

УДК: 616.216-006.5-022.7:612.017.1

DOI: 10.14427/jipai.2014.4.56

Иммунологические аспекты патогенеза острого бактериального риносинусита: выявление критериев хронизации процесса

А.В. Федин, Н.И. Баранова, Т.А. Дружинина, Н.К. Починина

ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей МЗ РФ», Пенза, Российская Федерация

Immunological aspects of pathogenesis of acute bacterial rhinosinusitis: identifying criteria of chronicity of the process

A.V. Fedin, N.I. Baranova, T.A. Druginina, N.K. Pochinina

SBFEE APE Penza Institute of Postgraduate Training of Physicians of the Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russian Federation

Аннотация

Цель: определить иммунологические критерии хронизации острого бактериального риносинусита (ОБРС).

Методы: клиническое исследование, эндоскопический осмотр ЛОР-органов, бактериологическое исследование, определение показателей врожденного и адаптивного иммунитета.

Результаты: Выздоровление сопровождалось адекватной реакцией нейтрофилов на гнойную инфекцию. Отсутствие адекватной фагоцитарной реакции привело к хронизации заболевания. У больных с хронизацией ОБРС отмечено статистически достоверное снижение уровня ИЛ-18 и IgA в сыворотке крови.

Ключевые слова

Острый бактериальный риносинусит, иммуноглобулины, цитокины, нейтрофильное звено фагоцитоза, хронизация, дренирование околоносовых пазух

Summary

Objective: to determine immunological criteria chronicity of acute bacterial rhinosinusitis (ABRS).

Methods: clinical examination, endoscopic examination of ENT organs, bacteriological testing, targeting innate and adaptive immunity.

Results: the Recovery was accompanied by an adequate response of neutrophils to treat the infection. The lack of adequate phagocytic reaction led to the chronicity of the disease. In patients with chronic OBRs statistically significant reduction in the level of IL-18 and IgA in serum.

Keywords

Acute bacterial rhinosinusitis, immunoglobulins, cytokines, neutrophilic link phagocytosis, chronization, the drainage of the paranasal sinuses

Острый риносинусит (ОРС) – одна из наиболее распространенных патологий верхних дыхательных путей. В России ОРС ежегодно переносят не менее 10 млн. человек [1], в Европейских странах этот показатель составляет 6-15% населения [2]. Клинические проявления заболевания нарушают качество жизни пациентов сильнее, чем хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца [3]. До 2% вирусной инфекции околоносовых пазух (ОНП) осложняется бактериальным риносинуситом [1, 2].

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) является наиболее тяжелой формой ОРС и несет в себе потенциальную угрозу развития риногенных осложнений (орбитальных, внутричерепных или костных) и хронизации воспалительного процесса. Совершенствование методов диагностики и лечения ОБРС не привело к снижению уровня хронизации заболевания, напротив количество больных хроническим риносинуситом (ХРС) неуклонно растет [4,5,6]. В ряде стран количество больных ХРС достигло 27,1% [2].

Нормальное анатомическое, гистологическое и функциональное состояние тканей макроорганизма обычно предупреждает развитие бактериальной инфекции. Состояние иммунной системы играет важную роль в патогенезе острого воспаления, его рецидивов, а также хронизации. Инвазия патогена в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей возможна только в условиях снижения функционального состояния периферических адаптивных систем [6]. Имеется четкая неразрывная связь между факторами врожденного и адаптивного иммунитета. Для активации адаптивного иммунитета необходимы провоспалительные цитокины, которые формируются на раннем этапе иммунного ответа антигенпредставляющими клетками (ИЛ-8). В свою очередь, факторы адаптивного иммунитета усиливают эффекты врожденного, облегчая процессы фагоцитоза. Слизистые оболочки являются входными воротами для большинства микроорганизмов, поэтому исследование факторов местного иммунитета может свидетельствовать об иммунной недостаточности. В ряде работ, посвященных патогенезу ОБРС, раскрываются некоторые аспекты нарушений адаптивного звена иммунитета и изменения в цитокиновом профиле пациентов [2, 4, 5, 6]. Однако, имеющиеся данные касаются, как правило, изучения отдельных параметров врожденного или адаптивного иммунитета и не позволяют сформировать полной картины иммунологических нарушений при остром гнойном воспалении параназальных синусов. Более того, иммунологические критерии, а также причины хронизации ОБРС остаются не изученными.

