имеется несколько работ, изучающих изменения качества жизни детей после проведенной тонзиллэктомии. Большинство авторов отмечают положительный эффект операции [17, 18, 19]. Так, I. Schwentner et al. [19], используя шкалу GCBI (Glasgow Children's Benefit Inventory), традиционно применяемую в педиатрии для оценки качества жизни после хирургических вмешательств [20], ретроспективно оценили отдаленные результаты тонзиллэктомии, выполненной 447 детям с хроническим тонзиллитом в период с 1996 по 2005 год. Средний возраст на момент операции составил $8,7 \pm 5$ лет, возраст послеоперационного анкетирования – $12,1 \pm 4,7$ лет, временной интервал после операции – $3,4 \pm 2,2$ года. 85% родителей отметили не только значительное улучшение показателей физического здоровья детей, но и улучшение их эмоционального и психологического статуса, а также успешности в учебе.

К.М. Konieczny et al. [21] в продольном обсервационном исследовании длительностью 5 лет, использовали опросник T-14 [22] для оценки качества жизни детей с хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии. Послеоперационные результаты оценивали через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года и 5 лет. Полные данные получены от родителей 46 детей. Результаты достоверно доказали пользу проведенных вмешательств для здоровья детей.

Доказательства несомненного улучшения качества жизни получены и при анализе ближайших и отдаленных результатов после аденотонзиллэктомии у детей с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [23, 24].

Анализ результатов тонзиллэктомии по данным литературы существенно затруднен отсутствием единой терминологии по воспалительным заболеваниям глотки. Так, в зарубежной литературе термин «хронический тонзиллит» нередко

отождествляют с понятием «рецидивирующий тонзиллит» [25]. В связи с этим, мы включили в свой обзор работы, которые анализируют частоту назначения антибактериальной терапии детям, перенесшим тонзиллэктомию, учитывая, что острый тонзиллофарингит занимает одно из первых мест в педиатрической практике по числу случаев назначения антибиотиков [26]. В когортном исследовании, выполненном в 2015-2020 годах [27], при анализе историй болезни 1538 детей, перенесших тонзиллэктомию, было установлено достоверное снижение потребности в антибиотикотерапии: до операции частота курсового приема составляла в среднем $3,4 \pm 0,1$ курсов в течение года, а в первый год после операции она уменьшилась до $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,001$), причем это уменьшение не зависело от показаний, по которым была выполнена тонзиллэктомию.

Обсуждая отдаленные результаты тонзиллэктомии у детей, нельзя не упомянуть о синдроме Маршалла [28], описанным в 1987 году как симптомокомплекс периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и лимфоаденита. Акроним PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) был введен двумя годами позже [29 Marshall]. Этиология данного заболевания остается неизвестной [30, 31, 32], так же, как и других заболеваний, включенных в группу аутовоспалительных [33]. Диагностические критерии PFAPA-синдрома, сформулированные К. Т. Thomas et al. [34], сохраняют свою актуальность и по настоящее время [31]: начало периодических эпизодов лихорадки в раннем возрасте (младше 5 лет), при отсутствии признаков инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, с наличием как минимум одного из симптомов: афтозный стоматит, шейный лимфоаденит, фарингит. Между приступами лихорадки симптомы заболевания отсутствуют, рост и развитие ребенка не нарушается, циклическая нейтропения исключена. Единственным эффективным способом лечения данной патологии для получения стойких отдаленных результатов является тонзиллэктомию, что подтверждено как наблюдательными [35, 36, 32], так и рандомизированными контролируемые исследованиями [37, 38, 31].

U. Lantto et al [30] изучили отдаленные результаты тонзиллэктомии, проведенной 3852 детям в период с 1990 по 2007 годы, спустя не менее 10 лет от момента операции. Авторы отметили, что в 53% дети полностью соответствовали критериям PFAPA-синдрома, в 15% все клинические проявления были идентичными PFAPA-синдрому, но заболевание дебютировало позже 5-летнего возраста, в остальных случаях дети болели рецидивирующим тонзиллитом. У всех детей, независимо от первичных проявлений заболевания, отмечена высокая эффективность тонзиллэктомии и отличные отдаленные результаты.

На сегодняшний день тонзиллэктомию признали самым эффективным методом лечения педиатрических аутоиммунных нейropsychиатрических

расстройств, ассоциированных со стрептококком (PANDAS) [39].

Таким образом, большинство исследователей, оценивающих разные аспекты влияния тонзиллэктомии на организм ребенка, отмечают высокую эффективность и положительные отдаленные результаты данной операции. Тем не менее, существуют сообщения, высказывающие альтернативное мнение.

