

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Проф. Н. Н. ПОПОВ, проф. Г. И. ГАРИУК, доц. И. В. ФИЛАТОВА, Е. В. ОГНИВЕНКО

CLINICAL IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF PURULENT MAXILLARY SINUSITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

N. N. POPOV, G. I. GARIUK, I. V. FILATOVA, E. V. OGNIVENKO

*Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина
Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Украина*

Изучены особенности клинического течения верхнечелюстного хронического гнойного синусита и характер иммунных расстройств у больных сахарным диабетом. Показано, что у этих больных синусит протекает на фоне выраженных изменений в иммунном статусе, затрагивающих все звенья иммунитета.

Ключевые слова: иммунитет, гнойный верхнечелюстной синусит, сахарный диабет.

The peculiarities of the clinical course of maxillary chronic purulent sinusitis and the character of immune disorders in patients with diabetes mellitus were studied. Sinusitis in this group of patients is shown to develop against a background of pronounced changes in the immune state involving all links of the immunity.

Key words: immunity, purulent maxillary sinusitis, diabetes mellitus.

Воспалительные заболевания носа и параназальных синусов являются актуальной проблемой

ринологии. Острые и хронические риносинуситы встречаются в любом возрасте и наблюдаются у 80% населения стран СНГ [1–3].

По данным Национального центра по статистике болезней США, синуситы в этой стране стали самым распространенным хроническим заболеванием, обогнав по частоте выявляемости артриты и артериальную гипертензию. Каждый восьмой житель Северной Америки страдает хроническим синуситом [3].

В Украине по статистическим данным количество пациентов ЛОР-стационара с заболеваниями носа и параназальных синусов ежегодно увеличивается на 2% и в настоящее время достигло 62% [4].

Проблема синуситов тесно связана с бронхолегочной патологией, аллергизацией организма и изменениями в местном и гуморальном иммунитете [2, 3]. Особенно тяжело риносинуситы протекают на фоне сахарного диабета (СД), у больных значительно снижается трудоспособность и ухудшается качество жизни, увеличиваются сроки лечения. Для этих больных характерно вовлечение в воспалительный процесс орбиты и полости черепа, поражение сосудов слизистой оболочки околоносовых пазух [3, 5].

В отечественной и зарубежной литературе сведения о необычном течении риносинусита у лиц с СД ограничены описанием отдельных клинических случаев [6, 7]. При этом не освещены характер

и степень иммунных расстройств, их место и роль в патогенезе заболевания, не сформулированы подходы к их коррекции. Проведенные иммунологические исследования верхнечелюстных синуситов главным образом касаются больных, не имеющих эндокринных расстройств [2, 8, 9].

С учетом вышеизложенного целью настоящей работы явилось изучение особенностей клинического течения хронического гнойного синусита и характера иммунных расстройств у пациентов, страдающих СД.

Клиническое течение хронического гнойного верхнечелюстного синусита было изучено у 110 больных с СД и у 150 больных без СД. Иммунологическое обследование проведено у 26 больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом в фазе обострения на фоне инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) — первая группа, и у 29 больных без СД — вторая группа. Возраст больных составлял от 18 до 50 лет. Степень тяжести СД определялась как среднетяжелая. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Все больные проходили комплекс общеклинических исследований. Больным проводилась этиотропная, противовоспалительная, симптоматическая терапия, коррекция инсулинотерапии в соответствии с цифрами гликемии. Уровень глюкозы в крови определяли глюкозо-оксидазным методом.

О состоянии иммунореактивности больных судили по популяционному и субпопуляционному составу лимфоцитов периферической крови, их бласттрансформирующей активности, концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной и кислородзависимой метаболической активности лейкоцитов, их бактерицидности, уровню комплемента. Лимфоциты из крови выделяли на градиенте фиколл-верографина плотностью 1,077. Количественное содержание в крови CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD19⁺-, CD16⁺-, CD25⁺ клеток определяли методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции. Спонтанную и ФГА-индуцированную пролиферативную активность лимфоцитов изучали в культуре клеток *in vitro* — реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) [10]. Интенсивность пролиферации клеток оценивали по уровню включения в клетки \square Н-тимидина (имп/мин). Индекс стимуляции лимфоцитов (Ист) в РБТ вычисляли по формуле: Ист = БТЛ индуцированная ФГА (имп/мин) / БТЛ спонтанная (имп/мин).

