

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

На правах рукописи

04200951458



Ларченко Елена Владимировна

**Диагностика и прогнозирование осложнений
хронического риносинусита**

14.00.04 – болезни уха, горла и носа

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Шпотин В.П. – кандидат медицинских наук, доцент

Научный консультант:

Никулина Д.М. – кандидат медицинских наук, доцент

Астрахань – 2008

Оглавление	Стр.
Введение.....	3
Глава 1. Обзор литературы	8
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе хронического риносинусита. Классификация	8
1.2. Цитокины – регуляторы защитных реакций организма и его гомеостаза.....	16
1.3. Диагностическая ценность цитокинов.....	28
Глава 2. Материалы и методы исследования	33
2.1.Контингент обследованных больных	33
2.2. Клинические методы исследования.....	35
2.3. Лабораторные и инструментальные общеклинические методы исследования.....	36
2.4. Иммунохимические методы обследования	37
2.5. Статистические методы исследования.....	41
Глава 3. Клиническая характеристика обследованных больных хроническим риносинуситом.....	42
Глава 4. Значимость цитокинов и ферритина при диагностике хронического риносинусита.....	60
4.1. Диагностическая значимость интерлейкина-1 α при хроническом риносинусите	60
4.2. Интерлейкин-4 в диагностике хронического риносинусита....	71
4.3. Фактор некроза опухоли α в диагностике хронического риносинусита.....	79
4.4. Диагностическая ценность ферритина при хроническом риносинусите.....	89
Заключение.....	107
Выводы	117
Практические рекомендации	118
Список литературы	119

Введение

Частота хронических воспалительных заболеваний околоносовых пазух остается на высоком уровне и до настоящего времени не имеет тенденции к снижению (Плужников М.С., Лавренова Г.В., 1987; Albegger K.W., 1989). Отмечается постоянное увеличение заболеваемости хроническим риносинуситом (Пискунов С.З. и соавт., 1994; Лопатин А.С., 1998). У взрослого населения риносинуситы составляют 5-15% от общей заболеваемости. Среди госпитализированных в ЛОР-стационары больные хроническим риносинуситом занимают первое место (Арефьева Н.А., Медведев Ю.А., 1997; Гофман В.Р., Смирнов В.С., 2000; Янов Ю.К. и соавт., 2003). Осложненные формы хронического риносинусита наблюдаются более чем у половины больных (Мануилова О.Е. и соавт., 1978; Арефьева Н.А., Савельева Е.Е., 2002).

Воспалительные процессы в околоносовых пазухах нередко протекают латентно, затрудняя диагностику осложнений риносинусита, что приводит к развитию запущенных форм заболевания (Гофман В.Р. и соавт., 1998; Волошина И.А., 2006).

Этому способствует и недостаточная разработка клинико-лабораторных тестов и критериев оценки тяжести для прогнозирования течения хронического риносинусита. Стандартные лабораторные тесты позволяют диагностировать осложненные формы риносинусита не более чем у 35 - 45% больных. В настоящее время наиболее достоверной методикой диагностики хронического риносинусита является достаточно дорогостоящая спиральная компьютерная томография. Она позволяет установить осложненный воспалительной деструкцией риносинусит в 94% случаях (Гофман В.Р., Бондарук В.В., 1998).

Известно, что гуморальные механизмы занимают важное место в поддержании и регуляции гомеостаза слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (Бабаева А.Г., 1985; Петров Р.В., 1987; Галактионов В. Г., 2004). Нарушение этих функций способствует хронизации воспалительного процесса в околоносовых пазухах (Сватко Л.Г., Латыпов Р.В., Красножен В.Н., 2003; Тимчук Л.Э., Громова А.Ю., Янов Ю.К., 2005).

Изучение сывороточных белков в онтогенезе и при заболеваниях легких позволило выделить в качестве маркеров воспаления большой перечень белков с различной биологической специфичностью (Marks V., 2002). Установлено, что между процессами эмбрионального, опухолевого и репаративного гистогенеза имеются тесные корреляции, выражающиеся, в частности, в усилении синтеза белков – маркеров воспаления (Чучалин А.Г., 1998; Савенков М.С., 2006; Vigo C., 1985).

Однако, диагностическим иммунобиохимическим тестам, основанным на выявлении белков-маркеров воспаления при хроническом риносинусите до настоящего времени уделялось недостаточно внимания.

Таким образом, разработка новых диагностических и прогностических тестов и критериев оценки тяжести хронического риносинусита на основе изучения иммунохимических биомаркеров воспаления является в настоящее время весьма актуальной.

Цель исследования

Усовершенствование диагностики и прогнозирования осложнений хронического риносинусита на основе изучения уровней провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ферритина в сыворотке крови и патологически измененных тканях.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную клинико-лабораторную и микробиологическую характеристику течения хронического риносинусита у больных при разной степени выраженности воспалительного процесса
2. Изучить уровни провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ферритина у больных хроническим риносинуситом в сыворотке крови и удаленных во время операции патологически измененных тканях
3. Установить диагностическую и прогностическую значимость уровней провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ферритина при возникновении осложнений хронического риносинусита
4. Разработать способ диагностики воспалительной деструкции околоносовых пазух у больных хроническим риносинуситом на основе исследования про-

воспалительных, противовоспалительных цитокинов и ферритина в сыворотке крови и удаленных тканях

Положения, выносимые на защиту

Титры про- и противовоспалительных цитокинов и ферритина в сыворотке крови и удаленных во время операции патологически измененных тканях у больных хроническим риносинуситом зависят от степени выраженности воспалительного процесса, длительности заболевания и позволяют диагностировать осложненные воспалительной деструкцией формы хронического риносинусита.

Включение в схему обследования больных хроническим риносинуситом изучения уровней про-, противовоспалительных цитокинов и ферритина позволяет улучшить качество диагностики и ликвидации осложнений течения заболевания.

Новизна исследования

Впервые проведено комплексное исследование уровней провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ферритина у больных хроническим риносинуситом в сыворотке крови и патологически измененных тканях, удаленных во время операции и определена их диагностическая значимость в определении степени выраженности и прогнозировании течения воспалительного процесса в околоносовых пазухах.

Впервые получены убедительные доказательства зависимости между уровнями цитокинов и ферритина в сыворотке крови и их уровнями в патологически измененных тканях у больных хроническим риносинуситом.

Впервые разработан способ диагностики осложненных воспалительной деструкцией форм хронического риносинусита с помощью исследования уровней про-, противовоспалительных цитокинов и ферритина.

Практическая значимость

Разработан способ диагностики воспалительной деструкции околоносовых пазух у больных хроническим риносинуситом на основе исследования провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ферритина в сыворотке крови и удаленных тканях. Внедрение результатов работы позволило: повысить эффективность диагностики осложнений хронического риносинусита, в том

числе клинически латентных; точнее определять степень воспалительных изменений; более дифференцированно подходить к показаниям для хирургического лечения, что способствовало, за счет уменьшения времени дооперационного обследования, сокращению на 3 – 7 дней временной нетрудоспособности и снижению частоты осложнений.

Внедрения в практику

Результаты работы внедрены в диагностическую и лечебную работу оториноларингологического отделения Александрo-Мариинской Областной клинической больницы г. Астрахани, клинико-диагностического центра Астраханской государственной медицинской академии. Материалы работы используются при проведении научно-практических конференций для работников здравоохранения, при обучении врачей Астраханской области на рабочих местах, лекциях для работников практического здравоохранения и факультетов последипломной подготовки и усовершенствования врачей, обучении студентов и проведении практических занятий и семинаров с клиническими ординаторами и аспирантами Астраханской государственной медицинской академии.

Апробация диссертации

Результаты работы доложены на 5-й научно-практической конференции с международным участием «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины» (2006), Астрахань-Волгоград-Москва; XVII съезде оториноларингологов РФ (2006), г. Нижний Новгород; II-й научно-практической конференции оториноларингологов Южного Федерального округа (2006), г. Сочи; V Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии» (2006), г. Москва; 78-й итоговой конференции сотрудников АГМА (2006), г. Астрахань; Российской конференции молодых ученых оториноларингологов (2006), г. Санкт-Петербург; Астраханском областном научно-медицинском обществе оториноларингологов (2004, 2005, 2006); межкафедральной конференции сотрудников АГМА (2008).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 139 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав результатов исследований, заключения, выводов, практиче-

ских рекомендаций, списка литературы. Иллюстрированный материал представлен 26 таблицами, 13 рисунками, 8 выписками из историй болезни. Библиография включает 224 источника, 148 отечественных и 76 зарубежных авторов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 в рецензируемых журналах, входящих в бюллетень ВАК. Оформлена заявка на изобретение «Способ диагностики воспалительной деструкции придаточных пазух носа и уха» (Приоритетная справка №2008118263 (021090) от 07.05.2008).

Работа выполнена на кафедрах оториноларингологии (зав. кафедрой - Засл. врач РФ, профессор АГМА А.И.Проскурин) и биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики (зав. кафедрой – профессор АГМА Д.М.Никулина) Астраханской медицинской академии (ректор – Засл. врач РФ, профессор Х.М.Галимзянов), на базе Александрo-Мариинской Областной клинической больницы (главный врач – Засл. врач РФ, к.м.н. Н.И.Кабачек).

Глава 1. Обзор литературы.

1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе хронического риносинусита. Классификации.

Воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают одно из ведущих мест в структуре ЛОР-заболеваний [29, 81, 88, 115, 142, 154, 163]. У взрослого населения частота их возникновения составляет 5 - 15% от общей заболеваемости. Больные хроническим риносинуситом занимают первое место среди всех госпитализированных в ЛОР-стационары (от 29 до 60%) [4, 6, 25, 115, 120, 155]. Удельный вес больных, госпитализированных по поводу воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух, растет ежегодно на 1,5 - 2%, более того, отмечается постоянное увеличение хронических форм заболевания [63, 86]. Прогрессивное возрастание заболеваемости риносинуситами сопровождается ростом временной нетрудоспособности, что наносит существенный ущерб экономике страны. Обращает внимание, что болеют преимущественно лица молодого и зрелого возраста, то есть наиболее трудоспособные, из которых большая часть - мужчины [120, 192].

Сведения, имеющиеся в доступной литературе, свидетельствуют о том, что знания об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях хронического риносинусита расширились [76, 88, 154]. Тем не менее, тенденция к уменьшению числа больных, страдающих воспалительными заболеваниями околоносовых пазух до сих пор не наметилась. Исследованиями ряда авторов установлено, что у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями околоносовых пазух имеется снижение активности некоторых местных факторов специфической и неспецифической резистентности [2, 53, 89].

Следует отметить, что в последние десятилетия увеличилось число переходов острых форм риносинуситов в хронические, что в значительной мере можно связать с измененной реактивностью и аллергической перестройкой, как общей, так и местной. Местные и общие аллергические процессы имеют суще-

ственное значение в этиологии и патогенезе как аллергических, так и банальных параназальных риносинуситов [90, 142].

По наблюдениям большинства авторов, моментом, предрасполагающим к развитию воспаления в околоносовых пазухах, является нарушение аэродинамики в полости носа и пазухах, нарушение вентиляционно-дренажной функции естественного соустья околоносовых пазух при врожденных аномалиях носовой полости, искривлении, наличии гребней, шипов носовой перегородки, гипертрофических, полипозных, опухолевых и других объемных, а иногда и атрофических процессах в полости носа. Это положение подтверждается определенной зависимостью развития риносинусита на той стороне, где такие нарушения имеются [20, 34, 87, 137, 191, 200].

Вследствие блокады естественного соустья пазухи в ее полости создается отрицательное давление, ведущее к расширению вен слизистой оболочки и стазу. Это, в свою очередь, способствует еще большему отеку слизистой оболочки. Нарушается газообмен, резко падает парциальное давление кислорода, увеличивается концентрация углекислоты, изменяется рН среды, нарушается функция мерцательного эпителия [48, 181, 131].

При хроническом воспалении в слизистой оболочке околоносовых пазух происходят выраженные структурно-функциональные изменения, определяющие течение процесса. Эти изменения во многом обусловлены особенностями анатомо-физиологического строения эпителиальной основы, а также реакцией клеточных элементов, инфильтрующих собственную пластинку и эпителий, которые тесно взаимодействуют друг с другом и со слизистой оболочкой [138]. Повреждение одного из участков сложного механизма регуляции местного гомеостаза приводит к поддержанию и дальнейшему развитию хронического воспаления [41, 103, 113, 137].

Немаловажную роль в развитии риносинусита играет наличие воспалительных процессов в зубочелюстной системе, вследствие тесной анатомической связи околоносовых пазух с коренными зубами верхней челюсти.

Операции на зубах и верхней челюсти, одонтогенные кисты, остеомиелит верхней челюсти, пародонтоз нередко являются причиной риносинуситов. Данные о частоте одонтогенных риносинуситов разноречивы и процент их колеблется от 2 до 40%. По мнению О.Е.Мануилова и соавт. (1978) [64], одонтогенные риносинуситы в среднем составляют 25% поражений верхнечелюстных пазух. Н.А.Арефьева, Е.Е.Савельева (2002) [146] отмечают наличие острого одонтогенного риносинусита в 22,7%. Такие разноречивые данные, по-видимому, обусловлены недостаточным обследованием контингента больных. На высокий процент одонтогенных риносинуситов указывают стоматологи. Это обусловлено соответствием одонтогенного риносинусита с профилем стоматологического стационара. Клиническое течение хронического одонтогенного риносинусита имеет свои характерные особенности: поздняя диагностика, длительное, вялотекущее течение, невыраженную клиническую симптоматику. У части больных (6,6 - 27%) наблюдаются орбитальные и внутричерепные осложнения. При пункции околоносовых пазух в их содержимом обнаруживается ихорозный гной с пузырьками воздуха. При острых одонтогенных гайморитах часто выделяют смешанную и анаэробную флору [178].

Чаще других в воспалительный процесс при одонтогенном риносинусите вовлекаются верхнечелюстные пазухи, затем клетки решетчатого лабиринта, что объясняется их анатомическими особенностями, и реже лобные пазухи.

Общепринято считать, что воспалительные заболевания околоносовых пазух имеют полиэтиологический характер. Одной из причин развития хронического риносинусита является микробный фактор [28, 33, 202]. На слизистой оболочке верхних дыхательных путей в нормальных условиях сапрофитирует разнообразная микрофлора [33, 62, 76]. Потенциальная вирулентность микрофлоры уравнивается защитными свойствами макроорганизма. Понижение сопротивляемости организма, наблюдающееся при инфекции, стрессовых и других состояниях, может нарушить это равновесие и вызвать заболевание [133]. Однако основная патогенетическая роль при риносинусите приписыва-

ется экзогенной инфекции, которая может попасть в пазуху контактным путем, преимущественно из полости носа, либо гематогенным и лимфогенным [54, 173].

Представленные в доступной литературе сведения достаточно убедительно указывают на участие в возникновении риносинуситов различной микрофлоры. Практически все известные представители микромира вызывают воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [16, 224]. Достаточно обосновано доказана первичность поражения слизистой оболочки вирусами, грибами, бактериями. Полимикробный характер воспаления слизистой оболочки ставит в затруднительное положение врача при выборе лечения риносинусита [12, 29, 73, 202].

Первичность поражения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух была убедительно доказана во многих работах [177, 215]. Участие в воспалении грибов и эозинофилов быстро предрасполагает к хронизации воспалительного процесса [194, 204, 177, 221].

За последние годы, по данным ряда авторов, флора, вегетирующая в околоносовых пазухах при хроническом риносинусите, значительно изменилась. Длительное время основным возбудителем гнойного риносинусита считалась кокковая флора, в частности *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes* [3, 48, 143]. По современным данным наиболее распространенными возбудителями острого риносинусита являются *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, менее частыми патогенами являются *S.aureus*, *Klebsiella spp*, *S.pyogenes*, *M.catarhalis*. [59, 80, 158, 149, 214].

Среди возбудителей хронического гнойного риносинусита стали определяться и внутриклеточные патогенные микроорганизмы — хламидии, микоплазмы, уроплазмы, бактероиды [95, 145].

Такие обстоятельства необходимо учитывать при проведении лечения [94, 98]. Для рациональной терапии риносинуситов необходимо знание не только «микробного пейзажа», но и чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Многие авторы описывают феномен, когда не было получено роста микроорганизмов, несмотря на наличие в околоносовых пазухах активного воспалительного процесса. Далеко не во всех случаях риносинуситов при бактериологическом исследовании появляется рост микробной флоры. Частота стерильных посевов, как из полости носа, так и экссудата из околоносовых пазух колеблется от 5% до 69% [59, 156]. В таких случаях одни авторы [82] полагают, что пазуха стерильна или воспаление носит асептический характер, другие [56, 162, 213] объясняют это наличием в пазухе грибов. О.А.Леснова и соавт. (2002) допускают, что причинами отсутствия роста могут быть и предшествующее применение антибиотиков, возможно вирусная этиология заболевания или присутствие анаэробной микрофлоры.

В вопросах классификации параназальных риносинуситов до сих пор нет единого мнения [150, 163].

В зависимости от длительности заболевания различают острые риносинуситы (протекающие в пределах 1 месяца), подострые (от 1 до 3 месяцев) и хронические (свыше 3 месяцев) [61].

В.П.Коломейцев (1976) [49] разделяет острые риносинуситы на катаральные, гнойные и некротические, а хронические — на катаральные, пристеночно-гиперпластические, гнойные с полипозно-измененной слизистой оболочкой, полипозные, кистозные, смешанные (полипозные и кистозные, полипозно-кистозные, полипозно-казеозные), осложненные (грануляциями, холестеатомой, кариесом, переходом воспалительного процесса на глазницу). Отдельно представлены аллергические и нейровегетативные риносинуситы.

В.Т.Пальчун и соавт. (1982) [81] модифицируют классификацию Б.С.Преображенского по клиническим патологоанатомическим проявлениям: экссудативные (острые и хронические) формы — катаральная, серозная и гнойная; продуктивные формы — пристеночно-гиперпластическая и полипозная; альтеративная форма — холестеатомная, казеозная, некротическая, атрофиче-

ская; смешанная форма – сочетание всех перечисленных форм риносинуситов, вазомоторная и аллергическая формы риносинуситов.

С.С.Лиманский (1997) [60] предлагает разделение риносинуситов по этиопатогенетическому фактору на системные и несистемные. По характеру ответа на повреждающий фактор – на гиперэргические и нормэргические. Под гиперэргическими риносинуситами автор подразумевает процессы, которые проявляются гиперчувствительностью слизистой оболочки в виде активной вегетативной реакции. По морфологическим изменениям в этой классификации риносинуситы подразделяются на пристеночно-гиперпластическую, полипозную и полипозно-фиброзную формы при наличии серозного и гнойного экссудата. По распространенности – на моносинусит, гемисинусит (ограниченные формы), полисинусит, пансинусит (распространенные формы). В дополнение к классификации 1988 г. предлагается различать синуситы по степени обратимости: 1 стадия – острый синусит, 2 стадия – хронический с частичной утратой способности к спонтанному выздоровлению, 3 стадия – хронический с полной утратой способности к спонтанному выздоровлению.

В.Т.Жолобов (1979) [36] разделяет все виды параназальных риносинуситов по их локализации (максиллярный, этмоидит, фронтит, сфеноидит и их сочетание) и времени развития на острые и хронические. Острые риносинуситы, в свою очередь, представлены следующими формами: отечной, инфильтративной, гнойной, фиброзной и осложненной. Хронические делятся на слизистые, гнойные и осложненные. В дальнейшем автором эта классификация была дополнена [37] введением в нее изолированных форм риносинуситов. Проведено более четкое разделение острых риносинуситов на катаральные, гнойные и осложненные, а хронических – на отечные, инфильтративные, гнойные, фиброзные (кистозные и полипозные) и осложненные.

Классификация Г.З.Пискунова (1997) [85] позволяет дать характеристику особенностям поражения околоносовых пазух в каждом конкретном случае. Приводим данную классификацию полностью.

1. По течению и форме поражения. Острый: катаральный, гнойный, некротический. Хронический: катаральный, гнойный, пристеночно-гиперпластический, полипозный, фиброзный, кистозный (возможны смешанные формы, например: гнойно-полипозный, кистозно-гнойный), осложненный (остеомиелит, холестеатома, пиомucoцеле, распространение процесса на клетчатку орбиты, венозные сосуды, полость черепа).

Вазомоторный: аллергический, неаллергический.

2. По причине возникновения: риногенный, одонтогенный, травматический.
3. По характеру возбудителя: вирусный, бактериальный аэробный, бактериальный анаэробный, грибковый, смешанный.
4. По распространенности процесса: этмоидит (передний, задний, тотальный), гайморит, фронтит, сфеноидит, этмоидогайморит, этмоидофронтит, этмоидогайморифронтит, этмоидогайморосфеноидит, этмоидофронтосфеноидит, гемисинусит (левосторонний, правосторонний), пансинусит.

Таким образом, клинические формы хронических риносинуситов классифицируются некоторыми авторами [8, 11] по следующим признакам:

1. по этиологии и патогенезу – ринопатии и одонтогенные синуситы
2. по патоморфологическим признакам – катаральные, гнойные, полипозные, гиперпластические, остеомиелитические, инфекционно-аллергические и др.
3. по микробиологическому признаку – банальная микробиота, гриппозные, специфические, микотические, вирусные и др.
4. по признаку доминирующего симптома – секреторные, обструктивные, цефалгические, аносмические и др.
5. по признаку клинической выраженности – латентные, часто обостряющиеся и постоянные формы
6. по признаку распространенности – моносинусит, гемисинусит, полигемисинусит, пансинусит

7. по признаку сложности – простые неосложненные и осложненные формы
8. по возрастному признаку – синуситы детского и старческого возраста

Диагностика хронических риносинуситов сложна и не всегда точна. Она основывается на тщательном сборе анамнеза, объективных физикальных данных, лабораторных тестах, рентгенологического и компьютерного томографического исследования [8, 28, 40]. Однако ни одна из этих позиций не дает надежного диагностического результата [11]. Так точность только анамнестических и объективных данных при диагностике осложненных состояний не превышает 60% [55, 136]. Кроме того, не редко эти процессы в придаточных пазухах носа протекают латентно и диагностируются при уже развившихся осложнениях [23, 24, 72, 206].

Стандартные лабораторные тесты позволяют диагностировать и латентно протекающий осложненный риносинусит не более чем у 35 - 45% больных [72, 102, 136]. Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа в традиционных укладках указывает на такую патологию не более чем у 40% больных [72, 84, 97]. В настоящий момент наиболее достоверной диагностической методикой в выявлении деструктивных состояний является спиральная компьютерная томография, которая позволяет установить осложненный хронический риносинусит в 94% случаях [23, 24].

Основными недостатками компьютерных томографических методик диагностики являются: нежелательная лучевая нагрузка на пациента и персонал; трудоемкость процесса обработки результатов; громоздкость и высокая стоимость оборудования и как следствие дороговизна исследования; отсутствие оборудования в мелких клиниках и стационарах, куда наиболее часто госпитализируются больные с поражениями околоносовых пазух; затруднен поиск ранних признаков костных деструктивных изменений околоносовых пазух [13, 84, 97].

Труднодоступность компьютерной томографии в лечебных учреждениях районного, городского, а, порою, и областного подчинения, дороговизна исследования и нежелание больного подвергаться лучевой нагрузке побуждают многих пациентов отказываться от такого обследования.

Изменение клинической картины заболевания, часто протекающего латентно; разнообразный микробный пейзаж затрудняют диагностику и лечение хронического риносинусита; особенно его осложнений. Это побуждает к поиску новых, надежных диагностических и прогностических критериев оценки тяжести и распространенности хронического риносинусита для разработки оптимальных схем его лечения. Последнее время при диагностике хронических заболеваний хорошо себя зарекомендовали острофазовые белки, однако в ринологии их исследование пока не заняло должного места.

1.2. Цитокины – регуляторы защитных реакций организма и его гомеостаза

В настоящее время общепринято, что резистентность верхних дыхательных путей обеспечивается комплексом неспецифических и специфических факторов общего и относительно автономного местного иммунитета, причем ведущая роль принадлежит механизмам локальной защиты [54, 134]. Устойчивость верхних дыхательных путей к чужеродным веществам тесно связана с особенностями их анатомического строения и действием разнообразных клеточных и гуморальных факторов неспецифической и специфической резистентности (мукоцилиарный барьер, протеазы, лизоцим, интерферон, фагоциты, иммуноглобулины, секреторный иммуноглобулин А, семейство цитокинов и т.д.) [9, 38, 174].

Гуморальная составляющая межклеточных взаимодействий в иммунной системе опосредуется продуктами взаимодействующих клеток — цитокинами [79].

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, часто гликозилированных, с молекулярной массой от 8 до 80 кД. Цитокины участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма и его гомеостаза.

Они вовлечены во все звенья гуморального и клеточного иммунного ответа, включая дифференцировку иммунокомпетентных клеток-предшественников, представление антигена, клеточную активацию и пролиферацию, экспрессию молекул адгезии и острофазового ответа. Некоторые из них способны проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам-мишеням [92, 180].

Значение цитокинов существенно выходит за рамки иммунологии, поскольку они играют важную роль в кроветворении, развитии патологии и т. д. Цитокины традиционно подразделяют на несколько групп: интерлейкины (факторы взаимодействия между лейкоцитами), интерфероны (цитокины с противовирусной активностью), факторы некроза опухолей (цитокины с цитотоксической активностью), колониестимулирующие факторы (гемopoэтические цитокины). Границы между группами условны [70].

Цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной системами регуляции и связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей [1, 27]. В общем виде можно сказать, что цитокины представляют собой группу полипептидных или белковых медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных сил организма [7]. За последние два десятилетия клонированы гены большинства цитокинов и получены рекомбинантные аналоги, полностью повторяющие биологические свойства природных молекул. Сейчас известно уже около 100 индивидуальных веществ, относящихся к семейству цитокинов [190, 223].

Изменения и нарушения в продукции цитокинов, по современным представлениям, составляют важное звено патогенеза инфекционно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей [5, 9, 91]. В результате действия эндогенных цитокинов формируется иммунный ответ на патоген, клетки воспаления проявляют свои прямые и опосредованные цитотоксические активности против патогена, образуемые острофазовые белки связывают патоген и нейтрализуют его, повышенная свертываемость крови за счет активации тканевых факторов

препятствует распространению патогена по организму, активированные клетки продуцируют ферменты, способствующие регенерации ткани и образованию рубца [27, 117, 180]. Одним из существенных моментов является то, что эндогенные цитокины действуют чаще всего местно, там, где формируется иммунный ответ или где проникает патоген [47].

История изучения цитокинов началась в 40-е годы 20 века. Именно тогда были описаны первые эффекты кахектина – фактора, присутствовавшего в сыворотке и способного вызвать кахексию или снижение веса тела. В дальнейшем этот медиатор удалось выделить и показать его идентичность фактору некроза опухолей. Интерлейкин-1 тоже вначале назывался эндогенным пирогенном в противовес бактериальным липополисахаридам, считавшимся экзогенными пирогенами. Следующий этап изучения цитокинов, относящийся к 60-70-м годам, связан с очисткой природных молекул и всесторонней характеристикой их биологического действия. К этому времени относится открытие Т-клеточного росткового фактора, известного теперь как интерлейкин-2, и целого ряда других молекул, стимулирующих рост и функциональную активность Т, В-лимфоцитов и других типов лейкоцитов. В 1979 году для их обозначения и систематизации был предложен термин «интерлейкины», то есть медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами. Однако очень скоро выяснилось, что биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал термин «цитокины», сохранившийся и по сей день.

Движущей силой интенсивного изучения цитокинов всегда была многообещающая перспектива их клинического использования для диагностики и лечения широко распространенных заболеваний, в том числе рака [110].

Цитокины взаимосвязаны и образуют цельную систему взаимодействующих элементов - цитокиновую сеть [19]. Для ее функционирования свойственны некоторые общие черты.

Синтез цитокинов является индуцибельным процессом. Большинство цитокинов вне воспалительной реакции и иммунного ответа не синтезируются клетками. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в

организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей. Одним из наиболее сильных индукторов синтеза цитокинов служат компоненты клеточных стенок бактерий: липополисахариды и мурамилдипептиды [17].

Для системы цитокинов характерна избыточность: каждая их разновидность может продуцироваться разными клетками (в связи с этим разделение их на моно- и лимфокины условно). Однако клетки одного и того же типа могут секретировать разные цитокины. [19]

Все цитокины полифункциональны, для них характерно значительное перекрывание функций. Цитокины могут усиливать или угнетать как выработку, так и функции друг друга [128].

Действие цитокинов на клетки осуществляется следующими путями: аутокринно — на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин; паракринно — на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например в очаге воспаления или в лимфоидном органе; эндокринно-дистанционно — на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию крови [110]. Образование и высвобождение цитокинов обычно происходит кратковременно и жёстко регулируется. Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране, вызывая этим каскад реакций, ведущий к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других [43, 217].

Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиев. В случае несостоятельности местных защитных реакций действие цитокинов проявляется на системном уровне [78]. Гиперпродукция цитокинов может служить причиной развития ряда патологических состояний. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях [147]. В онтогенезе ряд цитокинов регулируют нормальное развитие клеток и закладку органов иммунной системы.

Цитокины являются локальными медиаторами, поэтому целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов из биоптатов соответствующих органов или в естественных жидкостях: моче, слёзной жидкости, жидкости дёсневых карманов, бронхоальвеолярном лаваже, вагинальном секрете, эякуляте, смывах из полостей, спинномозговой или синовиальной жидкости и др. [31, 52, 122, 132, 166, 195]. Дополнительную информацию о состоянии иммунной системы организма можно получить при изучении способности клеток крови к продукции цитокинов *in vitro*.

Уровни содержания цитокинов в плазме отражают текущее состояние иммунной системы и развития защитных реакций *in vivo*. Спонтанная продукция цитокинов культурой мононуклеаров периферической крови позволяет оценить состояние соответствующих клеток. Повышенная спонтанная продукция цитокинов свидетельствует о том, что клетки уже активированы антигеном *in vivo*. Индуцированная продукция цитокинов позволяет оценить потенциальную способность соответствующих клеток отвечать на антигенную стимуляцию. Сниженная индукция цитокинов *in vitro*, например, может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния. Поэтому оба варианта изучения уровней цитокинов как в циркулирующей крови, так и при их продукции культурами клеток важны с точки зрения характеристики иммунореактивности всего организма и функции отдельных звеньев иммунной системы [110].

В настоящий момент диагностическая значимость оценки уровня цитокинов заключается в констатации самого факта повышения или понижения их концентрации у данного больного с конкретным заболеванием. Причём для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания целесообразно определять концентрацию как противо-, так и провоспалительных цитокинов в динамике развития патологии [123, 128].

В формировании воспаления принимает участие большое количество различных медиаторов воспаления, их функции много в чем взаимозависимы [165], но о влиянии воспалительного процесса с определенной долей вероятности можно судить по некоторым цитокинам, которые играют главную роль в

развитии воспалительной реакции. К их числу относятся, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-1 α , интерлейкин-4, ферритин [47, 45].

Они подразделяются на несколько групп – это регуляторы иммунного ответа, в рамках которых выделяют провоспалительные цитокины и противовоспалительные цитокины. В основе большинства хронических воспалительных заболеваний, независимо от их органной принадлежности, лежит нарушение баланса между синтезом про– (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1 и др.) и противовоспалительных (интерлейкин-4 и др.) медиаторов [30, 42, 52, 99, 135].

Провоспалительные цитокины являются наиболее важным и хорошо изученным классом биологически активных веществ, оказывающих иммунное и/или воспалительное действие. К основным провоспалительным цитокинам относятся фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6.

Цитокин – фактор некроза опухоли α был открыт в сыворотке больных со злокачественными новообразованиями еще в 1975 году Carswell et al., как низкомолекулярное белковое вещество, обуславливающее распад опухоли. Фактор некроза опухоли α – цитокин с широким спектром действия, получивший название благодаря одному из свойств – усиливать и разрушать опухолевые клетки. ФНО α активизирует продукцию хемотаксических факторов, манифестирует ответ острой фазы воспаления, обладает пирогенными свойствами, влияет на ангиогенез.

Альфа-ФНО — это плеiotропный провоспалительный цитокин, состоящий из двух вытянутых b-цепей с молекулярной массой 17 кД и выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Основные продуценты ФНО α — моноциты и макрофаги. Этот цитокин выделяется также лимфоцитами и гранулоцитами крови, естественными киллерами, Т-лимфоцитарными клеточными линиями [179, 186]. Главные индукторы ФНО α — вирусы, микроорганизмы и продукты их метаболизма, в том числе бактериальный липополисахарид. Кроме того, роль индукторов могут выполнять и некоторые цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-2, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, альфа- и бета-ИНФ [160,

184, 212]. ФНО α проявляет многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты, подавляющее большинство из которых могут иметь фундаментальное значение в иммунопатологии воспалительных заболеваний [182, 207]. ФНО α принимает участие в развитии: клинических признаков воспаления (боль, лихорадка и т.д.), индуцирует экспрессию молекул адгезии, что определяет трансэндотелиальную миграцию, стимулирует синтез провоспалительных медиаторов, таких как простагландины, фактор активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, металлопротеиназы (коллагеназа, желатиназа, стромелизин, вызывающих повреждение кости, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, ГМ-СКФ) и хемокинов (интерлейкин-8, RANTES, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, макрофагальный воспалительный белок-1 α , стимулирует рост новых сосудов (неоангиогенез), и пролиферацию фибробластов [10, 35, 38, 182, 198, 208].

Доказанным является факт, что ФНО α индуцирует процесс запрограммированной гибели клеток (апоптоз). В условиях здорового функционирования организма роль процесса апоптоза заключается в удалении поврежденных клеточных структур, восстановлении целостности тканей, определяя их нормальное функционирование. В условиях патологии апоптоз утрачивает свой адаптивный характер [152, 153, 157, 179, 219].

Основные направления биологической активности ФНО α : проявляет избирательную цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток; активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты (продукция белков острой фазы), остеокласты и хондроциты (резорбция костной и хрящевой ткани), синтез других провоспалительных цитокинов [43, 46, 211]. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку: нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток (ангиогенез), гемопоэтических клеток, Т и В-лимфоцитов [43, 179, 182], усиливает поступление нейтрофилов из костного мозга в кровь; обладает противоопухолевой и противовирусной активностью *in vivo* и *in vitro* участвует не только в защитных реакциях, но и в процессах деструкции и репарации, сопутствующих воспалению; служит одним из медиаторов

деструкции тканей, обычной при длительном, хроническом воспалении [117, 128, 209].

Интерлейкин-1 был открыт в 1972 г., когда было показано, что фитогемагглютинин или липополисахарид в культуре прилипающих клеток способствуют выделению фактора, стимулирующего пролиферацию лимфоцитов. Он представляет собой олигопептид с молекулярной массой 18-22 кД [217].

Имеется две формы данного цитокина: интерлейкин-1альфа и интерлейкин-1бета с молекулярным весом 17 кД, которые контролируются самостоятельными, неаллельными близкосцепленными генами. Доминирующей формой у человека является интерлейкин-1бета, в то время как у мышей – интерлейкин-1альфа [161].

Основным источником продукции интерлейкина-1 являются фагоцитирующие мононуклеары различной тканевой локализации: макрофаги и моноциты периферической крови и перитонеального экссудата, купферовские клетки печени, клетки Лангерганса в эпидермисе, клетки микроглии нервной ткани. Активными продуцентами ИЛ-1 являются также эндотелиоциты. Кроме того, способностью секретировать данный цитокин обладают Т-лимфоциты и В-лимфоциты, фибробласты, НК-клетки, кератиноциты, нейтрофилы [108, 109, 161].

Покоящиеся макрофаги, как и другие клеточные источники цитокина, не продуцируют интерлейкин-1 и не содержат его РНК. Экспрессия гена интерлейкина-1 с образованием биологически активного белка начинается только после активации клеток различными индукторами. Среди набора веществ, вызывающих продукцию интерлейкина-1, наиболее активны компоненты клеточной стенки бактерий и цитокины, появляющиеся в очаге воспаления в ходе развития защитной реакции [108, 109, 116].

Одно из наиболее существенных свойств интерлейкина-1 - это стимуляция пролиферации антиген-чувствительных Т-лимфоцитов [39]. Сам по себе интерлейкин-1 не является фактором роста для Т-лимфоцитов. Механизм его действия заключается в индукции синтеза интерлейкина-2 и интерлейкина-4 -

ростовых факторов, секретируемых Т-хелперами. Кроме того, интерлейкин-1 усиливает экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 и интерлейкину-4, что создает условия для аутокринной регуляции пролиферации Т-хелперов. Наибольшая стимулирующая активность интерлейкина-1 связана с теми Т-хелперами, которые продуцируют интерлейкин-4 [101, 124, 183, 197].

Важным для развития иммунного ответа является ростостимулирующее действие интерлейкина-1 на В-клетки. Активированные специфическим антигеном или митогеном В-клетки отвечают усиленной пролиферацией под влиянием данного цитокина. Однако, как и в случае с Т-хелперами, это стимулирующее действие опосредуется через активацию экспрессии рецептора к другому цитокину - ИЛ-2 [51, 121].

Также опосредовано участие интерлейкина-1 в дифференцировке В-лимфоцитов. Сам по себе он не обладает дифференцирующей активностью, но обеспечивает трансформацию примированных клеток в антителопродуценты в сочетании с другими цитокинами [144].

