



УДК: 616. 211 – 008. 8 612. 017+616: 216 – 089 + 615. 837. 3

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ**К. И. Нестерова¹, И. А. Нестеров²****RESEARCH OF LOCAL IMMUNITY OF A MUCOUS MEMBRANE OF A CAVITY OF A NOSE AT CHRONIC PURULENT SINUSITIS****К. I. Nesterova, I. A. Nesterov**

1 – ГОУ ВПО Омская медицинская академия
(Зав. каф. ЛОР болезней – проф. Ю. А. Кротов)

Омская областная клиническая больница
(Главный врач – К. Л. Полежаев)

2 – Детский КДЦ ФГУ «Национальный медико-хирургический центр
им. Н. И. Пирогова МЗиСР РФ, г. Москва»
(Главный врач – проф. М. А. Борисова)

Изучена динамика показателей местного иммунитета слизистой оболочки полости носа у 200 больных хроническим гнойным полисинуситом. Больным проводилась комплексная терапия с применением антибиотиков и низкочастотного ультразвука. Признаки клинического выздоровления не всегда соответствовали полному восстановлению морфологической структуры и функциональных показателей слизистой оболочки носа. У больных, получавших ультразвуковое лечение, эти показатели восстанавливались быстрее. Состояние местного иммунитета слизистой оболочки полости носа может иметь прогностическое значение при планировании корригирующей пластической хирургии у лиц, перенесших оперативные вмешательства по поводу гнойного риносинусита.

Ключевые слова: хронический гнойный полисинусит, местный иммунитет, антибиотики, низкочастотный ультразвук.

Библиография: 12 источников.

Dynamics of indicators of local immunity of a mucous membrane of a cavity of a nose at 200 sick of a chronic purulent polysinusitis is studied. The patient spent complex therapy with application of antibiotics and low-frequency ultrasound. Signs of clinical recover not always corresponded to a complete recovery of morphological structure and functional indicators of a mucous membrane of a nose. At the patients receiving ultrasonic treatment, these indicators were restored faster. The condition of local immunity of a mucous membrane of a cavity of a nose can have prognostic value at planning корригирующей plastic surgery at the persons who have transferred operative interventions concerning purulent sinusitis.

Keywords: a chronic purulent polysinusitis, local immunity, antibiotics, is low-frequency ultrasound.

Bibliography: 12 sources.

Изучение закономерностей реакции показателей местного иммунитета на различные лечебные факторы является актуальным направлением современной ринологии [1, 3, 5, 11,12]. Н. М. Хмельницкая и соавт. (1998) цитируют: «судьба и специфика воспалительного процесса определяются ... состоянием барьерных систем организма» [7]. Первой линией защиты являются «барьеры слизи» – мукоцилиарная функция и антимикробные вещества – лизоцим, лактоферрин, секреторные антитела. Когда этот барьер становится несостоятельным, вступают в действие сначала второй барьер – эпителиальный, затем третий – соединительнотканый ответ [1, 3, 7, 9, 10, 11]. Роль клеточных факторов в защите слизистой оболочки верхних дыхательных путей убедительно показана в трудах Н. А. Арефьевой и ее соавторов (2005) [2]. Однако остается неясным, является нарушение местного иммунитета причиной хронизации острого риносинусита, или же ее следствием. Недостаточно изучено, как изме-

няются показатели местного иммунитета при воздействии антибиотиков и физических факторов на слизистую оболочку носа и околоносовых пазух (ОНП), имеет ли их уровень прогностическое значение для профилактики хирургической инфекции при пластической восстановительной ринохирургии.

Цель работы. Изучение динамики показателей местного иммунитета слизистой оболочки полости носа в процессе комплексной терапии хронического гнойного полисинусита с применением антибиотиков и физических факторов низкочастотного ультразвука (НУЗ).

Пациенты и методы. Под нашим наблюдением находились 200 больных хроническим гнойным полисинуситом, преимущественно мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст пациентов $37,38 \pm 1,53$ лет. Длительность заболевания составила от 3 до 15 лет, в среднем в год пациенты имели от 1 до 5 обострений. Ранее оперированы на ОНП 100 человек. Пациенты с риносинусогенными орбитальными осложнениями в группу не включались.

