

МИКРОБИОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ В СТАШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ.Н.В.

Тарасова^{1,3}, И.С. Степаненко^{1,2}, М.В. Соколова^{1,3}.

¹ФГБОУ ВО Волгоградский Государственный Медицинский Университет,
Волгоград, Российская Федерация

²КДЛ Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ

³Волгоградская областная клиническая больница №1,
Волгоград, Российская Федерация 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1
Для корреспонденции: Соколова Мария Владимировна, e-mail: mulia2585@yandex.ru

Резюме.

В России увеличивается продолжительности жизни людей, что повышает долю лиц пожилого и старческого возраста. ХРС рассматривается как воспалительное заболевание, которое может быть несвязанно с инфекцией. Тем не менее, многочисленные исследования продемонстрировали роль комменсальных резидентных микробов и патогенов или их ассоциированных продуктов в инициации и/или прогрессировании воспаления слизистой оболочки. В последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости рецидивирующими хроническими формами синуситов, при этом пожилые пациенты потенциально более восприимчивы. У пожилых людей сниженный иммунитет к инфекциям и наличие сопутствующих заболеваний могут привести к более тяжелому клиническому течению хронического риносинусита. До сих пор связь между типом и количеством микроорганизма и тяжестью течения данного заболевания у лиц пожилого и старческого возраста еще не была точно определена. Выполнено изучение микробиома ХРС у лиц пожилого и старческого возраста и сравнение с микробиомом больных 45-59 лет. В совокупности полученные данные показали, что бактериальная микробиота играет важную роль в патогенезе хронического риносинусита, что необходимо учитывать при лечении данного заболевания в конкретной возрастной группе. Возрастные факторы могут влиять на микробиом носа у пациентов с ХРС, поскольку сбалансированный межмикробный обмен поддерживает среду микробиоты и приводит к противовоспалительным взаимодействиям с хозяином.

Ключевые слова: хронический риносинусит; микробиом; пожилой и старческий возраст.

MICROBIOME OF THE NASAL MUCOSA IN CHRONIC RHINOSINUSITIS IN THE OLDER AGE GROUP.

Tarasova N.V.^{1,3}, Stepanenko I.S.^{1,2}, Sokolova M.V.^{1,3}.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

²CDL of Clinic No. 1 of FGBOU IN VolgSMU

³Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russian Federation
400066, Volgograd, Fallen Fighters Square, zd. 1

For correspondence: Sokolova Maria Vladimirovna, e-mail: mulia2585@yandex.ru

Abstract.

In Russia, the life expectancy of people is increasing, which increases the proportion of elderly and senile people. CRS is considered as an inflammatory disease that may be unrelated to infection. Nevertheless, numerous studies have demonstrated the role of commensal resident microbes and pathogens or their associated products in the initiation and/or progression of mucosal inflammation. Recently, there has been a tendency to increase the incidence of recurrent chronic forms of sinusitis, while older patients are potentially more susceptible. In the elderly, reduced immunity to infections and the presence of concomitant diseases can lead to a more severe clinical course of chronic rhinosinusitis. Until now, the relationship between the type and amount of the microorganism and the severity of the course of this disease in elderly and senile people has not yet been precisely determined. The study of the CRS microbiome in elderly and senile people and comparison with the microbiome of patients aged 45-59 years were performed. Taken together, the data obtained showed that the bacterial microbiota plays an important role in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis, which must be taken into account when treating this disease in a specific age group. Age-related factors may affect the nasal microbiome in patients with CRS, as balanced intermicrobial metabolism supports the microbiota environment and leads to anti-inflammatory interactions with the host.

Keywords: chronic rhinosinusitis; microbiome; elderly and senile age.