Интерлейкин-1 помимо участия в специфическом иммунном реагировании выступает в качестве одного из главных медиаторов, ответственных за развитие неспецифических форм защиты - формирования местной воспалительной реакции и острофазного ответа на уровне организма при инфекционном поражении [109, 171, 187, 188].

Интерлейкин-4 впервые описан в 1982 г. Паулем, обнаружившим, что супернатант стимулированных митогеном лаконоса EL-4 клеток способен поддерживать рост В-клеток после воздействия иммуноглобулина, заставляя их вступать в S-фазу.

Интерлейкин-4 - это белок, содержащий 129 аминокислотных остатка, имеет массу 15 - 20 кД и является фактором дифференцировки для Т и В - лимфоцитов, кофактором пролиферации покоящихся В - лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG.

Основными клетками - продуцентами интерлейкина-4 являются активированные лимфоциты CD4-Th2. С другой стороны, переход CD4 - лимфоцитов Th0 в Th2 опосредуется так же интерлейкином-4, что ведет к преобладанию гу-

морального типа иммунного ответа на антигены в организме. По современным данным, интерлейкин-4 в комплексе с гамма - интерфероном является ключевым фактором, определяющим тип иммунитета [44, 46, 180].

Значительное усиление продукции общей фракции интерлейкина-4 наблюдается, в основном, при atopических заболеваниях [71, 129, 193].

В работах ряда авторов отмечается повышение уровня интерлейкина-4 в сыворотке и плазме периферической крови пациентов: с герпесом (на 1 - 2 порядка) [112], гепатитом С и С+В [35, 57], хроническим бронхитом [112], при бронхиальной астме и ее сочетанных формах [67], с переломами костей конечностей и в послеоперационном периоде [74], при посттравматическом остеомиелите длинных трубчатых костей в 6,8 раз на фоне повышенных уровней провоспалительных цитокинов. Отмечено нарастание уровня интерлейкина-4 в 1,5 раза на фоне резкого снижения уровней провоспалительных цитокинов после лечения такого рода больных с применением тималина, что следует считать благоприятным признаком ликвидации воспаления [129].

Снижение продукции общей фракции интерлейкина-4 отмечается рядом авторов при: при хронической почечной недостаточности в 2 раза [76]; у онкологических больных на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов [118]. Кроме того, теми же авторами отмечается, что динамика (к нормализации) содержания сывороточных цитокинов в раннем послеоперационном периоде онкологических больных коррелирует с течением и исходом после операционных осложнений.

Среди других функциональных особенностей интерлейкина-4 в организме в исследованиях *in vitro* ряда авторов отмечается, что интерлейкин-4 стимулирует свертывание крови и активирует фибринолиз [15]. Это может служить объяснением полученных в клинике фактов, что увеличение в крови уровня противовоспалительных цитокинов при отморожениях, ожогах и механической травме приводит к ликвидации диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и усилению фибринолиза.

Ферритин – белок, депонирующий железо (до 4500 атомов железа в виде фосфатов гидроокиси), впервые был описан в 1937 году. Гибридная молекула

ферритина имеет сферическую форму и состоит из 24 субъединиц двух типов (тяжелой и легкой) с общей молекулярной массой до 450000 дальтон [151, 183, 216].

Различают тканевой и сывороточный ферритин. Тканевые ферритины синтезируются клетками различных органов. Биосинтез стимулируется поступлением в клетку атомов железа и при распаде эритроцитов. Гены, кодирующие синтез человеческого ферритина, локализованы в 19 хромосоме [185]. Установлено, что железо индуцирует, преимущественно, синтез легких субъединиц, тогда как накопление тяжелых цепей и соответствующих м-РНК больше связано с процессами клеточной дифференцировки, что позволяет говорить, как минимум, о двух регуляторных механизмах синтеза ферритина [183]. До конца здесь не все ясно. Так, по данным ряда исследователей [183] кислые изоферритины тканей ингибируют активность дифференцирующихся клеток костного мозга, мононуклеарных фагоцитов. Однако непонятны причинно-следственные взаимосвязи клеточной дифференцировки и синтеза кислых изоферритинов. Возможно, эти оба процесса зависят от каких-то иных пусковых факторов, находясь при этом в определенных количественных соотношениях.

Ферритин играет важную биологическую роль, связывая свободные ионы железа, а затем мобилизует их для синтеза гемоглобина и железосодержащих ферментов [175]. Большая часть ферритина в организме человека и животных содержится внутриклеточно, и лишь малое количество находится в сыворотке крови. Сывороточный ферритин секретируется клетками печени. С помощью меченных аминокислот *in vitro* и *in vivo* показано, что 75% ферритина печени крыс синтезируется на свободных рибосомах, а 25% - на мембранных полисомах, которые осуществляют биосинтез секреторных протеинов [183]. Считается, что у человека источником сывороточного ферритина в норме являются клетки печени ретикулоэндотелиальной системы [121].

Концентрация сывороточного ферритина у новорожденных составляет 300 мкг/л и постепенно снижается впервые 6 месяцев жизни до уровней взрослого без половых различий. Лишь с наступлением полового созревания уровни сывороточного ферритина у женщин и мужчин разнятся (у первых выше, чем у

вторых). Эти половые различия в содержании белка связывают с потерями железа у женщин во время менструаций, беременности. С наступлением менопаузы содержание сывороточного ферритина у женщин возрастает до значений, имеющих место у мужчин. Установлено, что пожилые мужчины и женщины имеют более высокие уровни сывороточного ферритина, чем молодые.

Колебания уровней содержания сывороточного ферритина у здоровых лиц связаны с адаптационными механизмами гомеостаза под влиянием экзогенных факторов. Так, снижение уровней сывороточного ферритина имеет место у спортсменов при больших физических нагрузках, у лиц, употребляющих пищу бедную железом, а так же подвергающихся стрессовым ситуациям [172, 176].

На сегодняшний день ферритин относится к белкам острой фазы и его определение в сыворотке крови имеет диагностическое значение при заболеваниях, сопровождающихся воспалительно-деструктивными, некротическими процессами, а так же при онкопатологии. Если при воспалении гиперферритинемия связывают с повышенным синтезом белка в клетках ретикулоэндотелиальной системы, то при злокачественных новообразованиях механизмы повышения уровня сывороточного ферритина иные. Это может быть и высвобождение клеточного ферритина, и аномалии синтеза белка злокачественными клетками, и вторичные нарушения функции печени, сопровождающиеся снижением извлечения ферритина из кровотока. Несмотря на факт повышения содержания ферритина в сыворотке крови при раке, серологический тест на этот антиген не оправдал надежд на раннюю диагностику злокачественных опухолей. Использование его в качестве опухолевого маркера сдерживается и наличием в крови изоферритинов различной антигенной специфичности в основном кислых изоферритинов [18]. В то же время, определение ферритина в крови в динамике решает вопросы диагностики рецидива, генерализации опухолевого заболевания [114, 205].

При патологических состояниях ферритин определяется не только в сыворотке крови, но и в других биожидкостях (плевральная, синовиальная жидкость, мокрота). При этом ряд авторов считает, что ферритин является не толь-

ко показателем тканевой деструкции при воспалении, но и объективно отражает состояние воспалительных процессов в организме [58, 75]. При этом ферритину отводится иммуносупрессивная роль [121, 183]. Однако не ясно, является ли этот белок наряду с другими острофазовыми протеинами лишь временным компенсаторным фактором, «латающим» возникающие «поломки» в иммунной системе, или он постоянное регулирующее звено в этой системе.

Источник ферритина в серозных полостях остается не известным. Молекула ферритина не способна проходить через плевру, брюшину, в то время как концентрация этого белка в выпоте, независимо от этиологии плеврита, перитонита, всегда выше, чем в крови [168, 169, 199, 203]. Вероятнее всего, как полагают, продукция белка осуществляется *in situ*. По мнению Milman N. et al. (1986) ферритин в плевральную жидкость выделяется плевральными гистиоцитами, лимфоцитами и гранулоцитами. Причиной повышения уровня ферритина в экссудатах может быть даже небольшое внутриполостное кровотечение, которое стимулирует синтез ферритина в макрофагах. Железо, как известно, является наиболее мощным стимулятором синтеза этого белка [176, 222]. Говоря о плеврите, следует подчеркнуть, что нет существенных различий в концентрации ферритина в экссудате в зависимости от генеза заболевания. Однако наиболее высокий уровень этого белка выявляется только в злокачественных экссудатах [169, 175, 183, 222].

Несмотря на значительное число публикаций, посвященных сывороточному ферритину при различной патологии, в литературе крайне ограничены сведения о значении исследований ферритина в различных биосубстратах, в том числе в экссудате при синуситах. Это и определяет как ближайшую, так и отдаленную перспективу научного поиска в ринологии, связанную с изучением ферритина.

1.3. Диагностическая ценность цитокинов.

При распознавании того или иного заболевания большое значение приобретают параклинические методы обследования больного: рентгенологиче-

ские, биохимические и иммунологические, радионуклиидные, прижизненные морфологические исследования. Вместе с тем, не снижается интенсивность поиска все более информативных методов топической, этиологической, патогенетической и функциональной диагностики болезней органов дыхания, доступных не только специализированным центрам, но и рядовым лечебно-профилактическим учреждениям.

Фундаментальные исследования воспалительных и восстановительных реакций организма свидетельствуют, что гуморальные механизмы занимают важное место в их регуляции [7, 9, 83, 100, 127, 148].

А.Г.Чучалин (1991,1997,1998) неоднократно обращал внимание исследователей на важность изучения в пульмонологии нереспираторных функций легких, разработки на этой основе новых лабораторных маркеров бронхолегочной патологии. Полученные данные подтвердили перспективность поиск диагностических тестов среди маркеров, характеризующих состояние местной защиты легких [32]. Становится возможной расшифровка конкретных патогенетических механизмов при многих бронхолегочных заболеваниях, оценка процессов саногенеза, особенностей течения болезни в каждом конкретном случае. Плодотворным подходом к разработке новых диагностических лабораторных методов при различной патологии считается идентификация конкретных гуморальных факторов с выраженной биологической активностью [21, 22, 44, 50, 105, 106, 107].

Успехи иммунохимии в изучении сывороточных белков в онтогенезе и при некоторых заболеваниях позволили обозначить и выделить в качестве биомаркеров воспаления и опухолей большой перечень протеинов с различной биологической специфичностью [196]. Установлено, что между процессами эмбрионального, опухолевого и репаративного гистогенеза имеются тесные корреляции, выражающиеся, в частности, в усилении синтеза, так называемых стадиоспецифических белков (α -фетопротеин, раковоэмбриональный антиген, эмбриональные преальбумины и др.). Биологически целесообразным при пато-

логии считается увеличение синтеза и т.н. минорных белков – маркеров острой фазы, воспаления. Имеются указания на важную роль в стимуляции регенераторных процессов в поврежденных тканях таких минорных сывороточных белков как С-реактивный протеин, ферритин, термостабильная плацентарная щелочная фосфатаза, связанный с беременностью альфа-гликопротеин [75, 164, 220].

Таким образом, значение иммунохимических биомаркеров воспаления и опухолей представляется перспективным к разработке новых методов диагностики и оценочных прогностических тестов при различных заболеваниях. Особенно интенсивно клинико-диагностическое значение стадиоспецифических белков в последние годы изучается в онкологии [18, 104, 114].

Причиной хронических болезней нередко служат аутоаллергические процессы, когда ксенобиотики индуцируют реакции иммунной системы против собственных тканей [91, 96]. К этой же категории следует отнести генетически детерминированные, но сильно-зависимые от факторов внешней среды так называемые «болезни цивилизации», которые ксенобиотики непосредственно не вызывают, но могут индуцировать мутации генов соматических клеток, соответствующих органов и систем, могут быть причиной асинхронии развития тканей [14, 91, 119, 210].

Есть веские основания полагать, что в дебюте ревматоидного артрита преобладает синтез фактора некроза опухоли, и он является основной мишенью для противовоспалительной терапии, он индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин–1, интерлейкин–6; интерлейкин–8. В ряде случаев может преобладать синтез интерлейкина–1. Для оптимального подавления воспаления необходимо заблокировать синтез и интерлейкина–1, и фактора некроза опухоли. Это реально с помощью современных биотехнологических препаратов. Сегодня в колоссальной прогрессии растет количество публикаций, которые посвящены роли фактора некроза опухоли в развитии заболеваний миокарда и хронической сердечной недостаточности. Доказано, что

сами кардиомиоциты у больных с сердечной недостаточностью являются продуцентами фактора некроза опухоли, причем это происходит в сердце, даже если там нет никакого воспалительного процесса [167].

При воспалении ФНО α также контролирует степень инфильтрации нейтрофилами стенок бронхов, принимает активное участие в регуляции экспрессии молекул адгезии [91, 126, 130, 159, 223] ответственных за избирательную адгезию эозинофилов в центре воспаления, то есть является медиатором, ответственным за развитие поздней фазы аллергической реакции. Существует предположение, что ФНО α , который действует на ряд серьезных метаболических эффектов, является веществом, которое отвечает за синхронизацию воспаления [31, 65, 66, 125, 170, 182, 201]. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что комплексное определение содержания в сыворотке крови интерлейкина-1 α , интерлейкина-4, ФНО α и ФНО γ у больных бронхиальной астмой может служить маркером степени воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса [69, 77, 93].

О наличии воспалительных явлений в остром периоде бронхиальной астмы с некоторой долей вероятности свидетельствует повышение в сыворотке крови типичных воспалительных цитокинов интерлейкина-1 α и ФНО α , тогда как снижение содержания ИНФ γ может свидетельствовать о недостаточности факторов, которые ограничивают реализацию воспаления. С этих позиций эффект ИНФ γ при воспалении стоит расценивать как противовоспалительный [93, 208].

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод о важной роли цитокинов в патогенезе различных заболеваний [35, 68]. При этом выраженная функциональная взаимосвязь их свидетельствует о каскадном характере данной продукции. Цитокины могут действовать как синергисты, так и как антагонисты, предсказать эффект которых достаточно трудно. Впечатляющие достижения последних лет в этой области, бурное развитие новых направлений позво-

ляют предполагать открытие новых горизонтов науки и развитие перспективного направления.

В последние годы получены новые данные в области морфологии и физиологии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, являющихся первым барьером на пути неблагоприятных факторов внешней среды. При хроническом риносинусите имеет место выраженная макрофагальная реакция [89]. Инфильтрируя эпителиальный пласт, макрофаги поступают из кровеносных сосудов микроциркуляторного русла собственной пластинки, что хорошо видно при иммуногистохимическом исследовании. При электронномикроскопическом анализе наблюдается выраженный фагоцитоз. Подобная реакция не только усиливает воспалительный процесс, но и может нарушать регенераторные процессы, поскольку макрофаги секретируют фактор пролиферации фибробластов.

При хроническом воспалении в слизистой оболочке околоносовых пазух происходят выраженные структурно-функциональные изменения, определяющие течение процесса. Эти изменения во многом обусловлены особенностями анатомофизиологического строения эпителиальной основы, а также реакцией клеточных элементов, инфильтрующих собственную пластинку и эпителий, которые тесно взаимодействуют друг с другом и со слизистой оболочкой. Повреждение одного из участков сложного механизма регуляции местного гомеостаза приводит к поддержанию и дальнейшему развитию хронического деструктивного воспаления и малигнизации [89, 103].

Несмотря на широкое использование цитокинов в диагностике многих заболеваний в ринологии их изучение пока не заняло должного места. Актуальным является изучение уровня цитокина не только в сыворотке крови, но и в патологически измененных тканях, удаленных во время операции. Полученные новые данные облегчат как диагностику хронического риносинусита на разных стадиях воспалительного процесса, от ранней до возникновения осложненной формы заболевания, так и лечение, направленное на коррекцию обнаруженных изменений.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1. Контингент обследованных пациентов.

Работа проводилась на базе Александро-Мариинской областной клинической больницы с 2004 по 2006 гг. Проведено клинико-лабораторное обследование 142 больных хроническим риносинуситом. В клиническую разработку вошли больные, которым выполнены все интересующие биохимические тесты, в общей сложности выполнено более тысячи тестов. Возраст обследованных больных находился в пределах от 18 до 58 лет (в среднем $39,3 \pm 1,47$ года). Распределение больных по возрастным группам представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных хроническим риносинуситом по возрасту зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

Показатели	Всего	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		n	%	n	%	n	%
Возраст до 26 лет	48	21	14,8	8	5,6	19	13,4
Возраст 26-45 лет	47	13	9,1	16	11,3	18	12,7
Возраст старше 45 лет	47	10	7,0	25	17,6	12	8,5

Среди больных было 79 (55,6 %) мужчин и 63 (44,4%) женщин (табл.2).

Диагноз выставлялся по клинико-морфологической классификации риносинусита по Г.З.Пискунову (1997) на основании жалоб больного, сбора анамнеза болезни и жизни, объективного статуса, тщательного риноскопического обследования, данных рентгенологического исследования околоносовых пазух носа в прямой и боковой проекции, а в некоторых случаях компьютерной томографии околоносовых пазух в коронарной и аксиальной проекциях, диагностических пункций верхнечелюстных пазух и (или) трепанопункций лобных пазух. На основании этой классификации хронический риносинусит подразделяется на катаральную, гнойную, пристеночно-гиперпластическую, полипозную, фиброзную, кистозную формы (возможны смешанные формы, например: гнойно-

полипозный, кистозно-гнойный), а также осложненные формы (остеомиелит, холестеатома, пиомucoцеле, распространение процесса на клетчатку орбиты, венозные сосуды, полость черепа).

В контрольную группу было включено 15 практически здоровых людей, 8 мужчин и 7 женщин, без патологии дыхательных путей, в возрасте от 18 до 45 лет.

Таблица 2

Распределение больных хроническим риносинуситом по полу зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

Показатели	Всего	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		n	%	n	%	n	%
Мужчины	79	24	16,9	27	19,0	28	19,7
Женщины	63	20	14,1	22	15,5	21	14,7

Для анализа полученных результатов из обследованных больных сформированы три клинические группы по степени выраженности воспалительного процесса. Первую группу составили 44 больных хроническим гнойным риносинуситом; вторую и третью группы - 98 больных хроническим осложненным риносинуситом. Во вторую группу вошли 49 человек у которых при визуальной и гистологической верификации патологические изменения не выходили за пределы слизистой оболочки пазух, в третью - 49 человек с распространенными за пределы периоста деструктивными изменениями, с вовлечением в воспалительный процесс подлежащей кости и окружающих топографических областей.

В первой группе средний возраст больных составил $33,5 \pm 2,9$ лет. Распределение больных в этой группе по возрасту было следующим: 21 (14,8%) человек в возрасте до 26 лет, 13 (9,1%) в возрасте от 26 до 45 лет и 10 (7,0%) - старше 45 лет. Клинически заболевание проявлялось слабовыраженными сим-

птомами интоксикации, периодической заложенностью носа и слизистогнойными выделениями.

Вторая группа в основном была представлена пациентами старшего возраста, в среднем возрасте $42,3 \pm 1,26$ лет. Из них у 8 (5,6%) пациентов возраст был до 26 лет, у 16 (11,3%) – возраст 26 – 45 лет, 25 (17,6%) больных были старше 45 лет. Большинство этих больных (83,6%) в течение длительного времени (не менее двух недель) беспокоили выраженные симптомы интоксикации, сильная головная и локальная боль, обильные гнойные выделения из носа, реактивный отек мягких тканей лица. Патогистологические изменения соответствовали хроническому воспалительному процессу в пределах слизистой оболочки.

Третью группу составили пациенты в возрасте $34,0 \pm 2,34$ лет, 21 (42,8%) из них из социальных групп риска. Заболевание у всех протекало достаточно длительно, в среднем $7,3 \pm 2,35$ лет. В этой группе риносинусит протекал с манифестными клиническими признаками воспаления. Мотивацией обращения за медицинской помощью у некоторых больных послужили возникшие осложнения: у 7 констатирован тромбоз глубоких вен лица, у 5 – флегмона лица, у 3 флегмона орбиты и у 4 – синустромбоз. У 18 (36,7%) пациентов диагностирован одонтогенный риносинусит. Во время операции у всех больных были обнаружены остеомиелитические изменения, у 11 с секвестрами и у 13 с холестеатомой. При гистологическом исследовании деструктивные изменения, секвестрация и холестеатома подтверждены. При 14 оперативных вмешательствах, выполненных по экстренным показаниям, деструктивные изменения обнаружены как в причинной пазухе (секвестр, узур, холестеатома), так и в окружающих синус областях. Гистологическое заключение соответствовало визуальным характеристикам удаленных тканей.

2.2. Клинические методы исследования.

Клинические методы исследования включали сбор жалоб и анамнеза заболевания. Физикальный осмотр больных хроническим риносинуситом проводился с момента их поступления в стационар по общепринятой врачебной схеме.

При риноскопии оценивали цвет и отечность слизистой оболочки полости носа, наличие и характер экссудата в полости носа, продуктивные элементы и архитектура полости носа, качество носового дыхания. Кроме того, при пальпации подчелюстной области определялись консистенция, размеры, болезненность регионарных лимфатических узлов и состояние околоносовых тканей.

Для полости носа регистрировали следующие варианты окраски: синюшную, белую, бледно-розовую (нормальная), розовую (легкая гиперемия), красную (умеренная), багровую (выраженная).

За незначительный отек слизистой оболочки носа принималось визуальное утолщение слизистой оболочки без нарушения носового дыхания, за умеренный – отечность слизистой оболочки с односторонним нарушением носового дыхания, за выраженный – значительное утолщение слизистой оболочки с резким нарушением носового дыхания, но восстанавливающимися при анемизации слизистой оболочки полости носа.

При риноскопии определяли характер отделяемого (слизистое, слизисто-гнойное или гнойное), локализацию (верхний, средний, нижний или общий носовые ходы). При этом оценивалась его консистенция и запах, зависящие от длительности и степени выраженности хронического воспалительного процесса.

Обращали внимание на наличие продуктивных изменений слизистой оболочки полости носа (полипы, гипертрофия, грануляции, кисты) и архитектуру полости носа (искривление носовой перегородки, синехии полости носа, решетчатая булла) и состояние остеомеатального комплекса.

Рентгенологическому исследованию околоносовых пазух в прямой и боковой проекциях подверглись все пациенты нашей клинической выборки, в некоторых случаях применялась компьютерная томография околоносовых пазух в коронарной и аксиальной проекциях.

2.3. Лабораторные и инструментальные общеклинические методы исследования.

Всем больным в динамике болезни осуществлялись следующие исследования:

- общий анализ периферической капиллярной крови на клеточный состав

- с развернутой лейкограммой;
- общий анализ мочи;
- электрокардиография;
- флюорография органов грудной клетки;
- посев из носа для выяснения характера микробной обсемененности и определения антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры;
- посев из околоносовых пазух для выяснения характера микробной обсемененности и определения антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры.

При бактериологическом исследовании материал для исследования забирался из среднего носового хода, а также при первой пункции или трепанопункции околоносовой пазухи. Доставка материала в лабораторию осуществлялась в течение получаса после забора, где он сеялся на питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро) и культивировался при температуре 37,0° С в течение 24-48 часов. Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам производилось отдельно для каждого микроорганизма по стандартной методике – методом диффузии в агар с бумажными дисками.

2.4. Иммунохимические методы исследования.

У всех больных определены уровни содержания интерлейкина-1, интерлейкина-4, фактора некроза опухолей и ферритина в сыворотке крови и в удаленных во время операции патологических тканях. Тестирование проводилось с помощью коммерческих тестовых систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и ЗАО «БиоХимМак» (Москва МГУ Кафедра химической энзимологии Химический факультет)

Содержание интерлейкина-1 и интерлейкина-4 определяли с использованием «сэндвич» - варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к интерлейкину-1 и интерлейкину-4. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа интерлейкины, содержащиеся в калибровочных и исследуемых пробах, связываются с ан-

тителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованные интерлейкины взаимодействуют с конъюгатом антител – пероксидаза. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству интерлейкинов в исследуемом образце.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация интерлейкина-1 и интерлейкина-4 в определяемых образцах.

При определении фактора некроза опухоли α использован «сэндвич» - вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к фактору некроза опухоли α . Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа фактор некроза опухоли α , содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный фактор некроза опухоли α взаимодействует со вторыми антителами, мечеными биотином. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству фактора некроза опухоли α в исследуемом образце. На последней стадии в лунки вносится конъюгат стрептавидин-пероксидаза.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация фактора некроза опухоли α в определяемых образцах.

Для определения ферритина сыворотке или плазме предпочтителен матрикс образца. Пациенты не воздерживались от приема пищи, никаких специальных приготовлений не требовалось. Собирали кровь обычной венопункцией в вакутейнеры и отделяли сыворотку или плазму от клеток центрифугированием после образования сгустка. Образцы с предполагаемой высокой концентрацией

цией ферритина разбавлялись перед анализом буфером для образцов. Степень разбавления учитывалась при расчете.

Использован принцип не прямого твердофазного ИФА (ELISA). Он разработан для количественного измерения ферритина в образцах человеческой сыворотки или плазмы. Микрокачечки покрыты высокоочищенными античеловеческими антителами к ферритину.

Определение тканевого ферритина (внутриклеточного и надосадочного) проводили по методике, разработанной на кафедре биохимии АГМА. Тканевой ферритин получали по методу Granick, основанный на относительной устойчивости ферритина к нагреванию. Для выделения белка мы использовали плацентарную ткань.

Плацентарную ткань разрезали на кусочки и гомогенизировали. Гомогенизацию проводили следующим образом, растирали измельченную плацентарную ткань со стеклянным порошком до сметанообразной консистенции. Для разрушения клеточных мембран и структур мы проводили 3-х кратное размораживание и замораживание гомогената плаценты. Затем проводили экстракцию растворенных белков физиологическим раствором из расчета 3 объема на 1 г ткани. Полученный после центрифугирования (8000 об/мин в течение 30 минут) водный экстракт плаценты подвергали термической обработке при температуре 80°C в течение 30 минут. Денатурированные белки удаляли центрифугированием 8000 об/мин в течение 30 минут, в результате термической обработки мы получили термостабильные белки.

В качестве осаждающего агента нами был выбран сернокислый аммоний, так как осаждение сульфатом аммония важное преимущество по сравнению практически со всеми другими методами - оно приводит к стабилизации белков. После растворения последней порции соли перемешивание продолжали в течение 10-30 минут, до достижения полного равновесия между растворенными и агрегированными белками. Раствор экспонировали 2-3 часа при температуре 24° С и затем центрифугировали при 8000 об/мин в течение 20 минут. Осадок, содержащий исследуемые белки, растворяли в 0,05М натрий-фосфатном буфере рН-7,4, при этом объем буфера превышал объем осадка не более чем в 1-2 раза.

Вновь растворенный осадок содержал значительное количество сернокислого аммония, который удаляли перед следующей стадией очистки. Для этого использовали диализ или гель-фильтрацию на “обессоливающей” колонке (сефадекс G-15).

Препаративный электрофорез в агаровом геле применяли как промежуточный метод выделения ферритина из экстрактов тканей и органов. В работе пользовались камерой, сконструированной по принципу Суринова Б.П. (1970).

В стартовые участки электрофоретической камеры помещали стеклянные трубки, на месте которых, после их извлечения из застывшего агара, образуются туннели для белкового материала. Камеру заливали 1% агаром, приготовленным на веронал-мединаловом буфере, pH-8,6. В туннели вносили белковый материал, общий объем которого составлял 15-17 мл.

Условия электрофореза: 150-200 V, сила тока 45-50 mA, длительность разделения - 36-48 часов. “Свидетелями” электрофореза служили пиронин и синька Эванса.

По окончании процесса разделения агар разрезали на равные полосы шириной 7-10 мм параллельно линии старта, последовательно нумеровали и помещали в пробирки. Извлечение белков из агара осуществлялось путем замораживания и оттаивания с последующим центрифугированием при 3000-5000 об/мин. Фракции, содержащие ферритин, выявляли тестированием с соответствующей тест-системой.

Для очистки изучаемых белков методом гель-фильтрации мы использовали сефадекс G-200 (“Pharmacia”, Швеция) категории “Fine” и “Superfine”, а также Toyopearl (Toyo-Soda, Япония).

Сухой гель (ксерогель) сефадекс G-200 замачивали в дистиллированной воде и оставляли набухать при комнатной температуре в течение 3 суток. Затем проводили декантацию набухшего геля и его деаэрацию на кипящей бане в течение 1 часа. Далее проводили повторную декантацию геля с одновременным переводением его в элюирующий буфер (0,1M натрий-фосфатный буферный раствор pH-7,3). Элюирующий буфер также деаэрировали.

Сбор белковых фракций начинали в тот момент, когда окрашенная голубая зона приближалась к концу колонки. Идентификация белков в белковых фракциях осуществлялась методом иммунодиффузии.

Для идентификации изучаемых белков мы использовали модификацию метода Ouchterlony, предложенную Н.И.Храмковой и Г.И.Абелевым. В основе ее - применение стандартной тест-системы, то есть эквивалентного соотношения известного антигена соответствующих ему антител. Необходимым условием стандартной тест-системы является предельное разведение обоих компонентов, что дает возможность установить для нее максимально низкий порог чувствительности.

Полуколичественную оценку содержания антигенов в исследуемых материалах проводили, пользуясь штампом “семерка”. В две противоположные периферические лунки заливали стандартный тест-антиген, в остальные - исследуемые пробы в последовательных разведениях. В центральную лунку помещали специфическую антисыворотку. Учет реакции проводили по отклонению линий преципитации тест-системы. Титром антигена в образце считали последнее его разведение, формирующее видимый подгиб преципитата тест-системы. Определив чувствительность тест-систем, которая составляла 5 мг/л, переводили титр антигенов в единицы концентрации ферритина.

2.5. Статистические методы исследования.

Клинико-лабораторный материал обработан в базе данных с использованием критерия Student для определения различий относительных и абсолютных величин, а также методом ранговой корреляции. Для этого определяли нормальность распределения показателей. Минимальное достаточное количество больных в группах рассчитывали по формуле: $n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / (M_1 - M_2)$, где Z_{α} и Z_{β} - нормальные отклонения, соответствующие установленным табличным уровням ошибок α и β , σ_1^2 и σ_2^2 - дисперсии, а M_1 и M_2 - средние значения показателей в выборках.

Настоящая работа выполнена с привлечением коммерческих программных продуктов «Microsoft Excel», «Microsoft Word» для «Windows-97».

Глава 3. Клиническая характеристика обследованных больных хроническим риносинуситом.

Основную массу больных хроническим риносинуситом составили служащие (35,2%), рабочие (24,6%) и безработные (21,1%); реже болели учащиеся (9,8%) и пенсионеры (9,1%) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных хроническим риносинуситом
по социальному положению и времени госпитализации

		1-я группа (А)		2-я группа (Б)		3-я группа (В)		Коэффициенты Стьюдента		
		%	ошб%	%	ошб%	%	ошб%	А к Б	А к В	Б к В
Со- ц. по- ло- же- ние	Безработн.	27,2	6,45	12,2	5,68	24,4	10,83	1,91	0,28	1,05
	Служащие	20,4	5,76	38,7	8,51	44,8	12,40	1,85	1,71	0,29
	Пенсионер.	9,1	4,32	18,3	6,71	0	0	1,00	2,36	2,71
	Рабочие	31,8	6,70	24,4	7,46	18,3	9,76	0,84	1,17	0,45
	Учащиеся	11,3	3,91	6,1	4,15	12,2	8,27	0,37	0,47	0,70
Да- та по- сту- пле- ния	янв-февр	20,4	5,53	18,3	6,71	0	0	0,02	3,32	2,71
	март-апр	31,8	6,70	24,4	7,46	38,7	12,10	0,84	0,35	0,93
	Май-июн	11,3	4,68	18,3	6,71	12,2	8,27	0,73	0,03	0,53
	Июл-авг	0	0	6,1	4,15	0	0	1,46	0	1,46
	Сент-окт	9,1	3,91	12,2	5,68	30,6	11,59	0,57	1,89	1,48
	нояб-дек	27,2	6,45	20,4	7,12	18,3	9,76	0,77	0,84	0,20

Примечание: достоверные различия при $p < 0,05$ выделены.

Сопутствующие хронические соматические заболевания имелись у 40,1% пациентов, у 82,4% диагностированы хронические ЛОР заболевания. Наиболее часто отмечалась фоновая ЛОР патология патогенетически связанная в различной степени с хроническим риносинуситом – искривление носовой перегородки (39,8%), хронический гипертрофический ринит (69,4%), хронический катаральный ринит (31,7%), полипозный ринит (22,4%), а так же адгезивный отит, хронический тонзиллит, хронический гнойный эпитимпанит (19,7%).

Ни у одного из курируемых больных не было полной санации полости рта, среднее число кариозноизмененных зубов - $6,7 \pm 0,3$, из них кариес IV степени диагностирован более чем у половины больных. Другие сопутствующие воспалительные заболевания в зубочелюстной системе распределились сле-

дующим образом: одонтогенные кисты (26,7%), остеомиелит верхней челюсти (19,7%), парадонтоз (13,4%), в ряде случаев хирургическому вмешательству на пораженных пазухах предшествовали операции на зубах и верхней челюсти. Альвеолярные свищи обнаружили у 16 человек (11,3%), один человек указал на выполненную в детстве пластику расщелины верхней челюсти (рис. 1).



Рисунок 1. Изменения в зубочелюстной системе у больных хроническим риносинуситом.

Заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой системы констатированы у 20 (14,1%) пациентов, из них гипертоническая болезнь, ИБС, стенокардия напряжения, ревматическая болезнь сердца, атеросклероз, варикозная болезнь. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЯБЖ, гастрит, холецистит) имелись у 17 (12,0%), дыхательной системы (бронхиты, бронхиальная астма) у 13 (9,2%). В ряде случаев страдал неврологический статус: астеноневротический синдром, вертеброгенная цервикалгия, эпилепсия. Сахарным диабетом страдали 9 (6,3%) пациентов, железодефицитной анемией 8 (5,6%), две пациентки указывали на наличие фибромы матки. На эпизоды лекарственной аллергии

указывалось в 20 (14,1%) случаях, из ни в 3 (2,1%) - отек Квинке. Более 10 сигарет в день выкуривали – в 35 (24,6%) пациентов, злоупотребляли алкоголем – 9 (6,3%) пациентов.

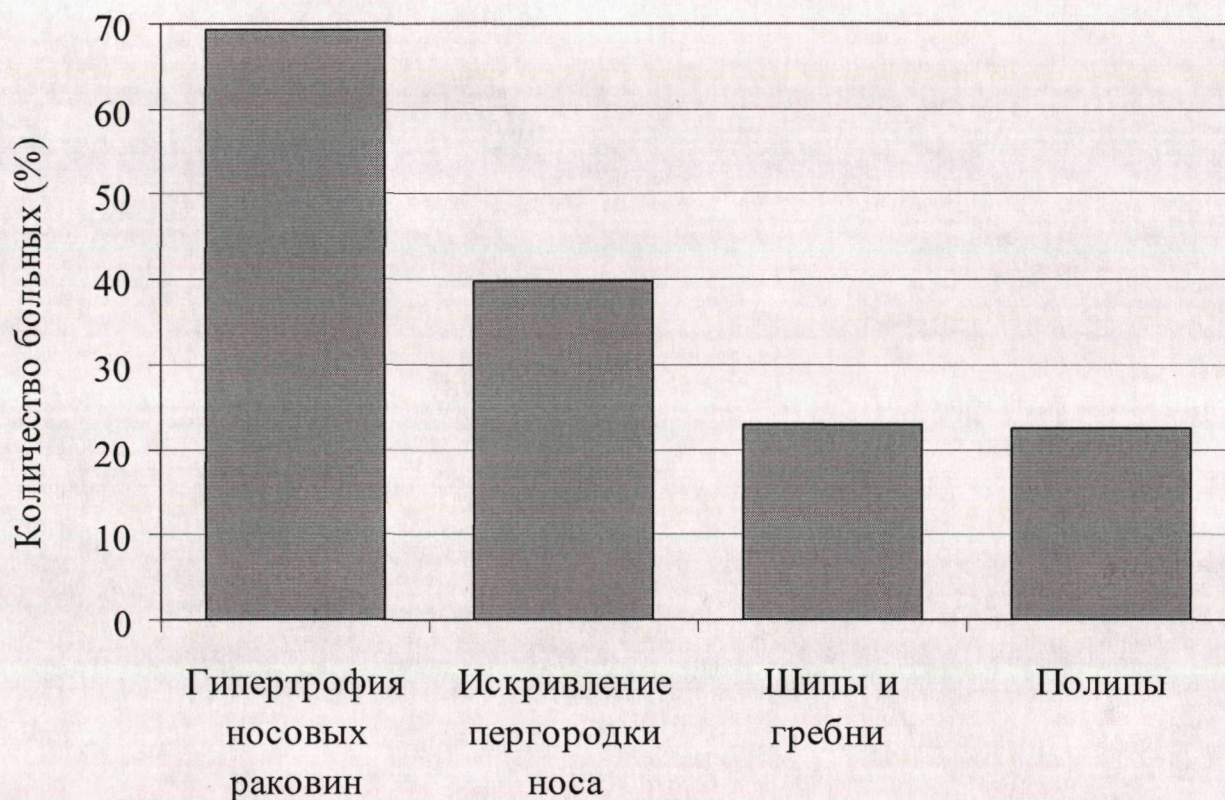


Рисунок 2. Изменение архитектоники полости носа у больных хроническим риносинуситом.

