

Юсупова Д.Р.<sup>1,2,3</sup>, Машинец О.О.<sup>1,2</sup>, Абдулкеримов Х.Т.<sup>1,2</sup>, Абдулкеримов З.Х.<sup>1,2</sup>

## Иммунологическая характеристика раннего послеоперационного воспаления у пациентов, подвергшихся плановым эндоназальным вмешательствам

1- ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, кафедра оториноларингологии, г. Екатеринбург; 2-МАУЗ ГКБ №40, отделение оториноларингологии, г. Екатеринбург; 3-МО «Новая больница», г. Екатеринбург

Yusupova D.R., Mashinets O.O., Abdulkherimov Kh.T., Abdulkherimov Z. Kh.

## Immunological features of acute postoperative inflammation of the nasal mucosa in patients undergoing edonasal surgery

### Резюме

С целью определения иммунологических характеристик раннего операционного воспаления у пациентов, перенесших плановые внутриносовые хирургические вмешательства, были определены уровни провоспалительных цитокинов назальной слизи у 96 пациентов. В основную группу вошли пациенты, у которых в качестве послеоперационного ведения применялись раневые покрытия, содержащие рецепторный антагонист ИЛ-1. В группу контроля-пациенты с традиционным способом послеоперационного ведения. В результате проведенного исследования выявлены иммунологические особенности течения послеоперационного ринита у разных групп пациентов.

**Ключевые слова:** раневые покрытия, рецепторный антагонист ИЛ-1, послеоперационный ринит

### Summary

Postoperative rhinitis has been characterized by an important local mucosal inflammation. The aim of this study was to measure the cytokines involved in the postoperative rhinitis, describe the immunological stages of that condition. We also investigated whether there was a difference between patients with traditional postoperative care and patients with using the wound covering dressing IL-1beta receptor antagonist (IL-1 RA). Study included 50 patients with traditional management of postoperative period and 46 patients with using the wound covering dressing IL-1beta receptor antagonist. Plasma and nasal lavage concentrations of interleukin-1beta (IL-1beta), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) were measured. We observed nasal lavage levels of pro-inflammatory cytokines were increased in both groups and it was significantly higher than levels studied cytokines in plasma ( $p < 0.001$ ). Cytokines of nasal lavage reached its maximum levels on the 3-d day after surgery. By 7-th day levels of cytokines have decreased, but still remained higher than before the surgery.

**Key words:** wound covering dressing, IL-1beta receptor antagonist, postoperative rhinitis

### Введение

Септопластика - одно из наиболее распространенных оперативных вмешательств, выполняемых в ринологии. Однако, исследования и разработки, посвященные этой проблеме, ориентированы в основном на совершенствование хирургических методик, разработке новых инструментов, а так же расширение показаний к оперативному вмешательству. В тоже время, послеоперационному уходу уделяют гораздо меньше внимания исследователей, несмотря на признание его важности [1,2]. Большая часть больных, которым выполняется септопластика, относится к трудоспособной и наиболее социально активной возрастной группе от 25 до 50 лет, что еще раз подчеркивает актуальность изучения новых способов эф-

фективного послеоперационного ведения, которое имеет как медико-социальное, также и социо-экономическое значение.

Любое хирургическое воздействие, каким бы щадящим оно не было, приводит к нанесению операционной травмы, приводящей к нарушению естественных барьеров и механизм защиты. В результате оперативного вмешательства, в полости носа запускается закономерная и запрограммированная природой реакция в виде воспаления. Эта реакция универсальная, т.к. разные по своей природе повреждающие агенты (микробные продукты, активированные компоненты комплимента, химические вещества, физические воздействия, операционная травма, последствия тампонады) будут вызывать в очагах вос-

паления схожие по сущности процессы. Однако, являясь инфекционной по своей природе, травматический ринит имеет свои особенности в патогенезе и клиническом течении. Кроме того, механизмы, участвующие в развитии раннего послеоперационного воспаления в полости носа, на сегодняшний день изучены недостаточно [3].

В порядке поиска новых возможностей оптимизации послеоперационной реабилитации пациентов было проведено исследование, задачами которого явились: изучение цитокинов, вовлеченных в послеоперационное воспаление; описание иммунологических стадий раннего операционного ринита и изучение возможности применения местной антицитокиновой терапии после плановых вмешательств в полости носа.

## Материалы и методы

Способом рандомизации были сформированы 2 группы из пациентов, поступивших на плановое хирургическое лечение в клинику оториноларингологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (ЛОП-отделение МАУЗ ГКБ №40 г. Екатеринбург) с диагнозом искривление носовой перегородки, хронический гипертрофический ринит. Объем оперативного вмешательства включали: септопластику, симультанную подслизистую вазотомию, с частичной резекцией задних концов нижних носовых раковин (турбинопластику).

Контрольная группа состояла из 50 человек, среди них мужчин 29 (62%) и 21 (38%) женщина. Возраст пациентов составил  $33,26 \pm 7,5$  (M+m). В раннем послеоперационном периоде у пациентов данной группы использовалась традиционная схема ведения посттравматического ринита. В контрольной группе, после удаления внутриносовых тампонов проводился анемизация и туалет слизистой полости носа, с последующим смазыванием поверхности слизистой различными мазями.

Основная группа состояла из 46 человек, средний возраст пациентов  $33,39 \pm 8,05$  (M+m). Из них 32 (70%) мужчин и 14 (30%) женщин. У пациентов данной группы в дополнение к общепринятой схеме ведения послеоперационного ринита, применялись гидрогелевые раневые покрытия «Хитоскин-гель», содержащие рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL-1RA).

Данные покрытия изготовлены из биосовместимых материалов -пористого лавсана с гидрогелевым слоем. Лавсан имеет поры субмикронных размеров, что обеспечивает хороший газообмен и одновременно защиту от внешнего инфицирования. Гидрогелевый слой обеспечивает стимуляцию репаративных процессов. Антибактериальная эффективность обеспечивается введением в состав геля хитозана.

Антицитокиновое действие раневых покрытий достигается с помощью введения в гидрогелевую матрицу вспомогательного вещества - IL-1RA [4]. Основным механизмом которого является конкурентное связывание мембранного рецептора первого типа к интерлейкину-1 и предотвращение взаимодействия рецептора с его акцессорным белком. Таким образом, создаются условия для блокирования проведения сигнала внутрь клетки. Био-

логическое действие IL-1RA связано с противовоспалительными, иммуномодулирующими и метаболическими свойствами препарата [5].

Применение раневых покрытий с таким комплексом свойств, для ведения раннего послеоперационного периода является патогенетически обоснованным. При посттравматическом рините мы наблюдаем гиперпродукцию цитокинов на местном уровне. При увеличении уровней цитокинов выше физиологически нормальных значений они могут выступать в роли медиаторов патологических изменений в прооперированных тканях. Введение антицитокинового препарата в состав раневых покрытий обеспечивает блокирование избыточного синтеза этих медиаторов иммунитета, что бы избежать чрезмерных проявлений воспалительной реакции и острофазового ответа, вызванных гиперпродукцией эндогенных цитокинов.

В носовой слизи оценивали содержание интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 8 твердофазным иммуоферментным методом (ИФА) с использованием реактивов фирмы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

Определение секреторного IgA в слизистой носа производили с помощью тест-системы «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» (Новосибирск) методом твердофазного ИФА.

Назальный секрет собирали на смоченный изотоническим раствором 0,9% NaCl ватный туффер, который помещали в средний носовой ход на 30 секунд, затем ватку переносили в пластиковую микропробирку с физиологическим раствором в объеме 0,75 мл и замораживали при температуре минус 20°C. Перед исследованием производили быстрое размораживание. Пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 1500 оборотов/минуту, в дальнейшем работали с надосадочной жидкостью. Взятие назального секрета проводилось у всех испытуемых до начала лечения, на третий и седьмой день наблюдения.

Критериями исключения из участия в исследовании были: возраст менее 18 лет и более 60, отказ пациента участвовать в исследовании, отягощенный аллергоанамнез и онкоанамнез, наличие хронической патологии ЛОР-органов в стадии обострения, полипозного риносинусита, применение пациентом препаратов иммуномодулирующего действия в течение последних 3 месяцев, наличие хронических заболеваний аутоиммунного генеза.

В процессе исследований были использованы методы статистической обработки для оценки средних значений и стандартных ошибок признаков в группах, медианы, квартили, доверительные интервалы. Использовался t- критерий Стьюдента для сравнения групп и определения числовых признаков (параметров), значимо ( $p < 0,05$ ) отличающихся в сравниваемых группах, непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки уровня отличий в сравниваемых группах числовых данных с распределением, отличным от нормального.

## Результаты и обсуждение

В ходе нашего исследования выявлено, что амплитуда показателей системного иммунитета при неосложнен-

**Таблица 1. Концентрация провоспалительных цитокинов в назальной слизи (значения выражены через медиану с границами межквартильного интервала).**

Показатели	День исследования	Уровни цитокинов слизи по группам наблюдения (пг/мл)		Уровень значимости (p)
		I группа n=50	II группа n=46	
IL-1β, пг/мл	До	23, 52 (18,32-37,43)	25,69(17,90-31,37)	0,21
	3 сутки	328,57 (215,03-439,23)	383,55(239,38-537,48)	0,03
	7 сутки	92,75 (36,25-133,78)	267,15(166,92-356,75)	0,000
IL-6, пг/мл	До	6,18(2,81-14,84)	5,60(3,60-16,73)	0,30
	3 сутки	505,60(214,49-628,70)	467,70(409,13-547,38)	0,16
	7 сутки	47,90(23,01-73,63)	477,05(393,97-562,23)	0,000
IL-8, пг/мл	До	429,30(207,28-847,73)	427,20(199,00-823,25)	0,38
	3 сутки	2663,80(1690,68-3727,55)	909,40(769,08-1575,43)	0,000
	7 сутки	2006,00(1370,75-2512,50)	2380,20(1967,78-2684,25)	0,10

ном течение послеоперационного периода после плановых эндоназальных вмешательств была незначительной. Данные многочисленных исследований также свидетельствуют о том, что при типичном и неосложненном течении многих заболеваний ЛОР-органов патологический процесс не выходит за пределы слизистых оболочек. Таким образом, при различных формах ринита наибольшую информативность иммунологического исследования обеспечивает исследование назальных смывов.

Содержание цитокинов в муконазальной слизи по группам наблюдения представлено в таблице 1.

Как в первой, так и во второй группе обнаружен резкий рост уровней провоспалительных цитокинов в назальной слизи в ответ на нанесение операционной травмы. Однако по динамике изменения данных показателей группы значительно отличались друг от друга.

К 3-м суткам послеоперационного периода в обеих группах обнаружен рост уровня данного цитокина. Наибольшее повышение концентрации ИЛ-1β выявлено в опытной группе. К 7-м суткам концентрация ИЛ-1β достоверно снижалась у всех прооперированных пациентов, хотя темпы снижения достоверно различались по группам. В группе пациентов, у которых использовались раневые покрытия с РАИЛ, снижение было наименьшим. Последнее, возможно, связано с тем, что местное применение антагониста ИЛ-1 приводит к тому, что рецепторы становятся недоступными для свободного ИЛ-1β и происходит его накопление на поверхности слизистой. Кроме того, раневые покрытия обладают сорбционной способностью удерживать в раневом экссудате различные биологические вещества, в том числе цитокины.

К 3-м суткам концентрация ИЛ-8 в назальной слизи у пациентов, получавших традиционную послеоперационную терапию, достигала достаточно больших цифр, что может свидетельствовать о значительной степени тяжести течения послеоперационного ринита в этой группе. В группе РАИЛ данный цитокин присутствовал в назальной слизи в достоверно более низких концентрациях в сравнении с группой контроля (p<0,0001). Спустя семь суток от начала послеоперационной коррекции уровень данного цитокина в группе РАИЛ достоверно возрастал и был сопоставим с контрольной группой (p<0,1), что подчеркивает иммуномодулирующий эффект препарата.

