На правах рукописи

Гукасян Елена Леонидовна

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РИНОСИНУСИТА

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва -2019

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор **Волков Александр Григорьевич**

Научный консультант:
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор **Сизякина Людмила Петровна**

Официальные оппоненты:

Гаращенко Татьяна Ильинична - доктор медицинских наук**,** профессор, ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, ученый секретарь

Носуля Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, кафедра оториноларингологии, профессор кафедры

Ведущее учреждение: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится «____»_____2019г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.14 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул.Трубецкая д.8,стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru .

Автореферат разослан _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук **Дикопова Наталья Жоржевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Острый риносинусит (РС) является одним из наиболее распространенных заболеваний верхних дыхательных путей, поражающий каждого восьмого пациента в год среди взрослого населения (Кривопалов А.А., 2015; Рязанцев С.В., 2016). Развитие воспалительных заболеваний ОНП происходит на фоне ослабления иммунной защиты организма, вне зависимости от природы фактора, его вызывающего (Лавренова Г.В., 2015; Стагниева И.В., Симбирцев А.С., 2016). В настоящее время признается существенная роль измененной иммунологической реактивности организма больного в патогенезе различных форм РС (Арефьева Н.А., 2009; Камалова И.И.,2010; Федин А.В., 2013; P.H.Hwang, 2018).

В настоящее время важной проблемой клинической практики является дифференциальная диагностика катарального и гнойного РС. Это особенно актуально с точки зрения распространенности этих процессов: гнойное воспаление ОНП составляет 3-5% случаев, в остальных случаях это отечно-катаральная форма заболевания (Свистушкин В.М., 2014). Не менее важным является определение степени тяжести течения РС (EPOS 2012; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; ICAR:RS, 2016).

В настоящее время клиническая картина РС меняется. Классические симптомы синусита не всегда однозначны, что связано с изменением патогенной микрофлоры, экологией, влиянием бесконтрольного применения лекарственных средств, изменением иммунного статуса. Необходима разработка новых объективных методов диагностики РС и определения тяжести заболевания. Прогнозирование тяжести течения заболевания необходимо для определения объема оказания медицинской помощи. В связи с этим представляется перспективным изучение цитокинового статуса пациента и его изменений при различных формах РС. По данным литературы в настоящее время нет способов диагностики РС, основанных на использовании анализа цитокинового статуса

пациента. Поиск и усовершенствование таких методов диагностики и дифференциальной диагностики РС является актуальной задачей оториноларингологии.

Степень разработанности темы

Для острого воспалительного процесса, локализующегося в слизистой оболочке носа и пазух, характерно повышение продукции провоспалительных цитокинов (Галкина О.В., 2001; Rudak C. et al. 1998). Результаты исследований свидетельствуют о ведущей роли IL-1 в патогенезе острого воспаления (Linden M., 1995; Roseler S., 1995; Rudack C et al. 1998), IL-8 при хроническом (Roseler S., 1995; Bachert C., 1997; Катинас Е.Е., 2003). Также, есть данные, что в промывных жидкостях пазух при хронических РС концентрация TNF очень низкая (Iton K., et al., 1992). Л.Э.Тимчук, С.В.Рязанцев (2009) в своей работе показали, что клиническое снижение уровней провоспалительных цитокинов характеризуется улучшением общего самочувствия, снижением температуры тела, уменьшением интенсивности головных болей, купированием воспалительной реакции в ОНП; По данным исследований М.С Плужникова и соавт. (2008) концентрации IL-8 и TNFα при остром гнойном РС значительно превышали соответствующие показатели у больных с рецидивами заболевания. В работах Л.Ф.Азнабаевой (2002, 2008, 2012, 2015) показано, что ключевую роль в патогенезе гнойных РС с нетипичным течением имеет недостаточность продукции IL-1 на системном уровне. Накоплено много знаний о связи клинических признаков различных форм риносинуситов с изменением уровней цитокинов в сыворотке крови пациента. Однако, на сегодняшний день, так и не проведена систематизация этих данных с целью их практического применения в ежедневной практике врача оториноларинголога для повышения эффективности диагностики РС.

Цель исследования

Улучшение объективной диагностики риносинусита путем изучения цитокинового статуса больных.

Задачи

1. Определить степень объективности и субъективности клинических признаков риносинуситов по данным ВАШ.
2. Изучить цитокиновый профиль больных с гнойной и катаральной формами риносинусита.
3. Разработать объективную методику определения тяжести течения риносинусита по данным некоторых лабораторных исследований.
4. Предложить способ дифференциальной диагностики катарального и гнойного риносинусита, позволяющий быстро и эффективно поставить диагноз.
5. Оценить эффективность объективных способов диагностики для определения степени тяжести заболевания и природы риносинуситов по уровню цитокинов.

Методология и методы исследования

Исследования проведены на клинических базах ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России с 2012 по 2014г. Было обследовано 120 больных, а также 31 здоровый человек. Были исследованы иммунологические показатели, классические маркеры воспаления (ОАК, ПКТ, СРБ) и проведена их статистическая обработка методом однофакторного дисперсионного анализа.

Научные результаты.

Основные положения диссертации выносимые на защиту:

1. Анализ цитокинового профиля с определением уровней цитокинов IL-1β и IL-10 может служить критерием объективной оценки степени тяжести риносинусита.
2. Дополнительным диагностическим критерием для определения природы риносинусита и выбора тактики лечения является соотношение IL-6 и γIFN.