Нарушенная архитектоника полости носа была представлена искривлением носовой перегородки в 39,8% наблюдений, преимущественно в пораженную сторону, шипы и гребни носовой перегородки встретились в 23%. Продуктивные изменения слизистой оболочки полости носа такие как гипертрофия нижних носовых раковин встретились в 69,4%, причем зависимость от сосудосуживающих носовых капель определялась у 88,8%, полипы в полости носа обнаружены в 22,4% (рис. 2). У всех больных отмечались воспалительные заболевания в зубочелюстной системе, преимущественно на верхней челюсти (от кариеса до остеомиелита верхней челюсти), равно как и во всех случаях страдала обонятельная функция.

Изучение анамнеза заболевания показало, что 98% больных ранее были эпизоды острого риносинусита, длительность заболевания в среднем составила $4,3 \pm 0,56$ года (в первой группе - $4,7 \pm 0,8$ года, во второй – $3,7 \pm 0,9$ года, в третьей $4,4 \pm 1,6$ года). До настоящей госпитализации у 139 (97,8%) пациентов обострение хронического риносинусита возникало как минимум три раза. По анамнестическим данным у 129 (90,8%) пациентов провоцирующим первый эпизод риносинусита было ОРВИ или грипп. Причем 111 (78,1%) больных в тот момент за медицинской помощью не обращались, а самостоятельно принимали антибактериальные средства или тепловые процедуры на околоносовые пазухи даже тогда, когда появлялись гнойные выделения из носа, сопровождающиеся тяжестью в проекции околоносовых пазух.

Все выявленные, имевшие периодический характер, жалобы у больных хроническим риносинуситом были подразделены на общеинтоксикационные (головная боль – 98,5%, слабость – 95,7%, озноб – 78,8%), локальные (боль в проекции пораженных пазух – 99,2%, гнилостный запах из носа – 98,5%, заложенность носа 97,8%, ринорея – 84,5%, зубная боль – 38,1%, сухость в носу – 16,1%, боль в проекции регионарных лимфатических узлов – 2,1%) (табл. 4)

Головная боль различной степени выраженности беспокоила больных во всех клинических группах. Из них 86 пациента (60,5%) могли четко указать локализацию боли в проекции одной или нескольких воспаленных околоносовых пазух, 56 обследуемых (39,4%) расценивали данную жалобу как общую головную боль при невозможности точно определить ее месторасположение. У 54 больных (38,1%) головная боль была круглосуточной резко выраженной и купировалась только приемом обезболивающих препаратов.

На незначительную головную боль указали 11 (25%) пациентов из первой группы, 6 (12,3%) – из второй, и 12 (24,5%) - из третьей, значимых различий при этом не установлено. Подавляющее число больных указывали на умеренную головную боль: 59,1% из первой группы, 63,2% - из второй и 75,5% - из третьей. Интересно, что ни один из больных третьей группы не отметил у себя выраженной головной боли, в то время как на нее жаловались 7 (15,9%) человек из первой группы и 12 (24,5%) человек из второй группы ($p < 0,05$) (табл. 4).

Слабость и общее недомогание беспокоило 136 больных (95,7%). У 46 (32,3%) пациентов она была незначительной, у 75 (52,8%) умеренной, у остальных (10,2%) выраженной, значительно нарушающей работоспособность.

Таблица 4

Жалобы и их сочетание у больных хроническим риносинуситом
в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

		1-я группа (А)		2-я группа (Б)		3-я группа (В)		Коэффициенты Стьюдента		
		п	%	п	%	п	%	А к Б	А к В	Б к В
Локальная боль	незначительная	14	31,8	18	36,7	17	34,6	0,54	0,50	0,08
	умеренная	18	40,9	22	44,8	30	61,2	0,42	1,55	1,15
	выраженная	12	27,2	9	18,3	2	4,1	0,25	3,54	2,71
Слабость	незначительная	9	20,4	25	51,1	13	26,5	2,98	0,84	1,40
	умеренная	28	63,6	15	30,6	34	69,3	3,12	0,41	2,73
	выраженная	7	15,9	9	18,3	2	4,1	0,02	2,61	2,13
Ринорея	незначительная	8	18,1	6	12,2	7	14,2	0,79	0,59	0,04
	умеренная	25	56,8	37	75,5	37	75,5	1,81	1,38	0,06
	выраженная	11	25,0	6	12,2	5	10,2	1,16	1,48	0,04
Запах из носа	незначительный	25	56,8	34	69,3	20	40,8	1,33	0,35	2,32
	умеренный	19	43,1	15	30,6	20	40,8	1,08	0,42	0,86
	выраженный	0		0		9	18,3		2,61	2,61
Заложенность носа	незначительная	0		0		0				
	умеренная	35	79,5	43	87,7	39	79,6	0,61	0,04	0,61
	выраженная	14	31,5	6	12,3	10	20,4	1,85	0,89	0,74
Головная боль	незначительная	11	25,0	6	12,3	12	24,5	1,48	0,04	1,05
	умеренная	26	59,1	31	63,2	37	75,5	0,41	1,23	0,83
	выраженная	7	15,9	12	24,5	0		0,87	3,09	3,25
Отек лица	незначительный	6	13,6	18	36,7	26	53,1	2,01	2,45	1,46
	умеренный	1	2,2	11	22,4	18	36,7	2,26	3,62	1,64
Сухость в носу	незначительная	7	15,9	10	20,4	0		0,22	3,09	2,71
	умеренная	0		3	6,1	0		1,46		1,46
Озноб	первичный	4	9,1	12	24,4	16	32,6	1,91	1,89	0,51
	повторный	27	61,3	31	63,2	22	44,8	0,22	1,23	1,33

Примечание: достоверные различия при $p < 0,05$ выделены.

Больных второй группы беспокоила в основном незначительная слабость, ее отметили 51,1% обследованных ($p < 0,05$ к первой группе – 20,4%). Большинство больных указывали на умеренную локальную боль (40,9%, 44,8% и 61,2% соответственно группам). Больные третьей группы редко указывали на выраженную слабость, когда как 15,9% больных из первой группы и 18,3% из второй предъявили такую жалобу ($p < 0,05$) (табл. 4).

Озноб отмечен 112 (78,8%) больными, у 32 из них озноб был однократным, у 80 - повторным. В первой группе однократный озноб отмечен лишь у 9,1% больных, тогда как у больных второй группы – у 24,4%, в третьей группе – 32,6% ($p < 0,05$). Частота встречаемости повторных ознобов значимо не различалась в сформированных группах.

Локальная боль в проекции пораженной пазухи беспокоила 99,2% больных, в незначительной степени – 34,5%, умеренной выраженности – 49,2%, выраженная локальная боль отмечалась у 16,2% пациентов. Внутри групп незначительный локальный болевой синдром отмечался с почти постоянной частотой – от 31,8% в первой группе до 34,6% в третьей. Умеренный болевой синдром в третьей группе выявлялся в 1,5 раза чаще и отмечен у 61,2% обследованных, тогда как в первой у 40,9% и у 44,8% во второй. Выраженная локальная боль пациентами третьей группы отмечалась редко, вероятно, за счет повреждения не только тканей, но и нервных окончаний, в первой группе же она беспокоила 27,2% больных ($p < 0,05$), во второй – 18,3% ($p < 0,05$).

Жалобы на выделения из носа предъявляли все пациенты. Достоверных различий в частоте встречаемости и выраженности этого симптома внутри групп мы не выявили. В первой группе на незначительный объем выделений из носа указали 18,1%, на умеренный – 56,8%, на выраженный – 25%. Во второй группе на незначительную ринорею указали 12,2% пациентов, на умеренную – 75,5%, на выраженную – 12,2%, в третьей группе – 14,2%, 75,5% и 10,02% больных соответственно (табл. 4).

Запах из носа отметили 140 (98,5%) пациентов, у половины из них (54,1%) запах был незначительным, у трети (35,7%) умеренным. На резкий, упорный гнилостный запах из носа, явившимся основным побуждающим моментом для обращения в клинику, жаловались 6,3% пациентов. На незначительный запах указало большинство (69,3%) пациентов второй группы. Умеренный запах беспокоил 43,1% больных первой группы, 30,6% - второй и 40,8% - третьей. На выраженный запах из носа указывали только пациенты третьей группы – 9 человек ($p < 0,05$ ко второй и первой группе).

Заложенность носа отмечалась всеми больными. На умеренную степень проявления симптома пожаловались 79,5% больных первой группы, 87,7%

больных второй группы и 79,6% третьей группы. Выраженная заложенность носа отмечена 31,5% пациентов первой группы, 12,3% - второй, 20,4% - третьей (табл. 4).

Отек лица достоверно чаще выявлялся у больных третьей группы, как в незначительной степени (у 53,1%), так и в умеренной (у 36,7%) ($p < 0,05$ к первой группе). Умеренный отек лица отмечался в – 2,2%, 22,4%, и 36,7% соответственно группам. Сухость в носу отмечена 7 больными первой группы и 13 второй группы (табл. 4).

При риноскопическом исследовании в первую очередь оценивался цвет слизистой оболочки. Бледная и розовая слизистая оболочка обнаружена у 7 больных из первой группы. У подавляющего большинства пациентов слизистая оболочка оценивалась как умеренно гиперемизованная, красного цвета, в первой группе у 79,5% больных, во второй – 93,8%, в третьей – у 100% ($p < 0,05$ к первой группе). Яркая гиперемия слизистой оболочки, багрового цвета встречалась редко и обнаружена у 2 больных первой группы и 3 больных второй группы (табл. 4).

Отделяемое из носа оценивалось как по качественным характеристикам, так и по количественным. В основном отделяемое из носа имело слизистогнойный характер (80,2%), реже гнойный (15,4%), слизистое, без примеси гноя отделяемое определялось у 6 пациентов молодого возраста из второй группы. У большинства из них (80,9%) отделяемое имело гнилостный запах, и было умеренным (77,4%). У больных третьей группы чаще в других группах имелись обильные (26,5%, $p < 0,05$) слизисто-гнойные выделения из пораженной половины носа (93,8%, $p < 0,05$) (табл. 5).

Искривление носовой перегородки в 2 раза чаще диагностировалось у мужчин (80,1%, против 41,9%, $p < 0,05$), в основном это были мужчины молодого возраста (87,7%) из второй группы (81,9%). Тогда как увеличенные в размерах носовые раковины и зависимость от сосудосуживающих капель в 1,5 раза чаще обнаруживались у женщин (69,7%) чем у мужчин (45,4%), с почти одинаковым представительством в возрастных и клинических группах (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика объективных данных
у больных хроническим риносинуситом в зависимости
от степени выраженности воспалительного процесса

			1-я группа (А)		2-я группа (Б)		3-я группа (В)		Коэффициенты Стьюдента		
			п	%	п	%	п	%	А к Б	А к В	Б к В
Цвет сли- зистой оболочки	бледная		4	9,1	0		0		2,09	2,09	
	розовая		3	6,8	0		0		1,79	1,79	
	красная		35	79,5	46	93,8	49	100,0	1,78	3,32	1,46
	багровая		2	4,5	3	6,1	0		0,39	1,44	1,46
Отделяе- мое из носа	слизистое		0		6	12,2	0		2,13		2,13
	гнойное		12	27,2	7	14,3	3	6,3	1,28	2,32	1,02
	слиз-гнойн.		32	72,7	36	73,4	46	93,8	0,07	2,32	2,14
Запах из носа			28	63,6	42	85,7	45	91,8	2,06	2,81	0,76
Количест- во отде- ляемого	незначительно		6	13,6	7	14,3	3	6,1	0,37	0,78	1,02
	умеренно		38	86,3	39	79,6	33	67,3	1,05	1,52	0,74
	выраженно		0		3	6,1	13	26,5	1,46	2,81	2,06
Затрудненное дыхание нос			44	100	49	100	49	100			
Архи- тек- то- ника носа	Искривле- ние пере- городки	справа	9	20,4	9	18,3	10	20,4	0,25	0,05	0,19
		слева	9	20,4	15	30,6	13	26,5	0,52	0,34	0,41
		Шип	7	15,9	18	36,7	9	18,3	2,02	0,22	1,37
	Носовые раковины	справа	14	31,8	18	36,7	9	18,3	0,35	1,17	1,37
		слева	16	36,3	21	42,8	15	30,6	0,52	0,41	0,77
		капли	39	88,6	45	91,8	40	81,6	0,17	0,80	0,88
	Полипы	справа	5	11,3	0		0		2,61	2,61	
		слева	12	27,2	3	6,1	0		2,93	4,43	1,46
Нарушенное обоняние			44	100	49	100	49	100			
Саниро- ванность	верхние зубы		44	100	49	100	49	100			
	нижние зубы		44	100	49	100	49	100			

Примечание: достоверные различия при $p < 0,05$ выделены.

При исследовании периферической крови в первые дни госпитализации анемия диагностирована у 51 (35,9%) пациента, но количество эритроцитов при этом не опускалось ниже $3,2 \times 10^{12}/л$, а гемоглобина ниже 98 г/л. Гемоглобин ниже нормального (125 г/л) имели 58,1% женщин молодого возраста и 10,9% мужчин старшей возрастной группы, у некоторых при исходно нормальном уровне эритроцитов. Уменьшение количества эритроцитов чаще диагностировалось у больных второй группы (30,6%), у больных первой и третьей групп почти в 2 раза реже (15,9% и 18,3%), низкие показатели гемоглобина несколько чаще встречались у больных третьей группы (44,9%), у больных первой и второй групп – 25,0% и 36,7% соответственно (табл. 6, 7).

Таблица 6

Соотношение отличающихся от нормальных показателей периферической крови у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

			1-я группа		2-я группа		3-я группа		Коэффициенты Стьюдента		
			п	%	п	%	п	%	1 к 2	1 к 3	2 к 3
В день госпитализации	Эритроциты <3,85		7	15,9	15	30,6	9	18,3	1,46	0,31	1,17
	Гемоглобин <125		11	25,0	18	36,7	22	44,9	1,14	1,59	0,55
	Лейкоциты	> 8,8	2	4,5	15	30,6	3	6,1	3,09	0,44	2,68
		< 4,0	2	4,5	0		6	12,2	1,44	0,96	1,51
	Эозинофилы	> 0,3	9	20,4	12	24,4	3	6,1	0,41	2,01	2,12
		< 0,02	2	4,5	0		0		1,44	1,44	
	Палочкоядерные	> 0,3	4	9,1	0		0		2,09	2,09	
		< 0,04	6	13,6	6	12,2	0		0,02	2,61	2,13
	Сегментоядерные	> 5,3	4	9,1	3	6,1	0		0,37	2,09	1,46
		< 2	6	13,6	0		10	20,4	2,61	0,88	3,26
	Лимфоциты	> 3	0		9	18,3	0		2,71		2,71
		< 1,2	0		0		0				
	Моноциты	> 0,6	2	4,5	0		0		1,44	1,44	
		< 0,09	0		0		0				
	ЛЛИ	> 1,5	23	52,2	28	57,1	38	77,5	0,59	2,56	1,65
		> 3	4	9,1	3	6,1	0		0,37	2,09	1,46
	СОЭ	> 20	8	18,1	5	10,2	10	20,4	1,47	0,05	1,49
		> 30	3	6,8	0		18	36,7	1,79	2,49	3,10
Перед выпиской	Эритроциты <3,85		5	11,2	6	12,2	9	18,3	0,02	0,60	0,59
	Гемоглобин <125		11	25,0	9	18,3	6	12,2	0,69	1,16	0,53
	Лейкоциты	> 8,8	0		3	6,1	0		1,46		1,46
		< 4,0	0		0		0				
	Эозинофилы	> 0,3	5	11,2	0		6	12,2	2,61	0,03	2,06
		< 0,02	0		5	10,2	0		3,03		3,03
	Палочкоядерные	> 0,3	3	6,8	0		0		1,79	1,79	
		< 0,04	0		5	10,2	0		1,82		1,82
	Сегментоядерные	> 5,3	2	4,5	5	10,2	0		0,87	1,44	1,82
		< 2	0		3	6,1	9	18,3	1,46	1,92	1,20
	Лимфоциты	> 3	0		5	10,2	0		3,03		3,03
		< 1,2	0		0		0				
	Моноциты	> 0,6	4	9,1	6	12,2	0		0,57	2,09	2,13
		< 0,09	0		0		0				
	ЛЛИ	> 1,5	8	18,1	9	18,3	22	44,8	0,02	2,15	2,07
		> 3	0		5	10,2	0		3,03		3,03
	СОЭ	> 20	0		0		0				
		> 30	0		0		0				

Примечание: достоверные различия при $p < 0,05$ выделены.

Таблица 7

Лабораторные показатели у больных хроническим риносинуситом
в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

Степень воспалительных изменений			1-я группа (А)		2-я группа (Б)		3-я группа (В)		Коэффициенты Стьюдента		
			М	m	М	m	М	m	А/Б	А/В	Б/В
В день госпитализации	Эритроциты	3,7-5,1	4,2	0,06	4,1	0,08	4,1	0,08	0,97	1,45	0,38
	Гемоглобин	120-160	134	2,51	131	2,79	129	2,63	0,72	1,26	0,49
	Лейкоциты	4-8,8	5,4	0,23	5,8	0,24	6,3	0,37	1,21	2,07	1,13
	Эозинофилы	0,2-0,3	0,1	0,01	0,1	0,01	0,1	0,02	0,67	0,19	0,77
	Палочкоядр	0,04-0,3	0,1	0,02	0,1	0,02	0,1	0,02	0,20	0,19	0,04
	Сегментояд	2-5,5	3,1	0,26	2,8	0,19	3,5	0,30	1,06	0,92	2,00
	Лимфоциты	1,2-3,0	1,6	0,12	1,6	0,11	1,8	0,05	0,01	1,08	1,16
	Моноциты	0,09-0,6	0,2	0,02	0,2	0,02	0,2	0,02	0,46	0,63	1,12
	ЛЛИ	1,50	1,6	0,14	1,8	0,16	2,2	0,11	0,94	3,43	2,07
	СОЭ	1-15	8,6	1,35	12,3	0,95	20,4	3,38	2,24	3,23	2,30
Перед выпиской	Эритроциты	3,7-5,1	3,9	0,11	4,2	0,11	4,1	0,18	1,79	0,94	0,43
	Гемоглобин	120-160	123	3,91	138	4,06	132	6,35	1,69	1,21	0,06
	Лейкоциты	4-8,8	5,3	0,24	5,2	0,33	5,2	0,11	0,28	0,41	0,01
	Эозинофилы	0,2-0,3	0,0	0,01	0,1	0,02	0,0	0,02	1,55	0,22	1,06
	Палочкоядр	0,04-0,3	0,1	0,01	0,1	0,02	0,1	0,02	1,36	0,49	0,51
	Сегментоядр	2-5,5	1,3	0,23	1,3	0,29	1,1	0,37	0,02	0,56	0,54
	Лимфоциты	1,2-3,0	0,9	0,14	0,8	0,16	0,6	0,22	0,36	0,88	0,55
	Моноциты	0,09-0,6	0,1	0,02	0,1	0,03	0,1	0,02	0,16	1,56	1,16
	ЛЛИ	1,50	1,2	0,07	1,5	0,19	1,7	0,17	1,47	2,68	0,78
	СОЭ	1-15	6,2	0,93	6,1	1,10	10,8	1,76	0,08	2,34	2,30
ОАМ	Удельный	1002-	1015	0,98	1017	1,30	1011	1,87	1,15	2,05	2,72
	Белок		0,1	0,01	0,0	0,01	0,1	0,00	0,62	0,40	1,76
Глюкоза крови			5,1	0,13	4,8	0,09	4,5	0,45	2,16	1,24	0,53

Примечание: достоверные различия при $p < 0,05$ выделены.

В первые дни госпитализации лейкоцитоз отмечался у 20 из 142 обследованных, лейкопения у 9, при среднем уровне лейкоцитов $5,9 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 7). Достоверно чаще лейкоцитоз регистрировался у больных второй группы (30,6%, при $p < 0,05$) (табл. 6). Во всей выборке средние значения общего числа лейкоцитов и их популяций находились в пределах нормы. Палочкоядерный нейтрофилез зарегистрирован у 13,6% больных первой и 12,2% второй групп, в третьей группе не встречался, сегментоядерный нейтрофилез – у 13,6% обследуемых первой группы и 20,4% третьей группы. По степени цитоза лидировали эозинофилы – увеличение их числа выше нормальных показателей ($0,3 \times 10^9/\text{л}$) отмечено у 20,4% больных первой группы и 24,4% больных второй группы, в

третьей группе значительно реже – 6,1% ($p < 0,05$), палочкоядерный и сегментоядерный цитоз выявлен у 9,1% ($p < 0,05$) больных первой группы, а моноцитоз – у 4,5%, лимфоцитоз определялся только у больных второй группы (18,3%) (табл. 6).

Средние показатели лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) при несколько повышенных цифрах во всей выборке ($1,9 \pm 0,09$) существенно различались в изучаемых группах возрастая при увеличении степени воспалительных изменений от $1,6 \pm 0,14$ в первой группе, до $1,8 \pm 0,16$ – во второй и до $2,2 \pm 0,11$ – в третьей ($p < 0,05$ к первой и второй группам). Лейкоцитарный индекс интоксикации выше 1,5 единиц достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался у пациентов третьей группы, в основном молодого возраста (табл. 7).

При средне повышенных показателях скорости оседания эритроцитов до $13,6 \pm 1,03$ мм/ч, достоверно более высокие цифры СОЭ отмечены у больных третьей группы – $20,4 \pm 3,38$ мм/ч ($p < 0,05$ к первой – $8,6 \pm 1,35$ мм/ч и второй группам – $12,3 \pm 0,95$ мм/ч) (табл. 7). Превышающее 20 мм/ч скорость оседания эритроцитов отмечена у 18,1% обследованных из первой группы, 10,2% – из второй и у 20,4% – из третьей; выше 30 мм/ч – у 6,8% у больных первой и 36,7% третьей группы ($p < 0,05$), большинство из которых молодого возраста (табл. 6).

Сравнительный анализ контрольных, перед выпиской, показателей периферической крови показал их нормализацию по большинству цифр, сохранялись лишь несколько более высокие средние цифры ЛИИ у больных третьей группы по сравнению с другими группами ($1,7 \pm 0,17$, $p < 0,05$), хотя и они не повышались в этой группе выше 2,0 (табл. 7).

С целью изучения этиологического значения микробного фактора при хроническом риносинусите у всех 142 обследованных больных исследована микрофлора полости носа или пораженных околоносовых пазух и определена ее устойчивость к антибиотикам. Количественный и качественный состав микробного пейзажа оценивался по степени роста колоний, полиморфизму и характеру флоры (табл. 8).

При поступлении в стационар микробиологическому исследованию подвергался материал, забираемый из среднего носового хода, а также при первой пункции или трепанопункции околоносовой пазухи больным контрольной и всех клинических групп. Доставка материала в лабораторию осуществлялась в течении получаса после забора, где он сеялся на питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро) и культивировался при температуре $37,0^{\circ}\text{C}$ в течении 24-48 часов. Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам производилось отдельно для каждого микроорганизма по стандартной методике – методом диффузии в агар с бумажными дисками.

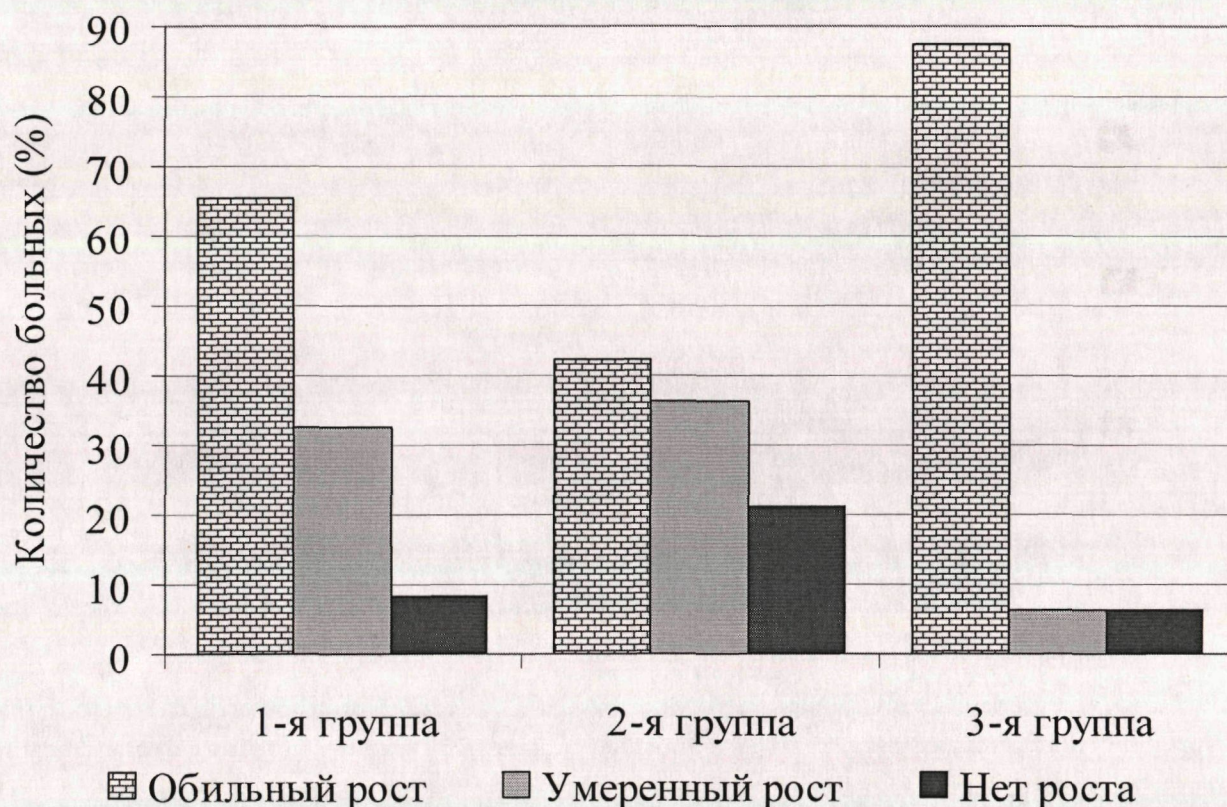


Рисунок 3. Степень микробной обсемененности околоносовых пазух у больных хроническим риносинуситом.

В сформированных нами клинических группах оценивался характер микрофлоры носовой полости и содержимого околоносовых пазух, учитывая как обильный, так и умеренный рост, преобладание одного или двух возбудителей, а так же смешанную микрофлору с явным преимуществом одного микроба.

Таблица 8

Степень микробной обсемененности и характер микрофлоры
у больных хроническим риносинуситом в зависимости от
степени выраженности воспалительного процесса

			1-я груп- па (А)		2-я груп- па (Б)		3-я груп- па (В)		Коэффициенты Стьюдента		
			n	%	n	%	n	%	А к Б	А к В	Б к В
Рост со- путст- вующей мик- роф- лоры	Все наблюдения		44	100	49	100	49	100			
	Обил- ный рост	все наблюден.	28	63,6	21	42,8	43	87,7	2,09	2,07	3,78
		одного микроба	13	29,5	10	20,4	16	32,6	1,12	0,20	0,98
		преобл одного	11	25,0	8	16,3	15	30,6	1,48	0,52	1,48
		двух микробов	4	9,1	3	6,1	12	24,4	0,37	1,86	2,06
	Ум- ере- нн- ый	все наблюден.	13	29,5	16	32,6	3	6,1	0,35	2,92	2,91
		одного микроба	2	4,5	6	12,2	0	0	1,27	1,44	2,13
		преобл одного	3	6,8	8	16,3	0	0	1,60	1,79	2,71
		двух микробов	8	18,1	2	4,1	3	6,1	1,83	1,25	0,03
	Нет роста микрофлоры		3	6,8	12	24,4	3	6,1	2,12	0,27	2,53
Сопут- ствующая мик- роф- лора	Дифтероиды		4	9,1	2	4,1	9	18,3	0,37	1,01	1,20
	Ниссерии		4	9,1	1	2,0	0	0	1,04	2,09	1,02
	Дрожжи		2	4,5	3	6,1	8	16,3	0,39	1,44	1,20
	viridans		3	6,8	5	10,2	0	0	0,49	1,79	1,82
	Str.haemoliticus		4	9,1	8	16,3	1	2,0	0,65	2,16	2,43
	Klebsiella		3	6,8	5	10,2	6	12,2	0,15	0,47	0,35
	S.aureus		12	27,2	8	16,3	21	42,8	1,07	1,39	2,06
	Str.pneumonia		4	9,1	11	22,4	3	6,1	1,61	0,27	1,60
	H.influenzia		3	6,8	3	6,1	6	12,5	0,01	0,71	0,70
	S.epidermidis		10	22,7	6	12,2	18	36,7	1,02	1,28	2,09
	Энтероки		4	9,1	4	8,1	3	6,1	0,15	0,27	0,36
	E.coli		4	9,1	4	8,1	5	10,2	0,17	0,24	0,59
	S.saprophiticus		2	4,5	3	6,1	0	0	0,87	1,01	1,46
	Pseudomonas auriginosa		5	11,3	2	4,1	6	12,2	0,99	0,03	0,70
	Str.sangius		3	6,8	4	8,1	0	0	0,15	2,09	1,82
	Str.mitis		2	4,5	0	0	0	0	1,44	1,44	
	Str.salivarius		1	2,2	0	0	0	0	1,44	1,44	

Примечание: достоверные различия при $p < 0,05$ выделены.

У больных хроническим риносинуситом обильный рост флоры на питательных средах наблюдался в 64,7% проб, умеренный – в 22,5%, отсутствие роста – в 16,9%. В первом случае подавляющий рост одного микроба имелся в 27,4%, во втором – в 5,6%, двух и более микробов – в 13,3% и 9,1% соответственно, симбиоз с преобладанием одного вида – в 23,9% и 7,7%. В первой и третьей клинических группах чаще отмечалось обильное обсеменение – в 63,6% и 87,7% соответственно, что достоверно выше, чем во второй группе

($p < 0,05$). Обильный рост одного микроба констатирован у 29,5% пациентов первой группы, 20,4% второй группы и 32,6% третьей, с преобладанием одного – 25,0%, 16,3% и 30,6% соответственно, двух и симбиозом нескольких – в 9,1%, 6,1% и 24,4%. Умеренный рост возбудителей оказался не характерным для третьей группы, он обнаружен у 3 (6,1%) больных. В тоже время умеренный рост микрофлоры отмечен в трети наблюдений у больных первой (29,5%) и второй группы (32,6%) ($p < 0,05$ к третьей группе, значимо не различаясь внутри групп в зависимости от преобладания одного или нескольких микроорганизмов. У каждого пятого из второй группы не обнаруживался рост микрофлоры (24,4%), что в 3,5 раза встречалось реже в первой группе (6,8%) и в 4 раза реже, чем в третьей (6,1%) (табл. 8, рис. 3).

Видовая идентификация показала подавляющее преимущество в посевах патогенных стрептококков и стафилококков над другими микроорганизмами. Чаще других высевались золотистый стафилококк (28,8%), *S.epidermidis* (23,9%), *Str.pneumonia* (12,6%), реже дифтероиды (10,6%), *Pseudomonas aeruginosa*, *Str. Haemoliticus*, *E. Coli* и грибы рода Кандида (по 9,1%), энтерококки (7,7%), *Str. viridans* (5,6%), *Str sangius* (4,9%), *S.saprophiticus* (3,5%), *Str.mitis* (1,4%) и *Str.salivarius* (0,7%). В 18 наблюдениях роста микрофлоры не получено. В зависимости от принадлежности к клиническим группам частота посева отдельных представителей флоры распределилась следующим образом: золотистый стафилококк выделен у 27,2% больных первой группы, у 16,3% больных второй группы, у 42,8% больных третьей группы ($p < 0,05$ ко второй группе), *S.epidermidis* – 22,7%, 12,2% и 36,7%, *Str.pneumonia* – 9,1%, 22,4% и 6,1%, *Pseudomonas aeruginosa* – 11,3%, 4,1% и 12,2%, *Str. Haemoliticus* – 9,1% ($p < 0,05$ к третьей группе), 16,3% ($p < 0,05$ к третьей группе) и 2,0%, дифтероиды – 9,1%, 4,1% и 18,3%, *E. coli* – 9,1%, 8,1% и 10,2%, *Str. sangius* – 6,8%, 8,1% и 0% (табл. 8).

Суммарное соотношение малопатогенных и высоковирулентных штаммов показало их соотношение у больных первой группы 1,5 : 1, у больных второй группы - 1 : 2, у больных третьей группы – 1 : 2,5 (рис. 4). В отдельных запущенных, длительно протекающих случаях, с тяжелыми осложнениями, таки-

ми как тромбоз глубоких вен лица, синустромбозом, флегмонами лица, орбиты, обнаружено значительное преобладание золотистого стафилококка и *S.epidermidis*. В случаях с манифестными клиническими признаками воспаления в посевах превалировали *Str.pneumonia*, и характерен был рост одного микроба.

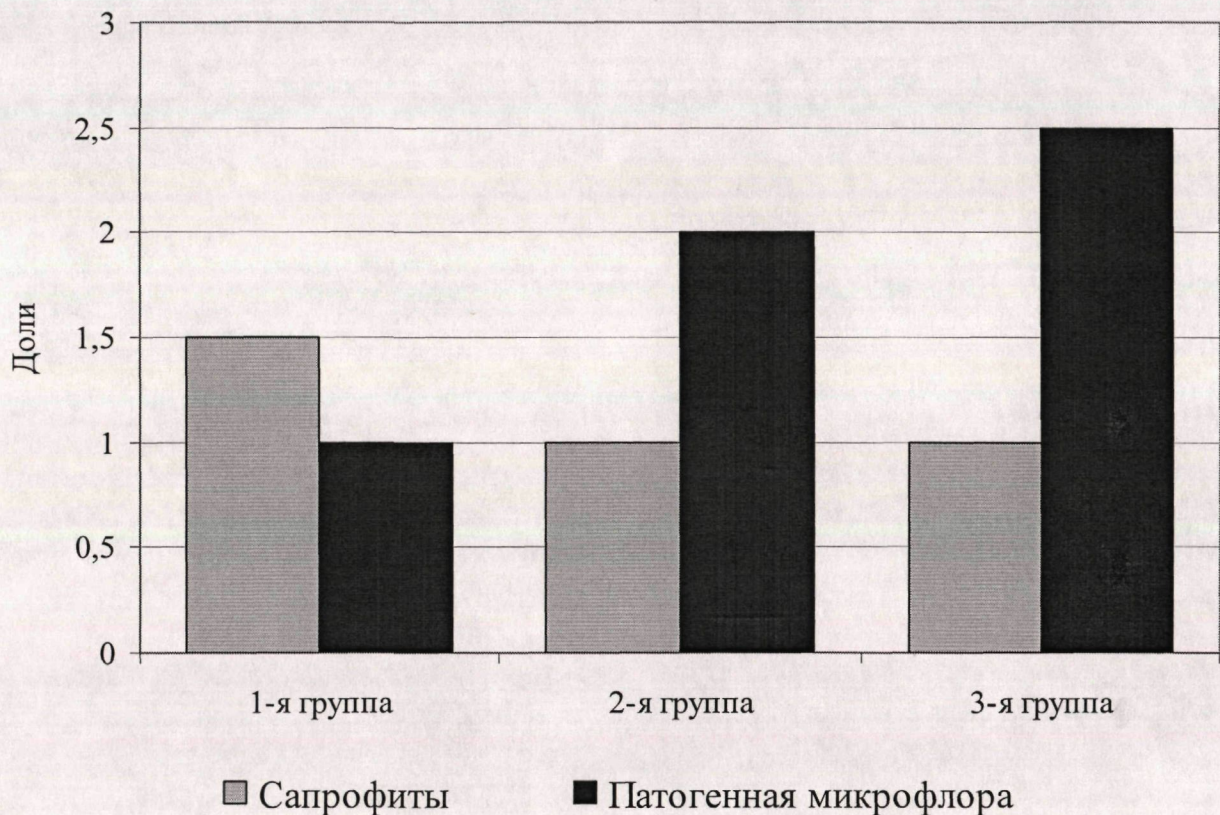


Рисунок 4. Соотношение суммарной доли сапрофитирующей и патогенной микрофлоры полости носа у больных хроническим риносинуситом.

Определена чувствительность выделенной микрофлоры к 17 антибиотикам. Более 2/3 высеянных штаммов были чувствительны к левомецитину (87,9%), рифампицину (83,9%), канамицину (71,0%), эритромицину (68,8%), кефзолу и клафорану (по 66,7%). Большая устойчивость наблюдалась к карбенициллину (35,6%), линкомицину (65,4%), оксациллину (61,9%), цефалексину (59,1%), ампициллину (53,3%), гентамицину (47,8%) и олеандомицину (47,6%). Резистентность флоры имела к тетрациклину (36,4%), пенициллину (34,5%), полимиксину (16,7%) и доксициклину (11,8%) (рис. 5).

