

И.В. Темникова ¹, Е.В. Онучина ², М.В. Субботина ³

МУКОЦИЛИАРНЫЙ ТРАНСПОРТ И МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ НОСА, ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», Иркутск, Россия

² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

³ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

Цель работы – изучить мукоцилиарный транспорт (МТ) и спектр микрофлоры отделяемого из среднего носового хода (СНХ) и аспирата из околоносовых пазух (ОНП) у пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС), ассоциированным с ГЭРБ, ХРС без ГЭРБ и здоровых лиц. Обследовали 30 больных ХРС с ГЭРБ, 34 – ХРС без ГЭРБ и 30 здоровых лиц. Ассоциация с ГЭРБ при ХРС характеризовалась статистически значимым замедлением МТ и изменением количественных и качественных характеристик микрофлоры слизистой оболочки носа, но не околоносовых пазух.

Ключевые слова: хронический риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, микробиота, мукоцилиарный транспорт

MUCOCILIARY CLEARANCE AND MICROBIOTA OF THE NASAL PASSAGES, SINUSES IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

I.V. Temnikova ¹, E.V. Onuchina ², M.V. Subbotina ³

¹ Road Clinical Hospital on the Irkutsk-Passazhirskiy Railway Station, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

The aim of our investigation was to estimate the mucociliary clearance (MC), the spectrum of bacterial communities discharged from the middle meatus and sinus aspirates in patients with chronic rhinosinusitis (CRS) associated with gastroesophageal reflux disease (GERD), patients with CRS without GERD and healthy volunteers.

The study included 30 patients with CRS and GERD, 34 patients without GERD and 30 healthy volunteers. Association with CRS and GERD was characterized by statistically significant slowing of MC and quantitative and qualitative changing of characteristics of the nasal mucosa microflora, but not of the paranasal sinuses. In the group of patients with CRS with GERD, MC amounted to 28.5 ± 4.7 min, in the group without GERD – 23.6 ± 2.7 min, in the healthy group – 5.8 ± 1 min. *S. aureus* ($p = 0.009$), *E. coli* ($p = 0.029$) and *Candida albicans* ($p = 0.013$) were detected in the mucosa of the middle meatus of patients with CRS and GERD more than in patients with CRS without GERD. No significant differences in the microflora of the paranasal sinus aspirate were revealed.

Key words: chronic rhinosinusitis, gastroesophageal reflux disease, microbiota, mucociliary clearance

Хронический риносинусит (ХРС) – частая патология околоносовых пазух. На его долю приходится до 9,6 % всех случаев риносинуситов [6]. Распространенность последних достигает 15 % взрослой популяции [1, 4]. Среди причинных факторов ХРС рассматривают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ). ГЭРБ повышает риск развития ХРС более чем в 2,5 раза. Экспертами Монреальской конференции выделена отдельная форма ГЭРБ-ассоциированного синусита [8, 12]. В настоящее время точный патофизиологический механизм возникновения ГЭРБ-ассоциированного ХРС до конца не известен. Предполагается участие ваго-вагального (эзофагоназального) рефлекса, опосредованного через языкоглоточный нерв, при котором раздражение соляной кислотой нижней трети пищевода вызывает повышенное слизиобразование в полости носа, что в сочетании с микроаспирацией содержимого верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВО ЖКТ) может приводить к нарушению мукоцилиарного транспорта (МТ) и микробной контаминации слизистой оболочки [7, 11, 13]. Между тем реальных

клинических работ по оценке влияния ГЭРБ на состояние МТ и микрофлору полости носа и ОНП при ХРС практически нет.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить мукоцилиарный транспорт, спектр микрофлоры отделяемого из среднего носового хода (СНХ) и аспирата из околоносовых пазух (ОНП) у пациентов с ХРС, ассоциированным с ГЭРБ, у пациентов с ХРС без ГЭРБ и у здоровых лиц.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатель МТ у пациентов с ХРС, ассоциированным с ГЭРБ, сравнить с показателями МТ у пациентов с ХРС без ГЭРБ и у здоровых лиц.

