

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РИНОСИНОСИТОМ

Стагниева И.В.<sup>1</sup>, Симбирцев А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,

г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Латентные формы риносинусита протекают без болевого симптома. В патогенезе латентного течения ведущую роль играет иммунная недостаточность. Универсальным медиатором болевого раздражения и воспалительного процесса является субстанция Р. Цель: определение эффективности иммуномодулирующей терапии у больных с латентным течением риносинусита по уровню субстанции Р.

Пролечено 148 бо́льных риносинуситом с отсутствием болевого симптома. Всем больным выполнено клиничко-лабораторное обследование, иммунограмма, исследование цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, IFNγ и субстанции Р в сыворотке крови. Для коррекции вторичного иммунодефицита в стандартную схему лечения риносинусита у части больных с первого дня включали иммуномодулирующий препарат. В лечение остальных пациентов иммуномодулятор включен не был. Эффективность лечения оценивали по клиническим признакам и лабораторным показателям на 7-й день лечения.

У всех больных с латентным течением и отсутствием болевого симптома при риносинусите до начала лечения определяли уровень субстанции Р. Показанием к назначению иммуномодулирующей терапии был низкий уровень субстанции Р (ниже 100 пг/мл) и иммунная недостаточность, что было подтверждено дисбалансом цитокинов. Выбор препарата был обусловлен иммунопатогенезом: при катаральном риносинусите и дефиците клеточного звена назначали Реаферон-ЕС-липид; при гно́йном риносинусите — Ликопид. У больных, получавших иммуномодулирующий препарат, иммунные показатели улучшились, а уровень субстанции Р на 7-й день лечения достиг показателей здоровых лиц. В группе больных с низким уровнем субстанции Р и иммунной недостаточностью, которые не получали иммуномодулирующий препарат, показатели иммунитета изменились статистически не достоверно, а уровень субстанции Р не имел динамики.

У больных с латентным течением риносинусита и отсутствием болевого симптома низкий уровень субстанции Р (SP < 100 пг/мл) в сыворотке крови свидетельствует об иммунной недостаточности и может служить показанием к иммуномодулирующей терапии. Индивидуальный подбор патогенетически обоснованной схемы иммуномодулирующей терапии в лечении больных с латентным течением риносинусита при отсутствии болевого симптома позволяет эффективно купировать тяжелый воспалительный процесс, нормализовать иммунный ответ, предупреждать затяжное течение заболевания и развитие осложнений, сократить сроки лечения до 8-10 дней.

*Ключевые слова:* иммунный статус, иммунодефицит, цитокины, риносинусит, субстанция Р, лицевая боль

**Адрес для переписки:**

Стагниева Ирина Вениаминовна  
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону,  
пер. Нахичеванский, 29.  
Тел.: 8(903) 401-69-08.  
E-mail: irinastagnieva @yandex. ru

**Address for correspondence:**

Stagnieva Irina V.  
Rostov State Medical University  
344022, Russian Federation. Rostov-on-Don,  
Nakhichevansky Lane, 29.  
Phone: 7(903) 401-69-08.  
E-mail: irinastagnieva @yandex. ru

**Образец цитирования:**

И. В. Стагниева, А.С. Симбирцев, «Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом» // Медицинская иммунология, 2015, Т. 17, №5. С. 423-430.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-423-430

©Стагниева И.В., Симбирцев А.С., 2015

**for citation:**

I. V. Stagnieva, A.S. Simbirtsev, "Immunotherapy efficiency in rhinosinusitis patients", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 423-430.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-423-430

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-423-430>

## IMMUNOTHERAPY EFFICIENCY IN RHINOSINUSITIS PATIENTS

Stagnieva L.V.<sup>a</sup>, Simbirtsev A.S.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>b</sup> Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Latent rhinosinusitis proceeds without facial pain symptoms. Immune deficiency plays a leading role in pathogenesis of the disease latency. Substance P seems to be a universal mediator of painful irritation and inflammation. The objective of our study was to determine effectiveness of therapies in patients with latent rhinosinusitis, in terms of substance P levels.

We treated 148 patients with rhinosinusitis, being free of local pains. All the patients underwent clinical and laboratory examination, including immune profile assessment, measurements of serum cytokines IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , and substance P. To correct a secondary immunodeficiency, the standard treatment of rhinosinusitis in a subgroup of the patients was accomplished by immunomodulatory drugs from the first day of therapy. The latter drugs were avoided for the rest of study group. Efficacy of treatment was evaluated by clinical signs and laboratory parameters on day 7 of the medication.

