

УДК 616.216-002:616.155.3

**А.П. МИРОШНИЧЕНКО, Н.С. ХРАППО, Е.Н. СТЕПАНОВ, С.В. РОДИОНОВА**

Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

## Особенности течения острого гнойного синусита в зависимости от уровня лейкоцитов и концентрации цитокинов в периферической крови

**Мирошниченко Андрей Петрович** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатова, тел. +7-927-209-01-85, e-mail: entsamara@gmail.com

**Храппо Нина Степановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатова, тел. +7-927-603-25-00, e-mail: entsamara@gmail.com

**Степанов Евгений Николаевич** — ассистент кафедры оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатова, тел. +7-903-304-57-94, e-mail: sever54@yandex.ru

**Родионова Светлана Викторовна** — заведующий отделением уха, горла и носа имени академика И.Б. Солдатова Клиник СамГМУ, тел. +7-902-291-27-36, e-mail: entsamara@gmail.com

*В статье проанализированы показатели общего анализа крови, концентрации IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  в сыворотке крови у больных острым гнойным синуситом и выявлена их взаимосвязь с клинической картиной заболевания. Обследовано 45 пациентов в возрасте от 18 до 54 лет и 50 здоровых лиц. Критериями деления на группы были уровень IL1 $\beta$  в сыворотке и степень воспалительных изменений в общем анализе крови: I группа — лейкоцитоз от  $10,1 \times 10^9/\text{л}$  до  $20,0 \times 10^9/\text{л}$  сочетался с низкой продукцией IL1 $\beta$ ; II группа — лейкоцитозу от  $8,8 \times 10^9/\text{л}$  до  $9,5 \times 10^9/\text{л}$  соответствовал субнормальный уровень IL1 $\beta$ ; III группа — отсутствие лейкоцитоза и гиперпродукция IL1 $\beta$ . Выявлено, что в I группе клинические проявления воспаления, функциональные пробы носа и субъективные ощущения пациентов были изменены в наибольшей степени, однако регресс клинической симптоматики наступал на 3-5 суток раньше, чем во II и III группах. Результаты исследования показали, что уровень IL1 $\beta$  может служить дополнительным критерием прогнозирования течения острого синусита. Наличие лейкоцитоза и низкий уровень IL1 $\beta$  является прогностическим признаком благоприятного исхода заболевания. Нарушение воспалительного ответа организма в виде отсутствия лейкоцитоза или гиперпродукции IL1 $\beta$  сопряжено с более длительным течением, худшим регрессом клинической симптоматики и медленным восстановлением субъективного статуса пациента при этом, более неблагоприятно сочетание отсутствия лейкоцитоза и гиперпродукции IL1 $\beta$ .*

**Ключевые слова:** острый синусит, цитокины, интерлейкин 1 $\beta$ , лейкоцитоз.

**A.P. MIROSHNICHENKO, N.S. KHRAPPO, E.N. STEPANOV, S.V. RODIONOVA**

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

## The features of acute purulent sinusitis depending on leucocytes level and cytokines in peripheral blood

**Miroshnichenko A.P.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor, Head of the Department of Otolaryngology named after Acad. I.B. Soldatov, tel. +7-927-209-01-85, e-mail: entsamara@gmail.com

**Khrappo N.S.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Otolaryngology named after Acad. I.B. Soldatov, tel. +7-927-603-25-00, e-mail: entsamara@gmail.com

**Stepanov E.N.** — Assistant of the Department of Otolaryngology named after Acad. I.B. Soldatov, tel. +7-903-304-57-94, e-mail: sever54@yandex.ru

**Rodionova S.V.** — Head of ENT Department, tel. +7-902-291-273-6, e-mail: entsamara@gmail.com

*The article analyzes the indicators of complete blood count (CBC), leucocytes level and cytokines IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  in blood serum in patients with acute purulent sinusitis. 45 patients with acute purulent sinusitis, aged 18-54, and 50 healthy persons were examined. Depending on leucocytes level and cytokines in serum, 3 groups of patients were allocated: the first group with leucocytes level  $10,1 \times 10^9/\text{l}$  —  $20,0 \times 10^9/\text{l}$  and the low concentration of IL1 $\beta$  in serum; the second group with leucocytes level  $8,8 \times 10^9/\text{l}$  —  $9,5 \times 10^9/\text{l}$  and*

*mild concentration of IL1 $\beta$  in serum; the third group — with low leucocytes level and high concentration of IL1 $\beta$  in serum. In the first group the clinical manifestation of inflammation, nasal functional tests and complaints were the most intense. But the improvement occurred 3-5 days earlier than in the II and III groups. The investigation revealed that IL1 $\beta$  level is an important criterion for acute purulent rhinosinusitis diagnostic. High leucocytes level and low concentration of IL1 $\beta$  in serum are favorable signs for acute purulent rhinosinusitis outcome. Low leucocytes level and high concentration of IL1 $\beta$  in serum are associated with a longer course, worse symptoms and slower recovery of the patient. The most unfavorable combination is lack of leucocytes and IL1 $\beta$  hyperproduction.*

**Key words:** acute purulent sinusitis, cytokines, interleukin IL1 $\beta$ , leucocytes level.

Проблема воспалительных заболеваний околоносовых пазух продолжает привлекать внимание клиницистов широким кругом нерешенных вопросов. В частности такие особенности течения острого гнойного синусита (ОГС) как стертость клинической картины, уменьшение проявлений общего интоксикационного синдрома, снижение воспалительных изменений в общем анализе крови остро ставят задачу контроля и прогнозирования течения ОГС [1-4].

Как известно, важным аспектом патогенеза воспалительного процесса в околоносовых пазухах является продукция провоспалительных цитокинов — универсальных медиаторов генерализованного воспалительного каскада [5, 6]. Одним из ключевых медиаторов воспаления является IL1, способный провоцировать многие проявления системного воспалительного ответа. Проявления биологического действия IL1 заключаются в активации местных защитных реакций, регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, стимулирующем влиянии на метаболизм соединительной ткани, пролиферацию фибробластов. Вследствие неадекватного функционирования местных защитных механизмов IL1 появляется в циркулирующей крови и оказывает системное действие, которое заключается в активации нейроэндокринной системы, перестройке иммунопоэза и иммуностимуляции, изменении синтеза острофазовых белков в печени, изменении числа циркулирующих лейкоцитов. Другим важным первичным медиатором в патогенезе бактериальных, вирусных, грибковых инфекций является TNF $\alpha$ . Основными действиями TNF $\alpha$  являются активация фагоцитарной системы, увеличение миграции фагоцитов в ткани, метаболические и структурные повреждения эндотелиальной клетки, стимуляция образования эйкосаноидов [6-8].

Таким образом, с позиций современной патофизиологии развитие воспалительного заболевания, специфика его течения во многом определяются реактивностью макроорганизма [5]. Поэтому, анализируя функциональные особенности фагоцитарно-макрофагального звена иммунитета у пациентов с воспалительными процессами, возможно судить о степени тяжести и глубине патоморфологических изменений, присущих воспалению, а также об эффективности проводимого лечения.

**Цель работы** — проанализировать показатели общего анализа крови, концентрации IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  в крови у больных острым гнойным синуситом и выявить их взаимосвязь с клинической картиной заболевания.

#### Материал и методы

Проведено обследование и лечение 45 больных двусторонним острым гнойным синуситом, находившихся на стационарном лечении в отделении болезней уха, горла и носа СамГМУ, и 50 здоровых лиц. Гнойный характер процесса у всех пациентов был подтвержден результатами пункции верхне-

челюстных пазух. Критериями включения пациентов в исследования было отсутствие заболеваний, влияющих на иммунный статус (аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания, заболевания щитовидной железы, ВИЧ-инфекция, заболевания крови, онкозаболевания и др.).

Обследование включало: эндоскопический осмотр ЛОР-органов, риноскопию полости носа с помощью ригидного торцевого эндоскопа диаметром 4 мм (K.Storz, Германия), анкетирование по системе SNOT-20 [9], переднюю активную риноманометрию (ПАРМ) на аппарате ATMOS 300 (Германия), исследование транспортной функции носа методом сахаринового теста, лучевое обследование, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ, определение сывороточного уровня IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Новосибирск).

Статистические методы включали определение среднего арифметического значения выборки (M), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), ошибки репрезентативности (m). Весь полученный материал подвергался статистической обработке с критическим уровнем значимости  $\alpha=0,05$  и достоверностью  $p=95\%$ . Достоверность различий статистических совокупностей оценивалась по критерию Манна — Уитни.

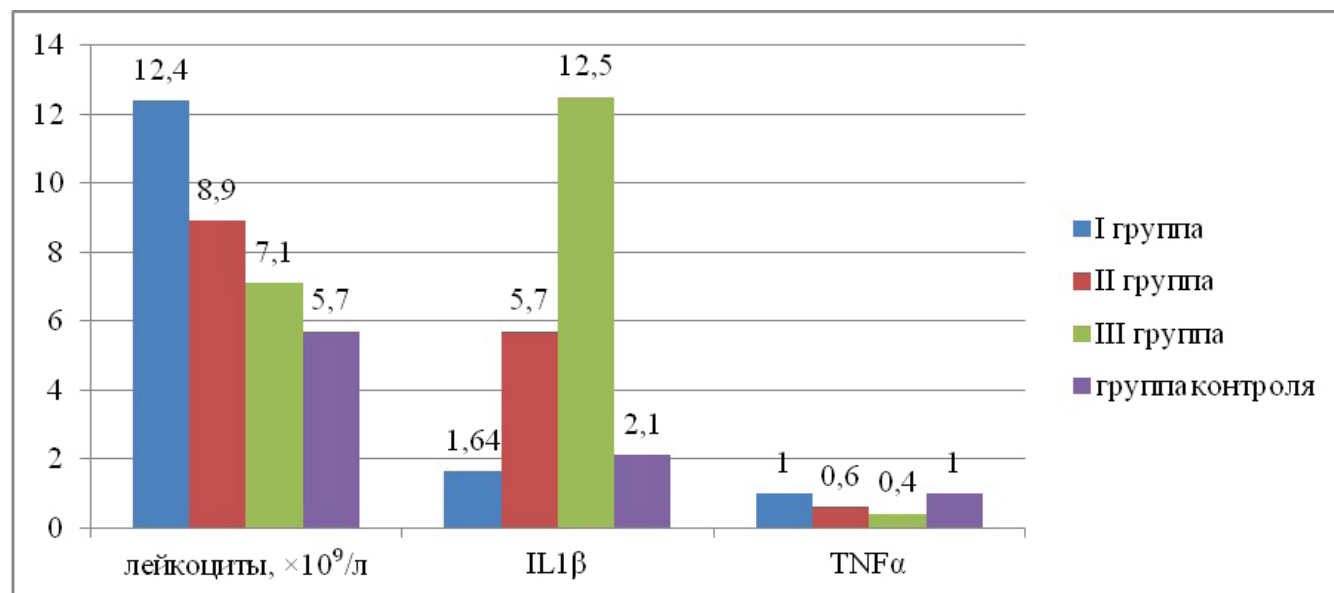
#### Результаты исследования

Обследованные пациенты были в возрасте от 18 до 54 лет, средний возраст  $35,4 \pm 2,1$  года, из них 53,3% мужчин, 46,7% женщин. У 35,5% при поступлении был лейкоцитоз от  $9,3 \times 10^9/\text{л}$  до  $20,0 \times 10^9/\text{л}$ , в среднем  $12,6 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$  и повышение уровня нейтрофилов от 74,8 до 80,5%, в среднем  $78,9 \pm 1,0\%$ , у 53% больных была повышена СОЭ — от 15 до 57 мм/ч, в среднем  $28,7 \pm 4,6$  мм/ч.

При оценке цитокинового статуса выяснено, что средний показатель концентрации IL1 $\beta$  в сыворотке крови составил  $8,0 \pm 0,9$  пг/мл, что в 4 раза выше, чем в группе контроля ( $2,1 \pm 0,3$  пг/мл). Уровень TNF $\alpha$  не превышал показателя в группе контроля и составлял  $0,6 \pm 0,2$  пг/мл.

