

А. Р. Сакович

## МАРКЕР АКТИВНОСТИ СКЛЕРОМНОГО ПРОЦЕССА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Склерома является хроническим специфическим инфекционным заболеванием дыхательных путей, имеющим различные формы с различной активностью процесса. В данной работе проведено исследование концентрации фибронектина, как маркера активности склеромы, у 39 пациентов, в том числе у 18 пациентов с инфильтративной формой и 21 пациента – с рубцовой формой. Содержание фибронектина в сыворотке крови пациентов с инфильтративной формой составило  $708,1 \pm 29,4$  мкг/мл. В группе пациентов с рубцовой формой склеромы концентрация фибронектина составила  $412,5 \pm 20,1$  мкг/мл (различия между группами статистически значимы,  $p < 0,001$ ). Ни в одной из групп пациентов со склеромой не установлено взаимосвязи между уровнем фибронектина и длительностью заболевания, полом и возрастом и распространенностью патологического процесса в дыхательном тракте. Полученные данные позволяют использовать исследование концентрации фибронектина в качестве маркера активности склеромного процесса.

**Ключевые слова:** склерома, фибронектин, активность процесса.

A. R. Sakovich

## MARKER OF SCLEROMAL PROCESS ACTIVITY

Scleroma is a chronic specific infectious disease of the respiratory tract, which has various forms with different activity of the process. In this work, we studied the concentration of fibronectin as a marker of scleroma activity in 39 patients, including 18 patients with an infiltrative form and 21 patients with a cicatricial form. The fibronectin content in the blood serum of patients with the infiltrative form was  $708.1 \pm 29.4$  ug/ml. In the group of patients with cicatricial scleroma, the fibronectin concentration was  $412.5 \pm 20.1$  ug/ml (the differences between the groups are statistically significant,  $p < 0.001$ ). In none of the groups of patients with scleroma a relationship was found between the level of fibronectin and the duration of the disease, sex and age, and the prevalence of the pathological process in the respiratory tract. The data obtained make it possible to use the study of fibronectin concentration as a marker of the activity of the scleroma process.

**Key words:** scleroma, fibronectin, activity of process.

Склерома является специфическим инфекционным заболеванием с изначально хроническим течением процесса. Возбудитель – клебсиелла склеромы (*Klebsiella rhinoscleromatis*) обнаруживается в дыхательных путях пациентов в 68–94 %. Наибольшая обсемененность внешней среды бактериями склеромы бывает при инфильтративной форме заболевания, наименьшая – при рубцовой и атрофической. Основными путями инфицирования считаются контактно-бытовой, воздушно-капельный и, возможно, алиментарный. Для склеромы характерна эндемичность. Наиболее известным является восточно-европейский склеромный очаг, в который территориально входят и области Беларуси (преимущественно Гомельская и Могилевская) [1]. Женщины болеют не-

сколькo чаще. Основной возрастной диапазон пациентов со склеромой от 20 до 60 лет. Учитывая медленное развитие заболевания, установить точно его начало достаточно сложно. Тем более, что начальные клинические признаки склеромы мало беспокоят пациентов. К первым признакам склеромы относят ощущение сухости в полости носа, в горле, иногда появляются вязкие, тягучие выделения слизистого характера, в полости носа могут образовываться корки, что затрудняет дыхание через нос. При обращении к врачу эти симптомы могут трактоваться как хронический ринит, фарингит (катаральная или, чаще, атрофическая формы). При вовлечении в склеромный процесс гортани могут наблюдаться одышка и дисфония, при осмотре – картина хроническо-

го ларингита (может обращать на себя внимание наличие корочек и вязкой слизи). Учитывая, что склерома встречается в последние десятилетия нечасто, врачи не рассматривают это заболевание в контексте дифференциальной диагностики.