Pre-treatment levels of substance P were determined in all the patients with latent clinical course and lack of pain symptoms. Low substance P levels (< 100 pg/ml) were considered as indications for immunomodulatory therapy, due to immune deficiency confirmed by the cytokine imbalance. Choice of a specific drug was dependent on immunopathogenesis, i.e., for catarrhal rhinosinusitis and deficiency of cellular immunity, we administered IFN-ES-lipid; in cases of purulent rhinosinusitis, Likopid was applied. The patients treated with immunomodulatory drugs showed improvement of immune indexes by the 7th day of treatment, along with return of substance P levels to control values typical to healthy persons. Among patients with low substance P levels and immune deficiency (without immunomodulatory treatment), the immune parameters and substance P levels did not exhibit any sufficient changes over time.

Low contents of substance P (SP < 100 pg/ml) in blood serum in pain-free patients with latent rhinosinusitis are indicative of immune deficiency and may serve as an indication for immune modulation therapy. Individual selection of the pathogenetically proven schedule therapy, when treating patients with latent (painless) rhinosinusitis may result into effective prevention of severe inflammation, normalization of immune response, prevention of a protracted disease course, and appropriate complications, as well as shortening of treatment terms to 8-10 days.

*Keywords:* immune profile, immunodeficiency, cytokines, rhinosinusitis, substance P, facial pain

### Введение

Воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух занимают первое место среди патологии верхних дыхательных путей [5]. Хронизация процесса способствует появлению латентно протекающих и стертых форм риносинуситов [7]. Латентные формы риносинусита проявляются отсутствием такого важного клинического симптома, как лицевая боль, что не всегда свидетельствует о легком течении заболевания [6, 8]. Одним из основных факторов патогенеза латентного течения риносинусита является иммунная недостаточность [1]. В свою очередь, болевое раздражение является частью единой эволюционно сложившейся защитной системы, в которой болевые стимулы могут модулировать иммунный ответ, а активация иммунокомпетентных клеток через систему медиаторов влияет на возбудимость болевых путей [18]. Активация рецепторов боли, передача и модуляция болевого сигнала обеспечивается медиаторами воспаления. Универсальным медиатором болевого раздражения и воспалительного процесса является субстанция P (SP) [17]. Помимо нервных клеток, источником субстанции P могут являться макрофаги, эозинофилы, лимфоциты, дендритные клетки

и моноциты [12, 16]. Активность воспалительной реакции коррелирует с уровнем субстанции P в сыворотке крови [15]. Снижение уровня субстанции P при воспалительном процессе свидетельствует об иммунодефиците и проявляется отсутствием болевого симптома [18].

**Целью исследования** стало определение эффективности назначения иммуномодулирующей терапии у больных с латентным течением риносинусита.

### Материалы и методы

Было пролечено 148 больных риносинуситом с отсутствием болевого симптома, находившихся на лечении в базовых отделениях кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета. Возраст обследуемых составил от 16 до 78 лет. Среди них мужчин было 62 (41,9%), женщин — 86 (58,1%). Оценка болевого симптома выполнялась с помощью «Многомерного вербально-цветового болевого теста» (МвцБТ) [2]. Всем больным было выполнено полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб и анам-

неза, эндоскопию ЛОР-органов, рентгеновское исследование, гемограмму, иммунограмму. Параметры общего анализа крови определяли с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 70 (ABX). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16 («Сорбент», Москва) согласно методике производителя. Состояние гуморального иммунитета оценивали по уровню сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA), который определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. с использованием моноспецифических сывороток и стандартов ФГУП «НПО МИКРОГЕН». Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определяли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000). Определение секреторного IgA в слизистой носа производилось тест-системой «IgA-секреторный — ИФА-БЕСТ ЗАО «Вектор-Бест-Юг». Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число определяли во взвеси лейкоцитов со стандартными частицами латекса диаметром 1,35 мкм («Иммуноскрин», Москва). Уровень цитокинов (пг/мл) IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, IFNγ определяли методом иммуноферментного анализа наборами реактивов ЗАО «Вектор-Бест-Юг» и ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Всем больным проведено исследование уровня субстанции P (SP) в сыворотке крови. Уровень субстанции P (пг/мл) в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа наборами Peninsula Laboratories, LLC фирмы Vachem Group (USA), Cat. No. S-1153.

По характеру патологического процесса больные были разделены на 2 группы: 1-я — пациенты с катаральным риносинуситом. (n = 63) 2-я — с гнойным риносинуситом (n = 85) Контрольную группу составили здоровые молодые люди в возрасте 20-32 лет, не страдающие хроническими заболеваниями.

Для коррекции вторичного иммунодефицита в стандартную схему лечения риносинусита у части больных 1-й группы (подгруппа 1а, n = 35) с первого дня включали иммуномодулирующий препарат Реаферон-ЕС-липид — интерферон-альфа рекомбинантный, заключенный в липосомы и лиофильно высушенный (производитель ЗАО «Вектор-Медика», Россия). Препарат вводили внутрь по 500 тыс. МЕ 2 раза/сут. в течение 10 дней. В лечение остальных пациентов 1-й группы (подгруппа 1б, n = 28) иммуномодулятор включен не был. Для восстановления дренажа и аэрации околоносовых пазух проводили местную противовоспалительную терапию, используя топический кортикостероид — Мометазона фуруат в виде 2-х ингаляций (по 50 мкг) в каждую половину носа два раза в день (общая суточная доза 400 мкг) в те-

чение 7 дней. Использование топических глюкокортикостероидов в качестве местной противовоспалительной терапии рекомендовано всеми современными стандартами лечения синуситов (Приказом МЗ РФ № 1201 н от 20.12.2012 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром синусите», ЕРОС-2012, 1ДСА-2012, др.) [1]. Не создавая терапевтической концентрации в крови, топические стероиды не вызывают системного иммуносупрессорного эффекта, а имеют положительное влияние на мукозальный иммунитет, уменьшая анаэробный гликолиз при клеточном метаболизме, предупреждая деградацию иммуноглобулинов.

Для снятия отека в полости носа назначали деконгестант — Ксилометазолин в виде капель для носа 3 раза в день в течение 5 дней. Для эвакуации экссудата из полости носа использовали ирригационную терапию, которую проводили изотоническими солевыми растворами. Таким образом, схема лечения больных 1а подгруппы включала: Реаферон-ЕС-липид — внутрь, местно (в полость носа) — Мометазона фуруат, Ксилометазолин, назальные души; схема лечения больных 1б подгруппы включала: местно (в полость носа) — Мометазона фуруат, Ксилометазолин, назальные души.

Для коррекции вторичного иммунодефицита в стандартную схему лечения гнойного риносинусита у части больных 2-й группы (подгруппа 2аТЖ — 44) с первого дня в стандартную схему включили иммуномодулирующий препарат Ликопид (про изводитель ЗАО «Пептек», Россия). Ликопид — полусинтетический иммуномодулятор, содержит в своем составе полный синтетический аналог природного пептидогликана (глюкозаминилмурамилдипептида), являющегося минимальным биологически активным повторяющимся фрагментом структуры клеточной стенки бактерий. Ликопид назначали сублингвально по 2 мг 3 раза/сут. в течение 10 дней. В лечение остальных пациентов 2-й группы (подгруппа 2б, n = 41) иммуномодулятор включен не был. В качестве этиотропной терапии все больные 2-й группы получали системную антибактериальную терапию — Амоксициллин/Клавуланат перорально в дозе 2 г/сут. в течение 5 дней. Таким образом, схема лечения больных 2а подгруппы включала: Амоксициллин/Клавуланат — внутрь, Ликопид — сублингвально, местно (в полость носа) — Мометазона фуруат, Ксилометазолин, назальные души; схема лечения больных 2б подгруппы включала: Амоксициллин/Клавуланат — внутрь, местно (в полость носа) — Мометазона фуруат, Ксилометазолин, назальные души.

Эффективность лечения ежедневно оценивали по клиническим признакам: улучшению самочувствия больных, восстановлению носового дыхания, уменьшению экссудата в полости носа; проводили болевое тестирование. Лабораторные показатели определяли при поступлении боль-

ных и на 7-й день лечения.

### Результаты

У всех больных с латентным течением и отсутствием болевого симптома при риносинусите до начала лечения определяли уровень субстанции Р. Дифференциальное разделительное значение показателя уровня субстанции Р, при котором отсутствие болевого симптома свидетельствует о медиаторных нарушениях, было определено с использованием ROC-анализа и составило 98,3 пг/мл или приближенное значение 100 пг/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 83,95%, а специфичность — 100%. Площадь под ROC-кривой (AUC) имела высокое значение  $0,914 \pm 0,024$  (z statistic 17,2 при  $p < 0,0001$ ) при выраженной достоверной вероятности.

Тяжесть течения воспалительного процесса в 1 группе больных с катаральным риносинуситом и уровнем субстанции Р менее 100 пг/мл была обусловлена клеточным иммунодефицитом. У больных были выявлены нарушения процессов дифференцировки лимфоцитов: уменьшение количества CD3-, CD4-, CD16-клеток и увеличение CD8 (табл. 1).

Нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов было подтверждено дисбалансом цитокинов (табл. 2). Низкие концентрации IFN $\gamma$  и высокие концентрации IL-4 у этих больных свидетель-

ствуют о смещении направленности дифференцировки Th1/Th2 в сторону Th2-пути. Это подтверждается и высокой концентрацией IL-10.

Клинические признаки воспалительного процесса (отек и инфильтрация слизистой оболочки полости носа, восстановление носового дыхания, отсутствие экссудата в полости носа) в 1а подгруппе больных были купированы к 5-6 дню лечения. Клинические признаки риносинусита в 16 подгруппе сохранялись в среднем на 3-4 дня дольше. Тестирование с помощью МвцБТ подтвердило отсутствие болевого симптома у всех пациентов 1-й группы в течение всего курса лечения.

Лабораторные показатели повторно определяли на 7-й день лечения. Исследование показателей иммунного статуса выявило достоверные отличия в результатах 1а и 16 подгрупп (табл. 1). В 1а подгруппе отмечена положительная динамика в отношении количества CD3, CD4, CD16-клеток и уменьшение CD8. В 16 подгруппе эти показатели изменились незначительно. Цитокиновый профиль пациентов 1а и 16 подгрупп также имел статистически достоверные отличия. В подгруппе 1а резко возросли концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF, IFN $\gamma$ ; концентрация IL-4 и IL-10 снизилась (табл. 2). Изменение цитокинового профиля больных 16 подгруппы имело слабую положительную динамику по уровню

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С КАТАРАЛЬНЫМ РИНОСИНУСИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (1 ГРУППА), М $\pm$ т

Показатель	До лечения	7-й день лечения		Достоверность различий между 1а и 16 подгруппами
	1 группа (n = 63)	1а подгруппа (n = 35)	16 подгруппа (n = 28)	
Лейк., 10 <sup>9</sup> /л	9,45510,155	6,54510,245	7,82510,134	p < 0,001
Эозин., %	1,13210,174	2,21210,124	1,08110,13	p < 0,05
П/яд. нейтр., %	4,02210,190	4,32810,127	4,45510,185	p > 0,1
С/яд. нейтр., %	57,22510,845	58,11211,012	58,15610,563	p > 0,1
Лимф., %	33,535 $\pm$ 0,612	35,12510,515	32,37910,542	p > 0,1
Моноц., %	4,06310,311	5,10310,324	4,93510,321	p < 0,1
СОЭ	9,22810,045	7,22410,055	7,16810,068	P > 0,1
CD3, %	36,93312,312	55,81513,115	41,02211,933	p < 0,0001
CD3, 10 <sup>9</sup> /л	0,45510,015	0,63510,014	0,47810,045	p < 0,0001
CD4, %	21,93211,654	40,26211,864	29,64611,124	p < 0,0001
CD4, 10 <sup>9</sup> /л	0,40410,011	0,53010,013	0,45310,015	p < 0,05
CD8, %	26,73610,555	17,46510,602	24,84810,415	p < 0,0001
CD8, 10 <sup>9</sup> /л	0,42810,007	0,27210,009	0,34510,009	p < 0,001
CD16 (NK), %	6,06111,117	13,77512,018	9,66312,014	p < 0,05
CD20, %	14,92610,711	15,47410,622	16,78710,626	p > 0,1
ФЧ, ед.	5,88310,247	4,93210,247	6,36210,315	p < 0,05
ФП, %	56,66711,025	62,25511,064	65,04510,988	p < 0,05
IgA, г/л	1,85710,112	1,24210,157	1,44510,105	p < 0,01
IgG, г/л	10,85310,342	12,50710,412	12,77210,317	P > 0,1
IgM, г/л	1,693+0,095	1,16210,105	2,38810,067	p < 0,0001
S IgA, мг/мл	0,15210,017	0,16310,015	0,14310,011	P > 0,1
ЦИК, ед.	47,732+4,897	51,06116,468	52,85811,155	p > 0,1

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С КАТАРАЛЬНЫМ РИНОСИНУСИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (1 ГРУППА), М±т

Цитокины	Контроль ная группа, пг/мл	До лечения	7-й день лечения		Достоверность различий между 1а и 16 подгруппами
		1 группа (n = 63) пг/мл	1а подгруппа (n = 35)	16 подгруппа, (n = 28)	
IL-1β	3,64410,61	1,22410,35	11,34611,23	2,105+0,81	p < 0,0001
IL-4	1,749±0,23	12,95010,91	6,44510,26	11,14210,42	p < 0,0001
IL-6	10,34711,23	12,385+1,18	14,48710,95	10,75711,30	p < 0,001
IL-8	11,68811,37	10,52211,09	13,50310,70	10,48511,51	p < 0,05
IL-10	3,80610,29	63,85212,32	25,048+1,16	48,66710,18	p < 0,0001
TNFα	0,17610,04	0,320±0,05	1,90110,16	0,18110,02	p < 0,001
IFNγ	6,33810,80	1,63010,51	14,88211,40	8,59010,20	p < 0,0001

IL-10 и IFNγ и отсутствие динамики по остальным цитокинам.

Уровень субстанции Р на 7-й день лечения на фоне иммуномодулирующей терапии в 1а подгруппе стал увеличиваться и достиг показателей здоровых лиц. В подгруппе 16 динамика этого показателя практически отсутствует (рис. 1).

У больных 2 группы с гнойным риносинуситом до лечения показатели иммунитета выявили иммунодефицит по всем направлениям: страдает клеточное звено, гуморальное и фагоцитоз (табл. 3).

Цитокиновый баланс у пациентов 2 группы

до лечения смещен в сторону противовоспалительных цитокинов, причем концентрации всех цитокинов резко снижены (табл. 4). У больных нарушены механизмы дифференцировки Т-лимфоцитов: снижена концентрация IL-4, IFNγ. В результате имеется тяжелое течение гнойного воспалительного процесса на фоне функциональной несостоятельности иммунной системы.

Клинические признаки воспалительного процесса в 2а подгруппе больных были купированы

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМ РИНОСИНУСИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (2 ГРУППА), М±т

Показатель	До лечения	7-й день лечения		Достоверность различий между 2а и 26 подгруппами
	2 группа (n = 85)	2а подгруппа (n = 44)	26 подгруппа (n = 41)	
Лейк., 10 <sup>9</sup> /л	11,04510,201	8,51210,324	9,70210,125	p < 0,001
Эозин., %	1,16310,121	1,21010,135	0,96510,155	p > 0,1
П/яд. нейтр., %	7,74510,214	5,92610,267	6,31110,315	p < 0,01
С/яд. нейтр., %	56,95610,584	64,42310,615	57,635+0,518	p < 0,001
Лимф., %	25,76310,404	32,417+0,521	26,88510,367	p < 0,001
Моноц., %	4,14510,288	5,67210,241	5,16510,233	p < 0,1
СОЭ	9,84610,108	7,81210,123	8,77510,085	p < 0,001
CD3, %	50,48910,698	62,452+0,815	56,35610,743	p < 0,0001
CD3, 10 <sup>9</sup> /л	0,46910,011	0,875+0,012	0,48510,006	p < 0,0001
CD4, %	23,79510,426	39,64010,398	30,38210,512	p < 0,0001
CD4, 10 <sup>9</sup> /л	0,45210,008	0,54410,012	0,56510,012	p > 0,1
CD8, %	30,78010,315	24,85210,412	29,83410,308	p < 0,0001
CD8, 10 <sup>9</sup> /л	0,461+0,010	0,402±0,012	0,44110,013	p > 0,1
CD16(NK), %	8,85510,288	12,923±0,315	9,94710,325	p < 0,0001
CD20, %	8,22610,819	19,547±1,138	11,67111,056	p < 0,0001
ФЧ, ед.	3,20310,344	5,62410,566	4,12710,287	p < 0,01
ФП, %	46,94211,341	60,61112,147	47,98911,865	p < 0,0001
IgA, г/л	0,92510,055	1,73410,039	1,49210,040	p < 0,01
IgG, г/л	8,83810,321	9,81510,420	8,82710,422	p < 0,05
IgM, г/л	1,53510,064	2,10310,095	2,28310,058	P > 0,1
S IgA, мг/мл	0,10710,005	0,187±0,006	0,104+0,008	p < 0,01
ЦИК, ед.	33,72312,987	66,574+5,226	35,87810,988	p < 0,0001

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМ РИНОСИНУСИТОМ ДО И ПОСЛЕ

ЛЕЧЕНИЯ (2 ГРУППА), М+т

Цитокины	Контрольная группа, пг/мл (n = 32)	До лечения	7 день лечения		Достоверность различий между 1а и 16 подгруппами
		2 группа (n = 85)	2а подгруппа (n = 44)	26 подгруппа (n = 41)	
IL-1β	3,644±0,61	2,013±0,52	8,572±1,74	5,392±0,810	p < 0,0001
IL-4	1,749±0,23	1,125±0,26	4,763±0,43	2,862±0,348	p < 0,0001
IL-6	10,347±1,23	5,984±0,91	17,174±2,01	6,974±1,254	p < 0,0001
IL-8	11,688±1,37	10,065±1,43	11,376±1,30	11,11311,513	p > 0,1
IL-10	3,806±0,29	6,919±0,57	3,264±0,32	5,845±2,577	p < 0,001
TNFα	0,176±0,04	0,308±0,04	0,912±0,05	0,189±0,062	p < 0,001
IFNγ	6,338±0,80	4,367±0,71	18,451±1,11	7,088±1,015	p < 0,0001

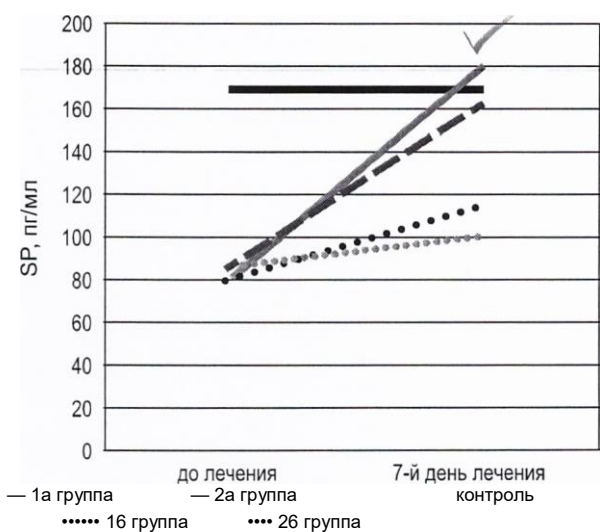


Рисунок 1. Динамика изменений уровня субстанции Р (пг/мл) в сыворотке крови больных до и после лечения

на 8-10-й день лечения. В 26 подгруппе клинические признаки риносинусита сохранялись в среднем на 3-4 дня дольше. Тестирование с помощью МвцБТ подтвердило отсутствие болевого симптома у всех пациентов 2-й группы в течение всего курса лечения.

Лабораторные показатели повторно определяли на 7-й день лечения. Исследование показателей иммунного статуса выявило достоверные отличия в результатах 2а и 26 подгрупп (табл. 3). Во 2а подгруппе отмечено увеличение абсолютного и относительного числа лимфоцитов, увеличение функциональной активности фагоцитов, усилена дифференцировка CD4-, CD20- и CD16-клеток, повышен синтез специфических антител. В 26 подгруппе эти показатели достоверно меньше. Цитокиновый баланс в 2а подгруппе во время лечения изменился в сторону провоспалительных цитокинов: увеличилась концентрация IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα; при этом концентрация противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 не имела тенденции к снижению (табл. 4). Из-

менение цитокинового профиля больных 26 подгруппы имело слабую положительную динамику по уровню IL-4 и IFNγ и отсутствие динамики по остальным цитокинам.

Уровень субстанции Р на 7-й день лечения на фоне иммуномодулирующей терапии в 2а подгруппе увеличился до контрольных значений. В подгруппе 26 динамики этого показателя нет (рис. 1).

### Обсуждение

До лечения у больных 1 группы были выявлены нарушения процессов дифференцировки лимфоцитов: уменьшение количества CD3-, CD4-, CD 16-клеток и увеличение CD8. Низкие концентрации IFNγ (1, 63 пг/мл) и высокие концентрации IL-4 (12,95 пг/мл) у этих больных свидетельствовали о смещении направленности дифференцировки Th1/Th2 в сторону Th2 [10]. Это подтверждается и высокой концентрацией IL-10 (63,852±2,327 пг/мл). Таким образом, у пациентов с низким уровнем субстанции Р (менее 100 пг/мл) и катаральным воспалением слизистой оболочки околоносовых пазух имеется клеточный иммунодефицит, подтвержденный дисбалансом цитокинов. При проведении иммуномодулирующего лечения у части больных этой группы (подгруппа 1а) резко возросла концентрация провоспалительных цитокинов IL-1β — в 9,29 раз, IL-6 — на 14,5%, IL-8 — на 22%, TNFα — в 5,9 раз; концентрация противовоспалительных цитокинов снизилась: IL-4 — в 2 раза, IL-10 — в 2,5 раза. У больных 16 подгруппы, которые получали лечение по стандартной схеме без иммуномодулятора, такой положительной динамики отмечено не было, а сроки клинического выздоровления были увеличены на 2-3 дня. Применение препарата Реоферон-ЕС-липид привело к нормализации направленности дифференцировки Th1/Th2 в сторону Th 1, что проявилось в показателях иммунограммы этих пациентов на 7-й день лечения (табл. 1). У больных отмечалось увеличение процента CD8- и CD 16-клеток и абсолютного числа CD3, CD4. В результате проведенного ле-

чения симптомы воспалительного процесса купировались на 4-5-й день заболевания, больные были выписаны по срокам, сравнимым с группой больных, не страдающих иммунодефицитом, на 8-й день лечения.

В 2а группе больных с гнойным риносинуситом и выраженным иммунодефицитом применение иммуномодулятора Ликопид позволило получить схожие результаты. При исследовании иммунного статуса до лечения мы увидели иммунодефицит по смешенному типу: снижение количества Т- и В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия, снижение показателей фагоцитоза. Показатели иммунитета выявили иммунодефицит по всем направлениям: страдает клеточное звено, гуморальное и фагоцитоз (табл. 3). У этих больных цитокиновый баланс был смещен в сторону противовоспалительных цитокинов, причем концентрация всех цитокинов была ниже, чем в контрольной группе здоровых людей. Низкие концентрации IL-1 $\beta$  нарушают процессы презентации антигена и не запускают иммунный ответ. Именно недостаточность продукции IL-1 $\beta$  является причиной нарушения развития адекватного иммунного ответа [10]. У наших больных дисбаланс цитокинов соответствует данным литературы о балансе цитокинов при затяжном течении гнойных риносинуситов: имеется недостаточность продукции IL-1 $\beta$ , невысокая продукция хемотаксического фактора — IL-8, снижение функциональной активности фагоцитов и угнетение процессов Т-клеточного иммунного ответа [3, 14]. Низкие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$  не индуцируют синтез субстанции Р, а высокие концентрации IL-10 блокируют рецепторы субстанции Р — болевого симптома нет. Эти нарушения взаимно усугубляют течение воспалительного процесса. Иммуномодулирующий препарат позволил увеличить функциональную активность фагоцитов, усилить пролиферацию Т- и В- лимфоцитов, повысить синтез специфических антител. Цитокиновый баланс во время лечения изменился в сторону провоспалительных цитокинов: увеличилась концентрация IL-1 $\beta$  — в 4,26 раз, IL-6 — на 2,87 раз, IL-8 — на 11%, TNF $\alpha$  — в 3 раза; при этом концентрация противовоспалительных цитокинов не имела тенденции к снижению IL-4 — увеличился в 4,25 раза, IL-10 — снизился незначительно на 25%. Применение иммуномодулирующего препарата Ликопид у этой группы больных позволило нормализовать Th2-опосредованный иммунный ответ, за счет стимуляции выработки IL-4 [9]. Улучшить клеточное звено, гуморальное и фагоцитоз, что проявилось в показателях иммунограммы этих пациентов

на 7-й день лечения (табл. 3). У больных отмечалось увеличение процента CD8- и CD4-клеток и абсолютного числа В-лимфоцитов, фагоцитарного числа и показателя фагоцитоза, а также иммуноглобулинов G. Обычно сроки лечения больных риносинуситом с иммунными нарушениями составляют 14 дней [11].

Симптомы заболевания на фоне лечения купировались на 6-8-й день заболевания, больные были выписаны по срокам, сравнимым с группой больных с гнойным риносинуситом, не страдающих иммунодефицитом, на 10-й день лечения. У больных 26 подгруппы, которые получали лечение по стандартной схеме без иммуномодулятора, сроки клинического выздоровления были увеличены до 14 дней.

Назначение иммуномодулирующей терапии привело к повышению уровня субстанции Р в сыворотке крови пациентов 1а и 2а подгрупп до показателя контрольной группы. Уровень субстанции Р у пациентов 1б и 2б подгрупп, получавших лечение по стандартной схеме без иммуномодуляторов практически не изменился, а цитокиновый профиль этих больных выявил после лечения низкие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$ , которые не индуцируют синтез субстанции Р, и высокие концентрации IL-10, которые блокируют рецепторы субстанции Р, боли нет. Это позволяет предположить, что отсутствие болевого симптома и низкие значения субстанции Р были следствием иммунной недостаточности и могут являться маркером иммунодефицита.

## Выводы

1. У больных с латентным течением риносинусита и отсутствием болевого симптома низкий уровень субстанции Р (SP < 100 пг/мл) в сыворотке крови свидетельствует об иммунной недостаточности и может служить показанием к иммуномодулирующей терапии.

2. Индивидуальный подбор патогенетически обоснованной схемы иммуномодулирующей терапии в лечении больных с латентным течением риносинусита при отсутствии болевого симптома позволяет эффективно купировать тяжелый воспалительный процесс, нормализовать иммунный ответ, предупреждать затяжное течение заболевания и развитие осложнений, сократить сроки лечения до 8-10 дней.