Определить спектр микрофлоры в отделяемом СНХ у пациентов с ХРС, ассоциированным с ГЭРБ, у пациентов с ХРС без ГЭРБ и у здоровых лиц.

Выявить микробный состав и провести сравнительный анализ микрофлоры в аспирате ОНП у пациентов с ХРС, ассоциированным с ГЭРБ, у пациентов с ХРС без ГЭРБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 64 пациента в возрасте от 18 до 81 года, из них 28 женщин (43,7 %) и 36 мужчин (56,3 %), находящихся на стационарном лечении в ЛОР- и гастроэнтерологическом отделениях Доружной клинической больницы г. Иркутска. Всем включенным в исследование проводили ЛОР-осмотр, риноскопию, ларингоскопию, КТ околоносовых пазух, рН-метрию слизистого секрета носа и глотки; анкетирование на наличие симптомов ГЭРБ, ФЭГДС, суточную рН-метрию пищевода и желудка. Диагноз хронического синусита соответствовал критериям EPOS 2012 [9]. Диагностику ГЭРБ осуществляли на основании рекомендаций Монреальского консенсуса [12]. В исследование не включали пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом, одонтогенной этиологией риносинусита, полипозным ХРС, иммунодефицитным состоянием, беременным [6]. По итогам обследования больных разделили на две группы: в первую вошли больные ХРС, ассоциированным с ГЭРБ (30 человек), во вторую – больные ХРС без ГЭРБ (34 человека). Третья группа была представлена здоровыми добровольцами (30 человек). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$). В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964; последний пересмотр – октябрь 2013). У всех пациенток получено информированное согласие на проведение данного исследования.

Исследование МТ проводили с помощью скринингового сахаринового теста. Помещали частичку сахара на слизистую нижней носовой раковины, отступая 1 см от переднего конца, и фиксировали время (в минутах), через которое обследуемый отмечал появление сладковатого привкуса.

Забор материала для микробиологического исследования производили под контролем зрения стерильным тампоном из среднего носового хода и аспиратором при пункции в стерильный шприц отделяемого из ОНП (кроме здоровых лиц) в пробирку с готовой транспортировочной средой обогащения с последующим посевом на пластинчатые среды (желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро, кровяной агар, кровяно-сахарный агар и сахарный мясопептонный бульон). Анаэробную флору культивировали в анаэробном состоянии в течение 5 суток. Учитывали только диагностически значимые показатели микрофлоры (КОЕ $> 10^6$).

Этическая экспертиза. Все этапы исследования выполняли с соблюдением этических принципов и проведением процедуры добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Хронический риносинусит (ХРС) предполагает наличие двух или более симптомов, один из которых заложенность носа/затрудненное носовое дыхание или выделения из носа (наружу или в носоглотку), боль в области лица, снижение или потеря обоняния, сохранение симптомов более 12 недель. Хронический риносинусит (ХРС) предполагает наличие двух или более симптомов, один из которых заложенность носа/затрудненное носовое дыхание или выделения

из носа (наружу или в носоглотку), боль в области лица, снижение или потеря обоняния, сохранение симптомов более 12 недель.

Обработку результатов исследования выполняли при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение количественных показателей проводили U-тестом Манна – Уитни, качественных – с помощью критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний показатель МТ в 1-й группе (ХРС с ГЭРБ) составил $28,5 \pm 4,7$ минуты, во 2-й группе (ХРС без ГЭРБ) – $23,6 \pm 2,7$ минуты, в 3-й (здоровые) – $5,8 \pm 1$ минуты. У больных ХРС обеих групп регистрировали значимое замедление МТ, по сравнению с таковым у здоровых лиц ($p_{1-3, 2-3} < 0,00001$).

При сопоставлении показателей МТ в 1-й и 2-й группах выявлено статистически значимое увеличение времени сахаринового теста при ХРС, ассоциированном с ГЭРБ ($p = 0,000009$).

