



## ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕРИНАТА ПРИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОМ СИНУСИТЕ

**С.В. Будяков**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: wvas@mail.ru*

В статье изложены данные о характере и степени нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных острым верхнечелюстным синуситом и с обострением хронического верхнечелюстного синусита. В работе установлена недостаточная эффективность традиционного комплексного лечения верхнечелюстного синусита и обоснована необходимость использования дополнительных иммуномодулирующих препаратов. Определена иммунокорригирующая эффективность использования дерината в комплексной терапии пациентов с верхнечелюстным синуситом.

Ключевые слова: верхнечелюстной синусит, иммунные нарушения, состояние перекисного окисления липидов, деринат, иммунореабилитация.

Воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают одно из первых мест в структуре заболеваний верхних дыхательных путей, гнойными синуситами страдает от 10 до 30% городского и сельского населения. В ряде случаев наблюдается ассоциация указанной патологии с воспалительными заболеваниями легких [9, 10].

На современном этапе развития оториноларингологии существенная роль в патогенезе гнойных синуситов отводится дефектам иммунной защиты слизистой оболочки [1, 10]. Основой хронического воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух являются изменения иммунной системы на местном и системном уровне. Исследованиями ряда авторов установлено, что у больных с хроническими синуситами снижена активность некоторых местных факторов резистентности, в результате чего не происходит полной элиминации патогена [5]. Стимуляция местного иммунитета слизистой оболочки придаточных пазух носа при хроническом гнойном процессе является важным аспектом в терапии. Нарушение иммунологического статуса при остром и хроническом гнойном риносинусите определяет выбор препаратов и методы их введения [7, 8].

**Цель исследования** – изучение характера нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных с острым и обострением хронического верхнечелюстного синусита и установление иммунокорригирующей эффективности использования дерината у данной категории пациентов.

**Материалы и методы.** Под постоянным наблюдением на основе информированного согласия на базе МУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода находилось 46 больных с верифицированным диагнозом острый гнойный верхнечелюстной синусит, и 45 больных – обострение хронического верхнечелюстного синусита. Диагноз верхнечелюстного синусита верифицировался на основании характерной клинической картины, лабораторных и рентгенологических данных.

Все больные получали стандартную терапию, включающую пункцию и дренирование пазухи (или пазух) в первые сутки поступления, антибиотикотерапия, включающая цефалоспорины III поколения, антимикотические (флуконазол), антигистаминные (кларидол) препараты и местно раствор диоксидина с дексаметазоном. При этом 26 больных с острым верхнечелюстным синуситом (ОВС) и 24 пациента с обострением хронического верхнечелюстного синусита (ОХВС) дополнительно получали деринат (1,5% – 5,0 внутримышечно через 24 часа № 10). Группа контроля состояла из 14 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. В работе фенотип лимфоцитов опре-



делялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3, CD4, CD8, CD16 (NK-клетки), CD25, CD95, HLA-DR [11].

Содержание C3, C3a, C4, C5, C5a, C1-ингибитора-компонентов комплемента (C1-инг), фактора Н, ФНОα, ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона α и γ, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [4, 13, 16].

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [3, 6]. Кроме этого, определяли активность каталазы [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [12].

**Результаты.** При изучении представительства иммунофенотипированных клеток крови на момент поступления у больных ОВС установлено снижение CD3, CD4, CD16 и CD25-лимфоцитов (таблица).

Таблица

**Иммунофенотипированные лимфоциты у больных ВЗВП (M±m)**

Показатели	Единицы измерения	Здоровые доноры	Больные с ОВС	Пациенты с ОХВС
		1	2	3
CD3	%	54,3±4,3	46,4±3,8 <sup>*1</sup>	46,9±4,4
CD4	%	44,76±3,2	55,6±4,0 <sup>*1</sup>	41,8±3,9 <sup>*2</sup>
CD8	%	28,10±2,0	25,0±3,1	36,2±2,8 <sup>*1,2</sup>
CD16	%	8,5±0,2	9,1±0,21 <sup>*1</sup>	9,9±0,2 <sup>*1,2</sup>
CD25	%	4,0±0,22	5,3±0,11 <sup>*1</sup>	3,1±0,12 <sup>*1,2</sup>
CD95	%	14,2±1,9	16,1±2,0	23,1±1,7 <sup>*1,2</sup>
HLA-DR	%	30,2±2,1	32,3±2,0	18,1±1,3 <sup>*1,2</sup>

*Примечание:* \* – достоверные отличия средних арифметических (p < 0,05); цифры рядом – по отношению к показателям какой группы эти различия.

У больных ОХВС по сравнению со здоровыми донорами снижено абсолютное содержание CD3-лимфоцитов, CD4, процентное содержание CD25 и HLA-DR-клеток, но повышено количество CD8, CD16 и CD95-лимфоцитов (табл. 1).

Следовательно, у больных ОХВС по сравнению с ОВС установлены более выраженные нарушения клеточного звена иммунитета, что представляется более выраженным снижением содержания CD3, CD4, CD25-лимфоцитов и повышением количества CD8 и CD-95-клеток.

Выявлено, что у больных ОВС при поступлении в стационар повышен ФИ и показатели НСТ-теста, как спонтанного, так и стимулированного, что приводит к повышению функционального резерва нейтрофилов (рис. 1).

У пациентов с ОХВС активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови остается на уровне нормы, тогда как повышено значение НСТ-теста спонтанного, но не выше значений у больных ОВС (рис. 1).

Таким образом, у больных ОВС имеет место стимуляция ФМА нейтрофилов периферической крови, что, вероятно, является компенсаторной реакцией организма на инфекционный агент, что усиливает миграцию фагоцитов в гнойный очаг, тогда как у больных ОХВС активность нейтрофилов практически остается на прежнем уровне.

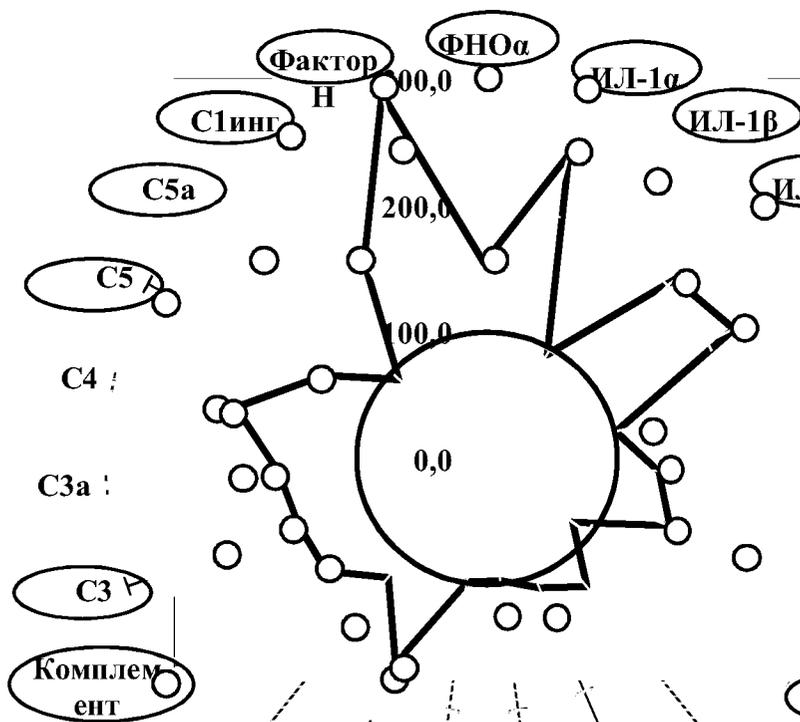


Рис. 1. Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у больных ВЗВП

Примечания:

1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров добровольцев (1 группа);
2.  – показатели у больных ОВС до лечения (2 группа);
3.  – показатели у больных ОХВС до лечения (3 группа);
4.  –  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 группами по отношению к 1 группе;
5.  –  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 группами.

В условиях ОВС выявлено повышение концентрации в плазме крови ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, ИНФ $\alpha$  и ИНФ $\gamma$ , и как компенсаторный механизм – противовоспалительного цитокина РАИЛ. Концентрация других цитокинов, обладающих антагонистическими эффектами, остались на уровне нормы (ИЛ-4 и ИЛ-10) (рис. 1).

