doi: 10.17116/otorino201681129-32

Состояние гортани при хронической обструктивной болезни легких

К.м.н., доц. Е.А. ГИЛИФАНОВ[1], д.м.н., проф. В.А. НЕВЗОРОВА[2], д.м.н., проф. С.А. АРТЮШКИН[3], д.м.н., проф. И.В. ИВАНЕЦ[4]

[1]Кафедра офтальмологии и оториноларингологии (зав. — проф. В.Я. Мельников), [2]кафедра терапии ФПК и ППС (зав. — проф. В.А. Невзорова) Тихоокеанского государственного медицинского университета Минздрава России, Владивосток, Россия, 690002; [3]кафедра оториноларингологии (зав. — проф. С.А. Артюшкин) Северо-Западного государственного медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия, 119015; [4]кафедра оториноларингологии (зав. — проф. А.И. Крюков) Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, 117997

The state of the larynx in the patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease

E.A. GILIFANOV[1], V.A. NEVZOROVA[2], S.A. ARTYUSHKIN[3], I.V. IVANETS[4]

[1]Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, 690002; [2]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St-Petersburg, Russia, 191015; [3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, 117997

Цель работы — изучение клинического состояния гортани и ее микробиоты у 49 лиц в период стабильного течения хронической обструктивной болезни легких. Обследование гортани включало в себя осмотр жестким ларингоскопом с углом обзора 70º, видеофиброларингоскопию и стробоскопию на видеокомплексе TelePac компании «Karl Storz» (Германия), исследование бактериологического и микологического пейзажа. Акустический анализ голоса изучали с помощью компьютерной программы Specta PLUS. Более 70% обследованных имели различные формы хронического ларингита, условно-патогенный *St. pyogenes* выделен у 59% пациентов, дрожжеподобные грибы *C. albicans* — у 20%.

Ключевые слова: хронический ларингит, хроническая обструктивная болезнь легких.

The objective of the present study was to evaluate the clinical state of the larynx and its microbial population in 49 patients examined at the stage of stable condition of chronic obstructive pulmonary disease. Examination of the larynxwas carried out with the use of a rigid laryngoscope having a visual angle of 70 degrees, videofibrolaryngoscopy, and stroboscopy using a «TelePac» videocomplex (Karl Storz, Germany). It was supplemented by the study of the bacteriological and mycological paysage. The acoustic analysis of the voice was performed with the help of the Specta PLUS computer program. It was shown that more than 70% of the examined patients presented with various forms of chronic laryngitis. Potentially pathogenic *St. pyogenesand* yeast-like fungi *C. albicans* were isolated from 59% and 29% of the patients respectively.

Keywords: chronic laryngitis, chronic obstructive pulmonary disease.

Прогрессирующее увеличение числа пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), изменило отношение врачебного сообщества к этому заболеванию ввиду его социальной и экономической значимости [1]. По мнению экспертов, ХОБЛ является заболеванием, которое можно предотвратить и лечить. Особое значение в уменьшении прогрессирования ХОБЛ имеет профилактика обострений. Существует мнение, согласно которому потенциальным источником инфекции и, соответственно, обострений ХОБЛ, может быть микрофлора и хронические очаги воспаления в верхних дыхательных путях [2, 3].

При хроническом воспалении слизистой оболочки гортани микрофлора в значительной степени трансформируется, при этом наиболее часто выделяются ассоциации *S. aureus* и *St. anhaemolyticus*, *St. aureus* и *St. viridans*, а также ассоциации *S. aureus* и *St. pyogenes* [4]. Именно условно-патогенная и грамположительная микрофлора становится доминирующей, при этом многие специалисты сходятся во мнении об ассоциациях со *St. pyogenes* [5].

