

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»**

УДК 616.216-002.1/.3-003.96

САКОВИЧ
Андрей Ренардович

**ОСТРЫЙ ГНОЙНЫЙ СИНУСИТ: АДАПТАЦИОННЫЕ
РЕАКЦИИ, ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ
И ПРОГНОЗ, РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ
(клинико-лабораторное исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Минск, 2013

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Петрова Людмила Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Мельник Василий Федорович, доктор медицинских наук, начальник ЛОР-отделения государственного учреждения «Республиканский госпиталь Министерства внутренних дел Республики Беларусь»

Походенько-Чудакова Ирина Олеговна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 16 января 2014 года в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.06 при государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3/3; тел. (017) 2004427; e-mail: lorkafedra@tut.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Автореферат разослан «___» _____ 2013 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций

В.Л. Чекан

Подписано в печать 25.11.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,34. Тираж 60 экз. Заказ 696.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема острого синусита в современной оториноларингологии определяется несколькими важными моментами. Во-первых, постоянным ростом заболеваемости и большим удельным весом этой патологии в структуре ЛОР-заболеваний – в среднем 5–15% взрослого населения страдают синуситом [Безшапочный С.Б., 2008; Рязанцев С.В., 2008; Петрова Л.Г., 2009; Хоров О.Г., 2009]. Во-вторых, из года в год все большему количеству пациентов требуется стационарное лечение. Удельный вес больных, госпитализированных по поводу заболеваний околоносовых пазух (ОНП), ежегодно увеличивается на 1,5–2% [Михайлов Ю.Х., 2006]. В-третьих, имеет место тенденция к малореактивному течению острого синусита, что потенциально увеличивает риск перехода заболевания в хроническую форму [Мельник В.Ф., 2001].

Проблемными вопросами представляются: 1. Как соотносится системная и локальная реактивность у пациентов с острым гнойным синуситом (ОГС)? 2. Как можно оптимально и объективно оценивать системную и локальную реактивность при ОГС? 3. Какие типы системных и локальных адаптационных реакций встречаются при ОГС, часто ли они совпадают? 4. Какие критерии можно использовать для прогнозирования течения и исхода ОГС, в том числе риска развития осложнений? 5. Каковы возможности расширения лечебно-реабилитационных программ с целью активизации процессов регенерации и полноценного завершения острого воспаления в ОНП? 6. Микробный фактор: однозначно ли при ОГС превалируют пневмококк и гемофильная палочка?

Практически нет исследований показателей крови из слизистой оболочки полости носа в качестве теста оценки локальной реактивности при ОГС. С позиции локальности воспаления при ОГС именно оценка локального гематологического, а также биохимического и иммунного статуса (исследование именно крови из полости носа, а не назального секрета) представляются наиболее перспективными. Преимуществом является простота выполнения, низкая затратность, унифицированность методики и оценки результатов.

Периодически появляются работы, в которых проводится интегральная оценка реакции крови (по данным общего анализа) при различных процессах путем расчета и анализа гематологических лейкоцитарных индексов. Гематологические индексы дают возможность оценивать реакции адаптации, иммунной реактивности и могут рассматриваться как альтернатива сложным и дорогостоящим

иммунологическим исследованиям [Гаркави Л.Х. и соавт., 1990; Походенько-Чудакова И.О., Казакова Ю.М., 2008]. В доступной литературе не найдено исследований типов реакций адаптации при ОГС, а ведь это один из важных моментов индивидуального ответа организма на острый воспалительный процесс. Также трудной задачей является прогнозирование течения и исхода ОГС. Особенно важным представляется прогнозирование риска развития осложнений ОГС, прежде всего орбитальных, как наиболее часто встречающихся [Гапанович В.Я., 2002; Гюсан А.О. и соавт., 2010; Hansen J.G. et al., 2011].

Микробный фактор. Преобладание при ОГС стрептококка пневмонии и гемофильной палочки, о котором сообщалось в многочисленных работах последних 15 лет, в последние годы не всегда подтверждается. Существуют региональные спектры микроорганизмов – возбудителей ОГС, в которых пневмококк и гемофильная палочка не занимают первых мест [Кондрашов П.А., 2003; Пухлик С.М., 2010]. Очень мало динамических (в течение нескольких лет) исследований микрофлоры при ОГС.

Лечение и реабилитация. Основой этиотропного лечения ОГС являются антибиотики [Петрова Л.Г., 2008; Рязанцев С.В. и соавт., 2010]. Тем не менее, до сих пор нет убедительного научного обоснования того, что антибиотики однозначно предотвращают развитие осложнений и хронизацию процесса в ОНП [Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., 2006]. Что же может быть дополнением к лечебной программе, имея целью не только лечебный, но и реабилитационный эффект? Существует направление, которое называется антигомотоксическим методом. Исследования в этом направлении при ОГС очень малочисленны [Марьяновский А.А., 2005; Smith A., 2006]. Основной принцип действия антигомотоксических препаратов связан, прежде всего, с влиянием на межклеточное вещество (матрикс). Связывание и инактивация в матриксе патологических субстанций, называемых гомотоксинами, и их дальнейшее выведение (дренаж матрикса) с последующей активацией клеток и межклеточных взаимодействий – таким представляется механизм действия антигомотоксических препаратов [Reckeweg Н.Н., 2007]. Перспективным представляется изучение локального применения препаратов этой группы в оториноларингологии, в частности, при ОГС. Логично полагать, что регуляторное действие локально введенного антигомотоксического препарата будет способствовать более быстрому завершению процесса острого воспаления и адекватной регенерации тканей.

Таким образом, несмотря на многочисленные научные исследования различных аспектов ОГС, сохраняется целый ряд вопросов, требующих

дальнейшего изучения и расширения знаний по указанному направлению. Представленные выше проблемные моменты стали основанием для выполнения данного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертационная работа выполнена по плану научных исследований учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» согласно утвержденной теме научно-исследовательской работы кафедры болезней уха, горла, носа «Медицинская реабилитация больных с заболеваниями уха, горла, носа». Госрегистрация в ЦГР НИОКР № 20071048 от 16.05.2007 г., срок выполнения: 2007–2011 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность прогнозирования клинического течения и исхода острого гнойного синусита, а также реабилитации пациентов на основе оценки адаптационных реакций.

Задачи исследования:

1. Установить региональные клинико-эпидемиологические и микробиологические особенности острого гнойного синусита в динамике (2007–2011 гг.).
2. Исследовать и сравнить системные и локальные изменения формулы крови и лейкоцитарных индексов, характеризующие интоксикационный синдром при остром гнойном синусите.
3. Разработать методику вычисления и определить информативность нового комплексного гематологического показателя интоксикации, дающего возможность учитывать как общую, так и локальную интоксикационную нагрузку, а также для оптимизации лечения.
4. Определить и сравнить системную и локальную реактивность (по концентрации С-реактивного белка и иммуноглобулинов М, А, G), а также типы системных и локальных реакций адаптации у пациентов с острым гнойным синуситом.
5. Разработать и научно обосновать лечебно-реабилитационную программу, включающую комплексный антигомтоксический препарат, для пациентов с острым гнойным синуситом.
6. Дать научно-практическую оценку эффективности разработанной лечебно-реабилитационной программы для пациентов с острым гнойным синуситом.

Объект исследования: 278 пациентов с острым гнойным синуситом и 22 пациента с острым гнойным синуситом с орбитальным осложнением (реактивный отек век).

Предмет исследования: эпидемиологические, микробиологические, клинические, гематологические, биохимические, иммунологические особенности течения острого гнойного синусита, гематологические индексы, параметры системной и локальной реактивности организма (С-реактивный белок, иммуноглобулины, типы реакций адаптации), эффективность предлагаемой лечебно-реабилитационной программы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Региональной особенностью микробного спектра возбудителей острого гнойного синусита являлся рост с 9,1% (2007 г.) до 19,2% (2010 г.) частоты выявления различной грамотрицательной микрофлоры без преобладания какого-либо одного вида микроорганизмов. В микробиоте грамположительных микроорганизмов преобладали стафилококки (частота выявления от 30,5% до 48,0%), вторыми по частоте выявления были стрептококки (от 11,7% до 20,6%). Видовой состав грамположительных микроорганизмов отличался разнообразием и также без преобладания какого-либо одного вида, в том числе стрептококка пневмонии (его максимальная частота выявляемости составила 15,6% в 2008 г.).

2. Изменения лейкоцитарной формулы крови, характеризующие интоксикационную нагрузку и реактивность при остром гнойном синусите, имеют различия на системном и локальном уровнях. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных нейтрофилов на системном уровне имел место в 12,6%, а на локальном уровне не был выявлен ни в одном случае. Лимфопения на системном уровне была выявлена в 9,0%, а на локальном – в 55,0% (различия статистически значимы, $p < 0,01$). Эозинопения также чаще была выявлена на локальном (18,9%), чем на системном уровне (11,5%), различия статистически значимы ($p < 0,001$). Новый комплексный гематологический показатель интоксикации, учитывающий и общую, и локальную интоксикационную нагрузку, по информативности (71,5%) превосходит лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (24,5% по общему анализу крови и 59,5% по риногемограмме) и гематологический показатель интоксикации (37,8%). Кроме этого, комплексный гематологический показатель интоксикации, в зависимости от величины, позволяет (в отличие от других индексов) дифференцированно оценивать интоксикацию по степени (низкая, умеренная, высокая). По данным проведенного исследования у пациентов с острым гнойным синуситом высокая степень интоксикации была установлена в 27,2%, умеренная – в 37,3%, низкая – в

35,5%. Эти данные могут использоваться для решения вопроса о назначении и объеме дезинтоксикационной терапии.

3. В сыворотке крови на системном и локальном уровнях существуют различия концентрации С-реактивного белка и иммуноглобулинов (IgM и IgA). Повышенная концентрация С-реактивного белка на системном уровне была выявлена в 46,5%, а на локальном уровне – в 53,4% (отношение шансов 1 : 1,3). Повышенное содержание IgM и IgA, как закономерный ответ на острый воспалительный процесс, по данным проведенного исследования обнаруживалось: а) на системном уровне – 8,8% (IgM) и 9,7% (IgA); б) на локальном уровне – 7,1% (IgM) и 2,8% (IgA). Таким образом, системная и локальная активность синтеза С-реактивного белка опережала системную и локальную активность синтеза IgM и IgA, что свидетельствует о дисбалансе системных и локальных адаптационных реакций при остром гнойном синусите.

4. При остром гнойном синусите встречаются различные типы как системных, так и локальных адаптационных реакций. Системная реакция адаптации чаще всего была представлена реакцией тренировки (РТ) – 42,4%, а локальная – реакцией стресса (РС) – 83,5%, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Предложенное выделение двух уровней реакции тренировки (РТ₁ и РТ₂) дает возможность более точной оценки состояния адаптационной реактивности: РТ₁ приближается к реакции стресса, а РТ₂ – к реакции спокойной активации (наиболее оптимальной). Показано, что РТ₁ и РТ₂ на системном уровне встречаются практически с равной частотой (20,1% и 22,3% соответственно), а на локальном уровне РТ₁ преобладает над РТ₂ (8,2% против 1,9%). В сумме РС и РТ₁ (как наиболее напряженные типы адаптации) выявлены на локальном уровне – в 91,7%, на системном – в 38,8%. Данные свидетельствуют о значительной автономности системных и локальных адаптационных реакций при остром гнойном синусите, преобладании в 2,4 раза наиболее напряженных типов адаптационных реакций на локальном уровне, чем обосновывается необходимость коррекции прежде всего локальных адаптационных реакций.

