



003453570

На правах рукописи

Ларченко Елена Владимировна

**Диагностика и прогнозирование осложнений
хронического риносинусита**

14.00.04 – болезни уха, горла и носа

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

21 НОЯ 2008

Астрахань - 2008

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Астраханская Государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук,
доцент

Шпотин Владислав Петрович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук,
доцент

Никулина Дина Максимовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Накатис Яков Александрович

доктор медицинских наук

Захарова Галина Порфирьевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится « 11 » декабря 2008 года в 13 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.091.01 Федерального государственного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» по адресу: 190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи».

Автореферат разослан « 5 » ноября 2008 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
кандидат медицинских наук

М.В.Дроздова

Общая характеристика работы

Актуальность: 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 клиничко-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 С., 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 провоспалительных, 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 и длительности заболевания, позволяя диагностировать осложненные 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 выраженности 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 оториноларингологическо-

го 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, практических 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-Марининской Областной клинической больницы (главный врач – Засл. врач РФ, к.м.н. Н.И.Кабачек).

Материалы и методы исследования: Работа проводилась на базе Александрo-Марининской 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	
		п	%	п	%	п	%
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).

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 со-

ставили 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.

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	
		п	%	п	%	п	%
Мужчины	79	24	16,9	27	19,0	28	19,7
Женщины	63	20	14,1	22	15,5	21	14,7

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 слизисто-гнойными выделениями.

Вторая группа в основном была представлена пациентами старшего возраста, в среднем - $42,3 \pm 1,26$ 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 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.

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.

При определении сывороточных цитокинов и ферритина пациенты не воздерживались от приема пищи, никаких специальных приготовлений не требовалось. Собирали кровь обычной венепункцией в вакутейнеры и отделяли сыворотку от клеток центрифугированием после образования сгустка.

Определение тканевых показателей проводили после гомогенизации исследуемых тканей. Для этого, растирали измельченную ткань со стеклянным порошком до сметанообразной консистенции. Разрушение клеточных мембран и структур проводили 3-х кратным размораживанием и замораживанием гомогената. 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 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 получили термостабильные белки.

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 (Двойрин В.В., Клименков А.А., 1985), σ_1^2 и σ_2^2 - дисперсии, а M_1 и M_2 - средние значения показателей в выборках.

Результаты собственных исследований: Причиной возникновения хронического риносинусита 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 архитектоника полости носа в 40,1% наблюдений была представлена искривлением носовой перегородки, преимущественно в пораженную сторону, шипы и гребни носовой перегородки встретились в 23,2%. Продуктивные изменения

слизистой оболочки полости носа, такие как гипертрофия нижних носовых раковин встретились в 69,1%, зависимость от сосудосуживающих носовых капель определялась у 88,7%, полипы в полости носа обнаружены в 22,5%.

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 (26,7%), остеомиелит верхней челюсти (19,7%), пародонтоз (13,3%), в ряде случаев хирургическому вмешательству на пораженных пазухах предшествовали операции на зубах и верхней челюсти. Альвеолярные свищи были у 11 человек (7,7%).

