

DOI: 10.12731/wsd-2017-1-56-65

УДК 616.2:616-08-035

## ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РИНОСИНУСИТА

*Стагниева И.В.*

*Рецидивирующие риносинуситы протекают на фоне иммунодефицитных состояний, латентно, длительно, без болевого симптома.*

***Цель.** Определение показаний к назначению иммунотропной терапии у больных с рецидивирующим риносинуситом.*

***Материалы и методы.** Обследовано 85 больных с гнойным рецидивирующим риносинуситом без болевого симптома. Всем больным проведено полное клиническое обследование, иммунограмма, определение уровня IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  и субстанции P (SP) в сыворотке крови. Для коррекции иммунной недостаточности в стандартную схему лечения гнойного риносинусита у части больных с уровнем SP < 100 пг/мл (n=30) с первого дня включили иммуномодулирующий препарат. Контрольная группа (n=24) пролечена по стандартной схеме – без иммуномодулятора.*

***Результаты.** У больных с уровнем SP более 100 пг/мл изменения показателей иммунограммы были характерны для нормального иммунного ответа на бактериальный антиген. Цитокиновый баланс смещен в сторону противовоспалительных цитокинов, достоверно увеличены концентрации IL-4 и IL-10. У больных с уровнем SP менее 100 пг/мл показатели иммунограммы выявили иммунодефицит. Цитокиновый баланс смещен в сторону провоспалительных цитокинов, концентрации провоспалительных цитокинов резко снижены. Включение в схему лечения иммуномодулятора позволило сократить сроки лечения на 3–4 дня.*

***Выводы.** Отсутствие боли при рецидивирующем риносинусите является проявлением нейро-иммунной регуляции воспалительного процесса. Показанием к назначению иммуномодулирующей терапии у больных с рецидивирующим риносинуситом может служить снижение уровня SP в сыворотке крови менее 100 пг/мл.*

***Область применения результатов:** ринология, клиническая иммунология.*

***Ключевые слова:** рецидивирующий риносинусит; иммунодефицит; лечение; субстанция P.*

## IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF RECURRENT RHINOSINUSITIS

*Stagnieva I.V.*

*Recurrent rhinosinusitis occur against the background of immunodeficiencies, latent, long-term, without pain symptom.*

**Background:** *Determination of indications for immune-therapy of recurrent rhinosinusitis.*

**Materials and methods.** *The study involved 85 patients with purulent rhinosinusitis without recurrent pain symptoms. All patients underwent a complete clinical examination, immunogram, determining the level of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  and substance P (SP) in the blood serum. To correct the immune deficiency in the standard treatment of purulent rhinosinusitis scheme in some patients with the level of SP <100 pg / mL (n = 30) on the first day included immunotherapy. The control group (n = 24) was treated in the normal way – without immunomodulator.*

**Results.** *In patients with levels of SP more than 100 pg / mL change display-teley immunogram were typical for a normal immune response to bacterial antigen. Cytokine balance shifted toward anti-inflammatory cytokines was significantly increased concentrations of IL-4 and IL-10. In patients with SP level less than 100 pg / mL identified indicators of immunodeficiency. Cytokine balance shifted toward the anti-inflammatory cytokines, pro-inflammatory cytokines concentration sharply reduced. Inclusion in the scheme of treatment immunomodulator possible to reduce the treatment time for 3–4 days.*

**Conclusions.** *No pain in recurrent rhinosinusitis is a manifestation of the neuro-immune regulation of the inflammatory process. The indications to the appointment of immune-therapy in patients with recurrent rhinosinusitis may be a decrease in serum SP less than 100 pg / ml.*

**Application results:** *rhinology, clinical immunology.*

**Keywords:** *recurrent rhinosinusitis; immunodeficiency; immune-therapy; substance P.*

Риносинусит занимает ведущее место среди патологии носа и околоносовых пазух. Более 50% воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей возникают на фоне иммунодефицитных состояний. В этих случаях заболевания протекают не типично, латентно, длительно, с многократным рецидивированием [1, 2]. Рецидивы синуситов нередко

протекают без болевого симптома, но имеют тяжелое течение с вовлечением в воспалительный процесс нескольких пазух и развитием орбитальных и внутричерепных осложнений [3]. Отсутствие болевого симптома у больных с риносинуситом может свидетельствовать не только о легком течении воспалительного процесса, но и о нарушении нейро-иммунной регуляции, так как в настоящее время доказана роль нейро-иммунных взаимодействий в патогенезе болевого симптома [4]. Универсальным медиатором болевого раздражения и воспалительного процесса является субстанция P (SP) [5, 6]. Активность воспалительной реакции коррелирует с уровнем SP в сыворотке крови [5, 7].

### **Цель**

Определение показаний к назначению иммуотропной терапии у больных с рецидивирующим риносинуситом.

### **Материалы и методы**

Обследовано 85 больных с гнойным риносинуситом с отсутствием болевого симптома. Средний возраст составил  $34,4 \pm 1,65$  лет. Критерием включения было наличие у больных не менее 3 эпизодов риносинусита в течение года. Критериями исключения стали аллергические заболевания носа и околоносовых пазух. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека в возрасте от 20 до 32 лет. Всем больным проведено полное клиническое обследование, эндоскопия ЛОР органов, КТ околоносовых пазух. Оценка лицевого болевого симптома проведена с помощью «Многомерного вербально-цветового болевого теста» [8]. Иммунологическое исследование включало оценку клеточного звена: иммунофенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 («Сорбент», Москва) согласно методике производителя. Состояние гуморального иммунитета оценивали по уровню сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA), который определяли методом радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических сывороток и стандартов ФГУП «НПО МИКРОГЕН» МЗ РФ. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи НСТ-теста. Определение уровня цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуоферментного анализа наборами реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Уровень субстанции

Р в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа наборами Peninsula Laboratories, LLC фирмы Bachem Group (USA), Cat. No. S-1153. Измерение оптической плотности при 450 нм и обсчет результатов проводили на фотометре Multitabel Counter 1420 (Дания).

### Результаты и обсуждение

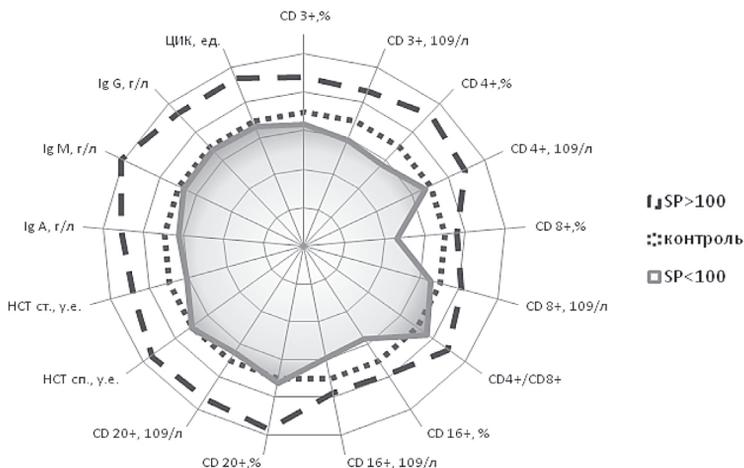
У всех больных с рецидивирующим течением риносинусита без болевого симптома до начала лечения определяли уровень SP. Наряду с нормальными показателями, у больных без болевого симптома, были и резко низкие значения уровня SP, ниже показателей контрольной группы. Дифференциальное разделительное значение показателя уровня SP, при котором отсутствие болевого симптома свидетельствует о медиаторных нарушениях, было определено с использованием ROC-анализа и составило 98,3 пг/мл или приближенное значение 100 пг/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 83,95%, а специфичность – 100%. Площадь под ROC-кривой (AUC) имела высокое значение  $0,914 \pm 0,024$  ( $z$  statistic 17,2 при  $p < 0,0001$ ) при выраженной доверительной вероятности.