5. Значение лимфоцитарного индекса (ЛИ < 0,20) является прогностическим критерием риска возникновения орбитального осложнения с чувствительностью 0,55 и специфичностью 0,96 (при расчете ЛИ по общему анализу крови) и чувствительностью 0,83 и специфичностью 0,63 (при расчете по формуле крови из слизистой оболочки полости носа – риногемограмме). Полученные результаты повышают эффективность прогнозирования риска развития орбитального осложнения при остром гнойном синусите.

б. Разработанная лечебно-реабилитационная программа, включающая комплексный антигомотоксический препарат, содержащий эхинацею, позволяет более эффективно регулировать локальные и системные реакции адаптации и способствует более быстрому достижению реакции активации или реакции тренировки 2-го уровня (как наиболее оптимальных). Локальные реакции активации и тренировки 2-го уровня были достигнуты в основной группе в 57,2%, в контрольной – в 30,0%. Системные реакции активации и тренировки 2-го уровня были достигнуты в основной группе в 86,0%, в контрольной – в 74,7%. Шансы возникновения рецидива острого гнойного синусита при использовании комплексного антигомотоксического препарата в 1,7 раза меньше, снижение относительного риска составляет 40%.

Личный вклад соискателя

Цель и задачи сформулированы соискателем. Автором лично проведен патентно-информационный поиск по теме диссертации, выполнены клинические и инструментальные исследования 300 пациентов с острым гнойным синуситом, проведено динамическое наблюдение пациентов, проанализированы результаты диагностики и лечения. Клиническая часть работы выполнена в ЛОР-отделении УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, которое является одной из клинических баз кафедры болезней уха, горла, носа УО «Белорусский государственный медицинский университет». Гематологические, биохимические, иммунологические и микробиологические исследования были выполнены сотрудниками лабораторий УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Соискателем лично сделаны обобщение, систематизация, анализ и интерпретация всех результатов, полученных по ходу выполнения работы, результаты изложены в опубликованных статьях, материалах съездов и конференций, тезисах, постерах.

Консультативно-методическая помощь на различных этапах работы оказывалась соавторами публикаций (при этом личный вклад в совместных двух статьях оценивается в 90% [23–А] и 75% [33–А], в тезисах – в 90% [37–А; 38–А; 39–А]), а также сотрудниками кафедры болезней уха, горла, носа УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автором получены патенты Республики Беларусь на изобретения: «Способ оценки локальной тканевой реакции при остром синусите» № 14712 (заявка № а 2009 1040 (2009.07.10), зарегистрирован в Госреестре 2011.05.10) и «Способ лечения острого синусита» № 14737 (заявка № а 2009 1039 (2009.07.10), зарегистрирован в Госреестре 2011.05.10), личный вклад – 100%. Получено уведомление о положительном

результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение «Способ комплексной оценки интоксикации организма при остром синусите» (заявка № а 20110509 от 03.10.11, соавтор А.Б. Перминов), личный вклад – 50%.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены инструкции по применению: 1) «Метод оценки локальной тканевой реакции при остром синусите» № 050-0611 от 01.06.11, личный вклад – 100%; 2) «Метод оценки степени интоксикации организма при остром синусите путем исследования комплексного гематологического показателя интоксикации» № 054–0611 от 01.06.11 (соавтор А.Б. Перминов), личный вклад – 50%. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс ЛОР-отделения УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «23-я городская поликлиника» г. Минска, УЗ «9-я городская поликлиника» г. Минска, УЗ «11-я городская поликлиника» г. Минска, а также в учебный процесс и научную деятельность кафедры болезней уха, горла, носа УО «Белорусский государственный медицинский университет». Подготовлено и издано учебно-методическое пособие «Острый риносинусит» (БГМУ, 2007), предназначенное для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследований и основные положения диссертации представлены и обсуждены на ежегодных научных сессиях БГМУ (г. Минск, 2006, 2010, 2011, 2013), ежегодных Минских городских конференциях оториноларингологов (2009, 2010, 2012, 2013), заседаниях Минского городского научно-практического общества оториноларингологов (2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012), VI съезде оториноларингологов Республики Беларусь (г. Гродно, 2008), научно-практической конференции оториноларингологов Центрального федерального округа Российской Федерации (г. Москва, 2008, постер), Всероссийской научно-практической конференции оториноларингологов «Новые технологии диагностики и лечения в оториноларингологии» (г. С.-Петербург, 2009), Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов (г. Гомель, 2009), 3-м международном форуме в рамках конференции, посвященной 80-летию Немецкого общества оториноларингологов (г. Росток, ФРГ, 2009, постер), Всероссийской научно-практической конференции оториноларингологов «Прикладная и фундаментальная наука – российской оториноларингологии» (г. С.-Петербург, 2010), Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию кафедры оториноларингологии УО «ВГМУ» (г. Витебск, 2010), Республиканской научно-практической конференции с международным

участием, посвященной 50-летию УЗ «4-я городская клиническая больница» (г. Минск, 2010), XVIII Съезде оториноларингологов России (г. С.-Петербург, 2011), Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры оториноларингологии УО «ГрГМУ» (г. Гродно, 2011), Европейском Конгрессе оториноларингологических обществ (Congress of CEORL-HNS, г. Барселона, Испания, 2011, постер), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии в оториноларингологии и гастроэнтерологии» (г. Гомель, 2011), Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов (г. Брест, 2012), I и II Петербургских Форумах оториноларингологов России (г. С.-Петербург, 2012, 2013).

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 39 научных печатных работ, в том числе 28 статей в научных рецензируемых журналах, в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 11,54 авторского листа, 4 тезисов докладов и 6 материалов научных конференций (0,91 авторского листа), 1 учебно-методическое пособие (0,9 авторского листа). В том числе без соавторов: статей – 26, материалов съездов и конференций – 6, тезисов – 1, учебно-методическое пособие – 1. Получены патенты Республики Беларусь на изобретения: «Способ оценки локальной тканевой реакции при остром синусите» № 14712 (заявка № а 2009 1040 (2009.07.10), зарегистрирован в Госреестре 2011.05.10) и «Способ лечения острого синусита» № 14737 (заявка № а 2009 1039 (2009.07.10), зарегистрирован в Госреестре 2011.05.10). Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение «Способ комплексной оценки интоксикации организма при остром синусите» (заявка № а 20110509 от 03.10.11, соавтор А.Б. Перминов).

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены инструкции по применению: 1) «Метод оценки локальной тканевой реакции при остром синусите» № 050-0611 от 01.06.11; 2) «Метод оценки степени интоксикации организма при остром синусите путем исследования комплексного гематологического показателя интоксикации» № 054–0611 от 01.06.11 (соавтор А.Б. Перминов).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 6 глав (обзор литературы, материал и методы

исследований, 4 глав собственных исследований), заключения, библиографического списка и приложений.

Объем, занимаемый 28 рисунками, 31 таблицей и 14 приложениями, – 36 страниц. Библиографический список занимает 25 страниц и включает 276 источников литературы (180 русскоязычных и 96 иностранных) и список публикаций соискателя (39 печатных работ).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в группе из 278 пациентов с ОГС (впервые установленный диагноз). В возрасте до 40 лет было 236 пациентов (84,9%). Таким образом, абсолютное большинство пациентов имели возраст, в котором адаптационные механизмы наиболее стабильны и активны. По гендерному признаку: мужчины – 58,3%; женщины – 41,7%.

По диагнозу: гемисинусит – 101 пациент (36,3%), гемисинусит и поражение одной ОНП на противоположной стороне – 66 (23,8%), двусторонний верхнечелюстной синусит – 52 (18,7%), пансинусит – 44 (15,8%), двусторонний фронтит – 15 (5,4%).

Дополнительно исследованы адаптационные реакции у 22 пациентов с орбитальным осложнением ОГС (реактивный отек век). Возраст до 40 лет имели 16 пациентов (77,3%). По диагнозу синусита: гемисинусит – 12 пациентов (54,6%), фронтит – 5 (22,7%), пансинусит – 3 (13,6%), верхнечелюстной синусит – 2 (9,1%).

Всем пациентам по стандартным методикам проводились: сбор анамнеза, передняя и задняя риноскопия, риноэндоскопия, рентгенография ОНП, общий анализ крови (ОАК). Кроме этого, проводились специальные клиничко-лабораторные исследования: бактериологический анализ содержимого ОНП (аспират), риногемограмма, количественное исследование С-реактивного белка (СРБ) и иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в сыворотке крови из вены и из слизистой оболочки латеральной стенки полости носа.

Микробиологические исследования проведены в 2007–2010 гг. (n=702). Количественное содержание микроорганизмов определялось по числу колониеобразующих единиц (КОЕ, 10^x). Значимым считалось: для аэробов – 10^5 и выше, для анаэробов – 10^3 и выше. Исследование на атипичную микрофлору (хламидии, микоплазмы) не проводилось.

Риногематологическое исследование. После местной анестезии путем смазывания 10% раствором лидокаина инъекционную иглу диаметром не менее 0,8 мм вводили в слизистую оболочку боковой стенки полости носа

на уровне прикрепления переднего конца нижней носовой раковины, т. е. максимально близко к переднему отделу среднего носового хода и зоне остео-меатального комплекса. После появления в дистальном конце иглы капли крови иглу извлекали и располагали вертикально над предметным стеклом. Под действием силы тяжести из нижнего конца иглы появляется капелька крови, которую наносят на предметное стекло. Далее выполняют мазок крови, фиксируют и окрашивают как обычный мазок крови из пальца. Подсчет форменных элементов (не менее 200 клеток лейкоцитарного ряда) производят под микроскопом. Результат исследования обозначен термином «риногемограмма».

Методика забора крови из полости носа для биохимических и иммунологических исследований: после местной анестезии путем смазывания 5% раствором лидокаина иглу диаметром 1,2 мм вводили в слизистую оболочку латеральной стенки полости носа на глубину 3–4 мм на уровне прикрепления переднего конца нижней носовой раковины. Голову пациента наклоняли вниз, вытекающую из иглы кровь собирали в мини-пробирку с коническим дном.

Методика расчета гематологических лейкоцитарных индексов. Для системных индексов расчет проводится по формуле ОАК, для локальных индексов – по риногемограмме (патент РБ № 14712). После вычисления (в %) количества клеток крови: миелоцитов (М), юных (Ю), палочкоядерных (ПЯ), сегментоядерных (С), плазматических (ПЛ), моноцитов (МОН), лимфоцитов (Л), эозинофилов (Э), базофилов (Б) осуществляется расчет гематологических лейкоцитарных индексов по следующим формулам.

Формула расчета лейкоцитарного индекса интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ КК):

$$\text{ЛИИ КК} = [(4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{ПЯ} + \text{С}) \times (\text{ПЛ} + 1)] : [(\text{МОН} + \text{Л}) \times (\text{Э} + 1)],$$

где цифры перед символами – коэффициенты – множители.

Нормальное значение ЛИИ КК – до 1,1; повышенное – более 1,1.

Формула расчета гематологического показателя интоксикации (ГПИ):

$$\text{ГПИ} = \text{ЛИИ КК} \times \text{K}_{\text{л}} \times \text{K}_{\text{СОЭ}},$$

где ЛИИ КК – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа, $\text{K}_{\text{л}}$ – коэффициент для лейкоцитов, $\text{K}_{\text{СОЭ}}$ – коэффициент для СОЭ, подбираемые из специальной таблицы, предложенной В.С. Васильевым, В.И. Комаром (1983).