Проведен анализ соответствия уровня IL1 $\beta$  в сыворотке и степени воспалительных изменений общего анализа крови. Выяснено, что у 45% больных при выраженных воспалительных изменениях в крови (лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, повышение СОЭ) был низкий уровень цитокинов в сыворотке, что, вероятно, связано с высокой интенсивностью воспалительного ответа и более активным потреблением факторов неспецифической иммунной защиты. У 35% отмечены умеренные воспалительные изменения крови и соответствующий им уровень цитокинов сыворотки. У 20% при отсутствии лейкоцитоза наблюдался повышенный по сравнению с группой контроля уровень IL1 $\beta$ , что,

**Рисунок 1. Исходный уровень лейкоцитов и цитокинов в крови больных острым гнойным синуситом**



**Таблица 1. Показатели функции носа и субъективный статус пациентов с различными вариантами течения ОГС**

Показатель	I группа	II группа	III группа	Группа контроля
<b>1-е сутки</b>				
Скорость воздушного потока, ссм/с	156,2 $\pm$ 39,1*	202,7 $\pm$ 44,1*	215,3 $\pm$ 57,2*	512,3 $\pm$ 28,5
Транспортная функция, мин.	40,2 $\pm$ 11,3*	19,7 $\pm$ 7,4	18,6 $\pm$ 3,5	13,9 $\pm$ 1,2
SNOT-20, баллы	34,6 $\pm$ 5,6*	96,5 $\pm$ 33,1*	61,6 $\pm$ 15,1*	22,8 $\pm$ 1,5
<b>3-4-е сутки</b>				
Скорость воздушного потока, ссм/с	441,7 $\pm$ 42,6	274,3 $\pm$ 34,2*	212,0 $\pm$ 49,3*	512,3 $\pm$ 28,5
Транспортная функция, мин.	19,5 $\pm$ 2,6*	21,2 $\pm$ 4,0*	7,6 $\pm$ 0,9*	13,9 $\pm$ 1,2
SNOT-20, баллы	9,2 $\pm$ 2,8	27,6 $\pm$ 10,1	24,1 $\pm$ 2,0	22,8 $\pm$ 1,5
<b>8-9-е сутки</b>				
Скорость воздушного потока, ссм/с	646,7 $\pm$ 38,1	309,8 $\pm$ 24,3*	239,3 $\pm$ 46,1*	512,3 $\pm$ 28,5
Транспортная функция, мин.	10,5 $\pm$ 0,3	23,5 $\pm$ 12,1*	8,3 $\pm$ 1,9*	13,9 $\pm$ 1,2
SNOT-20, баллы	5,7 $\pm$ 1,9	20,1 $\pm$ 8,5	27,6 $\pm$ 2,8*	22,8 $\pm$ 1,5

Примечание: \*— статистически значимое отличие от показателей группы контроля при  $p < 0,05$

возможно, связано с избыточной стимуляцией иммунной системы.

В результате были сформированы 3 группы пациентов: I группа с лейкоцитозом от  $10,1 \times 10^9/\text{л}$  до  $15,5 \times 10^9/\text{л}$  (в среднем  $12,4 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилием (до  $77,8 \pm 2,4\%$ ), повышением СОЭ (до  $34,4 \pm 12,1$  мм/ч), но с низким уровнем цитокинов (IL1 $\beta$  —  $1,64 \pm 0,2$  пг/мл, TNF $\alpha$  —  $1,0 \pm 0,1$  пг/мл); II группа — с уровнем лейкоцитов от  $8,8 \times 10^9/\text{л}$  до  $9,5 \times 10^9/\text{л}$  (в среднем  $8,9 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилов —  $64,8 \pm 3,3\%$ , СОЭ —  $31,0 \pm 7,1$  мм/ч, IL1 $\beta$  —  $5,7 \pm 0,5$  пг/мл, TNF $\alpha$  —  $0,6 \pm 0,1$  пг/мл; III группа — с уровнем лейкоцитов от  $5,4 \times 10^9/\text{л}$  до  $7,8 \times 10^9/\text{л}$  (в сред-

нем  $7,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилов —  $62,1 \pm 5,5\%$ , СОЭ —  $14,1 \pm 10,1$  мм/ч, IL1 $\beta$  —  $12,5 \pm 0,7$  пг/мл, TNF $\alpha$  —  $0,4 \pm 0,1$  пг/мл (рис. 1).

Из особенностей клинической картины у пациентов I группы отмечено повышение температуры тела в среднем до  $37,5^\circ\text{C}$ , во II группе — до  $37,0^\circ\text{C}$ , у больных из III группы температура тела была в норме. Продолжительность заболевания до поступления в стационар составила в I группе —  $7,8 \pm 1,2$  суток, во II —  $8,0 \pm 1,7$  суток, в III группе —  $9,0 \pm 2,0$  суток.