Дата поступления статьи 18.09.23/ Дата публикации статьи 27.12.2023

18.09.23 Date received / Date of publication of the article. 27.12.2023 Микробиом слизистой оболочки полости носа при хроническом риносинусите в стаей возрастной группе. Н.В. Тарасова, И.С. Степаненко, М.В. Соколова // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2023. – 29 (4) С. 51-56. Tarasova N.V.1,3, Stepanenko I.S.1,2, Sokolova M.V.: Microbiome of the nasal mucosa in chronic rhinosinusitis in the older age group. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae 2023; 29 (4): pp. 51-56. DOI 10.33848/foliorl23103825-2023-29-4-51-56

Введение.

В развитых странах наблюдается процесс старения населения. В России увеличивается продолжительность жизни людей, что повышает долю лиц пожилого и старческого возраста. Сегодня в Российской Федерации свыше 30 млн людей пожилого возраста. В настоящее время количество людей старше 65 лет составляет около 13% от всего населения [1].

Российское эпидемиологическое исследование с участием 4098 пациентов показало, что заболеваемость ХРС резко возрастает в возрасте от 50 до 59 лет, а затем удваивается после 60 лет (по сравнению с молодыми пациентами в возрасте от 19 до 39 лет) [2]. Данная патология значительно снижает качество жизни пациентов, вызывая ухудшение их общего самочувствия и физическое состояние по сравнению с общей популяцией [3].

В 2020 году группа международных экспертов, состоящая из более чем 100 представителей крупных стран мира, дала определение термину «микробиота» [4]. Они пришли к выводу, что микробиота состоит из прокариот и эукариот, активных в пределах ряда микробных структур, метаболитов и подвижных генетических элементов. Уиппс и др. [5] впервые определил термин «микробиом» в 1988 году. Микробиомы охватывают более широкий диапазон, чем микробиота. Фаги, вирусы, плазмиды, свободная ДНК и ряд других, таких как прионы и вириды, не считаются членами микробиоты, но входят в состав микробиома [6].

ХРС рассматривается как воспалительное заболевание, которое может быть несвязанно с инфекцией. Тем не менее, многочисленные исследования продемонстрировали роль комменсальных резидентных микробов и патогенов или их ассоциированных продуктов в инициации и/или прогрессировании воспаления слизистой оболочки [7].

При быстром старении населения России хронические заболевания являются не только медицинской, но и экономической проблемой, так как они обременяют экономику здравоохранения и требуют колоссальные финансовые затраты. Несмотря на большой контингент больных и интерес клиницистов, до сих пор мало известно об этиологии, течении и результатах лечения ХРС у пациентов старше 65 лет.

В последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости рецидивирующими хроническими формами синуситов, при этом пожилые пациенты потенциально более восприимчивы. У пожилых людей сниженный иммунитет к инфекциям и наличие сопутствующих заболеваний могут привести к более тяжелому клиническому течению хронического риносинусита [8]. До сих пор связь между типом и количеством микроорганизма и тяжестью течения данного заболевания у лиц пожилого и старческого возраста еще не была точно определена.

Цель - изучить микробиом ХРС у лиц пожилого и старческого возраста и сравнить с микробиомом больных 45-59 лет, с помощью бактериологического посева определить разнообразие, распространенность и обилие видов бактерий у этих пациентов.

Материалы и методы.

Исследование проводилось на базе оториноларингологического взрослого отделения ГБУЗ ВОКБ№1, лабораторные исследования выполнены в бактериологическом отделе КДЛ Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Работа одобрена локальным этическим комитетом ВолгГМУ (протокол №8 – 2019, заседание ЛЭК от 10.04.2019г.). В ходе

исследования получено информированное согласие пациентов по установленной форме. Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта ВолгГМУ № 2127-КО.

В исследование были включены 44 пациента с ХРС старше 59 лет и группа контроля 38 пациентов с ХРС от 45-59 лет. Всем диагноз ХРС был поставлен на основании жалоб, анамнеза, осмотра, эндоскопии носа и данных КТ околоносовых пазух. Критерии исключения были следующими: возраст до 45 лет, аллергический ринит, врожденный и приобретенный иммунодефицит, онкологическое заболевание любой системы органов, полипозные риносинусит, курение.

