

Хроническое воспаление и микрофлора ЛОР-органов у больных с рассеянным склерозом

Теплов А.В.¹, Климова И.И.², Субботин А.В.³, Арефьева Е.Г.⁴

Chronic inflammation and microflora in ENT organs in patients with multiple sclerosis

Teplov A.V., Klimova I.I., Subbotin A.V., Arefiyeva Ye.G.

¹ ГУЗ «Областной клинический госпиталь ветеранов войн», г. Кемерово

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк

³ Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

⁴ ОГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово

© Теплов А.В., Климова И.И., Субботин А.В., Арефьева Е.Г.

Проведен анализ состояния полости носа и ротоглотки у больных с рассеянным склерозом путем изучения микрофлоры, оценки воспалительных изменений слизистых оболочек с исследованием иммунологического статуса. Выявлена большая частота хронических ЛОР-заболеваний в сравнении с группой контроля, коррелирующая с дисбиотическими изменениями. Количество дисбиозов коррелирует с выраженностью аутоиммунного процесса, и имеется взаимосвязь между дисбиозами и показателями системного иммунитета.

Ключевые слова: рассеянный склероз, ЛОР органы, дисбиоз, иммунограмма

The paper presents the results of the analysis of nasal cavity and stomatopharynx condition in the group of patients with multiple sclerosis. Microflora, immunological status and inflammatory changes of mucous membranes are studied. In the group of patients with multiple sclerosis the frequency of dysbiotical changes and chronic ENT diseases is higher than in the group of comparison. The correlation between frequency of dysbiosis and immunological status disturbances is shown.

Key words: multiple sclerosis, ENT organs, dysbiosis, immunogram.

УДК 616.832-004.1:616.2-002.2

Введение

Воспалительные заболевания ЛОР-органов являются одними из самых распространенных. Верхние отделы дыхательных путей анатомически и физиологически приспособлены для оседания микроорганизмов из вдыхаемого воздуха. Слизистые оболочки полости носа, глотки и гортани служат наиболее частыми мишенями инфекции, её «входными воротами» и являются потенциальным источником эндогенных инфекций.

В последние годы во всем мире отмечается значительный рост аутоиммунной патологии, причины этого явления остаются неизвестными. В практическом здравоохранении все чаще приходится сталкиваться с пациентами, страдающими одновременно несколькими заболеваниями.

Материал и методы

Обследовано 90 пациентов (из них 40% — мужчины, 60% — женщины) с диагнозом рассеянного склероза (РС), находящихся на стационарном лечении в неврологическом отделении для взрослых Кемеровской областной клинической больницы. Диагноз был выставлен согласно критериям Мак-Дональда. Средний возраст пациентов составил $(33,4 \pm 5,4)$ года. Оценивался ЛОР и неврологический статус больных. Контрольную группу образовали 90 пациентов с вегетососудистой дистонией (ВСД). Для группы контроля лица отбирались по принципу случай—контроль, полностью сопоставимые с представителями основной группы по возрасту и полу.

У 60 пациентов основной группы и 68 больных группы контроля было проведено микробиологиче-

ское исследование микрофлоры слизистых оболочек ротоглотки и полости носа. Забор материала для микробиологического исследования производился по стандартной методике в стерильную пробирку. Материал засеивался на питательные среды. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по совокупности культуральных, морфологических и биохимических свойств.

У 60 больных с РС и 60 пациентов с ВСД проводился забор периферической крови с исследованием иммунограммы. Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли по Манчини с использованием моноспецифических сывороток к иммуноглобулинам человека («ИмБио», г. Нижний Новгород). Циркулирующие иммунные комплексы выявляли по методике М. Digeon.

Результаты выражали в единицах оптической плотности по показаниям прибора «Multiscan» (США). Комплементарную активность сыворотки определяли по 50%-му гемолизу. Идентификацию субпопуляций лимфоцитов осуществляли по мембранным дифференцировочным маркерам, выявляемым моноклональными антителами к CD3-, CD4-, CD8-, CD20- антигенам («Сорбент», г. Москва) в соответствии с инструкцией по использованию данных антител. Подсчет клеток проводили под люминесцентным микроскопом Р-8 («ЛЮМО», г. Санкт-Петербург). Результат выражали в процентах клеток с соответствующим маркером от общего числа (100) подсчитанных.

Для обработки цифрового материала использовали показатели базовой биостатистики с расчетом среднеарифметического значения выборки M и стандартного квадратичного отклонения $\pm\sigma$. Парное сравнение контрольных и опытных частот проводили с помощью Т-критерия Фишера для долей. Расчетная формула включала поправку Йейтса на непрерывность. Различия принимали как значимые на уровне $p < 0,05$.