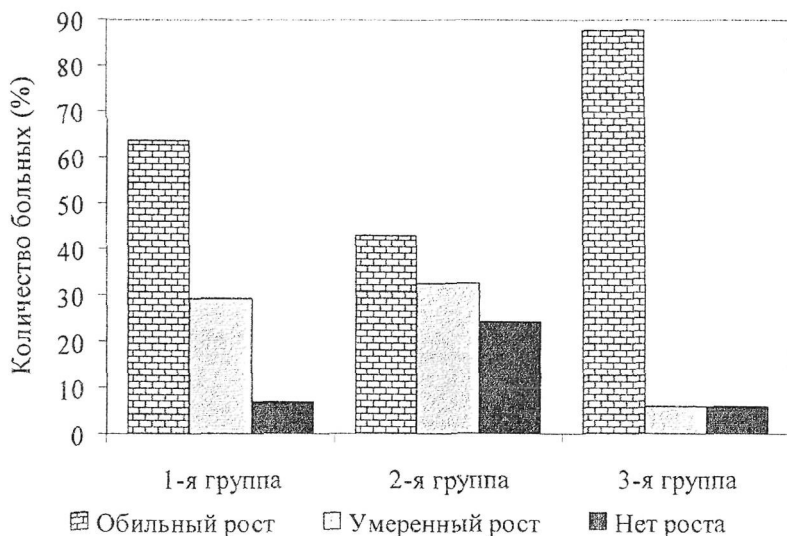


Рисунок 1. Степень микробной обсемененности околоносовых пазух у больных хроническим риносинуситом.

В экссудате из околоносовых пазух во всей выборке обследованных больных хроническим риносинуситом обильный рост флоры на питательных средах наблюдался в 63,6% проб, умеренный – в 22,5%, отсутствие роста – в 12,6%.

Из рис.1 следует, что наибольшее количество больных с обильной микробной обсемененностью обнаружено в первой и третьей клинических группах больных, соответственно в 65,9% и 87,7%, 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 микрофлоры отмечен в трети наблюдений у больных первой (29,5%) и второй групп (32,6%) ($p < 0,05$ к третьей группе). Для третьей группы, умеренный рост возбудителей оказался не характерным, он обнаружен у 3 больных. Отсутствие роста микробов чаще встречалось у больных второй группы (24,4%), в первой группе отрицательные результаты встречались в 3,5 раза реже (6,8%) и в третьей группе в 4 раза реже (6,1%).

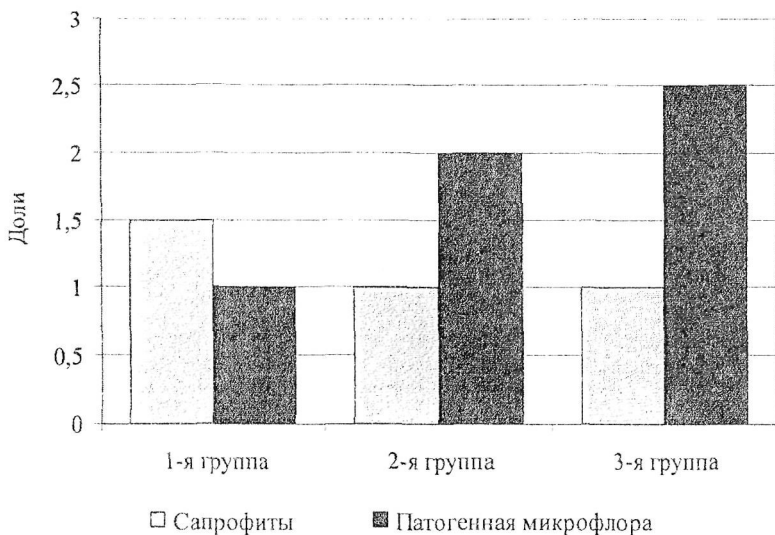


Рисунок 2. Соотношение суммарной доли сапрофитной и патогенной микрофлоры у больных хроническим риносинуситом.

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. 2). В отделенных 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.

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%.

Таблица 3

Соотношение рентгенологического и окончательного клинического диагноза у больных осложненным риносинуситом

Показатели		2-я группа		3-я группа		Итого	
		п	%	п	%	п	%
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	20,4	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

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

Выявлена зависимость уровня интерлейкина-1 α от степени выраженности воспалительного процесса. Количество больных с уровнем интерлейкина-1 α в сыворотке крови выше донорского: в первой клинической группе - 43,1 %, во второй - 67,3%, в третьей - 83,6% (рис. 3). 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.

