

infection of the upper respiratory tract // 7-th Congress of otorhinolaryngology USSR: Abstracts. — Moscow, 1975. — P. 60-66. (in Russian)

9. *Stepanov E.V. Methods of highly sensitive gas analysis molecular biomarkers in studies of exhaled air // Trudi IOFAN. — 2005. — V. 61. — P. 5-47. (in Russian)*

10. *D'Amico A., Di Natale C., Falconi C., et al. Detection and identification of cancers by the electronic nose // Expert Opin. Med. Diagn. — 2012. — Vol. 6(3). — P. 175-185.*

11. *Fens N., van der Schee M.P., Brinkman P., et al. Exhaled breath analysis by electronic nose in airways*

disease. Established issues and key questions. // Clin. Exp. Allergy. — 2013. — Vol. 43(7). — P. 705-715.

12. *Fens N., Roldaan A.C., van der Schee M.P., et al. External validation of exhaled breath profiling using an electronic nose in the discrimination of asthma with fixed airways obstruction and chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Exp. Allergy. — 2011. — Vol. 41 (10). — P. 1371-1378.*

13. *Wilson A.D. Advances in electronic-nose technologies for the detection of volatile biomarker metabolites in the human breath // Metabolites. — 2015. — Vol. 5(1). — P. 140-163.*

**Информация об авторах:** Начаров Петр Васильевич — заведующий лабораторно-диагностическим отделом ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» МЗ РФ, к.м.н., с.н.с., 198013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, e-mail: nacharov@bk.ru; Джагацпанян Игорь Эдуардович — инженер-исследователь, к.т.н., 197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, 49, e-mail: drjie@mail.ru; Корнеев Алексей Александрович — ведущий научный сотрудник лаборатории информатики и статистики ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» МЗ РФ, д.м.н., профессор, e-mail: korneevkov@gmail.com

**Information About the Authors:** Nacharov Petr Vasiljevich — head of the laboratory and diagnostic department, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, PhD, Senior Researcher, Bronnickaya str., St. Petersburg, Russia, 198013, e-mail: nacharov@bk.ru; Jahatspanian Igor Eduardovich — research engineer, PhD, Kronverkskiy street 49, Saint-Petersburg, 197101, e-mail drjie@mail.ru; Korneevkov Aleksei Aleksandrovich — leading researcher, Laboratory of Informatics and Statistics, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, PhD, prof., address: 9, Bronnickaya str., St. Petersburg, Russia, 198013, e-mail: korneevkov@gmail.com

© ШАБАЛДИНА Е.В., ШАБАЛДИН А.В. — 2015

УДК: 616.322-007.61-053.3

## РОЛЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К *STREPTOCOCCUS PYOGENES* У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИНДАЛИН ЛИМФОИДНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА В РАЗВИТИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Елена Викторовна Шабалдина, Андрей Владимирович Шабалдин

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор — проф., д.м.н. В.М. Ивойлов, кафедра оториноларингологии и клинической иммунологии, зав. — к.м.н. Е.В. Шабалдина)

**Резюме.** *Streptococcus pyogenes* является причиной развития острой ревматической лихорадки и остроого пост-стрептококкового гломерулонефрита. Первичное инфицирование данным микроорганизмом приходится на ранний онтогенез. Оценили клинико-иммунологические особенности детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца раннего и дошкольного возраста, имеющих иммунный ответ на *Streptococcus pyogenes*, с позиции риска формирования иммунологически-опосредованных реакций. Обследован 771 ребенок, в возрастном интервале 2-6 лет. Анализировали иммунные и клинические показатели в двух группах детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *Streptococcus pyogenes* (основная, n=306) и не имеющих его (контрольная, n=465). Показано, что в основной группе детей был высокий уровень TNF-а, IL-4, INF-а в назальном секрете, а в крови — АСЛ-О, АСГ, РФ, СРБ, ЦИК и IgE. В основной группе статистически значимо выше была сенсibilизация по атопическому типу к *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Proteus vulgaris*, *Kl. pneumoniae*, *H. influenzae*. Проведенное исследование показало, что иммунный ответ к *Streptococcus pyogenes* может быть маркером развивающихся у ребенка с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца иммунологических реакций.

**Ключевые слова:** *Streptococcus pyogenes*, гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца, ревматические реакции, иммунные комплексы.

## ROLE OF SENSITIZATION TO *STREPTOCOCCUS PYOGENES* IN CHILDREN OF EARLY AND PRESCHOOL AGE WITH PHARYNGEAL LYMPHOID RING HYPERTROPHY IN DEVELOPMENT OF RHEUMATIC REACTION

Elena V. Shabaldina, Andrey V. Shabaldin

(Kemerovo State Medical Academy, Russia)

**Summary.** *Streptococcus pyogenes* is the reason of acute rheumatic fever and a post-streptococcal glomerulonephritis. Primary colonization of mucosal with this microorganism develops in the period of early ontogenesis. Clinic and immune features of the children with pharyngeal lymphoid ring hypertrophy of early and preschool age having the immune response to *Streptococcus pyogenes* were studied. Position of risk of formation of rheumatic diseases in these children was studied. 771 children, in an age interval of 2-6 years are examined. Immune and clinical indicators in two groups of the children having the immune response to *Streptococcus pyogenes* (basic, n=306) and not having it (n=465) were analyzed. The basic group of the children had a high level in a nasal secret of TNF-a, IL-4, INF-a, and in blood — ASL-O, ASG, RF, CRP and IgE. The atopic immune response to *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Proteus vulgaris*, *Kl. pneumoniae*, *H. influenzae* took place in the basic group. The conducted research showed that hyper productive immune reactions mainly on humoral type which can provide induction of rheumatic pathology are associated with the immune response to *Streptococcus pyogenes*; and detection of IgG antibodies to *Streptococcus pyogenes* can be screening for identification of group of risk on formation of rheumatic diseases among children with pharyngeal lymphoid ring hypertrophy.

**Key words:** *Streptococcus pyogenes*, pharyngeal lymphoid ring hypertrophy, rheumatic reaction, immune complex.

*Streptococcus (Str.) pyogenes* (Фила B13: Firmicutes, Порядок: Lactobacillales, Семейство: Streptococcaceae)

по классификации Р. Лендсфилда (1933 г.) относится к серологической группе А, а по классификации Брауна

(1919 г.) относится к бэта формам (полный бэта-гемолит в питательной среде с кровью барана), поэтому в литературе нередко обозначается как бэта-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Показано, что БГСА относится к видам стрептококков, которые могут самостоятельно вызвать инфекционный процесс, и по этому качеству их относят к III группе патогенности, согласно МКБ-10 [5]. Данный микроорганизм определяет этиологию не только инфекционных заболеваний респираторного, кишечного трактов, кожи и подкожной клетчатки, но и является причиной постинфекционных заболеваний ревматической болезни и острого постстрептококкового гломерулонефрита [4].

Доказано, что первичная колонизация слизистых оболочек ребенка данным микроорганизмом происходит на ранний онтогенез: в перинатальный период — от матерей, в неонатальном периоде и в периоде раннего детства — от микроокружения [6]. В это же время происходит активное формирование адаптивного системного и мукозального иммунитета, в том числе и под воздействием генетических факторов. Генетическое детерминирование иммунных нарушений способствует формированию иммунопатологических и аллергических реакций на антигены *Str. pyogenes* в этом возрастном интервале. Аллергический иммунный ответ имеет низкую avidность к эпитопу, что способствует появлению перекрестного реагирования на мимикрирующие антигены [2].

Исходя из этого, целью настоящего исследования была оценка клинко-иммунологические особенности детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца, имеющих иммунный ответ на антигены *Str. pyogenes*, с позиции риска формирования иммунологически-опосредованных реакций.

### Материалы и методы

Для выполнения поставленной задачи было проведено обследование 771 ребенка, в возрастном интервале 2-6 лет, проходивших лечение на клинических базах Кемеровской государственной медицинской академии у врачей клинического иммунолога и оториноларинголога. Все дети были обследованы по поводу гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, а также относились, по рекомендации В.Ю. Альбицкого (1986), к группе часто и длительно болеющих детей.

Основным критерием, по которому из общей выборки были сформированы две группы детей, был иммунный ответ по IgG типу к антигенам *Str. pyogenes*. Данное исследование проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на коммерческих наборах ООО «Иммунотекс» (г. Ставрополь, Россия). Детей, имеющих иммунный ответ по Ig G типу к *Str. pyogenes*, относили к основной группе (n=306), а не имеющих его — к контрольной группе (n=465).

В обеих группах проведена оценка анамнеза, включая наследственный и акушерско-гинекологический, особенностей клинических проявлений иммунопатологии, включая характеристику лимфоидного глоточного кольца. У всех детей выполнено исследования концентраций интерлейкина-1 бэта (IL-1b), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF-а) и интерферона альфа (INF-а) в назофарингеальном смыве. Исследование проводили методом твердофазного ИФА на коммерческих наборах ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербурга, Россия) согласно прилагаемым инструкциям. Назофарингеальный смыв получали методом промывания носоглотки через носовые ходы 3 мл физиологического раствора. Иммуноаллергологическое исследование проводили с помощью твердофазного ИФА на наборах фирмы ООО «Иммунотекс» (г. Ставрополь, Россия). Анализируемая панель включала антигены следующих представителей условно-патогенной микро-

флоры (УПМ): *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. mutans*, *Staphylococcus (S.) aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia (E.) coli*, *Pseudomonas (P.) aeruginosa*, *Proteus (Prot.) vulgaris*, *Klebsiella (Kl.) pneumoniae*, *Branchamella (Br.) catarrhalis*, *Haemophilus (H.) influenzae*. Уровень сенсibilизации учитывали классами: 0 класс — антитела класса E (АТЕ) или антител класса G (АТG) ниже 1,0 нг/мл, I класс — АТЕ или АТG в пределах 1,0-2,5 нг/мл, II класс — АТЕ или АТG в пределах 2,6-5,0 нг/мл, III класс — АТЕ или АТG в пределах 5,1-10,0 нг/мл, IV класс — АТЕ или АТG свыше 10,0 нг/мл. Для изучения других видов иммунопатологических реакций исследовали уровень антител к стрептолизину-О (АСЛ-О), к стрептогиалуронидазе (АСГ), а также уровень С-реактивного белка (СРБ). Данные исследования проводили в реакциях латексной агглютинации на наборах фирмы ООО «Оливекс», Россия, согласно прилагаемым инструкциям. Исследования системного иммунитета было выполнено в рамках иммунограммы II уровня.

У всех обследованных детей проводился посев на питательные среды отделяемого носа и ротоглотки с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Учитывалось количественное содержание микроорганизмов, рассчитанное в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе Минздрава России № 535 от 22.04.85 г. Для оценки степени инфицирования детей и их матерей контрольной и опытной групп количественное содержание микроорганизмов у индивидуума отражали в среднем логарифмическом титре [7].

Анализ данных проводили с помощью стандартных медико-статистических методов, используя пакет прикладных программ <sup>2</sup>Statistica for Windows, 6.0<sup>2</sup> (StatSoft, USA, 1999). Непараметрические количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни, а параметрические — с помощью критерия Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при ошибке менее 5%, что соответствует медико-биологическим исследованиям.

### Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что в группе детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *Str. pyogenes*, статистически значимо выше, чем в группе не имеющих его, были: отягощенность наследственного анамнеза, выраженность фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода во время настоящей беременности, степени (в постнатальном периоде) тимомегалии и гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, кожные проявления пищевой аллергии на первом году жизни, частота острых респираторных инфекций в течение одного года.

Исследования особенностей цитокинового статуса назофарингеального смыва в представленных группах выявили ряд статистически значимых различий. У детей основной группы в назофарингеальном смыве была выше концентрация провоспалительного TNF-а (7,32±0,64 против 2,51±0,23 в контроле; p=0,007), проаллергического IL-4 (11,51±0,91 против 7,54±0,56 в контроле; p=0,041) и противовирусного INF-а (15,58 ±1,07 против 6,53±0,48 в контроле; p=0,011), чем в группе сравнения. Уровень IL-1b по своему среднему показателю был также выше в опытной группе по отношению к контролю, но статистическая значимость не была достигнута (p>0,05). Тоже самое касалось и IL-1Ra: в опытной группе его среднее значение в назофарингеальном смыве было ниже, чем в группе сравнения, но эти показатели не имели достоверно значимого различия (p>0,05).

Исследование показателей системного иммунитета, а также выраженности иммунопатологических реакций у детей сравниваемых групп выявило ряд статистически значимых различий (табл. 1). Из таблицы видно, что у детей с сенсibilизацией к *Str. pyogenes* в пери-

Таблица 1

Особенности системного иммунитета и иммунопатологических реакций у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими респираторными инфекциями, имеющих и не имеющих иммунный ответ по IgG к антигенам *Str. pyogenes*

Аналиты	<i>Str. pyogenes</i> IgG отрицательный			<i>Str. pyogenes</i> IgG положительный			p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Общие лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,89	4,28	7,51	5,44	4,15	6,73	p=0,041
Лимфоциты, %	37,57	33,23	39,90	36,21	34,41	38,02	p=0,037
Моноциты, %	6,21	4,22	8,19	6,97	4,99	8,95	p=0,047
CD3, %	56,17	46,35	65,99	48,75	40,99	56,50	p=0,022
CD3 абс, тыс/мкл	1,26	0,82	1,71	0,97	0,64	1,31	p=0,035
CD4, %	38,25	35,02	41,48	36,84	33,74	39,94	p=0,021
CD4 абс, тыс/мкл	0,84	0,61	1,07	0,72	0,56	0,88	p=0,029
cd4/cd8, у.е.	1,73	1,48	1,98	1,55	1,35	1,76	p=0,025
CD19, %	14,18	10,09	18,28	17,80	14,96	20,64	p=0,033
CD19 абс, тыс/мкл	0,31	0,19	0,42	0,34	0,27	0,42	p=0,046
НСТ, у.е.	0,21	0,11	0,30	0,18	0,09	0,27	p=0,048
IgA, г/л	1,10	0,86	1,34	0,81	0,37	1,15	p=0,041
IgE, нг/мл	23,21	7,74	38,69	29,69	11,83	47,55	p=0,036
АСЛ-О, МЕ/мл	17,20	6,03	34,44	49,35	4,67	83,36	p=0,014
АСГ, МЕ/мл	23,01	5,64	41,66	72,88	18,80	154,56	p=0,009
СРБ, мг/л	1,17	0,27	1,61	2,74	0,40	4,57	p=0,038

Примечание: в таблице представлены только показатели, по которым получены статистически значимые различия между сравниваемыми группами.

ферической крови были снижены общие лейкоциты, лимфоциты, Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD3+ и CD4+), иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), фагоцитоз (по данным теста с нитросиним тетразолам — НСТ) и IgA — по отношению к группе детей, не имеющих данной сенсibilизации (p<0,05). В тоже время у детей опытной группы в периферической крови были повышены моноцитарные лейкоциты, В-лимфоциты (CD3-,CD19+), IgE, АСЛ-О, АСГ, СРБ (p<0,05).

Исследование микробиоты глоточного биотопа у детей раннего и дошкольного возраста имеющих и не имеющих иммунный ответ по Ig G к антигенам *Str. pyogenes*, показало ряд статистически значимых особенностей, присущих основной группе. Средний логарифмический титр высевания *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. mutans*, *S. epidermidis* и *H. influenzae* из материала, полученного со слизистой оболочки носа и глотки, был достоверно выше у детей основной группы по отношению к контролю (для *Str. pyogenes*: 2,49±0,21 против 1,34±0,16 в контроле, p=0,016; для *Str. pneumoniae*: 1,89±0,19 против 0,54±0,11 в контроле, p=0,011; для *Str. mutans*: 1,34±0,17 против 0,32±0,08 в контроле, p=0,013; для *S. epidermidis*: 0,53±0,12 против 0,25±0,09 в контроле, p=0,038; и для *H. influenzae*: 0,81±0,14 против 0,52±0,11 в контроле, p=0,031). По экспрессии в глоточном биотопе других представителей условно-патогенной микрофлоры статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Кроме того, в основной группе статистически значимо выше была сенсibilизация по атопическому (Ig E) типу к *Str. pyogenes* (1,23±0,02 класс сенсibilизации против 0,25±0,02 класс сенсibilизации в контроле, p=0,012), *Str. pneumoniae* (0,75±0,02 класс сенсibilизации против 0,12±0,02 класс сенсibilизации в контроле, p=0,029), *S. aureus* (0,81±0,05 класс сенсibilизации против 0,14±0,01 класс сенсibilизации в контроле, p=0,019), *Proteus vulgaris* (0,21±0,02 класс сенсibilизации против 0,05±0,01 класс сенсibilизации в контроле, p=0,046), *Kl. pneumoniae* (0,37 ± 0,03 класс сенсibilизации против 0,16±0,02 класс сенсibilизации в контроле, p=0,048) и *H. influenzae* (0,86±0,04 класс сенсibilизации против 0,51±0,03 класс сенсibilизации в контроле, p=0,036).

Известно, что развитие ассоциированной с БГСА иммунопатологией связано с экстрацеллюлярными продуктами этого микроорганизма (стрептококковый экзотоксин, стрептолизины О- и S-, стрептогиалуронидаза, протеиназа и т.д.), которые определяют патогенез вызванных *Str. pyogenes* инфекционных заболеваний [5]. М-протеин БГСА (от англ. *mucoid* — слизистый) является основным фактором типоспецифичности и способствует развитию иммунопатологических состояний за счет ингибирования фагоцитарных реакций и свойств суперантигена [1]. Доказано, что суперантигены стрептококка вызывают поликлональную активацию лимфоцитов и образование АТ с низким аффинитетом. Подобные свойства играют существенную роль в нарушении толерантности к тканевым изоантигенам, а подавление фагоцитоза приводит к увеличению циркулирующих иммунных комплексов в крови и в тканях. Все это приводит к формированию ревматической патологии.

В тоже время показано бессимптомное носительство *Str. pyogenes* у детей разных возрастных групп [8].

Остается открытым вопрос о наличии или отсутствии у этих детей с лимфопролиферативным синдромом системного или локального воспалительного процесса и выраженности иммунопатологических реакций.

Настоящее исследование показало, что у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и иммунным ответом к *Str. pyogenes* имеют место выраженные локальные и системные иммунопатологические реакции. Надо отметить, что сам факт появления антител к данному микроорганизму указывает на продолжающуюся им колонизацию новых биотопов. Тем самым, динамичность *Str. pyogenes* в респираторном и желудочно-кишечном трактах ассоциирована с локальной активацией синтеза TNF-α, IL-4, INF-α. Соответственно, эти цитокины определяют патогенез инфекционно-аллергического воспаления, а высокий уровень INF-α указывает на торможение развития адаптивного иммунного ответа, что будет приводить к пролонгации воспалительного процесса. У этих детей в периферической крови увеличиваются АСЛ-О, АСГ, РФ, СРБ, то есть все классические БГСА-ассоциированные системные иммунопатологические реакции. Кроме того, концентрация Ig E в периферической крови была значительно выше у детей опытной группы. В этой же группе были повышены в периферической крови В-лимфоциты, и имел место дефицит Т-лимфоцитов. Доминирование В-лимфоцитов и гуморальных иммунных реакций над клеточными указывает на смещение прайминга Т-хелперов в сторону Т2-хелперного типа. Изменения иммунорегуляторного вектора в сторону активации гуморальных иммунных реакций также будет определять развитие ревматической патологии [3].

Настоящим исследованием показано, что дети с иммунным ответом на *Streptococcus pyogenes* имели конституциональную предрасположенность к аллергическим реакциям (отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям, развитие пищевой аллергии на первом году жизни), нарушение фетоплацентарного барьера во время настоящей беременности и высокую степень обсемененности слизистых оболочек носа и глотки условно-патогенной микрофлорой. Полученные результаты подтверждают значимость преморбидного фона в развитии БГСА-ассоциированных иммунопатологических реакций. Кроме того, конституциональная предрасположенность к Т2-хелперным иммунным реакциям у детей проявлялась в повышении IL-4 и по-

давлении IL-1, что усиливало выраженность гуморального иммунного ответа над клеточным. Известно, что дефицит клеточной цитотоксичности способствует расселению *Streptococcus pyogenes* по новым биотопам респираторного тракта, а выраженность антителообразования совместно с активацией комплемента приводит к развитию иммунокомплексного воспаления, в том числе и в эндокарде [3].

Таким образом, проведенное исследование показало, что с иммунным ответом к *Str. pyogenes* ассоциированы гиперпродуктивные иммунные реакции преимущественно по гуморальному типу, которые могут обеспечивать формирование ревматической патологии. Показано, что тест на наличие антител класса G к *Str. pyogenes* может быть скрининговым исследованием для

выявления риска развития иммунологически-опосредованных реакций у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 01.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА — REFERENCES

1. Dale J.B., Niedermeyer Sh.E., Agbaosi T., et al. Protective Immunogenicity of Group A Streptococcal M-Related Proteins. // *Clinical and Vaccine Immunology*. — 2015. — Vol. 22(3). — P. 344-355.
2. Daniel C., Repa A., Wild C., et al. Modulation of allergic immune responses by mucosal application of recombinant lactic acid bacteria producing the major birch pollen allergen Bet v 1. // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61. — P. 812-819.
3. Dinkla K., Rohde M., Jansen W.T.M., et al. Rheumatic fever-associated *Streptococcus pyogenes* isolates aggregate collagen. // *J. Clin Invest*. — 2003. — Vol. 111(12). — P. 1905-1912.
4. Lamagni Th.L., Neal Sh., Keshishian C., et al. Severe *Streptococcus pyogenes* Infections, United Kingdom, 2003-2004. // *Emerging Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 14 (2). — P. 201-209.
5. Luca-Harari B., Darenberg J., Neal Sh., et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Severe *Streptococcus pyogenes* Disease in Europe. // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2009. — Vol. 47(4). — P. 1155-1165.
6. Mead Ph.B. Vaginal-rectal colonization with group A streptococci in late pregnancy. // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. — 2000. — Vol. 8 (5-6). — P. 217-219.
7. Nauta J. Statistics in Clinical Vaccine Trials. — Springer, 2011.
8. Yagupsky P., Landau D., Beck A., Dagan R. Carriage of *Streptococcus pyogenes* among infants and toddlers attending day-care facilities in closed communities in southern Israel. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. — 1995. — Vol. 14(1). — P. 54-58.

**Информация об авторах:** Шабалдина Елена Викторовна — заведующий кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии, к.м.н., доцент, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, тел. (3842) 396429, e-mail: weit2007@ya.ru; Шабалдин Андрей Владимирович — ассистент кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии, д.м.н.

**Information About the Authors:** Shabaldina Elena Viktorovna — MD, PhD, associate professor, Head of Depart. otorhinolaryngology and clinical immunology, 650056, Kemerovo, Voroshilov St., 22a, ph.: 8(3842)39-64-29, e-mail: weit2007@ya.ru; Shabaldin Andrey Vladimirovich — MD, PhD, DSc in Medicine, assistant of Depart. otorhinolaryngology and clinical immunology of the Kemerovo.

© ЧЕРНЫХ Н.М., НОСУЛЯ Е.В., КИМ И.А., МЕТЕЛЬСКАЯ В.А., ГУМАНОВА Н.Г. — 2015  
УДК:616.211-008.8:616.441:546.172.6-31

## ВЛИЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА НА МУКОЦИЛИАРНЫЙ ТРАНСПОРТ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наталья Михайловна Черных<sup>1</sup>, Евгений Владимирович Носуля<sup>2</sup>, Ирина Анатольевна Ким<sup>2</sup>,  
Виктория Алексеевна Метельская<sup>3</sup>, Надежда Георгиевна Гуманова<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, клиники, гл. врач — д.м.н., профессор Г.М. Гайдаров, отделение оториноларингологии, зав. — к.м.н., Н.М. Черных; <sup>2</sup>Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, ректор — акад. РАН, проф. Л.К. Мошетова, кафедра оториноларингологии, зав. — д.м.н., профессор С.Я. Косяков; <sup>3</sup>Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, директор — д.м.н., проф. С.А. Бойцов, отдел изучения биохимических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, зав. — д.б.н, проф. В.А. Метельская)

**Резюме.** Целью исследования явилось изучение содержания метаболитов NO у пациентов с изменениями тиреоидного статуса и сыворотке крови и носовом секрете и их влияние на мукоцилиарную активность. Обследовано 60 пациентов с тиреоидной патологией, у большинства из которых (91,6%) был выявлен высокий уровень содержания метаболитов NO<sub>x</sub> в сыворотке крови (51,95±2,55 мкМ) по сравнению с контрольной группой (p<0,001), который ассоциировал с подтвержденным замедлением мукоцилиарного транспорта (17,0±0,9 мин. и 12,3±0,3 мин. соответственно; p<0,001). У пациентов с гормональным ринитом на фоне дисфункции щитовидной железы одной из вероятных причин хронического воспаления являются метаболические нарушения, в частности дисбаланс в синтезе NO.

**Ключевые слова:** оксид азота (NO), мукоцилиарный транспорт, дисфункция щитовидной железы.

## THE INFLUENCE OF METABOLITES OF NITRIC OXIDE ON MUCOCILIARY TRANSPORT OF NASAL MUCOSA IN PATIENTS WITH THYROID DYSFUNCTION

N.M. Chernykh<sup>1</sup>, E.V. Nosulya<sup>2</sup>, I.A. Kim<sup>2</sup>, V.A. Metelskaya<sup>3</sup>, N.G. Gumanova<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;  
<sup>3</sup>National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia)