



<sup>1</sup> Тамбовская  
городская клиническая  
больница № 3

<sup>2</sup> Пензенский  
институт  
усовершенствования  
врачей – филиал  
ФГБОУ ДПО  
«Российская  
медицинская академия  
непрерывного  
профессионального  
образования»  
Минздрава России

# Иммуноферментные методы в диагностике хронического синусита и хронического тонзиллита

Д.В. Трусов<sup>1</sup>, М.В. Бычкова<sup>1</sup>, Е.Р. Кулюцина, к.м.н.<sup>2</sup>, Н.К. Починина, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Валерьевич Трусов, trudoc747@rambler.ru

Для цитирования: Трусов Д.В., Бычкова М.В., Кулюцина Е.Р., Починина Н.К. Иммуноферментные методы в диагностике хронического синусита и хронического тонзиллита // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 8. С. 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-8-18-22

*Обследованы 156 пациентов с хроническим синуситом и хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы, находившихся на стационарном лечении. Больные были разделены на четыре группы. Первую группу составил 41 больной хроническим полисинуситом, вторую – 34 пациента с хроническим тонзиллитом, третью – 38 больных хроническим гнойным синуситом, четвертую – 43 пациента с паратонзиллярным абсцессом. Все пациенты были обследованы, согласно стандартам оказания медицинской помощи по соответствующим нозологиям. Дополнительно проведены исследование на высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) и исследование Д-димера иммуноферментным методом. Показана динамика взаимосвязанных высокочувствительных показателей (СРБ и Д-димера), являющихся отражением взаимосвязанных процессов воспаления и гемостаза у больных хроническим синуситом и хроническим тонзиллитом.*

**Ключевые слова:** риносинусит, тонзиллит, Д-димер, С-реактивный белок

## Актуальность

Среди всех нозологических форм в структуре заболеваемости поликлинического и стационарного звена основную долю составляют заболевания околоносовых пазух [1–3] и небных миндалин [4]. Обращаемость по поводу хронического полипозного синусита составляет 3,7–5,8 на 10 тыс. человек [1]. На хронический тонзиллит (ХТ) приходится 23,7% всех заболеваний глотки [4]. Среди urgentных патологий глотки паратонзиллярные абсцессы (ПА) занимают первое место [5].

В настоящее время в отношении патогенеза хронического синусита (ХС) и ХТ остается много спорных и неясных вопросов. Поскольку

существуют лимфогенные связи небных миндалин с другими органами, не исключено распространение токсических, метаболических, иммунореактивных, аллергических факторов с небных миндалин [4, 6]. Классификация ХТ Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна объясняет токсико-аллергический характер заболевания, обусловленный в основном наиболее изученным этиологическим фактором данного заболевания – бета-гемолитическим стрептококком группы А [4, 6]. С этим возбудителем связано большинство описанных и доказанных метатонзиллярных осложнений: ревматизм, миокардит и заболевания клапанного аппарата сердца,

нефропатия, обусловленная иммуноглобулином (Ig) А [4, 6, 7].

В патогенезе ХС, особенно полипозной формы, также много неясных моментов. Существует несколько теорий образования полипов в полости носа: инфекционная, в том числе грибковая, аллергическая. До сих пор не понятно, полипозный синусит – самостоятельное заболевание или проявление атопических системных заболеваний [4]. У каждой теории есть сторонники. В ряде исследований изучали роль гуморального и клеточного иммунитета при этом заболевании. ХС и ХТ не являются очаговой патологией [8]. В литературе по оториноларингологии, касающейся лабораторной диагностики, в основном освещены вопросы определения уровней Ig, цитокинов в секрете слизистой оболочки и крови, показателей общеклинического анализа крови, антистрептолизина-О, ревматоидного фактора, С-реактивного белка (СРБ) (пентамера) [2, 4, 6].

Анализ крови на цитокины выполняет далеко не каждая лаборатория городской или районной больницы. Показатели общего анализа крови информативны лишь при явном гнойном процессе. При вялотекущем хроническом воспалении в околоносовых пазухах или небных миндалинах такой анализ неинформативен [9]. Например, уровень антистрептолизина-О повышается в ответ на перенесенную



инфекцию, реакция проявляется только на 7–9-й день заболевания [10]. Что касается острофазовых показателей воспаления, обычно подтверждающих бактериальную инфекцию, часто ориентируются на уровни фибриногена, СРБ (пентамера) [10, 11]. Но методика определения данных показателей не совсем точна по сравнению с иммуноферментными методами исследования, например, высокочувствительного СРБ (мономера). Уровень высокочувствительного СРБ в крови увеличивается через 6–8 часов от начала заболевания и достаточно быстро снижается, что свидетельствует об эффективности назначенного лечения и может способствовать ранней диагностике, дифференциальной диагностике при указанных нозологических формах [12]. Активация свертывания крови тесно связана с воспалением и необходима для ограничения очага инфекции или инфекционных агентов путем окружения их фибриновыми микросгустками [13–15]. Нарушение гемостаза при гнойно-септическом процессе сопровождается усилением фибринообразования, снижением активности естественных антикоагулянтов, а также подавлением системы фибринолитического потенциала [13–15]. При этом имеет место и определенная динамика медиаторов и маркеров воспалительных реакций – цитокинов. Провоспалительные цитокины среди прочих функций стимулируют активацию гемостаза за счет экспрессии тканевого фактора, угнетения антикоагулянтных и фибринолитических систем крови [13–15]. Особенности течения гемостатических реакций при хронических патологиях околоносовых пазух и небных миндалин недостаточно освещены в литературе, отсутствуют ориентиры, позволяющие прогнозировать тяжесть течения данной патологии. Отсутствуют работы, посвященные ранней и чувствительной диагностике, прогнозированию течения ХС, в том числе хронического гнойного синусита (ГС), ХТ, ПА одновременно по показателям СРБ и Д-димера.

Проблема лечения больных ХС, ХТ и ПА остается крайне актуальной в оториноларингологии [3–8]. Это обусловлено общей тенденцией роста заболеваемости ХТ и ХС, неэффективностью лечения, высокой частотой рецидивирования, а также незначительным количеством исследований роли сопряжения гемостатических реакций и воспаления в генезе заболевания [3–8, 15–18].

Целью исследования стала оценка показателей и связи между Д-димером и С-реактивным белком при хроническом полисинусите (ХП), ГС, ХТ и ПА.

### Материал и методы

Проведено клиничко-лабораторное обследование 156 пациентов (67 (42,9%) мужчин, 89 (57,1%) женщин) с хроническим синуситом и хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы и паратонзиллярным абсцессом, находившихся на стационарном лечении в Тамбовской городской клинической больнице № 3. Больные были разделены на четыре группы. Первую составил 41 больной ХП (средний возраст –  $44,9 \pm 3,2$  года), вторую – 34 пациента с ХТ (средний возраст –  $40,3 \pm 3,2$  года), третью – 38 больных ГС (средний возраст –  $25,6 \pm 1,4$  года), четвертую – 43 пациента с ПА (средний возраст –  $33,6 \pm 1,9$  года). В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев (средний возраст –  $26,5 \pm 2,01$  года).

Критериями исключения из исследования послужили:

- ✓ наличие бронхиальной астмы, сахарного диабета, заболеваний крови и системных заболеваний;
- ✓ применение любых препаратов, влияющих на гемостаз;
- ✓ наличие вирусных гепатитов (В, С) и ВИЧ-инфекции;
- ✓ установленная в анамнезе почечная и печеночная недостаточность;
- ✓ беременность.

Всем участникам исследования выполнен забор крови из локтевой вены в две вакуумные системы (для получения сыворотки и плаз-

мы) в первые сутки поступления в стационар. Определение уровней СРБ и Д-димера проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на иммуноферментном микропланшетном анализаторе INFINITE F50 (Tecan, Австрия).

Статистическую обработку данных при оценке результатов лабораторного исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Частоту встречаемости рассчитывали прямым подсчетом и выражали в процентах. Уровни определяемых показателей описывали с помощью медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Достоверность различий показателей между группами оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. За норму принимали предлагаемые нормативы для соответствующих наборов и методов. Статистически значимыми считали различия при 0,05 уровне вероятности безошибочного суждения ( $p < 0,05$ ). При  $p$  более 0,1 и менее 0,05 определяли тенденцию к изменению.

### Результаты и обсуждение

СРБ и фибриноген относятся к белкам острой фазы, роль которых заключается в ограничении очага повреждения, удалении повреждающих факторов, восстановлении нарушенной структуры. СРБ – «главный белок» острой фазы, уровень которого при повреждении возрастает в первые 6–8 часов, причем весьма значительно (в 20–100 раз и больше) [12, 14–16].

Для определения роли воспаления в генезе гнойно-септических осложнений при ХС и ХТ изучались концентрации СРБ в сыворотке крови пациентов с данными патологиями.

СРБ – центральный компонент двух типов воспалительных процессов. Первый тип – воспалительный процесс, связанный с системными инфекционными процессами, некрозом тканей, опухолевыми заболеваниями.



**Таблица 1. Распространенность повышенных значений СРБ ( $\geq 10$  мг/л) больных ХС и ХТ**

Параметр	Группа 1 (ХП)	Группа 2 (ХТ)	Группа 3 (ГС)	Группа 4 (ПА)	Все обследуемые
Количество обследуемых в группе, абс.	41	34	38	43	156
Количество обследуемых с повышенными значениями СРБ в группе, абс.	6	7	6	33	52
Соотношение ко всей группе, %	14,63	17,65	18,42	76,74	33,33

При этом уровень СРБ находится в так называемом воспалительном диапазоне  $\geq 10$  мг/л. Уровень СРБ, достигший указанного значения, свидетельствует о тяжести системного воспаления. Второй тип воспалительной реакции, которую отражает вялотекущий воспалительный процесс, происходящий в эндотелии и обусловленный атерогенезом, как правило, не связан с инфекциями. Высокочувствительный диапазон СРБ – от 0,05 до 10,0 мг/л. В настоящем исследовании данный показатель использовали в качестве раннего маркера – предиктора острого воспалительного процесса [12].

Частота встречаемости высоких значений СРБ в воспалительном диапазоне представлена в табл. 1. Как видим, частота встречаемости острофазовых концентраций СРБ в группах ХП, ХТ и ГС практически не отличалась. Вместе с тем у пациентов с ПА (четвертая группа) высокие уровни СРБ регистрировались в 4,1–5,2 раза чаще, чем в группах 1–3. В целом среди всех обследованных пациентов частота встречаемости острофазовых значений СРБ составила 33,3% (каждый третий пациент). Подобная динамика уровней СРБ в сыворотке крови свидетельствует об острофазовом ответе у ряда пациентов, особенно при ПА,

на фоне гнойного процесса и некроза тканей.

Анализ концентраций СРБ показал значительные различия между группами (табл. 2).

При хронических процессах у пациентов с ХП (первая группа) имели место более высокие концентрации СРБ по сравнению с пациентами контрольной группы (рис. 1).

У пациентов с ХТ (вторая группа) не выявлено достоверных отличий ни с пациентами контрольной группы, ни с пациентами первой группы. Высокие концентрации СРБ при ПА в четвертой группе достоверно отличались от таковых у обследуемых контрольной группы, пациентов с ХП, ХТ, ГС (табл. 2, рис. 1). Это еще раз доказывает информативность данного показателя как наиболее чувствительного клинико-лабораторного индикатора воспаления, бактериального инфекционного процесса и некроза. СРБ, как и большинство белков острой фазы, характеризуется неспецифичностью по отношению к первопричине воспаления и высокой корреляцией их концентрации в крови с тяжестью заболевания и его стадией. Сказанное означает, что СРБ более точный и надежный маркер воспаления, чем, например, скорость оседания эритроцитов, подсчет относительного количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. Ранее нами было показано, что лейкоцитарные показатели общего анализа крови (количество лейкоцитов, относительное количество лейкоцитов, входящее в лейкоцитарную формулу) имели патологически высокие значения при выраженных гнойно-септических осложнениях в виде ПА [9]. Таким образом, ценность определения концентрации в динамике гнойно-септических осложнений для мониторинга течения заболевания и контроля эффективности лечения переоценить сложно.

Ко второй группе белков острой фазы воспаления относится, в частности, фибриноген. Концентрация этих белков увеличивается в 2–5 раз. Одновременная активация фибринолиза сопровождается увеличением Д-димеров как продуктов деграда-

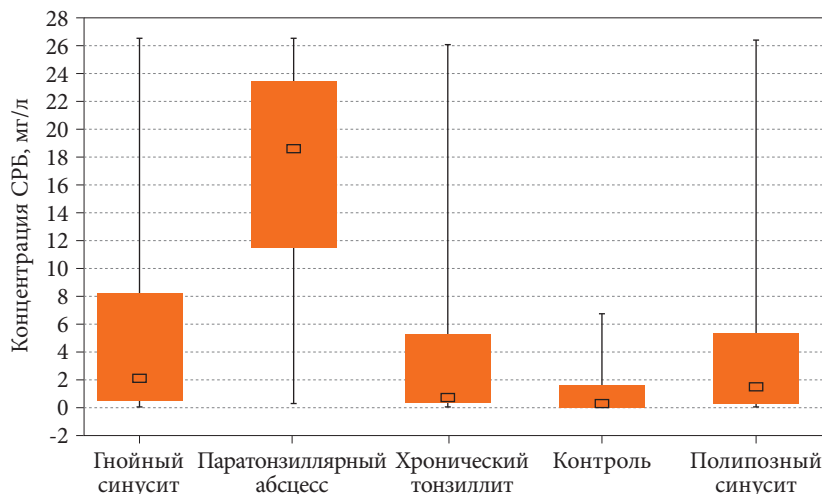
**Таблица 2. Показатели СРБ (мг/л) при воспалительном диапазоне  $\geq 10$  мг/л**

Группа	Значение, интервал
Контрольная (к) (n = 20)	0,2 [0,1; 1,5]
Первая (1) (ХП) (n = 41)	1,4 [0,2; 5,3] <sup>*(к-1)</sup>
Вторая (2) (ХТ) (n = 34)	0,65 [0,35; 5,25]
Третья (3) (ГС) (n = 38)	2,0 [0,4; 8,2] <sup>** (к-3)</sup>
Четвертая (4) (ПА) (n = 43)	18,5 [11,5; 23,4] <sup>*** (к-4, 1-4, 2-4, 3-4)</sup>

\*  $p < 0,05$ , тенденция к изменению ( $0,1 > p > 0,05$ ).

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .



**Рис. 1. Концентрация СРБ**



ции фибрина. Не случайно Д-димер отражает не только нарастание предтромботической готовности, но и степень острофазового ответа [13–15]. В более ранних наших работах показатели рутинной коагулограммы (протромбиновое и тромбиновое время, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время) у больных с ХС и ХТ находились в пределах референсных значений и не различались между группами [9]. Наиболее информативным показателем служило повышение уровней растворимых фибринономерных комплексов, что наглядно отражало развитие предтромботической готовности при гнойно-септических осложнениях [13–15].

В настоящем исследовании выявлена низкая частота встречаемости высоких концентраций Д-димера в группах пациентов с ХП, ХТ и ГС (табл. 3). Однако в группе с гнойно-септическими осложнениями и некрозом тканей – ПА высокие концентрации Д-димера регистрировались в 8 раз чаще. Это указывает на активацию процессов фибринолиза, сопутствующих острой фазе воспалительного процесса.

Анализ результатов определения Д-димера в плазме крови показал значительные различия между группами пациентов с ХП, ГС, ХТ и ПА (табл. 4).

Установлено, что, несмотря на низкую частоту встречаемости высоких концентраций Д-димера при ХТ (2,94%) и ГС (2,63%) по сравнению с ХП (4,88%), медианы данного показателя увеличились и составили 3,0 нг/мл у пациентов с ХП (первая группа) и 4,85 нг/мл у пациентов с ХТ (вторая группа) (рис. 2). У пациентов в группах с гнойно-септическими осложнениями (третья и четвертая группы) уровни Д-димера возросли в десятки раз и достоверно превышали медианы данного показателя в контрольной группе и других группах соответственно (табл. 4, рис. 2), что адекватно отражало острофазовый ответ и предтромботическую готовность в группах ГС и ПА.

Таблица 3. Повышенные значения Д-димера (> 250 нг/мл)

Параметр	Группа 1 (ХП)	Группа 2 (ХТ)	Группа 3 (ГС)	Группа 4 (ПА)	Все обследуемые
Количество обследуемых в группе, абс.	41	34	38	43	156
Количество обследуемых с повышенными значениями в группе, абс.	2	1	1	8	12
Соотношение ко всей группе, %	4,88	2,94	2,63	16,28	10,26

При межгрупповом анализе мы выявили обратную корреляцию слабой степени концентраций СРБ ( $r = -0,285$ ) и умеренной степени концентраций Д-димера ( $r = -0,36$ ). Между изучаемыми показателями имела место достоверная прямая корреляционная связь умеренной степени ( $r = 0,548$ ).

### Выводы

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы. Во-первых, повышение в крови уровней СРБ адекватно отражает наличие воспалительной реакции у пациентов с ХП, ХТ, ГС и играет важную роль в ранней диагностике ПА, сопровождающегося некрозом и выраженной острофазовой реакцией, и предупрежде-

нии тяжелых гнойно-септических осложнений.

Во-вторых, при оценке динамики уровней Д-димера выявлена тенденция к низкой частоте встречаемости повышенных уровней показателя в группах ХП, ХТ. Но, несмотря на это, уровень Д-димера имеет важное диагностическое значение при развитии острофазового ответа и активации гемостаза при ГС и ПА и отражает активность процесса ограничения очага гнойно-септического расплавления тканей.

В-третьих, аналогичная динамика взаимосвязанных между собой показателей СРБ и Д-димера свидетельствует о взаимосвязанных процессах воспаления и гемостаза у больных ХС и ХТ.

Таблица 4. Показатели Д-димера (нг/мл) (диапазон значений у здоровых доноров  $\geq 0-250$  мг/л)

Группа	Значение, интервал
Контрольная (к) (n = 20)	0,00 [0,0; 3,4]
Первая (1) (ХП) (n = 41)	3,00 [0,0; 22,5] <sup>*(к-1)</sup>
Вторая (2) (ХТ) (n = 34)	4,85 [0,0; 22,7] <sup>*(к-2)</sup>
Третья (3) (ГС) (n = 38)	26,30 [0,0; 54,8] <sup>*(1-3), ***(к-3)</sup>
Четвертая (4) (ПА) (n = 43)	167,0 [63,1; 247,8] <sup>****(к-4, 1-4, 2-4, 3-4)</sup>

\*  $p < 0,05$ , тенденция к изменению ( $0,1 > p > 0,05$ ).

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .

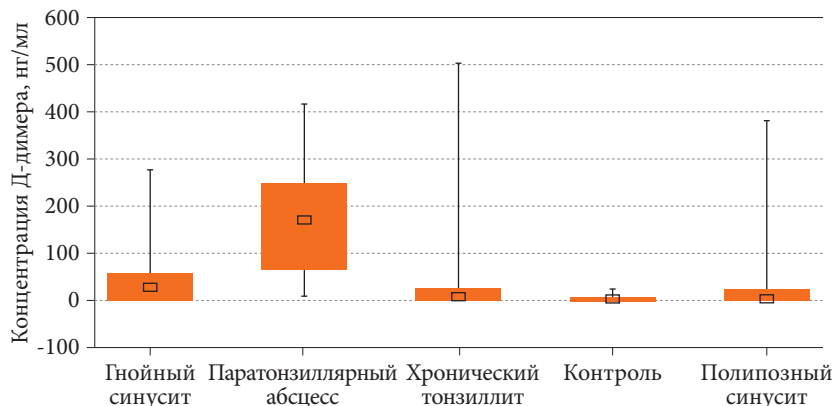


Рис. 2. Концентрация Д-димера



## Заключение

Выявленные в работе закономерности изменения показателей СРБ и Д-димера при ХП, ХТ, ГС, ПА, отражающих реакции и взаимодействие двух важнейших

систем (воспаления и гемостаза), можно отнести к общепатологическим реакциям организма человека. Своевременное исследование уровня СРБ и Д-димера в крови пациентов с ХС и ХТ по-

зволяет проводить раннюю и чувствительную диагностику, прогнозировать течение заболевания и в конечном итоге – повышать эффективность лечения пациентов с данными нозологиями. 🌟

## Литература

1. Мельник А.М., Воронов А.В., Дворянчиков В.В. и др. Состояние микрофлоры полости носа при полипозном риносинусите // Российская оториноларингология. 2017. № 1 (86). С. 73–82.
2. Левченко А.С., Воробьева А.А., Мезенцева О.Ю. и др. Анализ полиморфизма генов цитокинов в развитии хронического риносинусита // Российская ринология. 2019. Т. 27. № 2. С. 77–81.
3. Пискунов Г.З. Полипозный риносинусит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С. Хронический тонзиллит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
5. Кондрашев П.А., Эртель А.И. Местные осложнения хронического тонзиллита и их место в структуре ургентной патологии ЛОР-органов // Российская оториноларингология. 2015. № 3 (76). С. 64–66.
6. Карпищенко С.А., Свистушкин В.М., Лавренова Г.В. и др. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты. СПб.: Диалог, 2017.
7. Рябова М.А., Пособило Е.Е. Клинический профиль больных хроническим тонзиллитом, направленных на плановую тонзиллэктомию // Российская оториноларингология. 2018. № 2 (93). С. 80–83.
8. Пальчун В.Т. Очаговая инфекция в практике оториноларинголога // Вестник оториноларингологии. 2014. № 4. С. 4–6.
9. Бычкова М.В., Трусов Д.В., Починина Н.К. и др. Информативность лабораторных показателей, определяемых по стандартам медицинской помощи у больных с хроническими синуситами и хроническими тонзиллитами // Вестник Тамбовского университета. 2017. Т. 22. № 6–2. С. 1612–1620.
10. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита // РМЖ. 2017. Т. 25. № 23. С. 1688–1694.
11. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Руководство по ринологии. М.: Литтера, 2011.
12. Вельков В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. М.: ДИАКОН, 2011.
13. Синьков С.В., Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. М.: Практическая медицина, 2017.
14. Карпищенко А.И., Андреев В.А., Антонов В.Г. и др. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
15. Schuetz P., Christ-Crain M., Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections // Curr. Opin. Crit. Care. 2007. Vol. 13. № 5. P. 578–585.
16. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? // Curr. Opin. Crit. Care. 2005. Vol. 11. № 5. P. 473–480.
17. Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Марголин О.В. и др. Фибринолитический биомаркер в пластическом закрытии дефектов перегородки носа // Лечебное дело. 2013. № 2. С. 75–79.
18. Дроздова М.В., Мальцева Г.С., Тырнова Е.В. Предоперационный скрининг системы гемостаза при операциях на ЛОР-органах у детей // Вестник оториноларингологии. 2019. Т. 84. № 2. С. 18–22.

## Immunoenzyme Methods in Diagnostics of Chronic Sinusitis and Chronic Tonsillitis

D.V. Trusov<sup>1</sup>, M.V. Bychkova<sup>1</sup>, Ye.R. Kulyutsina, PhD<sup>2</sup>, N.K. Pochinina, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tambov City Clinical Hospital № 3

<sup>2</sup> Penza Institute for Advanced Medical Training – the Branch of FSBEI SPE 'Russian Medical Academy of Continuing Professional Education' of Ministry of Health of Russia

Contact person: Dmitry V. Trusov, trudoc747@rambler.ru

The present study included 156 patients presenting with chronic sinusitis and chronic tonsillitis. Of these, four groups were distinguished: group 1 – 41 patients with chronic polysinusitis, group 2 – 34 with chronic tonsillitis, group 3 – 38 patients with chronic purulent sinusitis, group 4 – 43 patients with paratonsillar abscess. All patients were examined according to the standards of medical care in accordance with the relevant nosologies and additionally studies were conducted on CRP with a highly sensitive method and the study of D-dimer. The article shows the dynamics of interconnected highly sensitive and modern indicators (CRP and D-dimer), which are a reflection of the interrelated processes of inflammation and hemostasis in patients with chronic rhinosinusitis and chronic tonsillitis.

**Key words:** rhinosinusitis, tonsillitis, D-dimer, C-reactive protein