

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ РОЛЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕЙЗАЖА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ВОЗРОСЛЫХ

Зуйкова И.Н.², Щубелко Р.В.¹, Шульженко А.Е.²

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

² – ФГБУ Государственный научный центр Институт иммунологии ФМБА России, 115478, г. Москва

IMMUNOSUPPRESSIVE ROLE OF THE MICROFLORA OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN THE FREQUENTLY AFFECTED ADULT PATIENTS

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

В настоящее время одну из важнейших проблем для клинических иммунологов составляют взрослые пациенты с частыми рецидивирующими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП), с обострениями более 4-х раз в год, что позволяет выделить их в группу, так называемых, *часто болеющих взрослых*.

Вместе с оценкой иммунных нарушений системного и/или местного уровня, у таких пациентов необходимо определять этиологические причины, провоцирующие частые рецидивы.

Пусковым фактором в развитии хронических воспалительных заболеваний ВДП выступает возбудитель, обладающий сниженным потенциалом патогенности, характеризующийся отсутствием антигенного стимула и поэтому выпадающий из адекватного иммунологического контроля [1]. Чаще всего это персистирующие бактериальные и вирусные инфекции, которые уже выработали в процессе эволюции механизмы уклонения от иммунного надзора.

В последние годы получены многочисленные данные, указывающие на определенную роль герпесвирусов – Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ 6) - в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний ВДП. Известно, что герпесвирусы обладают способностью по-

жизненно персистировать в клетках макроорганизма [2]. Входным воротами инфицирования является ротоглотка (острый фарингит, тонзиллит), в дальнейшем отмечается генерализация инфекции и развивается картина инфекционного мононуклеоза. В период реконвалесценции происходит уменьшение воспалительного процесса, вирусы переходят в латентную фазу, в том числе и в области входных ворот [2,3]. Согласно многочисленным исследованиям последних лет, в лимфоидной ткани ротоглотки (биопсийный материал, соскобы, слюна) у пациентов с хроническими рецидивирующими тонзиллитами и фарингитами обнаруживается ДНК преимущественно ВЭБ и ВГЧ 6 типа, реже ДНК ЦМВ [4,5,6], при этом репликация герпесвирусов может отмечаться и у здоровых взрослых, не провоцируя развитие обострений [7]. В этом случае, видимо речь идет о высокой эффективности мукозального иммунитета слизистых оболочек, который контролирует и ограничивает инфекцию, предупреждая развитие воспаления.

Слизистые оболочки являются первым барьером на пути подавляющего большинства инфекционных агентов, здесь реализуются защитные реакции врожденного и адаптивного иммунного ответа на патогены, толерантность к непатогенным организмам (комменсалам) и пищевым анти-

генам. Все эти функции обеспечиваются организованной лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками - MALT (англ. Mucosa associated lymphoid tissue) [8,9,10].

Иммунокомпетентными составляющими слизистых оболочек ротоглотки являются организованные тканевые структуры - язычная, небные, трубные и глоточная миндалины (кольцо Пирогова-Вальдейера) и диффузная лимфоидная ткань. Последняя представлена различными иммунокомпетентными клетками: Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, макрофагами, НК и NKT-клетками, эпителиальными и тучными клетками [8,9,10]. Ведущий гуморальный фактор мукозальных лимфоидных тканей – секреторный IgA (sIgA), который связываясь с микроорганизмами, ослабляет их подвижность, предотвращая адгезию на эпителиальных клетках [11].

Важную роль в физико-химическом гомеостазе ротоглотки, играет слюна, защитные пептиды которой могут связывать антигены, обеспечивая их агглютинацию и изоляцию на поверхности слизистой, а также способны первично поражать патогены, обладая антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными свойствами. К наиболее активным антимикробным пептидам слюны относятся α - и β -дефензины, кателицидин LL-37, гистатины, а также лактоферрин, лизоцим, амилаза, пероксидазы, и др. Эти белки обладают иммунорегуляторными свойствами, являясь активными участниками мукозального иммунитета [12].

Вероятнее всего, хронические рецидивирующие воспалительные заболевания ВДП провоцируются сочетанной вирусно-бактериальной флорой, которая снижает иммунологическую реактивность, нарушает защитные свойства слизистых оболочек ротоглотки, способствует затяжному и хроническому течению воспаления [4,10]. Обоснованно представляется важным решение вопроса о значимости герпесвирусов в этиоиммунопатогенезе воспалительных заболеваний ротоглотки и понимании их роли в хронизации тонзиллярной патологии и развитии хронического фарингита.

Целью настоящего исследования являлось определение спектра бактериального и вирусного состава микрофлоры ротоглотки у пациентов с частыми рецидивами воспалительных

заболеваний ВДП и уточнение роли персистирующей герпесвирусной инфекции в поддержании хронического воспаления.

Всего обследовано 204 пациента - 49 (24%) мужчин и 155 (76%) женщин в возрасте от 18 до 60 лет, которые обращались амбулаторно в клинику ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, по поводу частых обострений хронического фарингита, тонзиллита, с средней частотой обострений не менее 5 раз в год, средний показатель по группе – 7,1±2,1 раз в год.

Исследуемая группа была разделена на три подгруппы, в зависимости от локализации воспалительного процесса в ротоглотке: 1-я подгруппа – пациенты с хроническим гипертрофическим фарингитом (n=77), 2-я подгруппа – пациенты с простой формой хронического тонзиллита (n=63), 3-я подгруппа – пациенты с хроническим тонзилло-фарингитом (n=64). Группа сравнения состояла из условно здоровых лиц, не переносивших острых заболеваний верхних дыхательных путей в течение 3-х месяцев перед обследованием (n=62).

Критериями исключения были хронический тонзиллит токсико-аллергической формы I и II стадии, атрофическая и катаральная форма хронического фарингита, хронические риносинуситы, в том числе аллергической этиологии. Кроме того, в исследование не включались пациенты с множественным поверхностным или глубоким кариесом, курящие, а также женщины в период беременности или лактации.

Основными жалобами в 1-й подгруппе являлись дискомфорт в горле в виде першения, саднения, неловкости и/или жжения, и общая симптоматика - слабость, недомогание, субфебрилитет. Во 2-й подгруппе преобладали жалобы на боли при глотании («пустой глоток»), «простреливание» в ухо, ощущение крупинки на языке (пробок из миндалин), покалывание при глотании и разговоре, нерезкие болевые ощущения в области региональных лимфатических узлов, их увеличение, и также общая симптоматика. В 3-й подгруппе, встречались жалобы, характерные для 1-й и 2-й подгрупп. Все указанные жалобы беспокоили пациентов вне периода обострения, однако отличались меньшей интенсивностью, чем в фазу острого воспаления.

При изучении микробного пейзажа у часто болеющих взрослых, вне периода обострения, выяснилось, что наиболее частым представителем патогенной бактериальной флоры является *Staphylococcus aureus*, который выявлялся в 31% случаев у всех пациентов исследуемой группы, тогда как в группе сравнения этот возбудитель выявлялся в 14% случаев ($p < 0.05$). Встречаемость другой патогенной микрофлоры, характерной для острых воспалительных процессов ротоглотки, была незначительной: *Str. pyogenes* группа А - 1%, *Streptococcus pneumoniae* - 3%, *Pseudomonas aeruginosa* - 1,5%, энтеробактерии (*Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*) - 5,5%. В группе условно здоровых лиц указанная патогенная микрофлора выявлена менее, чем в 2% случаев. Основная доля (64%) микробного пейзажа часто болеющих взрослых вне периода обострения представлена резидентными условно-патогенными представителями стрептококков.

При изучении образцов смешанной слюны у пациентов исследуемой группы, установлена высокая частота обнаружения ДНК ВЭБ - 65% случаев ($p < 0,05$), обнаружение ДНК ВГЧ 6 типа наблюдалось в 30% случаев, ЦМВ в 2,5% случаев. В группе сравнения герпесвирусы выявлялись значительно реже - ДНК ВЭБ в 19% случаев, ДНК ЦМВ не выявлялась, ДНК ВГЧ 6 типа обнаружена в 40% случаев.

Помимо качественного определения наличия герпесвирусов в ротоглотке, была проведена количественная оценка вирусной нагрузки. У пациентов исследуемой группы средняя концентрация вирусной нагрузки ДНК ВЭБ составила $4,55 \pm 0,95 \text{ Лг ГЭ на } 10^5$ клеток, что достоверно выше концентрации вирусов в группе условно здоровых лиц - $4,55 \pm 0,95 \text{ Лг ГЭ на } 10^5$ клеток ($p < 0.05$). Для ВГЧ6 средняя концентрация вирусной нагрузки составила $3,37 \pm 0,35 \text{ Лг ГЭ на } 10^5$ клеток, что также выше средней концентрации этого патогена в группе сравнения - $2,83 \pm 0,48 \text{ Лг ГЭ на } 10^5$ клеток ($p < 0.05$). Для ЦМВ этот показатель ниже клинически значимого уровня в обеих группах.

У пациентов 1-й подгруппы исследуемой группы, с гипертрофическим хроническим фарингитом, после тонзиллэктомии ($n=17$) в

два раза снижается частота выявления патогенной бактериальной флоры и ДНК ВЭБ в ротоглотке, по сравнению с пациентами других подгрупп. Это подтверждает тот факт, что основной областью активности патогенов, и в частности ВЭБ, являются лимфоидные миндалины, где поддерживается активное воспаление. Небольшая доля обнаружения ДНК ВЭБ (в сочетании с ДНК ВГЧ 6 типа) в слюне пациентов после тонзиллэктомии, может свидетельствовать о персистенции вирусного очага в других сохранных миндалинах (например, язычной).

При сохранных небных миндалинах у пациентов с хроническим гипертрофическим фарингитом ($n=60$), патогенная бактериальная флора выявляется у пациентов так же часто (38%), как и у пациентов с простой формой хронического тонзиллита, активность герпесвирусов также сопоставима с другими группами (52%). При этом частота выявления ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 типа несколько выше на фоне резидентной условно-патогенной микрофлоры - 68%.

У пациентов 2-й подгруппы исследуемой группы, с простой формой хронического тонзиллита, патогенная бактериальная флора обнаружена в 35% случаев, в то время как в 65% - выявлена условно-патогенная флора. У 71% пациентов установлена активация микст-инфекции (ВЭБ+ВГЧ 6 типа) как в сочетании с патогенной, так и с условно-патогенной бактериальной флорой.

У пациентов 3-й подгруппы исследуемой группы, с хроническими тонзилло-фарингитами, преобладает условно-патогенная резидентная флора - в 75% случаев, по сравнению с 25% патогенной микрофлоры. Обнаружение герпес-вирусной инфекции отмечено у большинства пациентов: в 55% случаях ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 и ЦМВ в сочетании с патогенной бактериальной флорой и в 79% случаях в сочетании с условно-патогенной резидентной флорой.

Таким образом, микробиологический пейзаж ротоглотки у часто болеющих взрослых представлен как бактериальными, так и вирусными агентами, среди которых есть активные участники воспаления, а также резидентная условно-патогенная флора, которая при не-

благоприятных условиях может приобретать вирулентные свойства и вовлекаться в патологический процесс. Кроме того, по данным исследования установлено, что при отсутствии патогенной бактериальной флоры увеличивается роль вирусных агентов в поддержании хронического воспаления ротоглотки. Безусловно, комбинация персистирующих бактериальных и вирусных патогенов влияет на механизмы местного иммунитета слизистых оболочек, и со временем может приводить к снижению их защитных свойств и иммунологической несостоятельности. Правильный подбор этиотропной терапии, в соответствии с выявляемой флорой поможет подавить хроническое воспаление и предотвращать истощение местных иммунологических факторов защиты. Дальнейшее изучение нарушений мукозального иммунитета oro-фарингеальной области при частых воспалительных заболеваниях ротоглотки позволит разработать их медикаментозную коррекцию с использованием современных иммуномодулирующих средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кренделев М.С. К вопросу об этиологии тонзиллита. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (4): 377
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. – С.-Пт.: СпецЛит; 2013
3. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015, 28 (2): 313-335. DOI: 10.1128/CMR.00122-14.
4. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2013; (4): 4-9
5. Assadian F., Sandström K., Bondeson K., et al. Distribution and Molecular Characterization of Human Adenovirus and Epstein-BarrVirus Infections in Tonsillar Lymphocytes Isolated from Patients Diagnosed with Tonsillar Diseases. *Plos One*. 2016, 2: 19. DOI: 10.1371/journal.pone.0154814
6. Dias E.P., Rocha M.L., Carvalho M.O., et al., Detection of Epstein-Barr virus in recurrent tonsillitis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2009, 75(1): 30-4. DOI: org/10.1016/S1808-8694(15)30828-4
7. Салахова А.Х. Факторы гуморального иммунитета при персистенции вируса Эпштейна–Барр в ткани небных миндалин у практически здоровых лиц и больных паратонзиллитом. *Уральский медицинский журнал*. 2004; (6 (7)): 12–14
8. Ярилин А.А. Иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010
9. Cesta M.F. Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Toxicologic Pathology*. 2006; 34: 599–608. DOI: 10.1080/01926230600865531
10. Zuercher A.W., Coffin S.E., Thurnheer M.C. et al. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses *The Journal of Immunology*. 2002; 168(4): 1796–1803. DOI: 10.1371/journal.pone.0084097 Sep 09, 2014
11. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity *Journal of Oral Microbiology*. 2013; 5:1-24. DOI: 10.3390/proteomes1030275 Sep 07, 2014
12. Dale B.A., Fredericks L.P. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Curr Issues Mol Biol*, 2005; 7(2):119–133.