Так, авторы когортного исследования, проведенного в 1997-2012 годах в Швеции, пришли к выводу, что тонзиллэктомию увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний [40]. Из 179875 пациентов, перенесших тонзиллэктомию, у 5357 в отдаленном периоде были диагностированы аутоиммунные заболевания (поражения щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, ревматические заболевания, диабет 1 типа), что превышает средние показатели в популяции при стандартизованном уровне распространенности $1,34$ (95% CI $1,30-1,37$), причем риск их развития был выше при выполнении операции в детском возрасте. К аналогичному выводу пришли авторы ретроспективного контролируемого исследования, изучающего повышения риска развития рассеянного склероза после тонзиллэктомии [41], причем этот риск реализуется независимо от возраста, в котором была выполнена операция. M. Sawahata et al. [42] провели мультивариационный анализ историй болезни 222 пациентов с саркоидозом, наблюдаемых в период с 1984 по 2021 годы. Авторы выявили наличие корреляционной связи между развитием саркоидоза и тонзиллэктомией и аппендэктомией, более выраженной у женщин. Корреляции с другими видами хирургических вмешательств не отмечено.

Данные ретроспективного когортного исследования трехлетнего периода после тонзиллэктомии у 202 детей выявили значительное повышение риска развития у них хронического риносинусита по сравнению с контрольной группой, состоящей из 2020 детей того же возрастного и гендерного состава [43].

Таким образом, отдаленные результаты тонзиллэктомии неоднозначны. Единые критерии отбора больных для выполнения этого хирургического вмешательства отсутствуют [44, 45]. Многие авторы высказывают мнение, что нередко тонзиллэктомию в детском возрасте выполняется без достаточно обоснованных показаний [8, 46]. В данном обзоре мы не рассматривали хирургические риски, связанные с выполнением тонзиллэктомии, которые также необходимо принимать во внимание при решении вопроса о тактике лечения больного. Все это требует от клиницистов индивидуального, взвешенного подхода при отборе детей на хирургические вмешательства на лимфокольце глотки.

Заключение. Неоднозначность оценки отдаленных результатов тонзиллэктомии, проведенной в детском возрасте, указывает на необходимость строгого отбора детей на хирургическое лечение с учетом всех рисков в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература/References.