У пациентов с ХРС, ассоциированным с ГЭРБ, флора из СНХ была получена во всех 30 образцах (табл. 1). Наиболее частыми возбудителями явились: *S. aureus* – 40 % образцов, *E. coli* – 20 %; *Str. pneumonia* – 10 %; *Str. pyogenus* – 6,7 %. *Candida albicans* зарегистрирована у 23,3 % больных. В трех образцах имели место бактериально-грибковые ассоциации.

Во 2-й группе рост микрофлоры из среднего носового хода был получен только у каждого второго (47,06 %) пациента. Из них: *Str. pneumonia* – в 14,7 % случаев; *S. aureus* – 11,8 %, *Str. pyogenus* – 5,9 %, *Str. hemolyticus* – 5,9 %; *E. coli* – 2,9 %. *Candida albicans* обнаружена у 5,9 % больных (табл. 1). Бактериально-грибковые ассоциации отсутствовали.

Таблица 1
Микрофлора среднего носового хода (абс. (%))

Возбудитель	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 34)	p_{1-2}
<i>St. aureus</i>	12 (40,0 %)	4 (11,8 %)	0,009
<i>Str. pneumonia</i>	3 (10,0 %)	5 (14,7 %)	0,57
<i>Str. pyogenus</i>	2 (6,7 %)	2 (5,88 %)	0,89
<i>Ps. aeruginosa</i>	1 (3,3 %)	0	0,28
<i>Str. hemolyticus</i>	0	2 (5,88 %)	0,18
<i>Corynebacterii spp.</i>	1 (3,3 %)	0	0,28
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	1 (2,9 %)	0,34
<i>E. coli</i>	6 (20,0 %)	1 (2,9 %)	0,029
<i>Candida albicans</i>	7 (23,3 %)	1 (2,9 %)	0,013

У здоровых добровольцев в 80 % случаев в мазках роста микрофлоры не обнаружено. Из 6 образцов с ростом выделены: в 4 (13,3 %) случаях – *S. aureus*, в 2 (6,7 %) – *Str. pyogenus*.

При сопоставлении результатов 1-й и 2-й групп обнаружено, что у больных ХРС, ассоциированным с ГЭРБ, значимо чаще, чем у больных ХРС без ГЭРБ, на слизистой среднего носового хода выявляли *S. au-*

reus ($p = 0,009$), *E. coli* ($p = 0,029$) и *Candida albicans* ($p = 0,013$).

Положительные результаты посева аспирата из ОНП в обеих группах были сопоставимыми: 10 (33,3 %) пациентов 1-й группы и 11 (32,3 %; $p > 0,05$) пациентов 2-й группы (табл. 2). У больных ХРС, ассоциированным с ГЭРБ, флора имела следующий спектр: аэробы (*S. aureus* – в 13,3 %, *E. coli* – в 6,7 %, *Str. pneumonia* – в 3,3 %), анаэробы (*Peptostreptococcus anaerobius* – в 6,7 %, *Peptostreptococcus harei* – в 3,3 %). *Candida albicans* обнаружена у 20 % обследованных. Микрофлора аспирата синусов пациентов 2-й группы (ХРС без ГЭРБ) была представлена: аэробами (*S. aureus* – в 14,7 %, *Str. pyogenus* – в 5,9 %, *Str. pneumonia* – в 2,9 %, *E. coli* – в 2,9 %) и анаэробами (*Bacteroides fragilis* – в 2,9 %). *Candida albicans* обнаружена у 8,8 % обследованных. В анализируемых группах больных ХРС значимых различий микрофлоры в аспирате околоносовых синусов не выявили.

