

ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА

А.Ю. Курбанова¹, В.И. Егоров¹, Д.В. Кассина¹, И.А. Василенко^{1,2}

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина, Москва, Россия

А. Ю. Курбанова: <https://orcid.org/0000-0003-1016-2268>; aukurbanova@gmail.com, В. И. Егоров: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>; evi.lor-78@mail.ru; Д. В. Кассина: <https://orcid.org/0000-0002-6759-9121>; vertebradarya92@gmail.com, И. А. Василенко: <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>; vasilenko0604@gmail.com

CHRONIC TONSILLITIS: NEW ASPECTS OF PATHOGENESIS

A.Yu. Kurbanova¹, V.I. Egorov¹, D.V. Kassina¹, I.A. Vasilenko^{1,2}

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

²A.N.Kosygin Russian State University, Moscow, Russia

Резюме: Хронический тонзиллит (ХТ) - одно из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов (4 - 35%) с формированием достаточно тяжелых и инвалидизирующих осложнений, связанных с дисфункциональными нарушениями факторов иммунной системы. Обследовано 66 пациентов в возрасте от 18 лет до 65 лет с верифицированным диагнозом хронический тонзиллит простой и токсико-аллергической форм. Оценивали клеточность и активность нетозной трансформации лейкоцитов в мазках с поверхности лакун небных миндалин, а также уровень внеклеточных ловушек в периферической крови. Выявлена прямая взаимосвязь между ХТ (различных форм) и активностью нетоза в периферической крови, на поверхности лакун небных миндалин. Полученные результаты могут способствовать реализации персонализированного подхода к выбору оптимального метода лечения пациента, снижению числа неоправданных случаев назначения тонзиллэктомии, возможных рисков и осложнений.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, небные миндалины, НЕТоз; нейтрофильные внеклеточные ловушки.

DOI: 10.25792/HN.2022.10.2.S2.84-86

Для цитирования: Курбанова А.Ю., Егоров В.И., Кассина Д.В., Василенко И.А. Хронический тонзиллит: новые аспекты патогенеза. *Head and neck. Russian Journal.* 2022; 10 (2, Прил. 2): 84-86

Abstract: Chronic tonsillitis (CT) is one of the most common ENT-organ diseases (4 - 35%) with the formation of rather severe and disabling complications associated with dysfunctional disorders of immune system factors. 66 patients aged from 18 to 65 years old with the verified diagnosis of chronic tonsillitis of simple and toxic-allergic forms were examined. Cellularity and activity of non-tossal leukocytes transformation in smears from the surface of palatine tonsils lacunae as well as the level of extracellular traps in peripheral blood were

evaluated. A direct correlation between HT (various forms) and the activity of NETosis in peripheral blood and on the surface of the palatine tonsil lacunae has been detected. The obtained results can contribute to the realization of a personalized approach to the choice of the optimal method of patient's treatment, reduction of the number of unjustified cases of tonsillectomy prescription, possible risks and complications.

Key words: chronic tonsillitis, palatine tonsils, NETosis, neutrophilic extracellular traps.

For citations: Kurbanova A.Yu., Egorov V.I., Kassina D.V., Vasilenko I.A. Chronic tonsillitis: new aspects of pathogenesis. *Head and neck. Russian Journal.* 2022; 10 (2, Suppl. 2): 84-86 (In Russian).

Введение. Хронический тонзиллит (ХТ) - одно из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов (4 - 35%) с формированием достаточно тяжелых и инвалидизирующих осложнений [1]. Многие годы ученые изучают этиологию, патогенез ХТ, разрабатывают критерии оценки стадии заболевания и определяют тактику лечения. Принадлежность небных миндалин лимфоглоточного кольца Пирогова-Вальдейера к системе лимфоидной ткани доказывает их важную роль в формировании местного и системного иммунитета [2, 3].

Несколько лет назад был обнаружен новый тип поведения фагоцитарных клеток человека и животных: этотическая трансформация фагоцитов, когда клетка принимает суицидальное решение, вследствие которого трансформируется, расплетает собственное ядро до длинных нитей ДНК, обвешивает их антимикробными молекулами, и разрушается, выбрасывая внеклеточную ДНК-ловушку [4, 5]. Однако истинное значение этого иммунного механизма и его роль в патогенезе заболеваний остается не до конца изученной.

Цель настоящего исследования – установить диагностическое значение системного и локального

уровней внеклеточных нейтрофильных ловушек как одного из звеньев патогенеза различных форм ХТ.

Методы. Обследовано 66 пациентов (51 женщина и 15 мужчин) в возрасте от 18 лет до 65 лет, обратившихся за специализированной амбулаторной помощью в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и Клинику Доктора Загера (ООО «МЕГАИНФО»). У 54 пациентов (81,8%) диагностирован ХТ простой формы (ПФ), у 12 пациентов (18,2%) ХТ токсико-аллергической формы (ТАФ): из них 8 человек (12,1%) с диагнозом ХТ ТАФ I и 4 пациента (6,1%) с ХТ ТАФ II.

Критериями включения в исследование служили: согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 18 до 65 лет, наличие минимум двух местных признаков ХТ, ангины в анамнезе. Критерии невключения/исключения: возраст меньше 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании, онкологические заболевания в анамнезе, ранее проводимые неоднократно курсы консервативной терапии ХТ. Группу контроля составили 54 практически здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 60 лет. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (протокол №14 от 12 ноября 2020 года) и проводились с получением добровольного и информированного согласия пациентов.

Обследование пациентов подразумевало тщательный сбор анамнеза, определение местных признаков ХТ, результаты лабораторных исследований (общий анализ крови, ревматологические пробы, бактериологический посев с поверхности небных миндалин).

Активность нетозной трансформации лейкоцитов оценивали параллельно в цельной крови и мазках с поверхности лакун небных миндалин.

Периферическую кровь забирали в вакуумные пробирки с ЭДТА и из 2 мкл цельной крови готовили мазки по типу «монослой». Стерильный тупфер, смоченный физраствором, вводили в лакуну небных миндалин с последующим нанесением полученного материала на предметное стекло. Все мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе и подсчитывали 200 клеточных структур, включая нативные неразрушенные нейтрофилы ($N_{нат}$) и НВЛ ($N_{НВЛ}$), с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (ООО "Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)", Россия).

Уровень НВЛ (%НВЛ) в мазке, отражающий долю нетотически трансформированных

нейтрофилов, циркулирующих в периферической крови, рассчитывали по формуле

$$\%НВЛ = N_{НВЛ} / (N_{нат} + N_{НВЛ}), (1)$$

где $N_{НВЛ}$ – количество нейтрофильных внеклеточных ловушек; $N_{нат}$ – количество нативных нейтрофилов.

В мазках с поверхности лакун небных миндалин оценивали содержание клеточных структур и продуктов нетоза. Результаты представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартное отклонение (σ). Для определения равнозначности сравниваемых групп использовали t -критерий Стьюдента. Значимыми считались отличия при $p \leq 0,05$ (95%).

Результаты. У здоровых добровольцев зарегистрировано отсутствие клеточных структур в 55% и их низкое содержание в 36%. У пациентов с ХТ в мазках с поверхности лакун небных миндалин содержание различных клеточных структур определялось как повышенное у 17% и как крайне выраженное у 23%. При этом у больных с ХТ простой формы содержание клеточных структур в повышенной и крайне выраженной степени встречалось в 56% случаев, а у пациентов с ХТ ТАФ – в 42%.



Рис. 1. Нативные и нетотически трансформированные нейтрофилы в мазке с поверхности лакун небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. Окрашивание по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 500$.

В мазках контрольной группы продукты нетоза отсутствовали в 64% случаев, у 27% добровольцев было обнаружено их низкое содержание.

Оценка активности нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин у пациентов с ХТ выявила в 23% случаев их повышенную концентрацию, а в 32% крайне выраженную степень (Рис.1). Анализ результатов по группам продемонстрировал, что у пациентов с ХТ простой формы содержание продуктов нетоза в повышенной и крайне выраженной степени составило 29% и 27%, соответственно. У пациентов с ХТ ТАФ – 25% и 33%, соответственно.

Среднее значение уровня НВЛ в периферической крови здоровых добровольцев

составило $5,71 \pm 2,53\%$. %НВЛ в мазке, отражающий долю нетотически трансформированных нейтрофилов периферической крови, у пациентов с ХТ был практически в 2 раза выше - $11,88 \pm 5,95\%$ ($p < 0,005$). При этом у больных с ХТ простой формы %НВЛ составил $11,87 \pm 6,39\%$, а при ХТ ТАФ, в среднем, на 15% выше - $13,55 \pm 4,53\%$.

Обсуждение. Небные миндалины - уникальный орган иммунной системы. При их контакте с антигеном последовательно запускаются иммунные механизмы защиты от инфекции, представленные совокупностью факторов и клеток, активизирующих реснитчатый эпителий на борьбу с всевозможным патогеном [6, 7].

Микроорганизмы, иммунные медиаторы воспаления и фармакологические агенты могут стимулировать процесс высвобождения НВЛ в виде фибриллярных структур, основу которых составляет деконцентрированный хроматин: ядерная ДНК и гистоны. При образовании NETs, происходит связывание хроматина с разными ферментами и белками гранул нейтрофилов, например, нейтрофильной эластазой и миелопероксидазой. При этом белковый компонент НВЛ непостоянен и определяется микросредой, непосредственно окружающей клетки [8, 9].

Вопрос о роли НВЛ в патогенезе ХТ остается не до конца выясненным. Известно, что нетоз в очагах инфекций замедляет распространение патогенов. Однако, чрезмерное образование НВЛ, связанное как с повышенным нетозом, так и с дефектами механизмов их устранения, может привести к развитию воспалительных и аутоиммунных процессов [10].

Анализируя полученные и результаты, мы выявили следующие закономерности: при ХТ состояние неспецифической резистентности пациента по %НВЛ периферической крови и поверхности лакун небных миндалин отражает особенности течения и активность патологического процесса. Установлена прямая взаимосвязь между различными формами ХТ и уровнем ДНК-ловушек в периферической крови и на поверхности лакун небных миндалин. Данный факт может послужить ступенькой к реализации персонализированной стратегии медицины посредством анализа биологических событий, регулирующих функции клеток, белков и физиологию метаболитов в условиях прогрессирования патологии. Безусловно, полученные результаты являются пилотными и требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Представленные данные позволяют заключить, что активность процесса нетозной трансформации на локальном и системном уровнях, составляющего одно из звеньев патогенеза

заболевания, объективно отражает состояние неспецифической иммунореактивности пациентов с ХТ. Использование простого и доступного способа оценки НВЛ в клинической практике может способствовать реализации персонализированного подхода к выбору оптимального метода лечения конкретного пациента, снижению числа неоправданных случаев назначения тонзиллэктомии, возможных рисков и осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Palchun VT, Kryukov AI, Gurov AV, Ermolaev AG. Palatine tonsils: physiology and pathology. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2019;84(6):11-16 (In Russian)
2. Mustafa Z, Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;(10):563-627.
3. Savlevich E. L., Kozlov V. S., Angotoeva I. B. The present-day views of the role of palatine tonsils in the immune system and analysis of application of immunotropic drugs in chronic tonsillitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. (In Russian) 2018;6:48-55.
4. Skendros P, Mitroulis I, Ritis K. Autophagy in Neutrophils: From Granulopoiesis to Neutrophil Extracellular Traps. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:109.
5. Yousefi, S., Simon, D., Stojkov, D., Karsonova, A., Karaulov, A., and Simon, H. U. In vivo evidence for extracellular DNA trap formation, *Cell Death Dis*. 2020;11: 300.
6. Arambula A., Brown J.R., Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 7(3):155-160.
7. Bellussi L.M., Passali F.M., Ralli M., De Vincentiis M., Greco A., Passali D. An overview on upper respiratory tract infections and bacteriotherapy as innovative therapeutic strategy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(1 Suppl):27-38.
8. Amodio D., Santilli V., Zangari P., Cotugno N., Manno E.C., Rocca S., Rossi P., Cancrini C., Finocchi A., Chassiakos A., Petrovas C., Palma P. How to dissect the plasticity of antigen-specific immune response: a tissue perspective. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(2):119-130.
9. Mulay S.R., Anders H.J. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Regulate Immune Responses in Health and Disease. *Cells*. 2020;9(9):2130.
10. Wang, W., Peng, W., and Ning, X. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis, *Int. J. Rheum. Dis*. 2018;21: 415-421