

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РОТОГЛОТКИ

Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е.

¹ Многопрофильный Медицинский Центр «Клиника К+31», 119415, г. Москва, Россия

² ФГБУ Государственный научный центр Институт иммунологии ФМБА России, 115478, г. Москва, Россия.
Отделение аллергологии №6

E-mail: spapharia@gmail.com

OPPORTUNITIES OF COMPLEX THERAPY FOR RECURRENT INFLAMMATORY DISEASES

Shchubelko R. V.¹, Zuikova I. N.², Shuljenko A. E.²

¹ Multidisciplinary Medical Center "Clinic K+31", 119415, Moscow

² FSBI National research Center Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation.
Department of allergology №6

Проблема часто-рецидивирующего течения хронических воспалительных заболеваний ротоглотки (хронический тонзиллит, фарингит, тонзилло-фарингит) в последнее время выходит за рамки оториноларингологической и/или терапевтической плоскости, все чаще к ее решению привлекаются клинические иммунологи. Однако на сегодняшний день у клинических иммунологов нет понимания этиологии и механизмов развития рецидивирующего воспаления верхних дыхательных путей, не определены параметры нарушения иммунного ответа и, как следствие, не разработаны методы иммунологической коррекции данного состояния [1]. Среди этиологических факторов в поддержании хронического воспаления в ротоглотке основную роль играет бактериально-вирусная флора [4], а также дисфункция мукозального иммунитета [4] и недостаточность защитных факторов слюны [2, 3].

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов, которые обращались амбулаторно в клинику ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, по поводу частых обострений хронический воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ХВЗ ВДП) в 2015-2019 гг. В среднем частота обострений хронического фарингита/тонзиллита составила $5,98 \pm 0,17$ раз в год. В группу вошли 23 (33%) мужчин и 47 (67%) женщин в возрасте от 18 до 70 лет; средний возраст мужчин, обратившихся за лечением – $33,91 \pm 1,82$ лет, средний возраст женщин, обратившихся за лечением – $36,72 \pm 1,62$ лет. Длительность часто-рецидивирующего течения ХВЗ ВДП у пациентов, включенных в исследование, составила в среднем $3,14 \pm 0,22$ лет. В среднем продолжительность обострения $9,34 \pm 0,33$ дней.

Всем пациентам проведено комплексное лечение, которое включало противовирусную и иммуномодулирующую терапию: валациклоvir в дозе 500 мг 1 таб

х 3 раза в день – 14 дней, имунофан спрей назальный 50 мкг по 1 дозе в каждый носовой ход х 2 раза в день – 10 дней.

Всем пациентам исследуемой группы до начала лечения и через 1 год по окончании лечения проведено анкетирование с помощью, разработанной нами «Анкеты-опросника», для объективной оценки анамнестических и симптоматических критериев, а также с целью дальнейшей оценки клинической эффективности терапии. Кроме того, проводилось исследование бактериально-вирусной флоры ротоглотки и факторов мукозального иммунитета до лечения, через 14 дней (сразу после окончания лечения) и через 3 месяца после завершения терапии.

Посев биоматериала из ротоглотки осуществляли на нескольких питательных средах: кровяной агар с добавлением 5% крови крупного рогатого скота, на основе колумбийского агара (пр-во фирмы PRONADISA, Испания); уриселект («Bio-Rad», США); желточно-солевой агар (на основе солевого агара) и агар Сабуро (пр-во фирмы PRONADISA, Испания). Все посеvy культивировали по стандартной методике при температуре $37,00\text{C}$ в течении 24–48 ч.

Выявление и количественное определение ДНК ВЭБ, ВГЧ 6, ЦМВ в биоматериале проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® EBV-скрин/монитор-FL», «АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL», «АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL» разработанных ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в режиме «реального времени» с помощью прибора Applied Biosystems 7300 Real Time PCR System.

Количественное определение дефензинов HNP1-3, кателицидина LL-37 и лактоферрина в смешанной слюне определяли иммуноферментным методом ELISA

kit, производитель Hycult Biotechnology (H.V.T.) B.V., Нидерланды (поставщик ЗАО «БиоХимМак», Россия). Количественное определение секреторного IgA в смешанной слюне определяли иммуноферментным методом (ООО «Хема», Россия).

Результаты и обсуждение. По итогам оценки данных анкетирования пациентов исследуемой группы до лечения, медиана общей суммы баллов составила 35,0 баллов (интерквартильная широта 33 – 39), что достоверно выше ($p < 0,001$, по тесту Вилкоксона), чем медиана общей суммы баллов у этих же пациентов через 1 год после завершения лечения – 22,0 баллов (интерквартильная широта 18 – 26).

Исходно, до лечения в бактериологическом посеве из ротоглотки у пациентов исследуемой группы доля патогенной микрофлоры составила 46% (32 чел), условно-патогенной – 54% (38 чел); через 14 дней, сразу после лечения, доля патогенной микрофлоры снизилась до 34% (24 чел), условно-патогенной флоры увеличилась до 66% (46 чел); через 3 мес после лечения в микробном пейзаже ротоглотки превалировала условно-патогенная флора – 74% (52 чел), тогда как доля патогенной микрофлоры составила 26% (18 чел).

Исходно во всех образцах смешанной слюны у пациентов исследуемой группы, выявлялись герпес-вирусы – ДНК ВЭБ в виде моно-инфекта 19% случаев (13 чел) или в сочетании с ВГЧ 6 типа 81% случаев (57 чел). ДНК ЦМВ не выявлялась ни у одного пациента исследуемой группы. Через 14 дней, сразу после окончания терапии, ДНК ВЭБ обнаруживалась в 25,7% случаев (18 чел), из них ВЭБ в виде моно-инфекта встречалась в 44% (8 чел), в сочетании с ДНК ВГЧ 6 типа – 56% (10 чел). Выявление ДНК ВГЧ 6 в виде моно-инфекта наблюдалось в 51,4% случаев (36 чел). В 22,9% случаев (16 чел) герпес-вирусы в образцах смешанной слюны пациентов не выявлялись. Через 3 мес после окончания терапии, встречаемость ВЭБ составила 31,4% (22 чел), из них ВЭБ в виде моно-инфекта выявлялась в 18% (4 чел) случаев, в сочетании с ДНК ВГЧ 6 типа – 82% (18 чел). Выявление ДНК ВГЧ 6 в виде моно-инфекта наблюдалось в 40% случаев (28 чел). В 28,6% случаев (20 чел) герпес-вирусы в смешанной слюне пациентов лечебной группы не выявлялись.

При оценке вирусной нагрузки также отмечается тенденция к ее снижению. Так исходно, до лечения, средняя концентрация ДНК ВЭБ в образцах смешанной слюны пациентов исследуемой группы составила $3,87 \pm 0,21$ Ig копий на 105 кл.чел., через 14 дней, сразу после лечения, средняя концентрация вирусной нагрузки для ВЭБ снизилась до $1,01 \pm 0,22$ Ig копий на 105 кл.чел., и через 3 мес после лечения сохранялась низкая концентрация – $0,87 \pm 0,18$ Ig копий на 105 кл.чел. ($p < 0,001$, по тесту Вилкоксона).

Средняя концентрация ДНК ВГЧ 6 в смешанной слюне пациентов исследуемой группы исходно, до лечения, составила $2,79 \pm 0,19$ Ig копий на 105 кл.чел., через 14 дней, сразу после лечения, средняя концентрация ДНК ВГЧ 6 типа снизилась до $1,99 \pm 0,20$ Ig копий на 105 кл.чел. и сохранялась примерно в таких же значениях через 3 мес после окончания терапии – $1,87 \pm 0,18$ Ig копий на 105 кл.чел. ($p < 0,025$, по тесту Вилкоксона).

У всех пациентов исследуемой группы исходно, до лечения, а затем через 14 дней, сразу после окончания лечения и через 3 месяца после проведенной терапии проводилась количественная оценка факторов мукозального иммунитета в образцах смешанной слюны – антимикробные пептиды (кателицидин LL-37, α -дефензины (HNPI-3)), лактоферрин и секреторный IgA.

Концентрация кателицидина LL-37 в образцах смешанной слюны пациентов исследуемой группы исходно, до начала терапии, в среднем по группе составила $21,1 \pm 3,26$ нг/мл, через 14 дней, сразу после окончания терапии, увеличилась до $28,0 \pm 3,95$ нг/мл, через 3 месяца после завершения лечения сохранялась тенденция к росту концентрации кателицидина LL-37. Через 3 месяца этот показатель составил в среднем $33,4 \pm 3,51$ нг/мл, что достоверно выше, в сравнении с исходной его концентрацией ($p < 0,05$, тест по Вилкоксона).

Концентрация α -дефензинов (HNPI-3) в образцах смешанной слюны пациентов исследуемой группы исходно, до начала терапии, составила в среднем $981,6 \pm 110,4$ нг/мл, через 14 дней, сразу после окончания терапии снизилась до $950,7 \pm 117,4$ нг/мл, однако через 3 месяца после завершения лечения выросла до $1151,5 \pm 120,9$ нг/мл, что достоверно выше в сравнении с исходной их концентрацией до начала лечения ($p < 0,05$, тест Вилкоксона).