Цель исследования: На основе изучения иммунологических механизмов врожденного и адаптивного иммунитета установить иммунологические критерии хронизации ОБРС.

Материалы и методы

Проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах. Обследовано 82 пациента в возрасте от 22 до 55 лет. Средний возраст больных составил $34,21 \pm 10,29$ года. Женщин было 48, мужчин - 34. Диагноз ОБРС ставился согласно критериям, приведенным в Европейском соглашении по риносинуситу и полипозу носа редакции 2012 года [2]. Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включавшее: общий осмотр ЛОР-органов, эндоскопическую риноскопию, радиологическое исследование (рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух), оценку транспортной функции мерца-

тельного эпителия (сахариновая проба), оценку качества жизни (визуально-аналоговая шкала, тест SNOT-20) [7]. Всем пациентам выполняли бактериологическое исследование методом посева мазка из среднего носового хода на питательные среды. Для изучения факторов врожденного иммунитета оценивали абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови, проводили оценку спонтанной хемиллюминесценции (СХЛ) цельной гепаринизированной крови, тест оценки разницы спонтанной светосуммы (РСС-тест) [8]. Исследование факторов адаптивного иммунитета включало: определение иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови, секреторного Ig А в назальном секрете методом ИФА (Вектор-Бест); определение цитокинового профиля – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, IFN γ в сыворотке крови методом ИФА (Вектор-Бест). Исследование иммунологических показателей проводили в день поступления в стационар и через 10-14 дней после окончания курса лечения. Группу сравнения составили 30 здоровых человек того же возраста.

Все пациенты получали антибактериальную терапию (стартовый антибиотик - амоксициллин клавуланат или цефтриаксон), топические глюкокортикостероиды (мометазона фуруат) и орошения полости носа солевыми изотоническими растворами. При отсутствии полного разрешения симптомов ОБРС в течение 12 недель от начала заболевания констатировался переход заболевания в хроническую форму.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6,0 на персональном компьютере. При обработке полученных результатов исследований использовались методы параметрической и непараметрической статистики [9].

Результаты и обсуждение

Из 82 обследованных пациентов у 71 за этот период было достигнуто полное клиническое выздоровление. У 11 больных полного разрешения симптомов заболевания после 12 недель лечения отмечено не было, т.е. был констатирован переход ОБРС в хроническую форму. Уровень хронизации составил 13,4%, что согласуется со средними статистическими данными по странам Европы (10,9%) и Соединенным штатам Америки (14,1%) [2].

Среди микроорганизмов, выделенных из среднего носового хода при культуральном исследовании в количестве более 105 КОЕ/мл, преобладали грамположительные кокки *Staphylococcus*

epidermidis и *Staphylococcus aureus*, как в виде монокультуры, так и в составе микробных ассоциаций. *Staphylococcus epidermidis* получен при исследовании материала от 50 больных ОБРС (61%). Из них в виде монокультуры - у 39 (47,6%) человек, у 11 (13,4%) - в составе бактериальных ассоциаций. У 18 (22%) пациентов был выделен *Staphylococcus aureus*, в том числе в виде монокультуры - у 12 пациентов (14,6%), в виде ассоциаций - у 6 (7,3%). Данные бактерии были обнаружены в составе всех микробных ассоциаций у 17 пациентов (20,7%). Среди бактериальных ассоциаций преобладало сочетание *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* - 4 случая. Другие выделенные бактериальные ассоциации, полученные при культуральном исследовании: *Staphylococcus epidermidis* + *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* + γ -негемолитический стрептококк, *Staphylococcus epidermidis* + *Citrobacter amalonatificus* - по 3 наблюдения, *Staphylococcus epidermidis* + *Enterobacter aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* + *Klebsiella pneumoniae* - по 2 наблюдения. Кроме того, у больных ОБРС в виде монокультур были выделены: *Enterobacter agglomerans*, *Corynebacterium sens.*, *Enterobacter aeruginosa* - по 1 наблюдению. При обследовании 18 пациентов роста микрофлоры на питательных средах не было.