При исследовании sIgA на 3 сутки обнаружено, что его уровень был достоверно выше в группе пациентов с традиционным послеоперационным ведением (p<0,01). Это можно расценивать как естественный защитный механизм, который указывает на большую глубину послеоперационного воспаления в группе контроля, чем в группе РАИЛ. К 7-м суткам уровень данного иммуноглобулина в группе РАИЛ остался прежним (p=0,058), а в контрольной зарегистрировано его достоверное снижение по сравнению с 3 днем (p=0,003).

До начала оперативного лечения мы убедились, что показатели местного муконазального иммунитета у пациентов основной и контрольной групп не имели существенных различий (p<0,05), что сделало правомочным дальнейшее сравнение групп в ходе послеоперационного периода. На 3-е сутки уровни IL-1β, IL-8 и sIgA имели достоверные различия между группами. Различия по содержанию IL-6 в назальной слизи достигли статистической достоверности только к 7-м суткам. В это время по уровню IL-8 на 7-е сутки группы были сопоставимы. Такие изменения концентрации провоспалительных цитокинов в назальной слизи свидетельствуют о том, что гидрогелевая матрица раневого покрытия способна удерживает цитокины, которые стабилизируются и могут проявлять свое действие, влияя на течение репаративных процессов. Динамка изменения концентрации sIgA после нанесения операционной травмы свидетельствует о том, что применение местной антицитокиновой терапии способствует поддержанию достаточно высокого уровня sIgA в назальной слизи в течение всего раннего послеоперационного периода, не оказывая угнетающего действия на важный иммунологический механизм защиты. К 7-м суткам послеоперационного периода достоверных различий между группами по содержанию данного секреторного иммуноглобулина не было обнаружено.

Послеоперационный период в целом протекал благоприятно у всех 96 пациентов. При проведении исследования мы не выявили ни одного случая непереносимости или аллергической реакции при использовании раневых покрытий.

## Заключение

Исследование иммунологических параметров слизистой оболочки полости носа после плановых хирургических вмешательств в полости носа показало, что операционная травма приводит к возрастанию синтеза провоспалительных цитокинов в месте ее нанесения.

Одним из путей контроля над течением послеоперационного воспаления является местное применение антицитокиновой терапии, которая является патогенетически обоснованным и оправданным.

Использование раневых покрытий содержащих РАИЛ способствует корригированию содержания цитокинов в назальном секрете, что даст возможность осуществлению контроля за развитием течения острого ло-

кального воспаления в слизистой полости носа. ■

*Юсупова Д.Р., аспирант кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Машинец О.О., аспирант кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Абдулкеримов Х.Т., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Абдулкеримов З.Х., клинический интерн кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственные за переписку - Машинец О.О., 620905, г. Екатеринбург, ул. Соболева 19-317, omashinets@mail.ru*

---

## Литература:

1. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Руководство по ринологии. - М.: «Литера», 2011.
2. Абдулкеримов Х.Т. Применение современных отечественных технологий в ринологии / Х.Т. Абдулкеримов, Е.В. Чернядьева // Материалы XVI съезда оториноларингологов России (тезисы).- г. Нижний Новгород 7-9 июня 2006 г.- СПб: «Рио-Амь», 2006.- С. 243.
3. Лопатин А.С. Ринит: Руководство для врачей. - М.: Издательство «Литера», 2010.
4. Пат. 2422133 С1 Российская Федерация, МПК А 61 К 9/00, А 61 L 15/22, А 61 L 15/28, А 61 F 13/02, А 61 L 15/44, Гидрофильный гель, способ его получения (варианты), раневое покрытие и перевязочное средство на его основе [Текст] / Антонов С.Ф.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства. - № 2009143612/15; заявл. 26.11.09; опубл. 27.06.11, Бюл. № 18.
5. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1. Патология. Физиология. Клиника. - СПб.: Фоллиант, 2011.