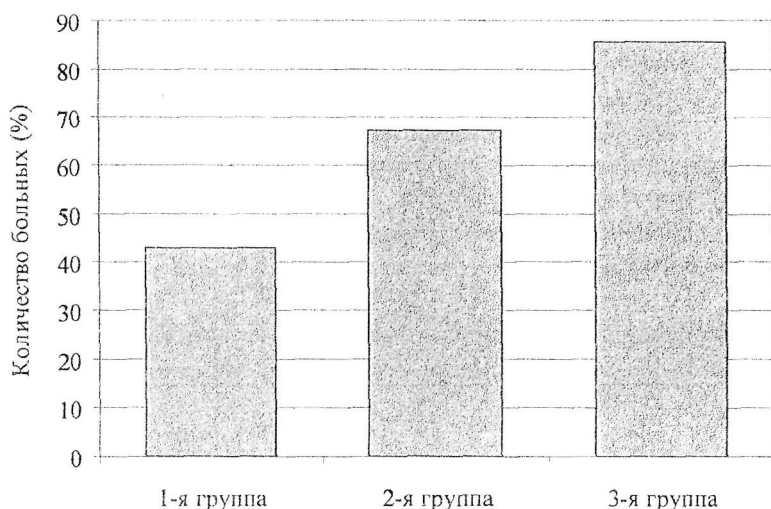


Рисунок 3. Количество больных (%) хроническим риносинуситом с уровнем сывороточного интерлейкина-1 α выше донорского ($11,4 \pm 0,21$ пг/мл).

Отмечена четкая зависимость титров тканевого интерлейкина-4 от степени выраженности воспалительного процесса, чем ярче 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 сильная ($r=0,89$). Так, у больных второй группы содержание тканевого цитокина было

2,1±0,31 пг/мл, у больных третьей группы до 3,7±0,46 пг/мл ($p<0,05$ ко второй группе) (рис. 4).

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.

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

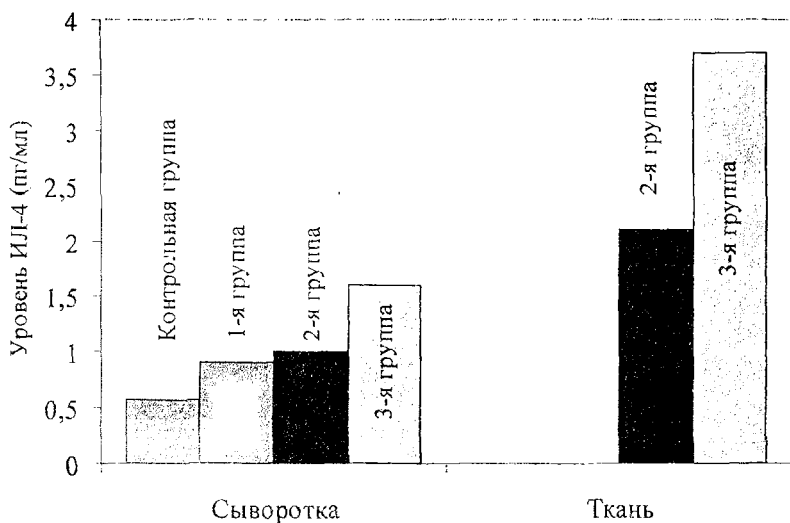


Рисунок 4. Средние показатели интерлейкина-4 (пг/мл) у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

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 тканей. Чем чаще и длительнее обострения, тем ниже цифры цитокина, что также может говорить об истощении возможностей противовоспалительного интерлейкина-4.

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.

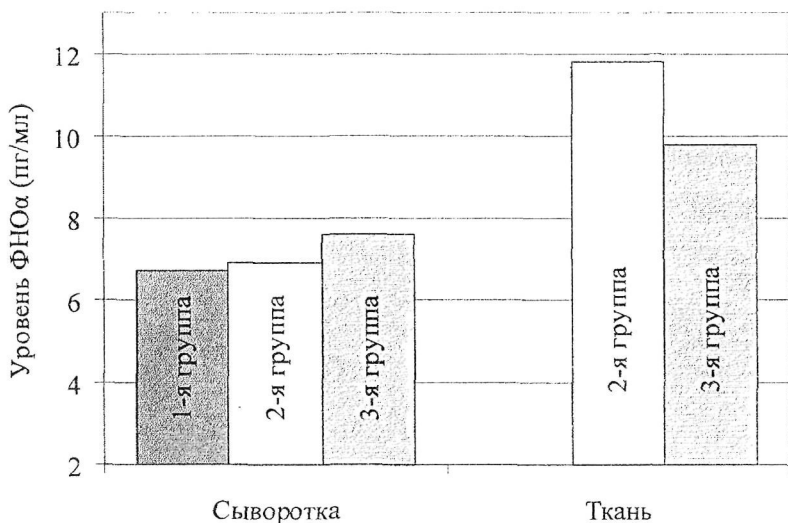


Рисунок 5. Средние показатели ФНО α (пг/мл) у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

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. 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 констатируется такая же зависимость.

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.

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.

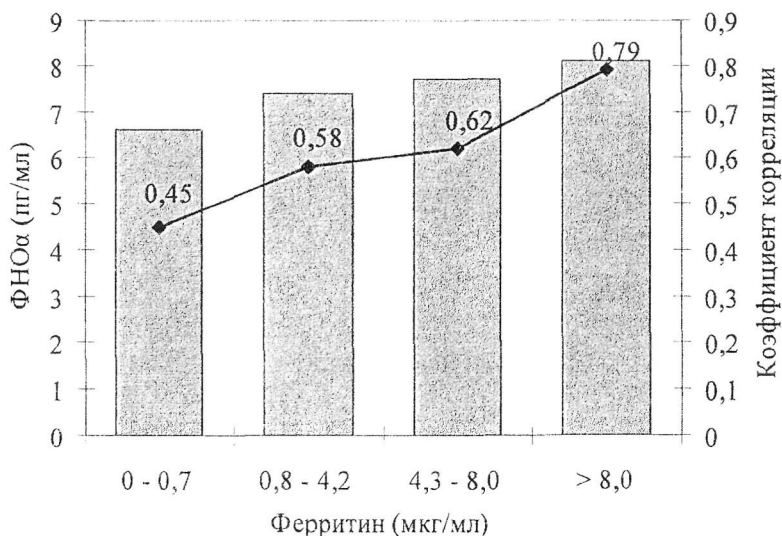


Рисунок 6. Корреляция уровней ферритина (мкг/мл) и ФНО α (пг/мл) в патологически измененных тканях у больных хроническим риносинуситом.

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 (рис. 6).

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) (рис. 7).

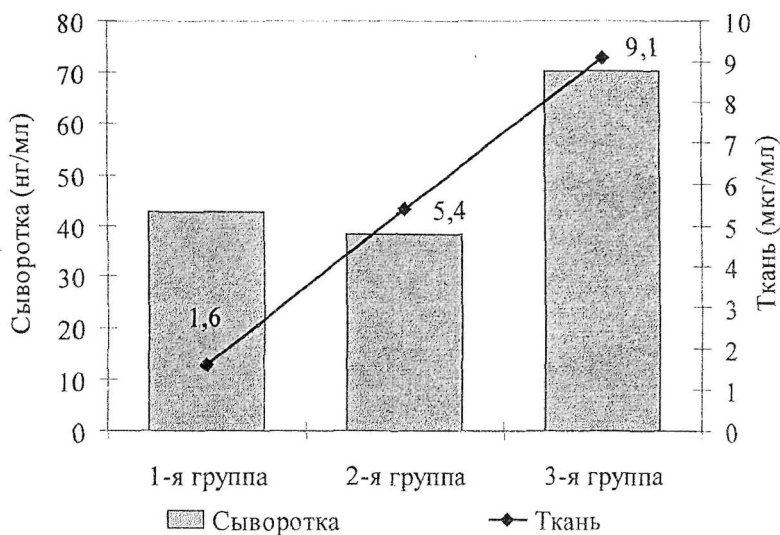


Рисунок 7. Уровни ферритина в сыворотке крови и патологически измененных тканях у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

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. 8). 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) (рис. 7).

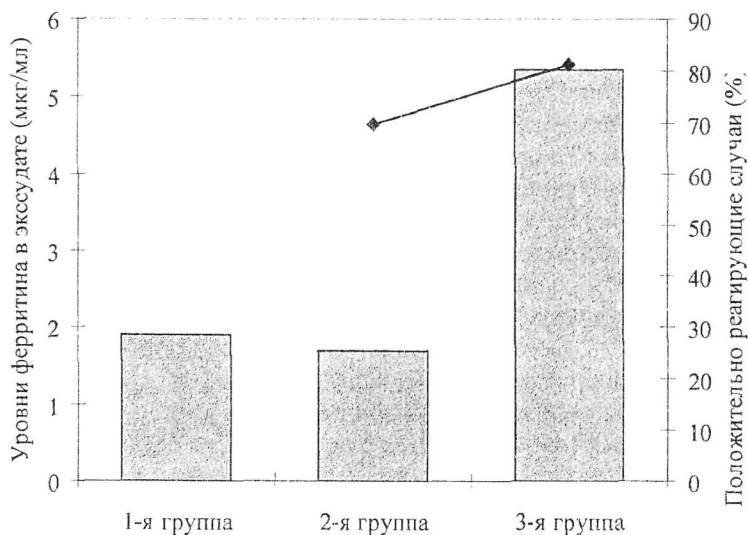


Рисунок 8. Уровень ферритина в экссудате у больных хроническим риносинуситом в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

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, воз-

растая при увеличении длительности обострения. 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 тканях.

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. 7). 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. 7, 8).

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 диагно-

стировано у 46 больных хроническим риносинуситом при сумме баллов 5 и более. 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.

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.

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 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 на активность 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Ларченко Е.В., Зубков С.Ю., Шпотин В.П. Определение интерлейкина-1 α при хронических синуситах // Российская ото-риноларингология. – 2006. - №1, С. 125 – 126.
2. Ларченко Е.В., Проскурин А.И., Никулина Д.М., Шпотин В.П. Диагностическая ценность цитокинов при хронических деструктивных синуситах // Материалы 5-ой научно-практической конференции с международным участием «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных

- проблем медицины». – Астрахань-Волгоград-Москва, 2006, С. 209-212.
3. Ларченко Е.В., Проскурин А.И., Никулина Д.М., Иванов П.А. Интерлейкин-4 в диагностике хронических деструктивных синуситов // Тезисы XVII съезда оториноларингологов РФ. – Н.Новгород, 7-9 июня 2006. – С. 300-301.
 4. Ларченко Е.В. Фактор некроза опухоли и ферритин в диагностике остеомиелитов верхней челюсти // Материалы II-й научно-практической конференции оториноларингологов Южного Федерального округа: Сб. научн. статей – Майкоп: ООО «Качество», 2006. – С. 107 – 109.
 5. Ларченко Е.В., Проскурин А.И., Петрова О.В., Балашов В.И., Шпотин В.П. Значение ферритина в диагностике хронических деструктивных синуситов // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии» / Вестник оториноларингологии. – 2006. - №5. – С. 243-244.
 6. Ларченко Е.В., Петрова О.В., Иванов П.А., Шпотин В.П. Диагностическая ценность фактора некроза опухоли и ферритина при хронических деструктивных синуситах // 78-я итоговая конференция сотрудников АГМА: Сб. трудов. - Астрахань, 2006. - Т.21 (XLV). – С. 138-144.
 7. Шпотин В.П., Ларченко Е.В., Петрова О.В., Кчибеков Э.А., Зубков С.Ю. Способ диагностики воспалительной деструкции придаточных пазух носа и уха / Приоритетная справка Роспатента №2008118263 (021090); заявл. 07.05.2008. // заявитель и патентообладатель ГУЗ ВПО АГМА.

Ларченко Елена Владимировна

**Диагностика и прогнозирование осложнений
хронического риносинусита**

14.00.04 – болезни уха, горла и носа

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Подписано в печать 16.10. 2008 г.

Формат 60х84/16. Бумага тип № 1.

Печать трафаретная. Гарнитура Times.

уч.-изд. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Заказ № 173

ООО «ВЕДА»

414000, Астрахань, ул. Ленина, 20