В динамике на 4-5-е сутки госпитализации наблюдалась нормализация показателей во всех



группах, кроме уровня IL1 $\beta$ , который во II группе сохранялся повышенным и составил 2,7 $\pm$ 0,2 пг/мл и в III группе — 5,2 $\pm$ 0,6 пг/мл; на 9-е сутки во II группе он составил 2,5 $\pm$ 0,4 пг/мл, в III группе — 4,3 $\pm$ 0,5 пг/мл.

Таким образом, во II и III группах имелся дисбаланс в формировании воспалительного ответа организма, причем во II группе умеренный лейкоцитоз сочетался с незначительным повышением уровня IL1 $\beta$ , а в III группе отмечалось отсутствие лейкоцитоза и гиперпродукция IL1 $\beta$ , которая сохранялась до конца лечения.

При анализе клинических проявлений заболевания выявлено, что исходно в I группе функции носа страдали в наибольшей степени. Так, скорость воздушного потока была снижена в 3 раза по сравнению с группой контроля, время мукоцилиарного транспорта удлинено в 2,5 раза. Во II и III группах отмечено снижение скорости воздушного потока в 2 раза по сравнению с группой контроля, удлинение времени мукоцилиарного транспорта в 1,5 раза. При этом изменение субъективного статуса пациентов во II и III группах было более выражено, чем в I группе, максимально — во II группе (табл. 1).

В динамике заболевания в I группе восстановление функции носа и регресс жалоб наступили на 4–5-е сутки лечения, в то время как во II и III группах к 8–9-м суткам параметры носового дыхания сохранялись сниженными; транспортная функция носа оставалась нарушенной. В III группе наблюдалось укорочение мукоцилиарного транспорта, что, вероятно, связано с уменьшением отека тканей и сохраняющейся гиперпродукцией слизистого

отделяемого. Интенсивность жалоб пациентов в III группе сохранялась высокой, по сравнению с I и II группами и группой контроля.

По количеству койко-дней наиболее длительное пребывание в стационаре отмечено у пациентов III группы — 12,5 $\pm$ 1,0 суток; в I и II группах — 10,2 $\pm$ 1,0 и 10,3 $\pm$ 1,1 суток соответственно.

### Выводы

1. ОГС сопровождается изменением продукции цитокинов, в частности уровня IL1 $\beta$ , который может служить дополнительным критерием прогнозирования течения заболевания. TNF $\alpha$  не является достоверным критерием течения ОГС.

2. Вариант течения ОГС с наличием лейкоцитоза и низким уровнем IL1 $\beta$ , вероятно, объясняется высокой интенсивностью воспалительного ответа и активным потреблением факторов неспецифической иммунной защиты, являясь нормой для данной фазы воспалительного ответа и обуславливая благоприятный исход заболевания.

3. Вариант течения ОГС с нарушением воспалительного ответа организма в виде отсутствия лейкоцитоза или гиперпродукции IL1 $\beta$  сопряжен с более длительным течением, худшим регрессом клинической симптоматики и медленным восстановлением субъективного статуса пациента.

4. Сочетание отсутствия лейкоцитоза и гиперпродукции IL1 $\beta$  является более неблагоприятным в прогностическом отношении вариантом течения ОГС, нежели сочетание отсутствия лейкоцитоза и умеренной продукции IL1 $\beta$ , и связан с более длительным течением и склонностью к хронизации процесса.

5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины — СПб: Фолиант, 2008. — 552 с.

6. Москалев А.В., Сбойчаков В.В. Инфекционная иммунология — СПб: Фолиант, 2006. — 171 с.

7. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 376 с.

8. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. Cellular and Molecular Immunology. — Philadelphia, 2000. — 553 p.

9. Piccirillo J.F., Merritt M.G.Jr., Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20) // Otolaryngol Head Neck Surg. — 2002. — Vol. 126, no 1. — P. 41-47.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по оториноларингологии / под ред. И.Б. Солдатов. — М.: Медицина, 1997. — 608 с.

2. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polype. Rhinology 2012; Suppl. 23. — Vol. 50.

3. Крюков А.И., Н.Л. Кунельская, А.Б. Туровский и др. Новые возможности неинвазивного лечения синусита // Вестник оториноларингологии. — 2007. — № 2. — С. 33-37.

4. Крюков А.И., Шубин М.Н. Адекватная антибиотикотерапия острого и вялотекущего риносинусита // Consilium medicum. 2001. — Т. 3, № 8. — С. 358-361.