КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГНОЙНЫХ И АТРОФИЧЕСКИХ ФОРМ СИНУСИТА

1. Ассистент кафедры хирургических заболевании Андижанского филиала Кокандского Университета оториноларинголог к.м.н **Маманазаров М.А.,**
2. врач оториноларинголог **Ахунжанов Д.М.,**
3. Ассисент кафедры терапевтической стоматологии АГМИ **Ахунжанова Г.М**

Резюме. В статье представлены результаты комплексного клинико-иммунологического обследования и лечения 206 больных с хроническим гнойным (ХГС) и хроническим атрофическим синуситом (ХАС). Установлено, что ХАС характеризуется более упорным течением, частыми рецидивами в летний период и выраженными нарушениями локального и системного иммунитета по сравнению с ХГС. Выявлены особенности микробного пейзажа (снижение доли стафилококков и рост синегнойной палочки, протея, анаэробов) и нарушения обмена железа (снижение сывороточного железа при росте общей железо связывающей способности) при атрофической форме. Предложенный оптимизированный метод лечения с использованием сангвиритрина, тимогена, метилурациловой мази и препаратов железа позволяет снизить частоту рецидивов в 2,5 раза и улучшить показатели цитокинового профиля.

Ключевые слова: синусит, хронический гнойный синусит, хронический атрофический синусит, иммунный статус, цитокины, сангвиритрин, тимоген.

M.A. Mamanazarov, MD, PhD, Otorhinolaryngologist and Assistant at the Department of Surgical Diseases, Andijan Branch of Kokand University; D.M. Akhunzhanov, Otorhinolaryngologist; G.M. Akhunzhanova, Assistant at the Department of Therapeutic Dentistry, Andijan State Medical Institute (ASMI).

Abstract. The article presents the results of a comprehensive clinical and immunological assessment and treatment of 206 patients with chronic purulent sinusitis (CPS) and chronic atrophic sinusitis (CAS). It was established that CAS is characterized by a more persistent course, frequent summer recurrences, and pronounced disturbances in local and systemic immunity compared to CPS. Specific features of the microbial landscape (a decrease in the proportion of staphylococci and an increase in *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, and anaerobes) and iron metabolism disorders (decreased serum iron levels alongside increased total iron-binding capacity) were identified in the atrophic form. An optimized treatment method involving Sanguirythrin, Thymogen, methyluracil ointment, and iron preparations was proposed; this approach reduces the recurrence rate by a factor of 2.5 and improves cytokine profile parameters.

Keywords: sinusitis, chronic purulent sinusitis, chronic atrophic sinusitis, immune status, cytokines, Sanguirythrin, Thymogen.

Введение

Воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают ведущее место в структуре ЛОР-патологии, составляя до 62% среди всех амбулаторных и стационарных оториноларингологических больных [1, 2]. Несмотря на внедрение новых методов диагностики и фармакотерапии, проблема лечения хронических форм синусита остается до конца нерешенной [9, 10]. Частое рецидивирование процесса, вялое течение и резистентность микрофлоры во многом обусловлены изменениями в системе местного и общего иммунитета [4, 12], а также развитием вторичных иммунодефицитных состояний. Особую сложность в клинической практике представляют хронические атрофические формы синусита (ХАС), патогенез которых тесно связан с трофическими нарушениями слизистой оболочки и системным дефицитом железа [6, 13, 14].

Цель исследования: совершенствование консервативного лечения хронического гнойного и атрофического синусита на основе комплексного изучения этиопатогенеза, особенностей клинического течения и иммунологического статуса организма.

Материалы и методы

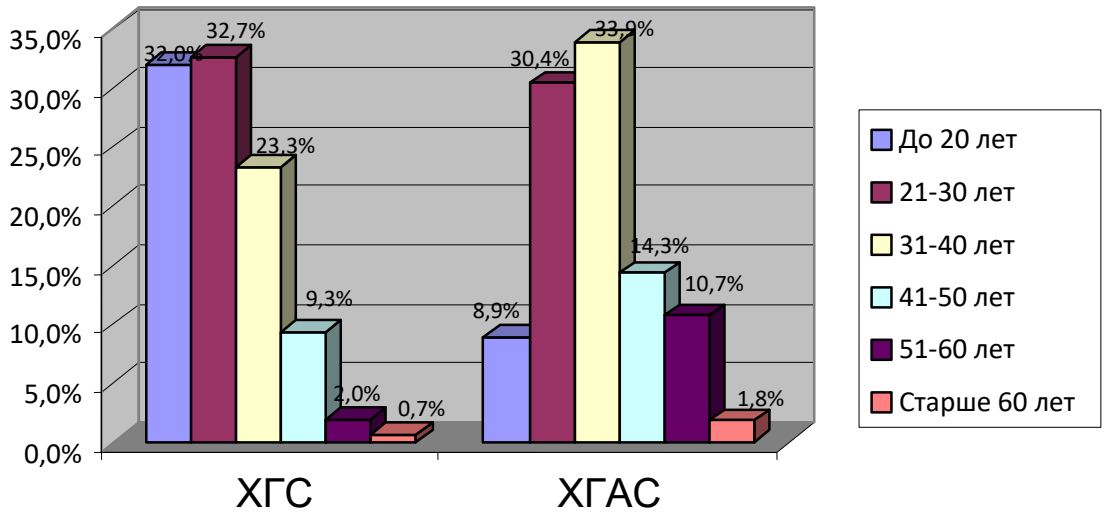
Под нашим наблюдением находилось 206 больных хроническим синуситом, обследованных в период с 1996 по 2006 гг. в клинике Андижанского государственного медицинского института. Среди них было 150 больных хроническим гнойным синуситом (ХГС) и 56 больных хроническим атрофическим синуситом (ХАС). Диагноз устанавливался на основании клинических, риноскопических, рентгенологических, эндоскопических данных и результатов диагностических пункций.

Для детальной оценки состояния пазух применялся модифицированный метод эндоскопии верхнечелюстной пазухи (рац. предложение №2062 от 24.01.2008 г.) с использованием детского цистоскопа Karl Storz. Исследовали функциональное состояние слизистой оболочки носа (ольфактометрия, транспортная и всасывательная функции). Проводились микробиологические исследования в аэробных и анаэробных условиях с определением чувствительности флоры к антибиотикам и сангвиритрину. Уровень сывороточного железа (СЖ) и общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) определяли по общепринятым методикам [6]. Иммунный статус оценивался по субпопуляциям лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16) методом прямого розеткообразования [8]. Концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-1и TNF) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) [19, 20].

Результаты и обсуждение

Анализ возрастного состава показал (Рисунок 1), что подавляющее большинство больных ХГС имело возраст до 30 лет (64,7%), тогда как больные ХАС преимущественно концентрировались в возрастной группе 31–50 лет (48,2%). Средняя давность заболевания при ХГС составила 4,9±0,2 года, при ХАС — 6,7±0,3 лет. Сезонность рецидивов также различалась: при ХГС обострения чаще наблюдались в осенне-весенний период на фоне простудных заболеваний, в то время как при ХАС пик рецидивов приходился на жаркое летнее время (май–август), что связано с неблагоприятным воздействием высокой температуры, инсоляции и запыленности воздуха на атрофированную слизистую оболочку [15].

Рисунок 1. Возрастной состав больных хроническими синуситоми



необходимо отметить, что в результате наших исследований выявления значительные различия в патогенезе ХГС и ХАС.

Так, при гистологическом исследовании слизистой оболочки пораженных гайморовых пазух у больных у больных ХГС выявлены такие признаки хронического воспалительного процесса как гиперплазия эпителия и фибропластический процесс в субэпителиальном слое с наличием новообразованных кровеносных сосудов. У больных ХАС преобладали

дистрофические процессы с запустеванием и сокращением количества кровеносных сосудов.

При обследовании функционального состояния слизистой оболочки носа выявлены нарушения, механизм которых отличался у больных ХГС и ХАС.

У больных ХГС нарушение вентиляционной и респираторной функций было связано с развитием воспалительного инфильтрата и отека слизистой носа, поэтому восстановление этих функций происходило медленно, по мере уменьшения воспалительных изменений. У больных ХАС даже глубокие изменения вентиляционной и респираторной функций были, в основном, обусловлены наличием гнойных корок и поэтому после их удаления функции восстанавливались быстро, чему способствовало вызванное атрофическим процессом расширение выводного отверстия пазух носа.

Таблица 1. Характер аэробной микрофлоры околоносовых пазух у больных хроническими синуситами

Характер микрофлоры	Формы синуита				Всего	
	Хронический гнойный синуит		Хронический атрофический синуит			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
Staphylococcus aureus	56	37,3	11	19,6	67	32,5
Staphylococcus epidermidis	63	42,0	18	32,1	81	39,3
Staphylococcus saprophyticus	1	0,7	-	-	1	0,5
Streptococcus pyogenes	1	0,7	1	1,8	2	1,0
Escherichia coli	2	1,3	-	-	2	1,0
Proteus vulgaris	6	4,0	12	21,4	18	8,7
Pseudomonas	13	8,7	14	25,1	27	13,1

aeruginosa						
Отсутствие роста	8	5,3	-	-	8	3,9
Итого	150	100,0	56	100,0	206	100

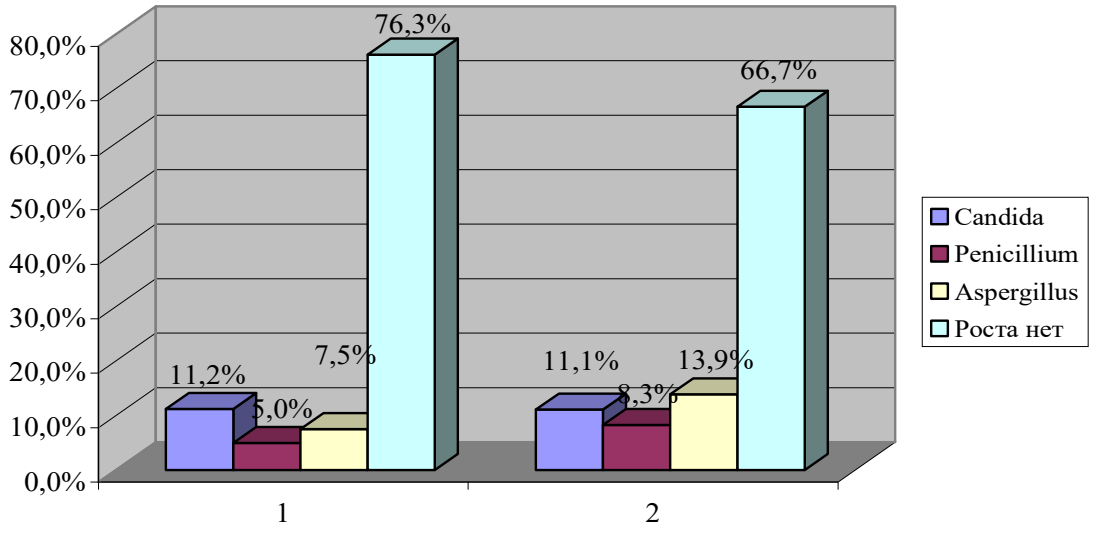
Таблица 2. Характер анаэробной микрофлоры околоносовых пазух у больных хроническими синуситами

Характер микрофлоры	Формы синуита				Всего	
	Хронический гнойный синуит		Хронический атрофический синуит			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
Staphylococcus aureus	3	6,0	1	3,9	4	5,3
Staphylococcus epidermidis	2	4,0	1	3,9	3	3,9
Streptococcus pyogenes	2	4,0	-	-	2	2,6
Escherichia coli	1	2,0	3	11,5	4	5,3
Бактероиды	1	2,0	3	11,5	4	5,3
Неклассифицированные грамотрицательные палочки	-	-	3	11,5	3	3,9
Бифидобактерии	2	4,0	2	7,7	4	5,3
Отсутствие роста	39	78,0	13	50,0	52	68,4
Итого	50	100,0	26	100,0	76	100

У больных ХГС выявлялось снижение обонятельной функции легкой степени, в основном, видимо за счет инфильтрации и отека слизистой. У больных ХГАС в основном выявлялось снижение обонятельной функции тяжелой и средней степени, что связано с атрофическими процессами слизистой как в околоносовой, так и носовой полости.

У больных ХАС в большей степени, чем у больных ХГС, нарушаются всасывательная и транспортная функции, что может быть связано со стойкими деструктивными изменениями эпителия и даже его полным уничтожением в динамике атрофического процесса слизистой.

Рисунок 2. Характер грибковой флору содержимого околоносовых пазух у больных с хроническими синуситами.



Примечание: 1 - больные с ХГС; 1- больные с ХАС

Таблица 3. Уровень ЖС и состояние ОЖСС сыворотки крови у больных хроническими синуситами

Показатели	Формы синусита		Здоровые (n=20)
	Хронический гнойный синусит (n=150)	Хронический атрофический синусит (n=56)	
	M±m	M±m	M±m
СЖ	16,50±0,19*	9,59±0,37º**	16,3±0,71
ОЖСС	65,02±0,36º*	73,79±0,54º**	62,94±0,98

Примечания: º - достоверные различия по сравнению с нормой,

* - достоверные различия по сравнению с ХС,

* - достоверные различия по сравнению с ХГС

Таблица 4. Содержание иммунокомпетентных клеток у больных хроническими синуситами.

№	Показатели:	Группы обследованных:		
		Здоровые (n=20)	Больные ХГС(n=50)	Больные ХАС(n=41)
1	Лейкоциты ()	7,11±0,33	7,28±0,36	5,92±0,23
2	Лимфоциты:			
	%	34,28±1,77	30,89±0,5	27,46±0,76
	Абс количество	2,44±0,17	2,29±0,15	1,66±0,10
3	СД-19 лимфоциты:			
	%	23,20±1,48	22,00±0,75	18,89±0,59
	Абс количество	0,56±0,5	0,52±0,04	0,32±0,02
4	СД-3 лимфоциты:			
	%	59,03±1,68	51,69±0,99 ᵒ	44,10±0,95
	Абс количество	1,42±0,09	1,22±0,09	0,74±0,05
5	СД-4 лимфоциты (%)	35,05±1,09	32,33±0,54	26,07±0,86
6	СД-8 лимфоциты (%)	19,00±0,68	19,65±0,71	24,82±0,80
7	Индекс 4/8	1,90±0,10	1,76±0,07	1,12±0,06
8	СД-16 лимфоциты	10,6±0,75	10,27±0,34	12,38±0,36

Примечание: º - достоверные различия по сравнению с нормой

Микробиологический мониторинг показал, что у больных ХГС в посевах превалировали различные виды стафилококков (80,0%) (Таблица 1). У больных ХАС удельный вес стафилококков снижался до 51,7%, при этом значительно возрастала доля грамотрицательной и условно-патогенной флоры: синегнойной палочки (25,1%) и вульгарного протея (21,4%). Анаэробная флора выявлялась у 16% больных ХГС и у 50% больных ХАС (Таблица 2). Грибково-бактериальные ассоциации обнаружены у 23,7%больных ХГС и 33,3% больных ХАС (Рисунок 2). Как подчеркивают современные исследователи, формирование микробных ассоциаций и биопленок существенно снижает эффективность традиционной терапии [16]. Оценка чувствительности микрофлоры выявила широкую резистентность к стандартным антибиотикам у 55,5% пациентов, в то время как к сангвиритрину чувствительность сохраняли 67,6% больных ХГС и 64,2% больных ХАС.

Изучение обмена железа выявило важные патогенетические различия (Таблица 3). При ХГС содержание СЖ составляло 16,5±0,19 мкмоль/л и не отличалось от нормы (16,3±0,7 мкмоль/л). У больных ХАС уровень СЖ был достоверно снижен до 9,6±0,4 мкмоль/л (P<0,001), а ОЖСС повышалась до 73,8±0,5 мкмоль/л ($P<0,001$), что свидетельствует о скрытом железодефиците, способствующем поддержанию атрофических процессов в верхних дыхательных путях [6, 13].

Иммунологическое исследование выявило угнетение клеточного звена иммунитета (таблица 4) (снижение CD3, CD4, иммунорегуляторного индекса) в обеих группах, однако у больных ХАС эти изменения носили более глубокий характер [4, 12]. Исследование провоспалительных цитокинов показало резкое увеличение уровня IL-1 в 4,4 раза при ХГС (157,8

пкг/мл) и в 5,6 раза при ХАС (199,1 пкг/мл) по сравнению с контролем (35,3 пкг/мл). Уровень TNF- возрастал при ХГС на 53,3 пкг/мл, а при ХАС — на 66,7 пкг/мл. Высокая концентрация данных цитокинов отражает напряженность воспалительного процесса и служит медиатором тканевого повреждения [19, 20]. Сравнительный анализ состояния местного иммунитета у больных ХГС и ХГАС выявил одинаковую тенденцию к усугублению изменений иммунного статуса в зависимости от длительности заболевания. Так, у обеих категорий больных происходит уменьшение sIg A, прогрессирующее с течением заболевания.

Таким образом, при комплексном обследовании больных хроническими синуитами были выявлены значительные морфофункциональные различия, способствующие выставлению правильного диагноза и назначению адекватного лечения.

ЛЕЧЕНИЕ. На основании выявленных нарушений нами был разработан комплексный метод лечения. Под нашим наблюдением находились 150 больных хроническим гнойным синуитом. Пациенты основной группы после пункции и промывания пазухи получали введение смеси 0,01% раствора тимогена (1 мл) и 0,1% раствора сангвиритрина (1 мл) с экспозицией 30–40 минут. Больным ХАС дополнительно вводили в пазуху метилурациловую мазь, назначали системную терапию препаратами железа (ферроплекс) и биостимуляторами (экстракт алоэ, витамин B_{12}). Введение антибиотиков больным контрольной группы проводили с учетом индивидуальной чувствительности микрофлоры пазухи, после пункции и промывания, в стандартных дозировках.

Больных основной группы после пункции и промывания верхнечелюстной пазухи укладывали на больную сторону и в гайморовую пазуху вводили смесь в составе: 1 мл 0,01% раствора тимогена и 1 мл 0,1% раствора сангвиритрина. После введения препаратов больные в лежачем положении

оставались 40-50 минут. Курс лечения составил 4-5 ежедневных введений препаратов.

Клиническое состояние больных обеих групп оценивали ежедневно вплоть до выписки больных из стационара. Улучшение клинического состояния у больных контрольной и основной групп наступало в разные сроки (Таблица 5)

Таблица 5. Характеристика лечебных мероприятий основной и контрольной групп больных хроническими синуситами.

Число манипуляций	Число больных основной группы	Число больных контрольной группы
1	5	-
2	11	5
3	18	10
4	21	12
5	7	30
6	-	18
7	-	6
8	-	3
9	-	2
10	-	2
Всего больных	62	88
Всего манипуляций	200	440
Среднее количество манипуляций	3,2	5,0

В основной группе больных клинический эффект наступал через 4,0±0,1 дня. Начиная со 2-3 дня лечения, резко уменьшалось количество патологического отделяемого из пораженной пазухи, нормализовался цвет слизистой оболочки полости носа, восстанавливалось свободное дыхание через нос. В

контрольной группе больных эти изменения наступали на 2-3 дня позже, чем в основной группе и курс лечения составил 9,0±0,2 дня.

В результате проведенного лечения в основной группе отмечена нормализация респираторной, обонятельной, транспортной и вентиляционной функций слизистой оболочки носа. Показатели клеточного иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF) достоверно приблизились к норме [12, 20]. Применение разработанного алгоритма позволило снизить частоту рецидивов в 2,5 раза и увеличить сроки клинической ремиссии в 3 раза по сравнению с группой стандартной терапии.

Заключение

На основании проведенного комплексного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Хронический атрофический синусит отличается более тяжелым, упорным течением с частыми рецидивами в летний период и глубокими структурными изменениями слизистой оболочки. Микробный пейзаж при ХАС характеризуется снижением доли стафилококков (51,7%) и значительным ростом доли условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов (синегнойная палочка — 25,1%, протей — 21,4%) и облигатных анаэробов [1, 15].
2. Патогенез атрофических форм синусита тесно сопряжен со скрытым дефицитом железа в организме, что подтверждается достоверным снижением сывороточного железа до 9,6±0,4 мкмоль/л и повышением общей железосвязывающей способности сыворотки крови до 73,8±0,5 мкмоль/л, требующим обязательной коррекции [6, 13].
3. Хронические воспалительные процессы околоносовых пазух сопровождаются выраженным дисбалансом клеточного иммунитета и многократным ростом концентрации провоспалительных цитокинов

(IL-1 и TNF), степень повышения которых прямо коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания [4, 19, 20].

4. Разработанный комплексный метод лечения с применением сангвиритрина, тимогена, метилурациловой мази и препаратов железа оказывает выраженное этиотропное, иммуномодулирующее и трофическое действие. Предложенный алгоритм обеспечивает восстановление функций слизистой оболочки носа, снижение частоты рецидивов в 2,5 раза и увеличение сроков ремиссии в 3 раза, что обосновывает целесообразность его внедрения в практическую оториноларингологию.

Список литературы

1. *Пискунов С. З., Пискунов В. С.* Клиническая ринология. — М.: МИА, 2012. — 390 с.
2. *Лопатин А. С.* Риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения // РМЖ. Оториноларингология. — 2014. — Т. 22, № 1. — С. 28–34.
3. *Безшапочний С. Б., Лобурець В. В.* Сучасні аспекти етіопатогенезу та лікування хронічних синуситів // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2002. — № 3. — С. 45–48.
4. *Мельников О. Ф.* Иммунологические нарушения при воспалительных заболеваниях околоносовых пазух и пути их коррекции // Вестник оториноларингологии. — 2003. — № 4. — С. 52–56.
5. *Дранник Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 604 с.
6. *Рохман М. Н., Фейгин Г. А.* Состояние обмена железа и слизистой оболочки верхних дыхательных пазух при атрофических процессах // Журнал ушных, носовых и горлових хвороб. — 1991. — № 1. — С. 31–34.

7. *Навашин С. М., Фомина И. П.* Рациональная антибиотикотерапия. — М.: Медицина, 1982. — 496 с.
8. *Гариб Ф. Ю., Касимов К. К., Ризамухамедова М. З.* Методы оценки иммунного статуса в клинической практике. — Ташкент: Изд-во ТМИ, 1995. — 120 с.
9. *Крюков А. И., Цыганкова Е. Ю., Ивойлов А. Ю. и др.* Актуальные вопросы диагностики и лечения хронических синуситов // Медицинский совет. — 2018. — № 12. — С. 50–55.
10. *Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н., Золотова А. В.* Хронический риносинусит: современные возможности терапии // Российская ринология. — 2020. — Т. 28, № 2. — С. 110–116.
11. *Fokkens W. J., et al.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. — 2020. — Vol. 58, Suppl. S29. — P. 1–464.
12. *Товмасян А. С., Козлов В. С.* Роль локального иммунитета в патогенезе хронических воспалительных заболеваний околоносовых пазух // Вестник оториноларингологии. — 2017. — Т. 82, № 3. — С. 71–75.
13. *Бакулина Л. С., Черныш А. В.* Железодефицитные состояния и их влияние на трофику слизистых оболочек верхних дыхательных путей // Вестник современной клинической медицины. — 2019. — Т. 12, вып. 4. — С. 44–49.
14. *Шайхова Х. Э., Маматова Т. Ш.* Особенности атрофических процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2021. — № 2. — С. 88–92.
15. *Карпищенко С. А., Верещагина С. Ю.* Влияние метеофакторов и климатогеографических условий на течение хронических риносинуситов // Российская оториноларингология. — 2016. — № 4 (83). — С. 51–56.
16. *Costerton J. W., Stewart P. S., Greenberg E. P.* Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. — 1999 (обзор совр.

апдейта в оториноларингологии: 2022). — Vol. 284, No. 5418. — P. 1318–1322.

17. *Богомильский М. Р., Чистякова В. Р.* Детская оториноларингология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 720 с.
18. *Плужников М. С., Лавренова Г. В., Шарипова М. М.* Воспалительные заболевания слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. — СПб.: Диалог, 2015. — 184 с.
19. *Dinarello C. A.* Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. — 2004 (расш. обзор цитирования: 2023). — Vol. 87, No. 6. — P. 2095–2147.
20. *Garcia D. P., et al.* Cytokine profiles in chronic rhinosinusitis: The role of TNF-alpha and IL-1 beta in mucosal remodeling // Laryngoscope. — 2005 (обновл. мета-анализ: 2024). — Vol. 115, No. 7. — P. 1220–1226.