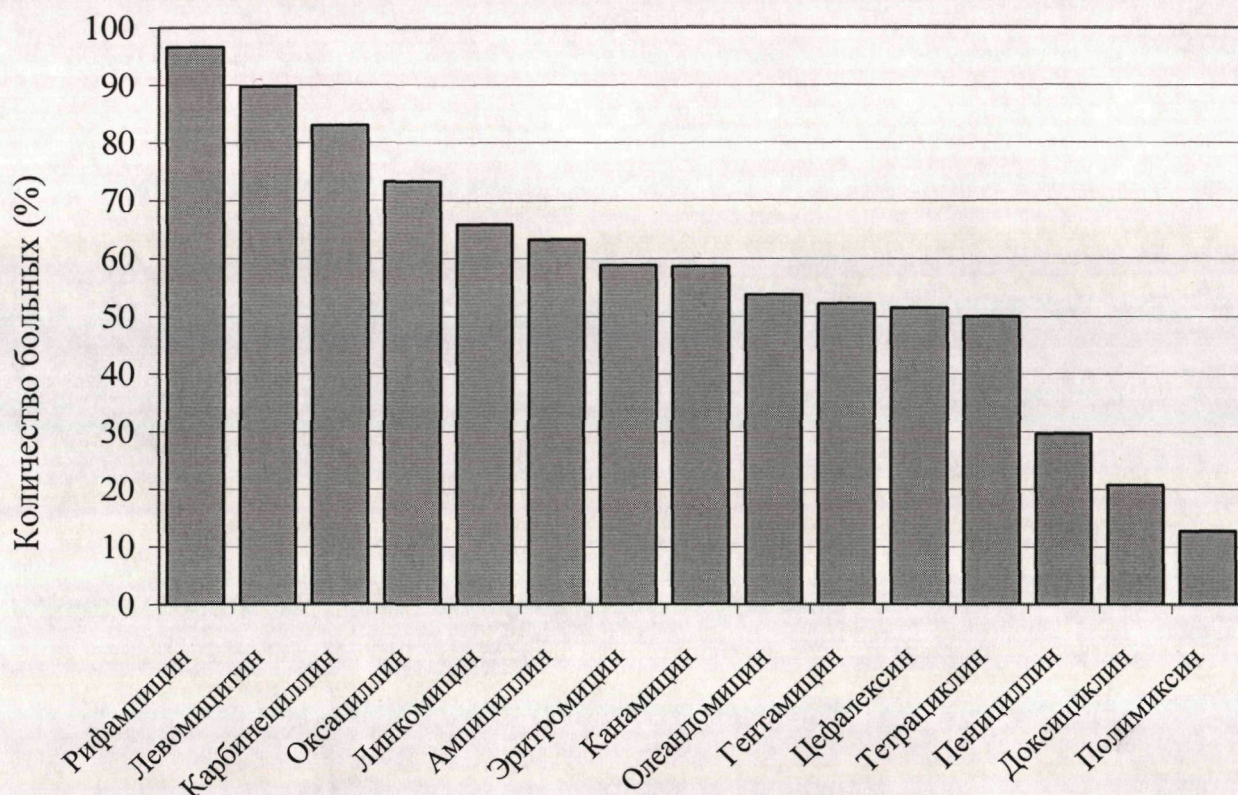


Рисунок 5. Антибиотикочувствительность микрофлоры выделенной у больных хроническим риносинуситом.

Высокая чувствительность β -гемолитического стрептококка отмечена к антибиотикам пенициллинового ряда, левомецитину, эритромицину, рифампицину и цефалоспорином, низкая к тетрациклину и аминогликозидам. *Str. viridans* наиболее восприимчив к ампициллину, карбенициллину, левомецитину и рифампицину (по 86,7%), резистентен к доксициклину, тетрациклину и полимиксину. Препаратами, подавляющими рост золотистого стафилококка оказались: цефалоспорины (100%), канамицин, рифампицин (по 94,4%), линкомицин (93,3%), левомецитин, эритромицин (по 89,5%), олеандомицин (70,0%); в меньшей степени — карбенициллин, оксациллин (по 66,8%), гентамицин (58,3%), тетрациклин (54,5%). У более чем 60% обследованных *S.aureus* был устойчив к пенициллину, ампициллину, доксициклину и полимиксину. Обращает на себя внимание низкая чувствительность и других высеваемых микроорганизмов к наиболее часто применяемым в клинической практике антибио-

тикам — пенициллину, ампициллину, карбенициллину, гентамицину, тетрациклину, а высокая к редко используемым — линкомицину, рифампицину и цефалексину.

Таким образом, наиболее распространенными возбудителями хронического риносинусита, высеянными как из носовой полости, так и из околоносовых пазух в нашем исследовании стали *S.aureus* и *S.epidermidis*, которые считаются «классическими возбудителями» данного заболевания. Как и большинство оториноларингологов, изучающих микрофлору при гнойном риносинусите, мы также отметили высокий процент «стерильных» посевов, как из полости носа, так и околоносовых пазух. Причиной отсутствия роста мы склонны считать предшествующее самостоятельное применение антибактериальных средств или присутствием анаэробной микрофлоры, специального технологически сложного исследования, которой в данной работе не проводили. Смешанный рост из полости носа представлял собой симбиоз или эпидермального, или золотистого стафилококков с более «агрессивной» флорой. Имеется высокая устойчивость микробных агентов к традиционным, наиболее часто применяемым в клинической практике, антибиотикам — пенициллину, ампициллину, гентамицину и тетрациклину.

Таблица 9

Соотношение рентгенологического и окончательного
клинического диагноза у больных осложненным риносинуситом

Показатели		2-я группа		3-я группа		Итого	
		n	%	n	%	n	%
Рентгенологическое исследование, n = 98	Совпадение диагнозов	23	46,9	16	32,6	39	39,8
	Недооценка данных	17	34,6	29	59,1	46	46,9
	Гипердиагностика	9	18,3	4	8,1	13	13,3
Компьютерная томография, n = 39	Совпадение диагнозов	13	65,0	15	78,9	28	71,8
	Недооценка данных	5	25,0	3	15,8	8	20,5
	Гипердиагностика	2	10,0	1	5,3	3	7,7

При сопоставлении рентгенологического и окончательного послеоперационного диагноза у больных осложненным риносинуситом установлено, что точность рентгенографического исследования составила 39,8% (46,9% совпадений диагнозов во второй группе и 32,6% в третьей), КТ исследования – 71,8% (65,0% во второй группе и 78,9% в третьей). Недооценка рентгенологических данных отмечена у 46,9% пациентов, гипердиагностика – у 13,3%. Ошибочная трактовка данных КТ исследования встречалась реже: недооценка – в 20,5%, гипердиагностика – в 7,7% (табл. 9).

Недостаточная точность рентгенологической диагностики и малая доступность КТ исследования околоносовых пазух побудили к поиску надежных лабораторных тестов для диагностики и прогнозирования осложнений хронического риносинусита.

Глава 4: Значимость цитокинов и ферритина при диагностике хронического риносинусита.

Глава 4.1. Диагностическая значимость интерлейкина-1 α при хроническом риносинусите.

При сравнительном анализе полученных данных по титрам интерлейкина-1 α в сыворотке крови установлено, что разброс показателей во всей выборке был от 8,16 до 58,38 пг/мл и в среднем был равен $17,1 \pm 1,09$ пг/мл (табл. 11). В сравнении с этим у здоровых доноров уровень цитокина составил $11,4 \pm 0,21$ пг/мл. В патологически измененных удаленных во время операции тканях показатели колебались от 3,56 до 78,12 пг/мл и в среднем по всей выборке составили $16,0 \pm 1,2$ пг/мл (табл. 10, 11). Аналогичными исследованиями в кадаверной слизистой оболочке околоносовых пазух не удалось обнаружить изучаемого цитокина.

Таблица 10

Средние показатели интерлейкина-1 α (пг/мл) у больных хроническим риносинуситом в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания

		Здоровые доноры	Интерлейкин-1 α (пг/мл)		
			n	Кровь	Ткань
Пол	Мужской	$11,4 \pm 0,21$	79	$16,6 \pm 1,52$	$13,5 \pm 1,2^*$
	Женский		63	$17,7 \pm 1,56$	$19,3 \pm 2,2$
Возраст	До 26 лет	$11,4 \pm 0,21$	48	$17,5 \pm 1,96$	$18,1 \pm 2,37$
	26 – 45 лет		47	$15,0 \pm 0,72$	$14,8 \pm 1,66$
	Старше 45 лет		47	$18,4 \pm 2,24$	$14,0 \pm 1,4^*$
Длительность заболевания	До 1 года	$11,4 \pm 0,21$	57	$14,5 \pm 0,8$	$13,9 \pm 1,05$
	От 1 до 10 лет		40	$23,8 \pm 3,1$	$21,7 \pm 2,48$
	Больше 10 лет		45	$14,4 \pm 0,51$	$13,5 \pm 1,33$

Примечание: Звездочкой обозначены достоверные различия в концентрации сывороточных и тканевых показателей ($p < 0,05$), цветом выделены достоверные различия в титрах сывороточного интерлейкина -1 α у больных основных и контрольной групп ($p < 0,05$).

Было изучено соотношение уровней сывороточного и тканевого интерлейкина-1 α в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания и степени выраженности воспалительных изменений.

При исследовании уровней интерлейкина-1 α в сыворотке крови в зависимости от пола выявлено, что показатели цитокина у мужчин были от 8,96 до 56,88 пг/мл и в среднем составили $16,6 \pm 1,52$ пг/мл, у женщин - от 8,16 до 58,38 пг/мл, в среднем – $17,7 \pm 1,56$ пг/мл. Среднее содержание сывороточного цитокина у мужчин было незначительно меньшим чем у женщин (табл. 10, 11).

Содержание интерлейкина-1 α в удаленных во время операции тканях у мужчин варьировало от 3,56 до 60,2 пг/мл и в среднем составило $13,5 \pm 1,20$ пг/мл, у женщин - от 6,12 до 78,12 пг/мл, в среднем - $19,3 \pm 2,20$ пг/мл. Самый высокий показатель цитокина у женщин как в сыворотке (58,38 пг/мл), так и в тканях (78,12 пг/мл), зафиксирован у 22-летней больной из второй клинической группы, у мужчин самый высокий показатель сывороточного интерлейкина-1 α был равен 56,88 пг/мл, тканевого - 60,2 пг/мл и был обнаружен также у молодого больного (21 год) из второй клинической группы (табл. 10, 11).

Таблица 11

Разброс титров сывороточного и тканевого интерлейкина-1 α
у больных хроническим риносинуситом в зависимости
от пола, возраста и длительности заболевания

		Интерлейкин-1 α (пг/мл)						
		n	Кровь			Ткань		
			min	max	mediana	min	max	mediana
Пол	Мужской	79	8,96	56,88	16,6	3,56	60,2	13,5
	Женский	63	8,16	58,38	17,7	6,12	78,12	19,3
Возраст	До 26 лет	48	8,16	58,35	17,5	4,52	78,12	18,1
	26 – 45 лет	47	8,96	20,46	15,0	4,56	32,32	14,8
	Старше 45 лет	47	10,9	56,88	18,4	3,56	28,21	14,0
Длительность заболевания	До 1 года	57	8,96	30,84	14,5	4,52	36,12	13,9
	От 1 до 10 лет	40	8,16	58,38	23,8	4,56	78,12	21,7
	Больше 10 лет	45	10,9	17,34	14,4	3,56	28,21	13,5

Как видно, средний показатель сывороточного интерлейкина-1 α у мужчин оказался меньшим, чем у женщин: $16,6 \pm 1,52$ пг/мл против $17,7 \pm 1,56$ пг/мл. Средний показатель тканевого цитокина имел ту же тенденцию: $13,5 \pm 1,20$ пг/мл у мужчин против $19,3 \pm 2,20$ пг/мл у женщин. Таким образом, у мужчин средний показатель сывороточного интерлейкина-1 α был больше тканевого, а у

женщин соотношение было обратным: средние тканевые показатели превосходили сывороточные (табл. 10, 11).

В возрастных группах средние показатели противовоспалительного цитокина распределились следующим образом: сывороточный интерлейкин-1 α в молодой возрастной группе (до 26 лет) был $17,5 \pm 1,96$ пг/мл, в средней возрастной группе (26-45 лет) – $15,0 \pm 0,72$ пг/мл, в старшей возрастной группе (более 45 лет) – $18,4 \pm 2,24$ пг/мл; тканевой соответственно – $18,1 \pm 2,37$ пг/мл, $14,8 \pm 1,66$ пг/мл и $14,0 \pm 1,42$ пг/мл. Обнаружено что имеется зависимость уровня интерлейкина-1 α в тканях от возраста с увеличением возраста пациентов концентрация провоспалительного цитокина в тканях снижается, тогда как наиболее высокие цифры сывороточного интерлейкина-1 α отмечены у людей в возрасте более 45-ти лет, а наименьшим оказался показатель в средней возрастной группе.

Значимые различия между содержанием цитокина в сыворотке крови и в удаленных во время операции тканях обнаружены в группе больных старше 45 лет: в тканях он был равен $14,0 \pm 1,42$ пг/мл, в сыворотке – $18,4 \pm 2,24$ пг/мл ($p < 0,05$). В остальных возрастных группах достоверных различий в содержании интерлейкина-1 α в сыворотке крови и тканях не обнаружено (табл. 10, 11).

Цифры сывороточного интерлейкина-1 α , близкие к показателям в контрольной группе ($11,4 \pm 0,21$ пг/мл), обнаружены у больных с длительность заболевания менее года (57 человек) – $14,5 \pm 0,8$ пг/мл. У этих больных уровень цитокина варьировал от 8,96 пг/мл до 30,84 пг/мл. При длительности заболевания от года до 10 лет обнаруживались самые высокие показатели интерлейкина-1 α – 58,38 пг/мл, что сказалось и на среднем показателе в этой группе больных – $23,8 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,05$ к группе здоровых доноров). С увеличением анамнеза заболевания концентрация медиатора в сыворотке уменьшается до $14,4 \pm 0,51$, приближаясь к показателям в контрольной группе и варьируя от 10,9 до 17,34 пг/мл (табл. 10, 11). Интересен факт нарастания процента больных с более высокими, чем у доноров (11,4 пг/мл) показателями; так у больных с анамнезом менее года таких пациентов оказалось 59,6%, с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет их было 67,5%, с длительностью более 10 лет уже 73,3% (табл. 12).

Таблица 12

Количество больных хроническим риносинуситом с повышенным содержанием интрелейкина-1 α в сыворотке крови в сравнении с уровнем цитокина у здоровых доноров в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания и степени выраженности воспалительного процесса

		Интерлейкин-1 α выше донорского	
		N	% (n/N*100%)
Пол	Мужской, n=79	49	62,1
	Женский, n=63	45	71,4
Возраст	До 20 лет, n=48	32	66,6
	26 – 45 лет, n=47	28	59,5
	Старше 45 лет, n=47	34	72,3
Длительность заболевания	До 1 года, n=57	34	59,6
	От 1 до 10 лет, n=40	27	67,5
	Больше 10 лет, n=45	33	73,3
Степень воспалительного процесса	1-я группа, n=44	19	43,1
	2-я группа, n=49	33	67,3
	3-я группа, n=49	42	85,7

Похожие изменения концентрации интрелейкина-1 α в зависимости от длительности заболевания констатированы и в патологически измененных тканях, удаленных во время операции. При почти равных минимальных цифрах значительно повышенными они были в группе больных с анамнезом от 1 года до 10 лет, что отразилось на среднем показателе в группе - $21,7 \pm 2,48$ пг/мл, значимо отличаясь ($p < 0,05$) от титров в группах больных с анамнезом менее года ($13,9 \pm 1,05$ пг/мл) и более 10 лет ($13,5 \pm 1,33$ пг/мл) (табл. 10, 11).

Диапазон полученных показателей интрелейкина-1 α в сыворотке крови у больных первой клинической группы был от 8,16 до 56,88 пг/мл и в среднем составил $14,3 \pm 0,93$ пг/мл (табл. 13, 14). Наименьшим оказался показатель у женщины 32 лет, наибольшим – у мужчины 62 лет. Большими, в отличие от нормальных, оказались показатели у 19 человек (43,1%) (табл. 12). Разброс показателей у мужчин составил от 10,64 до 56,88 пг/мл, у женщин данной клинической группы цифры интрелейкина-1 α определялись в диапазоне от 8,16 до

20,46 пг/мл. Наименьшие показатели цитокина внутри 1-й клинической группы определялись у молодых больных, наибольшие – в старшей возрастной группе.

Таблица 13

Средние показатели интерлейкина-1α (пг/мл) у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

Степень деструкции	Здоровые доноры	ЛИИ	Интерлейкин-1α		
			n	Кровь	Ткань
1-я группа	11,4±0,21	1,6±0,14	44	14,3±0,93	
2-я группа		1,8±0,16	49	20,0±2,33	23,4±2,87*
3-я группа		2,2±0,11	49	15,5±0,84	16,1±1,52

Примечание: Звездочкой обозначены достоверные различия в концентрации сывороточных и тканевых показателей ($p<0,05$), цветом выделены достоверные различия в титрах сывороточного интерлейкина -1α у больных основных и контрольной групп ($p<0,05$).

Показатели сывороточного интрелейкина-1α во второй клинической группе варьировали от 9,7 до 58,38 пг/мл и в среднем составили 20,0±2,33 пг/мл (табл. 13, 14). Уровень цитокина выше нормы оказался у 33 (67,3%) пациентов этой группы (табл. 12), с явным преимуществом мужчин молодого возраста (60%), из старшей возрастной категории во вторую клиническую группу попало всего 2 человека. У мужчин данной группы показатель колебался от 9,7 до 56,88 пг/мл, без каких либо возрастных особенностей, разброс же показателей у женщин был от 17,34 до 58,38 пг/мл. Выявлена закономерность – у пациенток второй клинической группы уровень интрелейкина-1α уменьшался с увеличением возраста. Иллюстрацией может быть история болезни №7070 больной О., у которой деструктивные изменения обнаружены только во время операции по поводу хронического экссудативного гайморита.

Пример 1: Пациентка О., 42 лет, поступила в оториноларингологическое отделение Александрo-Мариинской областной клинической больницы в экстренном порядке 26 апреля 2004 г. с жалобами на общую слабость, недомогание, резкое повышение температуры тела до фебрильных цифр, головную боль

и боль в проекции гайморовых пазух, заложенность носа, слизисто-гнойное отделяемое из него.

Со слов больна в течение 5-ти лет, лечилась амбулаторно с переменным успехом, обострения возникали 3 раза, самостоятельно применяла антибиотики. Дважды в курсе терапии применялись пункции обеих гайморовых пазух. Последнее обострение в течение недели.

Анамнез жизни без особенностей

Объективно на момент поступления: Общее состояние больной удовлетворительное. Температура тела – 38,0 С. Слизистая оболочка полости носа резко отечная, гиперемизованная. Носовое дыхание затруднено, носовая перегородка S-образно искривлена. Отделяемое из носа слизисто-гнойное, обильное, с резким неприятным запахом с обеих сторон. Пальпация в проекции гайморовых пазух болезненна, при изменении положения головы отмечает усиление болевого симптома. Ротовая полость не санирована. На рентгенограммах придаточных пазух носа - тотальное снижение пневматизации в обеих гайморовых пазухах.

При пункции гайморовых пазух, получено обильное слизисто-гнойное отделяемое с гнилостным запахом, с обеих сторон, объем пазух резко снижен. Бактериологическим исследованием экссудата обнаружен рост грибов рода Candida, Klebsiella, S. aureus .

D.S.: Обострение двустороннего хронического гнойного гайморита.

Выполнена операция на обеих верхнечелюстных пазухах по Калдвел-Люку. Операционные находки: Обилие свободного слизисто-гнойного отделяемого, со зловонным запахом, патологически измененная слизистая оболочка, грануляционная ткань, полиповидные образования, холестеатомные массы, мелкие кисты.

Результат гистологического исследования: Фиброзная стенка кисты, слизистая с воспалением, грануляционная ткань.

Общий анализ крови (от 27 апреля 2004): Er – $4,07 \times 10^{12}$ /л, He – 129 г/л, Le – $7,0 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоя-

дерные нейтрофилы – 65%, лимфоциты - 25%, моноциты - 5%, СОЭ - 29 мм/ч, ЛЛП - 2,32.

Сывороточные цитокины: ИЛ-1 - 18,08 пг/мл, ИЛ-4 - 0, ФНО – 6,55 пг/мл, Fe- 123,34.

Тканевые цитокины: ИЛ-1 - 11,25 пг/мл, ИЛ-4 - 3,51 пг/мл, ФНО-10,12 пг/мл, Fe надосадочный - 2, клеточный - 10,13.

Послеоперационный период гладкий, на 8 сутки выписана на амбулаторное наблюдение.

Цифры сывороточного интрелейкина-1α в третьей клинической группе колебались от 8,96 до 20,46 пг/мл и в среднем составили $15,5 \pm 0,84$ пг/мл (табл. 13, 14). Наименьшим показателем оказался у мужчины 41 года, наибольшим – у женщины 53 лет. Разброс показателей у мужчин был от 8,96 до 18,08 пг/мл, при чем более высокие показатели зафиксированы у мужчин старшей возрастной категории. Разброс показателей у женщин был от 12,64 до 20,46 пг/мл, самый низкий показатель определен у молодой женщины, самый высокий - у пациентки 53 лет. Таким образом, в этой клинической группе уровень цитокина повышается с увеличением возраста. Иллюстрацией сказано может служить выписка из истории болезни №4053.

Пример 2. Больная К., 22 лет госпитализирована в оториноларингологическое отделение Александрo-Мариинской областной клинической больницы 15 марта 2005 г. с жалобами на слабость, недомогание, повышение температуры тела, головную боль и боль в проекции правой гайморовой пазухи, заложенность носа, гнойное отделяемое из правой половины носа с резким гнилостным запахом, наличие инфильтрата правой щечной области, отечность век правого глаза.

Со слов больна 2 года. В анамнезе лицевая травма в 2002 году. Обострения 2 раза в год, по поводу чего получала курс амбулаторной противовоспалительной терапии с пункциями гайморовой пазухи. Последнее обострение в течение 2-х недель. Побудительным мотивом для обращения в стационар явилось появление отека века и инфильтрата на лице.

Из перенесенных заболеваний отмечала острые респираторные инфекции, детские инфекции, хронический пиелонефрит, хронический панкреатит. Страдает вегето-сосудистой дистонией. Аллергологический анамнез спокоен.

Объективно на момент поступления (15 марта 2005 г.): Общее состояние больной удовлетворительное. Температура тела – 37,5С. Слизистая оболочка полости носа отечная, гиперемированная. Носовое дыхание затруднено, носовая перегородка S-образно искривлена, обоняние снижено. Из правой половины носа обильное гнойное отделяемое с резким гнилостным запахом. В ротовой полости множественный кариес. В щечной области справа определяется умеренно болезненный инфильтрат без признаков размягчения и реактивный отек правого нижнего века.

На рентгенограмме придаточных пазух носа имеется тотальное снижение пневматизации в правой гайморовой пазухе, с признаками пристеночно-гиперпластического процесса, определяется деструктивный дефект латеральной стенки.

D.S.: Обострение правостороннего хронического гнойно-деструктивного гайморита. Флегмона лица.

По срочным показаниям в день госпитализации выполнена операция на правой гайморовой пазухе по Калдвел-Люку. Операционные находки: патологически измененная слизистая оболочка, деструктивный дефект латеральной стенки, грануляционная ткань, костный секвестр, зловонный гной в большом количестве.

При бактериологическом исследовании экссудата в гайморовой пазухе роста микрофлоры не получено.

Общий анализ крови (от 15 марта 2005 г.): Er – $4,10 \times 10^{12}$ /л, He – 125 г/л, Le – $7,2 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 3%, палочкоядерные нейтрофилы – 5%, сегментоядерные нейтрофилы – 64%, лимфоциты - 20%, моноциты - 8%, СОЭ – 20 мм/ч, ЛПИ - 2,78.

Цитокины в сыворотке крови: ИЛ-1 - 58,38 пг/мл, ИЛ-4 - 0, ФНО – 13,81 пг/мл, ферритин - 72,5.

Цитокины в удаленных во время операции патологически измененных тканях: ИЛ-1 - 78,12 пг/мл, ИЛ-4 - 1,25 пг/мл, ФНО - 12,25 пг/мл, ферритин надосадочный - 2, клеточный - 3,2.

Послеоперационный период гладкий. Выписана через 2 недели в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение.

С увеличением степени выраженности воспалительных изменений нарастает процент больных с более высокими, чем у доноров ($11,4 \pm 0,21$ пг/мл) показателями сывороточного интерлейкина-1 α . Так, у больных первой клинической группы таких пациентов было 43,1%, во второй группе – 67,3%, в третьей – 85,7% (табл. 12, рис. 6).

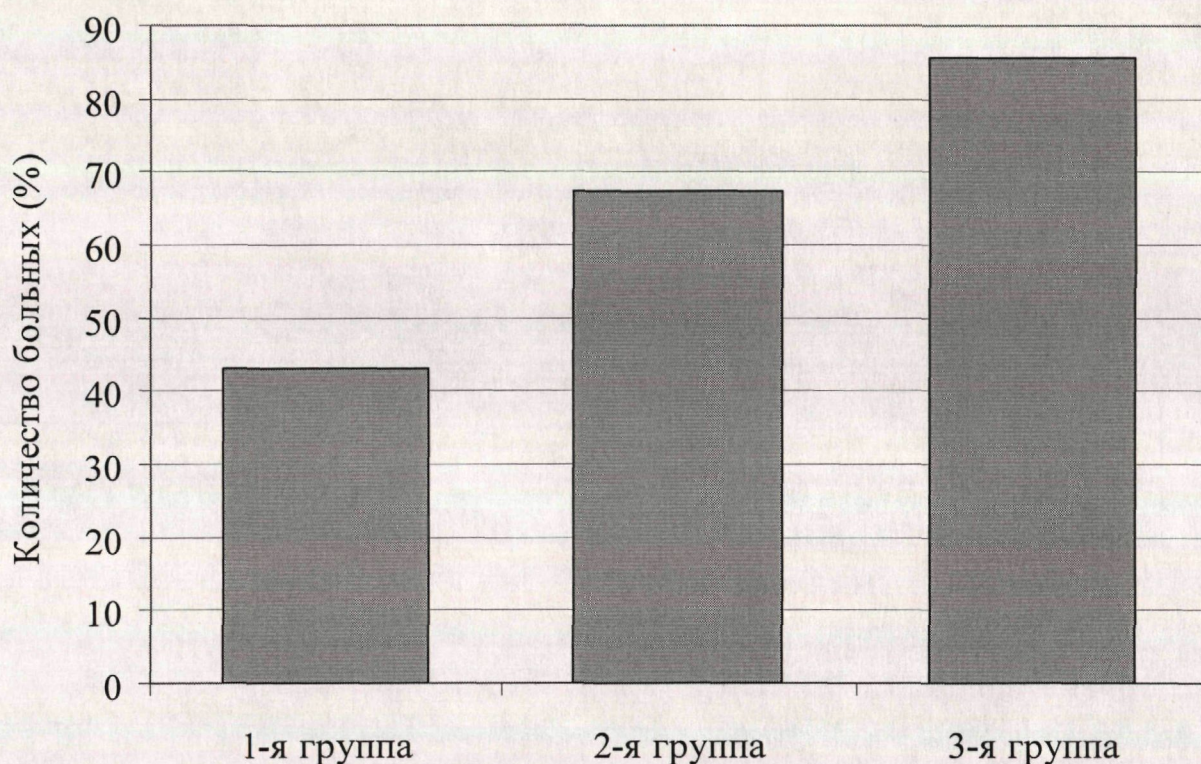


Рисунок 6. Доля больных хроническим риносинуситом с уровнем сывороточного интерлейкина-1 α выше донорского ($11,4 \pm 0,21$ пг/мл).

Уровень провоспалительного интерлейкина-1 α в тканях у больных второй клинической группы варьировал от 5,12 до 78,12 пг/мл и в среднем - $23,4 \pm 2,87$ пг/мл (табл. 13, 14). Эта клиническая группа на 60% состояла из молодых муж-

чин до 35 лет, разброс показателей у мужчин составил от 4,52 до 60,2 пг/мл. У женщин этой группы разброс был от 25,36 пг/мл до 78,12 пг/мл. Отмечено с увеличением возраста титр тканевого интрелейкина-1 α уменьшается.

Таблица 14

Разброс титров сывороточного и тканевого интрелейкина-1 α и лейкоцитарного индекса интоксикации у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

Степень деструкции	ЛИИ			Интерлейкин-1 α (пг/мл)					
				Кровь			Ткань		
	min	max	mediana	min	max	mediana	min	max	Mediana
1-я группа	0,9	4,05	1,6	8,16	56,88	14,3			
2-я группа	0,92	5,2	1,8	9,7	58,38	20,0	5,12	78,12	23,4
3-я группа	0,98	2,81	2,2	8,96	20,46	15,5	12,94	28,15	16,1

В третьей клинической группе разброс уровня тканевого интрелейкина-1 α был от 12,94 до 28,15 пг/мл, в среднем по выборке - $16,1 \pm 1,52$ пг/мл (табл. 13, 14). Разброс показателей у мужчин составил от 12,35 до 19,26 пг/мл, все мужчины были в возрасте от 43 до 52 лет. У женщин этой группы диапазон показателей оказался от 10,2 до 28,15 пг/мл, и в ней были пациентки всех возрастных групп.

Концентрация тканевого интрелейкина-1 α достоверно отличалась в изучаемых клинических группах ($p < 0,05$). Так, у пациентов с констатированными визуальными и гистологическими изменениями только в пределах слизистой оболочки, с локализованным остеомиелитическим процессом в пределах пораженной пазухи (2 группа) уровни медиатора составили $23,44 \pm 2,87$ пг/мл, у больных с распространенным остеомиелитическим процессом с развитием осложнений со стороны окружающих околоносовые пазухи топографических областей (3 группа) – $16,1 \pm 1,52$ пг/мл (табл. 13).

Таким образом, уровень интрелейкина-1 α зависит от степени выраженности воспалительного процесса. Количество больных с уровнем интрелейкина-

1 α в сыворотке крови выше донорского прогрессивно возрастает: 43,1% в первой группе, до 67,3% во второй и до 85,7% в третьей (табл. 12, рис. 6). Минимальные цифры сывороточного цитокина выявлены у больных с экссудативным хроническим риносинуситом, тканевого – у пациентов с осложненными хроническим риносинуситом. Максимальные показатели обнаружены у больных второй группы. Вероятно, это связано с тем что высокий титр интерлейкина-1 α в тканях сдерживает агрессию заболевания и накапливаясь до пороговых концентраций в очаге воспаления массивно выбрасывается в кровеносное русло. У больных, с распространенным остеомиелитическим процессом (третья группа) цитокин уже не способен сдерживать агрессию заболевания, истощается и в меньшем количестве попадает в кровь, уровни медиатора в тканях по сравнению со второй группой значительно уменьшаются, в сыворотке приближаются к параметрам первой клинической группы.

Глава 4.2. Интерлейкин-4 в диагностике хронического риносинусита.

Во всей выборке показатели противовоспалительного интерлейкина-4 в сыворотке крови больных хроническим риносинуситом варьировали от 0 до 4,78 пг/мл и в среднем были равны $1,3 \pm 0,16$ пг/мл. В первой клинической группе (больные хроническим гнойным риносинуситом) показатель был равен $1,0 \pm 0,25$ пг/мл, у здоровых доноров – $0,57 \pm 0,04$ пг/мл. В тканях, удаленных во время операции, они колебались от 0 до 6,04 пг/мл и в среднем были равны $1,7 \pm 0,17$ пг/мл. При исследовании слизистой оболочки околоносовых пазух, взятой у погибших от травм, тканевого интерлейкина-4 обнаружено не было.

Аналогично интерлейкину-1 α было изучено соотношение уровней сывороточного и тканевого интерлейкина-4 в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания и степени выраженности воспалительных изменений в сравнении с уровнями цитокина у здоровых доноров.

Таблица 15

Средние показатели интерлейкина-4 у больных хроническим риносинуситом в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания

		Здоровые доноры	Интерлейкин-4 (пг/мл)		
			n	Кровь	Ткань
Пол	Мужской	$0,57 \pm 0,04$	79	$0,8 \pm 0,17$	$1,6 \pm 0,23$
	Женский		63	$2,0 \pm 0,26$	$1,9 \pm 0,26$
Возраст	До 26 лет	$0,57 \pm 0,04$	48	$1,2 \pm 0,24$	$1,9 \pm 0,29^*$
	26 – 45 лет		47	$1,4 \pm 0,32$	$2,3 \pm 0,35^*$
	Старше 45 лет		47	$1,3 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,22$
Длительность заболевания	До 1 года	$0,57 \pm 0,04$	57	$1,1 \pm 0,26$	$1,9 \pm 0,3^*$
	От 1 до 10 лет		40	$2,0 \pm 0,33$	$1,7 \pm 0,33$
	Больше 10 лет		45	$0,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,29^*$

Примечание: Звездочкой обозначены достоверные различия в концентрации сывороточных и тканевых показателей ($p < 0,05$), цветом выделены достоверные различия в титрах сывороточного интерлейкина -4 у больных основных и контрольной групп ($p < 0,05$).

Диапазон показателей сывороточного интерлейкина-4 у мужчин был от 0 до 3,76 пг/мл и в среднем составил $0,8 \pm 0,17$ пг/мл, у женщин от 0 до 4,78 пг/мл и в среднем был в 2,5 раза выше, чем у мужчин ($2,0 \pm 0,26$ пг/мл, $p < 0,05$), значимо отличаясь и от показателей в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 15,

16). Значимые различия в средних показателях сывороточного интерлейкина-4 явились следствием преобладания пациентов женского пола с титрами цитокина выше донорского: у 63,4% женщин зафиксированы показатели выше чем у здоровых доноров, тогда как у мужчин лишь у 31,6% (табл. 17). Тканевой интерлейкин-4 у мужчин колебался в диапазоне от 0 до 5,86 пг/мл и в среднем составил $1,6 \pm 0,23$ пг/мл, у женщин - от 0 до 6,04 пг/мл, в среднем $1,9 \pm 0,26$ пг/мл. Самый высокий показатель цитокина как в сыворотке (4,78 пг/мл), так и в тканях (6,04 пг/мл) зафиксирован у женщины 20-ти лет с хроническим одонтогенным риносинуситом и альвеолярным свищем, осложнившимся тромбозом глубоких вен лица (третья клиническая группа). У мужчин самый высокий показатель сывороточного интерлейкина (3,76 пг/мл) зафиксирован у 53-летнего пациента из первой клинической группы, тканевого (5,86 пг/мл) – у пациента 25 лет из второй клинической группы (табл. 15, 16).

Таблица 16

Разброс титров сывороточного и тканевого интерлейкина-4
у больных хроническим риносинуситом в зависимости
от пола, возраста и длительности заболевания

		Интерлейкин-4 (пг/мл)						
		n	Кровь			Ткань		
			min	max	mediana	min	Max	mediana
Пол	Мужской	79	0	3,76	0,8	0	5,86	1,6
	Женский	63	0	4,78	2,0	0	6,04	1,9
Возраст	До 26 лет	48	0	4,78	1,2	0	6,04	2,0
	26 – 45 лет	47	0	3,76	1,4	0	5,86	2,3
	Старше 45 лет	47	0	4,52	1,3	0	4,78	1,0
Длительность заболевания	До 1 года	57	0	4,78	1,1	0	6,04	1,9
	От 1 до 10 лет	40	0	4,52	2,0	0	5,24	1,7
	Больше 10 лет	45	0	2,56	0,8	0	5,86	1,6

В возрастном аспекте средние показатели противовоспалительного цитокина-4 распределились следующим образом: сывороточный цитокин в молодой возрастной группе (до 26 лет) был $1,2 \pm 0,24$ пг/мл, в средней возрастной группе (26-45 лет) – $1,4 \pm 0,32$ пг/мл, в старшей возрастной группе (старше 45 лет) –

1,3±0,30 пг/мл; тканевой соответственно: 1,9±0,29 пг/мл, 2,3±0,35 пг/мл и 1,0±0,22 пг/мл. Более высокими оказались показатели в средней возрастной группе как сывороточного, так и тканевого интерлейкина-4, что отображает характер воспалительного процесса у этой категории пациентов. При этом процент больных с показателями выше нормальных был почти одинаковым в возрастных группах. У больных старшей возрастной группы обнаружены резко пониженные показатели тканевого медиатора (1,0±0,22, $p<0,05$ к молодой и средней возрастной группам), что может говорить об истощении резервов интерлейкина-4 на фоне возрастных дистрофических изменений слизистой оболочки и мягких тканей (Табл. 15, 16).

Таблица 17

Количество больных хроническим риносинуситом с повышенным содержанием интерлейкина-4 в сыворотке крови в сравнении с уровнем цитокина у здоровых доноров в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания и степени выраженности воспалительного процесса

		Интерлейкин-4 выше донорского	
		N	% (n/N*100%)
Пол	Мужской, n=79	25	31,6
	Женский, n=63	44	63,4
Возраст	До 20 лет, n=48	22	45,8
	26 – 45 лет, n=47	24	51,1
	Старше 45 лет, n=47	23	48,9
Длительность заболевания	До 1 года, n=57	31	54,3
	От 1 до 10 лет, n=40	22	55,0
	Больше 10 лет, n=45	16	35,5
Степень воспалительного процесса	1-я группа, n=44	16	36,4
	2-я группа, n=49	23	46,9
	3-я группа, n=49	30	61,2

Достоверные различия между концентрацией медиатора в сыворотке крови и удаленных во время операции тканях констатирована у пациентов молодого и среднего возрастов ($p<0,05$), в старшей возрастной группе показатели были близки друг другу.