Таблица 2
Микрофлора околоносовых пазух (абс. (%))

Возбудитель	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 34)	p_{1-2}
<i>St. aureus</i>	4 (13,3 %)	5 (14,7 %)	0,89
<i>Str. pneumonia</i>	1 (3,3 %)	1 (2,9 %)	0,93
<i>Str. pyogenus</i>	0	2 (5,88 %)	0,18
<i>E. coli</i>	2 (6,7 %)	1 (2,9 %)	0,48
<i>Candida albicans</i>	6 (20 %)	3 (8,8 %)	0,19
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2 (6,7 %)	0	0,12
<i>Peptostreptococcus harei</i>	1 (3,3 %)	0	0,28
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	1 (2,9 %)	0,34

Представителям 3-й группы (здоровым лицам) микробиологическое исследование пункта из верхнечелюстных пазух не проводили.

Состояние МТ в значительной степени зависит от количественных и качественных характеристик носового секрета. В норме, кроме воды (95 %), в состав отделяемого слизистой оболочки носа входят белки, углеводы, фосфолипиды и электролиты. Вязкость и эластичность носового секрета определяются наличием в нем гликопротеидов. Носовой секрет у здоровых людей имеет pH $7,4 \pm 0,31$ и вязкость $1,17 \pm 0,1$. Состояние pH оказывает существенное влияние на биохимические процессы, происходящие в полости носа и ОНП. Снижение pH приводит к значительному угнетению мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа [5].

Нарушение МТ в свою очередь предрасполагает к повышенной адгезии и колонизации патогенной флоры на слизистой оболочке носа и ОНП [10], что объясняет большую частоту нарушений микробиоты среднего носового хода у больных ХРС, по сравнению со здоровыми лицами, а при сравнении обеих групп ХРС – в случаях ассоциации ХРС с ГЭРБ.

По итогам национального проекта ХРОНОС Российского общества ринологов в спектр ключевых микроорганизмов, вегетирующих в СНХ и верхне-

челюстных пазухах при ХРС, вошли *S. pneumoniae* и *S. aureus* [3], что соотносится с нашими данными в обеих группах больных ХРС. Между тем, особенностью микробного состава слизистой при ассоциации ХРС с ГЭРБ, по сравнению с пациентами ХРС без ГЭРБ, явились семикратное увеличение частоты обнаружения *E. coli* и восьмикратное – *Candida albicans*. Наиболее вероятной причиной первого является рефлюкс содержимого из ВО ЖКТ, второго – активизация условно-патогенной флоры на фоне длительного неконтролируемого применения антибиотиков из-за отсутствия эффективности используемых по стандартам препаратов.

Если при микробиологическом исследовании отделяемого из среднего носового хода у представителей всех трех групп получена только аэробная микробиота, то при анализе аспирата из верхнечелюстных пазух больных ХРС – как аэробная, так и анаэробная флора. В условиях ХРС при блокированных соустьях в изолированных пазухах падает парциальное давление кислорода, pH среды смещается в кислую сторону, что создает благоприятные условия именно для анаэробов [2]. Значимых различий микрофлоры в аспирате околоносовых синусов 1-й и 2-й групп мы не выявили. Возможно, влияние ГЭРБ на течение ХРС у большинства пациентов ограничивается пределами слизистой оболочки полости носа, что подтверждает рефлюксную теорию связи ГЭРБ и ХРС. Вклад рефлексного механизма нуждается в дальнейшем изучении.

ВЫВОДЫ

1. Наличие ГЭРБ при ХРС обуславливает нарушение МТ, что ведет к изменению количественных и качественных характеристик микрофлоры слизистой оболочки носа, но не околоносовых пазух.
2. У больных ХРС микрофлора слизистой среднего носового хода представлена аэробными возбудителями. При ГЭРБ-ассоциированном ХРС значимо чаще, чем у больных ХРС без ГЭРБ, выявляли *S. aureus*, *E. coli* и *Candida albicans*.
3. Для аспирата из ОНП больных с ХРС характерна как аэробная, так и анаэробная микрофлора. Ассоциация с ГЭРБ значимо не влияла на ее состав.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Вишняков В.В., Арефьева Н.А., Иванченко О.А. Хронический риносинусит: Патогенез, диагностика и принципы лечения (клинические рекомендации). – М.: Практическая медицина, 2014. – С. 12–13.
- Vishnyakov VV, Arefyeva NA, Ivanchenko OA (2014). Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnostics and treatment principles (clinical guidelines) [Khronicheskiy rinosinusit: Patogenez, diagnostika i printsipy lecheniya (klinicheskie rekomendatsii)], 12–13.
2. Иванченко О.А., Лопатин А.С. Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 2. – С. 91–96.
- Ivanchenko OA, Lopatin AS (2012). Chronic rhinosinusitis: epidemiology, classification, etiology, pathogen-