Для выявления иммунологических критериев хронизации процесса, все больные по клиническим результатам лечения были разделены на 2 группы. В I группу были включены 71 выздоровевший пациент, во II группу - 11 человек с хронизацией ОБРС.

Полученные показатели врожденного и адаптивного иммунитета пациентов с ОБРС приведены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, оценка количества лейкоцитов у больных I группы при поступлении в стационар выявила статистически значимые более высокие показатели лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с контрольной группой (p в обоих случаях составила 0,00001), а также уровня СХЛ крови ($p=0,007$). После лечения уровень СХЛ у больных статистически достоверно снизился ($p=0,037$). Данные о количестве лейкоцитов и нейтрофилов отражают адекватную реакцию нейтрофильного звена фагоцитоза на развитие в организме пиогенной инфекции, а также об адекватности проводимой терапии (снижение показателей СХЛ).

Показатели РСС-теста до лечения были статистически более низкими по сравнению с контролем ($p=0,01$). Проведение частотного анализа значений РСС-теста позволило выявить, что при поступлении у 35 из 71 пациентов этой груп-

Таблица 1. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета больных ОБРС

Иммуноглобулин	Контрольная группа (n=30) (Me [LQ-UQ])	Группы обследуемых больных (Me [LQ-UQ])			
		I группа (n=71)		II группа (n=11)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты	5,5 (4,7- 6,8)	7,9 (6,95- 10,0)		5,95 (4,5- 9,15)	
Нейтрофилы	3,05 (2,8- 3,95)	5,3 (4,46- 7,22) *		3,73 (2,5- 5,49)	
СХЛ, у.е.	2,185 (1,43- 3,59)	4,27 (1,86- 11,17)*	2,51 (1,53- 7,8)	1,55 (0,73- 3,82)	3,81 (1,86- 5,04)
РСС- тест, у.е.	2,34 (0,17- 6,16)	-0,47 (-4- +2,06) *	1,48 (0,38- 5,18)	2,26 (0,3- 3,22)	2,43 (1,0- 5,6)
IgA, мг/мл	2,4 (1,0- 5,0)	2,2 (0,75- 6,0)	2,0 (0,9- 4,0)	1,4 (0,65- 5,2) *	1,2 (1,0- 2,7) *
IgM, мг/мл	1,5 (0,65- 2,7)	1,6 (0,5- 5,0)	1,7 (0,65- 5,0)	1,075 (0,9- 2,0)	2,0 (0,65- 2,5)
IgG, мг/мл	15,0 (8,0- 25,0)	12 (4- 21,2)	15 (6- 20)	10,25 (5,5- 11,5)	14 (12- 14)
IgE, МЕ/мл	21,5 (3- 83)	37 (2,9- 199,5)	43 (3,0- 153)	14,5 (10- 156)	14,0 (10- 152)
SIgA, мг/мл	2,12 (1,5- 3,0)	1,26 (0,24- 7,06)	0,92 (0,1- 4,4)	1,07 (0,24- 4,72)*	0,22 (0,12- 3,13) *
ИЛ-8, пг/мл	5,1 (2,8-6,6)	2,55 (0-147,7)	2,8 (0-83,2)	3,15 (0,8-300,8)	2,2 (0-3,5)
ИЛ-18, пг/мл	111 (60-121,3)	84,1 (14,3-195,8)	83,9 (39-172,9)	24,5 (25,2-55) *	48,9 (29-52,5) *
ИЛ-4, пг/мл	4,6 (0,21-5)	1,7 (0-5,9)	2,5 (0-5,1)	1,65 (0-2,9)	0 (0-2,9)
ИЛ-5, пг/мл	0 (0-10)	0,2 (0-101)	0 (0-101)	0 (0-7,6)	0 (0-6,4)
ИЛ-10, пг/мл	1,0 (0-3,4)	9,45 (1-13)	10,25 (9,2-11)		
IFN γ , пг/мл	0 (0-7)	0 (0-105,3)	0 (0-61,9)	0 (0-61,9)	0 (0-15,4)