Патоморфологические изменения при склероме могут появляться в любом отделе дыхательного тракта, хотя чаще это наблюдается в местах естественных сужений (преддверие носа, область хоан, гортань, бифуркация трахеи, устья бронхов) [2]. В целом для склеромного процесса характерен полиморфизм, но при этом выделяют отдельные формы, что нашло отражение в классификации [3].

У одного и того же пациента можно наблюдать в разных отделах дыхательного тракта инфильтраты, рубцовые и атрофические изменения. Образование и скопление корок приводит к появлению специфического запаха (нерезкий, «сладковатый», часто ощущается самим пациентом), а также является дополнительным фактором сужения просвета дыхательных путей. Динамика склеромных инфильтратов отличается трансформацией в рубцы без нагноения, изъязвления или распада. При отсутствии дыхательной недостаточности общее состояние пациентов со склеромой практически не страдает, у них нет интоксикации и болей. Общеклинические анализы – без отклонений от нормы. Все это также затрудняет диагностику.

Используемая в нашей стране классификация (Г. Д. Коновальчиков, 1975) построена на основании патоморфологии, распространенности и состояния дыхательной функции. Выделено пять форм (стадий) заболевания: скрытая, инфильтративная, рубцовая, атрофическая, смешанная. Процесс может быть локализованным, при котором патологические изменения ограничены одной анатомической областью, и распространенным (две и более области). Все формы склеромы, кроме скрытой, могут сопровождаться дыхательной недостаточностью, обусловленной как стенозом гортани, так и стенозом трахеи, бронхов, а также вторичными изменениями, сопровождающимися хронический бронхит, пневмосклероз и т. д.

Скрытая форма склеромы не имеет клинических признаков и может быть установлена при целенаправленном серологическом исследовании (появление специфических антител, выявляемых в реакции связывания комплемента (РСК).

Инфильтративная форма проявляется образованием различной величины инфильтратов, чаще

возвышающихся над поверхностью слизистой оболочки (экзофитный вариант), имеющих плотную консистенцию и бледно-розовую окраску, при дотрагивании обычно не кровоточащие. В полости носа типичная локализация – передние отделы перегородки, нижних и средних носовых раковин. В глотке – область хоан, на задней поверхности мягкого неба, на небных дужках. В гортани чаще всего – нижняя поверхность голосовых складок и подскладочный отдел, – сливаясь, инфильтраты могут вызывать ограничение подвижности голосовых складок и сужение просвета гортани с развитием клиники хронического стеноза. Следует отметить интересную особенность: при склероме инфильтраты в гортани формируются симметрично. В трахее инфильтраты чаще обнаруживаются в области бифуркации и устьев главных бронхов, в то же время в бронхи второго порядка и глубже склеромный процесс распространяется очень редко. Инфильтративная форма склеромы считается наиболее активным процессом, у абсолютного большинства пациентов выделяется клебсиелла склеромы. При гистологическом исследовании склеромного инфильтрата *K. rhinoscleromatis* обнаруживается в основном под эпителиальным слоем в толще гранулемы вместе со специфическими крупными клетками Микулича и свободно лежащими гиалиновыми тельцами Русселя. Эпителий покрывающий склеромный инфильтрат, как правило, не поврежден.

Рубцовая форма характеризуется формированием рубцовой ткани на месте инфильтратов (без стадии распада!), что приводит к рубцовой деформации и сужению просвета соответствующих участков дыхательного тракта с развитием дыхательной недостаточности.

Атрофическая форма как правило является распространенной, на слизистой оболочке дыхательных путей образуется вязкая слизь, засыхающая в корочки, имеющие зеленовато-желтый цвет и специфический запах. После удаления корок могут быть обнаружены малозаметные рубцовые изменения и даже мелкие инфильтраты (эндофитный вариант), как признаки предшествующего или одновременного процесса. Атрофический процесс при склероме в полости носа никогда не затрагивает костные структуры. При большом количестве корок в гортани и трахее может развиваться дыхательная недостаточность, в том числе и острая форма (при откашливании крупных корок, которые становятся аналогом инородного тела).

При смешанной форме склеромы у одного и того же пациента обнаруживаются все указанные выше морфологические изменения. В целом, смешанная форма типична для склеромы, в том числе инфильтративно-атрофический и рубцово-атрофический варианты. Развившиеся при склероме рубцовые и атрофические изменения являются необратимыми.

С клинической точки зрения имеет значение активность склеромного процесса и возможность ее определения, в том числе с использованием лабораторных показателей. Известно, что состояние системного и локального иммунитета является одним из определяющих факторов генеза патологического процесса в дыхательном тракте при склероме [4]. Имеются единичные работы по исследованию гуморальных факторов при склероме, особенно, – при различных ее формах. В частности, при инфильтративной форме было выявлено повышение концентрации интерлейкина-10, а при рубцовой – увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов [5]. Тем не менее, представляет интерес исследование других факторов гуморального ответа, в частности, фибронектина. Фибронектин является универсальным белком плазмы и тканевых жидкостей, а также присутствует на поверхности многих клеток. Продуцируется фибробластами, моноцитами и эндотелиальными клетками. Является криопреципитирующим глобулином. Главное биологическое назначение фибронектина – участие в межклеточных взаимодействиях и в механизмах фиксации клеток на нерастворимых субстратах [6, 7]. В доступной литературе не найдено исследований фибронектина при склероме.

**Цель исследования:** установить информативность концентрации фибронектина как маркера активности склеромного процесса (с учетом его формы).

**Материалы и методы.** Проведено обследование 39 стационарных пациентов, поступивших в оториноларингологические отделения УЗ «4-я ГКБ г. Минска» с ранее установленным диагнозом склеромы, подтвержденным у всех пациентов серологически (положительный титр РСК), а также в 48 % случаев – выделением культуры возбудителя и в 46 % – гистологическим исследованием. Среди пациентов было 30 (76,9 %) женщин и 9 (23,1 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 48,3 года. По форме склеромного процесса: 18 пациентов (46,2 %) имели инфильтративную форму склеромы (группа 1),

21 пациент (53,8 %) – рубцовую (группа 2). Длительность заболевания (по данным анамнеза) от 6 до 11 лет. Всем пациентам, наряду с общеклиническими исследованиями, была определена концентрация фибронектина в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрация фибронектина у здоровых лиц составляет  $300 \pm 100$  мкг/мл. При выполнении данного исследования концентрация фибронектина была определена у 20 здоровых лиц (группа контроля), которые по возрасту и полу были сопоставимы с пациентами групп 1 и 2. Статистические результаты представлены в виде  $M \pm SD$ .

### Результаты и обсуждение

Среди пациентов преобладали женщины (76,9 %), что совпадает с данными литературы [1, 2].

В контрольной группе концентрация фибронектина в сыворотке крови составила  $328,6 \pm 19,5$  мкг/мл. В группе 1 (инфильтративная форма) содержание фибронектина составило  $708,1 \pm 29,4$  мкг/мл (различия с контрольной группой достоверны,  $p < 0,001$ ), В группе 2 (рубцовая форма) концентрация фибронектина составила  $412,5 \pm 20,1$  мкг/мл (различия с контрольной группой достоверны,  $p < 0,001$ ). При сравнении данных пациентов группы 1 и группы 2 также получены значимые различия концентрации фибронектина в сыворотке крови. Ни в одной из групп пациентов со склеромой не установлено взаимосвязи между уровнем фибронектина и длительностью заболевания, полом и возрастом и распространенностью патологического процесса в дыхательном тракте.

Полученные данные выявили различия в концентрации фибронектина не только в сравнении со здоровыми лицами, но и между группами пациентов. При этом содержание фибронектина у пациентов группы 1 (инфильтративная форма) было значимо выше, чем у пациентов группы 2 (рубцовая форма). Если рассматривать инфильтративную форму склеромы, как наиболее активный процесс (условно – «продуктивная фаза»), то представляются закономерными активные межклеточные взаимодействия в ходе формирования и организации склеромных инфильтратов с участием (в числе прочих факторов) фибронектина, что сопровождается повышением его концентрации. С другой стороны, дальнейшая трансформация инфильтратов в рубцовую ткань рассматри-

ваются как стабилизация склеромного процесса (условно – «регрессивная фаза»), межклеточные взаимодействия замедляются, что сопровождается уменьшением концентрации фибронектина, однако не достигающей нормальных значений. Последний момент можно рассматривать, как подтверждение латентного течения склеромного процесса, дополнительным свидетельством этому является сохраняющийся годами положительный титр склеромных антител в РСК.

Таким образом, повышенная концентрация фибронектина в сыворотке крови у пациентов со склеромой отражает активность процесса, что может быть использовано в качестве одного из критериев, характеризующих степень тяжести заболевания.

### Литература

1. Шляга, И. Д. Актуальность проблемы склеромы дыхательных путей на современном этапе в Гомельском регионе / И. Д. Шляга, Е. С. Ядченко, П. С. Калугина // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 4 (13). – С. 58–64.
2. Колесникова, С. Н. Клинический случай риносклеромы в настоящее время / С. Н. Колесникова, Е. С. Ядченко // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 310–318.
3. Гапанович, В. Я. Болезни уха, горла и носа / В. Я. Гапанович, П. А. Тимошенко. – Мн.: Вышэйшая школа, 2002. – С. 247–252.
4. Особливости місцевого імунітету у хворих на склерому / В. В. Кишук [и др.] // Журн. вушних, горлових та носових хвороб. – 2001. – № 2. – С. 44–46.
5. Состояние системного гуморального иммунитета у больных со склеромой / В. В. Кишук [и др.] // Оторино-

ларингология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 43–48.

6. Литвинов, Р. И. Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях / Р. И. Литвинов // Казанск. мед. журнал. – 1984. – № 3. – С. 203–213.

7. Interaction of fibronectin in all binding fragments and interleukin-8 in regulating neutrofill chemotaxis / P. W. Gudenwicz [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Common. – 1994. – Vol. 225, № 1. – P. 706–713.

### References

1. Shlyaga, I. D. Aktual'nost' problemy skleromy dyhatel'nyh putej na sovremennom etape v Gomel'skom regione / I. D. Shlyaga, E. S. Yadchenko, P. S. Kalugina // Otorienolarinogologiya. Vostochnaya Evropa. – 2013. – № 4 (13). – S. 58–64.

2. Kolesnikova, S. N. Klinicheskij sluchaj rinoskleromy v nastoyashchee vremya // S. N. Kolesnikova, E. S. Yadchenko / Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. – 2018. – Т. 8, № 3. – S. 310–318.

3. Gapanovich, V. Ya. Bolezni uha, gorla i nosa / V. Ya. Gapanovich, P. A. Timoshenko. – Mn.: Vyshejschaya shkola, 2002. – S. 247–252.

4. Osoblivosti miscovogo imunitetu u hvorih na skleromu / V. V. Kishchuk [et al.] // ZHurn. vushnih, gorlovih ta nosovih hvorob. – 2001. – № 2. – S. 44–46.

5. Sostoyanie sistemnogo gumoral'nogo immuniteta u bol'nyh so skleromoy / V. V. Kishchuk [et al.] // Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. – 2018. – Т. 8, № 1. – S. 43–48.

6. Litvinov, R. I. Uchastie fibronektina v molekulyarnyh i kletochnyh vzaimodejstviyah / R. I. Litvinov // Kazansk. med. zhurnal. – 1984. – № 3. – S. 203–213.

7. Interaction of fibronectin in all binding fragments and interleukin-8 in regulating neutrofill chemotaxis / P. W. Gudenwicz [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Common. – 1994. – Vol. 225, № 1. – P. 706–713.

Поступила 09.04.2021 г.