

УДК 616.323-007.61+616.327.2-008.87-053.37
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-19-26>

Оценка роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста

М. В. Дроздова¹, С. Н. Ларионова¹, Е. В. Тырнова¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия

Для оценки роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста обследовали 40 детей в возрасте 2–3 лет. Проведены цитологические и культуральные бактериологические исследования носоглоточных мазков. Выполнены серологические и молекулярно-генетические анализы маркеров герпесвирусных инфекций [вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6)] в крови, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и реакция иммунофлуоресценции (РИФ) с одноименными родовыми антигерпетическими сыворотками в соскобах глоточной миндалины. В риноцитограмме у 57,14% детей присутствовала скудная гр+кокковая микрофлора, характерная для нормального состояния слизистой оболочки. В мазках из носоглотки рост микроорганизмов условно-патогенной и сапрофитической микробиоты не обнаружен в диагностически значимом количестве у 19,44% детей, изолированный рост нормальной аэробной и/или факультативно-анаэробной микробиоты наблюдали с той же частотой. Условно-патогенная микробиота выявлена в 61,11% случаев, в том числе ассоциации сапрофитной микробиоты и условно-патогенных микроорганизмов выявлены у 27,78% детей. Наиболее часто у детей выявлен *Staphylococcus aureus* 54,55%, известные респираторные патогены обнаружены реже: *Streptococcus pneumoniae* 31,82%, *Haemophilus influenzae* 13,64%, *Moraxella catarrhalis* 13,64%. У большинства пациентов 77,27% выделен один вид патобионтов. Установлено 100%-ное инфицирование герпесвирусными инфекциями, в том числе ВЭБ 66,67%, ЦМВ 56,41%, ВГЧ-6 61,54% случаев. Преобладали микст-инфекции 69,23%, среди моноинфекций превалировала ВЭБ-инфекция. Активная стадия герпесвирусной инфекции установлена у 56,41% детей, из них 77,27% моноинфекции и 22,73% микст-инфекции, среди которых 80% составили ВЭБ + ВГЧ-6. Наиболее часто обнаружены признаки активной ВЭБ-инфекции 46,15%, реактивация ВГЧ-6 выявлена в 20,51% случаев, заметно реже имела место активная персистенция ЦМВ 7,69%. Активная стадия герпесвирусных инфекций подтверждена исследованием браш-мазков слизистой оболочки носоглотки ИФЛ и ПЦР. В целом, проведенные традиционные полуквантитативные исследования культур бактериальных колоний из образцов биотопа глоточной миндалины не выявили единый причинный агент (возбудителя) хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста.

Ключевые слова: аденоиды, дети, лимфопролиферативный синдром, микробиота, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6).

Для цитирования: Дроздова М. В., Ларионова С. Н., Тырнова Е. В. Оценка роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):19–26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-19-26>

Evaluation of nasopharyngeal microbiota role in development of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children

M. V. Drozdova¹, S. N. Larionova¹, E. V. Tyrnova¹

¹ Saint Petersburg Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

To assess the nasopharyngeal microbiota role in the development of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children, 40 children aged 2–3 years were examined. Cytological and cultural bacteriological studies of nasopharyngeal smears were carried out. Serological and molecular genetic analyzes of markers of herpesvirus infections (Epstein–Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), and human herpes virus type 6 (HHV-6)) in the blood, polymerase chain reaction (PCR), and immunofluorescence reaction (RIF) were performed with generic antiherpetic sera of the same name in scrapings of the pharyngeal tonsil. In the rhinocytogram, 57,14% of children had poor gram-positive cocci, characteristic of the normal state of the mucosa. In nasopharyngeal smears, the growth of microorganisms of opportunistic and saprophytic microbiota was not detected in a diagnostically significant amount in 19,44% of children; isolated growth of normal aerobic

and/or facultative anaerobic microbiota was observed with the same frequency. Opportunistic microbiota was detected in 61,11% of cases, including associations of saprophytic microbiota and opportunistic microorganisms were detected in 27,78% of children. Most often, *Staphylococcus aureus* 54,55% was detected in children; known respiratory pathogens were found less frequently: *Streptococcus pneumoniae* 31,82%, *Haemophilus influenzae* 13,64%, *Moraxella catarrhalis* 13,64%. In the majority of patients, 77,27%, one type of pathobiont was identified. 100% infection with herpesvirus infections was established, including EBV 66,67%, CMV 56,41%, HHV-6 61,54%. Mixed infections dominated 69,23%, EBV infection prevailed among mono infections. The active stage of herpesvirus infection was established in 56,41% of children, of which 77,27% were mono infections, and 22,73% were mixed infections, among which 80% were EBV + HHV-6. Most frequently, there were detected the signs of active EBV infection 46,15%, HHV-6 reactivation was detected in 20,51% of cases, active CMV persistence was much less common 7,69%. The active stage of herpesvirus infections was confirmed by the study of brush-smears of the nasopharyngeal mucosa with immunofluorescence test and PCR. In general, the traditional semi-quantitative studies of cultures of bacterial colonies from samples of the pharyngeal tonsil biotope did not reveal a unified causative agent (pathogen) of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children.

Keywords: adenoids, children, lymphoproliferative syndrome, microbiota, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus type 6 (HHV-6).

For citation: Drozdova M. V., Larionova S. N., Tyrnova E. V. Evaluation of nasopharyngeal microbiota role in development of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(5):19-26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-19-26>

Аденоиды (глочные миндалины) и небные миндалины являются частью лимфоидной ткани носоглотки и служат основными участками микробного распознавания и защиты [1, 2]. Аденоиды постоянно подвергаются воздействию вирусных и бактериальных агентов, а также аллергенов. Они играют главную роль в иммунитете верхних дыхательных путей, существуют эффекторные (исполнительные) органы как слизистого, так и системного типов адаптивного иммунитета. Вследствие как их иммунологической функции, так и их специфической локализации аденоиды рассматриваются в качестве резервуара вирусов и бактерий [3]. Верхние дыхательные пути населяет сложный консорциум микробных сообществ. Нарушение индигенной местной микробиоты на определенном участке может вести к чрезмерному росту патогенов и повышенной восприимчивости к инфекции [4]. Микробиоту носоглотки рассматривают в качестве детерминанты распространения инфекции на верхние и нижние дыхательные пути и среднее ухо, тяжести сопровождающих симптомов и риска развития хронических воспалительных и аллергических заболеваний [5, 6]. Локальную микробиоту считают основным триггером (пусковым механизмом) в развитии ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани и в регуляции таких адаптивных реакций, как выработка IgA и функция эффекторных и регуляторных Т-клеток [7].

Аденотонзиллярная болезнь является широко распространенным оториноларингологическим расстройством, этиологически основанным на хроническом воспалении, запускаемом персистирующей бактериальной инфекцией. Эти бактерии, главным образом *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus sp.* и *Streptococcus sp.*, персистируют

преимущественно внутриклеточно или внутри биопленок слизистых [8]. Рецидивирующее или хроническое воспаление аденоидов приводит к хронической активации клеточно-опосредованных и гуморальных иммунных реакций, заканчивающейся гипертрофией лимфоидной ткани миндалин. Эта гипертрофированная ткань служит причиной известных клинических симптомов: механической обструкции верхних дыхательных путей (ретроназальная и назофарингеальная обструкция, обструкция евстахиевой трубы), храпа, сонного апноэ [8]. Повторяющиеся вирусные и бактериальные инфекции способствуют как дисфункции слуховой трубы, так и тканевой гипертрофии [3, 9].

Цель исследования

Оценка роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста (2–3 лет) по результатам цитологических и бактериологических исследований носоглоточных мазков и серологических исследований.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 40 детей: 25 мальчиков и 15 девочек в возрасте 2–3 лет (средний возраст 3 года 2 месяца). Отбор детей проводили из числа направленных районными специалистами амбулаторно-поликлинической сети в СПб НИИ ЛОР для решения вопроса о проведении оперативного лечения. Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания у всех пациентов проводили по общепринятой методике. При объективном обследовании (традиционная передняя и задняя риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия и отоскопия, для детального ос-

мотра – оптическая эндоскопия носоглотки, ото-микроскопия, импедансометрия) у всех детей выявлены показания к проведению плановой операции в области лимфоэпителиального глоточного кольца.

Выполнено общеклиническое исследование – риноцитограмма (микроскопическое исследование мазка слизистой оболочки носа) с описанием общей цитологической картины и подсчетом количества лейкоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, мерцательного эпителия, лимфоцитов, макрофагов, слизи, эритроцитов, дрожжевых грибов, флоры.

Бактериологическое исследование материала со слизистой оболочки носоглотки включало микроскопическое исследование, идентификацию вида бактерий после выделения чистой культуры по набору морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойств, определение чувствительности выделенных штаммов к антимикробным препаратам традиционным дискодиффузионным методом в соответствии с Приказом № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 «Об унификации бактериологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». В соскобах (браш-мазки) со слизистой медиальной поверхности носоглотки и слизи из носа проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). У части детей в браш-мазках выполнена реакция иммунофлуоресценции (РИФ) с родовыми антигерпетическими сыворотками (вирусы ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6). Отбор биологического материала проводили перед началом применения противобактериальных, противовирусных и противопаразитарных лекарственных средств, а также до проведения любых лечебных или диагностических мероприятий, не менее чем через полторы-две недели после окончания использования лекарственных средств местного действия и минимум через месяц после общего лечения.

Серологические исследования включали детекцию маркеров инфицирования герпесвирусами: определение специфических антител классов IgM и IgG к антигенным детерминантам ЦМВ, ВГЧ-6, к ядерному, вирусному капсидному и комплексу ранних антигенов ВЭБ в количественном иммуноферментном анализе (ИФА), а также молекулярно-генетические методы (ПЦР) для выявления вирусной ДНК в лимфоцитах крови.

Все статистические анализы выполнены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5. Сравнение долей между группами выполнено с использованием точного теста Фишера и показателя отношения шансов [odds

ratio (OR)]. Значения $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты и анализ исследований

В риноцитограмме при микроскопическом исследовании у половины (57,14%) детей присутствовала скудная гр+кокковая микрофлора, характерная для нормального состояния слизистой носа, во всех случаях отсутствовали патологические признаки: гр – палочки, гр + палочки, гр – кокки, кокко-бациллярная флора, почкующиеся формы, псевдомоний и споры.

С применением классических бактериологических (культуральных) методов в мазках из носоглотки рост микроорганизмов патогенной, условно-патогенной и сапрофитической микробиоты не обнаружен в диагностически значимом количестве (1×10^4 КОЕ/мл и выше) у 19,44% детей. Изолированный рост нормальной аэробной и/или факультативно-анаэробной микробиоты наблюдали с той же частотой – у 19,44% детей. Представители патогенной микробиоты отсутствовали во всех наблюдениях. Вне ассоциаций с условно-патогенными микроорганизмами выделены скудный или умеренный рост *S. epidermidis* (28,57%), умеренный или обильный рост *Neisseria spp.* (28,57%), альфа-гемолитический стрептококк (14,29%), негемолитический стрептококк (14,29%), обильный рост коагулазоотрицательных *Staphylococcus spp.* (14,29%). В нормобиоте преобладали монокультуры (57,14%), реже встречались ассоциации, в том числе трехкомпонентная ассоциация – 14,29%.

Представители условно-патогенной микробиоты (УПМ) выявлены в 61,11% случаев (рис. 1). Наиболее часто у детей идентифицирован *S. aureus* – в 54,55% случаев, в большинстве случаев (75%) наблюдали умеренный рост (10^4 – 10^5 КОЕ/мл), редко скудный рост (10^2 – 10^3 КОЕ/мл) или обильный рост (10^6 КОЕ/мл и выше) – 16,67 и 8,33%, соответственно.

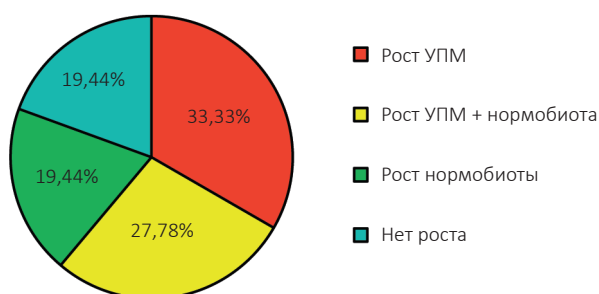


Рис. 1. Результаты бактериологического исследования мазков слизистой носоглотки при хроническом лимфопролиферативном синдроме ЛОР-органов у детей младшего возраста
Fig. 1. The bacteriological examination results of the nasopharyngeal mucosa smears in the young children with chronic lymphoproliferative syndrome of ORL-organs

Известные респираторные патогены обнаружены реже: *S. pneumoniae* 31,82%, из них умеренный рост 42,86%, скудный и обильный рост по 28,57%; *H. influenzae* 13,64%, в том числе умеренный рост 66,67% и обильный рост 33,33%; *Moraxella catarrhalis* у 13,64% детей, при этом скудный, умеренный и обильный рост с одинаковой частотой 33,33%. У большинства пациентов (77,27%) выделены монокультуры условно-патогенных микробов. Поликомпонентные ассоциации УПМ чаще содержали два компонента (80%), реже три (20%). В 80% поликомпонентных ассоциаций УПМ присутствовал *S. pneumoniae*: умеренный рост при сочетании с умеренным ростом *H. influenzae* или скудным ростом *M. catarrhalis*, обильный рост при сочетании с обильным ростом *Enterococcus faecalis*, скудный рост при сочетании с умеренным ростом *S. aureus* и ростом единичных колоний *Candida glabrata*. Микологическое исследование мазков из носоглотки на дрожжеподобные грибы рода *Candida* обнаружило скудный рост (10^1 КОЕ/мл) лишь в единичных случаях (9,09%) и только в ассоциации с другими УПМ: *C. albicans* при сочетании с умеренным ростом *Proteus mirabilis* и выше упомянутая трехкомпонентная ассоциация. Из отделяемого носоглотки 13,64% детей выделены нетрадиционные для данной локализации микроорганизмы: в виде монокультуры *Enterobacter spp.* обильный рост, в ранее приведенных двухкомпонентных ассоциациях *P. mirabilis* и *E. faecalis*. В минорных концентрациях они входят в состав кишечной микробиоты здоровых людей, однако вне места своего нормального обитания способны выступать в качестве внекишечных патогенов, в частности причины инфекций дыхательных путей. Скудный рост условно-патогенной коринебактерии [10] *Corynebacterium xerosis* обнаружен только у 4,55% детей.

Ассоциации сапрофитной микробиоты и условно-патогенных микроорганизмов выявлены у 27,78% детей. В ассоциации с потенциальными патогенами обнаружены представители нормобиоты: *S. epidermidis* (18,18%), *S. viridans* (13,64%), непатогенные *Neisseria spp.* (13,64%), коагулазоотрицательные *Staphylococcus spp.* (9,09%), коринеформные грам + палочки (9,1%), альфа-гемолитический стрептококк (9,09%), негемолитический стрептококк (9,09%), *Corynebacterium spp.* (9,09%). В 90% ассоциаций резидентных и условно-патогенных микроорганизмов имел место рост представителей нормобиоты в виде монокультуры. Интенсивность роста микроорганизмов в ассоциациях нормобиоты и болезнетворных микроорганизмов была одинаковой в 60% случаев, в 30% рост условно-патогенных микроорганизмов был выше, в 10% – ниже (при выявлении *C. xerosis*). В составе ассоциаций нормобиоты

с условно-патогенными микроорганизмами 40% составили *S. aureus*, 30% *S. pneumoniae*, по 10% *M. catarrhalis*, *H. influenzae* и *C. xerosis*.

У трети детей (33,33%) в носоглотке обнаружен изолированный рост патобионтов. Вне ассоциаций с нормобиотой условно-патогенные микроорганизмы представлены 58,33% *S. aureus*, 33,33% *S. pneumoniae*, по 16,67% *M. catarrhalis* и *H. influenzae*, в том числе по 8,33% ассоциации *S. pneumoniae* и *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

В целом, облигатные представители слизистой оболочки носоглотки были представлены микроорганизмами: *S. epidermidis* 20,69%, непатогенные *Neisseria spp.* 17,24%, коагулазоотрицательные *Staphylococcus spp.* 10,34%, *S. viridans* 10,34%, *Corynebacterium spp.* 6,90%, альфа-гемолитический стрептококк 6,90%, негемолитический стрептококк 3,45%.

Проведенный анализ культивируемой микробиоты носоглотки в 2 группах больных, сформированных в зависимости от степени выраженности лимфопролиферативного синдрома: выраженный (28 детей) и умеренно выраженный (12 детей), статистически значимых различий не обнаружил (точный тест Фишера, $p > 0,05$ во всех случаях).