У больных с длительностью хронического риносинусита менее года содержание интрелейкина-4 в сыворотке крови составило $1,1 \pm 0,26$ пг/мл, значимо не отличаясь от титров у здоровых доноров. При увеличении сроков болезни возрастает содержание цитокина в сыворотке, у больных с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет его концентрация составила $2,0 \pm 0,33$ пг/мл. При длительном, более 10 лет, анамнезе начинают истощаться возможности противовоспалительного интрелейкина-4, понижаясь - до $0,8 \pm 0,2$ пг/мл. Подобная тенденция сохраняется и в количестве больных с содержанием медиатора в сыворотке выше, чем у здоровых доноров: при малых сроках заболевания титры выше донорского определены у 54,3% пациентов, при сроках болезни от года до 10 лет – у 55,0%, при более длительном течении болезни – у 35,5% (Табл. 15, 16, 17).

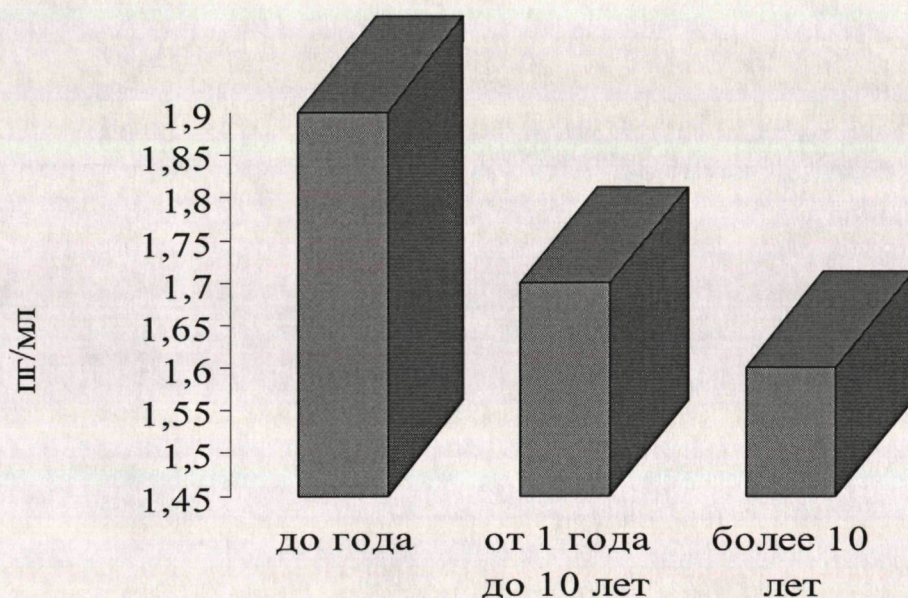


Рисунок 7. Уровни тканевого интерлейкина-4 у больных хроническим риносинуситом в зависимости от длительности заболевания

Динамика тканевого интрелекина-4 была пропорциональна длительности заболевания – при увеличении анамнеза содержание медиатора снижалось. При длительности заболевания менее года цифры соответствовали уровню $1,9 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,05$ к сывороточному показателю в этой же анамнестической группе),

при анамнезе от 1 года до 10 лет – $1,7 \pm 0,33$ пг/мл, более 10 лет – $1,6 \pm 0,29$ пг/мл ($p < 0,05$ к сывороточному показателю в этой же возрастной группе) (рис. 7).

Нами обнаружена зависимость интрелейкина-4 не только от длительности заболевания, но и от частоты и длительности обострений, особенно четко прослеженная в удаленных во время операции патологически измененных тканях. Чем чаще и длительнее обострения, тем ниже цифры цитокина, что также может говорить об истощении возможностей противовоспалительного интерлейкина-4.

Таблица 18

Разброс титров сывороточного и тканевого интрелейкина-4 и лейкоцитарного индекса интоксикации у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

	ЛИИ			Интерлейкин-4 (пг/мл)					
				Кровь			Ткань		
	min	max	mediana	min	max	mediana	min	max	Mediana
1-я группа	0,9	4,05	1,6	0	3,44	1,0			
2-я группа	0,92	5,2	1,8	0	4,52	1,3	0	5,86	2,1
3-я группа	0,98	2,81	2,2	0	4,78	1,9	0	6,04	3,7

В первой клинической группе диапазон показателей интерлейкина-4 сыворотке крови варьировал от 0 до 3,44 пг/мл, в среднем составил $1,0 \pm 0,25$ пг/мл. У 28 человек (63,6%) данный показатель норму ($0,57 \pm 0,04$ пг/мл) не превысил, из них 25 человек (89,2%) были мужского пола (табл. 17). Тогда как у 16 человек (36,4%) цифры интерлейкина значительно превышали норму, лидировали здесь женщины из возрастной группы старше 50-ти лет. Самый высокий показатель 3,44 пг/мл зафиксирован у 55-летней женщины, у мужчин этой группы максимально высокий показатель (2,76 пг/мл) зарегистрирован у 53-летнего пациента (табл. 18).

Разброс показателей во второй группе был от 0 до 4,52 пг/мл и в среднем составил $1,3 \pm 0,22$ пг/мл (табл. 18). Превышение нормальных показателей отмечено в 23 случаях (46,9%), в границы нормы попали показатели 26 (53,1%) пациентов (Табл. 17). Максимально высокий показатель (4,52 пг/мл) в этой кли-

нической группе отмечен как у мужчин, так и у женщин, и всего констатирован у 5 человек. Причем все мужчины были из средней (26-45 лет) возрастной группы, женщины – из старшей возрастной группы (53 и 58 лет) (Табл. 18).

В третьей клинической группе титры сывороточного интерлейкина-4 колебались от 0 до 4,78 пг/мл и в среднем составили $1,9 \pm 0,44$ пг/мл (Табл. 18). В пределах нормы показатель определялся у 19-ти человек (38,7%), у 61,2% пациентов концентрация медиатора значительно превышала взятую за норму величину (табл. 17). Наибольший показатель 4,78 пг/мл определился у 20-летней женщины, в целом же высокие показатели (3,27 - 3,44 пг/мл) обнаружены у женщин из старшей возрастной группы.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни.

Пример 3. Служащий С., 43 лет, поступил в плановом порядке в оториноларингологическое отделение АМОКБ в 8 сентября 2004 г. (история болезни №14806) с жалобами на слабость, недомогание, повышение температуры тела, головную боль и боль в проекции обеих гайморовых пазух, затрудненной носовое дыхание, гнойное отделяемое из обеих половин носа с неприятным запахом.

Со слов болен в течение 20 лет, в течение которых обострения возникали не менее 7 раз. Чаще лечился, самостоятельно применяя антибиотики. Возникшее год назад обострение потребовало длительного лечения и пункций гайморовых пазух. От госпитализации и оперативного лечения на тот момент отказался. Последнее обострение около 2 месяцев. Сначала самостоятельное, затем амбулаторное лечение успеха не принесло. Госпитализирован для оперативного лечения.

Объективно на момент поступления: Общее состояние больного удовлетворительное. Температура тела – $37,2^0$ С. Наружный нос правильной формы. Перегородка носа S-образно искривлена. Слизистая оболочка полости носа отечная, гиперемированная. Носовое дыхание затруднено, нижние носовые раковины резко отечны. Гипосмия. В носовых ходах обильное гнойное отделяемое с неприятным запахом.

Рентгенография придаточных пазух носа: Тотальное снижение пневматизации в обеих гайморовых пазухах, с тенью продуктивных элементов.

*При пункции гайморовых пазух получено обильное гнойное отделяемое с запахом, объем пазух резко снижен. При микробиологическом посеве обнаружены *S.aureus*, *S.epidermidis*, чувствительные к антибиотикам цефалоспоринового ряда и канамицину.*

D.S. Обострение двустороннего хронического гнойно-деструктивного гайморита.

Выполнена операция на обеих верхнечелюстных пазухах по Калдвел-Люку. Операционные находки: утолщенная слизистая оболочка гайморовых пазух с участками деструкции, грануляционная ткань, мелкие полипы, обильное гнойное отделяемое с резким запахом, слева много холестеатомных масс.

Результат гистологического исследования: Отечная слизистая пазухи, выстланная призматическим эпителием, участки кровоизлияний и некроза, диффузная плазмоцитарная и эозинофильная инфильтрация.

Тканевые цитокины: ИЛ-1 - 19,26 пг/мл, ИЛ-4 - 5,86 пг/мл, ФНО - 23,56 пг/мл, ферритин надснадочный - 4, клеточный - 6,87.

Общий анализ крови: $E_r - 4,50 \times 10^{12}/л$, $H_e - 150 г/л$, $Le - 5,2 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1%, палочкоядерные нейтрофилы - 1%, сегментоядерные нейтрофилы - 65%, лимфоциты - 31%, моноциты - 2%, СОЭ - 13 мм/ч, ЛПИ - 2,07.

Сывороточные цитокины: ИЛ-1 - 17,34 пг/мл, ИЛ-4 - 2 пг/мл, ФНО - 8,73 пг/мл, ферритин - 152,7.

Послеоперационный период без особенностей. Выписан через 9 дней в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение по месту жительства.

Диапазон полученных показателей интерлейкина-4 в тканях у больных второй клинической группы был от 0 до 5,86 пг/мл и в среднем составил $2,1 \pm 0,31$ пг/мл (табл. 18, 19). Разброс показателей у мужчин был от 0 до 5,86 пг/мл, самая высокая цифра зафиксирована у мужчины 25 лет. Разброс показателей у женщин был от 0 до 4,12 пг/мл, самые высокие цифры оказались у трех

женщин из старшей возрастной группы. Цифры тканевого цитокина, выше 75 перцентиля были у 10 человек, 7 мужчин и 3 женщин.

Таблица 19

Средние показатели интерлейкина-4 (пг/мл) у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

	Здоровые доноры	ЛИИ	Интерлейкин-4		
			n	Кровь	Ткань
1-я группа	0,57±0,04	1,6±0,14	44	1,0±0,25	
2-я группа		1,8±0,16	49	1,3±0,22	2,1±0,3*
3-я группа		2,2±0,11	49	1,9±0,43	3,7±0,46*

Примечание: Звездочкой обозначены достоверные различия в концентрации сывороточных и тканевых показателей ($p<0,05$), цветом выделены достоверные различия в титрах сывороточного интерлейкина-4 у больных основных и контрольной групп ($p<0,05$).

Показатели тканевого цитокина в третьей клинической группе варьировали от 0 до 6,04 пг/мл и в среднем составили $3,7\pm0,46$ пг/мл (Табл. 18, 19). Высокие цифры медиатора встречались одинаково часто у мужчин и женщин, однако все женщины были из молодой возрастной группы, а мужчины из старшей.

Таким образом, отмечена четкая зависимость титров тканевого интерлейкина-4 от степени выраженности воспалительного процесса, чем ярче патологические изменения, тем выше уровни цитокина в удаленных во время операции тканях. Такая же зависимость отмечена в возрастании цифр лейкоцитарного индекса интоксикации, корреляция между этими двумя показателями полная. Так у больных второй клинической группы показатель составил $2,1\pm0,31$ пг/мл, увеличиваясь максимально у больных с осложненными воспалительными изменениями (3-я группа) - $3,7\pm0,46$ пг/мл ($p<0,05$ ко второй группе).

Глава 4.3.: Фактор некроза опухоли α в диагностике хронического риносинусита.

Изучено соотношение уровней сывороточного и тканевого фактора некроза опухоли α в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания и степени выраженности воспалительных изменений в сравнении с уровнями цитокина у здоровых доноров.

Показатели сывороточного фактора некроза опухоли α (ФНО α) варьировали от 4,5 до 14,22 пг/мл и в среднем во всей выборке составили $7,2 \pm 0,23$ пг/мл (у здоровых доноров – $0,61 \pm 0,2$ пг/мл, $p < 0,01$) (табл. 20, 21). Выше 75 перцентиля (11,79 пг/мл) цифры сывороточного фактора некроза опухоли α обнаружены у 18 больных (12,6%), все они были старше 45 лет, 7 из них входили во вторую клиническую группу, 11 – в третью. При этом у всех из них заболевание протекало крайне агрессивно: во второй группе с развитием холестеатомы, в третьей – с формированием осложнений, распространенностью деструкции и секвестрацией, в связи с чем, у 6 из них оперативное вмешательство выполнено по экстренным показаниям.

Таблица 20

Средние показатели фактора некроза опухоли α у больных хроническим риносинуситом в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания

		Здоровые доноры	ФНО α (пг/мл)		
			п	Кровь	Ткань
Пол	Мужской	$0,61 \pm 0,2$	79	$7,2 \pm 0,31$	$11,2 \pm 0,6^*$
	Женский		63	$7,3 \pm 0,35$	$10,4 \pm 0,53$
Возраст	До 26 лет	$0,61 \pm 0,2$	48	$7,3 \pm 0,46$	$11,6 \pm 0,6^*$
	26 – 45 лет		47	$6,6 \pm 0,22$	$11,8 \pm 0,8^*$
	Старше 45 лет		47	$7,6 \pm 0,35$	$9,0 \pm 0,91$
Длительность заболевания	До 1 года	$0,61 \pm 0,2$	57	$6,6 \pm 0,32$	$10,7 \pm 0,7^*$
	От 1 до 10 лет		40	$8,3 \pm 0,59$	$10,8 \pm 0,88$
	Больше 10 лет		45	$7,0 \pm 0,2$	$11,2 \pm 0,9^*$

Примечание: Звездочкой обозначены достоверные различия в концентрации сывороточных и тканевых показателей ($p < 0,05$).

В тканях уровни ФНО α во всей выборке были выше, чем в сыворотке крови, их диапазон составил от 2,45 до 26,45 пг/мл и в среднем был равен

10,9±0,48 пг/мл, против 7,2±0,23 пг/мл в сыворотке крови ($p<0,02$) (табл. 20, 21). У подавляющего большинства больных (92%) обнаружена прямая зависимость концентрации цитокина в крови от его концентрации в тканях, чем больше уровень медиатора в тканях, тем он выше и в сыворотке. Так же как и в сыворотке крови, низкие его показатели, ниже 25 перцентили, определялись только у пациентов молодого и среднего возраста (36 человек), высокие - у пациентов старше 45 лет (18 человек). Просматривается и зависимость уровней тканевого цитокина от агрессивности заболевания: высокие титры обнаружены у пациентов с длительно текущим, воспалительным процессом, выраженными патоморфологическими изменениями и осложнениями со стороны окружающих тканей.

Значимых половых различий в концентрации фактора некроза α опухоли у больных хроническим риносинуситом не обнаружено. У мужчин колебания цитокина в сыворотке крови были от 4,5 до 13,81 пг/мл, у женщин – 4,71 и 14,22 пг/мл (табл. 21). Средние единицы достоверно превышали показатели у здоровых доноров ($p<0,01$): у мужчин средние цифры составили 7,2±0,31 пг/мл, у женщин – 7,3±0,35 пг/мл (табл. 20). В патологически измененных тканях, удаленных во время операции, высокие, превышающие более чем в два с половиной раза сывороточные показатели, зарегистрированы только у мужчин. У женщин максимальные значения ФНО α не превышали 16,25 пг/мл, у мужчин же они достигали 26,45 пг/мл. Это обстоятельство отразилось и на среднем показателе: концентрация цитокина у женщин была несколько ниже (10,4±0,53 пг/мл), чем у мужчин (11,2±0,6 пг/мл) (Табл. 20, 21).

В возрастном аспекте средние показатели изучаемого провоспалительного цитокина распределились следующим образом: сывороточные показатели в молодой возрастной группе (до 26-ти лет) был 7,3±0,46 пг/мл, в средней возрастной группе (26-45 лет) – 6,6±0,22 пг/мл, в старшей возрастной группе (более 45 лет) – 7,6±0,35 пг/мл; цифры тканевого фактора некроза опухоли α составили соответственно – 11,6±0,66 пг/мл, 11,8±0,93 пг/мл и 9,0±0,91 пг/мл (табл. 21). У пациентов старше 45 лет концентрация сывороточного и тканевого ФНО α не отличалась значимо, тогда как в двух других возрастных группах эти

отличия были достоверны ($p < 0,05$). Самая большая разница между тканевым и сывороточным цитокином выявлена в средней возрастной группе, в ней представлен самый высокий тканевой и самый низкий сывороточный показатели, что отображает характер воспалительного процесса у этих пациентов.

Таблица 21

Разброс титров сывороточного и тканевого фактора некроза опухоли α
у больных хроническим риносинуситом в зависимости
от пола, возраста и длительности заболевания

		Фактор некроза опухоли α (пг/мл)						
		n	Кровь			Ткань		
			min	max	mediana	min	max	mediana
Пол	Мужской	79	4,5	13,81	7,2	2,45	26,45	11,2
	Женский	63	4,71	14,22	7,3	3,26	16,25	10,4
Возраст	До 26 лет	48	4,5	13,81	7,3	5,45	26,45	11,6
	26 – 45 лет	47	4,71	8,73	6,6	3,26	23,56	11,8
	Старше 45 лет	47	6,55	14,22	7,6	2,45	16,25	9,0
Длительность заболевания	До 1 года	57	4,5	12,7	6,6	2,45	19,26	10,7
	От 1 до 10 лет	40	4,85	13,81	8,3	3,26	26,45	10,8
	Больше 10 лет	45	6,84	8,73	7,0	4,15	23,56	11,2

Выявлено, что концентрация фактора некроза опухоли α зависит от длительности заболевания, от частоты и длительности обострения. При длительности заболевания менее года отмечено варьирование показателей ФНО α в сыворотке крови от 4,5 до 12,7 пг/мл, при этом средние цифры составили $6,6 \pm 0,32$ пг/мл, в тканях – от 2,45 до 19,26 пг/мл. Характерно увеличение концентрации в зависимости от длительности обострения – чем длительнее обострение, тем выше уровни медиатора в крови (рис. 8). Так, при длительности обострения менее месяца цифры составили 5,81 пг/мл, при длительности от месяца до года – 7,71 пг/мл, больше года – 8,19 пг/мл. В тканях констатирована такая же зависимость.

У пациентов, страдающих хроническим риносинуситом в течение от года до 10 лет и длительностью обострения менее недели, уровень сывороточного ФНО α составил $4,85 \pm 0,89$ пг/мл, при длительности обострения более в 2-х не-

дель – $7,17 \pm 0,92$ пг/мл. Таким образом, чем длительнее обострение, тем больше возрастает уровень цитокина в крови. Кроме того, отмечено, что чем больше было обострений в анамнезе и чаще выполнялись лечебные манипуляции (пункции околоносовых пазух), тем больше возрастала концентрация ФНО α в сыворотке крови. Так же констатированы значительно повышенные цифры фактора некроза опухоли α в сыворотке крови у больных с длительностью заболевания от года до 10 лет ($8,3 \pm 0,59$ пг/мл) по сравнению с группами больных с меньшим и большим анамнезом ($p < 0,05$) (рис. 9). В тканях показатель оказался высок у больных с большим количеством обострений (более 3-х в течение жизни), низкие показатели констатированы у пациентов с ранее выполненными оперативными вмешательствами на околоносовых пазухах.

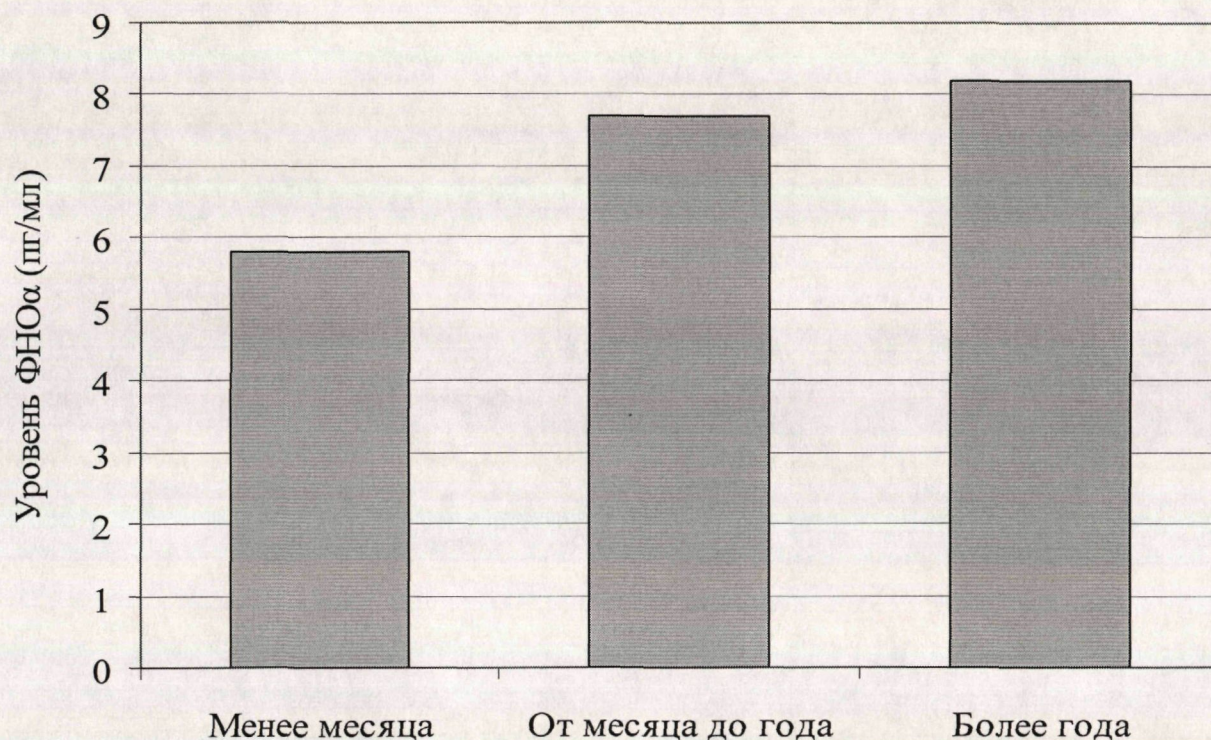


Рисунок 8. Показатели ФНО α (пг/мл) в сыворотке крови у больных хроническим риносинуситом в зависимости от длительности обострения.

При более чем 10-летнем анамнезе цифры ФНО α варьировали от 7,17 до 8,73 пг/мл, тканевого – от 9,56 до 23,56 пг/мл, пропорционально увеличиваясь при удлинении обострения от 1 недели до 2-х месяцев. Самые высокие цифры зафиксированы у больных с более чем пятью обострениями в анамнезе.

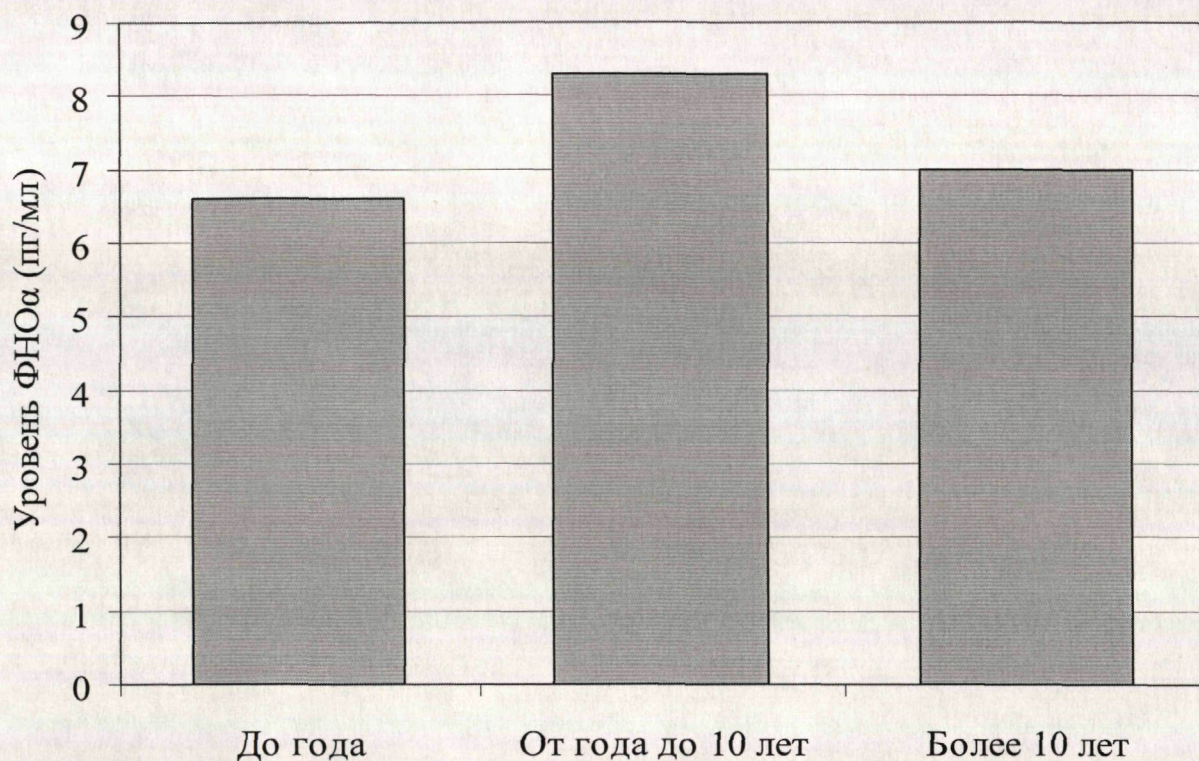


Рисунок 9. Показатели ФНОα (пг/мл) в сыворотке крови у больных хроническим риносинуситом в зависимости от длительности заболевания.

Таким образом, высокие цифры сывороточного ФНОα обнаружены при длительности заболевания от года до 10 лет, при увеличении анамнеза возможности провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α начинают истощаться, замедляя репаративные процессы. Отмечена четкая зависимость уровней как сывороточного, так и тканевого цитокина от длительности обострения, чем длительнее обострение, тем выше цифра медиатора (рис. 8, 9).

В первой клинической группе диапазон показателей ФНОα в сыворотке крови изменялся от 4,71 до 13,81 пг/мл и в среднем был равен $6,9 \pm 0,27$ пг/мл (табл. 22, 23; рис. 10). Наименьший показатель зафиксирован у женщины 38 лет, наибольший – у мужчины 62 лет. Разброс показателей у женщин внутри первой группы был от 4,71 пг/мл у 38-летней пациентки до 7,28 пг/мл у 47-летней. Разброс показателей у мужчин внутри первой группы был от 4,85 пг/мл у 27-летнего больного до 13,81 у 62-летнего. У 87,8% из них определялся показатель выше среднего по всей выборке ($7,2 \pm 0,23$ пг/мл), причем молодых людей

в возрасте до 26 лет среди них не было, преобладали пациенты из старшей возрастной группы - 12 человек и средней возрастной группы – 9 человек. Ниже средних уровни ФНО α определены у 6-ти мужчин молодого, до 26 лет, возраста. Замечено что внутри первой клинической группы уровень сывороточного фактора некроза опухоли α возрастает с увеличением возраста пациентов. Так, показатели интерлейкина выше среднего определены у 28,6% больных молодого возраста, у 57,1% из средней возрастной группы и всех (100%) из старшей возрастной группы.

Таблица 22

Средние показатели фактора некроза опухоли α (пг/мл)
у больных хроническим риносинуситом в зависимости
от степени выраженности воспалительного процесса

Степень деструкции	Здоровые доноры	ЛИИ	ФНО α		
			n	Кровь	Ткань
1-я группа	0,61 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,14	44	6,9 $\pm$ 0,26	
2-я группа		1,8 $\pm$ 0,16	49	7,3 $\pm$ 0,49	12,3 $\pm$ 0,81*
3-я группа		2,2 $\pm$ 0,11	49	7,9 $\pm$ 0,53	11,3 $\pm$ 1,25*

Примечание: Звездочкой обозначены достоверные различия в концентрации сывороточных и тканевых показателей ($p < 0,05$), цветом выделены достоверные различия в титрах сывороточного фактора некроза опухоли α у больных основных и контрольной групп ($p < 0,01$).

Во второй клинической группе диапазон показателей ФНО α в сыворотке крови распределился от 4,5 до 14,22 пг/мл и в среднем составил 7,3 $\pm$ 0,49 пг/мл. (табл. 22, 23; рис. 10). Минимальный показатель зафиксирован у мужчины 19 лет, максимальный у мужчины 21 года и у женщины 22 лет. Эта клиническая группа в основном была представлена молодыми мужчинами (63,2%). Из 31-го мужчины только трое были из старшей возрастной группы, уровни цитокина у них составили 6,84 пг/мл. У всех женщин второй группы показатели были значительно выше донорских и варьировали от 6,85 пг/мл до 13,81 пг/мл. Из 18 женщин только две были молодого возраста (22 года), причем с самым высоким титрами ФНО α .

Разброс цифр тканевого ФНО α во второй клинической группе был от 5,45 до 26,45 пг/мл и в среднем составили 12,3 $\pm$ 0,81 пг/мл (табл. 22, 23; рис. 10). У

мужчин диапазон показателей соответствовал внутригрупповому. У женщин как минимальные (7,12 пг/мл), так и максимальные (16,25 пг/мл) констатированы у пациенток старшей возрастной группы.

Таблица 23

Разброс титров сывороточного и тканевого фактора некроза опухоли α и лейкоцитарного индекса интоксикации у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

Степень деструкции	ЛИИ			Фактор некроза опухоли α (пг/мл)					
				Кровь			Ткань		
	min	max	mediana	min	max	mediana	min	max	Mediana
1-я группа	0,9	4,05	1,6	4,71	13,81	6,9			
2-я группа	0,92	5,2	1,8	4,5	14,22	7,3	5,45	26,45	12,3
3-я группа	0,98	2,81	2,2	5,96	12,7	7,9	7,45	23,56	11,3

В третьей клинической группе показатели ФНО α в сыворотке крови варьировали от 5,96 до 12,7 пг/мл и в среднем составили $7,9 \pm 0,54$ пг/мл (табл. 22, 23; рис. 10). Максимальные и минимальные цифры зарегистрированы у женщин 25 и 20-ти лет. Разброс показателей у мужчин внутри третьей группы был от 6,55 пг/мл в 52 года до 8,73 пг/мл в 43 года, у женщин – от 5,96 пг/мл в 45 лет до 12,7 пг/мл в 20 лет. Как у мужчин, так и у женщин выявлена зависимость – чем моложе пациент, тем выше титр ФНО α в сыворотке крови. В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни №20297.

Пример 4. *Служащий Ч., 52 года, госпитализирован в ЛОР-отделение областной больницы 8 декабря 2004 г., с жалобами на слабость, недомогание, повышение температуры тела, головную боль и боль в проекции правой гайморовой пазухи, резкое затруднение носового дыхания через правую половину носа, гнойное отделяемое из нее.*

Больным себя считает коло 10 лет, когда диагностирован левосторонний гайморит, по поводу чего была выполнена saniрующая операция на пораженной пазухе. После оттого обострения возникали трижды, в том числе и со стороны правой гайморовой пазухи. При каждом обострении применялись антибиотики, дважды в курс лечения включались пункции гайморовых пазух. По-

следнее обострение около недели. Лечился у стоматолога, удален верхний 7 зуб. Появившийся резкий неприятный запах из носа и ротовой полости, гнойное отделяемое из лунки удаленного зуба побудило обратиться к оториноларингологу.

Из перенесенных заболеваний отмечала острые респираторные инфекции, хронический гастрит.

Объективно: Общее состояние больного удовлетворительное. Температура тела – 38,5С. Слизистая оболочка правой половины полости носа отечная, гиперемированная, нижние носовые раковины, большие справа отечны. Носовое дыхание затруднено больше справа. Носовая перегородка по средней линии. Из правой половины носа обильное гнойное отделяемое с гнилостным запахом, из левой – скудное слизисто-гнойное отделяемое. Определяется альвеолярный свищ на месте удаленного верхнего 7 зуба справа, из него – гнойное отделяемое. Ротовая полость не санирована, множественный кариес.

Рентгенологическое исследование показало тотальное затемнение правой гайморовой пазухи, с тенью инородного тела в ней (пломбировочный материал), в области альвеолярного свища остеомиелитический процесс с секвестрацией.

При пункции правой гайморовой пазухи, получено обильное гнойное отделяемое, зеленоватого цвета, с прожилками крови, со зловонным запахом, попадание промывной жидкости в полость рта через свищевой ход.

При посеве получен обильный рост смешанной микрофлоры с преобладанием дифтероидов, *St. epidermidis*.

D.S.: Обострение правостороннего хронического одонтогенного гайморита. Альвеолярный свищ.

Выполнена операция на правой верхнечелюстной пазухе по Калдвел-Люку, с ушиванием альвеолярного свища щечным лоскутом на ножке. Операционные находки: измененная слизистая оболочка с участками некроза, грануляционная ткань, кариозно-измененная кость, костный секвестр, пломбировочный материал, обильное гнойное отделяемое с резким запахом.

Тканевые цитокины: ИЛ-1 - 12,35 пг/мл, ИЛ-4 - 2,27 пг/мл, ФНО - 8,45 пг/мл, ферритин надосадочный - 8, клеточный - 26,02.

Общий анализ крови: E_r - $4,0 \times 10^{12}/л$, H_e - 130 г/л, L_e - $4,4 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1%, палочкоядерные нейтрофилы - 2%, сегментоядерные нейтрофилы - 57%, лимфоциты - 37%, моноциты - 3%, СОЭ - 40 мм/ч, ЛЛИ - 1,49.

Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови: ИЛ-1 - 18,08 пг/мл, ИЛ-4 - 0, ФНО - 6,55 пг/мл, ферритин - 131,93.

Послеоперационный период гладкий, щечный лоскут прижился. Выписан в удовлетворительном состоянии на 10 сутки.

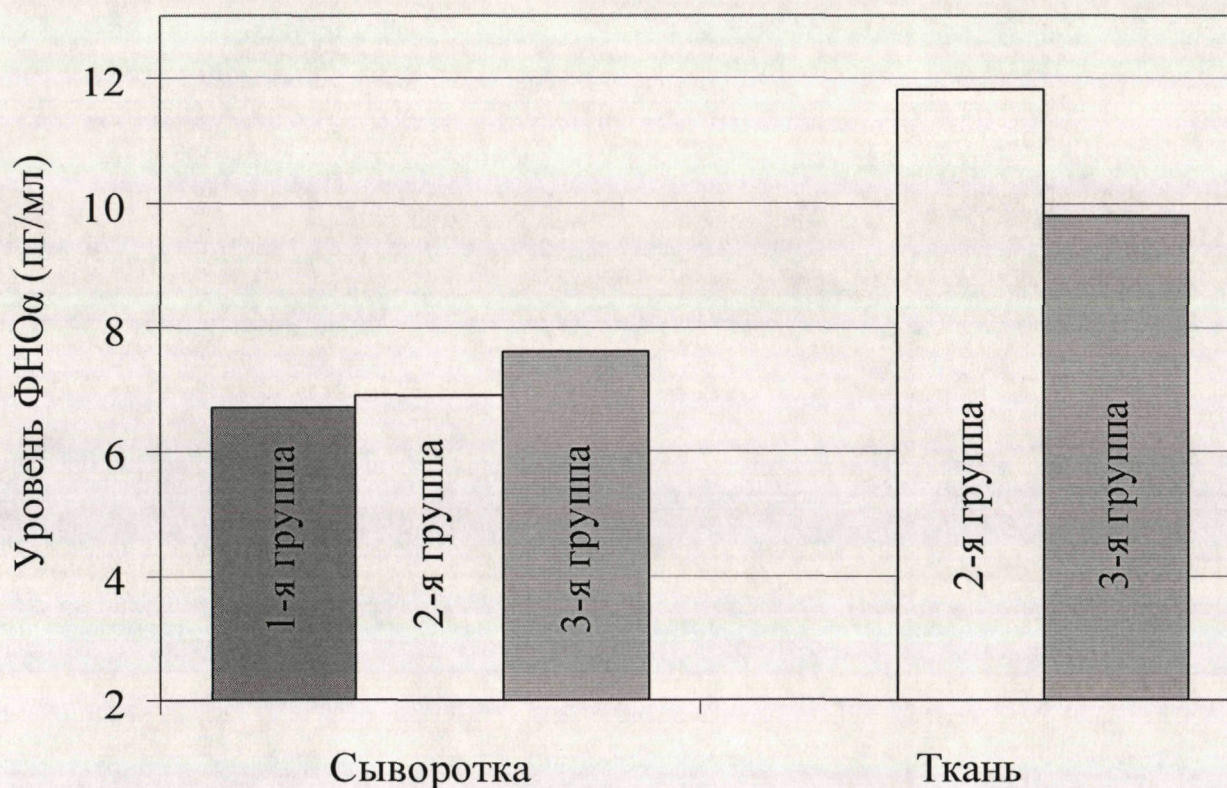


Рисунок 10. Средние показатели ФНО α (пг/мл) у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

Диапазон показателей тканевого ФНО α в третьей группе был от 7,45 до 23,56 пг/мл, в среднем - $11,3 \pm 1,26$ пг/мл (табл. 22, 23; рис. 10). Вариабельность показателей у мужчин совпала с внутригрупповой, низкая цифра определена у 41-летнего пациента, высокая - у 43-летнего. У женщин разброс минимальная цифра (7,45 пг/мл) определена у 25-летней больной, максимальная (13,57 пг/мл)

- у 53-летней. Прослеживается зависимость концентрации цитокина в патологически измененных тканях от возраста пациентов: с увеличением возраста уровень тканевого ФНО α увеличивается.

Таким образом, анализ полученных данных по уровням провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α у больных хроническим риносинуситом показал четкую зависимость титров цитокина от степени выраженности и длительности воспалительного процесса. Показатели сывороточного цитокина значительно превышают донорские во всех группах больных хроническим риносинуситом, возрастают в клинической группе с локальными изменениями (2 группа), достигая максимума в группе больных с воспалительными изменениями и за пределами пораженного параназального синуса (3 группа). Возможности тканевого ФНО α в третьей группе начинают истощаться, сохраняясь все же на достаточно высоком уровне, в целом не меняя динамику. Кроме того, отмечено увеличение титров сывороточного и тканевого медиатора с увеличением давности заболевания, частоты и длительности обострений: при большем его накоплении в очаге поражения происходит более массивный выброс цитокина в кровеносное русло.

Глава 4.4.: Диагностическая ценность ферритина при хроническом риносинусите.

Для определения диагностической значимости ферритина при хроническом риносинусите впервые проведено определение маркера в сыворотке крови и патологически измененных тканях, удаленных во время операции. При оценке результатов учитывались количественные показатели и процент положительно реагирующих случаев в сыворотке крови, патологически измененных тканях, удаленных во время операции и экссудате (пунктате) околоносовых пазух..

Нами отмечена зависимость содержания ферритина в тканях от его уровня в сыворотке крови, чем выше его концентрация в плазме, тем выше она и в тканях. Мы выявили корреляционные связи между уровнями ферритина и фактора некроза опухоли α в тканях, удаленных при saniрующей операции, опираясь на диагностическую значимость последнего при осложненном хроническом риносинусите.

Таблица 24

Зависимость содержания тканевого фактора некроза опухоли α
от уровня тканевого ферритина у больных хроническим риносинуситом

Группы по уровню Ферритина, мкг/мл	n	Тканевой ФНО α		Коэффициент корреляции
		M $\pm$ m, пг/мл	Min – max, пг/мл	
Ферритин: 0 – 0,7	41	6,6 $\pm$ 0,33	4,85 – 7,85	0,45
Ферритин: 0,8 – 4,2	65	7,4 $\pm$ 0,52	6,55 – 8,73	0,58
Ферритин: 4,3 – 8,0	22	7,7 $\pm$ 0,58	4,85 – 13,81	0,62
Ферритин: > 8,0	14	8,1 $\pm$ 1,21	5,72 – 13,81	0,79

Как видно из таблицы №24 с увеличением уровня тканевого ферритина увеличивается и содержание тканевого ФНО α , и чем выше цифры ферритина, тем значимее корреляционная связь. У пациентов с низкими цифрами ферритина в супернатанте коэффициент корреляции был равен 0,45, с повышением титров возрастал до 0,58 и 0,62, достигая 0,79 у больных с титром ферритина в тканях более 8,0 мкг/мл (рис. 11).

Анализ результатов показал, что клеточный ферритин начинает определяться при достижении его концентрации в сыворотке крови не менее 73,77 нг/мл, в экссудате – не менее 16,67 мкг/мл.

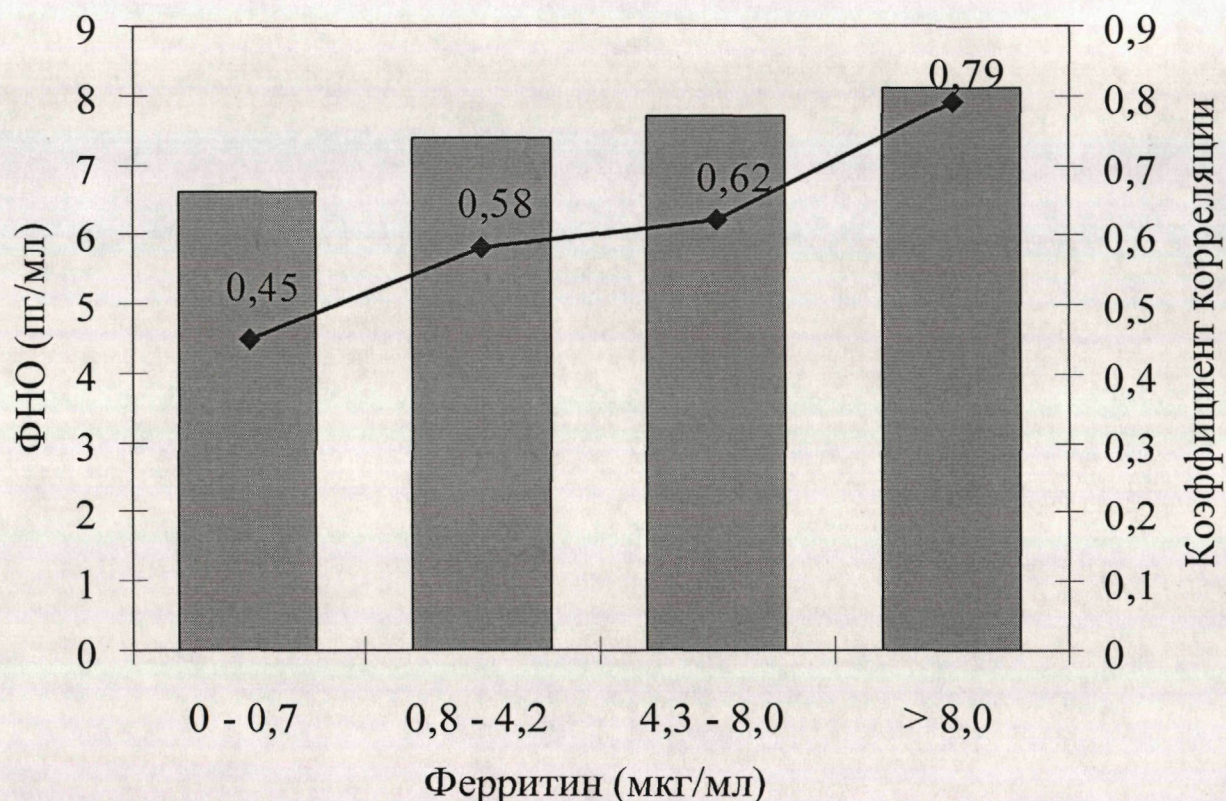


Рисунок 11. Корреляция уровней ферритина (мкг/мл) и ФНОα (пг/мл) в патологически измененных тканях у больных хроническим риносинуситом.

Во всей выборке средние показатели ферритина в сыворотке крови составляли $52,3 \pm 3,90$ нг/мл, в экссудате - $3,5 \pm 0,43$ мкг/мл, в тканях – $4,2 \pm 0,59$ мкг/мл. Процент положительно реагирующих клеток составлял соответственно – 92,9%, 56,1% и 59,2%. Уровни ферритина в положительно реагирующих случаях в экссудате варьировали от 1,37 до 12 мкг/мл, в тканях – от 0 до 26,02 мкг/мл, в сыворотке крови показатель колебался в пределах 3,15 – 152,7 нг/мл. Установлена стойкая зависимость уровней ферритина в биосубстратах и процента положительно реагирующих случаев от степени выраженности воспалительного процесса (табл. 26).

Колебания показателей в экссудате были от 0 до 12,0 мкг/мл и в среднем были равны $1,7 \pm 0,43$ мкг/мл. У мужчин колебания медиатора варьировали от 0

до 12,0 мкг/мл, причем уровень ферритина в экссудате увеличивался в прямой зависимости от возраста мужчины. Так у молодых мужчин ферритин в экссудате определялся крайне редко, в среднем возрасте цифры его не превышали 4,0 мкг/мл, у пациентов старшего возраста регистрировались максимальные его показатели. У женщин молодого возраста, до 26 лет, почти одинаково часто встречались как низкие, так и высокие показатели ферритина и зависели, скорее, от степени воспалительных изменений тканей, с наступлением периода менопаузы уровни стабилизировались и у большинства женщин не превышали 2 мкг/мл, у пациенток старшей возрастной группы цифры возрастали, достигая максимальных – 12 мкг/мл.

Процент положительно реагирующих случаев в экссудате составил 87,5%. Уровни ферритина в положительно реагирующих случаях в экссудате варьировали у мужчин от 4 до 8 мкг/мл, у женщин от 2 до 12 мкг/мл.

Разброс тканевых показателей во всей выборке был от 0 до 26,02 мкг/мл и в среднем составил $9,1 \pm 2,23$ мкг/мл. У мужчин колебания медиатора в тканях составили от 0 до 26,02 мкг/мл, характерным было нарастание титров с увеличением возраста, наиболее высокий зафиксирован у пациента 52 лет (табл. 25). У женщин максимально высокие цифры тканевого ферритина выявлены в молодом возрасте, с увеличением возраста титры его понижаются до минимальных у пациенток старшей возрастной группы. Таким образом, прослежена определенная зависимость концентрации ферритина в тканях от возраста и пола пациентов.

Процент положительно реагирующих случаев в тканях составил 81,3%, при этом уровни тканевого ферритина в положительно реагирующих случаях у мужчин колеблись в пределах от 6,87 до 26,02 мкг/мл, у женщин - от 3,87 до 19,76 мкг/мл (табл. 25).

Констатированы несколько более высокие показатели ферритина в сыворотке крови у женщин ($53,4 \pm 5,36$ нг/мл), чем у мужчин ($51,4 \pm 5,56$ нг/мл). В экссудате и тканях цифры ферритина также были выше у женщин: $4,8 \pm 0,76$ мкг/мл в экссудате у женщин и $2,5 \pm 0,43$ мкг/мл в экссудате у мужчин ($p < 0,05$), $5,4 \pm 0,85$ мкг/мл и $3,2 \pm 0,80$ в тканях.

Анализ полученных результатов в возрастном аспекте показал, что средние показатели ферритина в сыворотке крови пациентов младшей возрастной составили $45,35 \pm 4,2$ нг/мл. С увеличением возраста пациентов содержание ферритина в сыворотке крови возрастало до $47,7 \pm 8,71$ нг/мл в средней возрастной группе, и до $65,6 \pm 7,60$ нг/мл у пациентов старше 45 лет, достоверно ($p < 0,05$) различаясь с показателями медиатора в сыворотке крови доноров (табл. 25).

Процент положительно реагирующих случаев обнаружения ферритина в экссудате молодых пациентов составил 51,2%, в средней возрастной группе – 61,7%, в старшей возрастной группе – 59,5%. Абсолютные показатели ферритина в экссудате возрастали с увеличением возраста пациентов: у больных до 26 лет он был равен $3,05 \pm 0,69$ мкг/мл, у пациентов среднего возраста – $3,2 \pm 0,73$ мкг/мл, в старшей возрастной группе – $4,4 \pm 0,83$ мкг/мл.

Показатели тканевого ферритина в зависимости от возраста распределились следующим образом. В средней возрастной группе процент положительно реагирующих случаев составил 61,7%, абсолютный показатель – $3,7 \pm 0,75$ мкг/мл. У молодых процент положительно реагирующих случаев уменьшается до 58,3%, абсолютный показатель несколько возрастает – $3,81 \pm 0,8$ мкг/мл; в старшей возрастной группе при сохранении процента положительно реагирующих клеток (51,7%) значительно увеличивается абсолютный показатель – $5,2 \pm 1,39$ мкг/мл ($p < 0,1$ к другим возрастным группам) (табл. 25).

Результаты анализа уровней ферритина показали их зависимость от длительности заболевания, частоты и длительности обострений. Минимальные значения медиатора определялись у больных с анамнезом менее года. Процент положительно реагирующих клеток в тканях и экссудате у них был равным – 47,4%, при абсолютных значениях в тканях – $4,3 \pm 0,95$ мкг/мл, в экссудате – $4,0 \pm 0,81$ мкг/мл, в сыворотке крови – $41,1 \pm 4,75$ нг/мл (почти в два раза выше чем в донорской группе ($p < 0,05$), и возрастая в сыворотке крови при увеличении длительности обострения (табл. 25). Так, при длительности обострения менее двух недель уровни сывороточного ферритина составили – $3,15 \pm 0,71$ нг/мл, при длительности обострения от 1 до 3 месяцев – $52,3 \pm 3,26$ нг/мл, более 4 ме-

сяцев – $88,6 \pm 17,26$ нг/мл. Такая же тенденция отмечена и в динамике уровней ферритина в экссудате и тканях.

Таблица 25

Определение ферритина в биосубстратах у больных хроническим риносинуситом в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания

Группа		n		Частота выявления, %	M $\pm$ m	Min – max
Контрольная		15	Сыворотка	100	22,7 $\pm$ 4,12	4,36 – 70,9
Пол	Мужской	79	Ткань	48,1	3,2 $\pm$ 0,8	0 – 26
			Экссудат	50,6	2,5 $\pm$ 0,43	0 – 12
			Сыворотка	100	51,4 $\pm$ 5,56	3,15 – 152,7
	Женский	63	Ткань	74,6	5,4 $\pm$ 0,85	0 – 19,8
			Экссудат	63,4	4,8 $\pm$ 0,76	0 – 12
			Сыворотка	100	53,4 $\pm$ 5,36	3,15 – 123,3
Возраст	До 26 лет	48	Ткань	58,3	3,81 $\pm$ 0,8	0 – 19,8
			Экссудат	52,1	3,05 $\pm$ 0,69	0 – 12
			Сыворотка	100	45,35 $\pm$ 4,2	9,1 – 111,4
	26 – 45 лет	47	Ткань	61,7	3,7 $\pm$ 0,75	0 – 10,1
			Экссудат	61,7	3,2 $\pm$ 0,73	0 – 12
			Сыворотка	100	47,7 $\pm$ 8,71	11,8 – 152,7
	Старше 45 лет	47	Ткань	61,7	5,2 $\pm$ 1,39	0 – 26
			Экссудат	59,5	4,4 $\pm$ 0,83	0 – 12
			Сыворотка	100	65,6 $\pm$ 7,6	3,15 – 131,9
Длительность заболевания	До 1 года	57	Ткань	47,3	4,3 $\pm$ 0,95	0 – 19,7
			Экссудат	47,3	4,0 $\pm$ 0,81	0 – 12
			Сыворотка	100	41,1 $\pm$ 4,75	3,15 – 102,3
	От 1 до 10 лет	40	Ткань	90,0	3,0 $\pm$ 0,4	0 – 26,02
			Экссудат	80,0	4,3 $\pm$ 0,84	0 – 12
			Сыворотка	100	62,3 $\pm$ 5,76	10,3 – 131,9
	Больше 10 лет	45	Ткань	44,4	5,3 $\pm$ 1,37	0 – 17,8
			Экссудат	44,4	2,4 $\pm$ 0,58	0 – 8
			Сыворотка	100	55,9 $\pm$ 8,88	3,15 – 152,7

Наиболее высокие показатели сывороточного ферритина констатированы у больных с длительностью заболевания от года до 10 лет ($62,3 \pm 5,76$ нг/мл), вероятно за счет преобладания пациентов из третьей клинической группы

(46,4%). Кроме того, у этих пациентов констатирован наибольший процент положительно реагирующих случаев в тканях (90%) и экссудате (80%), при среднеабсолютных значениях $3,0 \pm 0,4$ мкг/мл и $4,3 \pm 0,84$ мкг/мл соответственно. И при таком анамнезе сохранена та же тенденция, чем длительнее обострение, тем выше уровни ферритина в биосубстратах (табл. 25).

У пациентов с анамнезом болезни более 10 лет, хотя и сохраняется четкая зависимость титров медиатора от длительности обострения, отмечено снижение уровней ферритина в сыворотке крови ($55,9 \pm 8,88$ нг/мл) и экссудате ($2,4 \pm 0,58$ мкг/мл). Частота выявления ферритина в патологически измененных тканях снизилась до 44,4% (табл. 25). Причина этого, вероятно, является преобладание среди них пациентов из первой и второй клинической групп (90,3%), с более низкими, чем в третьей группе титрами ферритина.

Таблица 26

Показатели ферритина у больных хроническим риносинуситом

в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

Группа	n		Частота выявления, %	M $\pm$ m	Min – max
Контрольная	15	Сыворотка	100	$22,7 \pm 4,12$	4,36 – 70,9
1-я группа	44	Экссудат	36,7	$1,9 \pm 0,43$	0 – 12
		Сыворотка	100	$42,7 \pm 5,08$	3,15 – 108,5
2-я группа	49	Ткань	69,7	$5,4 \pm 0,85$	0 – 17,8
		Экссудат	70,6	$1,7 \pm 0,81$	0 – 12
		Сыворотка	100	$38,4 \pm 4,13$	14,24 – 102,3
3-я группа	49	Ткань	81,3	$9,1 \pm 2,22$	0 – 26,02
		Экссудат	87,5	$5,35 \pm 1,07$	0 – 12
		Сыворотка	100	$70,2 \pm 18,7$	16,67 – 152,7

В первой клинической группе разброс показателей в сыворотке был от 3,15 до 108,5 нг/мл и в среднем составил $42,7 \pm 5,08$ нг/мл (табл. 26; рис. 12). Разброс показателей у мужчин первой группы совпал с внутригрупповым, а у женщин был от 3,15 до 85,57 нг/мл. Высокие показатели ферритина внутри группы определены у мужчин молодого и старшего возраста, наибольший показатель (108,5 нг/мл) обнаружен у мужчины 62 лет. У женщин до 26 лет внут-

ри первой группы наблюдалось постепенное возрастание сывороточного ферритина с 9,1 до 46,7 нг/мл, у пациенток среднего возраста колебания медиатора было от 21,64 до 24,34 нг/мл, своего «пика» его уровень (85,57 нг/мл) достигает в старшей возрастной группе.

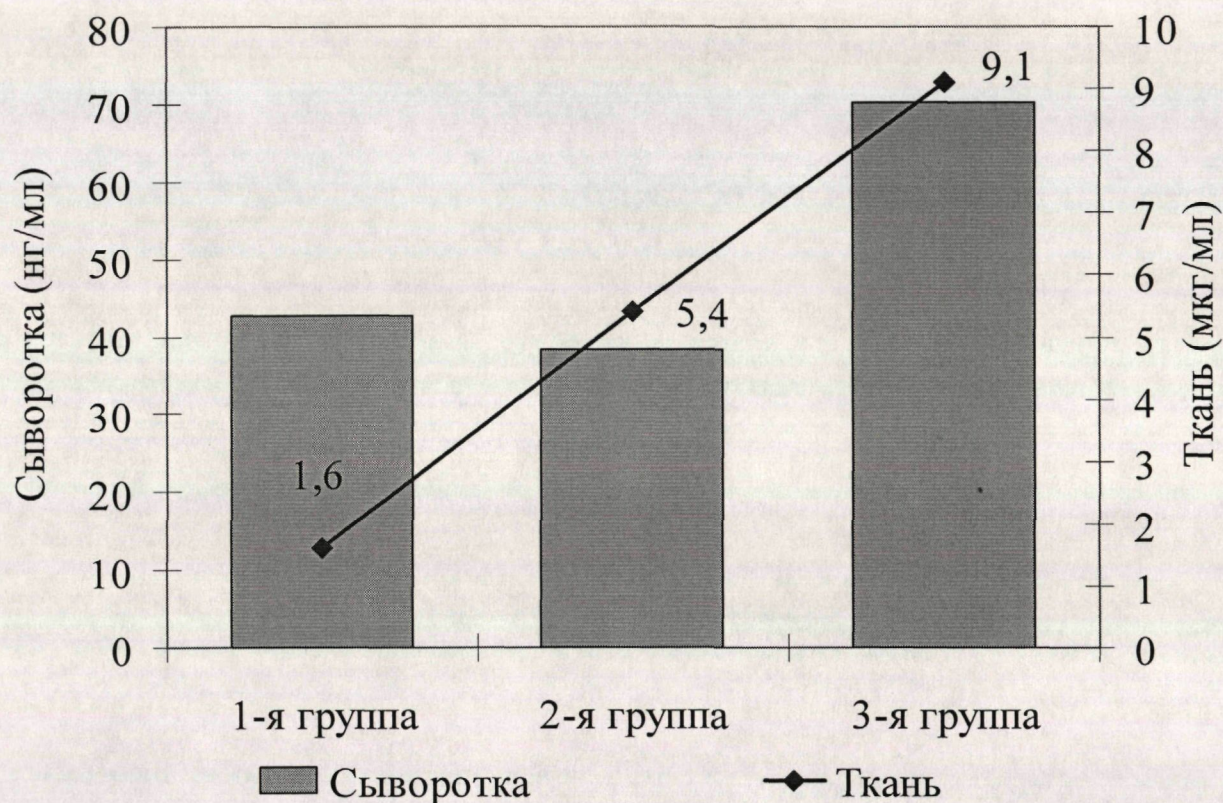


Рисунок 12. Уровни ферритина в сыворотке крови и патологически измененных тканях у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

В экссудате пациентов первой группы ферритин обнаруживался при концентрации его в сыворотке крови не менее 21,64 нг/мл.

Разброс показателей в экссудате внутри первой клинической группы составил от 0 до 12,0 мкг/мл и в среднем был $1,9 \pm 0,43$ мкг/мл. У мужчин он колебался 0 до 4,0 мкг/мл, с максимально высокими цифрами у пациентов старше 45 лет. У женщин внутри первой клинической группы ферритин в экссудате увеличивался с возрастом: до 26 лет — 0 мкг/мл, от 26 до 45 лет — 4 мкг/мл, старше 45 лет — 12 мкг/мл. Процент положительно реагирующих случаев в отделяемом пазух составил 36,7%. Уровни ферритина в положительно реагирую-

щих случаях в экссудате варьировали у мужчин от 2 до 4 мкг/мл, у женщин от 2 до 12 мкг/мл (табл. 26; рис. 13).

В сыворотке крови пациентов второй клинической группы границы уровней ферритина во всей выборке варьировали от 14,24 до 102,3 нг/мл и в среднем равнялись $38,4 \pm 4,13$ нг/мл (табл. 26, рис. 12). У мужчин показатели колебались достаточно в широких пределах от 14,24 до 102,3 нг/мл, у женщин разница была не столь выраженной – от 61,94 до 73,77 нг/мл. Группа представлена в основном молодыми мужчинами до 35 лет, среди них наиболее высокий показатель (68,08 нг/мл) выявлен у 22-летнего пациента. Максимально высокий показатель определен у мужчины 68 лет. У женщин второй группы уровни ферритина почти в три раза превышают контрольные величины ($22,7 \pm 4,12$ нг/мл), и практически не меняются от возраста: в молодом возрасте они составляют 72,5 нг/мл, у женщин среднего возраста – 73,77 нг/мл, в старшей возрастной группе – 72,57 нг/мл.

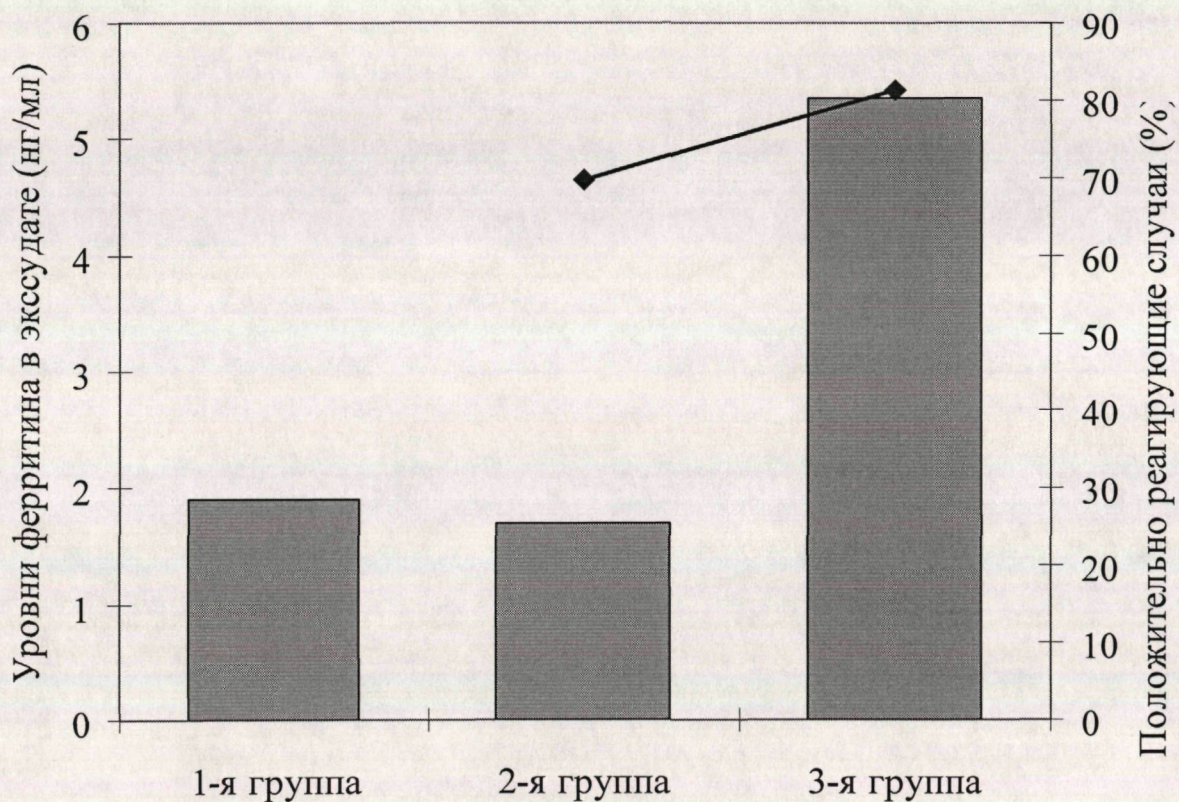


Рисунок 13. Уровень ферритина в экссудате у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

И в экссудате, и в тканях ферритин начинал определяться у больных второй группы, когда его концентрация в сыворотке достигала 32,4 нг/мл. Для больных этой группы характерен почти равный процент положительно реагирующих случаев при определении его в экссудате (70,6%) и в ткани (69,7%) (табл. 26, рис. 13).

Колебания показателей в экссудате были от 0 до 12,0 мкг/мл, в среднем – $1,7 \pm 0,81$ мкг/мл (табл. 26, рис. 13). У мужчин в положительно реагирующих случаях уровни колебались от 1,37 до 12,0 мкг/мл, с наиболее высокими цифрами у молодых. У женщин ферритин в экссудате увеличивался с возрастом от 2 мкг/мл в молодой возрастной группе, до 12,0 мкг/мл в старшей возрастной группе. В период менопаузы у большинства пациенток второй группы концентрация ферритина в экссудате определилась на уровне 8,0 мкг/мл.

Разброс показателей в тканях составил от 0 до 17,8 мкг/мл и в среднем был равен $5,4 \pm 0,85$ мкг/мл. У мужчин колебания были от 0 до 8 мкг/л, при этом минимальный и максимальный показатели зафиксированы в молодой возрастной группе. У женщин концентрация ферритина внутри второй группы значительно не менялась в зависимости от возраста обследованной.

Иллюстрацией вышесказанного может служить выписка из истории болезни №20007.

Пример 5. Служащая из Икрянинского района Л., 53 лет, по экстренным показаниям поступила в ЛОР-отделение АМ ОКБ 10 декабря 2003 г., с жалобами на слабость, недомогание, повышение температуры тела, головную боль и боль в проекции левой верхнечелюстной пазухи, заложенность в левой половине носа, слизисто-гнойное отделяемое из нее, запах из носа.

Больной себя считает 10 лет, в течение которых четыре раза возникали обострения, спровоцированные заболеванием зубов и переохлаждением. Дважды в курсе терапии использовались пункции гайморовых пазух, при каждом обострении прибегала к антибиотикотерапии. Последние две недели лечилась у стоматолога амбулаторно с переменным успехом, за последнюю неделю стала отмечать ухудшение состояния, появились резкий неприятный запах из носа и ротовой полости.

Из перенесенных заболеваний отмечала острые респираторные инфекции, хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, симптоматическая гипертония, фибромиома матки, катаракта. В прошлом перенесла общеполостную операцию на правом среднем ухе.

Объективно на момент поступления (10.12.2003 г): Общее состояние больной удовлетворительное. Температура тела – $36,5^{\circ}$ С. Слизистая оболочка левой половины полости носа отекая, гиперемизованная, нижняя носовая раковина слева резко отека. Носовое дыхание слева затруднено. Носовая перегородка отклонена влево, обоняние снижено. В левой половине носа умеренное слизисто-гнойное отделяемое с резким гнилостным запахом. Ротовая полость не санирована. Пальпация гайморовой пазухи болезненна.

На рентгенограммах придаточных пазух носа отмечено тотальное затемнение левой гайморовой пазухи, тень инородного тела в ней, вероятно пломбировочный материал, тени продуктивных изменений.

При пункция левой гайморовой пазухи, получено обильное гнойное отделяемое, зеленоватого цвета, с прожилками крови, со зловонным запахом.

При бактериологическом исследовании слизисто-гнойного отделяемого гайморовых пазух возбудителя обнаружить не удалось, получен отрицательный результат.

D.S. Обострение левостороннего хронического гнойно-деструктивного гайморита.

12.12.2003 года выполнена операция на левой верхнечелюстной пазухе по Калдвел-Люку. Операционные находки: патологически измененная слизистая оболочка, грануляционная ткань, полиповидные образования, свободное слизисто-гнойное отделяемое с резким запахом.

Общий анализ крови: $E_r - 3,60 \times 10^{12}/л$, $H_e - 113 г/л$, $Le - 3,8 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 61%, лимфоциты - 31%, моноциты - 4%, СОЭ - 10мм/ч, ЛПИ 1,81.

Результат гистологического исследования: Хронический воспалительный процесс.

Сывороточные цитокины: ИЛ-1 - 10,98 пг/мл, ИЛ-4 – 0 пг/мл, ФНО – 7,17 пг/мл, ферритин - 3,15 нг/мл.

Тканевые цитокины: ИЛ-1 - 9,56 пг/мл, ИЛ-4 - 1,45 пг/мл, ФНО - 3,26 пг/мл, ферритин в экссудате – 0, ферритин тканевой – 0.

В послеоперационном периоде получала традиционный курс противовоспалительной. В удовлетворительном состоянии выписана через 15 дней.

В третьей клинической группе колебания показателей ферритина в сыворотке крови были от 16,67 до 152,7 нг/мл, в среднем – $70,2 \pm 18,7$ нг/мл (табл. 26, рис. 12). У мужчин диапазон показателей был от 18,12 до 152,7 нг/мл, достигая своего наибольшего значения в средней возрастной группе, с переходом же в старшую возрастную группу показатель несколько снижается до 131,3 нг/мл. Диапазон показателей у женщин был от 16,67 до 123,3 нг/мл, достигая своего пика в средней возрастной группе, при почти равных уровнях у молодых и пациентов старше 50 лет. Иллюстрацией может служить выписка из истории болезни №20692 .

Пример 6. Безработный житель Камызякского района К., 43 года, поступил в оториноларингологическое отделение АМОКБ г. Астрахани 15 декабря 2004 г., с жалобами на слабость, недомогание, повышение температуры тела, головную боль и боль в проекции левой околоносовой пазухи, заложенность в левой половине носа, отделяемое из носа слизисто-гнойного характера, запах из носа. Больным себя считал 3 года, в течение которых дважды возникали обострения, спровоцированные переохлаждением. При лечении применялись пункции гайморовых пазух и системная антибиотикотерапия. Амбулаторное лечение последнего обострения эффекта не дало.

Объективно на момент поступления (15.12.2004 г): Общее состояние больного удовлетворительное. Температура тела – 37,5С. Слизистая оболочка левой половины полости носа отекая, гиперемизованная, нижняя носовая раковина слева резко отека. Носовое дыхание слева затруднено, в левой половине носа крупный полип. В течение месяца пользуется сосудосуживающими каплями. Носовая перегородка отклонена влево. В полости носа умеренное слизисто-гнойное отделяемое с резким гнилостным запахом. Верхние зубы не са-

нированы, кариес 3 и 4 степени. Пальпация в проекции гайморовой пазухи болезненна.

При R-графии ППН констатировано тотальное затемнение левой гайморовой пазухи, тень инородного тела в ней, вероятно plombировочный материал, тени продуктивных изменений. При пункции левой гайморовой пазухи, получено обильное гнойное отделяемое, зеленоватого цвета, с прожилками крови, со зловонным запахом.

D.S.: Обострение левостороннего хронического гнойного гайморита. Полипоз носа.

Выполнена полипотомия носа и операция на левой верхнечелюстной пазухе по Калдвел-Люку. Операционные находки: при ревизии пазухи обнаружено бугристая плотная ткань беловатого цвета, заполняющая треть пазухи, при ее удалении выявлена деструкция задней и частично латеральной стенки, в остальном патологически измененная слизистая оболочка гайморовых пазух, грануляционная ткань, полиповидные образования, свободное слизисто-гнойное отделяемое с резким запахом. Полученный материал подвергался как гистологическому, так и исследованию на содержание цитокинов.

При бактериологическом исследовании слизисто-гнойного отделяемого гайморовых пазух возбудителя обнаружить не удалось, получен отрицательный результат.

Результат гистологического исследования: Хронический воспалительный процесс.

Сывороточные цитокины: ИЛ-1 - 10,98 пг/мл, ИЛ-4 - 0 пг/мл, ФНО – 7,17 пг/мл, ферритин - 11,8 нг/мл.

Тканевые цитокины: ИЛ-1 - 9,56 пг/мл, ИЛ-4 - 0 пг/мл, ФНО - 19,12 пг/мл, ферритин в экссудате - 0, тканевой ферритин - 0,73 мкг/л.

Общий анализ крови (от 16 декабря 2004): Er – $4,30 \times 10^{12}$ /л, He – 142 г/л, Le – $8,2 \times 10^9$ /л, эозинофилы 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные нейтрофилы – 73%, лимфоциты 15%, моноциты 6%, СОЭ 3мм/ч, ЛПИ 4,05.

Послеоперационный период гладкий. Выписан в удовлетворительном состоянии. Койко-день -11 дней.

Показатели тканевого ферритина у больных третьей группы варьировали в пределах от 0 до 26,02 мкг/мл (среднее – $9,1 \pm 2,22$ мкг/мл), в экссудате – от 0 до 12 мкг/мл (среднее – $5,35 \pm 1,07$ мкг/мл).

Анализ полученных результатов показал, что в сыворотке крови содержание ферритина в контрольной и в первой группе различались почти в два раза, средние его показатели составили $22,7 \pm 4,12$ нг/мл в контрольной группе и $42,7 \pm 5,08$ нг/мл в первой. С увеличением степени активности воспалительного процесса содержание ферритина в сыворотке крови возрастало, в третьей группе достигало уровня $70,2 \pm 18,7$ нг/мл ($p < 0,05$ к контролю и к первой группе).

Процент положительно реагирующих случаев обнаружения ферритина в экссудате прогрессивно возрастал в зависимости от степени активности воспалительных изменений от 36,7% в первой группе, до 70,6% во второй и 87,5% в третьей ($p < 0,1$ к первой группе) Абсолютные показатели ферритина в экссудате также возрастали: в первой группе они составили – $1,9 \pm 0,43$ мкг/мл, в третьей – $5,35 \pm 1,07$ мкг/мл ($p < 0,05$ к первой группе).

Похожая зависимость показателей от степени выраженности воспалительного процесса обнаружена и при определении ферритина в тканях. Так, во второй группе процент положительно реагирующих случаев составил – 69,7%, в третьей – 81,3%. Показатели тканевого ферритина заметно отличались в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса: во второй группе они составили $5,4 \pm 0,85$ мкг/мл, в третьей – $9,1 \pm 2,22$ мкг/мл ($p < 0,05$ ко второй группе).

С возрастанием степени выраженности воспалительного процесса ферритин в экссудате и тканях начинает определяться с увеличением его концентрации в сыворотке крови. В отделяемом околоносовых пазух пациентов первой группы он появляется при сывороточных значениях более 16,67 нг/мл, во второй при сывороточных уровнях более 21,64 нг/мл, в третьей – при значениях в сыворотке крови более 32,4 нг/мл. В тканях ферритин начинает определяться

при концентрациях его в сыворотке крови более 32,4 нг/мл и 73,77 нг/мл соответственно во второй и третьей группах.

Изучение ферритина у больных хроническим риносинуситом и возможность использования его в диагностике и прогнозировании осложнений проведено нами в два этапа. На первом этапе исследованы уровни ферритина в тканях, удаленных из гайморовой пазухи (52 пациента) при saniрующих операциях. Выявлена четкая зависимость концентрации тканевого ферритина от степени выраженности воспалительного процесса. Получены высокие цифры тканевого ферритина у больных осложненным хроническим риносинуситом. Аргументацией возможности использования ферритина для диагностики воспалительного деструктивного состояния околоносовых пазух послужила высокая его надежность в диагностике деструктивных состояний при других заболеваниях и отсутствие этого медиатора в слизистой оболочке здоровых людей.

Установлено, что изменения концентрации ферритина в экссудате и сыворотке крови у обследованных больных коррелировали с уровнями медиатора в тканях. Однако в отдельных случаях у больных хроническим риносинуситом отмечена высокая концентрация ферритина в экссудате и низкая в сыворотке крови, и наоборот — низкая в экссудате и высокая в сыворотке крови. Вероятно, это зависит от патоморфологических изменений слизистой оболочки, индивидуальных особенностей ее кровоснабжения и микроциркуляции.