У больных ОХВС в меньшей степени, чем у предыдущей группы, выявлено повышение концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ , а концентрация ИЛ-1 $\beta$  и Г-КСФ остается на уровне нормы. При этом без изменений остается концентрация всех изученных противовоспалительных цитокинов: РАИЛ, ИЛ-4, ИЛ-10 (рис. 1).

В условиях ОВС выявлено повышение активности комплемента, концентрации в плазме крови как неактивных продуктов (С3, С4 и С5), так и их активных молекул, обладающих провоспалительной активностью и стимулирующей хемотаксис клеток макрофагально-моноцитарного ряда (С3а и С5а). При этом концентрация компонентов системы комплемента, обладающих ингибирующей активностью – фактор Н и С1инг, оказалась также повышена.

При ОХВС установлено также повышение концентрации изученных компонентов системы комплемента, но концентрация С3, С5, С1-инг. оказалась меньше, чем у больных предыдущей группы, что, вероятно, свидетельствует об «истощении» компенсаторных механизмов данной системы.

У больных как ОВС, так и ОХВС имеет место повышение концентрации в плазме крови продуктов ПОЛ: МДА и АГП. При этом у больных с ОХВС МДА и АГП достоверно выше, чем у пациентов с ОВС, а активность каталазы не отличается от таковой у здоровых доноров (рис. 2).

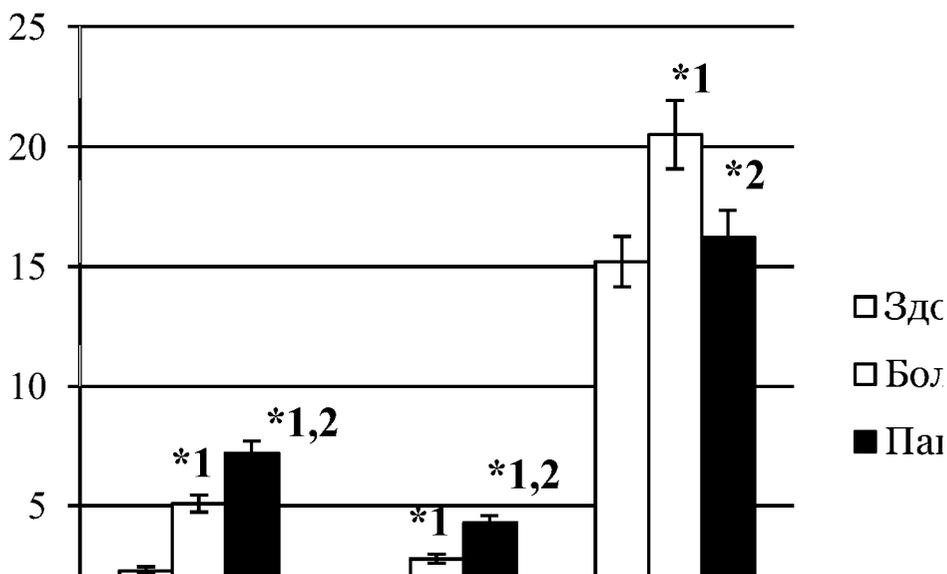


Рис. 2. Концентрация продуктов ПОЛ и активности каталазы в плазме крови у больных ОХВП

Проведенное традиционное лечение у больных ОВС повышает в крови пациентов до уровня здоровых доноров содержание CD3 и CD25-лимфоцитов лимфоцитов, но остается повышенным количество CD4 и CD16-клеток. Традиционная комплексная терапия больных ОВС не влияет на нарушенные показатели, отражающие активность и интенсивность фагоцитоза и активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови, частично корригируя лишь ФРН. Традиционное лечение позволило у больных ОВС нормализовать в плазме крови концентрацию АГП, частично корригировать концентрацию ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ $\alpha$ , ИЛ-4, РАИЛ, С4, С3а, С5а, фактор Н, МДА, при этом активность каталазы и концентрации ИЛ-1 $\alpha$ , РАИЛ и фактора Н оказались на уровне здоровых доноров.