Микозы представляют серьезную проблему для современной медицины, а *C. albicans* входит в пятерку наиболее высеваемых возбудителей при внебольничных инфекциях. Предрасположенность к ним в основном связана с неполноценностью иммунного ответа [6]. Добавление ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) к базовой терапии больных с III и IV стадией ХОБЛ уменьшает риск обострений основного заболевания, но увеличивает вероятность развития кандидоза глотки и полости рта в 3 раза [7].

Цель исследования — изучение клинического состояния гортани и ее микробиологического пейзажа у лиц в период стабильного течения ХОБЛ.

Пациенты и методы

Под наблюдением находились 49 пациентов с ХОБЛ II и III стадии (согласно GOLD 2010 [8]) в период стабильного течения, которые вошли в основную группу (40 мужчин и 9 женщин в возрасте от 51 до 65 лет, средний возраст

© Коллектив авторов, 2016

[1]e-mail: gilifanov@yandex.ru

[2]e-mail: vgmu.nauka@mail.ru

[3]e-mail: sergei.artyushkin@spbmapo.ru

[4]e-mail: rsmu@rsmu.ru

— 58,1±4,6 года). Контрольную группу составили 50 добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой, никогда не куривших и не имеющих заболеваний органов дыхания. Пациенты были направлены из КГБУЗ «Владивостокский клинико-диагностический центр» добровольно (на основе информированного согласия) и обследованы в ЛОР-отделении КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1». Индекс курения (число пачка/лет) как достоверный фактор развития заболеваний дыхательных путей рассчитывался по числу выкуренных в день сигарет, умноженному на стаж курения (в годах) и деленному на 20.

Помимо традиционной непрямой ларингоскопии, обследование гортани включало в себя осмотр жестким ларингоскопом с углом обзора 70°, видеофиброларингоскопию и стробоскопию на видеокомплексе TelePac компании «Karl Storz» (Германия). Оценка фиброларингоскопической картины гортани проводилась согласно критериям, предложенным М.А. Рябовой и О.В. Немых [3].

Акустический анализ голоса изучали с помощью компьютерной программы Specta PLUS с определением максимального времени фонации (МВФ) [9].

Забор материала на исследование осуществляли согласно методическим указаниям «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. МУ 4.2.2039-05» 2006 г. Выделение чистой культуры проводили согласно Приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Результаты исследования считались значимыми в случае выявления потенциального патогена в титре не менее 10^5 КОЕ/мл. Исследование чувствительности к антибактериальным препаратам выполняли согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04», утвержденным главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004.

После взятия материала его сразу доставляли в бактериологическую лабораторию, где тампоны тщательно суспендировали в 1 мл мясо-пептонного бульона и готовили серийные разведения. Посев осуществлялся в объеме 0,1 мл на чашку с 5% колумбийским агаром в серийных разведениях. Инкубировали в течение суток при температуре 37 °С, помещая в эксикатор с горящей свечой. На 2-е сутки чашки просматривали и подсчитывали количество микроорганизмов, определяли максимальное разведение, в котором удалось обнаружить рост колоний. Диагностически значимым являлось обнаружение 10^5 и выше микроорганизмов в 1 мл.

Идентификация стрептококков начиналась с изучения колоний в первичных посевах патологического материала на чашках с 5% колумбийским агаром, при этом учитывали существующие три группы *St. pyogenes*: гемолитический, зеленящий, негемолитический. Первый вид колоний обусловливал лизис эритроцитов с образованием вокруг колонии прозрачной зоны от десятых долей до нескольких миллиметров. Колонии имели блестящий вид, напоминая «каплю росы», что характерно для *St. pyogenes*. Подозрительные колонии снимали петлей и инокулировали в питательный бульон с 0,2% глюкозой в термостате при температуре 37 °С в течение 24 ч. На 3-и сутки пробирки просматривали: для *St. pyogenes* был характерен придонно-пристеночный рост с образованием мелкокрошковатого осадка с сохранением полной прозрачности среды. Колонию окрашивали по Грамму, микроскопировали.