В работе использован стандартный пакет программ Statistica 6.0 for Windows.

Результаты

В процессе исследования обнаружено, что пациенты с РС чаще предъявляли ЛОР-жалобы. При инструментальном обследовании у них чаще чем в контрольной группе выявлялись патологические изменения носа, миндалин, задней стенки глотки. Был

проведен анализ течения РС в зависимости от наличия ЛОР-патологии. У больных с РС оценивались следующие показатели: скорость нарастания неврологического дефицита, частота обострений, количество курсов глюкокортикостероидной терапии за последний год.

Пациенты, предъявляющие жалобы на ЛОР-органы (51 человек), имели достоверно более быстрый темп нарастания неврологического дефицита, чем в группе без патологии (39 человек) со стороны полости носа и глотки ($1,3 \pm 0,8$ и $0,7 \pm 0,6$ соответственно, $p = 0,001$) и более частые обострения РС ($1,8 \pm 1,1$ и $1,1 \pm 1,0$ соответственно, $p = 0,003$). При сборе анамнестических данных 78 (86,7%) пациентов с РС указали на наличие острых воспалительных ЛОР-заболеваний в анамнезе. В группе контроля этот показатель не отличался и встречался у 75 (83,3%) исследуемых ($p = 0,667$).

При микробиологическом исследовании полости носа и ротоглотки у больных с РС микрофлора в мазках выделялась чаще и была более разнообразна. Среди больных РС обсемененность составила 60 (100%) человек. В посевах из носа в группе контроля микроорганизмы присутствовали у 31 (45,6%) человек. Наиболее распространенным представителем микроорганизмов, как среди больных РС, так и среди пациентов с ВСД являлся *Staphylococcus epidermidis*. Остальные микроорганизмы представлены реже, и в группе больных РС были более разнообразны, чем в контрольной. Так, количество выделенных микроорганизмов у пациентов с РС достигало 13 родов, в контроле встречалось 7. Были получены достоверные различия по частоте встречаемости в группах для *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans* и *Corinebacter*.

В настоящем исследовании указанные микроорганизмы чаще выявлялась у пациентов с РС. *Staphylococcus haemolyticus*, напротив, встречался только в группе контроля. Микрофлора, несвойственная для слизистой оболочки полости носа, у больных РС встречалась чаще, чем в контрольной группе. Обсемененность нормальной микрофлорой была также значительно выше в группе пациентов с РС. Мик-носительство в этой группе присутствовало у 32 (53,3%) больных, а в группе контроля 19 (28,0%) пациентов ($p = 0,001$). Подобная тенденция наблюдалась и в посевах из ротоглотки. Микрофлора была выделена у 58 (96,7%) больных РС и у 36 (53,0%)

обследованных контрольной группы. Мик-носительство у пациентов с РС встречалось в 29 (48,3%) случаев, в группе контроля данный феномен не выявлен.

Более разнообразно была представлена микрофлора у больных РС: 16 родов микроорганизмов присутствовало в мазках из ротоглотки; в контрольной группе выявлены только 4 вида, представленные, в основном, родом стафилококков. В группе пациентов с РС наиболее часто встречались представители родов стафилококков и стрептококков. Для *Streptococcus viridans* и *Neisseria* были получены различия в частоте встречаемости в группах. Больные РС чаще являлись носителями данных микроорганизмов. Микрофлора, не характерная для ротоглотки, в группах встречалась примерно с одинаковой частотой, при этом обсемененность нормальной микрофлорой была выше у пациентов с РС.

Развитие инфекционного заболевания при контакте между микро- и макроорганизмом определяется многими факторами, в том числе величиной инфицирующей дозы. Отдельно оценивалась степень обсемененности слизистых. Средний показатель обсемененности слизистой оболочки полости носа был значительно выше среди пациентов с РС, чем у представителей контрольной группы (4,2 и 2,7 соответственно, $p = 0,001$). Подобная тенденция выявлена и для ротоглотки. Обсемененность у больных РС была выше, чем у пациентов с ВСД (3,5 и 2,2 соответственно, $p = 0,001$). Изменения в микробном пейзаже слизистых оболочек, характеризующиеся наличием микрофлоры, не характерной для данного биоценоза, или наличием двух и более резидентных микробов в количестве более 10^4 оцениваются как дисбиозы. Из группы пациентов с РС признаки дисбиоза наблюдались у 40 (66,7%) больных. В контрольной группе этот показатель отмечался у 22 (32,4%) пациентов ($p = 0,001$).