## Список литературы / References

1. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Свистушкин В.М., под ред. Рязанцева С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. СПб.: Полиформ Групп, 2014. 40 с. [Abdulkerimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel' V.I., Svistushkin V.M., Ryazantsev S.V., red. Principles etiopathogenic therapy of acute sinusitis: guidelines]. St. Petersburg: Poliform Grupp, 2014. 40 p.
2. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е. Многомерный вербально-цветовой тест *И Боль*, 2005. №1 (6). С. 26-33. [Adashinskaya G.A., Meyzerov E.E. Multivariate verbal-color test. *BoГ = Pain*, 2005, no. 1 (6), pp. 26-33. (In Russ.)]
3. Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р., Арефьева Н.А., Симбирцев А.С., Викторова Т.В., Зайнуллина А.Г. Патогенетические особенности течения гнойного воспаления верхних дыхательных путей (риносинусита) в зависимости от генетического контроля продукции интерлейкина  $И\beta$  // Цитокины и воспаление, 2011. № 2. С. 50-55. [Aznabaeva L.F., Sharipova E.R., Arefeva N.A., Simbircev A.S., Viktorova T.V., Zaynullina A.G. Pathogenetic features of the upper respiratory tract purulent inflammation (rhinosinusitis), depending on the genetic control of interleukin  $И\beta$  production. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation 2011*, Vol. 10, no. 2, pp. 50-55. (In Russ.)]
4. Андропова Т.М., Пинегин Б.В., Козлов И.Г. Липоид (ГМПД) - современные представления. 5-е изд., доп. и перераб. Россия, 2009. 20 с. [Andronova T.M., Pinegin B.V., Kozlov I.G. Likopid (GMPD) - modern representations. 5<sup>th</sup> ed., ext. and rev.]. Russia, 2009. 20 p.
5. Бойко Н.В., Колесников В.Н., Левченко Е.В. Статистика причин затруднения носового дыхания // Российская ринология, 2007. № 2. С. 24-25. [Boiko N.V., Kolesnikov V.N., Levchenko E.V. Statistics reasons nasal breathing difficulties. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2007, no. 2, pp. 24-25. (In Russ.)]
6. Бойко Н.В., Стагниева И.В. Дифференциальная диагностика лицевых болей // Российская ринология, 2012. № 4. С. 39-41. [Boiko N.V., Stagnieva I.V. Differential diagnosis of facial pain. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2012, Vol. 20, no. 4, pp. 39-41. (In Russ.)]
7. Волков А.Г., Стагниева И.В. Острый и хронический фронтит: современный взгляд проблему // Вестник оториноларингологии, 2012. № 6. С. 98-102. [Volkov A.G., Stagnieva I.V. Acute and chronic sinusitis: the current view of the problem. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2012, no. 6, pp. 98-102. (In Russ.)]
8. Волков А.Г., Стагниева И.В., Ерошенко А.Ю. Значимость локального болевого симптома при фронтите // Вестник оториноларингологии, 2010. № 4. С.38-40. [Volkov A.G., Stagnieva I.V., Eroshenko A.Yu. Significance of local pain syndrome in patients with frontitis. *Vestnik otorinolaringologii - Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2010, no. 4, pp. 38-40. (In Russ.)]
9. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме // Иммунология, 2009. Т. 30, № 5. С. 305-309. [Guryanova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.G., Andronova T.M. Investigation into the influence of glucosaminylmuramyl dipeptide on the normalization of Th1/Th2 balance in patients with atopic bronchial asthma. *Immunologie = Immunology*, 2009, Vol. 30, no. 5, pp. 305-309. (In Russ.)]
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbircev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
11. Стагниева И.В., Гукасян Е.В. Оценка болевого симптома при заболеваниях носа и околоносовых пазух // Медицинский вестник Юга России, 2012. № 2. С. 70-73. [Stagnieva I.V., Gukasyan E.L. Facial pain in diseases of nose and paranasal sinuses. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2012, no. 2, pp. 70-73. (In Russ.)]
12. Стагниева И.В., Бойко Н.В. Головная и лицевая боль при риносинусите // Медицинский вестник Юга России, 2014, № 3. С. 55-59. [Stagnieva I.V., Boiko N.V. Headache and facial pain in rhinosinusitis. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2014, no. 3, pp. 55-59. (In Russ.)]
13. Усова С.В., Бажутин Н.Б., Войтенко А.В., Таргонский С.Н. Получение липосомального препарата рекомбинантного альфа-2 $\beta$  интерферона «РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИИТ» и опыт применения его для экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Поликлиника, 2009. № 1. С. 110-112. [Usova S.V., Bazhutin N.B., Voytenko A.V., Targonskiy S.N. Obtaining liposomal formulation of recombinant interferon alfa-2 $\beta$  «REAFERON-ES-LIPINT» and experience of its application for emergency prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Poliklinika = Polyclinic*, 2009, no. 1, pp. 110-112. (In Russ.)]
14. Янов Ю.К. Современные возможности оптимизации медикаментозной терапии острых синуситов // Российская оториноларингология, 2004. № 4. С. 10-15. [Yanov Yu.K. Modern possibilities of optimizing drug therapy of acute sinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2004, no. 4, pp. 10-15. (In Russ.)]
15. Koon H.W., Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006, Vol. 1088, pp. 23-40.
16. Marriott I., Bost K.L. Substance P receptor mediated macrophage responses. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2001, no. 493, pp. 247-254.
17. Omoigui S. The biochemical origin of pain - Proposing a new law of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - A unifying law of pain. *Medical Hypotheses*, 2007, Vol. 69, Is. 6, pp. 1169-1178.
18. Ren K., Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat. Med.*, 2010, Vol. 16, no. 11, pp. 1267-1276.

### Авторы:

**Стагниева И.В.** — к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла носа ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Симбирцев А.С.** — д.м.н., профессор, директор института, ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России. Санкт-Петербург, Россия

### Authors:

**Stagnieva I. V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, ORL Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don Russian Federation. Received 31.03.2015  
**Simbircev A.S.**, -Ph.D., MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation