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли спектрофотометрически [11], концентрацию ЦИК — методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [12], фагоцитарную активность клеток крови — методом толстой капли [13]. В качестве объекта фагоцитоза использовали инактивированную суточную культуру стафилококка штамма 209. Определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). Эффективность внутриклеточного киллинга (ВК) оценивали по методу S. Nielsen [14]. После 60-минутной инкубации лейкоцитов со стафилококком (1 мл лейкоцитов в концентрации 10^7 и 1 мл взвеси бактерий 10^7 в растворе Хенкса) непоглощенные бактерии отмывали центрифугированием при 1500 об./мин в течение 10 мин. Число поглощенных, но живых стафилококков определяли по высеву лизата лейкоцитов по методу Гольда на чашки Петри с мясопептонным агаром. Лизис лейкоцитов вызывали путем добавления трехкратного объема воды. Кислородзависимую метаболическую активность фагоцитов изучали в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте, результаты учитывали морфологически и выражали в процентах формазанположительных клеток. О метаболическом резерве клеток судили по индексу соотношения индуцированного и спонтанного НСТ-теста. Определяли рейтинговый алгоритм и формулу иммунных расстройств [15].

Полученные данные подвергали статистической обработке и корреляционному анализу. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Больные риносинуситом на фоне СД при поступлении в стационар предъявляли жалобы на общую слабость, разлитую головную боль, повышение температуры тела до $38,5 \pm 0,8^\circ\text{C}$, повы-

шенную утомляемость. 89% обследованных отмечали значительную носовую обструкцию, не уменьшающуюся после применения сосудосуживающих препаратов. Выделения из носа носили слизисто-гнойный характер, в отличие от больных без СД, у которых характер выделений был гнойный. У 50,9% больных при пальпации точек выхода тройничного нерва отмечалась боль в области I, II и даже III его ветвей и при перкуссии околоносовых пазух. У подавляющего большинства пациентов (92% человек) поражение синусов было двусторонним (у больных без СД соотношение одно:двустороннее поражение было равным).

При передней риноскопии у обследованных больных определялась либо застойная гиперемия слизистой оболочки, либо синюшная и белесоватая ее окраска на фоне отечности носовых раковин (преимущественно средней носовой раковины). Проведение ригидной риноскопии было затруднено из-за отека слизистой оболочки, повышенной экссудации в ответ на раздражение и выраженной болевой чувствительности.

Уровень глюкозы в крови варьировал у пациентов в пределах 8,0–11,7 ммоль/л.

Рентгенологически у больных риносинуситом выявлялось снижение прозрачности верхнечелюстных пазух. У 50% из них наблюдалось пристеночное утолщение синусов, у 60% — завуалированность лобных пазух, у 88% — завуалированность клеток решетчатого лабиринта. В крови больных происходил рост числа лейкоцитов ($9,2 \pm 0,65 \times 10^9/\text{л}$) на фоне увеличения относительного и абсолютного числа палочкоядерных ($6,0 \pm 0,31\%$; $0,55 \pm 0,032 \times 10^9/\text{л}$) и сегментоядерных ($64,0 \pm 1,21\%$; $5,89 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$) нейтрофилов. Снижение относительного содержания лимфоцитов в крови ($22,5 \pm 1,27\%$), отмеченное у 91,8% больных, не сопровождалось уменьшением их абсолютного количества [$(1,9 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л}$]. У 95,4% обследованных регистрировалось резкое повышение СОЭ (37–45 мм/ч).

Длительность пребывания в стационаре больных риносинуситом на фоне СД составляла $11,3 \pm 1,5$ суток. При поступлении в стационар у 25% больных имели место осложнения (острый тубоотит, острый средний отит, острый этмоидит, острый фронтит, острый фарингит, реактивный отек век и мягких тканей щеки).

При оценке иммунного статуса больных было обнаружено, что заболевание протекает на фоне снижения содержания в крови CD3⁺- и CD4⁺-клеток, повышения доли CD25⁺- и CD19⁺-клеток, что видно из приведенной таблицы. Лимфоциты больных проявляли повышенную спонтанную пролиферативную активность и сниженную ФГА-индуцированную активность. У обследованных больных индекс бласттрансформации лимфоцитов был в 2,4 раза ниже, чем у здоровых лиц. При этом у больных не выявлено существенных изменений в содержании CD8⁺-клеток и CD16⁺-клеток.

При исследовании сыворотки крови было установлено, что у больных наблюдается тенденция к повышению концентрации IgG и активности комплемента, что видно из той же таблицы. Для больных было характерно повышение содержания в крови ЦИК, особенно низкомолекулярных. Кроме того, фагоцитарная активность лейкоцитов (фагоцитарное число и фагоцитарный индекс) и внутриклеточный киллинг у больных были значительно ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых. Показатель спонтанного НСТ-теста у них был в 1,6 раза выше, а индуцированного НСТ-теста — в 1,2 раза ниже, чем в норме. Соответственно показатель метаболического резерва фагоцитов у больных

был значительно слабее (индекс $1,23 \pm 0,17$), чем у здоровых лиц (индекс $2,42 \pm 0,21$).

Формула иммунных расстройств у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом на фоне СД имеет вид

$$VK_{\bar{3}} \quad ЦИК_{M\bar{3}}^{\dagger} \quad ФИ_{\bar{2}}$$

Рейтинговый алгоритм:

$$VK_{\bar{3}} \quad ЦИК_{M\bar{3}}^{\dagger} \quad CD25_{\bar{3}}^{\dagger} \quad ЦИК_{C\bar{3}}^{\dagger} \quad РБТЛ_{сп\bar{3}}^{\dagger} \\ Nп_{\bar{3}} \quad НСТ_{сп\bar{2}}^{\dagger} \quad ФИ_{\bar{2}}$$

где ЦИК_M — низкомолекулярные циркулирующие

Показатели иммунного статуса больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом ($M \pm m$)

Показатели в крови	Больные с СД	Больные без СД	Здоровые лица
Лейкоциты, абс. ч./л ($\times 10^9$)	$9,2 \pm 0,65^{*, **}$	$6,65 \pm 0,58$	$6,3 \pm 0,57$
Лимфоциты, %	$22,5 \pm 1,27^{*, **}$	$31,2 \pm 1,26$	$30,9 \pm 1,16$
абс. ч./л ($\times 10^9$)	$1,9 \pm 0,18$	$2,07 \pm 0,14$	$1,9 \pm 0,15$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	$6,0 \pm 0,31^{*, **}$	$4,71 \pm 0,28^*$	$2,5 \pm 0,10$
абс. ч./л ($\times 10^9$)	$0,55 \pm 0,032^{*, **}$	$0,31 \pm 0,025^*$	$0,15 \pm 0,010$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	$64,0 \pm 1,21$	$58,14 \pm 1,19$	$57,5 \pm 1,19$
абс. ч./л ($\times 10^9$)	$5,89 \pm 0,16^{*, **}$	$3,87 \pm 0,16$	$3,60 \pm 0,16$
Моноциты, %	$6,3 \pm 0,69$	$5,71 \pm 0,61$	$7,1 \pm 0,18$
абс. ч./л ($\times 10^9$)	$0,58 \pm 0,064^{*, **}$	$0,38 \pm 0,040$	$0,45 \pm 0,017$
CD3 ⁺ -кл, %	$49,3 \pm 2,36^*$	$56,4 \pm 2,83$	$62,5 \pm 2,56$
CD4 ⁺ -кл, %	$29,1 \pm 2,87^*$	$30,2 \pm 1,96^*$	$37,7 \pm 1,95$
CD8 ⁺ -кл, %	$20,5 \pm 1,34$	$19,4 \pm 1,31$	$19,3 \pm 1,27$
CD19 ⁺ -кл, %	$26,7 \pm 1,53^*$	$21,6 \pm 1,57$	$18,1 \pm 1,46$
CD25 ⁺ -кл, %	$12,6 \pm 1,31^{*, **}$	$8,1 \pm 0,61^*$	$5,8 \pm 0,50$
CD16 ⁺ -кл, %	$9,4 \pm 0,79$	$8,5 \pm 0,72$	$8,1 \pm 0,71$
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ -кл	$1,9 \pm 0,15^{*, **}$	$2,6 \pm 0,21^*$	$3,4 \pm 0,17$
CD3 ⁺ /CD25 ⁺ -кл	$3,9 \pm 0,18^{*, **}$	$6,9 \pm 0,53^*$	$10,7 \pm 1,53$
РБТЛ сп., имп/мин	$2473 \pm 256^{*, **}$	1703 ± 214	1367 ± 194
РБТЛ инд. ФГА, имп/мин	$28112 \pm 3003^*$	33091 ± 3652	38589 ± 4052
Индекс РБТЛ	$11,36 \pm 1,28^{*, **}$	$19,4 \pm 2,4^*$	$28,22 \pm 3,66$
IgA, г/л	$1,4 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,16$	$1,7 \pm 0,16$
IgM, г/л	$1,6 \pm 0,19$	$1,7 \pm 0,18$	$1,8 \pm 0,18$
IgG, г/л	$15,2 \pm 1,17$	$13,2 \pm 1,14$	$12,6 \pm 1,14$
ЦИК общ., г/л	$2,31 \pm 0,11^{*, **}$	$1,83 \pm 0,11^*$	$1,28 \pm 0,08$
крупномолекулярные, г/л	$1,10 \pm 0,09^*$	$1,17 \pm 0,11^*$	$0,77 \pm 0,04$
среднемолекулярные, г/л	$0,61 \pm 0,08^{*, **}$	$0,41 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,04$
низкомолекулярные, г/л	$0,59 \pm 0,08^{*, **}$	$0,25 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,02$
ФЧ, %	$44,7 \pm 2,23^{*, **}$	$60,9 \pm 1,91$	$62,5 \pm 2,61$
ФИ	$3,1 \pm 0,32^{*, **}$	$6,6 \pm 0,47$	$6,4 \pm 0,32$
Процент выживших бактерий после фагоцитоза (VK)	$17,8 \pm 1,6^{*, **}$	$9,6 \pm 0,9^*$	$4,9 \pm 0,6$
НСТ-тест сп., %	$18,9 \pm 1,91^*$	$18,1 \pm 1,92^*$	$11,6 \pm 1,08$
НСТ-тест инд., %	$23,4 \pm 2,16^*$	$25,4 \pm 2,23$	$28,1 \pm 2,05$
Индекс НСТинд./НСТсп.	$1,23 \pm 0,17^*$	$1,40 \pm 0,19^*$	$2,42 \pm 0,21$
Комплемент, у. е.	$2,07 \pm 0,21^*$	$1,75 \pm 0,16$	$1,4 \pm 0,12$

* $p < 0,05$ при сравнении с показателями здоровых лиц.

** $p < 0,05$ между показателями больных хроническим синуситом с СД и больных хроническим синуситом без СД.

иммунные комплексы, ЦИКс — среднемолекулярные циркулирующие иммунные комплексы, Нп — нейтрофилы палочкоядерные.

Полученные данные свидетельствуют о том, что верхнечелюстной синусит у больных СД протекает на фоне выраженных изменений в иммунном статусе, затрагивающих все звенья иммунитета.

У больных без СД хронический гнойный верхнечелюстной синусит протекает несколько иначе. Обычно заболевание сопровождается субфебрильной температурой ($37,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$), нерезкими, локализованными головными болями на фоне удовлетворительного общего самочувствия. При передней и ригидной риноскопии определяются гиперемия слизистой, умеренный отек в области средней носовой раковины и устья верхнечелюстных пазух, гнойное отделяемое в задних отделах среднего носового хода. Длительность пребывания в стационаре составляет $10,5 \pm 1,2$ суток. Осложнения наблюдаются в 15% случаев (их структура аналогична наблюдающейся у больных хроническим гнойным синуситом на фоне СД). Рентгенологически у больных, как правило, определяется интенсивное снижение прозрачности гайморовой пазухи и наличие экссудата в ней. В крови содержание лейкоцитов и отдельных их форм (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов) существенных изменений не претерпевает. СОЭ колеблется в пределах 15–20 мм/ч.

В иммунном статусе больных изменения имели ту же тенденцию, что и у больных с СД, однако были менее выраженными, о чем можно судить по данным таблицы. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что у больных без эндокринопатии не наблюдается достоверного снижения содержания CD3^+ -клеток, бласттрансформирующей способности лимфоцитов, повышения количества CD19^+ -клеток, концентрации средне- и низкомолекулярных ЦИК, активности комплемента, вы-

раженного снижения фагоцитарной способности лейкоцитов.

Формула иммунных расстройств у больных этой группы имеет вид:

$$\text{ВК}_3^- \quad \text{CD25}_2^+ \quad \text{ЦИКобщ}_2^+,$$

где ЦИКобщ — общие циркулирующие иммунные комплексы.