Достоверность и обоснованность научных результатов

Высокая достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений,

продуманном методическом и методологическом подходе к выполнению исследования с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных методов исследования, сравнительном многофакторном анализе показателей, статистической обработке полученных данных с использованием пакетов прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel 2010», STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Впервые степень тяжести риносинусита определена с помощью определения уровня цитокинов IL-1β и IL-10.

Впервые предложен способ определения степени тяжести РС на основе иммунологического обследования (Патент РФ №2611389 Авторы: А.Г. Волков, И.В. Стагниева, Е.Л. Гукасян от 21.02.2017).

Впервые дифференциальная диагнорстика риносинусита проводилась с помощью определения уровня γIFN и IL-6.

Впервые предложен способ дифференциальной диагностики катарального и гнойного РС с учетом индивидуальных иммунологических данных (Патент РФ №2617044 Авторы: А.Г. Волков, И.В. Стагниева, Е.Л. Гукасян от 19.04.2017).

Выделены критерии для определения степени тяжести РС и критерии определения катарального и гнойного РС.

Практическая значимость работы

Расширены функциональные возможности дифференциальной диагностики острого риносинусита за счет использования объективных критериев оценки позволяющих однозначно диагностировать катаральный и гнойный риносинусит.

Повысилась эффективность определения степени тяжести риносинусита за счет использования объективных критериев оценки, позволяющих четко и быстро определить степень тяжести заболевания, что позволит выбрать оптимальную тактику лечения пациента.

Определен дополнительный параметр для назначения антибактериальной терапии.

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования применяются в комплексном лечении больных риносинуситом в 1-м оториноларингологическом отделении МБУЗ «Городская больница №1 им.Н.А.Семашко г.Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская поликлиника №16».

Материалы исследования используются в учебно-педагогическом процессе кафедры болезней уха, горла и носа ФБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации представлены на II,VI,V Петербургских форумах оториноларингологов России (2015, 2016);в материалах 67-й конференции молодых ученых РостГМУ с международным участием (2013); межрегиональных научно-практических конференциях оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск 2016); XII, XIII российских конгрессах оториноларингологов (Москва 2014); 63-ей и 64-ой научно-практической конференции молодых ученых оториноларингологов (СПб 2016, 2017); XIX конгрессе оториноларингологов России (Казань 2016); Заседании ростовского отделения национальной медицинской Ассоциации оториноларинголов 2016; конгрессе ринологов России (Суздаль 2016); Межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы» (Казань, 2016); V научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан (Махачкала, 2016).

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения хирургических заболеваний» и кафедры болезней уха, горла, носа ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 2 – в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 2 патента.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности: 14.01.03 - Болезни уха, горла и носа; формуле специальности: болезни уха, горла и носа – область науки, занимающаяся методами диагностики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа. Области исследований согласно 1, 2 пункту; отрасль наук: медицинские науки

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, трех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 256 источников, из них 200 отечественных и 56 иностранных.

Работа иллюстрирована 13 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клиническая часть работы выполнена на исследовании 120 больных острым риносинуситом, находившихся на лечении в клинике кафедры болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России на базе оториноларингологических отделений №1 МБУЗ «Городская больница №1 им.Н.А.Семашко города Ростова-на-Дону». Возраст больных: от 15 до 72 лет. Контрольную группу составил 31 человек.

Критерии включения: острый воспалительный процесс в слизистой оболочке носа и ОНП.

Критерии исключения: проявления атопии в анамнезе, полипы носа; одонтогенный РС, РС с орбитальными и внутричерепными осложнениями; хронические заболевания: хронический тонзиллит, хронический ринит, ИБС, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Все больные были разделены на три группы по степени тяжести РС (Рисунок 1).

I группу больных составили 52 больных с легкой степенью тяжести ОРС.

II группу больных составили 33 больных со средней степенью тяжести ОРС

III группу больных составили 35 больных с тяжелой степенью ОРС.

В свою очередь каждая группа была распределена на две подгруппы: больные с катаральным воспалительным процессом в слизистой оболочке носа и ОНП составили подгруппу «А», с гнойным воспалительным процессом – подгруппу «Б» (Рисунок 2).

Все больные получали лечение согласно всем принципам этиопатогенетической терапии синуситов, изложенных в методических рекомендациях Российской ассоциации оториноларингологов (Рязанцев С.В. и соавт.,2014; Приказ МЗ РФ №1201н от 20.12.2012, EPOS 2012, IDSA-2012, и др.).

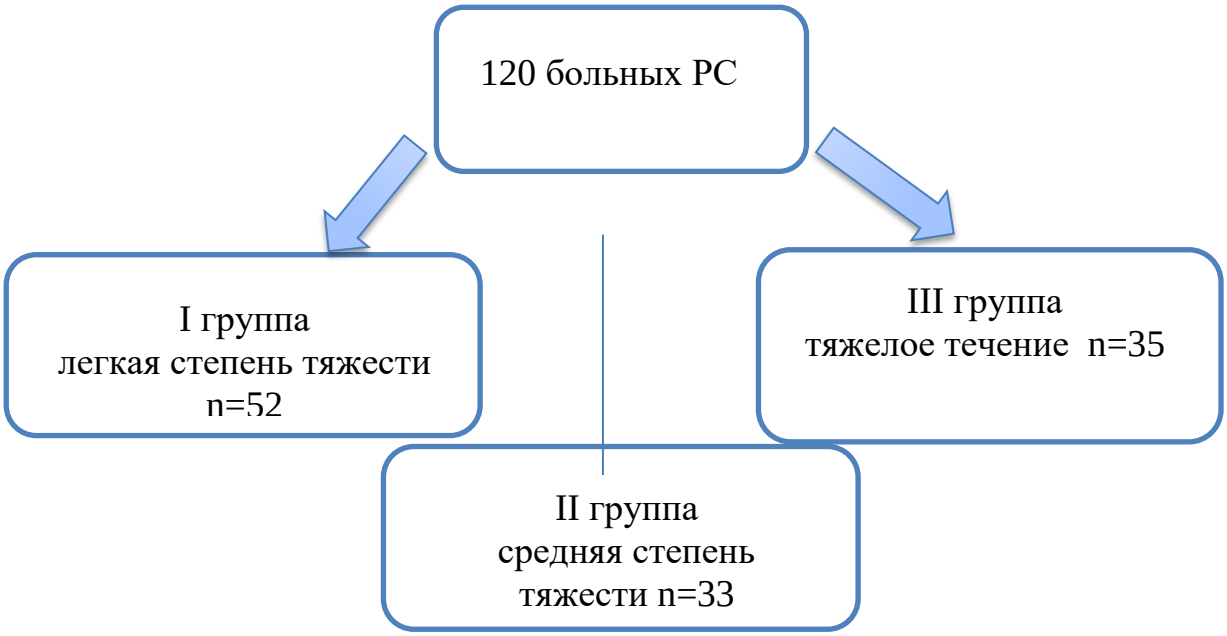

Рисунок 1- Распределение больных на группы

Методы исследования

Всем больным было проведено полное клиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, осмотр, пальпация, перкуссия доступных стенок ОНП эндоскопия ЛОР органов, КТ ОНП.

Оценка степени тяжести по ВАШ

Методика оценки ВАШ проводится следующим образом: пациента просят показать на визуально-аналоговой шкале, насколько его беспокоят симптомы заболевания. Согласно EPOS 2012 (Fokkens W.J. et al., 2012) легкая степень тяжести риносинусита определяется в случае оценки своего состояния больным от 0 до 3 баллов, средней степени тяжести от 3 до 7 баллов, тяжелой от 7 до 10 баллов.

Определение степени тяжести риносинусита по клиническим признакам проводили по способу, описанному в методических рекомендациях комиссии по стандартизации в оториноларингологии при Главном специалисте Минздрава РФ «Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов» под ред. С. В. Рязанцева» (2014).

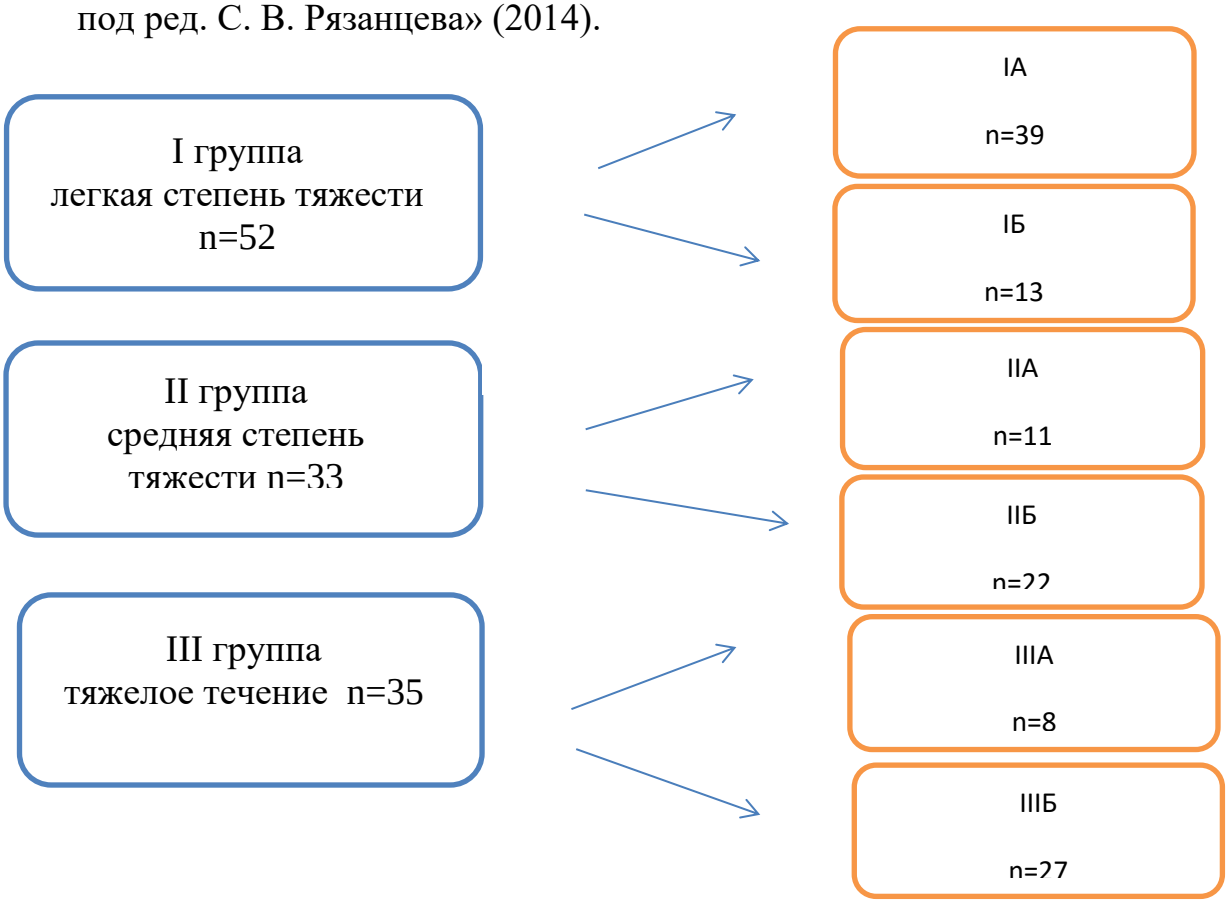

Рисунок 2 - Распределение больных на подгруппы

Лабораторные исследования

Показатели общего анализа крови определяли с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 70 (ABX). Уровень СРБ определяли в сыворотке крови при помощи наборов реактивов для количественного определения С-реактивного белка на анализаторах Roche/Hitachi cobas c. Уровень ПКТ определяли в сыворотке крови при помощи электрохемилюминисцентного иммунотеста Elecsys BRAHMS PCT. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16 («Сорбент», Москва). Состояние гуморального иммунитета оценивали по уровню сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA, IgE), который определяли методом радиальной иммунодиффузии по G.Manchini et al.(1965) с использованием моноспецифических сывороток и стандартов ФГУП «НПО МИКРОГЕН» МЗ РФ. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определяли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) (по Гриневич Ю.А., Алферов А.Н.,1981). Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число определяли во взвеси лейкоцитов со стандартными частицами латекса диаметром 1,35 мкм («Иммуноскрин», РФ). Концентрацию IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, IFN определяли с помощью наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест-Юг» и ООО «Цитокин» (РФ) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Приготовление растворов стандартов, конъюгатов, промывочного и рабочего буфера проводили согласно инструкции к набору.

Методы статистической обработки материала

При формировании статистической выборки придерживались принципа стратифицированной рандомизации, учитывали распределение в выборке такого признака, как характер воспаления слизистой оболочки носа и ОНП. Достоверность различий средних величин независимых выборок (то есть между группами) оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни

при отличии распределения показателей от нормального. Критическим считали уровень значимости p=0,05. При проведении сравнения средних выборочных в трех и более подгруппах применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) при отличии распределения от нормального с последующей оценкой попарных сравнений между подгруппами. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты исследований и их обсуждение

Определение степени тяжести риносинусита по ВАШ (данные субъективного исследования)

Больные самостоятельно оценили степень тяжести своего заболевания с помощью ВАШ. В результате этого исследования оказалось, что большинство пациентов отмечали легкую степень тяжести риносинусита - 57 больных. Среднюю степень тяжести отметили 48 больных и тяжелое течение - 15 больных. Таким образом, субъективно больные отмечают более легкое течение заболевания. К легкой степени тяжести по ВАШ были отнесены больные со значениями от 0 до 3 баллов, что составило 47,5%; к средней степени тяжести были отнесены больные со значениями от 4 до 7 баллов, что составило 40%; к тяжелой степени - больные со значениями от 8 до 10 баллов, что составило 12,5%. ВАШ – субъективный метод исследования, часто не совпадающий с клиническими данными.

Определение степени тяжести по клиническим симптомам.

Степень тяжести определяли по наличию или отсутствию повышения температуры тела; степени выраженности симптомов синусита (заложенности носа, выделений из носа); наличие или отсутствие локальной боли в проекции ОНП; степени выраженности системной воспалительной реакции по лабораторным показателям (лейкоцитоз, повышение СОЭ, уровень С-реактивного белка); оценка качества жизни пациента по ВАШ (Таблица 1).

Таким образом, анализ данных, полученных с помощью сбора жалоб и анамнеза, а также по оценке ВАШ больными степени тяжести своего заболевания, свидетельствуют о значительной субъективности определения тяжести РС. В данном случае определение степени тяжести риносинусита основано на субъективных ощущениях больного, который может неправильно оценить свое состояние.

Определение степени тяжести той или иной формы риносинусита по клиническим симптомам заболевания не всегда эффективно и требует дополнительного исследования и динамического наблюдения за больными.

Таблица 1 - Распределение больных по клиническим группам.

	I группа	II группа	III группа	Контр.группа
Количество больных	52	33	35	31
Температура тела	36,6±0,08	37,6±0,06	38,1±0,05	36,6±0,01
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение			**p<0,001**	
Затруднение носового дыхания	++	+++	+++	-
Выделения из носа	+	++	+++	-
Локальная боль	_	++	+++	-
Кол-во лейкоцитов, 10^9/л	7,4±0,09	10,3±0,089	13,6±0,07	6,20±0,12
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение			**p<0,001**	
СОЭ	8,2±1,03	10,4±2,03	24,0±3,6	5,5±0,7
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение			**p<0,001**	
СРБ	27±3,6	48±2,7	66,2±5,6	6,5±2,0
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение			**p<0,001**	
ВАШ	1,5±0,5	5,5±0,9	8,1±0,6	0
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение			**p<0,001**	

Динамика цитокинового профиля при различных вариантах течения риносинусита

Тяжесть риносинусита зависит от степени выраженности системной воспалительной реакции, которая в свою очередь обусловлена иммунным ответом. Иммунная регуляция на уровне дифференцировки Th-1 и Th-2 хелперов позволяет реализовывать различные варианты воспалительной реакции. Цитокиновый баланс отражает выраженность системного воспаления, в связи с чем был определен уровень цитокинов в сыворотке крови.

В I группе пациентов (с легкой степенью тяжести) цитокиновый баланс был смещен в сторону противовоспалительных цитокинов (Рисунок 3).

Во II группе пациентов (средняя степень тяжести) отмечена активация как провоспалительного звена, так и противовоспалительного. Цитокиновый баланс практически не смещен (Рисунок 4).

В III группе пациентов (с тяжелой степенью) увеличены концентрации провоспалительных цитокинов на фоне достаточно низких значений противовоспалительных. Цитокиновый баланс смещен в сторону провоспалительных цитокинов (Рисунок 5).

При проведении сравнения средних выборочных в группах больных с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой попарных сравнений достоверные отличия в группах пациентов были найдены в отношении IL -1β и IL-10 (Таблица 2).

Соотношение провоспалительного IL -1β и противовоспалительного IL-10 отражает степень выраженности воспалительной реакции. Нами была изучена взаимосвязь этого показателя с различной степенью тяжести риносинусита.

Абсолютные значения уровней цитокинов в исследуемых группах имели значительный разброс, тогда как преобладание про- или противо-воспалительного звена имело четкую направленность. Статистический анализ полученных показателей выявил наиболее значимые отличия в отношении IL-1β и IL-10. Поэтому, для анализа степени активности воспалительного процесса при

риносинусите была использована величина соотношения уровней этих цитокинов.

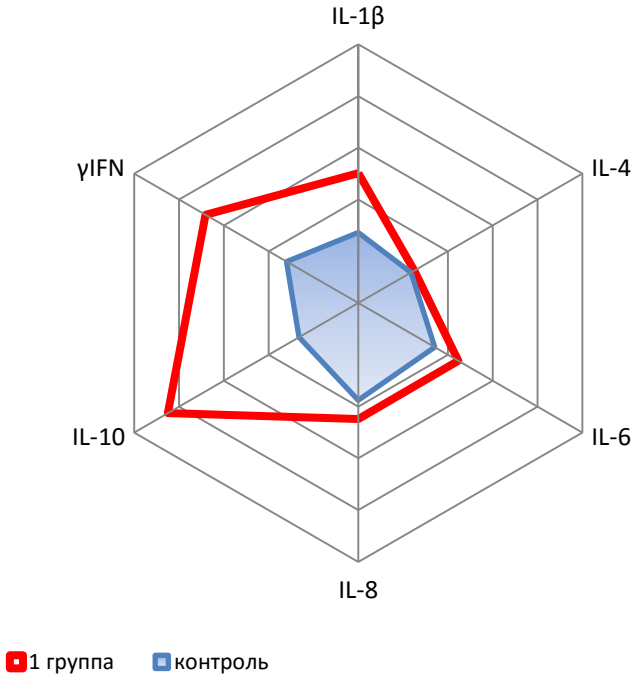

Рисунок 3 - Цитокиновый баланс в I группе пациентов

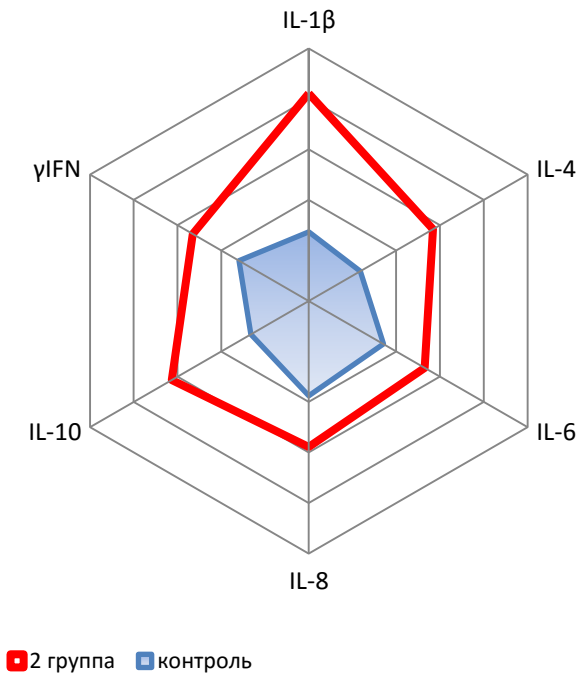

Рисунок.4 - Цитокиновый баланс во II группе пациентов

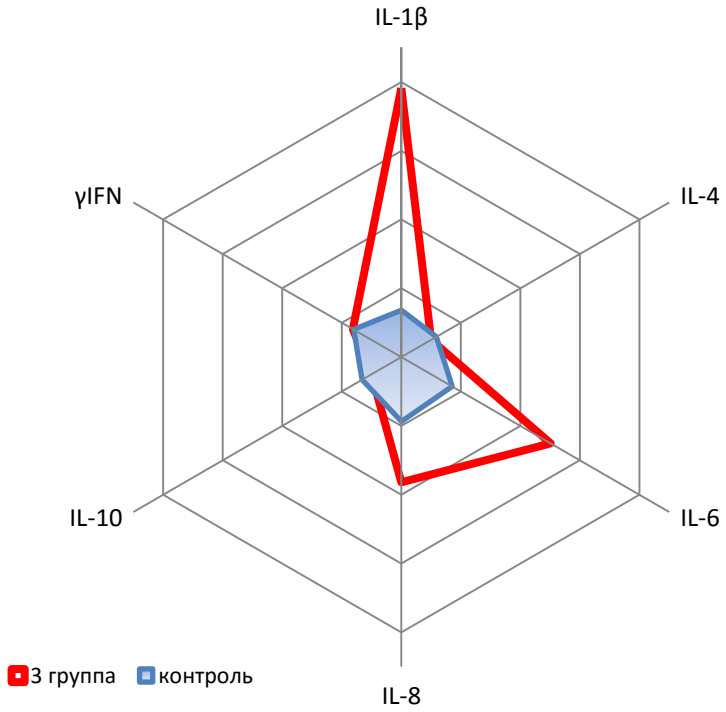

Рисунок 5 - Цитокиновый баланс в III группе пациентов

Таблица 2 - Уровни цитокинов в зависимости от степени тяжести риносинусита.

Цитокины	I группа (n=52)	II группа (n=33)	III группа (n=35)	Контроль (n=31)
IL-1β	15,1±3,81	31,07±4,9	68,21±7,5	3,36±0,4
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	**p<0,001**			
IL-4	2,54±1,42	18,42±2,5	12,06±1,28	1,91±0,1
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,01	
p по ср. с контрольной гр.	p>0,05	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,1			
IL-6	16,24±2,4	19,51±1,9	40,16±6,4	7,06±0,6
p по сравнению с 1 гр.		p<0,01	p<0,001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,05	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,1			
IL-8	12,48±2,5	18,9±2,61	26,4±2,53	8,77±1,9
p по сравнению с 1 гр.		p<0,01	p<0,001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,01	
p по ср. с контрольной гр.	p>0,05	p<0,01	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,1			
IL-10	32,56±4,18	21,31±4,31	12,25±2,26	3,22±0,3
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	**p<0,001**			
γIFN	24,1±1,2	16,5±2,5	14,27±0,74	5,98±0,5
p по сравнению с 1 гр.		p<0,01	p<0,05	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,01	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,05	p<0,01	p>0,05	
Множествен. сравнение	p<0,5			

Поскольку именно соотношение уровней цитокинов, а не их абсолютные значения, наиболее полно отражают направленность иммунной реакции и активность воспаления и могут быть использованы в качестве критериев определения степени тяжести воспаления при риносинусите.

В I-й группе больных величина соотношения IL-1β/IL-10 составила менее 1,3; во II-й группе больных величина соотношения IL-1β/IL-10 составила от 1,3 до 5,5, включительно; в III-й группе величина соотношения IL-1β/IL-10 составила более 5,5 (Рисунок.6).

Рисунок. 6 - Величина соотношения IL-1β/IL-10 в группах пациентов.

Дифференциальная диагностика катарального и гнойного риносинусита

Дифференцировка Т-клеток-хелперов в Th-1 лимфоциты происходит при развитии катарального процесса, при гнойном воспалении в Th-2. Основными цитокинами Th-1-опосредованного иммунного ответа являются γIFN, TNF-α, IL-2, которые стимулирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры. Основными маркерами Th-2-опосредованного иммунного ответа являются IL-4, IL-6, IL-10, IL-13. Абсолютные значения

уровней этих цитокинов не позволяют произвести дифференциальную диагностику заболеваний. Преобладание цитокинов Th-1-пути или цитокинов Th-2-пути может свидетельствовать о развитии катарального или гнойного процесса, что соответствует данным полученным В.А. Черешневым, Е.Ю. Гусевым (2001).

Для поиска маркеров дифференциальной диагностики острого катарального и гнойного риносинусита больные всех трех групп (Рисунок 1) были разделены на 2 подгруппы (А и Б) (Рисунок 2) по показателям клинического и дополнительных методов исследования: А – с катаральным риносинуситом и Б – с гнойным риносинуситом.

У всех больных определили «классические» маркеры воспалительного процесса по данным гемограммы и иммунограммы. Дополнительно определяли уровни СРБ и ПКТ для сравнительного анализа полученных данных. В полученных группах исследовали уровни цитокинов.

В подгруппе А пациентов было отмечено превалирующее повышение уровня γIFN = 59,1±1,2 пг/мл, по сравнению подгруппой Б и контрольной ($p<0,001$). Уровень провоспалительного цитокина IL-6 был достоверно ниже, чем в подгруппе Б группе ($p<0,001$). (Таблица 3). Высокие значения уровня γIFN свидетельствуют о Th-1-опосредованной иммунной реакции, развивающейся как ответ на вирусный антиген (Viviano E. et al., 2012).

В подгруппе Б больных было отмечено превалирующее повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 ($p<0,001$), который является фактором дифференцировки В-клеток, способствуя созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. Высокие значения уровня

IL-6 свидетельствуют о Th-2-опосредованной иммунной реакции. IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы, концентрация которых достоверно выше в подгруппе Б. При этом уровень γIFN был достоверно ниже, чем в подгруппе А ($p<0,001$) (Таблица 3).

Таблица 3 - Уровень цитокинов в зависимости от характера воспалительного процесса.

Цитокины	Подгруппа А (n=58)	Подгруппа Б (n=62)	Контроль (n=32)
IL-1β	32,04±7,5	62,05±3,2	3,36±0,4
p по сравнению с 1 гр.		p<0,1	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,1		
IL-4	10,03±0,3	13,28±1,4	1,91±0,1
p по сравнению с 1 гр.		p<0,1	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,01	p<0,01	
Множествен. сравнение	p<0,1		
IL-6	28,12±4,3	56,8±5,5	7,06±0,6
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	**p<0,001**		
IL-8	24,6±2,5	28,3±1,2	8,77±1,9
p по сравнению с 1 гр.		p>0,5	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,01	p<0,01	
Множествен. сравнение	p>0,05		
IL-10	23,05±3,5	17,4±2,5	3,22±0,3
по сравнению с 1 гр.		p<0,01	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,01	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,01		
γIFN	59,1±3,2	12,5±4,5	5,98±0,5
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	**p<0,001**		

Статистический анализ полученных показателей выявил наиболее значимые отличия в отношении IL-6 и γIFN. Абсолютные значения уровней цитокинов в исследуемых группах имеют значительный разброс, тогда как преобладание IL-6 или γIFN имеет четкую направленность в группах с катаральным и гнойным воспалительным процессом. Поэтому, для анализа направленности иммунной реакции при риносинусите нами была использована величина соотношения уровней этих цитокинов. Именно соотношение уровней цитокинов, а не их абсолютные значения, наиболее полно отражают

преобладание цитокинов Th-1-пути или цитокинов Th-2-пути и могут свидетельствовать о развитии катарального или гнойного процесса.

Соотношение цитокинов IL-6/γIFN позволяет провести дифференциальную диагностику катарального и гнойного риносинуситов: в подгруппе А больных величина соотношения IL-6 / γIFN составила 1,4 и менее; в подгруппе Б больных величина соотношения IL-6 / γIFN составила более 1,4 (Рис. 7).

Таким образом, дифференциальным диагностическим критерием стала величина соотношения IL-6 / γIFN равная 1,4.

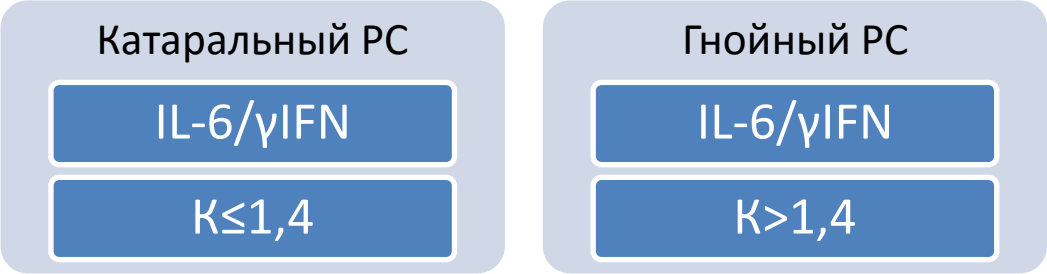

Рисунок. 7 - Дифференциальная диагностика риносинусита.

ВЫВОДЫ.

1. Данные субъективной оценки состояния больных (ВАШ) не всегда соответствуют выраженности признаков риносинусита, наибольшая диссоциация характерна для больных средней степени тяжести заболевания.

2. Цитокиновый профиль больных с различными формами риносинусита имеет статистически достоверные отличия, которые позволяют использовать его в их дифференциальной диагностике.

3. Вычисление соотношения уровня провоспалительного IL-1β к противовоспалительному IL-10 служит диагностическим критерием определения степени тяжести риносинусита. Величина соотношения IL-1β/IL-10 менее 1,3 – соответствует легкой степени тяжести риносинусита, от 1,3 до 5,5 – средней степени тяжести, более 5,5 - тяжелой степени тяжести.

4. Определение соотношения IL-6/γIFN у больных риносинуситом является диагностическим критерием в дифференциальной диагностике катарального и гнойного воспалительного процесса в ОНП. При значении соотношения IL-6/γIFN 1,4 и менее определяется катаральный риносинусит, при его значениях более 1,4 диагностируют гнойный процесс.

5. Оценка клинической эффективности способов определения степени тяжести риносинусита и дифференциальной диагностики риносинусита позволяет считать данные исследования объективными критериями диагностки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения степени тяжести РС рекомендовано определение уровней цитокинов IL-1β и IL-10 в сыворотке крови больного. Далее необходимо вычислить соотношение IL-1β /IL-10. При значении менее 1.3 определяют риносинусит легкой степени тяжести, при значении от 1.3 до 5.5 – средней степени тяжести, более 5.5 – тяжелой степени тяжести РС.

2. Для определения природы РС рекомендовано определение в сыворотке крови больного IL-6 и γIFN. Далее вычисляют значение соотношения IL-6 / γIFN. При величине 1.4 и менее определяют катаральный РС, более 1.4 – гнойный.

3. При определении значения соотношения IL-6/γIFN более 1.4 в схему лечения РС рекомендовано включать антибактериальную терапию.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прогнозирование течения воспалительного процесса в околоносовых пазухах / И.В.Стагниева**, Е.Л.Гукасян** // Материалы II Петербургского форума России. 2013. С.287-288.

2. Цитокиновый баланс в прогнозировании течения риносинуситов **/Е.Л. Гукасян**, М.А. Лапин // Материалы 67-й конференции молодых ученых РостГМУ с международным участием. 2013. С.88

3. Цитокиновый баланс в прогнозировании течения риносинуситов / И.В.Стагниева, **Е.Л.Гукасян** // Материалы межрегиональной научно-

практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». Благовещенск: 2013. –С. 107-109.

4. Прогнозирование течения воспалительного процесса при риносинуситах / И.В.Стагниева, **Е.Л.Гукасян**, // Вестник оториноларингологии. – 2013. - №5, Приложение. – С.156-158

5. Значение цитокинового профиля для определения тяжести течения риносинуситов/ И.В.Стагниева, **Е.Л.Гукасян** //Вестник оториноларингологии. – 2014. - №5, Приложение. – С.106-107

6. Определение цитокинового профиля с различными клиническими формами риносинусита / И.В.Стагниева, **Е.Л.Гукасян** // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». Благовещенск: 2015. –С. 146-150.

7. Цитокиновый профиль в диагностике риносинусита / **Е.Л. Гукасян**, И.В. Стагниева // Материалы XIX Конгресса оториноларингологов России. - Казань,2016. – С.535-536.

8. Прогнозирование течения риносинуситов по цитокиновому профилю / А.Г.Волков, **Е.Л. Гукасян**, А.Ю. Залесский, И.В. Дударев // Актуальные вопросы современной медицины / Сб научн тр. по итогам междун.научно-практической конференции №3 . – Екатеринбург, 2016. – С25-27.

9. Иммунная недостаточность в патогенезе риносинусита / **Е.Л.Гукасян** // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. - №11 – 5. – С.25-28.

10. Дифференциальная диагностика острого риносннусита / **Е.Л. Гукасян** // Научный альманах. - №6-2(19). – С.342-345.

11. Возможности дифференциальной диагностики острого риносинусита по соотношению цитокинов IL6/IFN / **Е.Л. Гукасян** // Вестник научных конференций. – 2016. - №6-4 (10). – С.40-42.

12. Способ диагностики тяжести течения риносинусита / И.В. Стагниева, **Е.Л. Гукасян** // Тенденции развития науки и образования в современном мире. – 2016. - №12-2. – С.25-26.

13. Значение цитокинового профиля в диагностике риносинусита / **Е.Л. Гукасян** // Российский аллергологический журнал. Казань. – 2016. - №3. – Т.2. – С.67-68.

14. Определение тяжести риносинусита по цитокиновому профилю / А.Г. Волков, И.В. Стагниева., **Е.Л. Гукасян** // В сборнике V Республиканская научно-практическая конференция оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием. – Махачкала. – 2016. – С.63-65.

15. Дифференциальная диагностика острого риносинусита по цитокиновому балансу / А.Г. Волков, И.В. Стагниева, Е.Л. **Гукасян**// Материалы V Петербургского форума оториноларингологов России. СПб. – 2016. – С.264-265.

16. Исследование изменений цитокинового баланса в зависимости от тяжести риносинусита / А.Г. Волков, **Е.Л. Гукасян**, И.В. Стагниева // В сборнике: Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларинголов Сибири и Дальнего востока с международным участием «актуальные вопросы отриноларингологии» под общей редакцией Блоцкого А.А. – 2016. – С.81-83.

17. Прогнозирование течения риносинуситов по цитокиновому профилю \ **Е.Л. Гукасян**, А.Г. Волков, И.В. Стагниева //Российская оториноларингология. – 2016 (Приложение). - с.54-56

18. Диагностика острого риносинусита с использованием баланса IL-6 и γIFN/ **Е.Л. Гукасян** // Тенденции развития науки и образования в современном мире. – 2016. - №20-4. – С.8-9.

19. Значение определения цитокинового профиля при назначении персонифицированного лечения заболеваний верхних дыхательных путей. / И.В. Стагниева, Н.В. Бойко, **Е.Л. Гукасян**, А.С. Бачурина // **Российская оториноларингология**. – 2017. - №3. – С.110-118

20. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей /И.В. Стагниева, Н.В.Бойко, **Е.Л. Гукасян**, А.С. Бачурина // **Российская ринология**. – 2017. – Т.25. - №4. – С.43-47

21. Патент на изобретение № 2617044, Российская Федерация, G01N 33/53.Способ дифференциальной диагностики острого риносинусита / **Е.Л. Гукасян**, А.Г.Волков, И.В. Стагниева. – **2015157060**, заявл.31.05.2016, **опубл.19.04.2017, бюл.№11**

22. Патент на изобретение № 2611389, Российская Федерация G01N 33/53. Способ определения степени тяжести риносинусита **/ Е.Л. Гукасян,** А.Г.Волков, И.В. Стагниева. – 2015157060, заявл. 29.12.2015, **опубл.21.02.2017, бюл.№6**

23. Дифференциальная диагностика риносинусита / **Е.Л. Гукасян** // В сборнике: научный диалог: Вопросы медицины. Сборник научных трудов по материалам международной научной конференции. – 2017. – С.8-9.

24. Дифференциальная диагностика острого гнойного и катарального риносинусита по цитокиновому профилю /И.В. Стагниева, Н.В. Бойко, **Е.Л. Гукасян**, А.С. Бачурина, Н.Ю. Сулина // Медицинская иммунология. – 2017. – Т19. - №S. – С.312

25. Дифференциальная диагностика острого риносинусита с использованием баланса цитокинов IL-6 и γ IFN / **Е.Л. Гукасян** // Российская оториноларингология . – 2017 (Приложение). – С. 47-49

26. Дифференциальная диагностика острого катарального и гнойного риносинусита по цитокиновому профилю / А.Г. Волков, И.В. Стагниева, В.В. Киселев, **Е.Л. Гукасян**, И.И. Манченкова / материалы VI Петербургского международного форума оториноларингологов России .- 2017. – С.197-198

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ВЧП – верхнечелюстная пазуха
СРБ – С-реактивный белок.
КТ – компьютерная томография
ОАК – общий анализ крови
ОНП – околоносовые пазухи
РС – риносинсит
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
IL-1β – интерлейкин -1β
IL-2 - интерлейкин - 2
IL-4 - интерлейкин - 4
IL-5 – интерлейкин - 5
IL-6 - интерлейкин - 6
IL-8 - интерлейкин - 8
TNFα – фактор некроза опухоли - α
IFNγ – интерферон-γ
Th – Т-лимфоцит хелпер
CD – кластер детерминации
ПКТ - прокальцитонин