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что уменьшение микробного разнообразия и низкие уровни роста в носоглотке нормальных для данной локализации микроорганизмов считают частыми признаками хронических воспалительных заболеваний с дисбиозом в верхних дыхательных путях [1]. В анамнезе обследованных нами детей 2–3-летнего возраста имели место частые простудные заболевания вирусной и бактериальной этиологии, рецидивирующие острые отиты (до 6 эпизодов в год) и аллергические реакции. Свыше половины детей (58,33%) участковыми педиатрами отнесены к категории часто болеющих детей (ЧБД). У всех детей в анамнезе неоднократные курсы антибактериальной, противовирусной, антимикотической, кортикостероидной и иммуномодулирующей терапии. Известно, что стабильность микробиоты верхних дыхательных путей снижается при медикаментозной терапии. Распространенные медицинские вмешательства, такие как антибиотикотерапия или вакцинация, изменяют состав носоглоточной микробиоты. Дисбиозы часто характеризуются потерей полезных, комменсальных (сопутствующих) бактерий, которые защищают от чрезмерного роста условно-патогенных бактерий. Это снижение может встречаться также благодаря повышенному наличию растущих в биопленках анаэробных бактерий [1]. Утрата защитных резидентных непатогенных бактерий может вести к селекции

микроорганизмов с патогенным потенциалом и служить потенциальным этиологическим путем [2, 9, 11]. Поскольку в микробиоте аденоидов детей с обструктивным апноэ сна и экссудативным хроническим средним отитом преобладали бактерии, доминирующие как в среднем ухе (*Pseudomonadaceae*), так и в небных миндалинах (*Streptococcaceae*), ткань аденоидов рассматривают в качестве исходного сайта (источника, входных ворот инфекции) для среднего уха и небных миндалин [11].

Золотистый стафилококк, пневмококк, гемофильная палочка и моракселла катаралис являются частью комменсальной микробиоты носоглотки, которые в норме бессимптомно колонизируют слизистую, но обладают патогенным потенциалом при воспалительных процессах верхних дыхательных путей. Бессимптомное носительство каждого вида может быть стабильным на протяжении недель или месяцев и встречается более чем у половины некоторых групп населения, особенно у маленьких детей [12]. Бессимптомное носительство *S. aureus*, с преобладающей локализацией в передних отделах носа, может встречаться у 20–30% населения в целом [13]. В обследованной нами группе детей 2–3 лет частота выявления золотистого стафилококка составила 33,33%, а в этиологически значимом количестве – 27,77%, что не превышает показатели общей популяции. Факторами риска назофарингеального носительства респираторных возбудителей *H. influenzae* и *S. pneumoniae* признаны возраст до 3 лет ($p < 0,05$) и посещение детского сада ($p < 0,05$) [12]. Носоглотку считают резервуаром микробов, вызывающих разнообразные респираторные инфекции [5]. При вирус-ассоциированных острых респираторных инфекциях в микробиоме носоглотки детей раннего возраста отмечены транзитные вторжения *Streptococcus*, *Moraxella* или *Haemophilus* [5]. В то же время внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин против некоторых серотипов привело к снижению заболеваемости пневмококковыми инфекциями [14]. Пневмококковые конъюгированные вакцины уменьшают носительство в носоглотке, предотвращая заболевание. В мазках из носоглотки здоровых детей в возрасте 6–24 месяцев пневмококк был выделен у 45,0%, при этом четверть здоровых детей были колонизированы вакцинными серотипами пневмококка [15]. Завершенная вакцинация против гемофильной палочки типа b также снижала частоту носительства пневмококка ($p < 0,05$) [15].

Выделение нетрадиционных для носоглотки микроорганизмов кишечной микробиоты согласуется с представлениями о формировании иммунной оси кишечник–легкие в рамках существующей концепции иммунной солидарности

слизистых, согласно которой кишечный микробиом влияет на анатомически удаленные слизистые и иммунную систему в целом. Принято считать, что приблизительно до трех лет микробиота верхних дыхательных путей сходна с микробиотой кишечника, в более старших возрастных группах она приобретает относительную специфичность [6]. В целом, проведенные нами традиционные полуколичественные исследования культур бактериальных колоний из образцов биотопы глоточной миндалины не выявили единый причинный агент (возбудителя) хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста.

Известно, что используемые с конца XIX в. культуральные анализы (посевы) выявляют не более 1% микрофлоры, особенно при культивировании анаэробов, в отличие от пришедших в 1985–1993 гг. им на смену физико-химических методов анализа и молекулярно-генетических методов (ПЦР) [6]. В настоящее время считается, что вирусы, особенно бактериофаги, численно превосходят бактериальное сообщество в соотношении по крайней мере 10:1 и вносят не менее существенный вклад в гомеостаз хозяина, воздействуя на бактериальный фенотип и функцию или непосредственно взаимодействуя со слизистой оболочкой хозяина [7]. Роль различных вирусно-бактериальных ассоциаций в возникновении и поддержании воспалительного процесса в ткани глоточной миндалины детей раннего дошкольного возраста продолжает изучаться. Физиологическая незрелость иммунной системы детского организма не позволяет вырабатывать длительную защиту от основных вирусных агентов, тропных к аденоидной ткани и способствующих развитию заболеваний с лимфопролиферативным синдромом: герпесвирусных инфекций (ВЭБ, ЦМВ и др.), аденовирусной инфекции, полиэтиологических рекуррентных респираторных заболеваний [9, 16–18].

Выполненные нами серологические и молекулярно-генетические исследования маркеров герпесвирусных инфекций при хроническом лимфопролиферативном синдроме ЛОР-органов у детей младшего возраста установили 100%-ное инфицирование, в том числе ВЭБ 66,67%, ЦМВ 56,41%, ВГЧ-6 61,54% случаев. Преобладали микст-инфекции 69,23%, среди моноинфекций превалировала ВЭБ-инфекция (рис. 2).

Активная стадия герпесвирусной инфекции отмечена более чем у половины обследованных детей (56,41%), из них 77,27% по типу моноинфекции и 22,73% микст-инфекции, среди которых 80% составили ВЭБ + ВГЧ-6. Наиболее часто обнаружены признаки активной ВЭБ-инфекции 46,15%, реактивация ВГЧ-6 выявлена в 20,51% случаев, заметно реже имела место активная

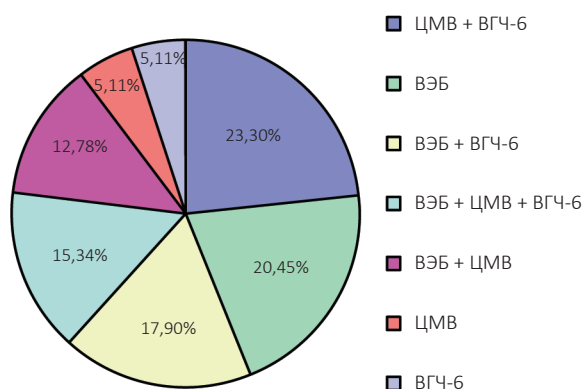


Рис. 2. Результаты серологических и молекулярно-генетических исследований маркеров герпесвирусных инфекций при хроническом лимфопролиферативном синдроме ЛОР-органов у детей младшего возраста

Fig. 2. The serological and molecular genetic examination results of herpesvirus infections markers in the young children with chronic lymphoproliferative syndrome of ORL-organs

персистенция ЦМВ 7,69%. Активная стадия герпесвирусных инфекций подтверждена исследованием бляшек-мазков слизистой носоглотки иммунофлуоресцентным методом и ПЦР. Отмечены диагностические преимущества ИФЛ, а именно, РИФ, идентифицировавшей реплицирующиеся формы ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в инфицированных клетках слизистой носоглотки (эпителиоцитах и мононуклеарах), перед ПЦР, выявляющей ДНК как активно реплицирующегося вируса, так и вируса в фазе латенции. Эффективность метода флуоресцирующих антител для выяснения этиологического агента (агентов) инфекций верхних дыхательных путей убедительно показана в современной литературе [18, 19].

Заключение

Таким образом, при оценке роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста с использованием классических микробиологических подходов не

отмечены согласующиеся признаки, указывающие, что какие-либо специфические микроорганизмы способствуют развитию лимфоидной пролиферации и являются причиной болезненного состояния. Однако имеются основания указать, что в дополнение к ассоциированному с хроническим лимфопролиферативным синдромом ЛОР-органов снижению микробному разнообразию имеет место дисбиоз (или микробный дисбаланс): нарушенный микробиоценоз аденоидов (бактериальная колонизация слизистой носоглоточной миндалины условно-патогенными микроорганизмами в диагностически значимом количестве), обогащение золотистым стафилококком.

Учитывая убиквитарный характер распространения герпесвирусных инфекций в человеческой популяции, представляется целесообразным при дифференциальной лабораторной диагностике лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста (2–3 лет) выполнение исключительно количественных методов серологической диагностики, позволяющих не только установить факт инфицирования, но и оценить степень активности инфекционного процесса, индуцированного герпесвирусами. Молекулярно-генетические исследования крови позволяют с большой определенностью судить об активности герпесвирусных инфекций, однако инвазивность, дороговизна и продолжительность анализа ограничивают применение метода. Рациональным представляется использование метода флуоресцирующих антител для определения вирусных антигенов во взятых от больных мазках из носоглотки, содержащих клетки цилиндрического эпителия слизистой оболочки глубоких отделов носовой полости или в клеточных культурах, инфицированных материалами от больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kumpitsch C., Koskinen K., Schöpf V., Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biology*. 2019;17(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0703-z>
2. Марков Г. И., Клочихин А. Л., Романов В. А., Марков М. Г. Профилактика и консервативное лечение гипертрофии носоглоточной миндалины. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):56–60. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>
Markov G. I., Klochikhin A. L., Romanov V. A., Markov M. G. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(1):56-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>
3. Marseglia G. L., Caimmi D., Pagella F., Matti E., Labó E., Licari A. Adenoids during childhood: the facts. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011;24(4Suppl):1-5. <https://doi.org/10.1177/03946320110240S401>
4. Lee J. T., Kim C. M., Ramakrishnan V. Microbiome and disease in the upper airway. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2019;19(1):1-6. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000495>
5. Teo S. M., Mok D., Pham K., Kusel M., Serralha M., Troy N. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):704-715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>

6. Астафьева Н. Г., Кобзев Д. Ю., Гамова И. В., Перфилова И. А., Удовиченко Е. Н., Скучаева Л. В. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. *Лечащий врач*. 2019;4:12-15. <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437250>
Astafieva N. G., Kobzev D. Yu., Gamova I. V., Perfilova I. A., Udovichenko E. N., Skuchaeva L. V. The role of the respiratory tract microbiome in respiratory health. *Lechashchiy vrach*. 2019; 4:12-15. (In Russ.) <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437250>
7. Salzano F. A., Marino L., Salzano G., Botta R. M., Cascone G., D'Agostino Fiorenza U., Microbiota composition and the integration of exogenous and endogenous signals in reactive nasal inflammation. *Journal of Immunology Research*. 2018; 2018:2724951. <https://doi.org/10.1155/2018/2724951>
8. Zautner A. E. Adenotonsillar disease. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2012; 6(2):121-129. <https://doi.org/10.2174/187221312800166877>
9. Зенаишвили Р. Д., Мрыхина Д. Д. Оптимизация лечения хронического аденоидита с учетом микробиоты носоглотки. *Российская оториноларингология*. 2018;1(92):54-58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-54-58>
Zenaishvili R. D., Malykhina D. D. Optimization of chronic adenoiditis treatment with account of nasopharyngeal microbiota. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2018;1(92):54-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-54-58>
10. Рудова Т. С., Рязанова А. Ю., Пуха Е. В., Воронина Н. А. Антибиотикочувствительность штаммов недифтерийных коринебактерий. 68-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета. Материалы конференции. Ростов-на-Дону.: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2014. С. 3–4. <http://mno.rostgmu.ru/wp-content/uploads/2015/04/68-я-ИНК.pdf>
Rudova T. S., Ryazanova A. Yu., Poukha E. V., Voronina N. A. Antibiotic susceptibility of strains of non-diphtheria corynebacteria. 68-ya Itogovaya nauchnaya konferentsiya studentov Rostovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo Universiteta. Materialy konferentsii – Rostov-na-Donu.: GBOU VPO RostGMU Minzdrava Rossii, 2014:3-4. (In Russ.) <http://mno.rostgmu.ru/wp-content/uploads/2015/04/68-/2015/04/68-я-ИНК.pdf>
11. Hong P., Liu C. M., Nordstrom L., Lalwani A. K. The role of the human microbiome in otolaryngology-head and neck surgery: a con-temporary review. *Laryngoscope*. 2014;124(6):1352-1357. <https://doi.org/10.1002/lary.24490>
12. Neto A. S., Lavado P., Flores P., Dias R., Pessanha M. A., Sousa E. Risk factors for the nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens by Portuguese children: phenotype and antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae. *Microbial drug resistance*. 2003;9(1):99-108 <https://doi.org/10.1089/107662903764736409>
13. Mehraj J., Witte W., Akmatov M. K., Layer F., Werner G., Krause G. Epidemiology of Staphylococcus aureus nasal carriage patterns in the community. *Current topics in microbiology and immunology*. 2016;398:55-87. https://doi.org/10.1007/82_2016_497
14. Bedeley E., Gori A., Yeboah-Manu D., Diallo K. Control of streptococcal infections: is a common vaccine target achievable against Streptococcus agalactiae and Streptococcus pneumoniae. *Frontiers in microbiology*. 2021; 12:658824 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.658824>
15. Watkins L. K. F., Milucky J. L., McGee L., St-Surin F. S., Liu P., Tran T. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae among young children in Haiti before pneumococcal conjugate vaccine introduction. *The Journal of infectious diseases*. 2021;224(12 Suppl 2):248-257. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab119>
16. Симбирцев А. С., Лавренова Г. В. Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта. СПб.: Диалог, 2022. 560 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49167797>
Simbirtsev A. S., Lavrenova G. V. Immunotherapy in the practice of an ENT doctor and therapist. Saint Petersburg: Dialog, 2022. 560 p. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49167797>
17. Тимошичева Т. А. Разработка моноклональных антител к гексону аденовирусов человека: дис. канд. биол. наук. НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. СПб., 2019. 115 с. <https://www.influenza.spb.ru/files/disser/timoshicheva-t-2019/timoshicheva-t-2019-dissertation.pdf>
Timoshicheva T. A. Development of monoclonal antibodies to hexon of human adenoviruses. Dissertation cand. biol. Sciences. Research Institute of Influenza named after A. A. Smorodintsev. Saint Petersburg, 2019. 115 p. (In Russ.) <https://www.influenza.spb.ru/files/disser/timoshicheva-t-2019/timoshicheva-t-2019-dissertation.pdf>
18. Амосова И. В., Тимошичева Т. А. Лабораторная дифференциальная диагностика гриппа и ОРВИ. *Современная лабораторная диагностика*. 2018; 1(24):22-23. http://www.farosplus.ru/labdiag/labdiag_24/ld24.pdf
Amosova I. V., Timoshicheva T. A. Laboratory differential diagnosis of influenza and ARVI. *Sovremennaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 1(24):22-23. (In Russ.). http://www.farosplus.ru/labdiag/labdiag_24/ld24.pdf
19. Тимошичева Т. А., Амосова И. В., Мусаева Т. Д. Эффективность лабораторной диагностики аденовирусных инфекций. *Лабораторная служба*. 2017; 6(3):75. <https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2017/3/downloads/ru/1230521982017031009>
Timoshicheva T. A., Amosova I. V., Musaeva T. D. Efficiency of laboratory diagnostics of adenovirus infections. *Laboratornaya sluzhba*. 2017; 6(3):75 (in Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2017/3/downloads/ru/1230521982017031009>

Информация об авторах

Дроздова Марина Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, заведующая отделением реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: drozdova1504@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>

✉ **Ларионова Софья Николаевна** – младший научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: larionova33@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8118-9639>

Тырнова Елена Валентиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского лабораторно-диагностического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: 7101755@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-0499>

Information about authors

Marina V. Drozdova – MD, Leading Research Associate, Department of the Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Head Department of Reconstructive Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: drozdova1504@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>

✉ **Sof'ya N. Larionova** – Junior Research Associate, Department of the Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: larionova33@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8118-9639>

Elena V. Tyrnova – MD Candidate, Senior Research Associate, Department of Laboratory Diagnostic, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: 7101755@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-0499>

Статья поступила 22.06.2022

Принята в печать 27.08.2022