1. Chinnadurai S, Jordan AK, Sathe NA, et al. Tonsillectomy for obstructive sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2017; 139(2): e20163491. DOI:10.1542/peds.2016-3491
2. Wetmore RF. Surgical management of the tonsillectomy and adenoidectomy patient. *World J Otorhinolar Head Neck Surg*. 2017; 3(3): 176-182. DOI:10.1016/j.wjorl.2017.01.001
3. Шабалдина Е.В., Ахтымов Д.Р., Гривцова С.В., и др. Эффективность растительного лекарственного препарата в лечении и иммунореабилитации детей раннего и дошкольного возраста с повторяющимися острыми назофарингитами // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 5. – С. 57-67. [Shabdaldina EV, Akhtyamov DR, Gritsova SV, et al. Effektivnost' rastitel'nogo lekarstvennogo preparata v lechenii i immunoreabilitatsii dete rannego i doshkol'nogo vozrasta s povtoryayushchimisya ostrymi nazofaringitami [Efficacy of herbal medicine in the treatment and immunorehabilitation of preschool children with recurrent acute nasopharyngitis]. *Voprosy prakticheskoy peliatrii* [Issues of practical pediatrics]. 2020; 15(5): 57-67. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-57-66
4. Ким А.С., Бойко Н.В., Стагниева И.В., Панченко С.Н. Малые слюнные железы в паратонзиллярном пространстве у детей // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. - № 1. – С. 41-45. [Kim AS, Boyko NV, Stagnieva IV, Panchenko SN. Malye slyunnye zhelezy v paratonzillyarnom prostranstve u detei [Small salivary glands in the paratonsillar space in children]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2021; 86(1): 41-45. (In Russ.)]. DOI:10.17116/otorino20218601141
5. Douglas CM, Altmyer U, Cottom L, et al. A 20-year observational cohort of a 5 million patient population - Tonsillectomy rates in the context of two national policy changes. *Clin Otolaryngol*. 2019; 44(1): 7-13. DOI:10.1111/coa.13233
6. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Гистологический анализ состояния небным миндалин при хроническом тонзиллите // Медицинский совет. – 2019. – № 20. – С. 68-71. [Pal'chun VT, Gurov AV, Dubovaya TK, Ermolaev AG. Gistologicheskii analiz sostoyaniya nebnym mindalin pri khronicheskom tonzillite [Histological exam 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
7. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., и др. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита // Медицинский совет. – 2020. - № 16. – С. 150-159. [Pal'chun VT, Kriukov AI, Gurov AV, et al. Morfofunktsional'noe sostoyanie nebnikh mindalin pri razlichnykh formakh khronicheskogo tonzillita [Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2020; (16): 150-159. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159
8. Cooper CM, Checketts JX, Brame L, et al. An analysis of the literature addressing tonsillectomy knowledge gaps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 115: 89-93. DOI:10.1016/j.ijporl.2018.09.027
9. Keltie K, Donne A, Daniel M, et al. Paediatric tonsillectomy in England: A cohort study of clinical practice and outcomes using Hospital Episode Statistics data (2008-2019). *Clinical Otolaryngology*. 2021;46:552-561. DOI:10.1111/coa.13707
10. Bitar MA, Dowli A, Mourad M. The effect of tonsillectomy on the immune system: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1184-1191. DOI:10.1016/j.ijporl.2015.05.016
11. Kaygusuz I, Alpay HC, Goderkmerdan A, et al. Evaluation of long-term impacts of tonsillectomy on immune functions of children: A follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009. 73(3):445-449. DOI:10.1016/j.ijporl.2008.11.014
12. Бойко Н.В., Бачурина А.С., Оксенюк О.С., Колмакова Т.С. Лечение послеоперационного воспаления после тонзилэктомии у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. - № 1. – С. 93-97. [Boiko NV, Bachurina AS, Oksenyuk OS, Kolmakova TS. Lechenie posleoperatsionnogo vospaleniya posle tonzillektomii u detei [Postoperative inflammation treatment after tonsillectomy in children]. *Pediatrics - Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2016; 95(1): 93-97. (In Russ.)]. DOI:10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172
13. Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Содержание провоспалительных цитокинов в слюне детей с хроническим тонзиллитом // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. - № 3. – С. 26-31. [Boiko NV, Stagnieva IV, Kim AS, Simbircev AS. Soderzhanie provospalitel'nykh tsitokinov v slyune detei s khronicheskim tonzillitom [Proinflammatory cytokine content in the saliva of children suffering from chronic tonsillitis]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2019; 84(3): 26-31. (In Russ.)]. DOI:10.17116/otorino20198403126
14. Yan Y, Song Y, Liu Y, et al. Short- and long-term impacts of adenoidectomy with/without tonsillectomy on immune function of young children <3 years of age. A cohort study. *Medicine*. 2019; 98(19): e15530. DOI:10.1097/MD.00000000000015530
15. Funakoshi U, Jonekura S, Iinuma T, et al. The influence of tonsillectomy on allergic diseases in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021; 140: 110503. DOI:10/1016/j.ijporl.2020.110503
16. Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2018; 144(7): 294-603. DOI:10.1001/jamaoto.2018.0614
17. Ovesen T, Kamarauskas A, Hlidarsdottir T, et al. Good long-term results after tonsillectomy in ear, nose

- and throat practice. *Dan Med J.* 2013; 60(5): e4637. PMID: 23673266
18. Nakso-Koivisto J, Blomgren K, Roine RP, et al. Impact of tonsillectomy on health-related quality of life and health-care costs in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 1508-1512. DOI:10.1016/j.ijporl.2014.06.021
 19. Schwentner I, Schmutzhard J, Schwentner C, et al. The impact of adenotonsillectomy on children's quality of life. *Clin Otolaryngol.* 2008; 33(1): 56-59. DOI:10.1111/j.1749-4486.2007.01578.x
 20. Kubba H, Swan IR, Gatehouse S. The Glasgow Children's Benefit Inventory: a new instrument for assessing health-related benefit after an intervention. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2004; 113(12): 980-986. DOI:10.1177/000348940411301208
 21. Konieczny KM, Pitts-Tucker TN, Biggs TC, Pringle MB. A five-year follow-up observational study of the T-14 paediatric throat disorders outcome measure in tonsillectomy and adenotonsillectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019; 101(1): 40-43. DOI:10.1308/rcsann.2018.0133
 22. Hopkins C, Fairley J, Yung M, et al. The 14-item Paediatric Throat Disorders Outcome Test: a valid, sensitive, reliable, parent-reported outcome measure for paediatric throat disorders. *J Laryngol Otol.* 2010; 124(3): 306-314. DOI:10.1017/S0022215109992386
 23. Lee C-H, Kang K-T, Weng W-C, et al. Quality of life after adenotonsillectomy for children with sleep-disordered breathing: A linear mixed model analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 1374-1380. DOI:10.1016/j.ijporl.2014.05.038
 24. Todd CA, Bareiss AK, Mc Coul ED, et al. Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea and Quality of Life: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 157(5): 767-773. DOI:10.1177/0194599817717480
 25. Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Поляков Д.П., Мулдашева А.А. Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзилита // *Consilium Medicum.* – 2016. – Т. 18. – № 11. – С. 55–58. [Kosyakov SYa, Angotoeva IB, Polyakov DP, Muldasheva AA. Protivorechivye aspekty sovremennykh predstavlenii o probleme khronicheskogo tonsillita [Controversial aspects of modern ideas about the problem of chronic tonsillitis]. *Consilium Medicum.* [Consilium Medicum]. 2016; 18(11): 55–58. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.55-58.
 26. Бойко Н.В., Летифов Г.М., Ким А.С., Стагниева И.В. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2018. – Т. 97. – № 4. – С. 168-172. [Boyko NV, Letifov GM, Kim AS, Stagnieva IV. Otsenka effektivnosti lecheniya ostrogo tonsillofaringita pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh u detei [Evaluation of efficacy of treatment of acute tonsillopharyngitis associated with acute respiratory viral infections in children]. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2018; 97(4): 168-172. (In Russ.)]. DOI:10.24110/0031-403x-2018-97-4-168-172
 27. Clark ST, Johnston J, Biswas K, et al. Effect of tonsillectomy on antibiotic prescribing in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 138: 110338. DOI:10.1016/j.ijporl.2020.110338
 28. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987; 110(1): 43-46. DOI:10.1016/s0022-3476(87)80285-8
 29. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8(9): 658-659. DOI:10.1097/00006454-198909000-00026
 30. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. *J Pediatr.* 2016; 179: 172-177. e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2016.08.097
 31. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, et al. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 12(12): CD008669. DOI: 10.1002/14651858.CD008669.pub3
 32. Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, et al. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019; 85(1): 78-82. DOI:10.1016/j.bjorl.2017.10.012
 33. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога // *Современная ревматология.* – 2015. – № 1. – С. 48–54. [Shcherbina AYu. Autovospalitel'nye zabolevaniya – vzglyad immunologa [Autoinflammatory diseases: An immunologist's view]. *Sovremennaya Revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2015; (1): 48–54. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-48-54
 34. Thomas KT, Feder H M Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999; 135(1): 15-21. DOI:10.1016/s0022-3476(99)70321-5
 35. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002; 86(6): 434-435. DOI:10.1136/adc.86.6.434
 36. Berlucchi M, Meini A, Plebani A, et al. Update on treatment of marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112(4): 365-369. DOI:10.1177/000348940311200412
 37. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007; 151(3): 289-92. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015
 38. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr.* 2009; 155(2): 250-253. DOI:10.1016/j.jpeds.2009.02.038
 39. Prasad N, Johng S, Powel D, et al. Role of tonsillectomy and adenoidectomy in parental satisfaction of treatments for PANDAS. *Am J Otolaryngol.* 2021; 42(4): 102963. DOI:10.1016/j.amjoto.2021.102963
 40. Jianguang Ji, Sundquist J, Sundquist K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study. *J Autoimmun.* 2016; 72: 1-7. DOI:10.1016/j.jaut.2016.06.007
 41. Jakimovski D, Ahmed MK, Vaughn CB, et al. Tonsillectomy in multiple sclerosis patients: Retrospective, case-controlled, exploratory study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 42: 102131. DOI:10.1016/j.msard.2020.102131

42. Sawahata M, Nakamura Y, Sugiyama Y. Appendectomy, tonsillectomy, and risk for sarcoidosis – A hospital-based case-control study in Japan. *Respir Investig*. 2017; 55(3): 196-202. DOI:10.1016/j.resinv.2016.12.004
43. Chung S-D, Lin H-C, Wu C-S, et al. A tonsillectomy increased the risk of chronic rhinosinusitis among children: A three-year follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 91: 82-85. DOI:10.1016/j.ijporl.2016.09.038
44. Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В. и др. Значение показателей антистрептолизина О при определении показаний к тонзиллэктомии у детей // Вестник оторинолар. – 2018. – Т. 83. - № 4. - 73-77. [Boiko NV., Kim AS, Stagnieva IV, et al. Znachenie pokazatelei antistreptolizina O pri opredelenii pokazanii k tonzillektomii u detei [The significance of antistreptolysin O characteristics for the determination of indications for tonsillectomy in the children]. *Vestnik Otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]*. 2018; 83(4): 73-77. (In Russ.)). DOI:10.17116/otorino201883473
45. Sumilo D, Nichols L, Ryan R, Marshall T. Incidence of indications for tonsillectomy and frequency of evidence-based surgery: a 12- year retrospective cohort study of primary care electronic records. *Br J Gen Pract*. 2019; 69(678): 33-41. DOI:10.3399/bjgp18X699833
46. Mandavia R, Schilder AGM, Dimitriadis PA, Mossialos E. Addressing the challenges in tonsillectomy research to inform health care policy: a review. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2017; 143(9): 943–947. DOI:10.1001/jamaoto.2017.0964