

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НЕБНЫХ МИНДАЛИН, АССОЦИИРОВАННОЕ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА—БАРР

CHRONIC INFLAMMATION OF THE TONSILS ASSOCIATED WITH EPSTEIN—BARR VIRUS

Барышевская Л.А.
Владимирова Т.Ю.
Зелева О.В.
Колдова Е.В.

Baryshevskaya LA
Vladimirova TYu
Zeleva OV
Koldova EV

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Samara State
Medical University

Цель — выявить распространенность хронического тонзиллита в Самарском регионе и причины рецидивов.

Материалы и методы. Проведен анализ частоты встречаемости хронического тонзиллита среди обратившихся в Самарский Консультативно-Диагностический Центр за период с 2011 по 2016 годы, частоты ангин и паратонзиллярных абсцессов. Обследованы лица среднего и пожилого возраста с признаками хронического тонзиллита на наличие вируса Эпштейна—Барр.

Результаты. У 56 пациентов среднего и пожилого возраста от 44 до 75 лет (18 мужчин — 31% и 38 женщин — 65,5%) дополнительно проведено исследование слюны и крови на вирус Эпштейна—Барр. Анализы собирались натощак в утреннее время. При взятии слюны гигиенической обработки полости рта не проводилось. Слюна исследовалась качественным методом ПЦР диагностики. Также проводили серодиагностику крови методом ИФА. У 16 пациентов (27,6%) обнаружено ДНК вируса Эпштейна—Барр, а у 13 пациентов (22%) антитела IgG к ядерному антигену (EBNA) и у 1 человека (1,7%) антитела IgM к капсидному антигену (VCA). Таким образом, у 1,7% вирус Эпштейна—Барр диагностирован на ранней стадии, у 22% пациентов инфекция имела место в прошлом, и 27,6% перенесли инфекцию недавно.

Выводы. Представленные данные говорят о необходимости помимо исследования содержимого лакун небных миндалин проводить ПЦР и ИФА-диагностику на вирус Эпштейна—Барр пациентам с хроническим тонзиллитом не только лицам молодого и трудоспособного возраста, но и пациентам среднего и пожилого возраста с целью улучшения эффективности и качества проводимого лечения на этапе врача амбулаторного приема.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, вирус Эпштейна—Барр, рецидив.

Aim — to identify the prevalence of chronic tonsillitis in the Samara region and the causes of its recurrence.

Materials and methods. The authors analyzed the frequency of occurrence of chronic tonsillitis among the patients of the Samara Diagnostic Center for the period from 2011 to 2016, the frequency of quinsy and paratonsillar abscesses. Middle-aged and elderly people with signs of chronic tonsillitis were examined for the presence of Epstein—Barr virus.

Results. 56 adult and elderly patients aged from 44 to 75 years (18 men — 31% and 38 women — 65.5%) underwent additional examination of saliva and blood for the presence of Epstein—Barr virus. The analyses were taken on an empty stomach in the morning. When taking saliva, hygienic treatment of the oral cavity was not carried out. Saliva was investigated by a qualitative method of PCR diagnostics. We also performed serodiagnostic assay by ELISA. DNA of Epstein—Barr virus was discovered in 16 patients (27.6%), IgG antibodies to nuclear antigen (EBNA) — in 13 patients (22%), and 1 patient (1.7%) had IgM antibodies to capsid antigen (VCA). Thus, 1.7% of Epstein—Barr virus was diagnosed at an early stage, 22% of patients had infection in the past and 27.6% had recent infection.

Conclusions. Presented evidence suggests that it is necessary to combine examination of the content of tonsillar lacunae with PCR and ELISA diagnostics for Epstein—Barr virus not only in young patients of working age with chronic tonsillitis, but also in middle-aged and elderly patients with chronic tonsillitis in order to improve the efficiency and quality of the treatment at the stage of outpatient visit.

Keywords: chronic tonsillitis, Epstein—Barr virus, relapse.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что проблема хронической тонзиллярной патологии сохраняет свою актуальность в течение многих десятилетий и продолжает занимать одно из ведущих мест в общей структуре ЛОР-патологии. Проблема хронического тонзиллита на современном этапе приобретает все большую актуальность в связи с ростом тонзиллогенной патологии как местного, так и системного характера. Данные статистики ВОЗ свидетельствуют о том, что хроническим тонзиллитом в мире страдают 10–15% взрослого населения, причем преимущественно лица трудоспособного возраста. Так, согласно данным различных авторов, хроническим тонзиллитом страдает 5–6% взрослого населения. По другим оценкам заболеваемость хроническим тонзиллитом в различных возрастных группах составляет от 22% до 40%.