Больные ХРС в возрасте 45 лет и старше и вне критериев исключения были разделены на возрастную группу (пациенты в возрасте 59 лет и старше) и более молодую группу (пациенты в возрасте 45-58 лет включительно) по возрасту для изучения ассоциаций между изменениями бактериального сообщества и возрастом. Для посева были доступны 82 мазка из среднего носового хода от 82 пациентов с ХРС.

Мазки были взяты сухими стерильными назальными зондами. Тампон (рабочая часть зонда) вводили в средний носовой ход, делали вращательные движения и удаляли вдоль наружной стенки носа. После забора материала зонд помещали в стерильную одноразовую пробирку с 500 мкл транспортной среды для хранения и транспортировки респираторных мазков. Полученные образцы были переданы в лабораторию для проведения бактериологического исследования и идентификации микроорганизмов.

Полученные результаты.

В среднем носовом ходе здоровых взрослых в возрасте от 45-59 лет наиболее многочисленной микробиотой были *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*.

Было идентифицировано 10 родов бактерий (частота выделения %), среди которых *Corynebacterium* (77%) и *Propionibacterium* (6%) были основным родом у пациентов пожилого возраста, в то время как *Peptoniphilus* (70%) преобладали, а *Corynebacterium* (30%), *Fusobacterium* (15%), *Propionibacterium* (8%) так же выявлены в группе контроля (Диаграмма 1).

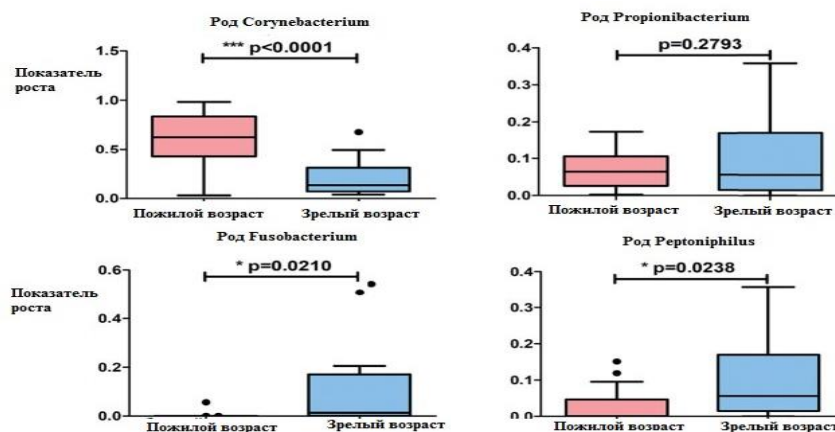


Диаграмма 1. Роды микроорганизмов, выявленные при бактериологическом исследовании у лиц пожилого и старческого возраста и у контрольной группы (45-58 лет включительно).

При сравнении двух групп *Corynebacterium* показали рост значимую численность у пожилых пациентов до 10^7 КОЕ/мл, чем у более молодых пациентов ($p < 0,0001$). Достоверной разницы в пропионибактериях между пожилыми и молодыми пациентами не наблюдалось ($p = 0,2793$), в то время как *Fusobacterium* и *Peptoniphilus* показали значительно более высокую относительную численность у более молодых пациентов до 10^{10} КОЕ/тампон, чем у пожилых пациентов (все $p < 0,05$).