Примечание: * отличие от контроля с $p < 0,05$

пы (48,8%) выявлены отрицательные значения РСС- теста, при этом у 28 из 35 значения СХЛ превышали верхнюю границу нормы (более 8,14 у.е.). Данный феномен, подтверждающийся наличием отрицательной коррелятивной связи СХЛ и РСС ($R = -0,72$ $p = 0,00001$), можно объяснить гиперактивацией клеток микробными агентами *in vivo* и отсутствием резерва их активации *in vitro*. После лечения значения РСС-теста в указанной группе больных статистически значимо возросли ($p = 0,00029$), что свидетельствовало о снижении активности инфекционного процесса и повышения резерва активации нейтрофилов.

Во II группе больных с хронизацией риносинусита ($n = 11$) на момент поступления в стационар показатели как количественного состава лейкоцитов и нейтрофилов, так и функциональные (СХЛ и РСС-тест) не отличались от значений контрольной группы. При сравнении указанных показателей у больных с хронизацией ОБРС с группой I выявлены статистически значимые более низкие значения общего количества лейкоцитов и нейтрофилов крови (при сравнении значения по критерию Вальда- Вольфовица $p = 0,01$) и СХЛ (при сравнении по критерию Манна-Уитни $p = 0,034$). Полученные данные свидетельствуют о том, нейтрофильное звено фагоцитоза остается неактивным. Данную ситуацию можно расценить как деактивацию нейтрофилов, которая может быть следствием нарушения функционирования как самих фагоцитарных клеток, так и недостаточностью гуморальных активирующих или избытком супрессорных факторов сыворотки.

При оценке параметров фагоцитоза у больных II группы после лечения в сравнении с исходными показателями также не было выявлено статистически значимых различий. Таким образом, при сравнении показателей, характеризующих нейтрофильное звено фагоцитоза, у больных с благоприятным течением и хронизацией ОБРС выявлена различная реакция нейтрофилов на гнойную инфекцию. В I группе больных с благоприятным исходом она характеризовалась адекватной реакцией фагоцитирующих клеток. Зарегистрированное на момент поступления практически у половины больных первой группы «отсутствие резерва активации нейтрофилов» по данным РСС-теста, восстанавливалось при проведении соответствующей терапии без применения какой-либо иммунокорректирующей терапии.

Изучение факторов адаптивного иммунитета у больных ОБРС выявило следующие изменения. Уровень SIgA не имел статистически значимых отклонений, однако просматривалась тенденция

к его снижению у больных с хронизацией ОБРС. Доказано, что формирование иммунной защиты на слизистой оболочке носа ведущая роль отводится нейтрофилам, секреторным антителам класса и интерферонам [10]. В нашем исследовании было выявлено снижение SIgA у больных с хронизацией ОБРС по сравнению с пациентами I группы ($p = 0,0034$), что вполне объясняется негативным влиянием гнойной инфекции. Кроме того, показатели SIgA были снижены у больных I группы после проведенного базисного лечения. Оценка уровня сывороточного IgA у пациентов II группы до лечения показала также статистически значимое снижение данного показателя по сравнению с аналогичными значениями у больных ОБРС в I группе ($p = 0,0047$).