У 85 пациентов с отсутствием болевого симптома уровень SP варьировал от 62,5 до 498,1 пг/мл. Из них у 31 уровень SP был выше 100 пг/мл, а у 54 – ниже 100 пг/мл. При проведении корреляционного анализа ранжированных показателей у больных с  $SP > 100$  пг/мл выявлена прямая статистически значимая связь между значениями уровня SP и С-реактивного белка ( $r = 0,3531$ ;  $p < 0,001$ ), т.е. отсутствие болевого симптома соответствует слабой активности воспалительного процесса. У больных с  $SP < 100$  пг/мл выявлена обратная статистически значимая корреляция между значениями уровня SP и С-реактивного белка ( $r = -0,8651$ ;  $p < 0,001$ ). Тяжелый воспалительный процесс у этих больных сопровождается дефицитом SP.

Показатели иммунного статуса также имели отличия в зависимости от уровня SP. У больных с  $SP > 100$  пг/мл изменения показателей иммунограммы были характерны для нормального иммунного ответа на бактериальный антиген (рис. 1). Цитокиновый баланс смещен в сторону противовоспалительных цитокинов, достоверно увеличены концентрации IL-4 и IL-10, которые тормозят активность воспалительного процесса [9, 10, 11].

У больных с  $SP < 100$  пг/мл показатели иммунограммы выявили иммунодефицит по всем направлениям: страдают клеточное звено, гуморальное и фагоцитоз (рис. 1). При этом воспалительный процесс протекает значительно тяжелее, чем у больных с уровнем  $SP > 100$  пг/мл (уровень С-реактивного белка  $57,12 \pm 1,42$  мг/л). Цитокиновый баланс смещен в сторону

противовоспалительных цитокинов, но и концентрации провоспалительных цитокинов резко снижены (рис. 2). Низкие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и INF $\gamma$  не индуцируют синтез SP, а высокие концентрации IL-10 блокируют SP-рецепторы – болевого симптома нет [12, 13]. Следовательно, снижение уровня SP<100 пг/мл является маркером нарушения нейро-иммунных взаимодействий, приводящих к иммунной недостаточности, и может служить показанием к назначению иммуотропной терапии [14, 15].



**Рис. 1.** Показатели иммунного статуса в зависимости от уровня SP

Для коррекции иммунной недостаточности в стандартную схему лечения гнойного риносинусита у части больных с уровнем SP<100 пг/мл (n=30) с первого дня включили иммуномодулирующий препарат (Липоцид) сублингвально по 2 мг 3 раза/сут в течение 10 дней [16, 17]. Его фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF $\alpha$  и INF $\gamma$  [18, 19, 20]. В лечение остальных пациентов с уровнем SP<100 пг/мл (n=24) иммуномодулятор включен не был.

Все больные получали системную антибактериальную терапию (Амоксициллин/Клавуланат), местную противовоспалительную терапию (Мометазона фураат), деконгестант (Ксилометазолин) и ирригационную терапию изотоническими солевыми растворами. Эффективность лечения ежедневно оценивали по клиническим признакам: лихорадке, восстановлению носового дыхания, уменьшению экссудата в полости носа, улучшению качества жизни.

ни пациента (сон, дневная активность). Лабораторные показатели повторно определяли на 10 день лечения. У больных, получавших иммуномодулятор, отек и инфильтрация слизистой оболочки полости носа – были купированы на 6 день лечения. Носовое дыхание восстановилось на 6–7 день, отсутствие экссудата в полости носа было отмечено на 10 день лечения. Клинические признаки воспалительного процесса у больных, получавших лечение без иммуномодулятора, сохранялись в среднем на 3–4 дня дольше. Отек и инфильтрация слизистой оболочки полости носа у них были купированы на 10–11 день лечения, носовое дыхание восстановилось на 9–10 день, отсутствие экссудата в полости носа было отмечено на 14 день лечения.

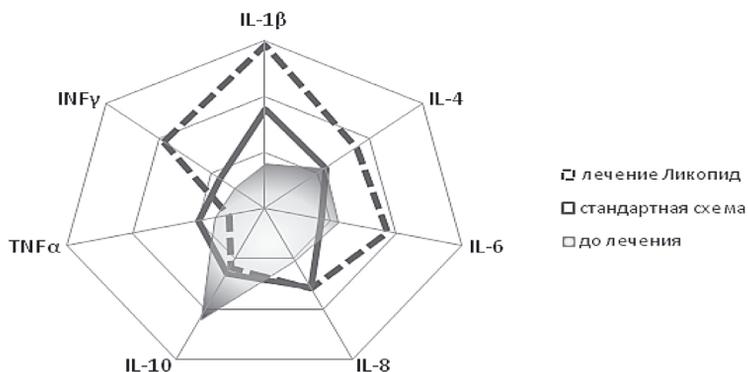


Рис. 2. Цитокиновый баланс до и после лечения

### Заключение

Таким образом, отсутствие боли при рецидивирующем риносинусите является проявлением нейро-иммунной регуляции воспалительного процесса. Показанием к назначению иммуномодулирующей терапии у больных с рецидивирующим риносинуситом может служить снижение уровня субстанции P в сыворотке крови менее 100 пг/мл. Раннее назначение иммуностропной терапии при рецидивирующем риносинусите позволяет сократить сроки лечения.

Результаты исследования могут быть использованы в практике врача оториноларинголога и клинического иммунолога в комплексном лечении больных риносинуситом с рецидивирующим течением на фоне вторичных иммунодефицитных состояний. Данный метод диагностики внедрен в практику оториноларингологических отделений учреждений здравоохранения Ростовской области.

*Список литературы*

1. Mazza J.M., Lin S.Y. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016. Vol.6. no 10, pp. 1029–1033. doi: 10.1002/alr.21789.
2. Halderman A., Lane A.P. Genetic and Immune Dysregulation in Chronic Rhinosinusitis // *Otolaryngol Clin North Am*. 2017. Vol. 50. no 1, pp.13–28. doi: 10.1016/j.otc.2016.08.009.
3. Стагниева И.В., Бойко Н.В. Головная и лицевая боль при риносинусите // *Медицинский вестник Юга России*. 2014. № 3. С. 55–59.
4. McMahon S.B., Russa F.L., Bennett D.L. Crosstalk between the nociceptive and immune systems in host defence and disease // *Nat. Rev. Neurosci*. 2015. Vol.16. no 7, pp. 389–402. doi: 10.1038/nrn3946.
5. Koon H.W., Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2006. Vol. 1088, pp. 23–40. DOI: 10.1196/annals.1366.024.
6. Стагниева И.В. Роль субстанции P в патогенезе лицевой боли при риносинусите // *Российская ринология*. 2015. Т. 23. № 1. С. 33–35.
7. Omoigui S. The biochemical origin of pain – Proposing a new law of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – A unifying law of pain // *Medical Hypotheses*. 2007. Vol.69. Is.6, pp. 1169–1178. DOI:10.1016/j.mehy.2007.06.033.
8. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е. Многомерный вербально-цветовой тест // *Боль*. 2005. №1. С. 26–33.
9. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // *Мед. академ. жур-л*. 2013. Т. 13. №3. С. 18–41.
10. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Значение цитокинового профиля в проявлении болевого симптома при риносинусите // *Цитокины и воспаление*. 2015. Т. 14. № 4. С. 29–34.
11. Изучение уровня цитокинов в носовом секрете больных различными формами риносинусита / Безрукова Е.В., Симбирцев А.С., Кондратьева Е.В., Калашникова О.В. // *Цитокины и воспаление*. 2012. Т.11. №2. С. 63–67.
12. Ren K., Torres R. Role of interleukin-1 $\beta$  during pain and inflammation // *Brain Research Reviews*. 2009. Vol.60. no 1, pp. 57–64. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2008.12.020.
13. Clark A.K., Old E.A., Malcangio M. J. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives. // *Pain Res*. 2013. no 6. pp. 803–814. doi: 10.2147/JPR.S53660
14. Стагниева И.В. Вегетативная дисфункция в проявлении прозопалгий у больных с риносинуситами // *Медицинский вестник Юга России*. 2012. № 2. С. 67–69.

15. Лечение послеоперационного воспаления после тонзиллэктомии у детей / Бойко Н.В., Бачурина А.С., Оксенюк О.С., Колмакова Т.С. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. №1. С. 93–96.
16. Андронова Т.М., Пинегин Б.В., Козлов И.Г. Липопид (ГМПД) – современные представления: 5-е изд., доп. и перераб. Россия, 2009. 20 с.
17. Полиморфизм генов семейства интерлейкина 1 и интерлейкина 4 при сенсбилизации детей раннего и дошкольного возраста к *streptococcus pyogenes* / Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. // Инфекция и иммунитет. 2016. Т.6. №1. С. 45–54. doi: doi.org/10.15789/2220-7619-2016-1-45-54.
18. Патогенетические особенности течения гнойного воспаления верхних дыхательных путей (риносинусита) в зависимости от генетического контроля продукции интерлейкина 1 $\beta$  / Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р., Арефьева Н.А., Симбирцев А.С., Викторова Т.В., Зайнуллина А.Г. // Цитокины и воспаление. 2011. Т.10. №2. С. 50–55.
19. Стагниева И.В. Лечение лицевой боли при риносинусите // Медицинский вестник Юга России. 2015. № 1. С. 82–85.
20. Иммуногенетические и иммунологические маркеры в иммунопатогенезе хронического риносинусита / Семенюк Д.Ю., Артюшкин С.А., Тимчук Л.Э., Симбирцев А.С. // Российская оториноларингология. 2013. № 6. С. 155–164.

### References

1. Mazza J.M., Lin S.Y. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, Vol. 6, no10, pp.1029-1033. doi: 10.1002/alr.21789.
2. Halderman A., Lane A.P. Genetic and Immune Dysregulation in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017, Vol. 50, no1, pp. 13–28. doi: 10.1016/j.otc.2016.08.009.
3. Stagnieva I.V., Boyko N.V. Golovnaya i licevaya bol' pri rinosinusite [Headache and facial pain in rhinosinusitis]. *Med vestnik Yuga Rossii* [Medical bulletin of the South of Russia]. 2014, no 3, pp. 55–59.
4. McMahon S.B., Russa F.L., Bennett D.L. Crosstalk between the nociceptive and immune systems in host defence and disease. *Nat. Rev. Neurosci*. 2015, Vol. 16, no 7, pp. 389–402. doi: 10.1038/nrn3946.
5. Koon H.W., Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006, Vol. 1088, pp. 23–40. DOI: 10.1196/annals.1366.024.

6. Stagnieva I.V. Rol' substancii P v patogeneze licevoj boli pri rinosinusite [The role of substance P in the pathogenesis of facial pain with rhinosinusitis]. *Rossiyskaya rinologiya* [Russian Rhinology]. 2015, Vol. 23, no 1, pp. 33–35.
7. Omoigui S. The biochemical origin of pain – Proposing a new law of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – A unifying law of pain. *Medical Hypotheses*, 2007, Vol.69, Is.6, pp. 1169–1178. DOI:10.1016/j.mehy.2007.06.033.
8. Adashinskaya G.A., Meyzerov E.E. Mnogomernyj verbal'no-cvetovoj test [Multivariate verbal-color test]. *Bol'* [Pain], 2005, no 1, pp. 26–33.
9. Simbirtsev A.S. Citokiny v patogeneze infekcionnyh i neinfekcionnyh zabojevanij cheloveka [Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases]. *Medicinskiy akademicheskij jurnal* [Medical Academic Journal] 2013, no3, pp. 18–41.
10. Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. Znachenie citokinovogo profilya v proyavlenii bolevoogo simptoma pri rinosinusite [Role of cytokine profile in manifestation of pain in rhinosinusitis]. *Citokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation] 2015, no 4, pp. 29–34.
11. Bezrukova E.V., Simbirtsev A.S., Kondratieva E.V., Kalashnikova O.V. Izuchenie urovnya citokinov v nosovom sekrete bol'nyh razlichnymi formami rinosinusita [The study of the levels of cytokines in nasal secretions of patients with various forms of rhinosinusitis]. *Citokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation], 2012, no2, pp. 63–67.
12. Ren K., Torres R. Role of interleukin-1 $\beta$  during pain and inflammation. *Brain Research Reviews*. 2009, Vol. 60/1, pp. 57–64. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.020.
13. Clark A.K., Old E.A., Malcangio M. J. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives. *Pain Res*. 2013, no 6, pp. 803–814. doi: 10.2147/JPR.S53660
14. Stagnieva I.V. Vegetativnaya disfunkciya v proyavlenii prozopalgij u bol'nyh s rinosinusitami [Autonomic dysfunction in prosopalgia manifestation in patients with rhinosinusitis]. *Med vestnik Yuga Rossii* [Medical bulletin of the South of Russia]. 2012, no2, pp. 67–69.
15. Boiko N.V., Bachurina A.S., Oksenyuk O.S., Kolmakova T.S. Lechenie posleoperacionnogo vospaleniya posle tonzillektomii u detej [Postoperative inflammation treatment after tonsillestomy in children]. *Pediatrica. Jurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics]. 2016, Vol. 95, no 1, pp. 93–96.
16. Andronova T.M., Pinegin B.V., Kozlov I.G. *Likopid (GMPD) – sovremennye predstavleniya* [Likopid (GMPD) – modern representations]: 5th ed., Ext. and rev]. Russia, 2009. 20 p.
17. Shabaldin A.V., Shabaldina E.V., Ryazantsev S.V., Simbirtsev A.S. Polimorfizm genov semejstva interlejkina 1 i interlejkina 4 pri sensibilizacii detej rannego i

- doshkol'nogo vozrasta k streptococcus pyogenes [Interleukin 1 and interleukin 4 genes polymorphism associated with early and preschool age children sensitization to streptococcus pyogenes]. *Infekciya i immunitet* [Infection and Immunity]. 2016, Vol.6, no 1, pp. 45–54. doi: doi.org/10.15789/2220-7619-2016-1-45-54.
18. Aznabayeva L.F., Sharipova E.R., Arefieva N.A., Simbirtsev A.S., Viktorova T.V., Zainullina A.G. Patogeneticheskie osobennosti techeniya gnojnogo vospaleniya verhnih dyhatel'nyh putej (rinosinusita) v zavisimosti ot geneticheskogo kontrolya produktsii interlejkina 1 $\beta$  [Pathogenetic features of the upper respiratory tract purulent inflammation (rhinosinusitis), depending on the genetic control of interleukin 1 $\beta$  production]. *Citokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation]. 2011, no 2, pp. 50–55.
19. Stagnieva I.V. Lechenie licevoj boli pri rinosinusite [Treatment of facial pain with rhinosinusitis]. *Med vestnik Yuga Rossii* [Medical bulletin of the South of Russia] 2015, no 1, pp. 82–85.
20. Semeniuk D.Y., Artyushkin S.A., Timchuk L.I., Simbirtsev A.S. Immunogeneticheskie i immunologicheskie markery v immunopatogeneze hronicheskogo rinosinusita [Immunogenetic and immunological markers in the immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* [Russian otorhinolaryngology]. 2013, no 6, pp. 155–164.

### ДААННЫЕ ОБ АВТОРЕ

**Стагниева Ирина Вениаминовна**, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла, носа  
*Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
п. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация  
irinastagnieva@yandex.ru*

### DATA ABOUT THE AUTHOR

**Stagnieva Irina Veniaminovna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology  
*Rostov State Medical University  
29, Nakhichevanskyi, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation  
irinastagnieva@yandex.ru  
SPIN-code: 7468-4037  
ORSID: 0000-0002-2894-2062  
Researcher ID: L-98212016  
Scopus Author ID: 37008481700*