Для идентефикации *St. pyogenes* на 4-е сутки чистую культуру засевали на 5% колумбийский агар и накладывали бумажные диски с содержанием бацитрацина 0,04 ЕД. Образование вокруг диска зоны задержки роста 12 мм и более свидетельствовало о наличии *St. pyogenes*.

Учитывая сложности взятия прицельных мазков из гортани для микробиологического исследования, использовали приспособление, разработанное и примененное в клинике СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова [3].

Для статистической обработки результатов применяли метод Краскела—Уоллиса с последующей оценкой U-критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони, а также способ трансформации Z Фишера (цит. по [10]). Достоверными считались различия при $p \leqslant 0{,}01$ (фактический p уровень с учетом поправок Бонферрони на общее число сравнений $p \leqslant 0{,}0001667$).

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, хроническая воспалительная патология гортани достаточно широко представлена у пациентов с ХОБЛ в период стабильного течения заболевания, принимая во внимание, что индекс курильщика в основной группе составил 34,2±3,04 балла. Наиболее часто встречающейся формой хронического воспаления гортани **(см. таблицу)** был катаральный ларингит. Из 49 лиц основной группы хронический катаральный ларингит выявлен у 23 пациентов ($p \leqslant 0{,}01$), хронический гиперпластический ларингит — у 12 ($p \leqslant 0{,}01$), включая отек Рейнке у 6. В контрольной группе в 2 случаях был выявлен хронический катаральный ларингит. Основными изменениями в гортани при фиброэндоскопическом исследовании были гиперемия, утолщение голосовых складок, участки слизи, кровоизлияние на медиальной поверхности истинных голосовых складок (ИГС). Согласно критериям оценки, предложенным М.А. Рябовой и соавт. [3], трансформации в основной группе составили 3,3±0,29 балла, тогда как в контрольной группе — 0,92±0,11 балла ($p \leqslant 0{,}01$).

Наиболее значимо это проявлялось при гиперпластических формах воспаления гортани, при которых слизистая оболочка всех отделов была диффузно гиперемирована, края ИГС в одних случаях неровные, в других закругленные или утолщенные, имелись участки неполного смыкания голосовых связок. В передней трети складок нередко встречались типичные «слизистые мостики» либо слизь располагалась диффузно во всех отделах гортани, у некоторых пациентов в процессе фонации участвовали ложные голосовые складки. При этом у большинства пациентов — 11 (91,6±3,1%) — с описанной клинической картиной был обнаружен *St. pyogenes*. Последний явился преобладающим микрорганизмом и при катаральном воспалении гортани, однако высевался в меньшем числе наблюдений — 18 (78,2±2,6%). Состав микробиоты у 7 пациентов контрольной группы представлен следующим образом: *St. pyogenes* (2/4±0,12), *St. sanguinis* (2/4±0,12), *S. aureus* (1/2±0,06), *E. faecalis* (1/2±0,06) *C. albicans* (1/2±0,06), достоверно отличаясь от микрофлоры, выде-

Встречаемость микрофлоры при патологии гортани у пациентов с ХОБЛ стабильного течения

Выделенный возбудитель	Больные со стабильным течением ХОБЛ, *n*=35*	
	Хронический катаральный ларингит, *n*=23	Хронический гиперпластический ларингит, *n*=12
St. pyogenes	18 (78,2±2,6%)	11 (91,6±3,1%)
C. albicans	4 (17,4±0,8%)	6 (50,1±1,7%)

Примечание. * — из 49 пациентов основной группы патология гортани выявлена у 35 лиц.

ленной в основной группе ($p \geqslant 0{,}01$). Данные о возбудителях, выявленных в гортани, представлены в **таблице**.

Диагностированный у 6 пациентов отек Рейнке соответствовал I стадии согласно классификации H. Yonekawa [11]. Стробоскопическая картина при катаральной форме ларингита, как правило, была представлена малой амплитудой колебаний истинных голосовых складок. При гиперпластических формах более ярко выражена несимметричность фаз, малый симптом слизистой волны.