Исследование являлось открытым когортным проспективным рандомизированным контролируемым. Всем пациентам проводилось консервативное лечение, согласно принятому стандарту [8], которое включало антибактериальную терапию: цефалоспорины II или III поколений или фторхинолоны III – левофлоксацин, спарфлоксацин или IV поколения – моксифлоксацин, сосудосуживающие капли в нос, гипосенсибилизирующую терапию. Местная терапия в контрольной группе – 100 человек – составляли пункции верхнечелюстных пазух, в основной группе – 100 человек – синус НУЗ терапия.

Синус-НУЗ терапия представляет собой метод беспункционного лечения ОНП, разработанный в Омской ЛОР клинике и включающий в себя 2 этапа. I – санационный – промывание полости носа и пазух с помощью оригинального устройства, подающего антисептический раствор, обработанный НУЗ частотой 25–27 кГц в режиме кавитации при амплитуде 40–50 мкм, и удаляющего патологическое отделяемое из пазух. Продолжительность озвучивания составляет до 120 секунд. При этом кавитация обеспечивает механическую очистку и бактерицидный эффект, а свойство переменных акустических давлений способствует раскрытию естественных соустьев пазух.

В результате этого патологическое отделяемое через естественные соустья эвакуируется, а на его место нагнетается активизированный НУЗ лекарственный раствор. II – лечебный – этап заключается в воздействии на слизистую оболочку полости носа ионизированным НУЗ раствором микофлюкана, подаваемым в респираторный тракт в виде факела с частицами заданной дисперсности высотой 150 мм в режиме акустических течений. При этом фонофоретические и ионизирующие свойства НУЗ создают оптимальные условия для транскапиллярного всасывания препаратов слизистой оболочкой полости носа. Лечение проводили ежедневно или через день в течение 4–10 дней до выздоровления (рис. 1). Группы были равноценны по численности, полу возрасту и характеру патологического процесса (табл. 1).



Рис. 1. Набор инструментов и оборудования для проведения иммуриноцитологических исследований в процессе НУЗ-терапии околоносовых пазух.



Распределение пациентов по полу и возрасту в группах лечения

Показатель	Хронический гнойный полисинусит		Болезнь оперированных пазух		Итого
	НУЗ терапия	Стандартное лечение	НУЗ терапия	Стандартное лечение	
Количество человек	50	50	50	50	200
Из них: женщин	10 (20%)	15 (30%)	10 (20%)	15 (30%)	50 (25%)
мужчин	40 (80%)	35 (70%)	40 (80%)	35 (70%)	150 (75%)
Возраст (годы)	36±1,8	35,6±2,3	40,1±2,3	37,8±1,83	37,38±1,53

Изучались иммунологические и цитологические показатели. Иммунологические:

- определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля;
- количество иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови и носовом элюате – методом одновременной радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини.

Для получения элюата в носовые ходы вводили ватные турунды длиной 1 см, которые после пропитывания их влагой извлекали и отжимали между двумя предметными стеклами. Показатели гуморального иммунитета сравнивали с границами физиологических норм для взрослых здоровых лиц: Ig G - 7–16 мг/мл, Ig A – 0,9–3,2 мг/мл, Ig M – 0,5–2,0 мг/мл, Ig E 50–100 МЕ/мл, ЦИК – 50–80 ед. ОП [4].

Цитологическое исследование носового отделяемого проводилось методом мазков со средней трети средней и нижней носовых раковин, что позволяло выявить как морфологические, так и функциональные изменения слизистой оболочки. В мазках назального секрета определяли цилиндрический эпителий, плоский эпителий, лейкоциты. При оценке клеточного представительства различных видов лейкоцитов в носовой слизи вычислялся в процентах удельный вес каждой клетки.

Для нейтрофильных и эпителиальных клеток по критериям Л. А. Матвеевой (1986) [6] оценивались показатели клеточной деструкции:

- средний показатель деструкции (СПД);
- индекс деструкции клеток (ИДК);
- индекс цитолиза клеток (ИЦК);
- индекс модуляции эпителия (ИМЭ) и процент метаплазии клеток.

Определялись показатели функциональной активности клеток:

- индекс фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) и
- фагоцитарной активности макрофагов (ФАМ).

Номер класса деструкции (0, 1, 2, 3, 4) определялся следующим образом: 0 – нормальная структура цитоплазмы и ядра клетки; 1 – не более половины деструкции цитоплазмы при нормальной структуре ядра; 2 – значительная, но неполная деструкция цитоплазмы, частичная деструкция ядра; 3 – полная деструкция цитоплазмы, значительная, но неполная деструкция ядра; 4 – полная деструкция с распадом цитоплазмы и ядра.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев различия в программе Statistica 7.

Результаты и обсуждение. Показатели общего иммунного статуса до лечения значительных отклонений от нормы не имели: мы выявили снижение уровня Ig A до $0,73 \pm 0,03$ г/л, Ig M составил $3,3 \pm 0,05$ г/л, Ig G – 24 ± 24 г/л, Ig E – $125 \pm 11,9$ МЕ/мл., ЦИК – $81 \pm 14,6$ ед. После лечения в основной и в контрольной группах показатели составили соответственно

Ig A = 1,87±0,22 / 1,50±0,24 г/л, Ig M = 1,8±0,09 / 2,1±0,15 г/л, Ig G – 13,1±1,1 / 17,2 ±1,2 г/л, Ig E – 87±12,5 / 105±19,01 МЕ/мл, ЦИК – 63±12,1 /88±18,8 ед. Очевидно показатели общего иммунитета в подавляющем большинстве случаев не отражают степень местных воспалительных реакций при гнойной инфекции носа и ОНП с достаточной достоверностью.

В связи со значительными разночтениями в определении нормальных показателей содержания Ig в носовом элюате по данным литературы нами были обследованы 30 человек в возрасте от 16 до 35 лет, проживающих в условиях города с развитой нефтехимической, газовой промышленностью, не страдающих хроническими гнойными заболеваниями ЛОР-Органов и бронхов, в анамнезе которых острые респираторные заболевания не отмечались в течение 3 месяцев. В носовом элюате здоровых лиц Ig A составил 0,9 ±0,1 г/л, SigA = 1,02±0,1, Ig M = 0, Ig G – 2,3±1,01 г/л, Ig E – отсутствовал, ЦИК – 35,7±8,5 ед. Оп.

При риноцитологических исследованиях у здоровых людей определялись эпителиальные клетки – 30–45%, нейтрофилы – 40–55%, лимфоциты, макрофаги, и эозинофильные гранулоциты – <5%. При этом эозинофилы были обнаружены в единичных полях зрения, доля их составляла менее 0,07%. Нейтрофилы располагались в основном одиночно, редко пластами. Степень деструкции была представлена нечеткостью границ, СПД нейтрофилов составил 1,25±0,1; СПД цилиндрического эпителия – 1,49±0,05. Результаты оказались в основном сопоставимы с показателями Н. А. Арефьевой [2].

При исследовании гуморального звена местного иммунитета была отмечена наиболее яркая динамика уровня Ig A, Ig M в носовом элюате в процессе лечения. Известно, что при острых воспалительных процессах уровень Ig A в сыворотке и секрете бывает довольно высоким, что расценивается как нормальное иммунное реагирование. При хроническом гнойном полисинусите на фоне относительно нормальных или незначительно сниженных показателей Ig A в крови, уровень его в элюате был значительно снижен по сравнению с нормой и составил в среднем 0,235±0,02 г/л (табл. 2). На фоне стандартного лечения Ig A повысился только до 0,35±0,04 г/л, на фоне НУЗ терапии – до 0,83±0,03 г/л, отражая более высокую эффективность низкочастотного ультразвука в восстановлении функционального состояния слизистой оболочки полости носа. Уровень Ig M составил при обострении хронического полисинусита в среднем 0,08±0,02 г/л. На фоне традиционного лечения больных с неоперированными пазухами Ig M снизился до нормы (достоверность отличия значений $p > 0,05$), у больных с оперированными пазухами практически не изменился. На фоне НУЗ терапии у больных с неоперированными пазухами количество Ig M было следовым, у больных с оперированными пазухами показатель также достиг нормы, но был на порядок выше.

Таблица 2

Динамика показателей местного иммунитета у больных с хроническим гнойным воспалением ОНП (M±m)

Показатель	Хронический гнойный полисинусит				Болезнь оперированных пазух			
	Традиционное лечение		НУЗ терапия		Традиционное лечение		НУЗ терапия	
	до n=42	после, n=48	до n=50	после n=50	до n=50	после n=47	до n=50	после n=50
Ig M, г/л	0,04±0,02	0,02±0,008*	0,06±0,02	0,003±0,001**	0,07±0,01	0,06±0,01*	0,16±0,01	0,02±0,008**
Ig A, г/л	0,27±0,05	0,32±0,004*	0,22±0,03	0,85±0,04**	0,23±0,03	0,37±0,04**	0,22±0,03	0,81±0,05**
СПД нейтр.	2,4±0,1	2,3±0,03*	2,5±0,1	1,38±0,08**	2,3±0,01	1,91±0,06**	2,5±0,1	1,45±0,07**
СПД цил. эпите	2,6±0,1	2,0±0,02**	2,7±0,12	1,5±0,03**	2,7±0,04	2,05±0,08**	2,8±0,1	1,7 ±0,04**

Примечание: достоверность отличия значений показателей «р» в каждой группе до и после лечения:
* – > 0,05; ** – < 0,05

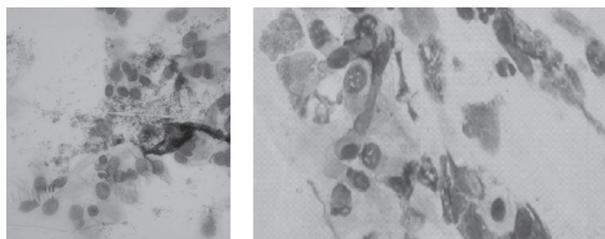


Рис. 2. а – Риноцитограмма больного хроническим гнойным полисинуситом с неоднократно оперированными пазухами до лечения. Имеются клетки цилиндрического эпителия с деструкцией 1–2–3 степени (х630); **б** – Клетки цилиндрического эпителия с деструкцией 0, 1, 2 степени у больной хроническим гнойным риносинуситом после НУЗ терапии. Пациентка страдает сопутствующим поллинозом – в поле зрения имеются эозинофильные лейкоциты (х630).

Изучение клеточного представительства слизистой оболочки носа у больных хроническим гнойным полисинуситом показало достоверное ($p < 0,01$) по сравнению с нормой увеличение цитоза до $298,08 \pm 40,8$ за счет нейтрофилов – до $75,18 \pm 4,48\%$, лимфоцитов до $4,0 \pm 0,05\%$ и, в незначительной степени, эозинофилов до $1,2 \pm 0,19\%$.

Число десквамированных эпителиальных клеток при хроническом гнойном полисинусите увеличивалось, особенно у больных с оперированными пазухами, причем показатели деструкции нейтрофилов и эпителиальных клеток достоверно превышали норму ($p < 0,01$). Это не совпадает с данными Н. А. Арефьевой, т. к. мы пользовались несколько иной техникой забора цитологического материала. В среднем СПД нейтрофилов при хронических гнойных риносинуситах составил $2,43 \pm 0,12$, после традиционного лечения он улучшился у больных с ХГС до $2,3 \pm 0,03$ (отличия в группах недостоверны $p = 0,06$), у больных с БОП – до $1,91 \pm 0,06$ (отличия достоверны, $p = 0,02$), при НУЗ терапии больных ХГС СПД нейтр. улучшился до $1,5 \pm 0,03$, у больных БОП – до $1,38 \pm 0,08$. СПД цилиндрического эпителия при хронических гнойных риносинуситах составил в среднем $2,7 \pm 0,14$. На фоне традиционного лечения СПД цил. снизился до $2,03$ и нормы не достиг, при НУЗ терапии практически нормализовался: снизился до $1,5 \pm 0,03$ у больных ХГС, до $1,7 \pm 0,04$ у больных БОП. Различия СПД цилиндрического эпителия в группах ХГС и БОП после НУЗ терапии были достоверными ($p = 0,005$).

Во многих препаратах определялись метаплазированные и модулированные клетки (рис. 2а). У ранее оперированных пациентов количество модулированных и метаплазированных клеток превышало норму. Индекс модуляции составил у них $0,08$ (при норме $0,06$), а процент метаплазии – 41 (при норме до 35), что свидетельствовало о нарушении процесса регенерации эпителия и, вероятно, обуславливало рецидивирование гнойного процесса в ОНП. (рис. 2-а).

Количество фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов при хроническом гнойном полисинусите было ниже нормы на начало лечения и значительно возрастало по мере улучшения клинической картины. При отдаленном контроле показатели ФАН и ФАМ в группах традиционного лечения постепенно снижались, в группах НУЗ-терапии сохранялись в пределах нормы, что наряду с другими показателями служило подтверждением восстановления функциональной активности и морфологической структуры слизистой оболочки.

На фоне традиционного лечения СПД снизился до $2,03$ и нормы не достиг, при НУЗ терапии – до $1,6$ и практически нормализовался (рис. 2б).

Учитывая, что во многих случаях у больных, страдающих хроническим гнойным риносинуситом, имеются различные особенности строения лицевого скелета, искривления носовой перегородки, а в последние 10-летия и аденоиды у взрослых людей, нам необходимо было решать вопросы о готовности этих пациентов к этапам корригирующей пластической хирургии. У пациентов с хроническими гнойными заболеваниями ОНП, перенесших разрушительные вмешательства по поводу местных и орбитальных осложнений, объем корригирующей хирургии нередко дополнялся операциями иссечения синехий, восстановления проходимости естественных или хирургических соустьев, коррекции лицевого скелета.

У пациентов, не получавших исследования факторов местного иммунитета, решение о готовности слизистой оболочки к вмешательству решалось лечащими врачами на основании клинических признаков. При анализе 130 историй болезни после хирургии было выявлено, что рецидивы заболевания наступили у 37%, перфорация носовой перегородки после подслизистой резекции возникла у 7% больных, причем чаще – в отдаленные сроки, кровотечения после аденотомии отмечены у 12% больных.

Среди 118 пациентов, у которых решение о корригирующей хирургии принималось с учетом данных состояния местного иммунитета, а в ряде случаев после проведения местного лечения Ронколейкином, атрофические изменения слизистой оболочки в послеоперационном периоде не были отмечены ни одного больного, повторная облитерация послеоперационного соустья с лобной пазухой наступила у 1 больного, послеоперационных кровотечений отмечено не было.

Выводы:

1. Показатели общего иммунитета в подавляющем большинстве случаев не отражают степень местных воспалительных реакций при гнойной инфекции носа и околоносовых пазух с достаточной достоверностью.
2. Факторы местного иммунитета более отчетливо коррелируют с характером гнойного процесса, чем показатели общего иммунитета.
3. В патогенезе гнойных синуситов значительную роль играют дефекты местной защиты слизистой оболочки полости носа и пазух.
4. Признаки клинического выздоровления не всегда соответствуют полному восстановлению морфологической структуры и функциональной активности слизистой оболочки полости носа.
5. НУЗ технологии способствуют восстановлению морфологической структуры слизистой оболочки полости носа и ее функциональной активности
6. Состояние местного иммунитета слизистой оболочки полости носа может иметь прогностическое значение при планировании корригирующей пластической хирургии у лиц, перенесших оперативные вмешательства по поводу гнойного риносинусита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова В. П. Иммуноморфология аллергического ринита (клеточно-молекулярный аспект) // Вестн. оторинолар. – 2002. – №4. – С. 59–62.
2. Иммунологические исследования в ринологии / Н. А. Арефьева [и др.]. Уфа: Изд. «Башкоротостан», 2005. – 88 с.
3. Кононов А. В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Том 16, №3. – С. 12–16.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Лавренова Г. В., Катинас Е. Б., Галкина О. В. Иммунотерапия ронколейкином острых гнойных синуситов. СПб.: 2003. – 19 с.
6. Матвеева Л. А., Осин А. Я. Местный иммунитет при болезнях легких у детей. Томск, 1986. – 104 с.
7. Оценка иммунного статуса слизистых оболочек при хроническом риносинусите / Н. М. Хмельницкая [и др.] // Вестн. оторинолар. – 1998. – №4. – С. 47–49.
8. Приказ МЗиСР РФ от 29 ноября 2004 г. N 289 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным синуситом».
9. Слизистая оболочка носа. Механизмы гомеостаза и гомеокинеза. / М. С. Плужников [и др.]. СПб.: 1995. – 104 с.
10. Namilos D. L. Chronic sinusitis // J Allergy Clin Immunol. – 2000. – V. 106. – P. 213–227.
11. Myeloperoxidase and interleukin-8 levels in chronic sinusitis / P. Demoly [et al.] // Clin Exp Allergy. – 1997. – V. 27. – P. 672–675.
12. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. / C. Rhyoo [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 1999. – V. 103. – P. 395–400.

Нестерова Климентина Ивановна, к. м. н., асс. каф. оториноларингологии ОГМА, врач оториноларингологического отделения Омской ОКБ, 644111 Омск 111. Ул. Берёзовая, 3. Тел. 8–3812–23–32–50, e-mail: nesterov_ivan@mail.ru; **Нестеров Иван Андреевич**, врач-оториноларинголог детского КДЦ ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова МЗиСР РФ». 127473, Москва, ул. Делегатская, 9, корп. 2. Тел.: 8–499–973–37–98; e-mail: nesterov_ivan@mail.ru