Нормальное значение ГПИ – до 1,1; повышенное – более 1,1.

Формула расчета комплексного гематологического показателя интоксикации (КГПИ):

$$\text{КГПИ} = \text{ЛИИ КК (по РГГ)} \times \text{K}_л \times \text{K}_{\text{CO}_2},$$

где ЛИИ КК – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа, вычисляемый по данным риногемограммы, $\text{K}_л$ и K_{CO_2} – коэффициенты из формулы ГПИ.

Нормальное значение КГПИ – до 1,1; повышенное – более 1,1.

Формула расчета индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК):

$$\text{ИСЛК} = (\text{Б} + \text{Э} + \text{М} + \text{Ю} + \text{ПЯ} + \text{С}) : (\text{МОН} + \text{Л}).$$

Нормальные значения: 1,5–2,4.

Формула расчета лимфоцитарного индекса (ЛИ):

$$\text{ЛИ} = \text{Л} : \text{С}.$$

ЛИ используется для оценки типа реакции адаптации по классификации Л.Х. Гаркави и соавторов (1990) (таблица 1).

Таблица 1 – Величина ЛИ и типы реакций адаптации

Значения ЛИ	Тип реакции адаптации
0,31 и меньше	Реакция стресса (РС)
0,32–0,51	Реакция тренировки (РТ)
0,52–0,71	Реакция спокойной активации (РСА)
0,72 и больше	Реакция повышенной активации (РПА)

У здоровых лиц наиболее частый тип адаптационной реакции – реакция активации (спокойной или повышенной), может также встречаться реакция тренировки, хотя и реже [Солошенко Э.Н., 2011].

Концентрацию иммуноглобулинов и СРБ в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом. Для СРБ диагностически значимым считалось повышение концентрации более 10,0 мг/л. Для иммуноглобулинов за норму принимались значения, указанные производителем реактивов в инструкции по проведению исследования.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) и MedCalc 10.2.0.0. Для количественных данных, распределение которых соответствовало нормальному, рассчитаны среднее и его стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для значений, распределение которых не подчинялось нормальному закону, вычислены медиана (Me) и 25/75

процентили (P25/P75). Для сравнения по количественному признаку двух независимых групп, не имеющих нормального распределения, применяли критерий Манна–Уитни, имеющих нормальное распределение – тест Стьюдента. При сравнении двух зависимых групп по количественному признаку использован критерий Вилкоксона. При сравнении качественных признаков использован критерий «хи-квадрат», для определения степени взаимосвязи количественных признаков – корреляционный анализ рангов Спирмана. Для оценки значимости взаимосвязи высчитывался доверительный интервал (ДИ) для коэффициента корреляции с вероятностью 95%. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали уровень $p < 0,05$. Для оценки результатов исследований были применены также следующие критерии доказательной медицины: отношение шансов, чувствительность, специфичность.

Результаты исследования

За период 2005–2011 гг. в ЛОР-отделении УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска пациенты с ОГС в среднем составляли 25,03% от числа госпитализированных. Ежегодный прирост удельного веса пациентов с ОГС составлял в среднем 0,43% [4]. Проведено сравнение профиля стационарных и амбулаторных пациентов с ОГС. В обеих группах возраст до 40 лет имели более половины пациентов: среди амбулаторных пациентов – 57,8%, среди больных стационара – 66,9%. В поликлинике чаще лечились женщины (69,8%), а среди пациентов ЛОР-стационара больше было мужчин (59,3%). Как в стационарных, так и в амбулаторных условиях преобладали пациенты с поражением верхнечелюстных пазух: в стационаре – 58,9%, в поликлинике – 84,1% [13].

Проведено исследование микрофлоры, выделенной из ОНП (n=702) в период с 2007 г. по 2010 г. Исследования анаэробной флоры и гемофильной палочки проводились в 2009–2010 гг., соответственно, в меньшем числе случаев (318 исследований на анаэробы и 376 – на гемофильную палочку). Среди бактериальных микроорганизмов во все годы проведенного исследования преобладали грамположительные виды, частота выявления которых, тем не менее, в 2007–2010 гг. постоянно снижалась: с 90,9% (2007 г.) до 80,8% (2010 г.). Соответственно наблюдался рост частоты выявления грамотрицательных микробов: с 9,1% (2007 г.) до 19,2% (2010 г.). При этом видовой состав грамотрицательной микробиоты отличался разнообразием без преобладания какого-либо одного вида. Несколько чаще (2–4%) были выделены *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Ent. sakazakii*, *H. influenzae*, несколько реже (менее 2%) – *Acinetobacter*,

Ent. aerogenes, Ps. aeruginosa, Ps. mendocina, Ps. putida, Pr. mirabilis, Serr. marcescens, Chrys. luteola. Анаэробная микрофлора (пептострептококки, бактероиды): 2,7% (2009 г.) и 2,9% (2010 г.). Ассоциации микроорганизмов были выявлены редко – менее, чем в 5% исследований. Проанализировано представительство стрептококка пневмонии и гемофильной палочки как основных (по данным ряда исследований) возбудителей ОГС в сравнении со стафилококками (в том числе золотистым) и другими видами стрептококков (таблица 2).

Таблица 2 – Стафилококки, стрептококки и гемофильная палочка, выделенные из околоносовых пазух пациентов с острым гнойным синуситом

Микроорганизм	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Все стрептококки	11,7%	20,6%	20,2%	18,7%
<i>Стрептококк пневмонии</i>	7,2%	15,6%	12,5%	3,9%
Стрептококки других групп	4,5%	5,0%	7,7%	14,8%
Все стафилококки	30,5%	32,8%	35,0%	48,0%
Золотистый стафилококк	5,4%	6,0%	6,5%	14,2%
Стафилококки других групп	25,1%	26,8%	28,5%	33,8%
<i>Гемофильная палочка</i>	–	–	1,8%	3,9%

Как видно из таблицы 2, частота выявления стрептококка пневмонии составила: 7,2% (2007 г.), 15,6% (2008 г.), 12,5% (2009 г.) и 3,9% (2010 г.). Прослеживается «волнообразность» при небольшом в целом удельном весе. Стрептококки других видов (*S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. mitis*, *S. sanguis*) были выделены в разные годы в 4,5–14,8%. Суммарная частота выделения всех стрептококков составила 11,7–20,6% в разные годы. Это реже, чем частота выделения стафилококков (*St. aureus*, *St. capitis*, *St. epidermidis*, *St. haemolyticus*, *St. hominis*, *St. xylosus*, *St. warneri*), которые все годы преобладали в микробиоте (30,5–48,0%). Золотистый стафилококк стабильно выделялся в среднем в 6% в 2007–2009 гг. с увеличением до 14,2% в 2010 г. Гемофильная палочка была выделена в 1,8% в 2009 г. и в 3,9% в 2010 г. Таким образом, данные проведенного исследования показали, что на региональном уровне ОГС обычно вызывали грамположительные аэробные микроорганизмы (чаще стафилококки). При этом наблюдался рост частоты выделения различных грамотрицательных микроорганизмов. В целом региональный спектр микробиоты отличался динамичностью по видовому составу и частоте выявления отдельных видов в разные годы без преобладания какого-либо одного вида (в том числе стрептококка пневмонии и гемофильной палочки) [19; 30; 36].

При остром воспалении одним из характерных проявлений ответной реакции организма является интоксикационный синдром, в том числе как проявление адаптационной реактивности, определяющей дальнейшее развитие патологического процесса и его исход. Типичным считается повышение температуры тела и изменения в общем анализе крови (ОАК) в виде лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево и ускорения СОЭ. Изучены температурная реакция и данные ОАК у 278 больных с ОГС. Проведенное исследование показало, что наличие острого гнойного воспаления в ОНП часто не сопровождается повышением температуры, только у 20,1% пациентов была повышена температура (в абсолютном большинстве до субфебрильных цифр – 19,4%). Не наблюдается закономерности между количеством ОНП, вовлеченных в воспалительный процесс, и температурной реакцией. По данным ОАК лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево встречались в 12,9% и 12,6% соответственно. Ускорение СОЭ выявлено в 27,7%. Проведено исследование показателей ОАК, которые также могут отражать ответную адаптационную реакцию организма на воспаление. В частности, известно, что начальная фаза ответа на острое воспаление характеризуется снижением в периферической крови количества эозинофилов и лимфоцитов. Эозинопения и лимфопения в ОАК, как закономерные проявления интоксикации, были выявлены в 11,5% и 9,0% соответственно. Аналогичные исследования (n=158) проводилось также для оценки локального гематологического статуса, по данным риногемограмм (РГГ) [6]. Доказана достоверная разница содержания лимфоцитов в ОАК (Me=28,8 {24,0; 33,6}) и РГГ (Me=18,0 {14,0; 22,1}), тест Манна–Уитни ($p < 0,01$). Основной тенденцией изменения содержания лимфоцитов в РГГ, как и в ОАК, была лимфопения, которая значительно чаще выявлялась в РГГ, чем в ОАК (55,1% и 9,0% соответственно, отношение шансов 12 : 1). Показательно, что при ОГС медиана содержания лимфоцитов в крови из носа находится за пределом нижней границы нормы (Me=18,0). Этот факт закономерно свидетельствует о недостаточной локальной реактивности. Доказана статистически значимая разница содержания эозинофилов в ОАК (Me=1,8 {1,0; 2,9}) и РГГ (Me=1,0 {1,0; 2,0}), тест Манна–Уитни ($p < 0,001$). Эозинопения так же, как и лимфопения, чаще выявлена в РГГ, чем в ОАК (18,9% и 11,5% соответственно). В целом локальный гематологический статус отражает значительную автономию местной ответной реакции крови при ОГС. Это свидетельствует в пользу различных вариантов интоксикационного синдрома (как явный, так и скрытый эндотоксикоз) и реакций адаптации, которые могут иметь место у пациентов с ОГС. Важную информацию в

этом направлении можно получить, высчитав также интегральные гематологические индексы: лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ КК) и его модификацию – гематологический показатель интоксикации (ГПИ). В рамках данного исследования был разработан и использован комплексный гематологический показатель интоксикации (КГПИ), при расчете которого была использована лейкоцитарная формула крови из слизистой оболочки полости носа (РГГ), а показатели лейкоцитов и СОЭ – из ОАК (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение № а 20110509). В отличие от других индексов КГПИ позволяет оценивать интоксикацию при ОГС комплексно: с одной стороны, учитывается локальная формула крови, с другой стороны, показатели ОАК (лейкоцитоз, СОЭ), характеризующие общую интоксикацию. Сравнение индексов интоксикации при ОГС показало более высокую информативность КГПИ – 71,5%, по сравнению с ранее известными индексами (ЛИИ КК – 24,5% по ОАК и 59,5% по РГГ; ГПИ – 37,8%). Кроме этого, по КГПИ, в отличие от других индексов, может проводиться дифференцированная оценка степени интоксикации: умеренная (при значениях КГПИ от 1,5 до 3,0) и высокая (при КГПИ от 3,0 и выше). В проведенном исследовании у пациентов с ОГС умеренная степень интоксикации выявлена в 37,3% наблюдений, высокая – в 27,2%. Остальные пациенты (35,5%) имели низкую интоксикационную нагрузку. Таким образом, гематологические индексы чаще, чем данные ОАК, указывают на наличие интоксикационной нагрузки. При этом информативность предложенного нового индекса КГПИ превышает ГПИ и ЛИИ КК.

Существуют и другие универсальные механизмы ответа на острое воспаление, в частности, синтез С-реактивного белка (СРБ), изменение продукции антител (иммуноглобулинов разных классов). Известны также варианты (типы) адаптационных реакций, которые характеризуют как общие, так и индивидуальные особенности ответа организма на острое воспаление. Трансформация одного типа адаптационной реакции в другой может способствовать либо прогрессированию, либо регрессированию симптомов заболевания, развитию осложнений и хронических форм процесса или же достижению выздоровления. Проведено сравнительное исследование (по принципу «системно/локально», т. е. в сыворотке крови из вены и в сыворотке крови из слизистой оболочки полости носа) концентрации СРБ (n=58), IgM и IgA (n=70), а также определение типов реакций адаптации при ОГС. Системное повышение СРБ было выявлено у 27 пациентов (46,5%), локальное – у 31 пациента (53,4%). Таким образом, повышенная концентрация СРБ встречалась чаще на локальном, чем на

системном уровне. При сопоставлении одновременных изменений концентраций СРБ (вена/нос) были получены следующие данные. Одновременное повышение СРБ выявлено в 43,1% наблюдений. В 10,3% отмечены повышенные значения СРБ-нос при нормальных значениях СРБ-вена. Обратная ситуация (т. е. СРБ-нос – норма, а СРБ-вена – повышен) имела место в 3,4% исследований [18; 24; 32].

Известно, что наиболее закономерной реакцией организма на острый воспалительный гнойный процесс является повышение уже в первые дни заболевания концентрации IgM, а при воспалении слизистых оболочек также IgA. Данные исследований, в которых представлен иммунный статус пациентов с ОГС, неоднозначны как по частоте выявления изменений концентраций иммуноглобулинов различных классов, так и по направленности этих изменений (повышение/понижение). Для локальной оценки гуморального иммунитета обычно определяют содержание секреторного IgA (sIgA), который, в свою очередь, рассматривается как «вторичный продукт» по отношению к сывороточному IgA. То есть sIgA определяет лишь секреторную составляющую локального иммунного ответа. В данном исследовании изучалось содержание IgM и IgA в сыворотке крови из слизистой оболочки полости носа, то есть именно мукозальные, а не секреторные антитела. Логика исследования такова: при ОГС секреторная линия защиты заведомо оказалась несостоятельной, иначе бы не было прогрессирования симптомов заболевания, поэтому важно определить состояние второй линии защиты, каковой является слизистая оболочка полости носа. Сопоставление концентрации иммуноглобулинов по принципу «системно/локально» («вена/нос») выполнено у 70 пациентов. Установлено, что повышение концентраций IgM (8,8%) и IgA (7,1%) как закономерная реакция при остром воспалении в ОНП сравнительно редко встречается на системном уровне и еще реже – на локальном уровне: повышение IgM в 7,1%, повышение IgA в 2,8%. При этом если частота выявления повышения IgM на системном и локальном уровнях сопоставимы, то в отношении повышения IgA наблюдается заметная разница в пользу системной реакции [16; 20; 33]. Итак, изменения концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови на локальном уровне встречались несколько реже, чем на системном уровне, хотя, следуя логике, острый воспалительный процесс в носу и ОНП предполагает более высокую локальную концентрацию иммуноглобулинов! Информации такого рода в доступной научной литературе не найдено. Отсутствие должной реакции гуморального звена иммунитета на гнойное воспаление в пазухах можно расценивать как дисбаланс иммунного ответа с тенденцией к

недостаточности. Вместе с тем, дифференцированные изменения системной и локальной концентрации СРБ, IgM, IgA могут быть связаны с различными типами адаптационных реакций. Эти реакции имеют целью адаптировать работу систем организма в изменившихся условиях болезни для достижения выздоровления. Исследование типов адаптационных реакций при ОГС позволяет выявить частоту встречаемости каждого из них и оценить эффективность проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий. Данное направление предполагает возможность индивидуального подхода к оценке реактивности, а также прогнозированию течения и исхода заболевания. При выполнении данного исследования использована классификация типов реакций адаптации Л.Х. Гаркави и соавторов (1990). Как указывалось выше в таблице 1, тип реакции адаптации может быть определен по лимфоцитарному индексу (ЛИ). Определены системные (расчет ЛИ по ОАК) и локальные (расчет ЛИ по РГГ) типы реакций адаптации у пациентов с ОГС (рисунок 1 и рисунок 2).



РС – реакция стресса; РТ – реакция тренировки;
РСА – реакция спокойной активации; РПА – реакция повышенной активации

Рисунок 1 – Системные реакции адаптации у пациентов с острым гнойным синуситом



РС – реакция стресса; РТ – реакция тренировки;
 РСА – реакция спокойной активации; РПА – реакция повышенной активации
**Рисунок 2 – Локальные реакции адаптации у пациентов с острым
 гнойным синуситом**

При ОГС наиболее частой системной реакцией адаптации была РТ (42,4%), в то время как на локальном уровне преобладала РС (83,5%). Статистические параметры системного ЛИ: $Me=0,46$ (0,36; 0,61), что соответствует РТ; локального ЛИ – $Me=0,23$ (0,17; 0,31), что соответствует РС. Различия достоверны (тест Манна–Уитни, $p<0,01$).

Оценивая РС, следует отметить, что локальная РС наблюдалась в 4,5 раза чаще, чем системная РС (83,5% и 18,7% соответственно). Этот факт подтверждает значительную автономность реакции острого стресса при наличии локального острого воспаления в ОНП.

У 28,8% пациентов с ОГС системная реакция адаптации соответствовала РСА. В то же время на локальном уровне РСА выявлена только у 6,3% пациентов, то есть в 4,6 раза реже. Также реже (в 4,2 раза) на локальном уровне, чем на системном выявлялась РТ (10,1% и 42,4% соответственно). В отношении РПА можно отметить, что этот тип реакции адаптации был выявлен только на системном уровне (10,1%). Последний момент можно объяснить тем, что возникший острый воспалительный процесс в ОНП является своего рода раздражителем, пусковым фактором мобилизации системных реакций для уменьшения возможного влияния локального воспаления в ОНП на организм в целом, своего рода «сдерживающим фактором». На локальном же уровне ресурса адаптации для развития РПА просто не хватает.

Особенно интересна РТ, занимающая промежуточное положение между РСА и РС. Если достичь компенсации (т. е. перейти в РСА) не получается, то РТ, усугубляясь, становится «предстадией» реакции острого стресса. Для более точной оценки степени напряженности РТ интервал значений был разделен пополам на два уровня. Первый уровень (РТ₁) – с интервалом значений от 0,32 до 0,4 – приближен к РС. Второй уровень (РТ₂) – с интервалом значений от 0,42 до 0,51 – приближен к РСА. По результатам проведенного исследования у пациентов с ОГС системная РТ в виде РТ₁ была выявлена в 20,1%, а РТ₂ – в 22,3%. Локальная РТ в целом встречалась реже, чем системная (10,1% против 42,4%), но при этом гораздо чаще имела уровень РТ₁, приближенный к стрессу (8,2%), чем РТ₂ (1,9%). Последнее положение еще раз подтверждает существование при ОГС различий системного и локального ответа даже в рамках одного и того же типа адаптационной реакции. Для оценки частоты выявления наиболее напряженных типов адаптационных реакций у пациентов с ОГС была рассчитана сумма РС + РТ₁ («стресс» + «предстресс»), которая составила: для системного уровня – 38,8%, для локального – 91,7% (т. е. в 2,4 раза чаще).

С целью подтверждения информативности ЛИ как показателя реактивности проведен корреляционный анализ ЛИ с другим индексом, ранее не изучавшимся при ОГС, – индексом сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК). Формула расчета ИСЛК более сложна, но дает возможность оценить баланс всех клеток лейкоцитарного ряда [3]. Доказана сильная корреляция между системными ЛИ и ИСЛК: ранговый коэффициент Спирмана $r = -0,96$ ($p < 0,001$; ДИ 95% (-0,95; -0,97)). Также сильная корреляция существует между локальными ЛИ и ИСЛК: ранговый коэффициент Спирмана $r = -0,97$; ($p < 0,001$; ДИ 95% (-0,96; -0,98)). Тем самым получено важное подтверждение информационной надежности использования ЛИ как более простого по расчету индекса для определения типа реакции адаптации (системной и локальной) у пациентов с ОГС.

С целью расширения клинической и прогностической значимости ЛИ для оценки реакций адаптации было проведено изучение ЛИ у пациентов, имевших ОГС с орбитальным осложнением (ОГС + ОО) [21; 22; 37]. Логично было полагать, что наличие ОО станет фактором, резко изменяющим адаптационную реакцию в сторону стресса, причем на локальном уровне больше, чем на системном. Проведенное исследование подтвердило, что при ОГС + ОО основным типом реакции адаптации, как системной, так и локальной, является реакция стресса (95,5% и 100% соответственно). Проведен анализ глубины РС в 2-х группах пациентов: ОГС + ОО (группа 1) и ОГС без орбитального осложнения (ОГС без ОО),

группа 2. Были изучены следующие интервалы значений ЛИ: 1) 0,31 и ниже; 2) 0,20 и ниже; 3) 0,15 и ниже. Чем ниже величина ЛИ, тем больше глубина стресса (таблица 4).

Таблица 4 – Выраженность реакции стресса при ОГС + ОО (группа 1) по сравнению с ОГС без ОО (группа 2)

Значения ЛИ при реакции стресса	Системный уровень				Локальный уровень			
	Группа 1 (ОГС+ОО)		Группа 2 (ОГС без ОО)		Группа 1 (ОГС+ОО)		Группа 2 (ОГС без ОО)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<0,32	21	95,5	52	18,7	18	100	132	83,5
<0,20	12	54,5	10	3,6	15	83,3	58	36,7
<0,15	8	36,4	3	1,1	10	55,6	31	19,6

Как видно из таблицы 4, более высокая частота выявления РС была у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой: на системном уровне – 95,5% и 18,7%; на локальном уровне – 100% и 83,5% соответственно. По мере снижения показателя ЛИ (что соответствует углублению стресса) частота выявления его уменьшалась, наиболее быстро это происходило во 2-й группе на системном уровне. В частности, ЛИ<0,20 имел место на системном уровне у 54,5% пациентов 1-й группы и только у 3,6% пациентов 2-й группы, а на локальном уровне – у 83,3% и 36,7% пациентов соответственно. При значениях ЛИ<0,15 частота выявления еще более различна – 36,4% случаев в 1-й группе и только 1,1% – во 2-й группе. На локальном уровне при ЛИ<0,15 разница также более существенна в пользу 1-й группы: 55,6% против 19,6% во 2-й группе. Таким образом, снижение значения ЛИ до 0,20 и ниже можно рассматривать как неблагоприятный прогностический признак в отношении риска развития ОО. Чувствительность локального ЛИ<0,20 для оценки риска возникновения ОО составила 0,83. Чувствительность системного ЛИ<0,20 составила 0,55. Показатель специфичности, наоборот, оказался более высоким для системного ЛИ<0,20, составив 0,96 против 0,63 для локального.

На следующем этапе были определены типы адаптационных реакций при повышенной и нормальной концентрации СРБ. Концентрация СРБ при остром воспалении более динамична, чем, например, СОЭ и в значительной степени сопровождается именно бактериальную, а не вирусную инфекцию. Сам по себе СРБ не относится к группе медиаторов иммунитета, но является основным сывороточным компонентом при развитии острой фазы воспаления [Алешкин В.А., Новикова Л.И., 1996].

Важно также, что концентрация СРБ имеет высокую корреляцию с активностью заболевания и стадией процесса. Можно было предположить, что при повышенной концентрации СРБ реакция адаптации будет либо РС, либо PT_1 , а при нормальном содержании СРБ реакция адаптации будет либо PT_2 , либо РСА. Проведенное исследование показало, что и при повышенной концентрации СРБ, и при нормальном его содержании у пациентов с ОГС имели место все типы реакций адаптации. Однако, если при повышенной концентрации СРБ преобладающим типом реакции адаптации была PT_1 (48,2%), то при нормальном содержании СРБ ведущим типом реакции адаптации была РСА (52,6%). Суммарно РС+ PT_1 (как наименее благоприятные типы) были выявлены в 63,0% случаев при повышенной концентрации СРБ и только в 12,9% случаев при нормальном содержании СРБ (рисунок 3).

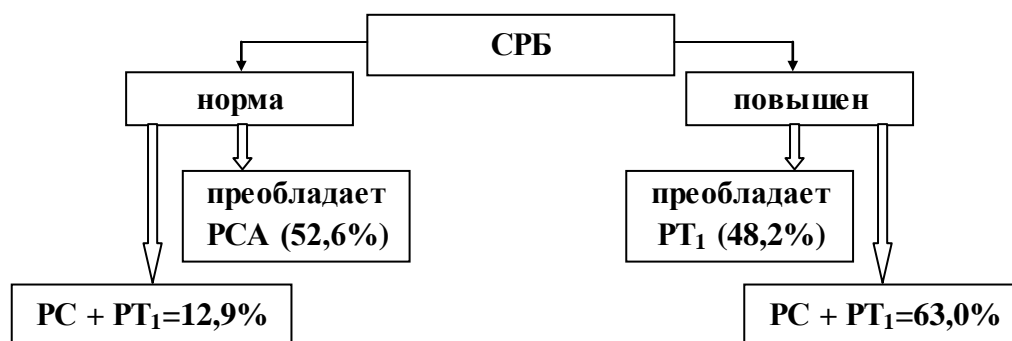


Рисунок 3 – Концентрация С-реактивного белка и типы реакций адаптации при остром гнойном синусите

Рисунок 3 показывает, что у пациентов с ОГС шансы возникновения РС или PT_1 при повышенной концентрации СРБ выше, чем при нормальном содержании СРБ (отношение шансов 11 : 1; $p < 0,001$), что может служить дополнительным прогностическим критерием.

Полученная в результате проведенного исследования информация стала основой для научного обоснования и разработки новой лечебно-реабилитационной программы. В настоящее время основным классом лекарственных средств для этиотропного лечения ОГС являются антибиотики. Однако следует учитывать, что даже при правильном выборе препарата, оптимальности дозы и пути введения, многие антибиотики оказывают иммуносупрессивное действие. Это замедляет процесс реабилитации и ограничивает функциональный ресурс клеток и тканей после микробной агрессии, снижает активность адаптационных реакций, исходом чего может стать рецидив ОГС и/или переход в хроническую форму. В такой ситуации необходимость коррекции

реакций адаптации очевидна: это позволяет улучшить результат лечения ОГС, предотвратить осложнения и рецидив. Оптимальным представляется вариант лечебно-реабилитационной программы с использованием препарата, который будет способен компенсировать иммуносупрессивное действие антибиотика, активировать защитные и регенераторные тканевые реакции в слизистой оболочке полости носа и ОНП, а также способствовать трансформации адаптационных реакций стресса и тренировки 1-го уровня в реакцию активации (как наиболее оптимальную и проностически благоприятную). Именно с этих позиций представляет интерес включение в лечебно-реабилитационную программу при ОГС комплексного антигомотоксического препарата (КАГП). Гомотоксикология рассматривает развитие заболеваний в зависимости от появления в организме человека гомотоксинов (это могут быть вирусы, бактерии, другие токсичные вещества экзо- или эндогенного происхождения). Антигомотоксическое воздействие заключается в дезинтоксикации организма путем связывания гомотоксинов в нетоксичные соединения посредством специфических лекарственных средств (КАГП). Доказано, что при острой инфекционной патологии КАГП применяются в том числе с целью защиты клеток от токсической нагрузки [Reskeweg Н.Н., 2007]. Разнообразие биологических субстанций, входящих в состав КАГП, обеспечивает многоуровневый регулирующий эффект от субклеточных структур до уровня целостного организма. Необходимо также подчеркнуть нозологический принцип назначения КАГП. При этом антигомотоксическая терапия не связана с прямым подавлением клинической симптоматики, а базируется на регуляторном, дезинтоксикационном воздействии и стимуляции защитного ресурса макроорганизма. Возможно сочетание КАГП с другими видами лечения, как медикаментозного, так и немедикаментозного [Лучихин Л.А., Полякова Т.С., 2004; Rosenfeld R.M. et al., 2007]. Все изложенное выше стало предпосылкой для включения КАГП, как одного из вариантов комплементарной терапии, в лечебно-реабилитационную программу для пациентов с ОГС.

В рамках проведенной работы был выбран КАГП, в состав которого входят: 1) растительные компоненты, основным из которых является эхинацея; 2) минеральные компоненты, выполняющие роль катализаторов в многочисленных биохимических реакциях; 3) органические компоненты (так называемые нозоды, полученные из культур стафилококка и стрептококка), действующие как антигенные комплексы для достижения вакциноподобного эффекта. Последнее обстоятельство особенно важно, так как результаты проведенного в течение нескольких лет исследования микрофлоры при ОГС показали стабильное преобладание в микробиоте

ОНИ именно стафилококков и стрептококков [9]. КАГП вводился местно (в виде инъекции в латеральную стенку полости носа) подкожно – в месте перехода кожи в слизистую оболочку на уровне среднего носового хода (патент РБ № 14737). Данная методика соответствует принципу биопунктуры (фармакопунктуры), т. е. введению лекарства в биологически активные точки или рефлексогенные зоны, каковой и является полость носа. При ОГС есть рекомендации по введению нескольких КАГП в несколько точек, что представляется достаточно трудоемким и затратным. Поэтому концепция данной работы предполагала использование только одного препарата и введение его только в одну зону (латеральная стенка полости носа). Данная методика, с одной стороны, позволяет уменьшить дозу препарата как минимум в 2 раза [С.А. Рабинович, 2006] и при этом создать оптимальную концентрацию препарата именно в очаге болезни или перифокально, а с другой стороны, уменьшает затраты времени и расходы на несколько лекарственных средств. Введение КАГП в латеральную стенку полости носа может быть выполнено при проведении пункции пазух, что также сокращает потери времени. Как было установлено по результатам проведенного исследования, при ОГС частота выявления реакции стресса или реакции тренировки 1-го уровня как системных реакций адаптации составила 38,8%, в то же время эти же типы реакций адаптации как локальные были выявлены в 91,7%. Таким образом, значительно большая частота выявления прогностически неблагоприятных типов адаптационных реакций на локальном уровне предполагает их коррекцию локальным введением лекарственных средств.

Исследование проведено в двух группах пациентов, при этом возрастно-половой состав обеих групп был сопоставим. Обе группы получали базовое лечение цефтриаксоном (по 2,0 г в сутки внутримышечно) наряду с пункциями пазух и промыванием раствором фурацилина, анемизацию слизистой оболочки носа. Дополнительно к этому пациентам 1-й группы (N=142) вводился КАГП, а пациентам 2-й группы (N=99) КАГП не вводился. Контрольные исследования в обеих группах проводились на 7-й день от начала лечения. До лечения реакции адаптации системного уровня в обеих группах были представлены всеми типами, не имевшими достоверных различий между группами. Наиболее часто встречалась РТ: в группе 1 – в 43,6%, в группе 2 – в 43,4%. РТ₁, как наиболее приближенная к РС, была выявлена в группе 1 – в 22,5%, в группе 2 – в 22,2%. РС имела место у 20,4% пациентов группы 1 и у 17,2% пациентов 2-й группы. Суммарно РТ₁ + РС (наиболее функционально «нагруженная» в плане вероятности «адаптационного срыва» категория пациентов): группа 1 – 42,9%, группа 2 – 39,4%. Реакции активации (РА),

как наиболее благоприятные типы, были выявлены у 36,0% пациентов группы 1 и у 39,4% пациентов группы 2. После лечения соотношение типов системных адаптационных реакций в группах пациентов изменилось. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика типов системных реакций адаптации в ходе лечения у пациентов двух групп

Показатель	Частота выявления до лечения	Частота выявления после лечения	Динамика	Кратность
Уменьшение РС в группе 1	20,4%	3,5%	16,9%	В 5,8 раза
Уменьшение РС в группе 2	17,2%	5,1%	12,1%	В 3,4 раза
Уменьшение РС + РТ₁ в группе 1	42,9%	14,0%	28,9%	В 3,1 раза
Уменьшение РС + РТ₁ в группе 2	39,4%	25,3%	14,1%	В 1,6 раза
Увеличение РА в группе 1	35,9%	63,4%	27,5%	В 1,8 раза
Увеличение РА в группе 2	39,4%	52,5%	13,1%	В 1,3 раза

Как видно из таблицы 5, у пациентов обеих групп после лечения стала преобладать РА, что является положительным моментом. Однако в группе 1 частота выявления РА составила 63,5%, что больше, чем в группе 2 – 52,5%. В то же время РС в группе 1 сохранилась у 3,5% пациентов, что меньше, чем в группе 2 – у 5,1%. Еще более выражена разница по сумме РТ₁ + РС: в группе 1 эти типы адаптационных реакций после лечения сохранились у 14,0% пациентов, а в группе 2 – у 25,3%. В отношении РТ₂ отметим, что в обеих группах она имела место в 22,0%. Итак, данные таблицы 5 показывают, что более выраженные положительные изменения системных типов реакций адаптации были выявлены при использовании лечебно-реабилитационной программы, включающей КАГП. У пациентов группы 1 удельный вес РС уменьшился в 5,8 раза по сравнению с группой 2, в которой аналогичный показатель уменьшился только в 3,4 раза. Рассчитанное отношение шансов показало, что вероятность иметь системную РС после лечения с КАГП в 1,5 раза меньше, чем после лечения без КАГП.

Также имела место заметная разница динамики суммы РС + РТ₁: в 1-й группе показатель снизился в 3,1 раза, а во 2-й группе – только в 1,6

раза. Динамика РА тоже была в пользу пациентов 1-й группы: прирост показателя в 1-й группе – в 1,8 раза, а во 2-й группе – в 1,3 раза. Отношение шансов иметь системную РА после лечения у пациентов 1-й группы (получавших КАГП) в 1,6 раза выше, чем у пациентов 2-й группы.

Было проведено исследование интоксикационной нагрузки в этих же двух группах пациентов до и после лечения. Использованы индексы интоксикации – ЛИИ КК и ГПИ. Величины обоих индексов до лечения не имели достоверных различий между группами. После лечения индексы снизились в обеих группах, что объективно отражает уменьшение интоксикационной нагрузки. Однако динамика индексов у пациентов 1-й группы была более выраженной. Абсолютная разница средних значений (до и после лечения) в 1-й группе для ЛИИ КК составила 0,40 против 0,26 во 2-й группе. Аналогичный показатель для ГПИ: в 1-й группе – 0,57 против 0,43 во 2-й группе. Различия средних величин обоих индексов в группах после лечения были достоверны ($p < 0,05$): 1) для ЛИИ КК $0,47 \pm 0,03$ (группа 1) и $0,57 \pm 0,04$ (группа 2); 2) для ГПИ $0,49 \pm 0,03$ (группа 1) и $0,63 \pm 0,05$ (группа 2). Приведенные данные подтверждают более быстрое снижение системной интоксикационной нагрузки у пациентов 1-й группы, получавших КАГП. Далее была изучена динамика концентрации СРБ в обеих группах пациентов. До лечения статистические параметры СРБ не имели значимых различий между группами. После лечения более выраженное уменьшение концентрации СРБ произошло в 1-й группе ($Me=3,2$ (2,1; 4,1) по сравнению со 2-й группой ($Me=3,9$ (3,4; 6,3). Различия статистически значимы (критерий Манна–Уитни, $p=0,031$). Дополнительным подтверждением эффективности проведенного лечения с использованием КАГП является тот факт, что после лечения только у пациентов 2-й группы в 21,4% сохранялась повышенная концентрация СРБ. Это отражает сохраняющуюся активность острого воспаления у части пациентов 2-й группы после лечения.

Для оценки локального действия КАГП исследования также проведены в двух группах пациентов: 1) группа 1 ($N=98$) – с КАГП; 2) группа 2 ($N=60$) – без КАГП. В обеих группах пациентов до лечения локальный уровень адаптационных реакций был представлен всеми типами, не имевшими достоверных различий между группами. Наиболее часто встречалась РС: в группе 1 – 83,7%, в группе 2 – 83,3%. РТ была выявлена: в группе 1 – 10,2%, в группе 2 – 10,0%. РТ₁, как наиболее приближенная к РС, была выявлена: в группе 1 – 8,2%, в группе 2 – 8,3%. Суммарно РТ₁ + РС: группа 1 – 91,9%, группа 2 – 91,6%. РА была выявлена у 6,1% пациентов группы 1 и у 6,7% пациентов группы 2.

После лечения РС на локальном уровне встречалась реже: в группе 1 – у 12,2%, в группе 2 – у 41,7%. При этом РС во 2-й группе пациентов осталась преобладающей. У пациентов группы 1 наиболее часто выявлена РТ₁ – 30,6%. Однако следует отметить, что РТ₂ и РА (наиболее благоприятные) у пациентов этой группы были выявлены с одинаковой частотой (по 28,6%), почти равной РТ₁. В то же время во 2-й группе РТ₂ и РА имели место значительно реже: РТ₂ – в 11,7%, а РА – в 18,3%. И, наоборот, РТ₁ + РС (суммарно) преобладали в группе 2 – 70,0% по сравнению с группой 1 – 42,8%. Данные приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика типов локальных реакций адаптации в ходе лечения у пациентов двух групп

Показатель	Частота выявления до лечения	Частота выявления после лечения	Динамика	Кратность
Уменьшение РС в группе 1	83,7%	12,2%	71,5%	В 6,9 раза
Уменьшение РС в группе 2	83,3%	41,7%	41,6%	В 2,0 раза
Уменьшение РС + РТ ₁ в группе 1	91,9%	42,8%	49,1%	В 2,1 раза
Уменьшение РС + РТ ₁ в группе 2	91,6%	70,0%	21,6%	В 1,3 раза
Увеличение РА в группе 1	6,1%	28,6%	27,5%	В 4,7 раза
Увеличение РА в группе 2	6,7%	18,3%	11,6%	В 2,7 раза

Данные таблицы 6 показывают более выраженные положительные изменения локальных типов реакций адаптации при использовании лечебно-реабилитационной программы, включающей КАГП. У пациентов группы 1 удельный вес РС после лечения уменьшился в 6,9 раза, а в группе 2 – только в 2 раза. Рассчитанное отношение шансов показало, что вероятность сохранения локальной РС после лечения с КАГП в 5,1 раза меньше, чем после лечения без КАГП (различия статистически значимы; критерий χ^2 , $p < 0,001$). Также имела место заметная разница динамики суммы РС + РТ₁: в 1-й группе снижение в 2,1 раза, а во 2-й – только в 1,3 раза. Динамика РА тоже была в пользу пациентов 1-й группы: прирост показателя в 1-й группе – в 4,7 раза, а во 2-й – в 2,7 раза. Отношение шансов иметь локальную РА после лечения у пациентов 1-й группы (получавших КАГП) в 1,8 раза выше, чем у пациентов 2-й группы.

Было проведено исследование локальной интоксикационной нагрузки в этих же двух группах пациентов до и после лечения (по индексам интоксикации – ЛИИ КК и КГПИ). Различия средних величин обоих индексов в группах после лечения были достоверны ($p < 0,001$): 1) для ЛИИ КК $0,63 \pm 0,03$ (группа 1) и $0,99 \pm 0,08$ (группа 2); 2) для КГПИ $0,66 \pm 0,04$ (группа 1) и $1,13 \pm 0,09$ (группа 2). Данные подтверждают более быстрое снижение локальной интоксикационной нагрузки у пациентов 1-й группы, получавших КАГП. Далее была изучена динамика локальной концентрации СРБ (в сыворотке крови из носа) в обеих группах пациентов. При сравнении двух групп между собой более выраженное уменьшение СРБ произошло в группе 1 ($Me = 2,7$ (1,3; 3,4) по сравнению с группой 2 ($Me = 5,1$ (3,1; 8,0)). Различия статистически значимы, критерий Манна–Уитни ($p < 0,001$). Дополнительным подтверждением эффективности проведенного лечения с использованием КАГП является тот факт, что после лечения только у пациентов 2-й группы в 21,5% сохранялась повышенная локальная концентрация СРБ. Это отражает сохраняющуюся локальную активность острого воспалительного процесса у части пациентов 2-й группы после лечения.

Стабильность результата лечения является одним из важных показателей эффективности лечения. Рецидивы синусита, потребовавшие стационарного лечения, были прослежены в двух группах пациентов в течение года. Рецидив синусита в 1-й группе, получавших КАГП, имел место у 6 из 142 пациентов (4,22%). В группе 2 (без КАГП) рецидив синусита имел место у 7 из 99 пациентов (7,07%). Отношение шансов рецидива синусита после лечебно-реабилитационной программы с использованием КАГП в 1,7 раза меньше, чем после лечения без КАГП. Показатель относительного риска (0,60) и величина его снижения (0,40) подтверждают более высокую противорецидивную эффективность лечебно-реабилитационной программы с использованием КАГП. Сравнивая полученные результаты с данными других авторов, отметим сопоставимость предложенной лечебно-реабилитационной программы с эффектом лечения цитокином (IL-1), после которого рецидивы в течение 1 года отмечались в 5% случаев [Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Шарипова Э.Н., 2011], а также после лечения с использованием иммуномодулятора протекфлазида – рецидив синусита в течение 1 года имел место у 4,2% пациентов [Васильев В.М., Деева Ю.В., 2010]. При сопоставимости полученных результатов использование КАГП менее затратно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Исследование региональной микрофлоры (аспира́т из околоносовых пазух) при остром гнойном синусите в 2007–2010 гг. выявило преобладание грамположительной микрофлоры с тенденцией к снижению частоты ее выявления с 90,9% (2007 г.) до 80,8% (2010 г.). Соответственно наблюдался рост грамотрицательной микрофлоры с 9,1% (2007 г.) до 19,2% (2010 г.). В микробиоте грамположительных микроорганизмов преобладали стафилококки (частота выявления от 30,5% до 48,0%), вторыми были стрептококки (от 11,7% до 20,6%). Видовой состав грамотрицательных микроорганизмов отличался разнообразием без преобладания какого-либо одного вида. Несколько чаще (2–4%) были выделены *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Ent. sakazakii*, *H. influenzae*, несколько реже (менее 2%) – *Acinetobacter*, *Ent. aerogenes*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. mendocina*, *Ps. putida*, *Pr. mirabilis*, *Serr. marcescens*, *Chrys. luteola*. В микробиоте околоносовых пазух не отмечалось значительного преобладания микроорганизмов какого-либо одного вида, в том числе стрептококка пневмонии (его максимальная частота выявляемости составила 15,6% в 2008 г.) и гемофильной палочки (1,8% в 2009 г. и 3,9% в 2010 г.) [9; 19].

2. Острое гнойное воспаление в околоносовых пазухах сопровождалось повышением температуры только у 20,1% пациентов, в абсолютном большинстве (19,4%) – до субфебрильных цифр. В общем анализе крови лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево встречались в 12,9% и 12,6% наблюдений. Чаще выявлено ускорение СОЭ (27,7%). Эозинопения и лимфопения, как проявление интоксикационной нагрузки и ее влияния на иммунокомпетентные клетки, были выявлены в 11,5% и 9,0% соответственно. Предложенная методика оценки локального статуса при остром гнойном синусите по формуле крови из слизистой оболочки латеральной стенки полости носа (риногемограмме) (патент Республики Беларусь на изобретение «Способ оценки локальной тканевой реакции при остром синусите» № 14712) позволила показать различия локальной и системной лейкоцитарной формулы крови у пациентов с острым гнойным синуситом. В частности, локально (в риногемограмме) чаще, чем на системном уровне (в общем анализе крови) обнаруживается лимфопения (55,1% и 9,0% соответственно; отношение шансов равно 12,3 : 1; различия статистически достоверны, $p < 0,01$) и эозинопения (18,9% и 11,5% соответственно; отношение шансов равно 1,8 : 1; различия

статистически достоверны, $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о более выраженном снижении локальной реактивности по сравнению с системной при остром гнойном синусите [1; 2; 23; 42].

Исследование индексов интоксикации при остром гнойном синусите показало их более высокую информативность по сравнению с параметрами общего анализа крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг формулы, ускорение СОЭ): повышенный индекс Кальф-Калифа был выявлен в 24,5%, повышенный гематологический показатель интоксикации – в 37,8%.

Предложен новый индекс – комплексный гематологический показатель интоксикации (КГПИ), получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение «Способ комплексной оценки интоксикации организма при остром синусите». Отличительная особенность и преимущество КГПИ заключается именно в комплексности оценки интоксикационной нагрузки с учетом как локальных (по риногограмме), так и общих показателей крови (лейкоцитоз, СОЭ), что повышает информативность данного индекса. Изменение (повышение) КГПИ выявлено у 71,5% пациентов против 37,8% повышения гематологического показателя интоксикации, а также повышения индекса Кальф-Калифа (24,5% при расчете по общему анализу крови и 59,5% при расчете по риногограмме). По КГПИ, в отличие от других индексов, предлагается дифференцированная оценка степени интоксикации. В проведенном исследовании у пациентов с острым гнойным синуситом умеренная степень интоксикации выявлена в 37,3% наблюдений, высокая – в 27,2%. Целесообразность расчета индексов интоксикации определяется их возможностями для оценки так называемого скрытого эндотоксикоза и его последующей коррекции, в том числе при отсутствии таких симптомов, как повышение температуры и характерных для острого воспалительного процесса изменений в общем анализе крови [1; 11; 12; 17; 25; 44].

3. При остром гнойном синусите повышенная концентрация С-реактивного белка (СРБ) была выявлена в сыворотке крови из вены (системный уровень) у 46,5% пациентов, а в сыворотке крови из слизистой оболочки латеральной стенки полости носа (локальный уровень) – у 53,4% пациентов. Повышенное содержание IgM и IgA было обнаружено: а) на системном уровне – 8,8% (IgM) и 9,7% (IgA); б) на локальном уровне – 7,1% (IgM) и 2,8% (IgA). Замедленный синтез IgM и IgA при остром гнойном воспалении в околоносовых пазухах можно расценивать как проявление дисбаланса гуморального звена иммунного ответа с тенденцией к недостаточности [16; 18; 20; 24].

4. При остром гнойном синусите системная реакция адаптации чаще всего была представлена реакцией тренировки – 42,4%, а локальная – реакцией стресса – 83,5% ($p < 0,01$). Реакция стресса как системная реакция выявлена только у 18,7% пациентов, что в 4,5 раза реже частоты выявления локальной реакции стресса. Предложенное нами выделение двух уровней реакции тренировки дает возможность более точной оценки состояния адаптационной реактивности у пациентов с острым гнойным синуситом: уровень PT_1 приближается к реакции стресса, а уровень PT_2 – к реакции спокойной активации, как наиболее оптимальной в прогностическом плане. Установлено, что PT_1 и PT_2 на системном уровне встречаются практически с равной частотой (20,1% и 22,3% соответственно), а на локальном уровне PT_1 преобладает над PT_2 (8,2% и 1,9%). В сумме реакция стресса и очень близкая к ней PT_1 были выявлены на локальном уровне в 91,7%, а на системном – в 38,8%. Данные свидетельствуют о значительной автономности системных и локальных адаптационных реакций при остром гнойном синусите. При сопоставлении концентрации СРБ и типов реакций адаптации было установлено, что шансы возникновения реакции стресса или PT_1 при повышенной концентрации СРБ в 11,3 раза выше, чем при нормальном содержании СРБ ($p = 0,0001$) [26; 27; 28].

5. Значение лимфоцитарного индекса 0,20 и менее является тестом для прогнозирования риска возникновения орбитального осложнения при остром гнойном синусите. Более высокая чувствительность теста установлена при расчете лимфоцитарного индекса по риногемограмме (0,83) по сравнению с общим анализом крови (0,55) [21; 22].

6. Разработанная и научно обоснованная лечебно-реабилитационная программа, включающая эндоназальное введение комплексного антигомтоксического препарата эхинацеи (КАГПЭ) при остром гнойном синусите (патент Республики Беларусь № 14737 на изобретение: «Способ лечения острого синусита»), при использовании у пациентов с острым гнойным синуситом увеличила частоту выявления реакции активации (как наиболее благоприятного типа адаптационной реакции) на локальном уровне в 4,7 раза (с 6,1% до 28,6%), на системном уровне – в 1,8 раза (с 35,9% до 63,4%). Без применения КАГПЭ частота выявления реакции активации увеличилась: локально – в 2,7 раза (с 6,7% до 18,3%), системно – в 1,3 раза (с 39,4% до 52,5%). Отношение шансов достижения реакции активации после лечения с использованием КАГПЭ в 1,6 раза больше на системном уровне и в 1,8 раза больше на локальном уровне. Трансформация адаптационной реакции из реакции стресса в реакцию активации после эндоназального введения КАГПЭ имела место в 48,3%

на системном уровне и в 24,4% – на локальном. Аналогичная трансформация без применения КАГПЭ наблюдалась в 17,6% на системном уровне и в 14,0% – на локальном. Отношение шансов сохранения реакции стресса после лечения с использованием КАГПЭ оказалось в 1,5 раза меньше на системном уровне и в 5,2 раза меньше на локальном уровне по сравнению с лечением без КАГПЭ ($p < 0,001$). Системные индексы интоксикации у пациентов после лечения с КАГПЭ имели более низкие значения по сравнению с пациентами, не получавшими КАГПЭ: индекс Кальф-Калифа – $0,47 \pm 0,03$ и $0,57 \pm 0,04$ ($p < 0,05$); гематологический показатель интоксикации – $0,49 \pm 0,03$ и $0,63 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Локальный индекс интоксикации Кальф-Калифа у пациентов после лечения с КАГПЭ имел более низкое значение по сравнению с пациентами, не получавшими КАГПЭ, – $0,63 \pm 0,03$ и $0,99 \pm 0,08$ ($p < 0,001$). Комплексный гематологический показатель интоксикации также имел статистически значимую разницу в пользу применения КАГПЭ: $0,66 \pm 0,04$ и $1,13 \pm 0,09$ ($p < 0,001$). Показатели системной концентрации С-реактивного белка (СРБ) после лечения с КАГПЭ – медиана 3,2 (2,1; 4,1) – оказались достоверно ниже ($p < 0,05$), чем после лечения без КАГПЭ – медиана 3,9 (3,4; 6,3). Аналогичные данные получены при исследовании локальной концентрации СРБ: после лечения с КАГПЭ – медиана 2,7 (1,3; 3,4) – оказались достоверно ниже ($p < 0,001$), чем после лечения без КАГПЭ – медиана 5,1 (3,1; 8,0). Эти данные характеризуют более быстрое снижение остроты воспалительной реакции при использовании КАГПЭ. Рецидив острого гнойного синусита в течение 1 года после лечебно-реабилитационной программы с применением КАГПЭ имел место в 4,22%, без применения КАГПЭ – в 7,07%. Отношение шансов рецидива острого гнойного синусита в 1,7 раза меньше при использовании КАГПЭ [7; 8; 10; 14; 27; 43].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для оценки типа адаптационной реакции у пациентов с острым гнойным синуситом нужно высчитать лимфоцитарный индекс (ЛИ), используя формулу общего анализа крови. При значении ЛИ менее 0,32 адаптационную реакцию следует оценивать как реакцию стресса, при значениях от 0,32 до 0,41 – как реакцию тренировки 1-го уровня («предстресс»), при значениях от 0,42 до 0,51 – как реакцию тренировки 2-го уровня, при значениях от 0,52 до 0,71 – как реакцию спокойной активации, при значениях от 0,72 и выше – как реакцию повышенной активации. Чем ниже величина ЛИ, тем больше напряженность

адаптационной реакции, что можно расценивать как неблагоприятный прогностический момент.

2. При снижении ЛИ до 0,20 и ниже возрастает риск развития орбитальных осложнений.

3. Учитывая доказанную разницу системных и локальных адаптационных реакций, дополнительно к ЛИ, рассчитанному по общему анализу крови, может быть высчитан ЛИ по формуле крови из носа (риногемограмме) как показатель локальной реактивности (чаще изменяется, является более информативным). Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению: «Метод оценки локальной тканевой реакции при остром синусите» № 050–0611 от 01.06.11 г. [40].

4. На основании общего анализа крови и риногемограммы можно вычислить комплексный гематологический показатель интоксикации (КГПИ), позволяющий более точно оценивать интоксикационный синдром с учетом общей и локальной реакции крови на острый воспалительный процесс в околоносовых пазухах. Значения КГПИ от 1,5 до 3,0 соответствуют умеренной степени интоксикации, значения от 3,0 и выше – высокой степени интоксикации. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению: «Метод оценки степени интоксикации организма при остром синусите путем исследования комплексного гематологического показателя интоксикации» № 054–0611 от 01.06.11 г. [41].

5. При значениях ЛИ от 0,41 и ниже, что соответствует реакции стресса и реакции тренировки 1-го уровня («предстресс»), с целью коррекции и реабилитации адаптационных реакций программа лечения может быть дополнена эндоназальным введением (инъекциями) комплексного антигомтоксического препарата эхинацеи. Также показанием для применения этого препарата может быть высокая степень интоксикации, установленная по КГПИ.

6. При пункции околоносовых пазух следует производить, в том числе при остром синусите, бактериологическое исследование с целью постоянного мониторинга спектра региональной микрофлоры, в том числе на уровне отдельно взятого учреждения здравоохранения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Сакович, А.Р. Острый синусит: современные проблемы диагностики и лечения / А.Р. Сакович // Мед. панорама. – 2006. – № 10. – С. 32–35.
2. Сакович, А.Р. Интоксикационный синдром при остром гнойном синусите: клиничко-гематологическая оценка / А.Р. Сакович // Мед. панорама. – 2009. – № 9. – С. 102–104.
3. Сакович, А.Р. Оценка общей реактивности больных острым гнойным синуситом по гематологическим индексам / А.Р. Сакович, Л.И. Семак // Рос. оториноларингология. – 2009. – Прил. 2. – С. 169–173.
4. Сакович, А.Р. Синуситы: клиничко-эпидемиологический анализ / А.Р. Сакович // Воен. медицина. – 2009. – № 3. – С. 60–63.
5. Сакович, А.Р. Современные направления модуляции иммунного ответа при остром синусите / А.Р. Сакович // ARS medica. Искусство медицины. – 2009. – № 2. – С. 38–41.
6. Сакович, А.Р. Возможности использования риногемограммы для оценки функционального состояния носа и околоносовых пазух / А.Р. Сакович // Воен. медицина. – 2010. – № 3. – С. 149–151.
7. Сакович, А.Р. Возможности лечения острого гнойного синусита с позиций гомотоксикологии и антигомтоксической терапии / А.Р. Сакович // Рос. оториноларингология. – 2010. – Прил. 2. – С. 416–419.
8. Сакович, А.Р. Изменение показателей реактивности у пациентов с острым гнойным синуситом при антигомтоксическом лечении / А.Р. Сакович // Мед. панорама. – 2010. – № 9. – С. 43–45.
9. Сакович, А.Р. Исследование микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // Мед. панорама. – 2010. – № 9. – С. 45–47.
10. Сакович, А.Р. Лечение больных острым гнойным синуситом с использованием комплексного биологического (антигомтоксического) препарата / А.Р. Сакович // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 11. – С. 80–84.
11. Сакович, А.Р. Применение гематологических индексов для оценки интоксикационного синдрома при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 119–121.
12. Сакович, А.Р. Риногематологические исследования (риногемограмма) больных острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 11. – С. 112–116.

13. Сакович, А.Р. Сравнительная характеристика пациентов с острым синуситом в ЛОР-стационаре и поликлинике / А.Р. Сакович, А.Б. Перминов // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 11. – С. 75–79.
14. Сакович, А.Р. Влияние комплексного антигомотоксического препарата эхинацея композитум на показатели реактивности при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Биол. медицина. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 42–44.
15. Сакович, А.Р. Острый гнойный синусит: гиперреактивный вариант / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 92–94.
16. Сакович, А.Р. Сравнительное исследование общей и локальной концентрации иммуноглобулинов у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // ARS medica. Искусство медицины. – 2011. – № 19. – С. 4–8.
17. Сакович, А.Р. Гематологические лейкоцитарные индексы при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 88–91.
18. Сакович, А.Р. Концентрация С-реактивного белка у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // Рос. оториноларингология. – 2012. – № 5. – С. 113–117.
19. Сакович, А.Р. Микрофлора при остром гнойном синусите: мониторинг в ЛОР-стационаре / А.Р. Сакович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2012. – № 2. – С. 54–59.
20. Сакович, А.Р. Особенности гуморального иммунного ответа при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 113–115.
21. Сакович, А.Р. Прогностическая оценка гематологических лейкоцитарных индексов при внутриорбитальных осложнениях острого синусита / А.Р. Сакович // Воен. медицина. – 2012. – № 3. – С. 62–65.
22. Сакович, А.Р. Риногематологические индексы у пациентов с внутриорбитальными осложнениями острого синусита / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 111–113.
23. Сакович, А.Р. Риноцитограмма и риногемограмма при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 91–93.
24. Сакович, А.Р. Сравнительное исследование системной и локальной концентрации С-реактивного белка у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 102–104.
25. Сакович, А.Р. Комплексная оценка интоксикации при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 99–101.

26. Сакович, А.Р. Локальные адаптационные реакции при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 113–116.

27. Сакович, А.Р. Системные и локальные реакции адаптации при остром гнойном синусите: сравнительный анализ и возможности коррекции / А.Р. Сакович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 104–111.

28. Сакович, А.Р. Типы реакции адаптации у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 47–52.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

29. Сакович, А.Р. Внутриорбитальные осложнения острых риносинуситов: индексы интоксикации и рациональная антибиотикотерапия / А.Р. Сакович // Материалы юбил. науч.-практ. конф. оториноларингологов Республики Беларусь, посвящ. 80-летию каф. болезней уха, горла, носа БГМУ, Минск, 10 нояб. 2006 г. / ред. А.Ч. Буцель. – Минск, 2006. – С. 31–33.

30. Сакович, А.Р. Микрофлора и ее антибиотикорезистентность при остром гнойном риносинусите / А.Р. Сакович // Актуальные вопросы детской оториноларингологии : материалы науч.-практ. конф. и 75-летие каф. оториноларингологии УО «ВГМУ»/ ред. В.С. Куницкий. – Витебск, 2010. – С. 111–114.

31. Сакович, А.Р. Риноцитограмма и риногемограмма при аллергической риносинусопатии и остром гнойном риносинусите / А.Р. Сакович // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине : материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» / ред. А.А. Троянов. – Минск, 2010. – С. 383–386.

32. Сакович, А.Р. Исследование С-реактивного белка у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // Материалы XVIII съезда оториноларингологов России, Санкт-Петербург, 26–28 апр. 2011 г. / ред. Ю.К. Янов. – СПб., 2011. – Т. 3. – С. 261–264.

33. Сакович, А.Р. Гуморальный иммунный ответ при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Материалы I Петербургского Форума оториноларингологов России, Санкт-Петербург, 17–18 апр. 2012 г. / ред. Ю.К. Янов. – СПб., 2012. – Т. 1. – С. 230–233.

34. Сакович, А.Р. Оценка адаптационных реакций при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Материалы II Петербургского Форума оториноларингологов России, Санкт-Петербург, 23–25 апр. 2013 г. / ред. Ю.К. Янов. – СПб., 2013. – С. 282.

Тезисы докладов

35. Nickolaev, V. Application of the composite antihomotoxic remedies of acute sinusitis purulenta / V. Nickolaev, A. Sakovich // The Challenge of Acupuncture : abstr. ICMART Int. symp. – Riga, 1999. – P. 43.

36. Merkulava, A. Empirical antibiotal therapy of acute purulent sinusitis in the ENT-department / A. Merkulava, A. Sakovich // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2009. – Vol. 266, № 7. – P. 1060.

37. Sakovich, A. Acute purulent sinusitis and orbital complications / A. Sakovich, A. Merkulava // Abstract band zur 80 Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft fur Hals-Nasen-Ohren-Heilkundt, Kopf- und Yals-Chirurgie. – Rostock, 2009. – P. 144.

38. Сакович, А.Р. Анаэробная и грибковая микрофлора при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 4. – С. 149–150.

Учебно-методическое пособие

39. Сакович, А.Р. Острый риносинусит : учеб.-метод. пособие / А.Р. Сакович ; Бел. гос. мед. ун-т. – Минск : БГМУ, 2007. – 20 с.

Инструкции по применению

40. Сакович, А.Р. Метод оценки локальной тканевой реакции при остром синусите: инструкция по применению № 050-0611: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.11.2011 г. / А.Р. Сакович. – Минск: БГМУ, 2011. – 5 с.

41. Сакович, А.Р. Метод оценки степени интоксикации организма при остром синусите путем исследования комплексного гематологического показателя интоксикации: инструкция по применению № 054–0611: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.11.2011 г. / А.Р. Сакович, А.Б. Перминов. – Минск: БГМУ, 2011. – 6 с.

Патенты на изобретения

42. Способ оценки локальной тканевой реакции при остром синусите: патент 14712 Респ. Беларусь, МПК G 01N 33/48 / А.Р. Сакович; заявитель Бел. гос. мед. ун-т. – № а 2009 1040; заявл. 10.07.2009; опубл. 28.02.2011 // Афiцыйны бюл. / Нац. цэнтр iнтэлектуал. уласнасцi. – 2011. – № 4. – С. 131–132.

43. Способ лечения острого синусита: патент 14737 Респ. Беларусь, МПК А 61К 36/10 / А.Р. Сакович; заявитель Бел. гос. мед. ун-т. – № а 2009 1039; заявл. 10.07.2009; опубл. 28.02.2011 // Афiцыйны бюл. / Нац. цэнтр iнтэлектуал. уласнасцi. – 2011. – № 4. – С. 69.

44. Способ комплексной оценки интоксикации организма при остром синусите: уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента Респ. Беларусь, МПК G 01N 33/48 / А.Р. Сакович, А.Б. Перминов; заявитель УО «БГМУ». – № а 20110509, заявл. 03.10.11 // Нац. центр интеллектуал. собственности. – 2011.

РЭЗІЮМЭ

Саковіч Андрэй Рэнардавіч

Востры гнойны сінусіт: адаптацыйныя рэакцыі, уплыў на клінічнае цячэнне і прагноз, рэабілітацыя пацыентаў (клініка-лабараторнае даследаванне)

Ключавыя словы: востры гнойны сінусіт, сістэмныя рэакцыі адаптацыі, мясцовыя рэакцыі адаптацыі, гематалагічныя індэксы, рынагемаграма, комплексны антыгоматаксічны прэпарат, лячэбна-рэабілітацыйная праграма.

Мэта даследавання: павышэнне эфектыўнасці ацэнкі рэактыўнасці, прагназаванне клінічнага цячэння і выніку, а таксама рэабілітацыі пацыентаў і папярэджанне рэцыдываў вострага гнойнага сінусіту.

Аб'ект даследавання: 278 пацыентаў з вострым гнойным сінусітам, а таксама 22 пацыенты з унутрыарбітальным ускладненнем вострага гнойнага сінусіту.

Метады даследавання: клінічны, мікрабіялагічны, гематалагічны, імуналагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вывучаны спектр рэгіянальных узбуджальнікаў вострага гнойнага сінусіту, праведзена ацэнка адчувальнасці выдзеленых штамаў бактэрыяў да антымікробных прэпаратаў. Прапанаваны новы комплексны гематалагічны паказчык інтаксікацыі, які ўлічвае як сістэмныя, так і мясцовыя змяненні крыві, а таксама дазваляе ацаніць інтаксікацыю па ступенях цяжкасці. Упершыню апісаны сістэмныя і мясцовыя рэакцыі адаптацыі на падставе падліку гематалагічнага лімфацытарнага індэкса. Паказана адрозненне тыпаў адаптацыйных рэакцый сістэмнага і мясцовага ўзроўняў пры вострым гнойным сінусіце. Больш напружаныя рэакцыі адаптацыі адзначаны на мясцовым узроўні, а таксама пры наяўнасці ўнутрыарбітальнага ўскладнення вострага гнойнага сінусіту. Упершыню распрацавана і навукова абгрунтавана лячэбна-рэабілітацыйная праграма з выкарыстаннем комплекснага антыгоматаксічнага прэпарата з мэтай рэгулявання і трансфармацыі рэакцый адаптацыі ў бок аптымальнага варыянта. Эфектыўнасць прапанаванай праграмы даказана на падставе зніжэння колькасці рэцыдываў вострага гнойнага сінусіту.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: метадыка разліку гематалагічных індэксаў з мэтай ацэнкі ступені інтаксікацыі і тыпу рэакцыі адаптацыі, а таксама распрацаваная лячэбна-рэабілітацыйная праграма пры вострым гнойным сінусіце рэкамендуецца для выкарыстання ў аддзяленнях отарыналарынгалогіі.

Галіна прымянення: отарыналарынгалогія.

РЕЗЮМЕ

Сакович Андрей Ренардович

Острый гнойный синусит: адаптационные реакции, влияние на клиническое течение и прогноз, реабилитация пациентов (клинико-лабораторное исследование)

Ключевые слова: острый гнойный синусит, системные реакции адаптации, локальные реакции адаптации, гематологические индексы, риногемограмма, комплексный антигомтоксический препарат, лечебно-реабилитационная программа.

Цель исследования: повышение эффективности оценки реактивности, прогнозирования клинического течения и исхода, а также реабилитации пациентов и предупреждения рецидивов острого гнойного синусита.

Объект исследования: 278 пациентов с острым гнойным синуситом, а также 22 пациента с внутриорбитальным осложнением острого гнойного синусита.

Методы исследования: клинический, микробиологический, гематологический, иммунологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: изучен спектр региональных возбудителей острого гнойного синусита, проведена оценка чувствительности выделенных штаммов бактерий к антимикробным препаратам. Предложен новый комплексный гематологический показатель интоксикации, который учитывает как системные, так и локальные изменения крови, а также позволяет оценить интоксикацию по степени тяжести. Впервые описаны системные и локальные реакции адаптации на основе подсчета гематологического лимфоцитарного индекса. Показаны различия типов адаптационных реакций системного и локального уровней при остром гнойном синусите. Более напряженные реакции адаптации отмечены на локальном уровне, а также при наличии внутриорбитального осложнения острого гнойного синусита. Впервые разработана и научно обоснована лечебно-реабилитационная программа с использованием комплексного антигомтоксического препарата с целью регулирования и трансформации реакций адаптации в сторону оптимального варианта. Эффективность предложенной программы доказана на основании снижения частоты рецидивов острого гнойного синусита.

Рекомендации по использованию: методика расчета гематологических индексов для оценки степени интоксикации и типа реакции адаптации, а также разработанная лечебно-реабилитационная программа при остром гнойном синусите рекомендуются для использования в отделениях оториноларингологии.

Область применения: оториноларингология.

SUMMARY

Sakovich Andrei Renardovich
Acute purulent sinusitis: adaptable reactions,
influence on clinical course and prognosis, rehabilitation of patients
(clinical-laboratory study)

Key words: acute purulent sinusitis, systemic reactions of adaptation, local reactions of adaptation, haematological indexes, rhinohaemogramme, antihomotoxic complex, therapy and rehabilitation program.

Aim of the research: to increase efficiency of value of reactivity, prognosis and rehabilitation, prevention of recidivism of acute purulent sinusitis.

Object of the research: 278 patients with acute purulent sinusitis and 22 patients with orbital complication of acute purulent sinusitis.

Methods of the research: clinical, laboratory, instrumental, haematological, immunological, statistical.

Obtained results and their novelty: the spectrum of regional pathogens of acute purulent sinusitis has been evaluated and drug susceptibility of isolated stains has been studied. New method for the value of intoxication of the patients with acute purulent sinusitis was developed, – complex haematological index of intoxication (CHII). CYII takes into consideration as systemic as local blood changes. CHII allows to value the level of intoxication. For the first time systemic and local reactions of adaptation in the patients with acute purulent sinusitis were described (based on lymphocyte's index). The differences between systemic and local types of reactivity, – the prevalence of stress-reaction type as local and in the cases of orbital complication were showed. For the first time the treatment and rehabilitative program has been developed. It includes complex antihomotoxic drug for regulation and transformation the reactions of adaptation into optimal type. In the results of using this program the frequency of recidivism of acute purulent sinusitis was decreased.

Recommendations for use: the methods of calculation of haematological indexes for the value of the level of intoxication and the type of reaction of adaptation, the developed program (treatment and rehabilitation with complex antihomotoxic drug) for the patients with acute purulent sinusitis may be recommended in the departments of Otorhinolaryngology.

Field of application: otorhinolaryngology.