Концентрация лактоферрина в образцах смешанной слюны пациентов исследуемой группы исходно, до начала терапии, в среднем по группе составила $861,3 \pm 54,8$ нг/мл, через 14 дней, сразу после окончания терапии, увеличилась и в среднем по группе составила $898,2 \pm 75,3$ нг/мл, через 3 месяца после завершения лечения сохранилась тенденция к росту концентрации лактоферрина, она составила в среднем по группе $992,7 \pm 78,3$ нг/мл.

Концентрация sIgA в образцах смешанной слюны пациентов исследуемой группы исходно, до начала терапии, в среднем по группе составила $243,19 \pm 13,92$ мкг/мл, через 14 дней, сразу после окончания терапии, увеличилась до $279,85 \pm 17,06$ мкг/мл, через 3 месяца после завершения лечения сохранялась тенденция к росту концентрации sIgA, которая в этом периоде составила в среднем $336,21 \pm 25,53$ мкг/мл ($p < 0,02$, тест по Вилкоксона).

Таким образом, микробный пейзаж пациентов исследуемой группы с частыми рецидивами ХВЗ ВДП вне периода обострения представлен смешанной бактериально-вирусной флорой, при этом бактериальные патогены с высоким потенциалом патогенности не являются доминирующими, а среди герпес-вирусных патогенов преобладают ВЭБ и ВГЧ 6. Кроме того, у всех обследованных пациентов отмечена недостаточность мукозального иммунитета в виде снижения концентрации в смешанной слюне антимикробных пептидов, лактоферрина, секреторного IgA.

После проведенного комплексного лечения получены результаты, свидетельствующие о его лабораторной и клинической эффективности: снижение выявляемости патогенной флоры и вирусной нагрузки в ротоглотке, восстановление факторов мукозального иммунитета oro-фарингеальной слизистой оболочки (кателицидина LL-37, α -дефензинов (HNP 1-3), лактоферрина и секреторного IgA), уменьшение частоты обострений хронического тонзиллита/фарингита за 1 год наблюдения.

Следовательно, комплексная терапия пациентов с частыми рецидивами ХВЗ ВДП и идентифицированными герпес-вирусами в смешанной слюне, должна включать комплексное влияние на этиологи-

ческие факторы (противовирусные средства) и коррекцию мукозального иммунитета (иммунотропные средства).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Иммуноterapia в практике ЛОР-врача и терапевта / под редакцией А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. – СПб.: Диалог, 2018. – 456 с.
2. Amerongen A.V.N. Saliva – the defender of the oral cavity /A.V.N. Amerongen, E.C.I. Veerman // Oral Diseases. – 2002. – Vol.8. – P. 12-22. DOI: 10.3402/jom.v2i0.5811
3. Dale B. A. Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease / B. A. Dale, L. P. Fredericks // Current Issues in Molecular Biology. – 2005. – Vol. 7(2). – P. 119–133.
4. Astrid A. Viral and Bacterial Interactions in the upper respiratory tract / T.M. Bosch, G. Biesbroek, K. Trzcinski [et al.] // PLOS Pathogens. – 2013. – Vol. 9 (1). – P. 1-12. doi:10.1371/journal.ppat.1003057
5. Cesta M.F. Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue / Cesta M.F. // Toxicologic Pathology. – 2006. – Vol. 34. – P. 599–608. DOI: 10.1080/01926230600865531

КОЖНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА У ВЗРОСЛЫХ С АТОПИЕЙ

Эбзеева Индира Иосифовна

Уханова Ольга Петровна

ФГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет, ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница, г.Ставрополь.

E-mail: 061medik@mail.ru

DELAYED SKIN HYPERSENSITIVITY AMONG ADULTS WITH ATOPY

Ebzeeva I.I., Ukhanova O.P.

FSBEI HPE “Stavropol state medical university”

SBIH SR “Stavropol regional clinical hospital”.

В отечественной и зарубежной литературе редко встречаются публикации о сочетании замедленного типа гиперчувствительности у пациентов с атопией [1,2].

В рутинной практике врач аллерголог-иммунолог достаточно часто сталкивается с диагностикой и дифференциальной диагностикой аллергических заболеваний, а также их мультиморбидностью [3].

Основной задачей исследования являлось выяснить у пациентов с аллергическим ринитом (АР – классиче-

ской моделью атопии), наличие гиперчувствительности замедленного типа.

Мы оценили результаты исследований кожных тестов (прик-тестов и патч-тестов) у пациентов с аллергическим ринитом, не предъявляющими жалобы на дерматит во время консультации. Единственным критерием постановки патч-тестов был вопрос о наличии зуда в анамнезе при контакте кожи когда-либо с бижутерией, краской для волос или косметическими средствами.