МВФ у пациентов основной группы составило 17±2,4 с, против 24,5±3,3 с ($p \leqslant 0{,}01$) в контрольной. В функциональном отношении собственно голосовая функция была максимально нарушена именно у лиц с гиперпластическими формами воспаления. Осиплость, быстрая утомляемость голоса, ощущение саднения или першения в горле, желание прокашляться или выпить воды беспокоили пациентов в течение многих лет и, по их мнению, прогрессировали, особенно в период обострения основного заболевания.

Считается, что одним из главных патогенетических механизмов развития системного воспаления при ХОБЛ является табакокурение [1, 8]. В отношении формирования хронической воспалительной реакции в верхних дыхательных путях, в том числе в гортани, такое заключение не является до конца правомочным.

Имеется небольшое количество публикаций, посвященных клиническому и функциональному состоянию гортани у пациентов с ХОБЛ. Как считает L. Cvejic [12], у лиц в стадии стабильного течения ХОБЛ нарушена разделительная функция гортани, что проявляется попаданием рентгенконтрастного вещества в трахею. Как считает автор, этот механизм может быть ключевым в патогенезе обострения ХОБЛ, так как микрофлора верхних дыхательных путей является потенциальным «резервуаром» инфекции для нижних дыхательных путей. С этим мнением не согласны другие исследователи, считая, что микроаспирация секрета ротоглотки — физиологический феномен, наблюдающийся практически у половины здоровых лиц, преимущественно во время сна [13]. С высказанными мнениями можно согласится, так как при ХОБЛ создаются особые условия, когда микрофлора аспирата может приобретать патогенные свойства и вызывать обострения ХОБЛ. Кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних дыхательных путей и их стерильность только у здоровых лиц.

Формирование хронического воспаления в гортани, особенно его гиперпластических форм, сложно представить без многолетнего воздействия токсических продуктов сгорания табака. Однако, на наш взгляд, существует ряд других, не менее значимых условий формирования хронического воспаления слизистой оболочки гортани. К последним, во-первых, необходимо отнести раздражение и травматизацию ИГС из-за перепада давления в нижних дыхательных путях, возникающего при хроническом кашле [3], принимая во внимание, что на долю гортани приходится от 10 до 25% сопротивления всех дыхательных путей [14]. Во-вторых, это связано с длительным обсеменением слизистой оболочки гортани патологическими микроорганизмами откашливаемой мокроты. В-третьих, нельзя исключать отрицательного влияния на состояние гортани ингаляционных глюкокортикостероидов и симпатомиметиков, рекомендованных для терапии основного заболевания [3]. Функциональные нарушения, проявляющиеся снижением МВФ, связаны с неадекватным голосообразованием, причиной которого может быть снижение силы подскладкового давления, вследствие основного заболевания, неполного смыкания голосовой щели, что особенно актуально для лиц с гиперпластическими формами хронического ларингита. Сюда следует отнести нервно-мышечные нарушения при миопатии или парезе аддукторов мышц голосовых связок, что является следствием длительного использования ингаляционных глюкокортикостероидов [8].

Заслуживают внимания два момента: во-первых, из 35 выявленных пациентов с хроническим воспалением гортани *St. pyogenes* выявлен у 29 из них; во-вторых, частота выделения *St. pyogenes* при гиперпластических ларингитах (91,6±3,1%) выше, чем при катаральных (78,2±2,6%).

В нашей работе 23 пациента основной группы получали ингаляционные глюкокортикостероиды. *C. albicans* выделена у 4 лиц с хроническим катаральным ларингитом, которые не получали ингаляционные глюкокортикостероиды. У 6 пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом двое применяли ИГКС. Исходя из вышесказанного, мы не нашли взаимосвязи между частотой выделения *C. albicans* и применением ИГКС, что, вероятно, связано с неоднородностью выборки пациентов в зависимости от стадии ХОБЛ и программы лечения.

В период стабильного течения ХОБЛ клиническая картина кандидоза гортани обследованных нами больных была представлена гиперемией слизистой оболочки гортани с наличием «творожистых» налетов серого, серо-белого, желтого цвета разной толщины, располагавшихся точечно или сливавшихся в виде «островков». Подобные налеты могли одновременно находиться в различных отделах гортани, на голосовых складках, подскладковом пространстве, задней стенки гортаноглотки, начальных отделах трахеи. У всех больных выявлена катарально-пленчатая форма кандидоза гортани [15]. Специфических различий в жалобах больных между хроническим бактериальным или кандидозным ларингитом не обнаружено.

Таким образом, работа показала, что в стадии стабильного течения хронической обструктивной болезни легких более чем у 70% пациентов имеются различные формы хро-

нического ларингита, ассоциированного с *St. pyogenes* в виде монофлоры и дрожжеподобных грибов *C. albicans*.

Исходя из полученных данных, не исключено изменение фенотипа ХОБЛ при активной санации источников хронического воспаления в верхних дыхательных путях, следствием чего будет уменьшение количества обострений и/или уменьшение объема базовой лекарственной терапии основного заболевания.

Учитывая данные микробиоты гортани пациентов в период стабильного течения ХОБЛ, с целью эрадикации возбудителей и обеспечения благоприятных условий восстановления фонаторной функции схема медикаментозной коррекции должна включать как местные антибактериальные и противогрибковые лекарственные средства, так и препараты системного действия. Аэрозольные формы для местной терапии наиболее предпочтительны. Конкретные схемы лечения в данной статье не рассматриваются.

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда №14-33-00009.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилифанов Е.А. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;49:9-14.
2. Дженжера Г.Е., Овчиников А.Ю. Аргументы в пользу применения пероральных цефалоспоринов последних генераций у больных бактериальным риносинуситом, страдающих хронической обструктивной болезнью легких. *Российская оториноларингология (приложение)*. 2009;2:186-192.
3. Рябова М.Е., Немых О.В. *Хронический ларингит. Принципы патогенетического лечения*. СПб.: Диалог; 2010.
4. Чуйкова К.И., Зарипова Т.Н., Мухина В.И. Особенности терапии острого и хронического ларингита у пациентов в зависимости от результатов бактериологического исследования микрофлоры гортани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(1):85-91.
5. Осипенко Е.В. Противовоспалительная терапия в лечении больных хроническим ларингитом. *Вестник оториноларингологии*. 2009;4:63-65.
6. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю. Орофарингеальный кандидоз в практике врача-оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2010;6:26-29.
7. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(8):1416-1425.

   doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01875.x
8. Авдеев С.Н. *Хроническая обструктивная болезнь легких*. М.: Атмосфера; 2010.
9. Махоткина Н.Н., Степанова Ю.Е. *Нейромышечная электрофонопедическая стимуляция в лечении пациентов с нарушением голосовой функции: пособие для врачей*. СПб.: Диалог; 2010.
10. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1999.
11. Artico M, Bronzetti E, Ionta B, Bruno M, Greco A, Ruoppolo G, De Virgilio A, Longo L, De Vincentiis M. Reinke's Edema: investigations on the role of MIB-1 and hepatocyte growth factor. *Eur J Histochem*. 2010;54(3):30.

    doi:10.4081/ejh.2010.e30.
12. Cvejic L, Harding R, Churchward T, Turton A, Finlay P, Massey D, Bardin PG, Guy P. Laryngeal penetration and aspiration in individuals with stable COPD. *Respirology*. 2011;16(2):269-275.

    doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01875.x.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;3:186-225.
14. Александров А.Н., Шахназаров А.Э., Сопко О.Н. Расстройства дыхания во сне в практике врача-оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2008;4:81-84.
15. Кунельская В.Я. *Микозы в оториноларингологии*. М.: Медицина; 1989.