Известно, что цитокины являются межклеточными медиаторами, обеспечивающими запуск и направление иммунного ответа по Th1 или Th2 пути. Среди провоспалительных цитокинов самым малоизученным остается ИЛ-18. В доступной нам литературе мы не нашли данных о роли ИЛ-18 в патогенезе ОБРС. ИЛ-18 относится к семейству ИЛ-1. Он играет важную роль в иммунной защите организма против различных типов бактерий и вирусов, а также осуществляет связь между иммунной, эндокринной и нервной системами. Последние исследования показали контрастность его функции: так, в синергизме с ИЛ-12 и IFN α/β он вызывает усиленную продукцию цитокинов Th1-типа, таких как IFN γ , с другой стороны, в синергизме с ИЛ-2 индуцирует продукцию цитокинов Th2-типа. Поэтому в настоящее время преобладает мнение, что ИЛ-18 выполняет свои функции преимущественно через усиление активности других цитокинов. Как следует из данных таблицы у больных ОБРС были достоверно снижены показатели ИЛ-18 в сыворотке крови по сравнению с показателями контрольной группы ($p = 0,026$). Кроме того, обнаружено статистически достоверное снижение уровня ИЛ-18 до начала ($p = 0,003$) и после курса лечения ($p = 0,00128$) в группе больных с хронизацией ОБРС по сравнению с выздоровевшими.

Выводы

1. У пациентов с хронизацией ОБРС снижены показатели СХЛ и РСС-теста, что говорит об отсутствии адекватной фагоцитарной реакции на гнойную инфекцию.
2. Снижение уровня ИЛ-18 и IgA в сыворотке крови больных ОБРС можно рассматривать в качестве иммунологических критериев хронизации заболевания.

Литература

1. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: Этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.; 2008.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J.C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl 2012; (23):9-42.
3. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Шиленков А.А. Синуситы: современный взгляд на проблему. Consilium medicum; 2003; 4 (5): 212-218.
4. Шарипова Э.Р. Ближайшие и отдаленные результаты цитокиновой терапии рекомбинантным интерлейкином-1 β (Беталейкином) больных хроническим гнойным риносинуситом. Российская оториноларингология; 2006; 1(20): 179-183.
5. Тараканова Е.Н., Демьянов А.В., Лавренова Г.В., Симбирцев А.С. Анализ полиморфных локусов -511 и +3953 гена IL-1 β у больных риносинуситом. Вестник оториноларингологии; 2008; 3: 46-55.
6. Плужников М. С., Лавренова Г. В., Катинас Е. Б. Основные принципы иммунокорректирующей терапии в оториноларингологии. Вестник оториноларингологии. 2008; 4: 38-44.
7. Pynnonen M. A., Kim H. M., Terrell J. E. Validation of the Sino-Nasal Outcome Test 20 (SNOT-20) domains in nonsurgical patients. Am. J. Rhinol. Allergy 2009; 1 (23): 40-45.
8. Дружинина Т.А., Левашова О.А. Способ определения резерва реактивности нейтрофилов (оксидантного потенциала). Патент на изобретение №245788.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002.
10. Васяева А.А., Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф. Адаптационные реакции слизистой оболочки верхних дыхательных путей при остром воспалении. Российская ринология. 2008; 4: 4-7.

Сведения об авторах:

Федин Андрей Викторович, ассистент кафедры оториноларингологии и сурдологии-оториноларингологии ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения РФ». Адрес места работы: 440060, г. Пенза, ул. Стасова 8а. Телефон: +7 902 206 01 10. E-mail: Saintmarty@yandex.ru

Баранова Надежда Ивановна, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения РФ», доктор биологических наук. Адрес места работы: 440060, г. Пенза, ул. Стасова 8а. Рабочий телефон: +7 8412 43-43-57.

Дружинина Татьяна Анатольевна, старший научный сотрудник ЦНИЛ ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения РФ», кандидат биологических наук, доцент. Адрес места работы: 440060, г. Пенза, ул. Стасова 8а. Рабочий телефон: +7 8412 43-43-57.

Починина Наталья Константиновна, заведующая кафедрой оториноларингологии и сурдологии-оториноларингологии ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения РФ», кандидат медицинских наук, доцент. Адрес места работы: 440060, г. Пенза, ул. Стасова 8а. Рабочий телефон: +7 8412 44-78-90.

Поступила 14.10.2014 г.