В связи с возрастающим потоком миграции, наличием общественно-социальных, экологических и экономических изменений в стране в 2010–2020 годах ожидается значительный рост хронического тонзиллита в России и странах Европы. Известно, что хронический тонзиллит как очаг инфекции влияет на различные функции организма. Также хронический тонзиллит — это наиболее распространенное поражение миндалин, характеризующееся нарушениями гуморального и клеточного иммунитета, которое может развиваться после рецидивов острого тонзиллита. По данным ВОЗ, более 100 соматических заболеваний и осложнений связаны с хроническим тонзиллитом. Данные патологические процессы заметно снижают качество жизни пациента. Отмечено, что данная патология актуальна и для лиц пожилого возраста.

■ ЦЕЛЬ

Выявить распространенность хронического тонзиллита в Самарском регионе и причины рецидивов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами проведен анализ частоты встречаемости хронического тонзиллита среди обратившихся в Самарский Консультативно-Диагностический Центр за период с 2011 по 2016 годы, частоты ангин и паратонзиллярных абсцессов. Обследованы лица среднего и

пожилого возраста с признаками хронического тонзиллита на наличие вируса Эпштейна—Барр.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2011 г. было осмотрено 6430 человек, у 809 человек с хроническим тонзиллитом (12,6%), соответственно 459 (56,7%) женщин и 350 (43,3%) мужчин. У 536 человек в возрасте от 25 до 75 лет обнаружены признаки хронического тонзиллита, 60 (11,1%) человек из них обратились по поводу ангины, и у 6 (1%) человек ангины осложнились паратонзиллярным абсцессом. В 2012 г. было осмотрено 30459 человек, из них у 1987 человек (6,5%) диагностирован хронический тонзиллит, у 100 (5%) — ангины, у 7 — паратонзиллярный абсцесс.

Из 16298 человек, осмотренных в 2013 году, у 2100 установлен хронический тонзиллит (12,9%), у 84 (4%) — ангина, у 4 — паратонзиллярный абсцесс.

В 2014 г. было осмотрено 21912 человек, из них у 2992 установлен хронический тонзиллит (13,7%), у 151 (5%) — ангина, у 39 (1,3%) — паратонзиллярный абсцесс.

В 2015 г. было осмотрено 17632 человека, из них у 4076 (23%) установлен хронический тонзиллит, у 79 (1,9%) — ангина, у 38 (1%) — паратонзиллярный абсцесс.

В 2016 г. было осмотрено 14812 человек, из них у 2588 (17,5%) установлен хронический тонзиллит, из них у 66 (2,6%) — ангина, у 23 — паратонзиллярный абсцесс.

В 2017 г. из осмотренных 7343 человек у 729 (9,9%) установлен хронический тонзиллит, из них у 30 (4,1%) — ангина, у 27 (3,7%) — паратонзиллярный абсцесс (**рисунок 1**).

В связи с приведенными нами данными становится очевидным, что хронический тонзиллит является актуальной и часто встречаемой патологией с частыми рецидивами, этиологическая причина которых не выявлена.

В историческом плане хронический тонзиллит уже давно рассматривается как заболевание инфекционно-аллергического генеза (Б.С. Преображенский 1966, И.Б. Солдатов 1975, В.Т. Пальчун 2006). В классификации тонзиллитов академика И.Б. Солдатова (1975), которая наиболее оптимальна для практикующего врача, выделяют острую и хроническую формы. К острым первичным относят различные виды ангин, а