Традиционная терапия у больных ОХВС нормализует процентное и абсолютное содержание CD3, CD8, CD25-лимфоцитов, повышая, но не до уровня нормы количество HLA-DR-клеток, при этом не влияет на измененные показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, повышая значения только НСТ-стим. Традиционное комплексное лечение у данной категории больных повышает показатели цитокинового звена и системы комплемента не только по сравнению с состоянием до лечения, но и с донорами, о чем свидетельствует концентрация в плазме крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ , С3 и С5а. Следует отметить, что концентрация ИЛ-1 $\alpha$  и фактора Н корригируется частично. Традиционное комплексное лечение у больных ОХВС незначительно снижает концентрацию МДА и не влияет на концентрацию в плазме крови АГП.

Применение в послеоперационном периоде у больных ОВС дерината позволило повысить до уровня нормы количество CD4-лимфоцитов, нормализовать функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови, концентрацию в плазме крови С3, С1-инг. и МДА.

У больных ОХВС применение дерината позволило нормализовать в крови количество CD4, CD16, корригировать концентрации в плазме крови ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, С3-компонента системы комплемента, МДА и АГП, тогда как концентрации РАИЛ, С4 и С1-инг. компонентов системы комплемента остаются на прежнем уровне, а фактора Н повышается.

**Обсуждение.** Таким образом, традиционное комплексное лечение полностью или частично корригирует нарушенные показатели иммунного и оксидантного статусов у больных с ОВС, тогда как у пациентов с ОХВС данное ле-

чение практически не влияет на измененные показатели, что предопределило необходимость поиска и клинического апробирования схем и способов фармакологической иммунореабилитации с целью коррекции выявленных нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных ОВС и ОХВС.

В этом отношении перспективными являются препараты нуклеиновых кислот. Еще в начале XX века в науке возникло стремление раскрыть механизм действия нуклеиновой кислоты в организме. Исследователи придавали большое значение ферментативным процессам в клетках, полагая, что цитолиз и бактериолиз находятся в прямой зависимости от нуклеорасщепляющего фермента нуклеазы.

Большой интерес в настоящее время представляет отечественный препарат деринат. Дезоксирибонуклеат натрия – это биологически активное вещество, впервые выделенное из молок осетровых рыб в институте биофизики в 1986 году. Препарат состоит из высокоочищенной натриевой соли дезоксирибонуклеиновой кислоты, деполимеризован ультразвуком и растворен в 0,1% водном растворе хлорида натрия. Деринат нормализует иммунный статус, является универсальным метаболическим модулятором, обладающим неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани, включая иммунную систему, является мощным стимулятором клеточной регенерации и стабилизации гемопоеза, оказывает выраженное противовоспалительное действие, снижает токсичность антибиотиков. Иммуномодулирующий эффект дерината обусловлен способностью препарата восстанавливать и активизировать перестройку иммунных сил, ген-связывающую активность иммунной системы, стимуляцию В-звена лимфоцитов, активацию Т-хелперов и др. [14, 15].

Использование дерината оказывает преимущественно влияние на функциональную активность нейтрофилов периферической крови, нормализуя измененные показатели у пациентов с ОВС. Нейтрофилы – одни из главных клеток врожденного иммунитета, осуществляющих первую линию защиты организма от инфекции, кроме этого громадная роль фагоцитов в приобретенном иммунитете становится все более очевидной благодаря работам последнего десятилетия [15]. В то же время именно нейтрофилы, обладая высоким провоспалительным потенциалом, способны провоцировать развитие системного воспалительного ответа при иммунном воспалении, имеющим место и при воспалительных заболеваниях верхнечелюстных пазух [10]. Все это определяет важность изучения состояния функционально-метаболической активности нейтрофилов при данной патологии.

Фагоцитоз начинается с диапедеза фагоцитов и накопления их в очаге воспаления. Взаимодействуя с бактериями, фагоциты активируются, в цитоплазме накапливаются гранулы, наполненные мощными протеазами. Возрастают поглощение кислорода и генерация активных форм кислорода (кислородный взрыв), включая перекись водорода и гипохлорит, а также окись азота. В дополнение к перечисленным признакам активации макрофаги начинают выделять в среду мощные медиаторы воспаления, среди которых особой активностью отличаются так называемый ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$ , ИЛ-8 и другие. Кроме этого на функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов и их готовность к реагированию на бактериальные стимулы оказывают существенное влияние продукты активированных иммунных клеток – цитокины [2].

Вероятно, поэтому использование дерината у пациентов с верхнечелюстным синуситом оказывает положительный иммунокорректирующий эффект, более выраженный в условиях острого процесса, по сравнению с обострением хронического. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в лечении пациентов с острым верхнечелюстным синуситом дерината, тогда как у пациентов с обострением верхнечелюстного синусита апробировать новые схемы фармакологической иммунореабилитации.

### **Выводы.**

1. У больных острым и обострением верхнечелюстного синусита при поступлении в стационар нарушены показатели иммунного и оксидантного статусов, как на системном, так и на местном уровне.

2. У больных обострением хронического верхнечелюстного синусита более выражены нарушения клеточного звена иммунитета и проявления «оксидантного стресса», в меньшей степени, изменены показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов, цитокинового звена и системы комплемента, чем у пациентов с острым синуситом.

3. Традиционное лечение частично корригирует нарушенные показатели иммунного и оксидантного статусов у больных острым верхнечелюстным синуситом, а у пациентов с обострением хронического верхнечелюстного синусита данное лечение мало влияет на измененные показатели.

4. Использование дерината эффективно корригирует нарушенные показатели иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у пациентов с острым верхнечелюстным синуситом, но оказывается недостаточным у больных обострением верхнечелюстного синусита.

### Литература

1. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-4 и ИЛ-10 как один из возможных механизмов, способствующих хронизации вирусных гепатитов / Коненков В.И., Рязанцева Н.В., Наследникова И.О. и др. // Иммунология. – 2007. – №2. – С. 68-72.

2. Бакулина, Л.С. Комплексная антиоксидантная терапия при лечении больных острым синуситом / Л.С. Бакулина, Ю.М. Овсянников, С.В. Швецов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 72–73.

3. Бенисевич, В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596-599.

4. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.

5. Влияние препарата синуфорте на качество жизни больных риносинуситом / А.А. Рыбак, А.А. Рыбак, Т.В. Матвеева, В.Г. Непри // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 3. – С. 56-58.

6. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.

7. Гуломов, З.С. Изучение состояния специфического и неспецифического иммунитета больных хроническим гнойным риносинуситом в динамике местной иммунотерапии интерлейкином-1β / З.С. Гуломов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 71–72.

8. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстного синусита, возникающего после эндодонтических вмешательств / С.В. Сирак, А.А. Слетов, М.В. Локтионова и др. // Пародонтология. – 2008. – № 3 (48). – С. 14-18.

9. Иммунологические особенности продукции интерлейкина-1β при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнойного риносинусита) / Л.Ф. Азнабаева, Э.Р. Шарипова, Н.А. Арефьева, А.Г. Зайнуллина // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 4–5. – С. 535-540.

10. Клиническая значимость взаимосвязей показателей системного и местного адаптивного и врожденного иммунитета на примере полипозного риносинусита / М.З. Саидов, Б.Х. Давудова, С.В. Климова и др. // Иммунология. – 2010. №2. – С. 101-107.

11. Клиническая иммунология для врачей / Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г. – М., 1997. – 120 с.

12. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980.– 293с.

13. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.

14. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Козлов и др. – М., 2007. – 450 с.

15. Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маяковский // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 374-382.

16. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30-33.



## IMMUNOCORRECTIVE EFFICIENCY OF DERINAT AT MAXILLARY SINUSITIS

**S.V. BUDYAKOV**

*Belgorod  
State  
University*

*e-mail: wvas@mail.ru*

In article data about disturbances of the immune status and a condition of lipid peroxidation at patients with acute and an exacerbation of chronic maxillary sinusitis are presented. In work small efficiency of traditional treatment at patients with maxillary sinusitis is established and necessity of use additional immunomodulatory preparations is proved. It is defined immunomodulatory efficiency of derinat in complex therapy of patients with maxillary sinusitis.

Key words: maxillary sinusitis, immune disturbance, condition of lipid peroxidation, derinat, immunorehabilitation.