Типы бактерий *Actinobacteria* (52%) и *Firmicutes* (44%) были двумя доминирующими типами у пожилых пациентов, в то время как *Actinobacteria* (21%) и *Bacteroidetes* (19%) были основными у пациентов зрелого возраста. *Actinobacteria* включает

Corynebacterium, а *Firmicutes* включает виды *Staphylococcus*, которые являются наиболее распространенными микробиотипами в синоназальном микробиоме и доминирующими видами у пациентов с ХРС. Примечательно, что актинобактерии у пожилых пациентов выявлены в значительно более высокой концентрации до 10^8 КОЕ/тампон, чем у пациентов зрелого возраста ($p < 0,05$), что может способствовать уменьшению воспаления слизистой оболочки носовых пазух. *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* у пожилых пациентов были выявлены в меньшей концентрации до 10^2 КОЕ/тампон, чем у более молодых больных (все $p < 0,0001$). Чем выше численность *Bacteroidetes* в назальной микробиоте пациентов с ХРС, тем больше степень выраженности воспаления и более выраженное изъязвление слизистой оболочки (Диаграмма 2).

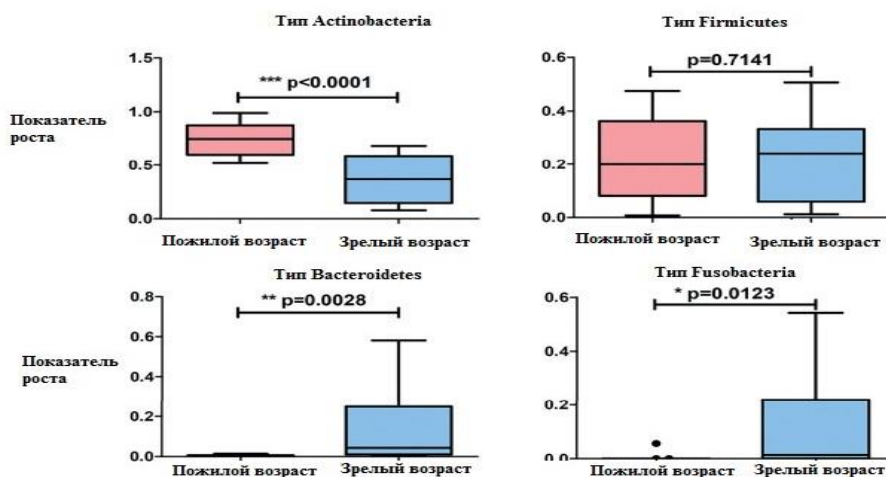


Диаграмма 2. Типы микроорганизмов, выявленные при бактериологическом исследовании у лиц пожилого и старческого возраста и у контрольной группы (45-58 лет включительно).

Род бактерий *Fusobacterium* и *Peptoniphilus* также выявлены в обеих группах пациентов, но установлены различия их распространенности у больных. Эти виды бактерий у лиц пожилого и старческого возраста встречаются гораздо реже до 10^1 КОЕ/тампон, чем у больных контрольной группы ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования.

Corynebacterium и *Propionibacterium* принадлежат к *Actinobacteria*, которые клинически рассматриваются как нормальная флора. Однако при хроническом риносинусите эти виды бактерий весьма распространены в полости носа как у лиц пожилого и старческого возраста, так и у лиц контрольной группы. Повышение численности *Fusobacterium* и *Peptoniphilus* является фактором, приводящим к более высокому риску возникновения инфекции верхних дыхательных путей.

Различные виды *Fusobacterium* являются условно-патогенными микроорганизмами с высокой способностью к образованию биопленок, они могут вступать в симбиотические отношения с другими членами микробного сообщества или его хозяевами. Такое взаимодействие может вызывать оппортунистические инфекции. *Peptoniphilus* относится к грамположительным анаэробным коккам, выделенным из клинических инфекций человека, и способен использовать пептон в качестве единственного источника углерода. *Peptoniphilus* был выделен в большом количестве случаев эндогенных полимикробных инфекций человека, в которых участвуют члены смежной микробиоты в результате контаминации изначально стерильных анатомических участков [10].

В совокупности эти данные показывают, что бактериальная микробиота играет важную роль в патогенезе хронического риносинусита, что необходимо учитывать при лечении данного заболевания в конкретной возрастной группе. Возрастные факторы могут влиять на микробиом носа у пациентов с ХРС, поскольку сбалансированный межмикробный обмен поддерживает среду микробиоты и приводит к

противовоспалительным взаимодействиям с хозяином [9]. Однако, насколько нам известно, в нескольких исследованиях оценивались различия в бактериальном сообществе среди пожилых пациентов с ХРС по сравнению с более молодыми пациентами с ХРС, эти данные могут изменить подходы к лечению данной группы риска.

Заключение.

Тип *Actinobacteria* условно-патогенные микроорганизмы, которые доминируют у больных хроническим риносинуситом любой возрастной группы. *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* у пожилых пациентов были выявлены в меньшей концентрации, чем у более молодых больных (все $p < 0,0001$). Учитывая различия микробного ландшафта полости носа при хроническом риносинусите у лиц пожилого и старческого возраста и у лиц зрелого возраста можно предположить, что возрастные физиологические особенности структуры и функции слизистой оболочки predispose к персистенции определенных видов нормальной и условно-патогенной микрофлоры.

- | Литература | References |
|--|--|
| 1. Бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года». Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 25.05.21. | Bulletin "Population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2020". Federal State Statistics Service. [electronic resource]. The link is active on 05/25/21. |
| 2. Карпищенко, С. А. Стареющий нос (presbynasalis) в практике оториноларинголога / С. А. Карпищенко, Г. В. Лавренова, П. И. Гаскова // Успехи геронтологии. – 2022. – Т. 35, № 2. – С. 308-314. – DOI 10.34922/AE.2022.35.2.016. | Karpishchenko, S. A. Aging nose (presbynasalis) in the practice of an otorhinolaryngologist / S. A. Karpishchenko, G. V. Lavrenova, P. I. Gaskova // Successes of gerontology. - 2022. – Vol. 35, No. 2. – pp. 308-314. – DOI 10.34922/AE.2022.35.2.016. – EDN XKQMB |
| 3. Карпищенко, С. А. Передняя активная риноманометрия как метод оценки эффективности лечения пациентов ринологического профиля / С. А. Карпищенко, Е. В. Болознева, Ю. В. Мушникова // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 20-26. – EDN VWAMPT. | Karpishchenko, S. A. Anterior active rhinomanometry as a method for evaluating the effectiveness of treatment of rhinological patients / S. A. Karpishchenko, E. V. Bolozneva, Yu. V. Mushnikova // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2016. – Vol. 22, No. 2. – pp. 20-26. – EDN VWAMPT. |
| 4. Лопатин А.С., Азизов И.С., Козлов Р.С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Часть I. Российская ринология. 2021;29(1):23-30. | Lopatin AS, Azizov IS, Kozlov RS. Microbiome of the nasal cavity and the paranasal sinuses in health and disease (literature review). Part I. Russian Rhinology. 2021;29(1):23-30. https://doi.org/10.17116/rosrino20212901123 |
| 5. Whipps, JLC; Cook, R. Mycoparasitism and control of plant diseases. In Fungi in biological control systems; Burge, New Mexico, ed.; Manchester University Press: Manchester, UK, 1988; pp. 161-187. PMID: 32278449; PMCID: PMC7154041. | Whipps, JLC; Cook, R. Mycoparasitism and control of plant diseases. In Fungi in biological control systems; Burge, New Mexico, ed.; Manchester University Press: Manchester, UK, 1988; pp. 161-187. PMID: 32278449; PMCID: PMC7154041. |
| 6. Тарасова Н.В. Соколова М.В. Отличительные особенности течения хронического риносинусита у лиц пожилого и старческого возраста, 2023. | Tarasova N.V. Sokolova M.V. Distinctive features of the course of chronic rhinosinusitis in elderly and senile people, 2023. |
| 7. Кобахидзе, А. Г. Клинические особенности хронического верхнечелюстного синусита различного генеза / А. Г. Кобахидзе, Е. П. Меркулова // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 37-47. – DOI 10.33848/folior123103825-2022-28-1-37-47. – EDN HJBCWQ. | Kobakhidze, A. G. Clinical features of chronic maxillary sinusitis of various genesis / A. G. Kobakhidze, E.P. Merkulova // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2022. – Vol. 28, No. 1. – pp. 37-47. – DOI 10.33848/folior123103825-2022-28-1-37-47. – EDN HJBCWQ. |
| 8. Уровень общего IgE в назальном смыве при хроническом риносинусите у взрослых / Н. В. | The level of total IgE in nasal flushing in chronic rhinosinusitis in adults / N. V. Tarasova, E. B. |

- Тарасова, Э. Б. Белан, М. В. Соколова, А. В. Горшенин // Новые технологии в оториноларингологии : Сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО с международным участием посвященной 100-летию со дня рождения Расула Гамзатова, Махачкала, 23 июня 2023 года. – Махачкала: Дагестанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 198-202. – EDN IBQTKO.
9. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome complexity and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012 Feb;122(2):467-72. doi: 10.1002/lary.22398. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22253013; PMCID: PMC3398802.
10. Zhou Y, Mihindukulasuriya KA, Gao H, La Rosa PS, Wylie KM, Martin JC, Kota K, Shannon WD, Mitreva M, Sodergren E, Weinstock GM. Exploration of bacterial bacterial community classes in major human habitats. *Genome Biol*. 2014 May 7;15(5):R66. doi: 10.1186/gb-2014-15-5-r66. PMID: 24887286; PMCID: PMC4073010.
- Belan, M. V. Sokolova, A.V. Gorshenin // New technologies in otorhinolaryngology : Proceedings of the Interregional scientific and practical conference of otorhinolaryngologists of the North caucasus Federal District with international participation dedicated to the 100th anniversary of the birth of Rasul Gamzatov, Makhachkala, 23 June 2023. – Makhachkala: Dagestan State Medical University, 2023. – pp. 198-202. – EDN IBQTKO.
- Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome complexity and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012 Feb;122(2):467-72. doi: 10.1002/lary.22398. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22253013; PMCID: PMC3398802.
10. Zhou Y, Mihindukulasuriya KA, Gao H, La Rosa PS, Wylie KM, Martin JC, Kota K, Shannon WD, Mitreva M, Sodergren E, Weinstock GM. Exploration of bacterial bacterial community classes in major human habitats. *Genome Biol*. 2014 May 7;15(5):R66. doi: 10.1186/gb-2014-15-5-r66. PMID: 24887286; PMCID: PMC4073010.

Сведения об авторах

Тарасова Наталья Валерьевна – д.м.н. заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ, ГВС оториноларинголог КЗ Волгоградской области, тел.: +7(962)0049669, tarasova-nv@mail.ru ORCID 0000-0003-1929-5155

Соколова Мария Владимировна – ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ, тел.: +7(927)5002517, mulia2585@yandex.ru, ORCID 0009-0001-5503-2646

Степаненко Ирина Семеновна – д.м.н. заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической микробиологии ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ, ГВС микробиолог КЗ Волгоградской области, тел.: +7(903)3252098, umahkina@mail.ru, ORCID 0000-0001-5793-438X

Author's informtion

Natalia Tarasova – Doctor of Medical Sciences., Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Volgograd State Medical University (VolgSMU), Chief Freelance Specialist Otorhinolaryngologist of the Volgograd Region, tel.: +7(962)0049669, tarasova-nv@mail.ru ORCID 0000-0003-1929-5155

Sokolova Maria – Assistant of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Budgetary Educational Institution "VolgSMU" of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(927)5002517, mulia2585@yandex.ru, ORCID 0009-0001-5503-2646

Stepanenko Irina – MD, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology with a course in Clinical Microbiology of the Federal State Budgetary Educational Institution "VolgSMU" of the Ministry of Health of the Russian Federation, GVS microbiologist of the Volgograd region, tel.: +7(903)3252098, umahkina@mail.ru , ORCID 0000-0001 5793-438X