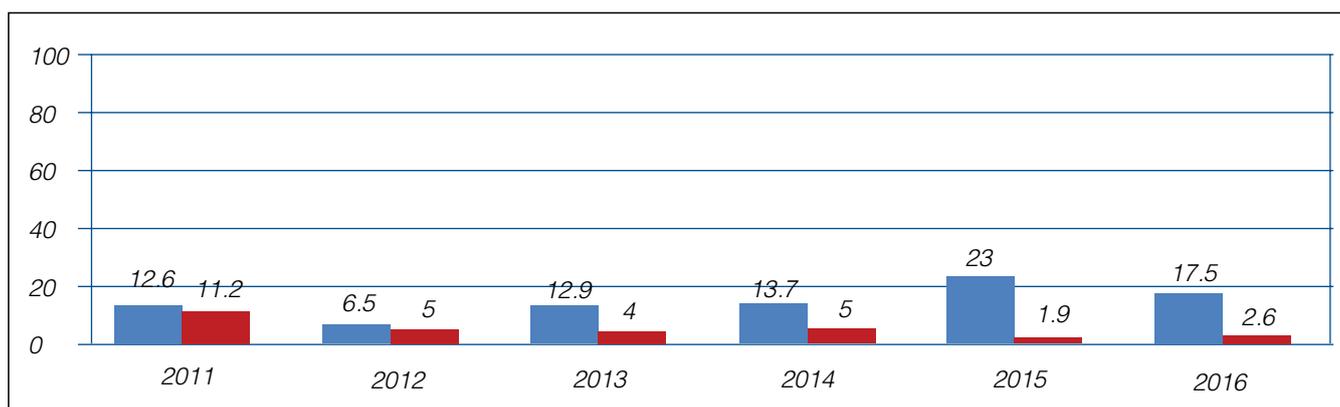


Рисунок 1. . Доля острого первичного тонзиллита (ангина) и хронического тонзиллита среди всех нозологических форм выявленных на амбулаторном приеме.

к острым вторичным относят тонзиллит при инфекционных заболеваниях, заболеваниях системы крови. Хронический тонзиллит делится на неспецифический (компенсированная и декомпенсированная форма) и специфический (инфекционные гранулемы) [1].

Глотка, по определению микробиологов, является открытой системой. У здоровых людей на поверхности лакун небных миндалин постоянно присутствуют различные инфекционные агенты. Их известно более 1000. Именно в лакунах происходит распознавание, фагоцитоз и презентация агентов В- и Т-клетками лимфоидной ткани и развиваются антигенспецифические клеточные реакции. В нормальных условиях микроорганизмы, колонизирующие глотку, не могут проникать в глубокие слои органа и обуславливать развитие патологического процесса.

Достижения лабораторной и в первую очередь молекулярной диагностики повысили вероятность выявления данной инфекции и свидетельствуют о неуклонном росте численности среди всех групп взрослого населения.

На патогенез хронического тонзиллита влияют множество факторов, которые можно разделить на эндогенные и экзогенные. К эндогенным относятся снижение общей реактивности организма, конституциональная предрасположенность, состояние центральной и вегетативной нервной системы. Предрасполагающими факторами к развитию хронического тонзиллита являются хронические воспалительные процессы в полости рта, носа и околоносовых пазух. К экзогенным относятся экономические, социальные и экологические факторы.

Несмотря на разницу во взглядах на этиологию и развитие заболевания, его диагностику, признается важность определения микрофлоры лакун небных миндалин в формировании и развитии данной патологии. ВОЗ свидетельствует, что от 15% до 45% случаев приходится на бактериальный тонзиллит, вызванный В-гемолитическим стрептококком группы А.

Гораздо реже тонзиллит провоцируют стрептококки группы С и G, *Aerobacterium hemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diptheriae*, анаэробы и спирохеты (ангина Симановского—Плаута—Венсана), крайне редко — микоплазмы и хламидии. Причиной хронического тонзиллита могут быть аденовирусы, риновирусы, коронарновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, вирус Эпштейна—Барр, Коксаки [2].

В тактике ведения пациентов с диагностированным хроническим тонзиллитом компенсированной формы принято наблюдение в динамике и проведение нескольких консервативных курсов терапии, а с декомпенсированной формой и частыми рецидивами ангин тактика ведения однозначно не определена, как достоверно не установлены причины частоты рецидивирования. Основными методами консервативной терапии хронического тонзиллита принято считать удаление патологического содержимого из лакун небных миндалин. Для этого используется два метода: промывание лакун небных миндалин под отрицательным давлением с помощью электроаспиратора, или положительным давлени-

ем (по Белоголовову). Однако частота рецидивирования хронического тонзиллита обычно вызваны реактивацией инфекции вследствие снижения общей и местной иммунологической реактивности организма [3]. Одной из причин хронического тонзиллита с выраженными или стертыми клиническими проявлениями является вирус Эпштейна—Барр. По данным Dias E.P. (2009), более 90% взрослого населения планеты инфицированы вирусом Эпштейна—Барр и являются пожизненными носителями вируса. Заражение вирусом Эпштейна—Барр обычно происходит в детстве в возрасте от 2 до 7 лет. После первичного заражения репликация вируса в организме чаще всего протекает бессимптомно или проявляется умеренными катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. В случае поступления большого количества возбудителя или ослабления иммунной системы у пациента может развиваться инфекционный мононуклеоз, который характеризуется ангиной, лимфоаденопатией, особенно увеличением лимфатических узлов шейной группы, гепатоспленомегалией и гематологическими изменениями — лейкоцитозом, лимфоцитозом с типичными мононуклеарами [3].

Исходом ВЭБ-инфекции (в том числе латентной) может быть несколько вариантов: выздоровление; хроническая активная или рецидивирующая ВЭБ-инфекция; развитие аутоиммунного заболевания; развитие онкологического заболевания. В процессе персистенции в эпителии и клетках иммунной системы ВЭБ может реализовывать механизмы иммуносупрессии, не позволяющие системе взять под контроль инфекционный процесс, индуцированный ВЭБ.

Первичная ВЭБ-инфекция в юношеском возрасте и у взрослых протекает значительно тяжелее, чем у детей, и чаще вызывает формирование хронических форм. По данным А.С. Красницкой (2012) хроническая форма ВЭБ-инфекции развивается в среднем у 20% взрослых после инфекционного мононуклеоза [4].

Основными входными воротами ВЭБ является слизистая оболочка носа и глотки, далее вирус локализуется в лимфоаденоидном глоточном, вследствие чего отмечается гиперемия зева, увеличение небных миндалин. Лимфогенновозбудитель затем поступает в региональные лимфатические узлы, вызывая первичный лимфаденит.

В зависимости от длительности пребывания вируса в клетке и связанных с этим изменений в ее функционировании различают три типа течения вирусной инфекции.

Первый — если ВЭБ после заражения начинает активно размножаться в клетке, а образующееся многочисленное вирусное потомство одновременно покидает ее, то клетка подвергается лизису и гибнет. Вышедшие вирусы поражают другие чувствительные клетки. Подобным образом развивается литическая инфекция.

При вторичной персистентной инфекции размножение ВЭБ идет медленнее, а новые вирусные частицы покидают зараженную клетку постепенно. Клетка продолжает жить и делиться длительное время, хотя ее функционирование под влиянием вируса может измениться.

Третий тип — латентная (скрытая) инфекция, при которой в зараженной клетке реализуется лишь часть генетической информации ВЭБ, а образование ее потомства не происходит. Однако геном вируса встраивается в ядерные структуры клетки, при ее делении воспроизводится и с клеточными хромосомами передается дочерним клеткам. Во время латентной стадии транскрибируется ограниченное количество генов вируса, синтезируется небольшая часть его белков, которые поддерживают персистенцию ВЭБ в организме. Именно в латентной стадии вирус может сохраняться в организме человека в течение всей жизни. При иммунодефиците состояния на фоне болезни латентный провирус в зараженных клетках может активироваться и размножиться (стадия репликации). Репликация ВЭБ начинается с синтеза ранних белков и ДНК с последующей продукцией вирусного капсидного антигена (VCA). Это приводит к увеличению количества генетического материала вируса, появлению зрелых вирионов. Дальнейшее развитие инфекции происходит по литическому или персистентному типу.

Для выявления ДНК ВЭБ в настоящее время используют ПЦР (полимеразную цепную реакцию). Чувствительность ПЦР при ВЭБ-инфекции наиболее высока при использовании для анализа проб слюны. ПЦР анализ на вирус Эпштейна—Барр — очень чувствительный метод лабораторной диагностики заболевания. Он основан на обнаружении во взятом на исследование материале ДНК возбудителя. ПЦР диагностика позволяет выявить даже ничтожно малое количество вируса в острой стадии заболевания.

Существенную значимость для серодиагностики ВЭБ-инфекции имеет ИФА (метод иммуноферментного анализа) — определение антител к вирусным капсидным антигенам (VCA) с определением антител IgG и IgM, ранним антигенам (EA), нуклеарным (ядерным) антигенам (NA) и IgG к ядерному антигену (EBNA). Иммуноглобулины в анализе на вирус Эпштейна—Барр — это белки, которые вырабатываются клетками крови. При попадании в человеческий организм возбудителя (антигена) иммуноглобулины с ним связываются (образуют комплекс) и через некоторое время нейтрализуют его.

Антитела IgM к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна—Барр характерны для острой инфекции. Они выявляются в ранней фазе заболевания и исчезают в течение 4—6 недель от начала острой первичной инфекции. Этот тип антител выявляется также и при реактивации (возобновлении течения) инфекции.

Антитела IgG к раннему антигену (EA) в анализе на вирус Эпштейна—Барр появляются в раннюю фазу жизненного цикла вируса — при острой первичной инфекции, а также при реактивации инфекции. Диагностировать их можно на 1—2 неделе инфекции, а исчезают они в среднем через 4—6 месяцев.

Антитела IgG к ядерному антигену (EBNA) в анализе на вирус Эпштейна—Барр являются показателем имевшей место в прошлом инфекции и появляются через 4—6 месяцев после начала инфекции, в том числе и протекающей в стертых формах, а затем в небольших количествах. Выявляются пожизненно.

У 56 пациентов среднего и пожилого возраста от 44 до 75 лет (18 мужчин — 31% и 38 женщин — 65,5%) было дополнительно проведено исследование слюны и крови на вирус Эпштейна—Барр. Анализы собирались натощак в утреннее время. При взятии слюны гигиенической обработки полости рта не проводилось. Слюна исследовалась качественным методом ПЦР-диагностики. Также проводили серодиагностику крови методом ИФА. У 16 пациентов (27,6%) обнаружено ДНК вируса Эпштейна—Барр, а у 13 пациентов (22%) Антитела IgG к ядерному антигену (EBNA) и у 1 человека (1,7%) антитела IgM к капсидному антигену (VCA). Таким образом, у 1,7% вирус Эпштейна—Барр диагностирован на ранней стадии, у 22% пациентов инфекция имела место в прошлом, и 27,6% перенесли инфекцию недавно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о необходимости проводить пациентам с хроническим тонзиллитом помимо исследования содержимого лакун небных миндалин ПЦР и ИФА-диагностику на вирус Эпштейна—Барр, причем не только лицам молодого и трудоспособного возраста, но и пациентам среднего и пожилого возраста с целью улучшения эффективности и качества проводимого лечения на этапе врача амбулаторного приема. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Солдатов И.Б. Классификация и принципы лечения хронического тонзиллита. М. Медицина, 1979: 10. [Soldatov I.B. Klassifikatsiya i principy lecheniya hronicheskogo tonsillita M. Medicina, 1979: 10. (In Russ.)].
2. Кунельская Н.Л., Туровский А.В., Кудрявцева Ю.С. Ангины: диагностика и лечение. *Российский медицинский журнал*. 2010;(7):438. [Kunelskaja NL, Turovskiy AV, Kudryavtseva YuS. Tonsillitis: diagnosis and treatment. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2010;(7):438. (In Russ.)].

3. Mohsin M.A. Epstein—Barr virus in chronic tonsillitis in Karbala City. Role F.M. *Medical Journal of Babylon*. 2011; Vol.8(4):602—607.
4. Красницкая А.С., Боровская Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирусом Эпштейна—Барр инфекцией. *Фундаментальные исследования*. 2012;(2):299—305. [Krasnitskaya AS, Borovskaya NA. Immunological aspects of chronic tonsillitis associated with the virus Epstein—Barr infection. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;(2):299—305. (In Russ.)].

Участие авторов

Концепция исследования, написание и редактирование статьи: Барышевская Л.А., Владимирова Т.Ю.

Сбор и обработка материала: Зелева О.В., Колдова Е.В.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышевская Л.А. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии им. академика И.Б. Солдатова СамГМУ.
E-mail: baryshevskaya.ludmila@gmail.com

Владимирова Т.Ю. — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой и клиникой оториноларингологии им. академика И.Б. Солдатова СамГМУ.
E-mail: vladimirovalor@yandex.ru

Зелева О.В. — врач отделения оториноларингологии Клиник СамГМУ.
E-mail: olesyalorik@gmail.com

Колдова Е.В. — врач отделения оториноларингологии Клиник СамГМУ
E-mail: bebekinae@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Baryshevskaya LA— PhD, associate professor of the Department of otorhinolaryngology named after academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University.
E-mail: baryshevskaya.ludmila@gmail.com

Vladimirova TYu — PhD, associate professor, Head of the Department of otorhinolaryngology and Clinic named after academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University.
E-mail: vladimirovalor@yandex.ru

Zeleva OV— doctor of the Department of otorhinolaryngology of Samara State Medical University Clinics.
E-mail: olesyalorik@gmail.com

Koldova EV— doctor of the Department of otorhinolaryngology of Samara State Medical University Clinics.
E-mail: bebekinae@mail.ru

Контактная информация

Барышевская Людмила Андреевна
Адрес: Самарский медицинский университет, улица Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: Baryshevskaya.Ludmila@gmail.com
Тел.: +7 (906) 345 10 08.

Contact information

Baryshevskaya Ludmila Andreevna
Address: Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: Baryshevskaya.Ludmila@gmail.com
Tel.: +7 (906) 345 10 08.