esis. The modern view on the problem [Khronicheskiy rinosinusit: epidemiologiya, klassifikatsiya, etiologiya, patogenez. Sovremennyy vzglyad na problemu]. *Vestnik otorinolaringologii*, (2), 91-96.

3. Лопатин А.С., Гаврилов П.П., Пискунов Г.З., Кухоренко О.А. Микробный пейзаж флоры верхнечелюстных пазух и среднего носового хода при хроническом риносинусите // Российская ринология. – 2013. – № 4. – С. 4–8.

Lopatin AS, Gavrilov PP, Piskunov GZ, Kukhorenko OA (2013). The microbial flora view of the maxillary sinuses and middle meatus in chronic rhinosinusitis [Mikrobnyy peyzazh flory verkhnechelyustnykh pazukh i srednego nosovogo khoda pri khronicheskom rinosinusite]. *Rossiyskaya rinologiya*, (4), 4-8.

4. Лопатин А.С., Гамов В.П. Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез. Клиника, диагностика и принципы лечения: Учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 53–57.

Lopatin AS, Gamov VP (2011). Acute and chronic rhinosinusitis: etiology, pathogenesis. Clinic, diagnostics and treatment principles: Teaching guide [Ostryy i khronicheskiy rinosinusit: etiologiya, patogenez. Klinika, diagnostika i printsipy lecheniya: Uchebnoye posobie], 53-57.

5. Шиленкова В.В. Диагностика заболеваний околоносовых пазух и носоглотки у детей // Российская ринология. – 2005. – № 2. – С. 204–205.

Shilenkova VV (2005). Diagnosis of diseases of the paranasal sinuses and nasopharynx in children [Diagnostika

zabolevaniy okolonosovykh pazukh i nosoglotki u detey]. *Rossiyskaya rinologiya*, (2), 204-205.

6. Bhattacharyya N (2006). Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 116 (7), 1-22.

7. Delehay E, Dore MP (2009). Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris Nasus Larynx*, 36 (2), 157-161.

8. El-Serag H, Sweet S, Winchester C (2013). Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, (63), 871-880.

9. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J (2012). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl.*, (3), 1-298.

10. Kristi B, Michael H, Ravi J, Michael WT (2015). The nasal microbiota in health and disease: variation within and between subjects. *Frontiers in Microbiology*, (6), 1-9.

11. Lupa M, DelGaudio JM (2012). Reflux in sinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*, (45), 983-992.

12. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Jones R (2006). Global Consensus Group the Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.*, 101 (8), 1900-1920.

13. Wong IW, Rees G, Greiff L (2010). Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex. *Rhinology & Allergy*, 24 (4), 255-259.

Сведения об авторах Information about the authors

Темникова Ирина Васильевна – врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10; e-mail: 4ivt@mail.ru)
Temnikova Irina Vasilyevna – Otorhinolaryngologist of the Department of Otorhinolaryngology of Road Clinical Hospital on the Irkutsk-Passazhirskiy Railway Station (664005, Irkutsk, Botkin str., 10; e-mail: 4ivt@mail.ru)

Онучина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: elonu@mail.ru)

Onuchina Elena Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: elonu@mail.ru)

Субботина Мария Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой оториноларингологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: lor-igmu@yandex.ru)

Subbotina Maria Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Otorhinolaryngology of Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1; e-mail: lor-igmu@yandex.ru)