Для удобства интерпретации результатов цифры ферритина в экссудате от 0 до 4 мкг/мл были приняты за 1 балл, от 4 до 8 мкг/мл — за 2 балла, от 8 до 12 мкг/мл — за 3 балла. Аналогично этому цифры сывороточного ферритина в границах от 0 до 50 нг/мл приняты за 1 балл, от 50 до 100 нг/мл — за 2 балла, от 100 до 150 нг/мл — за 3 балла, цифры, превышающие 150 нг/мл — за 4 балла. Баллы ферритина в экссудате и сыворотке крови суммировались. У больных с наиболее выраженным воспалительным деструктивным поражением сумма баллов была 5 и более (Пример 7).

Пример 7. Студентка, А., 20 лет, поступила ЛОР-отделение 13 мая 2005 г. (история №7601), в экстренном порядке, с жалобами на слабость, недомогание, повышение температуры тела, головную боль и боль в проекции ле-

вой верхнечелюстной пазухи, заложенность в левой половине носа, отделяемое из носа слизисто-гнойного характера. Больной себя считала 1 месяц, в течение которого лечилась у стоматолога с переменным успехом. За последнюю неделю стала отмечать ухудшение состояния, появились резкий неприятный запах из носа и ротовой полости, гнойное отделяемое из лунки 5 левого верхнего зуба.

Объективно на момент поступления (13.05.2005 г): Общее состояние больной удовлетворительное. Температура тела – $36,5^{\circ}\text{C}$. Слизистая оболочка левой половины полости носа отекая, гиперемизованная, нижняя носовая раковина слева резко отека. В течение месяца пользуется сосудосуживающими каплями. Отделяемое из носа слизисто-гнойное, умеренное, с резким гнилостным запахом. Ротовая полость не санирована, имеется альвеолярный свищ. Пальпация в проекции гайморовой пазухи болезненна.

При компьютерной томографии придаточных пазух носа констатировано тотальное снижение пневматизации в левой гайморовой пазухе с наличием тени инородного тела (пломбировочный материал).

Выполнена пункция левой гайморовой пазухи, получено обильное гнойное отделяемое, зеленого цвета, с прожилками крови, со зловонным запахом, верхнечелюстная пазуха сообщается с полостью рта через альвеолярный свищ.

Бактериологическое исследование показало обильный рост смешанной микрофлоры: дифтероиды, клебсиелла. *St.aureus*, *St.epidermidis*, *E.coli*.

Общий анализ крови (от 16 марта 2005): $\text{Er} - 4,30 \times 10^{12}/\text{л}$, $\text{He} - 137 \text{ г/л}$, $\text{Le} - 4,6 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы - 1%, палочкоядерные нейтрофилы - 2%, сегментоядерные нейтрофилы - 47%, лимфоциты 45%, моноциты 5%, СОЭ - 34 мм/ч, лейкоцитарный индекс интоксикации - 0,98.

Ферритин: тканевой - 4,15 мкг/мл, в экссудате - 12 мкг/мл (3 балла), в сыворотке крови - 146,4 нг/мл (3 балла). Сумма баллов - 6.

D.S. Левосторонний острый гнойно-деструктивный одонтогенный перфоративный гайморит.

Выполнена saniрующая операция на левой верхнечелюстной пазухе по Калдвел-Люку, с закрытием альвеолярного свища щечным лоскутом на ножке.

Операционные находки: грануляционная ткань, полиповидные образования, костный секвестр, свободное слизисто-гнойное отделяемое с резким запахом, пломбировочный материал. Полученный материал подвергался гистологическому исследованию, деструктивные изменения подтверждены.

В послеоперационном периоде получала традиционный курс противовоспалительной и десенсибилизирующей терапии. Выписана в удовлетворительном состоянии на 12 сутки пребывания в стационаре.

На втором этапе исследования были отработаны показания к хирургическому лечению больных хроническим риносинуситом на основании определения у них титров ферритина в экссудате и сыворотке крови. После проведенного клинико-лабораторного исследования, определения титров ферритина в экссудате и сыворотке крови деструктивное состояние диагностировано у 46 больных хроническим риносинуситом при сумме баллов 5 и более (Пример 8). Всем больным с такой суммой баллов выполнены saniрующие операции на околоносовых пазухах. После операции диагноз хронического осложненного риносинусита был подтвержден у всех больных как визуальной оценкой интраоперационных находок, так и последующим гистологическим исследованием. В том числе, у 15 из 46 прооперированных больных, у которых диагноз деструктивного состояния всеми использованными нами общепринятыми методами до операции был сомнителен, но сумма баллов ферритина в экссудате и сыворотке крови составила 5 и выше баллов, интраоперационные находки подтвердили необходимость и своевременность хирургического лечения.

Предложенный способ внедрен в работу оториноларингологического отделения Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани.

Пример 8. Пациентка Т., 25 лет, (история №15393), госпитализирована в ЛОР-отделение 18 сентября 2004 г. с жалобами на слабость, недомогание, повышение температуры тела, головную боль и боль в проекции околоносовых пазух, заложенность носа, отделяемое из носа слизисто-гнойного характера. Со слов болеет в течение 2-х лет. Обострения дважды в год, по поводу которых лечилась амбулаторно, в том числе и пункциями гайморовых пазух.

Объективно: Общее состояние больной удовлетворительное. Температура тела – 38,5°C. Слизистая оболочка полости носа больше справа резко отечная, гиперемированная, местами застойная с синюшным оттенком. Носовое дыхание затруднено, в течение пользуется сосудосуживающими каплями до шести раз в сутки. Носовая перегородка по средней линии, нижние носовые раковины резко гипертрофированы. Отделяемое из носа слизисто-гнойное, обильное. Ротовая полость не санирована. Пальпация в проекции околоносовых пазух справа болезненна.

Компьютерная томография придаточных пазух носа не убедительна: пристеночное снижение пневматизации в правой гайморовой пазухе, тени продуктивных изменений в ней, без признаков деструкции.

При пункции правой гайморовой пазухи получено гнойное отделяемое, с резким неприятным запахом, соустье функционирует, объем пазухи несколько снижен.

D.S.: Обострение хронического правостороннего гнойного гайморита.

Общий анализ крови: Er – $3,8 \times 10^{12}$ /л, He – 125 г/л, Le – $4,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 60%, лимфоциты - 35%, моноциты - 3%, СОЭ – 4 мм/ч, лейкоцитарный индекс интоксикации - 1,64.

Обнаружены высокие титры ферритина: в экссудате – 8 мкг/мл (3 балла), в сыворотке – 111,4 нг/мл (3 балла). Учитывая высокую сумму баллов (6), несмотря на сомнительные клинические и томографические данные больной была предложена санирующая операция на гайморовой пазухе. Операционные находки: обилие свободного зловонного гноя, патологически измененная слизистая оболочка, грануляционная ткань, обилие полиповидных образований, за счет которых значительно снижен объем пазухи, кариозно-измененная задняя стенка пазухи с обнажением тканей крылонебной ямки. Гистологические данные соответствовали визуальным изменениям.

D.S. окончательный: Обострение хронического правостороннего гнойно-деструктивного гайморита. Остеомиелит верхней челюсти справа.

В послеоперационном периоде получала соответствующий чувствительности возбудителя курс противовоспалительной терапии. Выписана в удовлетворительном состоянии на 18 сутки госпитализации. Сывороточный ферритин при контрольном исследовании через 2 месяца – 36,4 нг/мл (1 балл).

Предлагаемый нами способ диагностики степени активности воспаления в придаточных пазух носа обладает следующими преимуществами:

- возможность применения аргументирована изучением уровней ферритина в тканях
- для диагностики не нужны специальные условия и подготовка больного
- надежен в диагностике деструктивных состояний, даже тогда когда показатели не выходят за границы допустимой литературной нормы
- обладает достаточной точностью, даже тогда когда диагностика хронического риносинусита, осложненного воспалительной деструкцией, другими инструментальными и лабораторными методами затруднительна
- позволяют диагностировать латентно протекающие воспалительные состояния, нуждающиеся в оперативном лечении, тем самым уменьшать экономические затраты за счет уменьшения дооперационной подготовки, исключая попытки безуспешной консервативной терапии и повторные госпитализации

Таким образом, у больных хроническим риносинуситом содержание ферритина в сыворотке крови и удаленных во время операции тканях отражает степень выраженности воспалительного процесса, что позволяет диагностировать и прогнозировать осложнения заболевания. У больных с воспалительными изменениями только в пределах слизистой оболочки уровни ферритина в биосубстратах практически соответствовали его содержанию в биосубстратах у больных с экссудативным риносинуситом. При распространении воспалительного процесса за пределы слизистой оболочки показатели ферритина возрастали. Кроме того выявлена зависимость титров ферритина от длительности заболевания, чем продолжительнее анамнез, тем выше титры ферритина в биосубстратах.

Заключение.

Работа проводилась на базе Александро-Мариинской областной клинической больницы с 2004 по 2006 гг. Проведено клинико-лабораторное обследование 142 больных хроническим риносинуситом. В клиническую разработку вошли больные, которым выполнены все интересующие биохимические тесты, в общей сложности выполнено более тысячи тестов. Возраст обследованных больных находился в пределах от 18 до 58 лет (в среднем $39,3 \pm 1,47$ года). Распределение больных по возрастным группам представлено в табл. 1.

Среди больных было 79 (55,6 %) мужчин и 63 (44,4%) женщин (табл.2).

В контрольную группу было включено 15 практически здоровых людей, 8 мужчин и 7 женщин, без патологии дыхательных путей, в возрасте от 18 до 45 лет.

Для анализа полученных результатов из обследованных больных сформированы три клинические группы по степени выраженности воспалительного процесса. Первую группу составили 44 больных хроническим гнойным риносинуситом; вторую и третью группы - 98 больных хроническим осложненным риносинуситом. Во вторую группу вошли 49 человек у которых при визуальной и гистологической верификации патологические изменения не выходили за пределы слизистой оболочки пазух, в третью – 49 человек с распространенными за пределы периоста деструктивными изменениями, с вовлечением в воспалительный процесс подлежащей кости и окружающих топографических областей.

В первой группе средний возраст больных составил $33,5 \pm 2,9$ лет. Распределение больных в этой группе по возрасту было следующим: 21 (14,8%) человек в возрасте до 26 лет, 13 (9,1%) в возрасте от 26 до 45 лет и 10 (7,0%) – старше 45 лет. Клинически заболевание проявлялось слабовыраженными симптомами интоксикации, периодической заложенностью носа и слизистогнойными выделениями.

Вторая группа в основном была представлена пациентами старшего возраста, в среднем возрасте $42,3 \pm 1,26$ лет. Из них у 8 (5,6%) пациентов возраст был до 26 лет, у 16 (11,3%) – возраст 26 – 45 лет, 25 (17,6%) больных были

старше 45 лет. Большинство этих больных (83,6%) в течение длительного времени (не менее двух недель) беспокоили выраженные симптомы интоксикации, сильная головная и локальная боль, обильные гнойные выделения из носа, реактивный отек мягких тканей лица. Патогистологические изменения соответствовали хроническому воспалительному процессу в пределах слизистой оболочки.

Третью группу составили пациенты в возрасте $34,0 \pm 2,34$ лет, 21 (42,8%) из них из социальных групп риска. Заболевание у всех протекало достаточно длительно, в среднем $7,3 \pm 2,35$ лет. В этой группе риносинусит протекал с манифестными клиническими признаками воспаления. Мотивацией обращения за медицинской помощью у некоторых больных послужили возникшие осложнения: у 7 констатирован тромбоз глубоких вен лица, у 5 – флегмона лица, у 3 флегмона орбиты и у 4 – синустромбоз. У 18 (36,7%) пациентов диагностирован одонтогенный риносинусит. Во время операции у всех больных были обнаружены остеомиелитические изменения, у 11 с секвестрами и у 13 с холестеатомой. При гистологическом исследовании деструктивные изменения, секвестрация и холестеатома подтверждены. При 14 оперативных вмешательствах, выполненных по экстренным показаниям, деструктивные изменения обнаружены как в причинной пазухе (секвестр, узора, холестеатома), так и в окружающих синус областях. Гистологическое заключение соответствовало визуальным характеристикам удаленных тканей.

В работе были применены клинические, микробиологические (посев из носа и околоносовых пазух), биохимические, иммунохимические, гистологические методы исследования, общеклинические лабораторные тесты (общий анализ крови и мочи, ЭКГ, флюорография легких). Физикальный осмотр больных хроническим риносинуситом проводился с момента их поступления в стационар по общепринятой врачебной схеме.

Рентгенологическому исследованию околоносовых пазух в прямой и боковой проекциях подверглись все пациенты нашей клинической выборки, в некоторых случаях применялась компьютерная томография.

Всем больным определялись уровни содержания интерлейкина-1 α , интерлейкина-4, фактора некроза опухолей α и ферритина в сыворотке крови и в удаленных во время операции патологических тканях. Тестирование проводилось с помощью коммерческих тестовых систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Содержание интерлейкина-1 α , интерлейкина-4 и фактора некроза α в сыворотке крови и тканях определяли с использованием «сэндвич» - варианта твердофазного иммуноферментного анализа.

Ферритин определяли методом иммунодиффузионного титрования в агаре со стандартной тест-системой компании «БиоХимМак» (Москва МГУ Кафедра химической энзимологии Химический факультет) с последующей полуколичественной оценкой результатов реакции.

Причиной возникновения хронического риносинусита, по данным ряда авторов, является как состояние самого макроорганизма (нарушение архитектоники носовой полости, общего и местного иммунитета, не санированная ротовая полость), так и воздействие микробных факторов (Пискунов С.З., 1999; Антонив В.Ф., Дайхес Н.А., и др., 2001; Чиж Г.И., 2002; Bastaic Z., 1997).

Из 142 обследованных больных хроническим риносинуситом нарушенная архитектура полости носа в 39,8% наблюдений была представлена искривлением носовой перегородки, преимущественно в пораженную сторону, шипы и гребни носовой перегородки встретились в 23%. Продуктивные изменения слизистой оболочки полости носа, такие как гипертрофия нижних носовых раковин встретились в 69,4%, зависимость от сосудосуживающих носовых капель определялась у 88,8%, полипы в полости носа обнаружены в 22,4% (рис. 2).

У больных всех клинических групп отмечались воспалительные заболевания в зубочелюстной системе, преимущественно на верхней челюсти (от кариеса до остеомиелита верхней челюсти). Ни у одного из курируемых больных не было полной санации полости рта, среднее число кариозноизмененных зубов - $6,7 \pm 0,3$, из них кариес IV степени диагностирован более чем у половины больных. Другие сопутствующие воспалительные заболевания в зубочелюстной системе распределились следующим образом: одонтогенные кисты (26,5%), остеомиелит верхней челюсти (19,3%), пародонтоз (13,2%), в ряде случаев хи-

рургическому вмешательству на пораженных пазухах предшествовали операции на зубах и верхней челюсти. Альвеолярные свищи были у 11 человек (11,2%) (рис.1).

В экссудате из околоносовых пазух во всей выборке обследованных больных хроническим риносинуситом обильный рост флоры на питательных средах наблюдался в 60,2% проб, умеренный – в 29,6%, отсутствие роста – в 10,2% (табл. 8; рис. 3).

Наибольшее количество больных с обильной микробной обсемененностью обнаружено в первой и третьей клинических группах больных, соответственно в 65,3% и 87,5%, что достоверно выше, чем во второй группе ($p < 0,05$) ((табл. 8; рис. 3).

Обильный рост одного микроба констатирован у 28,6% пациентов первой группы, 18,2% второй группы и 31,3% третьей, с преобладанием одного – 24,5%, 12,1% и 31,3% соответственно, двух и симбиозом нескольких – в 8,2%, 6,1% и 25,0%. Умеренный рост микрофлоры отмечен в трети наблюдений у больных первой (32,7%) и второй групп (36,4%) ($p < 0,05$ к третьей группе). Для третьей группы, умеренный рост возбудителей оказался не характерным, он обнаружен у 1 больного. Отсутствие роста микробов чаще встречалось у больных второй группы (21,2%), в первой группе отрицательные результаты встречались в 2,5 раза реже (8,2%) и в третьей группе в 3,5 раза реже (6,3%) (табл. 8).

Соотношение малопатогенных и высоковирулентных штаммов у больных первой группы было 1,5:1, у больных второй группы - 1:2, у больных третьей группы – 1:2,5 (рис. 4). В отдельных запущенных, длительно протекающих случаях, с тяжелыми осложнениями, такими как тромбоз глубоких вен лица, синустромбозом, флегмонами лица, орбиты, обнаружено значительное преобладание золотистого стафилококка и *S.epidermidis*. В случаях с манифестными клиническими признаками воспаления в посевах превалировали *Str.pneumonia*, и характерен был рост одного микроба.

Определена чувствительность выделенной микрофлоры к 17 антибиотикам. Более 2/3 высеянных штаммов были чувствительны к левомецитину (87,9%), рифампицину (83,9%), канамицину (71,0%), эритромицину (68,8%),

кефзолу и клафорану (по 66,7%). Большая устойчивость наблюдалась к карбенициллину (35,6%), линкомицину (65,4%), оксациллину (61,9%), цефалексину (59,1%), ампициллину (53,3%), гентамицину (47,8%) и олеандомицину (47,6%). Резистентность флоры имела к тетрациклину (36,4%), пенициллину (34,5%), полимиксину (16,7%) и доксициклину (11,8%) (рис. 5). Обращает на себя внимание низкая чувствительность высеваемых микроорганизмов к наиболее часто применяемым в клинической практике антибиотикам – пенициллину, ампициллину, карбенициллину, гентамицину, тетрациклину, а высокая к редко используемым – линкомицину, рифампицину и цефалексину.

При сопоставлении рентгенологического и окончательного послеоперационного диагноза у больных осложненным хроническим риносинуситом установлено, что точность рентгенографического исследования составила 39,8% (46,9% совпадений диагнозов во второй группе и 32,6% в третьей), КТ исследования – 71,8% (65,0% во второй группе и 78,9% в третьей). Недооценка рентгенологических данных отмечена у 46,9% пациентов, гипердиагностика – у 13,3%. Ошибочная трактовка данных КТ исследования встречалась реже: недооценка – в 20,5%, гипердиагностика – в 7,7% (табл. 9).

Недостаточная точность рентгенологической диагностики и малая доступность КТ исследования околоносовых пазух побудили к поиску надежных лабораторных тестов для диагностики осложненного риносинусита.

Выявлена зависимость уровня интрелейкина-1 α от степени выраженности воспалительного процесса. Количество больных с уровнем интрелейкина-1 α в сыворотке крови выше донорского: в первой клинической группе - 43,1 %, во второй - 67,3%, в третьей - 84,6% (табл. 12; рис. 6). Минимальные цифры сывороточного цитокина выявлены у больных первой клинической группы, максимальные обнаружены у больных третьей группы. Вероятно, это связано с тем, что его высокий титр в тканях сдерживает агрессию заболевания и, накапливаясь до пороговых концентраций в очаге воспаления, массивно выбрасывается в кровеносное русло (табл. 13).

Отмечена четкая зависимость титров тканевого интрейкна-4 от степени выраженности воспалительного процесса, чем ярче изменения, тем выше уров-

ни цитокина в удаленных во время операции тканях (табл. 17).. Такая же зависимость отмечена в возрастании цифр лейкоцитарного индекса интоксикации, корреляция между этими двумя показателями сильная ($r=0,89$). Так, у больных второй группы содержание тканевого цитокина было $2,1 \pm 0,31$ пг/мл, у больных третьей группы до $3,7 \pm 0,46$ пг/мл ($p < 0,05$ ко второй группе) (табл. 19).

Достоверные различия между концентрацией интерлейкина-4 в сыворотке крови и удаленных во время операции патологически измененных тканях констатирована у пациентов молодого и среднего возрастов ($p < 0,05$), в старшей возрастной группе показатели были близки друг другу (табл. 16, 16).

Динамика тканевого интрелекина-4 была пропорциональна длительности заболевания – при увеличении анамнеза содержание медиатора снижалось. При длительности заболевания менее года цифры соответствовали уровню $1,9 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,05$ к сывороточному показателю в этой же анамнестической группе), при анамнезе от 1 года до 10 лет – $1,7 \pm 0,33$ пг/мл, более 10 лет – $1,6 \pm 0,29$ пг/мл ($p < 0,05$ к сывороточному показателю в этой же анамнестической группе) (табл. 15).

Обнаружена зависимость интрелейкина-4 не только от длительности заболевания, но и от частоты и длительности обострений, особенно четко прослеженная в удаленных во время операции патологически измененных тканях. Чем чаще и длительнее обострения, тем ниже цифры цитокина, что также может говорить об истощении возможностей противовоспалительного интерейкина-4 (рис. 7).

Результаты исследования выявили четкую зависимость титров фактора некроза опухоли α (ФНО α) от степени выраженности воспалительного процесса (рис. 5). Показатели сывороточного интерлейкина во второй группе выше показателей в первой группе, показатели в третьей группе выше показателей во второй. Возможности тканевого ФНО α у некоторых больных третьей группы начинают истощаться, сохраняясь все же на достаточно высоком уровне, в целом не меняя динамики (табл. 22, 23; рис. 10).

Установлено, что концентрация ФНО α у больных хроническим риносинуситом зависит от длительности заболевания, от количества обострений и их

длительности. При длительности заболевания менее года отмечено варьирование показателей ФНО α в сыворотке крови от 4,5 до 12,7 пг/мл, при этом средние цифры составили $6,6 \pm 0,32$ пг/мл, в тканях – от 2,45 до 19,26 пг/мл (рис. 9). Характерно увеличение концентрации в зависимости от длительности обострения – чем длительнее обострение, тем выше уровни медиатора в крови. Так, при длительности обострения менее недели цифры составили $5,81 \pm 0,29$ пг/мл, при длительности от недели до года – $7,71 \pm 0,44$ пг/мл, больше года – $8,19 \pm 0,71$ пг/мл. В тканях констатирована такая же зависимость (рис. 8).

У пациентов, страдающих хроническим риносинуситом менее года средние показатели сывороточного ФНО α составили $6,66 \pm 0,32$ пг/мл. При длительности заболевания от года до 10 лет уровень ФНО α в сыворотке составил $8,3 \pm 0,59$ пг/мл, у пациентов с более чем с 10 летним анамнезом – $7,17 \pm 0,92$ пг/мл (табл. 20, 21).

Ряд авторов (Савенков М.С., 2006; Петрова О.В., 2008) относит ферритин к показателям деструкции ткани при воспалительном процессе. Мы выявили корреляционные связи между уровнями ферритина и фактора некроза опухоли α в тканях, удаленных при saniрующей операции, опираясь на диагностическую значимость последнего при осложненном хроническом риносинусите.

Оказалось, что с увеличением уровня тканевого ферритина увеличивается и содержание тканевого ФНО α , и чем выше цифры ферритина, тем значимее корреляционная связь. У пациентов с низкими цифрами тканевого ферритина коэффициент корреляции был равен 0,45, с повышением титров возрастал до 0,58 и 0,62, достигая 0,79 у больных с титром ферритина в тканях более 8,0 мкг/мл (табл. 24; рис. 11).

В сыворотке крови содержание ферритина в первой второй клинической группах значимо не различались, средние его показатели составили соответственно $42,7 \pm 6,12$ нг/мл и $38,4 \pm 5,08$ нг/мл. С увеличением степени выраженности воспалительных изменений тканей содержание ферритина в сыворотке крови возрастало и составило у больных с распространенными за пределы периоста деструктивными изменениями (третья группа) $70,2 \pm 8,4$ нг/мл ($p < 0,05$ к первой и второй группам) (табл. 26; рис. 12).

Похожая зависимость показателей от степени выраженности воспалительного процесса обнаружена и при определении ферритина в тканях, удаленных во время санирующей операции. Так, во второй клинической группе процент положительно реагирующих случаев – 69,7%, в третьей – 81,3% (рис. 26). Показатели тканевого ферритина заметно отличались в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса и составили в первой группе $1,6 \pm 0,23$ мкг/мл, во второй – $5,4 \pm 0,86$ мкг/мл ($p < 0,05$ к первой группе), в третьей – $9,1 \pm 2,23$ мкг/мл ($p < 0,01$ к первой группе, $p < 0,05$ ко второй группе) (табл. 26; рис. 13).

Результат анализа уровней ферритина у больных с осложненным хроническим риносинуситом показал их зависимость от длительности заболевания, частоты и длительности обострений. Минимальные значения этого белка определялись у больных с анамнезом менее года. Процент положительно реагирующих клеток в ткани и экссудате у них был равным – 47,4%, при абсолютных значениях в ткани – $4,3 \pm 0,95$ мкг/мл, в экссудате – $4,0 \pm 0,85$ мкг/мл, в сыворотке крови – $41,1 \pm 4,75$ нг/мл, возрастая при увеличении длительности обострения (табл. 25). Так, при длительности обострения менее двух недель уровни сывороточного ферритина составили – $3,15 \pm 0,71$ нг/мл, при длительности обострения от 1 до 3 месяцев – $52,3 \pm 3,26$ нг/мл, более 4 месяцев – $88,6 \pm 17,26$ нг/мл. Такая же тенденция отмечена и в динамике уровней ферритина в экссудате и супернатанте.

Изучение ферритина у больных хроническим риносинуситом и возможность использования его в диагностике и прогнозировании осложнений проведено нами в два этапа. На первом этапе исследованы уровни ферритина в тканях, удаленных из гайморовой пазухи (52 пациента) при санирующих операциях. Выявлена четкая зависимость концентрации тканевого ферритина от степени выраженности воспалительного процесса. Получены высокие цифры тканевого ферритина у больных осложненным хроническим риносинуситом (рис. 12). Аргументацией возможности использования ферритина для диагностики воспалительного деструктивного состояния околоносовых пазух послужила высокая его надежность в диагностике деструктивных состояний при других

заболеваниях (Кораблев С.Б., 1994; Паршиков В.В. и соавт., 1998; Сумная Д.Б. и соавт., 2004) и отсутствие этого медиатора в слизистой оболочке здоровых людей. Установлено, что изменения концентрации ферритина в экссудате и сыворотке крови у обследованных больных коррелировали с уровнями медиатора в тканях (рис. 12, 13).

Для удобства интерпретации результатов цифры ферритина в экссудате от 0 до 4 мкг/мл были приняты за 1 балл, от 4 до 8 мкг/мл – за 2 балла, от 8 до 12 мкг/мл – за 3 балла. Аналогично этому цифры сывороточного ферритина в границах от 0 до 50 нг/мл приняты за 1 балл, от 50 до 100 нг/мл – за 2 балла, от 100 до 150 нг/мл – за 3 балла, цифры, превышающие 150 нг/мл – за 4 балла. Баллы ферритина в экссудате и сыворотке крови суммировались. У больных с наиболее выраженным воспалительным деструктивным поражением сумма баллов была 5 и более.

На втором этапе исследования были отработаны показания к хирургическому лечению больных хроническим риносинуситом на основании определения у них титров ферритина в экссудате и сыворотке крови. После проведенного клинико-лабораторного исследования, определения титров ферритина в экссудате и сыворотке крови деструктивное состояние диагностировано у 46 больных хроническим риносинуситом при сумме баллов 5 и более. Всем больным с такой суммой баллов выполнены санлирующие операции на околоносовых пазухах. После операции диагноз хронического осложненного риносинусита был подтвержден у всех больных как визуальной оценкой интраоперационных находок, так и последующим гистологическим исследованием. В том числе, у 15 из 46 прооперированных больных, у которых диагноз деструктивного состояния всеми использованными нами общепринятыми методами до операции был сомнителен, но сумма баллов ферритина в экссудате и сыворотке крови составила 5 и выше баллов, интраоперационные находки подтвердили необходимость и своевременность хирургического лечения.

Таким образом, у больных хроническим риносинуситом содержание ферритина в сыворотке крови и удаленных во время операции тканях отражает степень выраженности воспалительного процесса, что позволяет диагностиро-

вать и прогнозировать осложнения заболевания. У больных с воспалительными изменениями только в пределах слизистой оболочки уровни ферритина в биосубстратах практически соответствовали его содержанию в биосубстратах у больных с экссудативным риносинуситом. При распространении воспалительного процесса за пределы слизистой оболочки показатели ферритина возрастали. Кроме того выявлена зависимость титров ферритина от длительности заболевания, чем продолжительнее анамнез, тем выше титры ферритина в биосубстратах.

Подводя итог, можно констатировать четкую зависимость титров про- и противовоспалительных цитокинов и ферритина в сыворотке крови и в удаленных во время операции патологически измененных тканях от степени выраженности воспалительного процесса и длительности хронического риносинусита. Клинические проявления хронического риносинусита, рентгенологические и КТ данные не всегда позволяют точно и своевременно диагностировать тяжелый воспалительный процесс и степень его выраженности в тканях. Это обстоятельство увеличивает сроки лечения и длительность предоперационного периода, приводит к повторным госпитализациям, иногда уже по поводу возникших осложнений, на порядок повышая экономические затраты на лечение больного. Включение в схему обследования больных хроническим риносинуситом изучение уровней про-, противовоспалительных цитокинов и ферритина позволяет улучшить качество дифференциальной диагностики нуждающихся в оперативном лечении форм хронического риносинусита, даже при отсутствии клинической и рентгенологической симптоматики.

Выводы.

1. Осложненные формы хронического гнойного риносинусита своевременно диагностируются с помощью клинико-рентгенологических критериев у 39,8% больных. Применение для диагностики комплекса разработанных биохимических критериев (определение уровней провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ферритина в сыворотке крови и биосубстратах) позволяет своевременно диагностировать заболевание у 83,8% больных, что повышает эффективность лечения, сокращая время дооперационного обследования, временной нетрудоспособности (на 3-7 дней) и частоту осложнений.
2. Наиболее распространенными возбудителями хронического осложненного риносинусита являются *S.aureus* (24,4%), *S.epidermidis* (20,4%) и *Str.pneumonia* (12,2%). В общей выборке в 12,2% наблюдений получены «стерильные» посевы.
3. В группах больных осложненным хроническим риносинуситом уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α и ФНО α) в сыворотке крови выше, чем у здоровых и группе больных с неосложненным риносинуситом, что свидетельствует об активности воспалительного процесса. В очаге воспаления уровни провоспалительных цитокинов в группах больных с осложненным хроническим риносинуситом меньше, чем в группе с неосложненным, что свидетельствует об истощении местных защитных ресурсов при распространении воспаления за пределы слизистой оболочки.
4. Титры тканевого интерлейкина-4 в удаленных во время операции тканях в 3 и более раза выше у больных с осложненным хроническим риносинуситом, в сравнении с неосложненными случаями, что указывает об активности защитных механизмов.
5. Содержание ферритина в биосубстратах у больных осложненным хроническим риносинуситом выше, чем с неосложненным, что отражает выраженность воспалительного процесса.

Практические рекомендации.

1. Определение уровня маркеров воспаления (ферритина, ИЛ-1 α , ИЛ-4, ФНО α) в сочетании с данными рентгенографии и компьютерной томографии способствует более раннему выявлению осложненного хронического риносинусита и активизации хирургического лечения.
2. Выявлены диагностически значимые уровни ферритина, ИЛ-1 α , ИЛ-4, ФНО α в сыворотке крови, а так же их корреляционная зависимость от содержания непосредственно в очаге поражения, являющиеся индикаторами скрытой деструкции у больных хроническим риносинуситом.
3. Разработан способ диагностики воспалительной деструкции околоносовых пазух путем исследования ферритина в экссудате, полученном при пункции околоносовой пазухи и сыворотке крови. Определятся ранговый балл показателя в экссудате и сыворотке крови, при сумме 5 и более баллов диагностируется деструктивный риносинусит, а при сумме 3 и менее баллов судят о недеструктивном воспалительном процессе.
4. Разработанный способ диагностики воспалительной деструкции околоносовых пазух позволяет выявлять осложненный хронический риносинусит и в тех случаях, когда показатели ферритина не выходят за границы допустимой литературной нормы.
5. Ранняя диагностика осложненного хронического риносинусита позволяет ускорить проведение оперативного пособия, что снижает койко-день за счет уменьшения времени на предоперационную дифференциальную диагностику и исключения попыток консервативного лечения

Литература.

1. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем / В.В. Абрамов.- Новосибирск: Наука, 1988.- 120 с.
2. Азнабаева Л.Ф. Противовоспалительные цитокины в иммунопатогенезе и лечении хронических гнойных риносинуситов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.Ф. Азнабаева. – Уфа, 2002. – 42 с.
3. Акатов А.К. Стафилококки / А.К. Акатова, В.С. Зуева. – М.: Медицина, 1983. – 256с.
4. Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты оториноларингологии / Н.А. Арефьева, М.Ю. Медведев // Новости оторинолар. и логопатол. – 1997.- №4(12). – С. 3-10.
5. Арефьева Н.А. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии / Н.А. Арефьева. - Уфа, 1997. - 82 с.
6. Аэро Р.О. О роли болезней околоносовых пазух в общих заболеваниях оториноларингологии и о необходимости улучшения диспансерного лечения / Р.О. Аэро // «Актуальные вопросы оториноларингологии»: Сб. тр. - Таллинн, 1986. - Т.1. – С.29-31.
7. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза / А.Г. Бабаева.- М.: Медицина, 1985. – 256с.
8. Бабияк В.И. Клиническая оториноларингология / В.И. Бабияк, Я.А. Накатис. - СПб.: Изд-во Гиппократ, 2005. - 787 с.
9. Балаболкин И.И. Современные проблемы детской аллергологии / И.И. Балаболкин // Педиатрия. - 1997. - №2. - С. 5-7.
- 10.Блохин Б.М. Клиническое значение фактора некроза опухоли / Б.М.Блохин // Медицинские новости. - 1997. - № 1-2. – С.76-80.
- 11.Бускина А.В. К вопросу о клинической классификации хронического одонтогенного гайморита / А.В. Бускина, В.Х. Гербер // Вестник оториноларингологии. – 2000. - №2. – С. 20-22.
- 12.Вайман М.А. Клиника и лечение гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух в связи с анаэробной неклостридиальной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Вайман. - М., 1988. - 18 с.

- 13.Василенко Д.Ю. Сочетанные операции при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух: Автореф..... канд. мед наук / Д.Ю. Василенко. - Курск, 2008. – 27 с.
- 14.Вельтищев Ю.Е. Экология и здоровье детей: Химическая экопатология / Ю.Е. Вельтищев, В.В. Фокеева. - М.: Медицина, 1996.- 57 с.
- 15.Витковский Ю.А. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза *in vitro* / Ю.А. Витковский // Иммунология. - 2001. - № 1. - С.43 - 46.
- 16.Воробьева А.А. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / А.А. Воробьева. - М.: МИА, 2003. – 195 с.
- 17.Вядро М.М. Цитокины и их роль в патогенезе и терапии инфекций / М.М. Вядро // Антибиотики и химиотерапия. - 1990. - №9. - С.12-14.
- 18.Габуния Р.И. Радиоиммунологический анализ в онкологии / Р.И. Габуния, Г.А. Ткачева. - М.: Медицина, 1984.- 240 с.
- 19.Галактионов В. Г. Иммунология / В.Г. Галактионов.- М.:Академия, 2004.– 523 с.
- 20.Гаращенко Т.И. Полипозные риносинуситы у детей как гомотоксикологическая проблема / Т.И. Гаращенко, Л.И. Ильенко, Л.А. Бабакина // Новости оторинолар. и логопатол. – 1996. - №3-4(7-8). – С.26-27.
- 21.Гембицкий Е.В. Болезни плевры // Диагностика и лечение внутренних болезней / Е.В. Гембицкий, П.Г. Брюсов. - М., 1991. - Т.2. – С. 208-229.
- 22.Гембицкий Е.В. Принципы и методы современной патогенетической терапии острой пневмонии / Е.В. Гембицкий, В.Г. Новоженков // Клиническая медицина. - 1994. - №5. - С. 7-12.
- 23.Гофман В.Р. Новый подход к диагностике латентных синуситов / В.Р. Гофман, В.В. Бондарук // Российская ринология. - 1998. - №2. – С. 22.
- 24.Гофман В.Р. Частота латентных синуситов задних околоносовых пазух при анализе КТ головы / В.Р. Гофман, В.В. Бондарук // Российская ринология. - 1998. - №2. – С. 23.
25. Гофман В.Р. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов // Иммунодефицитные состояния / В.Р. Гофман, В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб. - 2000. – С.163-187.

26. Громова Е.Г. Динамика содержания $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-4 и IL-2 при гемодиализе у больных с хронической почечной недостаточностью / Е.Г. Громова // Иммунология. - 2002. - Т.23. - № 1. - С.61 – 62.
27. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И.С. Гущин. - М.: Фармаруспринт, 1998. - 252 с.
28. Дайняк Л.Б. Современные методы диагностики и лечения синусита / Л.Б. Дайняк // VII Краснодарская краевая конференция оториноларингологов: Тез. Докладов. - Краснодар, 1982. - С. 32-35.
29. Дайняк Л.Б. Современные методы лечения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух / Л.Б. Дайняк // VI Московская городская научно-практическая конференция оторинолар.: Тез. докл. - М., 1988. - С. 57-59.
30. Дегтярева М.В. Комплексное исследование противовоспалительных иммуноцитоккинов и функциональное состояние лимфоцитов у новорожденных детей в норме и патологии: Автореф. дисс... канд. мед. наук / М.В. Дегтярева. - М., 1995. - 24 с.
31. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2003. - № 3. - С. 20–35.
32. Дидковский Н.А. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях лёгких / Н.А. Дидковский, Л.И. Дворецкий. - М.: Медицина, 1990.- 224 с.
33. Дискаленко В.В. К вопросу о микробной флоре верхнечелюстных пазух при их хроническом воспалении / В.В. Дискаленко, О.Я. Плепис // Журн. ушн., нос. и горл. бол. - 1975.- №2. - С. 84.
34. Добрынин К.Б. Современные направления в противорецидивном лечении полипозного риносинусита / К.Б. Добрынин, Г.М. Портенко, С.А. Юркин. Проблемы реабилитации в оториноларингологии: Сб. тр. - Самара. - 2003. - С. 240.
35. Дьяченко А.А. Пролиферативная активность лимфоцитов и цитокиновый профиль при хронических гепатитах / А.А. Дьяченко // Аллергология и иммунология. - 2000. - Т.1, № 2. - С.108.

36. Жолобов В.Т. К дискуссии о классификации параназальных синуситов / В.Т. Жолобов // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1979. - №1. - С. 52-54.
37. Жолобов В.Т. К вопросу о классификации риносинуситов / В.Т. Жолобов // Российская ринология. – 1997. - №2. - С. 9.
38. Заболотный Д.И. Современные методы консервативного лечения больных острым и хроническим экссудативным синуситом / Д.И. Заболотный // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1989. - №6. - С. 1-9.
39. Заречнева Н.В. Изучение интерлейкин-зависимых этапов пролиферации лимфоцитов в норме и при иммунопатологических состояниях человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Заречная. - М., 1989. – 28 с.
40. Иммунотерапия беталейкином в комплексном лечении больных гнойным риносинуситом с затяжным и хроническим течением: Методич. рекомендации / Л.Ф. Азнабаева, Л.Э. Тимчук, А.С. Симбирцев и др. - СПб., 2008. – 38с.
41. Исаков В.Ф. Современные методы диагностики злокачественных опухолей полости носа / В.Ф. Исаков, С.Б. Шахсуварян, Р.Ю. Рожнов // «Проблемы реабилитации в оториноларингологии»: Сб. тр. - Самара. - 2003. – С. 252.
42. Карпова М.И. Провоспалительные цитокины в крови и ликворе больных с неврологическими осложнениями остеохондроза позвоночника / М.И. Карпов, Ю.С. Шамуров, А.С. Симбирцев // Всеросс. конф. «Нейроиммунопатология»: Тез. докл. - СПб., 1999. - С.37-38.
43. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. - № 11. - С. 21–32.
44. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов / С.А. Кетлинский // Russ. J. Immunol. – 1999. – Vol. 4, №1. – Р. 46-52.
45. Кетлинский С.А. Иммунология для врача / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина. - СПб.: Гиппократ. – 1998. – 240 с.
46. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. - 2002. - Т.23. - №2. - С. 77-79.

47. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев.- М.: Гиппократ, 1992. — 256 с.
48. Козлов М.Я. Воспаление околоносовых пазух носа у детей / М.Я. Козлов. — Л.: Медицина, 1985. — 208 с.
49. Коломейцев В.П. Особенности нарушения вегетативной нервной системы у больных хроническим синуситом / В.П. Коломейцев // 5-й съезд оторинолар. Украины: Тез. докл. — Донецк, 1977. - С. 288-289.
50. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров.- М.: Медицина, 1989. — 242 с.
51. Кондратенко И.В. Интерлейкин-2 и его роль в развитии иммунодефицитов и других иммунопатологических состояний / И.В. Кондратенко, А.А. Ярилин, Л.Н. Хахалин // Иммунология. - 1992. - №1. - С. 6-10.
52. Кондрашина Э.А. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим H. PYLORI-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью / Э.А. Кондрашина, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова // Цитокины и воспаление.- 2002. - №4. - С. 3—11.
53. Коршиков В.Н. Клиническая эффективность препаратов цитокинов в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух / В.Н. Коршиков, С.М. Юдина, С.З. Пискунов // Российская ринология — 1999. - №1. - С.52-53.
54. Кручинина И.Л. Синуситы в детском возрасте / И.Л. Кручинина, А.Г. Лихачев. — М.: Медицина, 1989. - 144 с.
55. Кузнецов С.В. Сравнительный анализ лучевых методов диагностики заболеваний и повреждений околоносовых пазух и полости носа / С.В. Кузнецов, Я.А. Накатис // Российская ринология. — 1994. — № 2. — С. 25-26.
56. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии / В.Я. Кунельская. — М.: Медицина, 1989. - 320 с.
57. Курамшин Д.Х. Показатели эффекторного звена иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке при вирусном гепатите "С" и сочетанной форме инфекции "С" + "В" / Д.Х. Курамшин // Аллергология и иммунология. - 2000.- Т.1. - №2. - С.107.

58. Кусень С.М. Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста / С.М. Кусень, Р.С. Стойка. - М.: Медицина, 1985.- 240 с.
59. Леснова О.А. Возбудители верхнечелюстного синусита у пациентов, направленных на стационарное лечение / О.А. Леснова, А.С. Лопатин, А.А. Бурова // Российская ринология. – 2002. - №2. – С.103-105.
60. Лиманский С.С. Обоснование классификации синуситов / С.С. Лиманский // Российская ринология. – 1997. - №2. - С. 10.
61. Лихачев А.Г. Воспалительные заболевания придаточных пазух носа: Руководство по оториноларингологии. Т.4. / А.Г Лихачев. - М.: Медицина, 1963. - С. 7-174.
62. Логинова О.Ф. Микрофлора гайморовых полостей при их заболевании / О.Ф. Логинова // Вестник ринологии и отоларингологии. – 1930. - №1.- С.32-50.
63. Лопатин А.С. Минимально инвазивная эндоскопическая хирургия заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.С. Лопатин. – Л., 1998. – 42 с.
64. Мануйлов О.Е. Стоматогенные гаймориты, клиника, лечение / О.Е. Мануйлов, В.С. Агапов, М.Г. Панин // 4-й Всеросс. съезд оториноларингологов: Тез. докл.- Горький, 1978. - С. 325-328.
65. Маркелова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе пневмоний / Е.В. Маркелова, Е.В. Пролкова, О.В. Недобыльский // Медицинская иммунология. – 2000. – Т.2, №4. – С. 369-375.
66. Маркелова Е.В. Состояние системы цитокинов при назокомиальных пневмониях / Е.В. Маркелова, Б.И. Гельцер, И.В. Корявченкова // Цитокины и воспаление. - 2003. - №1. - С. 14–19.
67. Маршалкина Т.В. Оценка уровня общего IgE и ИЛ-4 при хронических неспецифических обструктивных заболеваниях легких (ХНОЗЛ) у детей / Т.В. Маршалкина // Аллергология и иммунология. - 2000. - Т.1, № 2. - С. 78.
68. Маслова Н.Н. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга / Н.Н. Маслова, Е.В. Симакова, Р.Я. Мешкова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2001. - №3. - С. 26–30.

- 69.Машкина Е.В. Цитокиновый статус больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / Е.В. Машкина, А.А. Александрова, И.В. Гераськина // Тез. Четвертой научно-практической конференции Южного Федерального округа «Актуальные проблемы клинической иммунологии и аллергологии», г. Пятигорск. – Цитокины и воспаление. – 2008. – Т.7, №3. – С. 56.
- 70.Медведев Ю.А. Иммуномедиаторы: биологические свойства и вопросы лечебно-диагностического применения: Метод. пособие / Ю.А. Медведев, Е.В. Бобкова, Р.М. Хайрулина .- Уфа, 1997. – 20 с.
- 71.Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE / Н.В. Медуницын // Иммунология.- 1993.- №5. - С11-18.
- 72.Мельник В.Ф. Хронические латентные синуситы (особенности течения, диагностика и лечение): Автореф...докт. мед. наук / В.Ф.Мельник. - Минск, 2005. – 46 с.
- 73.Миразизов К.Д. Современные методы диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, связанных с анаэробной неклостридиальной инфекцией / К.Д. Миразизов., М.А. Вайман., Л.Г. Буссель // Материалы региональной научн. практ. конф. оторинолар. и расширенного пленума РНОЛО. – М., 1990. - С.36-37.
- 74.Мироманов А.М. Прогностическая значимость цитокинов у больных с переломами костей конечностей в послеоперационном периоде / А.М. Мироманов, Н.А. Мифомалова, Е.В. Намоконов // Тез. Четвертой научно-практической конференции Южного Федерального округа «Актуальные проблемы клинической иммунологии и аллергологии» г. Пятигорск. – Цитокины и воспаление. – 2008. – Т.7, №3. – С. 56.
- 75.Мирошников М.В. Восстановительные реакции организма и стадийспецифические антигены / М.В. Мирошников. - Саратов, 1992. – 159 с.
76. О влиянии пенициллина в различных концентрациях на ультраструктуру слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при экспериментальном гайморите / Е.Н. Единак, И.А. Яшан, С.А. Сморщак и др. // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1985. - №3. - С.20-24.

- 77.Огородова Л.М. Клиническое течение бронхиальной астмы у беременных и особенности цитокиновой регуляции в различные сроки гестации / Л.М. Огородова, А.Ш. Махмутходжаев, Ю.А. Басанова // Аллергология. - 2001. - №2. - С. 3–6.
- 78.Останин А.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А.А. Останин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова // Цитокины и воспаление. - 2002. - №1.- С. 38–45.
- 79.Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях / М.П. Пальцев. - М.: Медицина, 1996. – 152 с.
- 80.Пальчун В.Т. Оториноларингология / В.Т. Пальчун, А.И. Крюков.– М:Литерат., 1997. – С. 536.
- 81.Пальчун В.Т. Параназальные синуситы / В.Т. Пальчун, Ю.А. Устьянов, Н.С. Дмитриев. - М.: Медицина, 1982. - 152 с.
- 82.Пархомовский М.А. О так называемых асептических воспалениях челюстной пазухи / М.А. Пархомовский, И.А. Грушинская, Т.Г. Полякова Т.Г. // Вестник оторинолар. - 1972. - №1. - С.56-60.
- 83.Петров Р.В. Иммунология / Р.В. Петров.- М.: Медицина, 1987. – 416 с.
- 84.Писарев Е.И. Опыт применения рентгеновской компьютерной томографии в диагностике заболеваний околоносовых пазух / Е.И. Писарев, Ю.А. Рылкин, А.И. Сызганов // Российская ринология. - 1998. – № 2. – С. 22.
- 85.Пискунов Г.З. К вопросу о классификации синуситов / Г.З Пискунов, С.З. Пискунов // Российская ринология. – 1997. - №2. - С. 13.
- 86.Пискунов С.З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух / С.З. Пискунов, Г.З. Пискунов. – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 1991. – 184 с.
- 87.Пискунов С.З. Особенности патологического процесса в околоносовых пазухах в зависимости от расположения и размеров соустья / С.З. Пискунов, Ф.Н. Завьялов, И.С. Гурьев // Российская ринология. – 1999. - №2. – С.16-20.

- 88.Плужников М.С. Достижения отечественных оториноларингологов в диагностике и лечении патологии верхних дыхательных путей / М.С. Плужников, Г.В. Лавренова // Вестник оторинолар. – 1987. - №5. – С.22-23.
- 89.Плужников М.С. Клиническое значение процессов перекисного окисления липидов / М.С. Плужников, Б.С. Иванов, М.С. Жеманкулов // Вестник оторинолар. – 1991. - №3. - С.88-91.
- 90.Понамарев Л.И. Противорецидивное лечение полипозного риносинюита / Л.И. Понамарев, Г.М. Портенко, С.А. Юркин // «Оториноларингология на рубеже тысячелетий» 16 съезд оториноларингологов РФ: Тез. докл. – 2001. – С.642–643.
- 91.Порядин Г.В. Молекулярные механизмы IgE опосредованной аллергии / Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси. - М.: РГМУ, 1996. — 123 с.
- 92.Потапнев М.П. Влияние цитокинов воспаления на фагоцитоз и бактерицидную активность нейтрофилов человека / М.П. Потапнев, Д.В. Печковский // Иммунология. - №3. – 1992. - С. 34-36.
- 93.Потапнев М.П. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии при бронхиальной астме / М.П. Потапнев, Д.В. Печковский // Пульмонология. - 1997. №4. - С. 74-81.
- 94.Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита: Пособие для врачей / Ю.К. Янов, С.В. Рязанцев, Л.С. Страчунский и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т.5, №2. – С. 167-174.
95. Принципы рациональной этиотропной терапии больных с острыми и хроническими верхнечелюстными синуситами хламидийно-бактероидной этиологии / С.Н. Пониделко, А.Л. Позняк, Л.А. Глазников и др.// Новости оторинолар. и логопатол. - 2001. - №4 (28). – С.98-100.
- 96.Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В.Адрианова, А.В. Артомасова. - М.:Триада-Х., 1999. - 470 с.
- 97.Рентгенодиагностика в оториноларингологии / М.С.Плужников, А.А. Блоцкий, О.Н. Денискин и др. - СПб., 2007. – 132 с.

98. Роль биологических свойств возбудителя в определении течения синуситов / О.В. Бухарин, О.Л. Чернова, С.Б. Матюшина и др. // Российская ринология. – 1998. – №2. – С.16.
99. Роль фактора некроза опухоли, интерлейкинов 4 и 10 в развитии и прогрессировании воспаления у больных хроническим панкреатитом / Т.И. Долгих, Н.В. Ширинская, Н.Г. Гордиенко и др. // Цитокины и воспаление. – 2003. – №4. – С. 20-24.
100. Романова Л.К. Регуляция восстановительных процессов / Л.К. Романова. – М.: Медицина, 1984. – 176 с.
101. Рыбакина Е.Г. Интерлейкин 1 и его роль как регуляторного лейкопептида в механизмах развития защитных реакций организма / Е.Г. Рыбакина // «Иммунофизиология». – СПб.: Наука, 1993. – С. 605-634.
102. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Метод. рекомендации / С.В. Рязанцев, Н.Н. Науменко, Г.П. Захарова. – СПб.:РИА-АМИ, 2005. – 38 с.
103. Сватко Л.Г. Иммуногистохимическое и ультраструктурное исследования слизистой оболочки околоносовых пазух при хроническом воспалении / Л.Г. Сватко, Р.В. Латыпов, В.Н. Красножен. // Проблемы реабилитации в оториноларингологии: Сб. тр.- Самара, - 2003. – С.302.
104. Селюжицкий И.В. Опухолевые маркеры в диагностике и мониторинге злокачественных новообразований в условиях многопрофильного лечебного учреждения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Селюжицкий. – М., 1995. – 36 с.
105. Сильвестров В.П. Клиника и лечение затяжной пневмонии / В.П. Сильвестров. – М.: Медицина, 1986. – 370 с.
106. Сильвестров В.П. Клинические аспекты пульмонологии в процессе ее становления развития / В.П. Сильвестров // Пульмонология. – 1991. – №4. – С. 6-11.
107. Сильвестров В.П. Острые пневмонии (актуальные и нерешённые вопросы) / В.П. Сильвестров // Терапевтический архив. – 1979. – Т.51. – С. 3-8.

108. Симбирцев А.С. Биология интерлейкина-1 человека в норме и патологии: Дисс. ... доктора мед. наук / А.С. Симбирцев. - М., 1993. - 255 с.
109. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // Иммунология. - 1998. - №3. - С. 9-17.
110. Симбирцев А.С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2002. - №1. - С. 9-16.
111. Скляр Л.Ф. Цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином 2 (ронолейкином) больных хроническим вирусным гепатитом / Л.Ф Скляр, Е.В. Маркелова // Цитокины и воспаление. - 2002. - №4. - С. 43-66.
112. Соловьева Ю.А. Продукция цитокинов у больных ВИД в динамике иммунокорригирующей терапии / Ю.А. Соловьева // Аллергология и иммунология. - 2000. - Т.1. - № 2. - С.34.
113. Состояние и перспективы развития ЛОР-онкологии / В.Ф. Антонив, Н.А. Дайхес, Х.Ш. Давудов и др. // 16 съезд оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий»: Тез. докл. – 2001. – С.642-643.
114. Сухарев А.Е. Тканевые и сывороточные острофазовые белки в клинической оценке неспецифических заболеваний и рака легких: Дис. ... д-ра мед. наук / А.Е. Сухарев. - Астрахань, 1991. – 298 с.
115. Тарасов Д.И. Частота и структура хронических заболеваний уха, горла и носа среди населения и их динамика / Д.И. Тарасов, А.Б. Морозов // Вестник оторинолар. – 1991.- №2. – С.12-14.
116. Титов В. Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика.- 2003. - №12. - С.3-12.
117. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин.- СПб.: Наука, 2000. - 29с.
118. Тугуз А.Р. Динамика содержания TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка / А.Р. Тугуз // Иммунология. - 2002. - Т.23, № 1. - С.59 - 61.

119. Тузанкина И.А. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике / И.А. Тузанкина, О.А. Синявская, В.Н. Шершнеv. - Екатеринбург. 1998. — 135 с.
120. Тулкин В.Н. Информация о состоянии оториноларингологической помощи населению Российской Федерации за 1998 г / В.Н. Тулкин, А.М. Ковалева // Новости оторинолар. и логопатол. - 1999. - №4 (20). – С. 151-155.
121. Увеличение продукции интерлейкина-1, экспрессии рецепторов интерлейкина-2 и показателей бластной трансформации лимфоцитов периферической крови у женщин с угрозой прерывания беременности / Н.Т. Тапильская, А.С. Симбирцев, Н.М. Калинина и др. // Иммунология. – 1993. - №5. - С. 31-33.
122. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М.А. Абаджиди, Е.Ф. Лукушкина, И.В. Маянская // Цитокины и воспаление. – 2002. - № 3.- С. 9–14.
123. Усейнова Н.Н. Иммунный и цитокиновый профиль у часто болеющих детей раннего возраста / Н.Н. Усейнова, В.А. Шовкун // Тез. Четвертой научно-практической конференции Южного Федерального округа «Актуальные проблемы клинической иммунологии и аллергологии» г. Пятигорск. – Цитокины и воспаление. – 2008. – Т.7, №3. – С. 68.
124. Успешная компенсаторная терапия рекомбинантным IL-1B (беталейкин) индивидуальных нарушений воспалительного ответа вследствие функциональных мутаций в генах IL-1B и IL-1RA при хроническом гнойном риносинусите / Л.Э. Тимчук, А.Ю. Громова, Ю.К. Янов, А.С. Симбирцев // Российская оториноларингология. – 2005. - №4. – С. 105-108.
125. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и противовоспалительная терапия / Г.Б. Федосеев. - М.: Нормед-Издат., 1998. — 688 с.
126. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов / Г.Б.Федосеев.- М.: Медицинское информационное агентство. - 1995. - 336с.
127. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей / И.С. Фрейдлин. – СПб: ПТФФ «Полисан», 1998. - 112 с.

128. Фрейдлин И.С. Иммунные комплексы и цитокины / И.С.Фрейдлин, С.А.Кузнецова // Медицинская иммунология. - 1999. - №1. - С. 27-36.
129. Хавинсон В.Х. Влияние тималина на иммунитет и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом / В.Х. Хавинсон // Иммунология. - 2001. - №1. - С. 22-26.
130. Ханферян Р.А. Механизмы регуляции синтеза IgE / Р.А. Ханферян // Вестник АМН СССР. —1991. — №12. — С. 29-32.
131. Химичева Е.В. Значение аденоидов в клиническом течении синуситов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.В. Химичева. - Ростов н/Д., 1998. – 19 с.
132. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. - М.: Анахарсис, 2003. – 50 с.
133. Цыганов А.И. Гайморит / А.И. Цыганов, А.Т. Костыцин.— Киев: Здоровья, 1982. – 127 с.
134. Черешнев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. Т.3, №3. – С. 361-368.
135. Черных Е.Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса. / Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова. // Медицинская иммунология. - 2001. - Т.3, № 3. - С. 415-429.
136. Честникова С.Э. Консервативное и хирургическое лечение хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситов: Автореф..... канд. мед наук / С.Э. Честникова. - М., 2008. – 22 с.
137. Чиж Г.И. Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух (клиника, диагностика, лечение) / Г.И. Чиж. - Ростов-на-Дону, 2002 – 96 с.
138. Чистюхина И.О. Моделирование параназального синусита (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.О. Чистюхина. - Ростов н/Д, 1998. – 20 с.
139. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии / А.Г.Чучалин // Пульмонология. - 1991. - №1. - С. 6-9.

140. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: В 2 т./ А.Г. Чучалин. - М.:«Агар», 1997. - Т.1. - 432 с., Т.2.- 399 с.
141. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г.Чучалин.- СПб.: «Невский диалект».- 1998. - 51 с.
142. Шантуров А.Г. Профилактика воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей и взрослых / А.Г. Шантуров // 5-й Всеросс. съезд оториноларингологов: Тез. докл. — Ижевск, 1984. — С.62-65.
143. Шульга И.А. Роль персистирующего стафилококка в этиологии параназального синусита у рабочих газоперерабатывающего комплекса / И.А. Шульга, А.И. Шульга // Российская ринология. — 1998. - №2. - С.17.
144. Шхинек Э.К. Интерлейкин 1 в реализации иммунонейроэндокринных связей / Э.К. Шхинек, У.Г. Рыбакина, Е.А. Корнева // Успехи совр. биол. — 1993.- №1. — С. 95-106.
145. Эссель А.Е. Вирусобактериальные ассоциации / А.Е. Эссель, Л.Г. Пантелеева, А.М. Мясненко. - Ростов н/Д: Издат. Ростовск. ун-та, 1978. — 224 с.
146. Эффективность применения амоксицилина/клавуланата и беталейкина при лечении хронического гнойного рецидивирующего синусита / Н.А. Арефьева, Е.Е. Савельева, Л.Ф. Азнабаева и др. // Российская ринология. — 2002. - №2. - С.124-125.
147. Ярилин А.А. Молекулярные основы межклеточной кооперации при иммунном ответе / А.А. Ярилин // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. - 1998. - С. 59-80.
148. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. — М.: Медицина, 1999. — 608с.
149. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults / R. Siegert, P. Gehanno, P. Nikolaidis et al. // Respir. Med. - 2000. - №4 (94). — P.337-344.
150. A new classification and diagnostic for invasive fungal sinusitis / R.D. De Shazo, M. O'Brien, K. Chapin et al. // Arch. Otolaring. Head & Neck Surg.—1997. — V.123, №11. - P.1181-1188.

151. Adelman T.G. Multiple subunits in human ferritins evidence for hybrid molecules / T.G. Adelman, P. Arosio, J.W. Drysdale // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1975. - V.63. - P. 1056-1062.
152. Aggarwal B.B. Induction of receptors for tumor necrosis factor- α by interferons is not a major mechanism for their synergistic cytotoxic response / B.B. Aggarwal, T.E. Eessalu // *J. Biol. Chem.* - 1987. - V.262. - P. 10000-10007.
153. Aggarwal B.B. Characterization of receptors for human tumor necrosis factor and their regulation by γ -interferon / B.B. Aggarwal, T.E. Eessalu, P.E. Hass // *Nature*. - 1985. - V.318. - P. 665-667.
154. Albegger K.W. Pathophysiology of rhino-sinusitis / K.W. Albegger // *Wien. Med. Wschr.* - 1989. - V.104, №5. - P.61-63.
155. Axelsson A. Aspergillosis of maxillary sinus. Clinical and histopathological features of 4 cases and review of the Literature / A. Axelsson, I. Carlsson, S. Wenblad // *Acta-oto-laryngol.* - 1978. - V.86, №3-4. - P. 303-308.
156. Axelsson A. The concentration of antibiotics in sinus secretions / A. Axelsson, J. Bronson // *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* - 1974. - V.83, №5. - P.323-331.
157. Barchi P. Increased activity of interleukin-4 but not tumor necrosis factor- α in lung lavage of premature infants is associated. With the development of bronchopulmonary dysplasia / P. Barchi, R.M. Viscardi, V. Taciak // *Pediatr. Res.* - 1994. - V.35, №3. - P. 120-124.
158. Baron E. Periorbital and orbital cellulites in the Haemophilus influenzae vaccine era / E.Baron, L.T. Aiuto // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabism.* - 1997. - V.34, №5. - P.239-296.
159. Battestis M.E. Interleukin-1 β - and tumor necrosis factor- α -mediated regulation of ICAM-1 gene expression in astrocytes requires protein kinase C activity / M.E. Battestis, E.N. Benveniste // *Glia*. - 1995. - №4 (14). - P. 267-78.
160. Bazzoni F. Tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - V.334. - P. 1717-1725.
161. Bessler H. Production of interleukin-1 by mononuclear cells of newborns and their mothers / H. Bessler, L. Sirota, F. Dulitzky et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 1987. - V.68. - P. 655-661.

162. Braun J.J. Les aspergilloses naso-sinusiennes. A propos de 35 cas / J.J. Braun, A.E. Paurabally, C. Conraux // Ann. Oto. Laryng. (Paris). – 1987. – V.104, №1. – P.1-8.
163. Brenkman C.J. Paranasal sinus problems / C.J. Brenkman // Med. Tijdschr. Geneeskol. – 1988. – V.132, №20. – P.897-899.
164. Buffe D. альфа2-H-globulin, a hepatic glycoferroprotein: characterization and significant / D. Buffe, C. Rimbant // Ann. N. J. Acad. Sci. - 1993. - V.259. -P. 417-426.
165. Candler R.V. / Regulation of interleukin-1 production by α -and γ -interferons: Evidence for both direct and indirect enhancement / R.V. Candler, B.T. Rouse, R.N. Moore // J. Interferon Res. - 1985. - №5. - P. 179-189.
166. Cerebrospinal fluid cachectin tumor necrosis factor-alpha and platelet-activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children / M. Ardit, K.R. Manogue, M. Caplan et al. // J.Infect- Dis. - 1990 . - V.162, №1. - P.139-147.
167. Cook SA. Cardiac myocyte apoptosis / S.A. Cook, P.A. Poole-Wilson // Eur Heart J. - 1999. – V.20. - P. 1619–1629.
168. Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation / F. Pavesi, M. Lotzniker, P. Cremashi et al. // J. Clin. Oncol. - 1988 - V.24, №6. - P. 1005-1011.
169. Diagnostic value of ferritin in malignant pleural and peritoneal effusions / A.Yinnon, G.M. Konijn, J. Mored et al. // Cancer. - 1988. - V.62, №12. - P. 2564-2568.
170. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin- (IL-6) in newborns with sepsis / E.S. De Bond, A. Martens, J. van Raan et al. // Acta-Paediatr. – 1994. – V.83, № 7. – P. 696-699.
171. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello // Blood. - 1996. - V.87, №6. - P.2095-2140.
172. Dufauk B. Einfluss beta von körperlicher belastung und training auf das serum ferritin / B. Dufauk, A. Hoederath // Deutsche zeitschrift für sportmedizin. - 1980. - №9. - P.253-261.

173. Eugene B. Sinusitis / B. Eugen, M. Kern // J. Allergy and Clinical Immunology. – 1984. – V.73, №1. – P. 25-31.
174. Fatutli A. Arecent immunological concept of some nasal diseases / A.A. Fatutli, S. El - Ashmawi // J. Laryng. – 1980. – V.94, №3. - P. 291-299.
175. Ferritin selectively suppresses delayed type hypersensitivity responses at indication or effector phase / T. Harada, M. Baba, J. Torii et al. // Cellular. Immunology. - 1987. - V.109. - P. 75-88.
176. Fitzsimons E. Changes in serum iron and ferritin concentrations associated with surgery / E. Fitzsimons, M. Govostis // Clin. Chem.-1986. - V.32, №1 -P. 201.
177. Fungal sinusitis: Updated classification / H. Stammberger, H. Braun, K. Freundenschuss et al // Российская ринология. - 2001. - № 2. – С. 38.
178. Gwaltney J. Acute sinusitis in adults / J. Gwaltney // Amer. J. Otolaryng. – 1983. - №6. – P. 422-423.
179. Habenicht A. Growth Factors, Differentiation Faktors and Cytokines / A. Habenicht. - Dtulin-nev-yorc., 1990. - P. 567.
180. Hadden J.W. T-cell adjuvancy response / J.W. Hadden // Int. Immunofarmacol. - 1964. - V.16. - P. 703-710.
181. Herson F.S. Nasal ciliary structural pathology / F.S. Herson // Laryngoscope.– 1983. – V.93, №1. – P.63-67.
182. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia / B.H. Yoon, R. Romero, C.J. Kim et al. // Am.-J.- Obstet-Gynecol. – 1997. - V.177, №2. - P. 406-11.
183. Hollidey J. Ferritin Metabolism and the liver / J. Hollidey, K.W. Powell // Seminars in liver disease. - 1984. -V.4, №3. - P. 207-216.
184. Howells G.L. Interleukin 1 (IL – 1) and tumor necrosis factor synergise in the induction of IL-1 synthesis by human vascular endothelial cells / G.L. Howells, D. Chantry, M. Feldman // Immunol. Lett. – 1988. -. V.19. - P. 169 – 174.
185. Human ferritin gene in assigned to chromosome 19 / Y. Caskey, C. Jones, Y.E. Muller et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1983. - V.80. - P. 482-486.

186. Human mast cells produce tumor necrosis factor- α / M. Steffen, M. Abbout, G.K. Potter et al. // Immunobiology. - 1987. – V.175, №1. - P.36.
187. IL-1 β and IL-3-like activity in preterm infants / H. Bessler, L. Sirota, I. Notti et al. // Clin. Exp. Immunol. - 1993. - V.91, №2. - P. 320-324.
188. Immunoregulatory feedback between Interleukin1 and glucocorticoid hormones / H. Besedovsky, A. Del Rey, E. Sorkin et al. // Science . - 1986. – V.233. - P. 652.
189. Influence of fetal gender on the concentration of interleukin-1 receptor antagonist in amniotic fluid and in newborn urine / K. Bry, U. Lappalainen, F. Wafar et al. // Pediatr. Res. - 1994. - V.35, №16. - P. 130-134.
190. Interleukin-1 is released at site of human cutaneous allergic reaction / B.S Bocher, E.N. Charlesworth, L.M. Lichtenstein et al. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1990. - V.86. - P. 830-836.
191. Jannert M. Studies on the maxillary ostial function in cases with maxillary pain, intrasinus cysts and chronic sinusitis / M. Jannert, L. Andreasson, A. Ivarsson // Acta oto-laryng. (Stockh.). – 1984. – V.97, №3-4. - P. 325-334.
192. Kaliner M. Medical management of sinusitis / M. Kaliner // Amer. Journ. Med. Sciences. – 1998. – V.316, №1. – P. 21-28.
193. Kay A. Phenotype of cells positive for IL-4 and IL-5 in RNA in allergic tissue reaction / A. Kay, S. Ying, S. Durham // Int. Arch. Allergy Clin. Immunol. - 1995. - №107. - P. 201.
194. Kern E.B. Initial data of antifungal therapy in patients with chronic sinusitis / E.B. Kern, D.A Sherris, J.U. Ponikau // Российская ринология. – 2001. - №2. – Труды IV конгресса ринологов России и XX I.S.I.A.N. - P. 40.
195. Kondrusik M. The assessment of tumor necrosis factor (TNF) α and interleukin (IL)-1 β levels in cerebrospinal fluid (CSF) and serum in patients with purulent meningitis / M. Kondrusik, T. Hermanowska-Szpakowicz. // Neurol-Neurochir. Pol. - 1997. - V.31, №6. - P.1119-31.
196. Marks V. Differential diagnosis by laboratory medicine / V. Marks. – Springer Verlag, 2002. — pp. 234-240.

197. Martin M. Interleukin 1 is more then a mediator between leukocytes / M. Martin, K. Resh // TIPS. - 1988. - №9. - P. 171-177.
198. Measurement of levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in the CSF of patients with meningitis of different etiologies:utility in the differential diagnosis / L.F.Lopez-Cortes, M. Cruz-Ruiz, J. Gomez-Mateos et al. // Clin-Infect-Dis. – 1993. - №4 (16). – P. 534-539.
199. Milman N. Diagnostic value of ferritin analysis in pleural effusions / N. Milman, P. Garsdal, F. Ravn // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1986. - V.46, №5. - P. 403-409.
200. Mladina R. What Do We Know about Septal Deformities / R. Mladina, L. Bastaic // J. Rhinol. - 1997. – V.4 (2). – P. 79-89.
201. Neonatal interleukin-1- beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor: Cord blood levels and cellular production / L.C. Müller, S. Isa, G. Lo Preste et al. // J. Pediatr. - 1990. - V.117, №6. - P.189-198.
202. Pfaltz O. Die Therapie der chronischen Sinusitis. Rundtischgesprach / O. Pfaltz // Laryng. Rhinol. – 1985. – V.64, №.8. – P. 449-454.
203. Pleural fluid ferritin concentrations in human disease / M. Klockars, T. Weber, P. Tanner et al. // J. Clin. Pathol. - 1985. - V.38, №7. - P.818-824.
204. Ponikau J. Eosinophilic reaction a neglected etiology of chronic sinusitis and nasal polyposis / J. Ponikau // Российская ринология. – 2001. - №2. – Труды IV конгресса ринологов России и XX I.S.I.A.N. - P. 38.
205. Prognostic importance of serum transferrin and ferritin in childhood Hodgkins Disease / W.L. Hann, B. Lange, M.W. Stahlhut et al. // Cancer. - 1990. - V.66. - P.313-316.
206. Prott W. Rontgenologische und endoscopische Befunde zu normalen und atypischen Ausführungsgängen der Nasennebenhöhlen / W. Prott // Laryng., Rhinol. – 1975. - V.52, №2. – P. 96-109
207. Rajora N. Alpha-MSH modulates local and circulating tumor necrosis factor – alpha experimental brain inflammation / N. Rajora, G. Boccofi, D. Burns // J – Neurosd. – 1997. - №6 (17). – P. 2181-2186.

208. Regulation of tumor necrosis factor cachectin and IL-1 secretion in human mononuclear phagocytes / S.K. Burchett, W.M. Weaver, J.A. Westall et al. // J. Immunol. - 1988. - V.140. - P. 3473-3481.
209. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotising enterocolitis / M.S. Caplan, M. SunX, W. Hsueh et al. // J. Pediatr., 1990. – V.116, №6. - P. 960-964.
210. Romagnani S. T cells, cytokines. and IgE regulation in allergic disease / S. Romagnani // Progress in allergy and clinical immunology. - Stockhokm,- 1994.- V.3. - P.5-13. .
211. Ross S.A. The presence of tumor necrosis factor alpha in CSF and plasma after severe head injury / S.A. Ross // Br-I- Neurosurg.- 1994. – V. 4 (8). - P. 419-25.
212. Silman A.J. Epidemiology of rheumatic disease. / A.J. Silman, M.C. Hochberg.- Oxford: Oxford university press. 1993. – 242 p.
213. Stammberger H. Endoscopisch-chirurgische Behandlung von Mykosen der Nase und Nebenhöhlen / H. Stammberger // Laryng. Rhinol. Otol. – 1984. - B.63, №2.- S.48-55.
214. Temple M.E. Pharmacotherapy of acute sinusitis in children / M.E. Temple, M.C. Nahata // J. Health. Syst. Pharm. - 2000. – V.57, №4. – P. 663-671.
215. The immunologic cause of rhinosinusitis (polyps: the role of the eosinophil)/ J. Ponikau, A. Sherris., T.A. Gaffey et al. // E.R.S. and I.S.I.A.N. meeting 98. Abstract book. - July 28 – August 1. – Vienna, Austria. 1998. – P.14.
216. The organ specificity of ferritin in human and horse liver and spleen / R.R. Crichton, J.A. Millar, R.L. Cummings et al. // Biochem. J. - 1973. - V.131. - P. 51-59.
217. Thomson A.W. The Cytokine Handbook. / A.W. Thomson, M.T. Lotze. - London, San Diego: «Academic Press», 2003. – 145 p.
218. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1 / C.A. Dinarello, J.G. Cannon J.G, S.M. Wolff et al. // J. Exp. Vtd. - 1986. – V.163. - P.1433-1450.

219. Tumor necrosis factors: gene structure and biological activities / D.V. Goeddel, B.B. Aggarwal, P. Gray et al. // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. - 1986. - V.51. - P. 597-610.
220. Vigo C. Effect of C-reactive protein on platelet activating factor induced platelet aggregator and membrane stabilization / C. Vigo // J. Biological Chemistry.- 1985. - V.260. - P. 3418-3422.
221. Vlamnec S. Allergic (eosinophilic) fungal sinusitis: a distinct CT/MRI – ENTITY? / S. Vlamnec, J. Casselman // Российская ринология. – 2001. - № 2. – Труды IV конгресса ринологов России и XX I.S.I.A.N.- P. 38.
222. Worwood M. Ferritin in human tissues and serum / M. Worwood // Clinics haematology. - 1982. - V.11, №2. - P. 275-305.
223. Y-interferon enhances macrophage transcription of the tumor necrosis factor/cachectin, interleukin 1 and urokinase genes, which are controlled by short-lived repressors. / M.A. Collart., D. Belin., J.D. Vassalli et al. // J.Exp. Med. - 1986. - V.67. - P. 2113-2118.
224. Ziuzio S. Flora bakteryjna w ostrym i przewlekłym zapaleniu zatok szczękowych / S. Ziuzio, W. Stepniewicz // Otolaryng. pol. – 1980. – V.34, №4. – P. 351-355.