Рейтинговый алгоритм:

$$\text{ВК}_3^- \quad \text{НСТсп}_2^+ \quad \text{ЦИКк}_2^+ \quad \text{ЦИКобщ}_2^+ \\ \text{индексНСТ}_2^- \quad \text{CD25}_2^+ \quad \text{Нп}^+,$$

где ЦИКк — крупномолекулярные циркулирующие иммунные комплексы.

В целом проведенные исследования приводят к следующему заключению.

У больных СД гнойный верхнечелюстной синусит характеризуется длительным, вялым течением, вовлечением в процесс других придаточных пазух носа, атипичной рентгенологической картиной, развитием осложнений. В крови этих больных, в отличие от больных без СД, наблюдаются увеличение относительного и абсолютного числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, резкое повышение СОЭ.

Верхнечелюстной синусит у больных СД протекает на фоне выраженных изменений в иммунном статусе, которые затрагивают все звенья иммунитета. Формула иммунных расстройств имеет вид: $\text{ВК}_3^- \quad \text{ЦИКм}_2^+ \quad \text{НСТсп}_2^+ \quad \text{ФИ}_2^-$. У больных без СД иммунные расстройства выражаются формулой: $\text{ВК}_3^- \quad \text{CD25}_2^+ \quad \text{ЦИКобщ}_2^+$.

В дальнейшем представляется перспективным подробное рассмотрение фагоцитарного звена иммунитета больных СД с гнойным верхнечелюстным синуситом с учетом его ведущей роли в противомикробной защите организма.

Литература

1. Волков А. Г. Лобные пазухи.— Ростов-на-Дону: Феникс, 2000.— 512 с.
2. Продукция интерлейкина-1в и состояние макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы у больных гнойными формами риносинусита / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, Ф. А. Кильсенбаева, П. Н. Машко // Рос. ринология.— 2002.— № 2.— С. 127–129.
3. Заболевания носа и околоносовых пазух. Эндомикрохирургия / Пискунов Г. З., Пискунов С. З., Козлов В. С., Лопатин А. С. // М.: Совершенно секретно, 2003.— 208 с.
4. Безшапочний С. Б., Лобурець В. В. Ендоскопічна ендоназальна функціональна хірургія: достоїнства, недоліки, перспективи // Ринологія.— 2002.— № 2.— С. 3–10.
5. Балаболкин М. И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.— 1997.— Т. 43, № 6.— С. 3–9.
6. Гарюк Г. И., Филатова И. В., Кармазина И. С. О возможности объективизации углеводного обмена у больных инсулинзависимым сахарным диабетом на фоне воспалительной патологии ЛОР-органов // X съезд оториноларингологов.— Судак, 2005.— С. 449–450.
7. Танинхех Э., Иськов Б. Г., Кривша В. В. Течение острого гнойного среднего отита, осложненного мастоидитом и лабиринтитом у больных сахарным диабетом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней.— 2003.— № 3.— С. 224.
8. Дефицит секреторного иммуноглобулина А как компонент общей иммунологической недостаточности / О. Ф. Мельников, В. В. Кищук, В. И. Шматко и др. // Имунологія та алергологія.— 2001.— № 2.— С. 115–118.
9. Ghazarian A., Garner W. L. Ehrlich Memory of past exposure to the chemokine I 1–8 inhibits the contrac-

- tion of fibroblast-populated collagen lattices // *Exp. mol. pathol.*— 2000.— Vol. 69, № 3.— P. 242–247.
10. Шютг Х. Реакция бласттрансформации лимфоцитов // *Иммунологические методы* / Под ред. Г. Фримеля.— М.: Медицина, 1987.— С. 294–302.
 11. Чиркин В. В., Веников Ю. Ю., Кожевников Г. И. Спектрофотометрический метод определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов трех классов // *Иммунология.*— 1990.— № 3.— С. 75–77.
 12. Фролов В. М., Пинский Л. Л., Пересадин Н. А. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // *Пробл. эндокринологии.*— 1991.— № 5.— С. 22–24.
 13. *Иммунология: Практикум* / Е. У. Пастер, В. В. Овод, В. К. Позур, Н. Е. Вихоть.— К.: Вища школа, 1989.— С. 274–275.
 14. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes / S. L. Nielsen, F. T. Blak, V. Storgaard et al. // *APMIS.*— 1995.— № 103.— P. 460–468.
 15. *Клиническая иммунология. Учебник для студентов мед. вузов* / Под ред. А. В. Караулова.— М.: Мед. информ. агентство, 1999.— С. 402–403.

Поступила 22.12.2006