На следующем этапе исследования были сопоставлены клинические аспекты РС и микробиологический состав слизистой оболочки носа и ротоглотки. Для этого все больные, страдающие РС, были разделены на группы по тому или иному критерию.

В зависимости от возраста были сформированы две группы: 1-я (30 человек) — пациенты, возраст которых не превышал 35 лет, 2-я (30 человек) — больные старше 35 лет. Зависимости степени нарушения микробиоциноза ЛОР-органов от возраста больного

РС не установлено. В 1-й группе частота дисбиозов составила 80,0% (24 человека), во 2-й — 60,0% (18 человек) $p = 0,301$.

По давности возникновения заболевания все больные также были разделены на 2 группы: с длительностью заболевания до 5 лет (22 пациента) и 5 лет и более (38 больных). Зависимости частоты присутствия дисбиоза слизистых оболочек от давности заболевания не получено. В группе больных РС с давностью заболевания до 5 лет изменения со стороны микробного состава слизистых оболочек встречались в 17 случаях (77,3%), а в группе пациентов с давностью заболевания более 5 лет — в 23 случаях (60,5%) ($p = 0,296$).

Выявлена связь между микробным составом слизистых оболочек и частотой курсов гормонотерапии. По частоте курсов гормонотерапии все пациенты были разделены на три группы. В 1-й группе (12 человек) больные РС не получали гормонотерапию в последний год перед исследованием, во 2-й группе (34 пациента) курс гормонотерапии был проведен однократно, в 3-й группе (16 больных) иммуносупрессивная терапия проводилась не менее двух раз в течение последнего года. Частота дисбиозов по группам составила 58,3% (7 пациентов), 50,0% (17 человек) и 100% (16 больных) соответственно. У пациентов с частыми курсами стероидной терапии (более 1 раза в год) достоверно чаще встречались изменения в микробном составе слизистых оболочек ЛОР-органов, чем у больных РС, не применяющих гормонотерапию ($p = 0,019$) или получающих ее 1 раз в год ($p = 0,002$). Редкие курсы стероидной терапии (1 раз в год) у пациентов, страдающих РС, не влияли на микробиоцинозы слизистых оболочек полости носа и ротоглотки ($p = 0,874$).

По скорости прогрессирования основного заболевания пациенты были разделены на две группы: 1-я (29 человек) — больные РС с медленным или средним темпом нарастания неврологического дефицита, 2-я (31 человек) — с быстрым темпом нарастания неврологического дефицита ($КННД \geq 0,7$). У пациентов с более быстрым темпом течения заболевания, достоверно чаще в посевах присутствовали признаки дисбиозов (83,9% и 48,3%, соответственно, $p = 0,008$). Связи между частотой обострения РС и изменениями в микробиоцинозах слизистой полости носа и ротоглотки не установлено. В группах пациентов с частотой ре-

цидивов заболевания менее 1 раза в год ($n = 12$), 1 раз в год ($n = 32$) и более 1 раза в год ($n = 16$), частота дисбиозов составляла 50,0% (6 человек), 37,5% (12 человек), 75,0% (12 человек) соответственно. Признаки нарушения в микробном составе слизистых оболочек наблюдались чаще в 1-й и 3-й группах, но достоверное различие в показателях получено только между 2-й и 3-й группами ($p = 0,032$). 1-я и 2-я ($p = 0,684$), а также 1-я и 3-я ($p = 0,333$) группы различий в показателях не имели.

При оценке иммунограмм у больных РС ряд показателей имели пограничные значения от нормальных величин: уровень субпопуляций лимфоцитов CD3, CD4, CD8 приближался к нижней границе нормы, показатели IgA, IgM и ЦИК были несколько выше нормальных величин. При сравнении иммунологических показателей группы пациентов с РС и ВСД не получено достоверных различий ни по одному из показателей, кроме АКЛ, который был выше в группе больных РС (1369 ± 447 и 1203 ± 436 , соответственно, $p = 0,040$). Кроме того, АКЛ и регуляторный индекс повышались при обострении заболевания. Фагоцитарное число снижалось при обострении РС у пациентов с частыми обострениями. Его величина была ниже, чем в группе больных РС с редкими обострениями. Зависимости уровня субпопуляций лимфоцитов от клинических параметров не выявлено. Концентрация иммуноглобулинов колебалась в зависимости от стадии процесса и давности заболевания. При клиническом обострении РС уровень IgA и IgM повышался, у пациентов с частыми обострениями данные показатели также были выше, чем у больных с редкими обострениями. При длительном течении основного заболевания уровень IgA снижался. Концентрация ЦИК повышалась в момент обострения заболевания.

При сравнении показателей иммунограммы у больных РС дисбиоз+ ($n = 40$) и пациентов ВСД дисбиоз+ ($n = 22$) были получены более низкие значения комплемента ($53,2 \pm 13,2$ и $60,6 \pm 14,3$, $p = 0,045$), IgA ($2,5 \pm 0,8$ и $3,5 \pm 1,1$, $p = 0,053$) и более высокие IgM ($2,5 \pm 0,8$ и $3,5 \pm 1,1$, соответственно, $p = 0,002$) в 1-й группе. При сравнении внутри группы больных с РС (дисбиоз+ и дисбиоз-) выявлено снижение комплемента у пациентов с дисбиозами ($53,2 \pm 13,2$ и $63,6 \pm 14,2$, соответственно, $p = 0,005$) и повышение IgA в этой же группе ($2,5 \pm 0,8$ и $2,0 \pm 0,7$, соответственно, $p = 0,017$). При сравнении больных с РС, дис-

биоз+ (40 человек), и пациентов с ВСД, дисбиоз- (38 человек), были получены различия по таким показателям, как АКЛ, регуляторный индекс, ЦИК, IgM, в сторону повышения их значений у больных РС, дисбиоз+, и снижение в этой группе концентрации CD3, CD4, CD8, комплемента.

Обсуждение

Имеются данные, указывающие на значимость системного иммунитета в реализации и степени выраженности воспалительных изменений со стороны полости носа и глотки [2].

Известно, что микрофлора организма — высокоинформативный и доступный метод оценки состояния здоровья человека, коррелирующий с другими клиническими и лабораторными показателями [3]. Изменения ее состава служат свидетельством нарушения баланса между организмом и его флорой, являющейся потенциальным источником эндогенных инфекций, а также показателем иммунологического состояния макроорганизма.

При изучении микробного состава слизистых оболочек ЛОР-органов у пациентов, страдающих РС, выявлены многообразие видового спектра, появление несвойственных для этого биотопа микроорганизмов, высокая степень обсемененности слизистых оболочек. Этот феномен не специфичен для больных РС и встречается в ситуациях, способствующих изменению в иммунном статусе пациентов (например, интенсивные физические нагрузки, полеты в космос [1], наличие аллергических заболеваний).

В данном исследовании при анализе клинических проявлений основного заболевания (РС) и наличия дисбиозов слизистых оболочек получена зависимость частоты изменений микробного состава носа и ротоглотки от частоты курсов глюкокортикостероидной терапии (не менее двух раз в год), скорости прогрессирования заболевания и частоты обострений основного заболевания.

Установлена корреляционная связь между наличием морфологических изменений при осмотре ЛОР-органов и злокачественностью течения РС. Пациенты с названной патологией, предъявлявшие жалобы на заложенность носа и дискомфорт в области задней стенки глотки имели более быстрый темп нарастания неврологического дефицита и частые эпизоды обострений основного заболевания.

Острые эпизоды воспалительной ЛОР-патологии в анамнезе не влияли на состояние микробного состава слизистых на момент исследования. Исключение составили ангины, перенесенные ранее. У пациентов с анамнестическими данными об остром воспалении небных миндалин чаще наблюдались дисбиотические нарушения глотки. Вероятно, это связано с морфологическим строением лимфоидного кольца глотки и повышенной возможностью микроорганизмов длительно бессимптомно персистировать на миндалинах [4].

Клинико-морфологические и клинико-микробиологические параллели позволили сделать предположение о возможной патогенетической связи между течением РС и хронической воспалительной (дисбиотически обусловленной) патологией ЛОР-органов. Для выяснения вероятных механизмов формирования этой связи на следующем этапе анализировались показатели системного иммунитета пациентов с РС и ВСД.

В ходе исследования существенных нарушений в иммунологическом статусе у больных с ВСД и РС не выявлено. При сравнении иммунограмм групп пациентов с РС и ВСД не установлено достоверных различий. Полученные изменения в иммунограммах можно расценить как субкомпенсированный дефицит по клеточному типу с элементами аутоагрессии. При обострении РС превалируют изменения, характерные для аутоагрессии (повышаются количество ЦИК, концентрация иммуноглобулинов, возрастает регуляторный индекс, АКЛ). При длительном (более 10 лет) анамнезе РС, преобладают явления иммунодефицита (снижается концентрация IgA, комплемента).

При анализе показателей иммунограммы в подгруппах больных РС дисбиоз+ и пациентов с ВСД дисбиоз+, РС (дисбиоз+ и дисбиоз-), РС дисбиоз+ и пациентов с ВСД дисбиоз- были получены значимые различия в величине основных показателей иммунограммы, что позволило сделать ряд выводов. Так, повышение уровня IgA в сыворотке крови является следствием наличия патогенного агента на слизистой, в частности ЛОР-органов, и отражает стандартную реакцию при сохранной реактивности иммунитета. У пациентов с РС значимость этих механизмов уменьшается. Снижение показателей комплемента у больных РС и с дисбиотическими нарушениями на слизистых оболочках ЛОР-органов указывает на наличие причинно-следственной связи между этими двумя

явлениями. Вместе с тем, отсутствие временных закономерностей (частота дисбиозов не зависела от давности заболевания, а уровень комплемента снижался при длительности заболевания более 10 лет) не позволяет оценивать эту связь как прямую. Снижение уровня комплемента могло быть связано с процессами истощения его белков при длительной и массивной персистенции микробов на слизистой оболочке. Вероятно, это явилось следствием использования иммуносупрессивной терапии при обострении РС. Полученные данные указывают на значимость системного иммунитета в реализации и степени выраженности воспалительных изменений со стороны полости носа и глотки, что ранее было представлено другими исследователями [3].

В результате настоящих исследований получено подтверждение участия микрофлоры слизистых оболочек ЛОР-органов в формировании патологического аутоиммунного процесса. Так, при сравнении иммунологически здоровой группы пациентов (ВСД, дисбиоз-) с группой больных аутоиммунным заболеванием и микробоносительством (РС, дисбиоз+) были выявлены значимые различия по основным показателям системного иммунитета (ЦИК, АКЛ, регуляторный индекс, субпопуляции лимфоцитов), которые отражали активность и злокачественность течения РС.

Выводы

1. Хроническая воспалительная патология ЛОР-органов у пациентов, страдающих РС, выявляется чаще, чем в иммунологически здоровой группе и коррелируется с дисбиотическими изменениями слизистых оболочек полости носа и глотки.

2. Частота дисбиозов находится в прямой зависимости от выраженности аутоиммунного процесса.

3. Показатели системного иммунитета у больных органическим аутоиммунным заболеванием (РС) носят субкомпенсированные черты иммунодефицита с явлениями аутоагрессии и зависят от активности и длительности заболевания.

4. Существует взаимосвязь между нарушениями в локальных биоценозах слизистых оболочек ЛОР-органов и показателями системного иммунитета у больных с органическим аутоиммунным заболеванием (РС).

Литература

1. Бочков И.А., Семина Н.А., Лизько Н.Н. Микрофлора зева

Теплов А.В., Климова И.И., Субботин А.В., Арефьева Е.Г.

у здоровых лиц в условиях экстремальных состояний // Журн. эпидемиол. и инфекц. болезней. 1998. № 3. С. 26—30.

2. Саидов М.З., Джамалутдинов Ю.А., Асмалова А.М. и др. Оценка клинической информативности взаимосвязей показателей системного и местного гуморального иммунитета у часто болеющих детей с патологией ЛОР-органов // Иммунология. 2007. Т. 28. № 3. С. 170—176.

Хроническое воспаление и микрофлора ЛОР-органов...

3. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования // Под ред. М.О. Биргера. М.: Медицина, 1982. С. 464.

4. Хмельницкая Н.М., Ланцов А.А. Клинико-морфологическая оценка функционального состояния небных миндалин при клинических проявлениях хронического тонзиллита // Вестн. оторинолар. 1998. № 5. С. 38—39.

Поступила в редакцию 03.02.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

А.В. Теплов — зав. ЛОР-отделением ГУЗ «Областной клинический госпиталь ветеранов войн» (г. Кемерово).

И.И. Климова — д-р мед. наук, профессор кафедры отоларингологии Новокузнецкого ГИУВ (г. Новокузнецк).

А.В. Субботин — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КемГМА (г. Кемерово).

Е.Г. Арефьева — канд. мед. наук, зав. отделением неврологии ОГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» (г. Кемерово).

Для корреспонденции

Теплов Андрей Валерьевич, тел. 8 (3842) 58-10-60, 58-57-49, 8-903-944-3692, e-mail: teplov@okgvv.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2010 году стоимость подписки на полугодие — 1000 рублей, на год — 2000 рублей.

Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»

На почте во всех отделениях связи

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2010, 1-е и 2-е полугодие».

В редакции

• Без почтовых наценок.

• С любого месяца.

• Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-57-08; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 300 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,
редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,
тел. (8-3822) 51-57-08. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru