

УДК 616.22:616.321-08

Г.И. ГАРЮК, Е.А. КУЛИКОВА, Л.А. ПАНЧЕНКО, С.В. КАНДЗЮБА**,
И.Н. ЗВЯГОЛЬСКАЯ**, Н.В. ПАВЛЕНКО*, Ю.А. КРИСЬКО*

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛОТКИ И ГОРТАНИ АССОЦИАЦИЕЙ МИКОПЛАЗМЫ И ГЕРПЕСВИРУСОВ (ВПГ И ВГЧ-6 ТИПА)

*Харьков. мед. академия последиплом. образования
(ректор – проф. А.Н. Хвисяк), *Ин-т микробиологии и иммунологии
им. И.И. Мечникова АН Украины (дир. – проф. Ю.Л. Волянский);
** Укр. мед. стомат. академия (г. Полтава)*

Хронические воспалительные заболевания глотки и гортани являются широко распространенной ЛОР-патологией, возникающей в результате влияния комплекса факторов как экзогенных, действующих непосредственно на слизистую оболочку глотки и гортани, так и эндогенных, связанных с патологией внутренних органов и состоянием иммунитета больного. Эффективность лечения при этой патологии во многом зависит от правильной и своевременной идентификации патогенного агента (бактерии, вирусы, грибы, простейшие и др.). В последние годы среди этиологических факторов, вызывающих воспалительные заболевания глотки и гортани, возрос удельный вес вирусных, грибковых и других, ранее редко встречавшихся патогенов (Г.И. Гарюк., А.В. Савченко, 2003; В.И. Попович В.И., и соавт., 2003; С.М. Пухлик, 2003; И.С. Зарицкая, и соавт., 2005; Г.Ф. Иванченко, Е.В. Демченко, 2005). Это связано со снижением общей иммунореактивности организма, обусловленным различными факторами. Если ассоциации бактерий и грибов на слизистой оболочке глотки и гортани при их патологии обнаруживаются достаточно часто, то определение ассоциаций других биоценологических комплексов, в частности микоплазمو-вирусного, стало широко доступным лишь в последние годы благодаря прогрессу в лабораторной диагностике других, не выделяемых обычными способами инфекционных агентов с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Изучение механизмов биоценологических взаимоотношений между разными патогенными микроорганизмами в условиях *in vitro* и *in vivo* еще в 90-х годах прошлого столетия привело к констатации возможности создания микробных ассоциаций из разных таксономических групп. Одной из наиболее частых форм такого биоценологического комплекса является микоплазмовирусный, который формируется вследствие способности вирусов адсорбироваться на мембране микоплазм в условиях длительной персистенции в организме хозяина (С.В. Прозоровский и соавт., 1995). В ряде исследований, в которых рассматривались механизмы биоценологических взаимодействий между микоплазмами человека и респираторными вирусами, показана возможность микоплазм влиять на свойства и репродукцию последних, существенно видоизменяя клиническую картину патологического процесса, а также затрудняя его точную и своевременную диагностику (И.А. Гудима и др., 2001; Е.Л. Панасюк и др., 2007). Становится бесспорной актуальность изучения микоплазموгерпесвирусных *mixed*-инфекций, обусловленных широко распространенными патогенами. До настоящего времени лишь в единичных работах представлены результаты исследований по экспериментальному и клиническому изучению смешанных микоплазمو-вирусных инфекций при некоторых патологических состояниях (Е.Л. Панасюк, 2007).

Важность проведения исследований по изучению микоплазмо-герпесвирусных инфекций при ЛОР-патологии обусловлена тропностью герпесвирусов к эпителиальным клеткам глотки и гортани (Coquey I, 2006). До настоящего времени отсутствуют исследования по выяснению частоты распространения и роли микоплазмо-герпесвирусной ассоциации при заболеваниях глотки и гортани.

Целью настоящей работы явилось определение инфицированности больных острым и хроническим ларингитом и с обостренным хроническим фарингитом ассоциацией микоплазмы (*Mycoplasma hominis*) с герпесвирусами: ВПГ (вирус простого герпеса) и ВГЧ-6 (вирус герпеса человека 6-го типа). С этой целью у больных определялись специфические антитела сыворотки крови Ig M и Ig G к вирусу простого герпеса (ВПГ), Ig G к вирусу герпеса 6-го типа (ВГЧ-6) и Ig G к *Mycoplasma hominis*. Метод является скрининговым для выявления инфицированности данным патогеном. Тем не менее, в практической работе он общепризнан вирусологами и инфекционистами благодаря высокой специфичности и чувствительности, быстрой и простоте постановки, невысокой стоимости проведения анализа. Выявление в крови больных Ig M расценивается как показатель острого течения ВПГ-инфекции, а Ig G – перенесенного заболевания в прошлом.

Материал и методы исследований

Под нашим наблюдением было 65 пациентов в возрасте 18-60 лет из них 36 - мужчин и 29 женщин. Средний возраст составил 45 лет. Большинство больных (40 человек) поступили в стационар ГКБ №30 г. Харькова (клиническая база ЛОР-кафедры ХМАПО) с диагнозом: обострение хронического ларингита (катаральная и гипертрофическая форма), 12 – с диагнозом: острый ларингит. 13 лиц, обратившиеся за помощью в амбулаторию ГКБ №30 г. Харькова по поводу острого и обострения хронического фарингита, обследованы амбулаторно.

Для установления клинического диагноза у всех больных и лиц контрольной

группы был проведен общепринятый инструментальный осмотр ЛОР-органов, ларингостробоскопия, а также общие клинические анализы крови и мочи, бактериологическое исследование глотки, по показаниям, рентгенологическое обследование околоносовых пазух и органов грудной клетки и серологические методы исследования крови.

На момент проведения исследований лишь у 1 из 65 обратившихся за медицинской помощью, были выраженные проявления герпесвирусной инфекции на слизистой оболочке губ, что дало основание для постановки сопутствующего диагноза: *Herpes labialis*.

Для определения серологических маркеров герпесвирусной (ВПГ и ВГЧ-6) и *Mycoplasma hominis* инфекций была изучена сыворотка крови у больных. У них всех проведены лабораторные исследования на наличие смешанной персистирующей инфекции, обусловленной *Mycoplasma hominis* и *Herpes simplex virus*, а также смешанной персистирующей инфекции, вызываемой *M. hominis* и *Human herpesvirus-6*, путем определения специфических антител сыворотки крови, Ig M и Ig G к вирусу простого герпеса (ВПГ), Ig G к вирусу герпеса 6-го типа (ВГЧ-6) и Ig G к *Mycoplasma hominis* иммуноферментным методом (ИФА). Иммуноферментные исследования выполнялись в лаборатории вирусных инфекций Института микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АН Украины г.Харьков. Содержание иммуноглобулинов в крови у пациентов определялось спектрофотометрически в оптических единицах (опт. ед.). Использованы тест-системы: Вектор-ВПГ-Ig M и Вектор-ВПГ-Ig G, Вектор-ВГЧ-6-Ig G и Вектор-*M.hominis*-Ig G (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Интерпретация результатов ИФА осуществлена на основе совокупности данных анамнеза, наявности или отсутствия клинической картины герпесвирусной инфекции и результатов лабораторного исследования.

В качестве контроля были обследованы аналогичным образом 22 здоровых (12 мужчин и 10 женщин) без патологии ЛОР-органов.

Результаты исследований и их обсуждение

При поступлении на стационарное лечение клиническая симптоматика острого ларингита и обострения хронического ларингита была классической: обследуемые жаловались на охриплость, боль в горле, ощущение наличия инородного тела в горле, приступообразный кашель.

Большинство больных хроническим ларингитом 67,5% (27 человек) имели давность заболевания 5-7 лет, обострения которого, по их словам, наблюдались 2-3 раза в год. Они провоцировались либо ОРВИ, либо переохлаждениями. Даже вне обострения пациенты жаловались на общую слабость, недомогание, быструю утомляемость голоса.

Возникновение острого ларингита обследуемые связывали с перенесенной респираторной вирусной инфекцией, 5 из них были доставлены в ЛОР-стационар машинной скорой помощи в тяжелом состоянии. Проявления острого ларингита у этих лиц

сопровождались явлениями стеноза гортани I-II стадии.

При осмотре гортани картина была разнообразной в зависимости от формы ларингита и периода заболевания. В большинстве случаев имела место гиперемия слизистой оболочки глотки и гортани, наблюдалось обилие вязкой мокроты. Голосовые складки были розового цвета, неравномерно утолщены, иногда на слизистой оболочке гортани определялась «плюс-ткань» в виде узелков, пахидермий. При ларингостробоскопии отмечалось нарушение тонуса голосовых складок, который чаще был сниженным, обуславливая несмыкание последних, или усиленным, что встречалось реже.

Клинические проявления обострения хронического фарингита были типичными, но характеризовались упорным характером и частыми рецидивами.

Результаты серологического обследования на микоплазمو-герпесвирусную персистирующую инфекцию у больных и лиц контрольной группы представлены в таблице.

Частота одновременного выявления специфических Ig G к герпесвирусам (ВПГ и ВГЧ-6) и микоплазме (*M. hominis*) у лиц с воспалительными заболеваниями глотки и гортани, а также у здоровых

Диагноз у обследуемых больных		Количество обследованных лиц	Обнаружены Ig G к ВПГ, ВГЧ-6 и <i>M. hominis</i>			
			M. hominis + ВПГ		M. hominis + ВГЧ-6	
			число пациентов			
			абсолютное число	%±m	абсолютное число	%±m
Острый ларингит		12	11	-	5	-
Хронический ларингит		40	27	-	25	-
Хронический фарингит		13	5	-	4	-
Всего	абсолютное число	65	43		34	
	%±m			66,2±3,1*		52,3±2,9*
Здоровые лица	абсолютное число	22	12		7	
	%±m			54,5±4,1		31,8±2,2

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых лиц

Как видно из приведенных в ней данных, Ig G к микробной ассоциации в виде *M. hominis* + ВПГ был выявлен в 63,2±2,5% больных с воспалительными заболеваниями глотки и гортани. Эти данные являются подтверждением высокой частоты инфицированности двумя микробами обследуемых больных. При этом у 2-х больных (у одного с клиническими проявлениями *Herpes labialis* и у другого – без клинических проявлений) был выявлен диагностически высокий уровень Ig M – показатель острой герпесвирусной инфекции на фоне высокого уровня Ig G к ВПГ.

Приводим более детальный анализ лабораторных данных у этих 2 обследуемых.

1. Больная Ш., 23 года, обратилась за медицинской помощью на амбулаторном приеме (амб. карта №8342 за 2007 г.), где был поставлен диагноз: обострение хронического фарингита, *Herpes labialis*. Она отмечает рецидивы заболевания после переохлаждения и ОРВИ ежемесячно. Результаты серологического обследования были следующими: содержание Ig M к ВПГ составило 0,410 опт. ед., а Ig G к ВПГ – 0,825 опт. ед. при показателе контрольного образца 0,301 опт. ед; Ig G к *M. hominis* – 0,865 опт. ед. при контроле 0,500 опт. ед. Результат определения Ig G к ВГЧ-6 был отрицательным. Таким образом, у пациентки на фоне обострения хронического фарингита и герпетического поражения слизистой оболочки губ лабораторно было подтверждено развитие острого герпетического заболевания в сочетании с наличием специфического иммунного ответа к *M. hominis* и с достаточно высоким содержанием Ig G к ВПГ.

2. Больной Ф., 70 лет, поступил на лечение с диагнозом: обострение хронического гиперпластического ларингита (история болезни №1234 за 2007 г.). При лабораторном исследовании содержание IgM к ВПГ в крови было равно 0,420 опт. ед., а IgG к ВПГ = 0,652 опт. ед. при контрольном показателе 0,301 опт. ед. Одновременно был выявлен повышенный уровень IgG к *M. hominis* (0,938 опт. ед. при контроле 0,500 опт. ед.). Результат исследования по выявлению IgG к ВГЧ-6 был отрицательным.

Таким образом, у обследованного отсутствовали клинические проявления герпетической инфекции, но данные лабораторного анализа дали основание для постановки помимо основного, также ЛОР-диагноза: обострение хронического гиперпластического ларингита; сопутствующая асимптоматическая форма персистирующей герпесвирусной инфекции в сочетании с инфицированностью *M. hominis*.

У обоих пациентов *mixt*-инфекция подтверждена в дальнейшем полимеразной цепной реакцией (ПЦР). В комплекс лечебных мероприятий у них были включены антигерпетические препараты (ацикловир – 200 мг 5 раз в день в течение 5 дней), интерферон (виферон в ректальных свечах – 1 млн. ЕД 2 раза в день в течение 5 дней), с 6-го дня циклоферон – 2 мл внутримышечно через день №10. Оба больных были выписаны с клиническим улучшением и рекомендациями дальнейшего долечивания (циклоферон) и контролирования лабораторных показателей.

Обнаруженный нами факт возникновения рецидива ВПГ-инфекции на фоне достаточно высокого содержания IgG в крови у больных может являться подтверждением того, что не всегда секретируемые антитела в ответ на персистирующий в организме вирус могут обеспечивать защитный эффект.

При анализе таблицы обращает на себя внимание то, что более чем у половины пациентов с воспалительными заболеваниями глотки и гортани (52,3%) обнаружена инфицированность двумя патогенами (*M. hominis* и ВГЧ-6). Как известно, вирус герпеса человека, 6 тип (ВГЧ-6), является недавно изолированным (1986 г.) и отнесен к подсемейству β -*Herpesvirinae* (Salahuddin, Albashi, Markham et al., 1986). ВГЧ-6 характеризуется тропностью к железистым, паренхиматозным и лимфоретикулярным тканям. Его этиологическая и патогенетическая роль при многих патологических состояниях еще не определена. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения значения ВГЧ-6 при смешанных микоплазمو-герпесвирусных инфекциях, а также в развитии лимфопролиферативных заболеваний.

Результаты проведенных исследований по выявлению специфических IgG к микоплазمو-герпесвирусной ассоциации у здоровых лиц являются доказательством широкой циркуляции обоих микроорганизмов среди здорового населения с учетом известных данных об их убиквитарности и склонности к латентному персистированию в условиях макроорганизма, а также к частому формированию биоценологических микоплазмо-герпесвирусных комплексов.

Вторым этапом обследования лиц с повышенными титрами специфических иммуноглобулинов к *mixt*-инфекции герпесвирусов и микоплазмы является направление их на определение антигенов или идентификацию соответственных геномов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Сообщение носит предварительный характер. В перспективе дальнейших исследований необходимо проведение более широких иммуно-вирусологических обследований ЛОР-больных с хроническим течени-

ем воспалительной патологии верхних дыхательных путей. Актуальна разработка алгоритма обследования ЛОР-больных для выявления лиц с высоким риском развития *mixt*-инфекций.

Выводы

1. При серологическом исследовании у 65 пациентов с воспалительными заболеваниями глотки и гортани обнаружен высокий уровень *mixt*-инфицированных лиц ассоциациями микоплазмо-герпесвирусной природы, который при сочетании *M. hominis* с вирусом простого герпеса составил 66,2%, а при *mixt*-инфекциях, обусловленных *M. hominis* с герпесвирусом 6-го типа, 52,3%.

2. При подтверждении инфицированности этих больных полимеразной цепной реакцией (ПЦР) смешанной микоплазмо-герпесвирусной природы в комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий должны быть включены этиотропные препараты.

1. Гарюк Г.И., Савченко А.В. Этиологические аспекты эпиглоттитов // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. – №3-с. – С. 12-13.
2. Гудима И.А., Васильева Л.И., Брагина Л.Е. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хроническом тонзиллите у детей // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – №5. – С. 16-19.
3. Зарицкая И.С., Волосевич Л.И., Поляковская Е.А. Орофарингеальные микозы и возможности препарата гивалекс в их лечении (исследование *in vitro*) // Матеріали Х з'їзду отоларингологів України 22-25 травня 2005р. м. Судак. Видавництво "Преса України":2005. –С.455-456.
4. Иванченко Г.Ф., Демченко Е.В. Современные направления в исследовании и лечении больных хроническим гиперпластическим ларингитом // Матеріали Х з'їзду отоларингологів України 22-25 травня 2005р. м. Судак. Видавництво "Преса України": 2005. – С. 455-456.
5. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л. Смешанные вирусно-бактериальные инфекции: особенности клиники, лечения // Сучасні інфекції. – 2007. – №2. – С. 44-50.
6. Попович В.І., Комашко Н.А., Ванченко В.М. и співавт. Роль герпес-вірусної інфекції в патології глотки // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. –№3-с. – С. 55-56.
7. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. – М.: Медицина, 1995. – 288 с.
8. Пухлик С.М. Опыт применения препарата «Юнидокс соллютаб» в лечении хламидийной инфекции верхних дыхательных путей // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. – №3-с. – С. 58-59.
9. Рыбалко С.Л. Вирусно-бактериальные ассоциации в механизмах персистенции вирусов гриппа. Автореферат докт. дисс. – Киев – 1991. – 31с.
10. Corey L. Asymptomatic shedding of HSV-2 from the oropharyngs // Herpes. – 2006 – N13. – suppl.2. – P. 50-A.
11. Salahuddin C.Z., Albashi D.V., Markham P.D. et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science 1986; 234:596-601.

Поступила в редакцию 12.02.09.

© Г.И. Гарюк, Е.А. Куликова, Л.А. Панченко, С.В. Кандзюба, И.Н. Звягольская, Н.В. Павленко, Ю.А. Крисько, 2009

**ІНФІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ
ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
ГЛОТКИ ТА ГОРТАНІ АСОЦІАЦІЄЮ
МІКОПЛАЗМИ І ГЕРПЕСВІРУСІВ
(ВПГ ТА ВГЛІ-6 ТИПУ)**

*Гарюк Г.І., Куликова О.О., Панченко Л.А.,
Кандзюба С.В., Зв'ягельська І.Н., Павленко Н.В.,
Крисько Ю.А. (Харків)*

Резюме

При серологічному дослідженні у 65 осіб із запальними захворюваннями глотки та гортані виявлено високий рівень міхт-інфікування асоціаціям мікоплазмо-герпесвірусної природи, що у разі сполучення *M. hominis* з вірусом простого герпеса складає 66,2%, а *M. hominis* з герпес вірусом 6-го типу – 52,3%. Якщо підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) змішану мікоплазмо-герпесвірусну природу інфікування цих хворих, то в комплекс лікувальних та реабілітаційних заходів необхідно включати етіотропні препарати.

**INFECTIONS OF PATIENTS WITH
INFLAMMATORY DISEASES OF THROAT
AND LARYNX BY ASSOCIATION OF
MYCOPLASMA AND HERPESVIRUSES
(HERPES SIMPLEX AND HUMAN
HERPESVIRUS 6)**

*Gar'uk G.I., Kulikova O.O., Panchenko L.A.,
Kandz'uba S.V., Zv'agol'ska I.N., Pavlenko N.V.,
Krys'ko Yu.A. (Charkiv)*

Summary

At serodiagnostic of 65 patients with inflammatory diseases of throat and larynx it were revealed high level of mixt-infection by association of mycoplasms and herpesviruses that for the case of conjugation of *M. hominis* with ordinary herpes viruses reaches to 66.2% and for the case of *M. hominis* with 6-type herpes viruses – up to 52.3%. At confirmation of the mixed herpesvirus-micosis nature of infection by polymerase chain reaction the administration of etiotropic preparations into curative and rehabilitative procedures is necessary.