

**Федеральное медико-биологическое агентство**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства  
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)**

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации  
Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от  
повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию  
медико-социальной помощи

**ИММУНОДИАГНОСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВИРУС-  
АССОЦИИРОВАННЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ОСНОВЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО И СИСТЕМНОГО  
ИММУННОГО ОТВЕТА**

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 № 3 –2024

Москва,

2024

## Предисловие

1. Настоящие методические рекомендации разработаны в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)

Директор – член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор Хаитов М.Р.

### 2. Исполнители:

заведующий отделением аллергологии, д-р мед. наук,  
профессор Шульженко А.Е.

старший научный сотрудник отделения аллергологии,  
врач аллерголог-иммунолог, канд. мед. наук Зуйкова И.Н.

научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог  
отделения аллергологии, канд. мед. наук Щубелко Р.В.

### 3. В настоящем документе реализованы требования:

- Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- 21-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования» (прин. 06.1964 18-й Генеральной ассамблеей ВМА, с попр. 2020);

- Приказа Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (рег. в Минюсте России 23.08.2016);

4. Утверждено и введено в действие – с момента утверждения.

5. Введено впервые.

## Содержание

Предисловие .....	2
Введение .....	4
1. Область применения .....	5
2. Нормативные ссылки.....	6
3. Обозначения и сокращения.....	8
4. Патогенез хронических воспалительных заболеваний ротоглотки .....	9
4.1. Бактериальные этиологические агенты .....	10
4.2. Вирусные этиологические агенты .....	10
4.3. Мукозальный иммунитет орофарингеальной слизистой оболочки .....	11
5. Диагностика хронических воспалительных заболеваний ротоглотки .....	14
5.1. Сбор анамнеза .....	14
5.2. Бактериологическое исследование .....	17
5.3. Вирусологическое исследование .....	17
5.4. Исследование системного иммунного ответа .....	18
5.5. Исследование мукозального иммунного ответа .....	18
6. Выбор терапии хронических воспалительных заболеваний ротоглотки .....	18
Заключение .....	21
Библиография.....	22

## **Введение**

Часто болеющие взрослые – нередкие пациенты на приёме аллерголога-иммунолога. Разобраться в таких пациентах очень непросто из-за разнообразного количества жалоб и убеждения пациента в наличии у него тяжелого иммунодефицита.

Настоящая работа была направлена на изучение многообразных причин и форм «часто болеющих» взрослых. Выяснилось, что основное место в этой категории пациентов занимают воспалительные заболевания ротоглотки. Тонзиллиты и фарингиты занимают значимое место в структуре ЛОР-заболеваний, охватывая все слои населения. При этом отмечается тенденция к росту хронизации, затяжному течению и частым рецидивам воспалительных процессов в ротоглотке, недостаточной эффективности традиционных методов лечения. Такие пациенты часто направляются к аллергологам-иммунологам, так как хронизация и рецидивирование локального воспаления дают основание предполагать дисфункцию иммунной системы. Поэтому в настоящее время созрела необходимость поиска оптимальных диагностических алгоритмов и альтернативных направлений терапии с целью оптимизации иммунного ответа на инфекционные патогены. Для реализации этой цели необходимо рассмотреть все клинически значимые патогены – участники местного воспаления, а также изучить особенности иммунного ответа при данных патологических состояниях [1, 2].

Целью исследования являлось изучение особенностей иммунного ответа и местного микробиоценоза у пациентов с частыми рецидивами хронических воспалительных заболеваний ротоглотки, выбор эффективной терапевтической тактики.

Данные методические рекомендации должны помочь практикующим врачам в работе с часто болеющими взрослыми пациентами: определить форму и локализацию патологического процесса, информативно и рационально обследовать, а также подобрать эффективную терапию.

УТВЕРЖДАЮ



Директор ФГБУ «ГНЦ Институт  
иммунологии» ФМБА России  
Андрей Корр. РАН, д.м.н., профессор

М.Р. Хаитов

«2» декабря 2024 г.

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

**Иммунодиагностика пациентов с вирус-ассоциированными хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей на основе исследования показателей местного и системного иммунного ответа**

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 № 3 –2024

### 1. Область применения

Методические рекомендации распространяются на проблемы этиологии, патогенеза, диагностики, тактики ведения и лечения пациентов с хроническими часто рецидивирующими воспалительными заболеваниями ротоглотки с локальной репликацией герпес-вирусов.

Методические рекомендации устанавливают понимание этио- и иммунопатогенеза хронических тонзиллитов/фарингитов.

Методические рекомендации предназначены для практикующих врачей всех специальностей, в том числе для слушателей факультетов усовершенствования врачей, студентов медицинских вузов.

## 2. Нормативные ссылки

Настоящий документ разработан на основании и с учетом требований следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 924н;
- Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «аллергология и иммунология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7.11.2012 № 606н;
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (рег. в Минюсте России 23.08.2016);
- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»;
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (рег. в Минюсте России 23.08.2016);
- Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
- Государственный реестр лекарственных средств <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual> ;
- ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт РФ "Надлежащая клиническая практика" (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст);
- ГОСТ Р 57501-2017. Национальный стандарт РФ "Техническое обслуживание медицинских изделий. Требования для государственных закупок" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 08.06.2017 № 513-ст);
- Стандарт медицинской помощи взрослым при хроническом тонзиллите (диагностика и лечение) (J35.8 Другие хронические болезни миндалин и аденоидов,

J35.9 Хроническая болезнь миндалин и аденоидов неуточненная) (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 апреля 2022 г. № 251н);

- стандарт первичной медико-санитарной помощи (диагностика и лечение) при нозологиях J02 Острый фарингит, J03 Острый тонзиллит (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 мая 2022 г. № 325н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при остром тонзиллите и фарингите (остром тонзиллофарингите);

- Рекомендации РФМБА России 1- 2023 «Порядок разработки, изложения, представления на согласование и утверждение нормативных и методических документов, разрабатываемых научными организациями по заказу ФМБА России, в Комиссию Федерального медико-биологического агентства по рассмотрению нормативных и методических документов, разработанных при выполнении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, осуществлении научно-технической и инновационной деятельности»;

- Лицензия от 06.03.2015 № ФС-99-01-009011 на осуществление медицинской деятельности (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России);

- Положение о Комитете по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, созданном в 1996 г., последняя редакция Положения о Комитете по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, утверждена протоколом № 12 от 18.08.2022;

- Одобрение локального этического комитета ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России (протокол № 5 от 18.03.2021).

### 3. Обозначения и сокращения

АМП	– антимикробные пептиды
АСЛО	– антистрептолизин О
ВГЧ 6	– вирус герпеса человека 6 типа
ВЭБ	– вирус Эпштейна–Барр
ЖКТ	– желудочно–кишечный тракт
ИНФ	– интерфероны
ИЭЛ	– интраэпителиальные лимфоциты
ЛОР	– оториноларинголог
СРБ	– С-реактивный белок
ТАФ	– токсико -аллергическая форма
ХТ	– хронический тонзиллит
ХФ	– хронический фарингит
ЦМВ	– цитомегаловирус
CD	– Cluster of Differentiation
HNP	– human neutrophils peptides
HSP	– heat shock proteins
NALT	– nasopharynx-associated lymphoid tissue
NK	– Natural Killer
NKT-клетки	– Natural Killer T-cell
SC	– secretory component, секреторный компонент
sIgM	– секреторный иммуноглобулин М
sIgD	– секреторный иммуноглобулин D
sIgA	– секреторный иммуноглобулин А

#### 4. Патогенез хронических воспалительных заболеваний ротоглотки

Хронический тонзиллит (ХТ) — хроническое воспалительное заболевание миндалин ротоглоточного кольца.

Классификация ХТ:

- по Преображенскому Б.С. и Пальчуну В.Т.: простая форма, токсико-аллергическая форма (ТАФ) - ТАФ I и ТАФ II;

- по Солдатову И.Б.: компенсированная, декомпенсированная формы ХТ.

Хронический фарингит (ХФ) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки глотки.

Классификация ХФ: катаральный, атрофический и гипертрофический.

Хронизации воспаления ротоглотки и миндалин ротоглоточного кольца способствует ряд факторов: нарушение носового дыхания (длительно текущие воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух), злоупотребление сосудосуживающими каплями, которые стекают из полости носа в глотку и оказывают там анемизирующий эффект, постназальный синдром; воздействие неблагоприятных климатических и экологических факторов (пыль, горячий сухой или задымленный воздух, химические вещества), курение, злоупотребление алкоголем, острой раздражающей и чрезмерно горячей или холодной пищи; болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — хронический гастрит, холецистит, панкреатит, дисбактериоз кишечника, гастроэзофагальный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; эндокринные и гормональные нарушения (менопауза, гипотиреоз, сахарный диабет), аллергия, гипо- или авитаминоз А, кариес зубов.

Ротоглотка и небные миндалины являются биотопом — территориально ограниченным участком с относительно однородными условиями жизни для различных микроорганизмов. Сообщество популяций микроорганизмов (бактериальных, вирусных, грибковых), обитающих в ротоглоточном биотопе, называется микробиоценозом. Длительное раздражение слизистой оболочки глотки указанными выше факторами, приводит к ее повреждению, истончению и нарушению защитных механизмов мукозального иммунитета. Это создает предпосылки для

локальной активации местной бактериальной, грибковой и/или вирусной микрофлоры [3].

#### **4.1. Бактериальные этиологические агенты**

Вне периода обострения микробный пейзаж ротоглотки пациентов с рецидивирующими ХТ/ХФ представлен преимущественно условно-патогенной/комменсальной микрофлорой, и реже патогенной. Из условно-патогенных/комменсальных микроорганизмов наиболее часто встречаются *Streptococcus viridans*, *Streptococcus mitis* group (*Str.mitis*, *Str.cristatus*, *Str.oralis*), *Streptococcus sanguinis* group (*Str. sanguinis*, *Str. parasanguinis*, *Str. gordonii*), *Streptococcus salivarius* group (*Str. salivarius*, *Str. vestibularis*), *Streptococcus anginosus* group (*Str. constellatus*, *Str. intermedius*, *Str. anginosus*), *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*. Наиболее частым представителем патогенной бактериальной флоры является *Staphylococcus aureus* (30%), крайне редко *Streptococcus pyogenes* (1%), *Streptococcus pneumoniae* (3%), *Pseudomonas aeruginosa* (1,5%), энтеробактериями (*Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*) – 7%, *Candida albicans* – 6%. [4–7].

#### **4.2. Вирусные этиологические агенты**

Вне периода обострения у пациентов с частыми рецидивами ХТ/ХФ возможна локальная реактивация герпес-вирусов – ВЭБ, ВГЧ 6 и, крайне редко, ЦМВ. При этом генерализации вирусной инфекции (репликации герпес-вирусов в крови) при данной патологии не наблюдается. Выявление вирусной ДНК в смешанной слюне является наиболее четким и стабильным маркером в сравнении с соскобами или мазками с миндалин, так как при взятии последних материал в образце ограничен только эпителием слизистой и не содержит патогенов криптального эпителия [8].

У пациентов с рецидивирующими ХТ/ХФ чаще всего в слюне определяется ДНК ВЭБ в виде моно-инфекта или в сочетании с ДНК ВГЧ 6 типа, несколько реже ДНК ВГЧ 6 типа в виде моно-инфекта. ДНК ЦМВ определяется крайне редко (до 2 %).

Часто определяется высокая вирусная нагрузка ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 (больше  $10^3$  Ig кол. копий на  $10^5$  кл.чел.). Отсутствие вирусной нагрузки (отрицательный результат

определения ДНК герпес-вируса в слюне) получаем только при отсутствии реактивации вируса. Для ВГЧ 6 в период персистенции репликация вируса либо не определяется, либо обнаруживают низкие уровни вирусной нагрузки в разных анатомических областях. Получены также сообщения о способности ВГЧ-6 активировать другие герпес-вирусы, находящиеся в организме в латентном состоянии, до активной репликации, в частности ВЭБ [8–11].

Патогенная бактериальная микрофлора и репликация герпес-вирусов в ротоглотке с небольшой частотой встречается и у клинически здоровых взрослых, не провоцируя развитие местного воспаления. В таких случаях речь идет об эффективности мукозального иммунитета, который контролирует и ограничивает инфекцию, предупреждая развитие воспаления [12, 13].

#### ***4.3. Мукозальный иммунитет орофарингеальной слизистой оболочки***

Ротоглотка является зоной активности NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue), одним из отделов лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT, Mucosa associated lymphoid tissue). Функционально различают афферентную (индуктивную) и эфферентную (эффекторную) зоны лимфоидных тканей слизистых оболочек [9, 14, 15].

Афферентная зона анатомически представлена небными миндалинами, слюнными железами, лимфоидными фолликулами и регионарными лимфатическими узлами. В этой зоне происходит распознавание антигена, восприятие сигнала чужеродности и дальнейшая обработка иммунологической информации. Эфферентная зона иммунной системы слизистых оболочек анатомически находится в эпителии, собственной пластинке и подслизистом слое; сюда мигрируют активированные лимфоциты через плоский эпителий сосудов. В эпителии (слизистом слое) клетки эфферентного звена представлены интраэпителиальными Т-лимфоцитами (ИЭЛ), состоящими из клеток памяти и активированных лимфоцитов. В подслизистом слое присутствуют Т- и В-лимфоциты (клетки памяти и наивные лимфоциты), НК, НКТ-клетки, макрофаги, ДК, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки [15, 16, 17].

Важным компонентом мукозального иммунитета орофарингеальной слизистой оболочки является слюна, которая поддерживает физико-химический гомеостаз ротовой полости. Защитные свойства слюны реализуются большим количеством белков, присутствующих в ней: шаперокины (белки теплового шока, heat shock proteins, HSP70/HSPA), гистатины, цистатины, секреторный ингибитор лейкоцитарной протеиназы (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI), адреномедуллин, лизоцим, амилаза слюны, бактерицидный протеин, увеличивающий проницаемость мембран (bacteria permeability inducing, BPI), BPI-подобные белки и протеины субсемейства продуктов небно-легочно-назального эпителиального клона (palate, lung and nasal epithelial clone, PLUNC), белки, богатые пролином (proline-rich polypeptides, PRP), слюнные муцины, пероксидазы, статерин, слюнной агглютинин (salivary agglutinin, SAG), кальпротектин [5, 18, 19].

Среди защитных факторов ротовой полости важное место занимают бактерицидные (или антимикробные) пептиды (АМП) –  $\alpha$ -дефензины (HNP 1–3), кателицидин-LL37, которые являются ключевыми компонентами врожденного иммунитета. Указанные консервативные молекулы секретируются фагоцитами и эпителиоцитами и обладают широким спектром антимикробной активности, действуя против грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжевых грибов и некоторых вирусов. В высокой концентрации эти пептиды способны разрушать микробные плазматические мембраны и оболочки, а в меньших концентрациях играют роль модуляторов врожденного иммунного ответа, принимают участие в поддержании нормальной микрофлоры слизистых [19–23].

Лактоферрин – полифункциональный белок из семейства трансферринов. Лактоферрин является важной составляющей защитных механизмов слизистых оболочек, благодаря способности связывать ионы железа, поддерживать кислый pH в очаге инфекции и воспаления, и катионным свойствам, что позволяет оседать на негативно заряженных мембранах патогенов и связывать анионные молекулы (такие как ДНК, гепарин, гликозаминогликан). Лактоферрин активен против бактерий, грибов и вирусов, является скавенджером (поглотителем) ионов железа, образует

хелаты с ионами  $Fe^{3+}$  и создает их дефицит, тем самым лишает патогенную флору микроэлемента, необходимого для ее размножения [5, 16, 19].

Секреторные иммуноглобулины слюны (sIgA, sIgD, sIgM) обеспечивают инактивацию бактерий, грибов и вирусов, а также некоторых микробных токсинов, путем связывания и/или агглютинации их частиц, фиксируя их на поверхности и иммобилизируя до элиминации, предупреждая инвазию патогенов в подлежащие ткани. Связывание антигена и агглютинация приводят к фагоцитозу (с последующей антигенной презентацией и лизисом) и к продукции цитокинов, в присутствии иммунокомпетентных клеток: клеток Лангерганса, ДК, нейтрофильных гранулоцитов. Присутствие SC-цепи в составе sIgA придает молекуле устойчивость к действию протеаз слюны. Свободные SC также являются факторами защиты слизистых оболочек. Они способны ингибировать эпителиальную адгезию некоторых бактерий, связывать фимбриальные адгезины бактерий, обладают способностью нейтрализовать некоторые бактериальные токсины, могут предотвращать активацию нейтрофилов и нейтрализовать активность IL-8, принимая участие в мукозальном гомеостазе. Образование комплекса sIgA с антигенами возбудителей в просвете не ограничивается лишь иммунной изоляцией патогенов, sIgA-иммунные комплексы путем ретроцитоза (от апикальной к базолатеральной поверхности) транспортируются через М-клетки в подлежащие лимфоидные структуры, где захватываются ДК. Все иммуноглобулины, независимо от их происхождения и антигенной специфичности, способны индуцировать и катализировать образование озона, что приводит к эффективному микробному киллингу [5, 16, 18, 20].

Таким образом, в основе патогенеза хронического местного воспаления лежит недостаточность мукозального иммунитета, персистенция и периодическая активация бактериально-вирусных патогенов, что приводит к повреждению тканей и хронизации воспаления, затяжному течению заболевания.

## **5. Диагностика хронических воспалительных заболеваний ротоглотки**

### **5.1. Сбор анамнеза**

Категория пациентов «часто болеющие взрослые» требует внимательного взгляда специалиста, для уточнения основного патологического состояния. Частыми болезнями могут быть разные, не связанные между собой состояния у пациента, это могут быть заболевания придаточных пазух носа или воспалительные процессы в ротоглотке, или их сочетание. В первую очередь необходимо вычленить основную проблему и причины, которые способствуют ее возникновению [24, 25] (Рисунок 1).

С целью объективизации анамнеза, систематизации жалоб, определении доминирующего очага воспаления, целесообразно проводить анкетирование (Таблица 1) [24, 25].

Пациентов исходно (на первом приеме) и раз в 6 месяцев в течение года на фоне лечения. Анкета включает 22 вопроса, каждый из которых оценивается по 5-балльной системе, где каждый балл соответствует частоте встречаемости критерия: 0 – никогда, 1 балл – 1–2 раза в год, 2 балла – 3–4 раза в год, 3 балла – 5–6 раз в год, 4 балла – постоянно присутствует. В дальнейшем общая сумма баллов подытоживается и оценивается. Точка деления, которая разграничивает значения суммы баллов для здоровых лиц и пациентов равна 28 баллам – баллы, полученные от 28 и выше, характеризуют анкетированного, как пациента с часто рецидивирующим течением ХТ/ХФ, баллы ниже 28 характеризуют условно-здоровых лиц.

Пациенты, с жалобами на частые простудные заболевания, у которых по результатам анкетирования получено менее 28 баллов относятся к пациентам–стигматикам, которые считают себя больными, но таковыми не являются, а здоровые добровольцы, набравшие больше 28 баллов, но не предъявляющие жалоб, относятся к скрытым пациентам – к группе, требующей диспансерного наблюдения.

Лабораторное обследование пациентов с рецидивирующими ХТ/ХФ необходимо проводить вне периода обострения.



Рисунок 1 – Схема обследования «часто болеющих взрослых» (ЧБВ)

Таблица 1 – Анкета для часто болеющих взрослых

	никогда	1-2 р/год	3-4 р/год	5-6 р/год	Больше 6 р/год	Баллы
	0 баллов	1 балл	2 балл	3 балла	4 балла	
Частота простудных заболеваний за год						
Сколько лет беспокоят частые простуды	0 лет	1-2 года	3 года	4-5 лет	Больше 5 лет	
Длительность заболевания, дни	3 дня	5 дней	7 дней	10 дней	14 дней	
Боль при глотании («пустой глоток»)						
Боль при глотании, иррадиирующая в ухо						
Покальвание при глотании и разговоре						
Ощущение постороннего тела в горле						
Першение и саднение в горле						
Жжение в горле						
Ощущение крупинок на языке (пробок из миндалин)						
Нерезкие болевые ощущения в области регионарных л/у						
Слабость						
Недомогание						
Снижение работоспособности						
Повышение температуры тела до 37,0-37,5 <sup>0</sup> С						
Повышение температуры тела до 38,0-39,0 <sup>0</sup> С						
Кашель сухой						
Кашель влажный						
Заложенность носа						
Стекание слизи по задней стенке глотки						
Курсы антибиотиков за год						
Курение	никогда	бросил	изредка	1-2 сиг/сут	До пач/сут	
Сумма баллов						

## ***5.2. Бактериологическое исследование***

Биоматериал для микробиологического исследования забирают стерильным тупфером для взятия мазков утром, натошак, до чистки зубов и доставляют в лабораторию в термоконтейнерах в течение 2 часов с момента забора. Бактериологическое исследование должно проводиться стандартизованными методиками в соответствии с инструкциями к наборам реагентов.

Рекомендуемая кратность проведения исследования:

- исходно (до начала лечения);
- контроль бактериологического посева проводится лишь в случае выявления патогенной микрофлоры (1 раз в 3 месяца на фоне терапии) или в случае неэффективности другой терапии (через 6 месяцев от начала лечения).

## ***5.3. Вирусологическое исследование***

Для выявления вирусов герпес-группы смешанную слюну собирают утром натошак в стерильные контейнеры в достаточном количестве и доставляют в лабораторию течение 2 часов с момента забора. Выявление ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 в образцах смешанной слюны должно проводиться методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией (Real time) стандартизованными методиками в соответствии с инструкциями к наборам реагентов.

Рекомендуемая кратность проведения исследования:

- исходно (до начала лечения);
- контроль вирусологического исследования проводится лишь в случае выявления ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 сразу после окончания противовирусной терапии;
- затем, при снижении вирусной нагрузки в случае клинической неэффективности – через 6 месяцев;

При отсутствии снижения вирусной нагрузки и клинической неэффективности – 1 раз в течение 3 месяцев на фоне лечения.

При клинической эффективности контроль герпес-вирусов (ВЭБ, ВГЧ 6) в слюне проводить нецелесообразно даже при отсутствии снижения вирусной

нагрузки. В данном случае клинический успех достигнут за счет повышения эффективности мукозального иммунного ответа.

#### ***5.4. Исследование системного иммунного ответа***

Исходно проводится первичная оценка системного иммунитета с целью исключения первичного иммунодефицита. Рекомендовано оценивать клеточный иммунный ответ: субпопуляции лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD3^+/CD56^+/CD16^+$ ,  $CD3^-/CD56^+/CD16^+$ ) и гуморальный иммунный ответ: сывороточные иммуноглобулины А, М, G. В дальнейшем, при обнаружении первичного иммунодефицита, модифицируются терапевтические подходы к пациенту, при отсутствии отклонений от референсных значений контролировать в динамике эти показатели нерационально.

#### ***5.5. Исследование мукозального иммунного ответа***

При достаточной мощности лаборатории целесообразно проводить исследование мукозального иммунитета орофарингеальной слизистой оболочки.

Факторы мукозального иммунитета определяют в смешанной слюне, собранной утром натощак в стерильные контейнеры, которая доставляется в лабораторию в течение 2 часов с момента забора. Количественное определение нативного кателицидина человека LL-37,  $\alpha$ -дефензинов человека HNP 1–3, лактоферрина, sIgA проводят с помощью иммуоферментного анализа (ИФА), в соответствии с инструкциями к наборам реагентов.

Рекомендуемая кратность проведения исследования:

- исходно (до начала лечения);
- сразу после окончания иммуностропной терапии, затем через 3 месяца;
- при клинической неэффективности контроль исследования 1 раз в 3 месяца на фоне лечения.

### **6. Выбор терапии хронических воспалительных заболеваний ротоглотки**

Выбор терапии проводится с учётом выявленных патогенов (Рисунок 2).

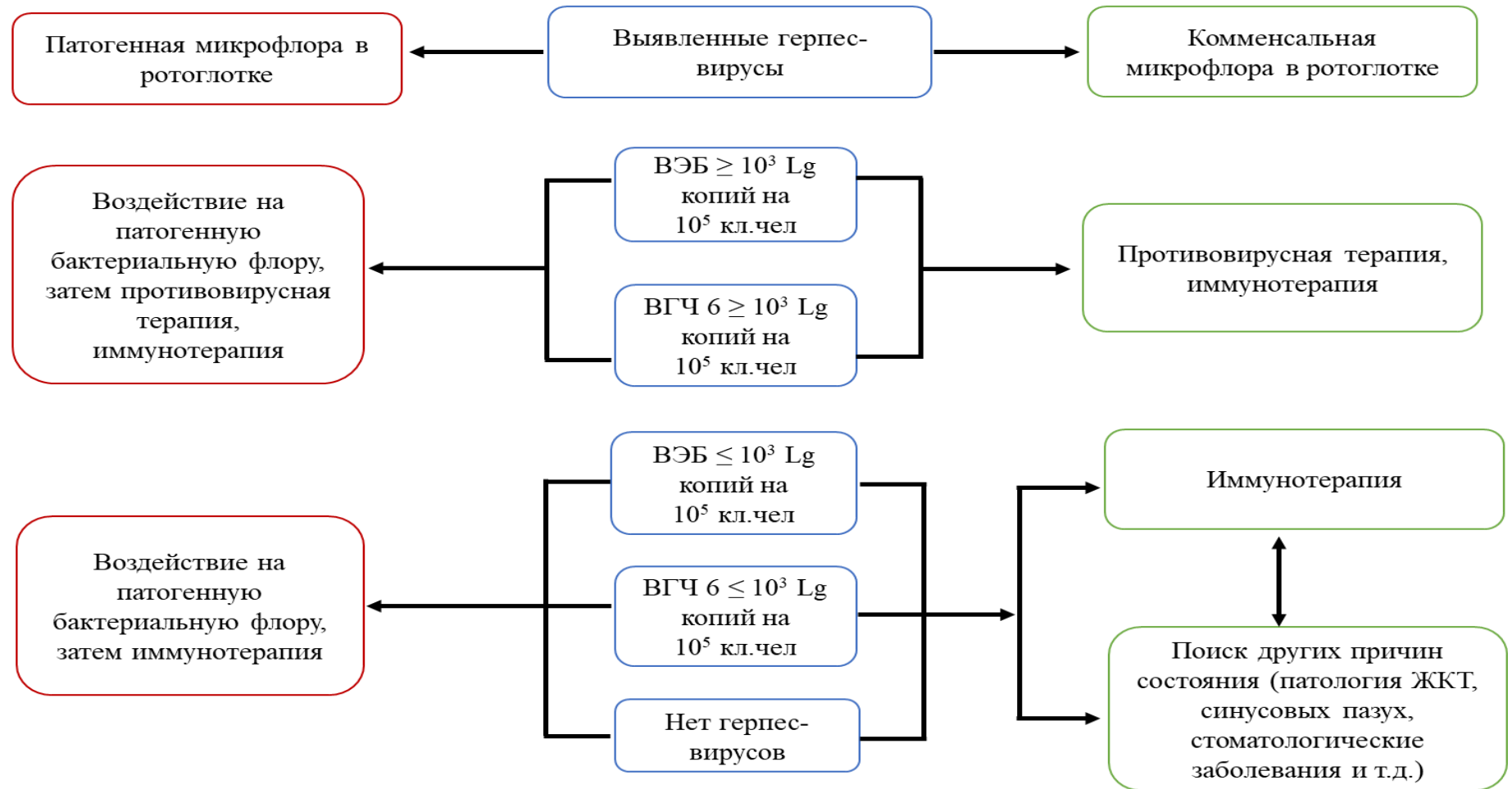


Рисунок 2 – Выбор терапии в зависимости от микробиоценоза ротоглотки у пациентов с часто рецидивирующими ХТ/ХФ

При невозможности исследовать факторы мукозального иммунитета (недостаточная мощность лаборатории), иммунотерапия назначается по умолчанию, так как дисфункция иммунитета слизистых оболочек доказана при этих состояниях [26–29].

Таким образом, терапевтическая тактика варьирует в зависимости от микробиоценоза ротоглотки у пациентов с часто рецидивирующими ХТ/ХФ:

*- патогенная микрофлора, высокие концентрации ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 типа:*

а) первоначально проводится воздействие на патогенную микрофлору (антибактериальная терапия, местные антисептики, лизаты бактерий);

б) затем проводится воздействие на герпес-вирусы (противовирусная терапия);

в) затем/или сразу, в комбинации, иммуностропная терапия.

*- патогенная микрофлора, низкие концентрации ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 типа:*

а) проводится воздействие на патогенную микрофлору (антибактериальная терапия, местные антисептики, лизаты бактерий);

б) затем/или сразу, в комбинации, иммуностропная терапия.

*- комменсальная микрофлора, высокие концентрации ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 типа:*

а) проводится воздействие на герпес-вирусы (противовирусная терапия);

б) затем/или сразу, в комбинации, иммуностропная терапия.

*- комменсальная микрофлора, низкие концентрации ДНК ВЭБ, ВГЧ 6 типа:*

а) поиск других причин состояния;

б) иммуностропная терапия.

В качестве противовирусного средства рекомендуем применять валацикловир перорально в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней.

В качестве иммунокорректора можно использовать аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина (Имунофан®, спрей назальный)

интраназально в дозе 50 мкг в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Через 14 дней повторный курс: спрей назальный Имунофан® 50 мкг в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 10 дней.

### **Заключение**

Все больные с рецидивирующими ХТ/ХФ требуют наблюдения у врача аллерголога-иммунолога, с тщательным и рациональным клиническим и лабораторным обследованием.

В данных методических рекомендациях отражены современные взгляды на проблему хронического рецидивирующего воспаления ротоглотки, представлены схемы сбора анамнеза, оптимального лабораторного обследования и этапы выбора терапии для пациентов.

### Библиография

- [1] Зуйкова И.Н. Иммуносупрессивная роль микробиологического пейзажа верхних дыхательных путей у часто болеющих взрослых / Зуйкова И.Н., Щубелко Р.В., Шульженко А.Е. // Российский аллергологический журнал. — 2018. — № 1 (15). — С. 40-44.
- [2] Симбирцев А.С. ред. Иммуноterapia в практике ЛОР-врача и терапевта / Симбирцев А.С., Лавренова Г.В. ред. // СПб.: Диалог. — 2018. — 456 с. ISBN 978-5-8469-0137-7
- [3] Косяков С.Я. Противоречивость современных представлений о проблеме хронического тонзиллита / С.Я. Косяков, И.Б. Анготоева, А.А. Мулдашева // Медицинский совет. — 2015. — № 3. — С. 35–39
- [4] Щубелко Р.В. Этиологические факторы часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки – первый шаг к пониманию проблемы / Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2018. — № 1. — С. 62-72.
- [5] Щубелко Р.В. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки – роль факторов мукозального иммунитета / Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Андреев И.В., Авоян Г.Э., Сурова О.С. // Иммунология. — 2019. — № 1 (40). — С. 35.
- [6] Пальчун В.Т. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии» / Пальчун В.Т. Магомедов М.М., Крюков // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2015. — 224 с. ISBN 978-5-9704-3474-1.
- [7] Сагандыкова Н.С. Особенности микрофлоры небных миндалин при хроническом воспалении / Сагандыкова Н.С. // Вестник КазНМУ. — 2015 (2). — С.105–107
- [8] De Paor, M. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever) / M. De Paor, K. O'Brien, T. Fahey [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2016. DOI: 10.1002/14651858.

- [9] Berger, C. Distribution Patterns of b- and g-Herpesviruses within Waldeyer's Ring Organs / Berger C., Hug M., Gysin C. et al. // *Journal of Medical Virology*. — 2007 (79). — P:1147–1152.
- [10] Assadian, F. Distribution and Molecular Characterization of Human Adenovirus and Epstein-Barr Virus Infections in Tonsillar Lymphocytes Isolated from Patients Diagnosed with Tonsillar Diseases / Assadian F., Sandström K., Bondeson K. et al. // *PLoS ONE*. — 2016. — 11(5). — P: 1–19. doi:10.1371/journal.pone.0154814.
- [11] Assadian, F. Distribution and Molecular Characterization of Human Adenovirus and Epstein-Barr Virus Infections in Tonsillar Lymphocytes Isolated from Patients Diagnosed with Tonsillar Diseases / F. Assadian, K. Sandström, K. Bondeson [et al.] // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11 (5). — P. 1–19. doi:10.1371/journal.pone.0154814.
- [12] Aas, J.A. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity / Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N. // *Journal of clinical microbiology*. — 2005. — 43 (11). — P: 5721–5732. DOI: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005.
- [13] Astrid, A. Viral and Bacterial Interactions in the upper respiratory tract / Astrid A., Bosch T.M., Biesbroek G. et al. // *PLOS Pathogens*. — 2013. — 9 (1). — P: 1–12. doi:10.1371/journal.ppat.1003057.
- [14] Fábíán, T.K. Salivary Defense Proteins: Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity. Review / Fábíán, T.K., Tibor K.F., Hermann P. et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2012. — 13. — P. 4295–4320.
- [15] Быкова В.П. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей — связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета / В.П. Быкова, А.А. Бахтин // *Российская ринология*. — 2016. — № 1. — С. 43–49.
- [16] Щубелко Р.В. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей / Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. // *Иммунология*. — 2018. — Том 39. — № 1. — С. 81- 88.
- [17] Wu, R.-Q. The mucosal immune system in the oral cavity — an orchestra of T cell diversity / Wu R.-Q., Zhang D.-F., Tu E. et al. // *International Journal of Oral Science*. — 2014. — 6. — P. 125–132.

- [18] Brandtzaeg, P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity / Brandtzaeg, P. // *Journal of Oral Microbiology*. — 2013(5). — P. 1–24. DOI: 10.3390/proteomes1030275 Sep 07, 2014.
- [19] Khurshid, Z. Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity / Khurshid Z., Naseem M., Sheikh Z. // *Saudi Pharmaceutical Journal*. — 2016. — 24. — P. 515–524.
- [20] Dale, B. A. Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease / Dale B. A., Fredericks L. P. // *Current Issues in Molecular Biology*. — 2005. — 7(2). — P: 119–133.
- [21] Davison, G. Salivary antimicrobial peptides (LL-37 and alpha-defensins HNP1–3), antimicrobial and IgA responses to prolonged exercise / Davison G., Allgrove J., Gleeson M // *European Journal of Applied Physiology*. — 2009. — 106. — P: 277–284.
- [22] Вавилова, Т.П. Антимикробные пептиды — многофункциональная защита тканей полости рта / Т.П. Вавилова, Н.И. Деркачева, И.Г. Островская // *Российская стоматология*. — 2015. — № 3. — С. 1–12. doi: 10.17116/rosstomat2015833-12.
- [23] Kamekura, R. Expression and Localization of Human Defensins in Palatine Tonsils / R. Kamekura, R. Imai, K. Takano [et al.] // *Advances in oto-rhino-laryngology*. — 2016. — Vol.77. — P. 112–118.
- [24] Мирзоева Е.З. Способ отбора информационнозначимых симптомов хронического тонзиллита и хронического фарингита / Мирзоева Е.З. // *Российская оториноларингология*. — 2015. — 2 (75). — С. 60–63.
- [25] Мирзоева Е.З. Диагностическая значимость симптомов хронического тонзиллита и хронического фарингита / Мирзоева Е.З. // *Верхневолжский медицинский журнал*. — 2014. — 12 (4). — С. 32–36.
- [26] Щубелко Р.В. Коррекция мукозального иммунитета и противовирусная терапия часто рецидивирующих хронических тонзиллитов/фарингитов с локальной репликацией герпес-вирусов / Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е.// *Иммунология*. — 2020. — № 5 (41). — С. 2-10.

- [27] Караулов А.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. / Караулов А.В., Калюжин О.В. // Терапевтический архив. — 2013. — 11. — С: 100–108.
- [28] Хаитов Р.М. Иммуноterapia. 2-е изд., перераб. и доп. / Хаитов, Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е., ред. // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2018. — 768 с. ISBN 978-5-9704-5372-8.
- [29] Щубелко Р.В. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии / Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. // Российский медицинский журнал. — 2018. - № 8 (1). — С. 39-46.

## **Библиографические данные**

УДК 612.017.1:616-008

МКС 11.020

Ключевые слова: часто-болеющие взрослые, хронические воспалительные заболеваний ротоглотки, герпесвирусные инфекции, мукозальный иммунный ответ, иммунотерапия.

**Федеральное медико-биологическое агентство****Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства  
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)**

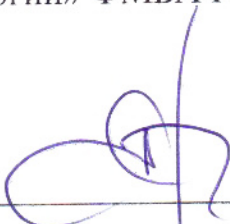
Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

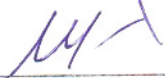
**Иммунодиагностика пациентов с вирус-ассоциированными  
хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных  
путей на основе исследования показателей местного и системного  
иммунного ответа**

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 № 3 –2024

Заведующий отделением  
аллергологии, д-р мед. наук,  
профессор

А.Е. Шульженко

старший научный сотрудник  
отделения аллергологии, врач  
аллерголог-иммунолог,  
канд. мед. наук

И.Н. Зуйкова

научный сотрудник, врач  
аллерголог-иммунолог  
отделения аллергологии,  
канд. мед. наук

Р.В. Щубелко