

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

УДК 616.216-002.1/.3-003.96

**САКОВИЧ**  
**Андрей Ренардович**

**ОСТРЫЙ ГНОЙНЫЙ СИНУСИТ:  
ЛОКАЛЬНАЯ И СИСТЕМНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ,  
КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА,  
ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Минск 2015

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 15 октября 2015 года в 13.00 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 «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент



В.Л. Чекан

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема острого синусита в современной оториноларингологии определяется: постоянным ростом заболеваемости и большим удельным весом этой патологии – в среднем 5–15% взрослого населения страдают синуситом [Безшапочный С.Б., 2008; Рязанцев С.В., 2008; Петрова Л.Г., 2009]; ежегодным увеличением на 1,5–2% числа госпитализаций [Михайлов Ю.Х., 2006]; тенденцией к малореактивному течению острого синусита, что потенциально увеличивает риск перехода заболевания в хроническую форму [Мельник В.Ф., 2001]. Проблемными вопросами являются следующие: 1) как соотносится общая и локальная реактивность у пациентов с острым гнойным синуситом (ОГС), насколько велико влияние гнойного воспаления в замкнутом пространстве околоносовых пазух (ОНП) на организм в целом; 2) какие типы системных и локальных адаптационных реакций встречаются при ОГС, часто ли они совпадают (или не совпадают); 3) каковы возможности активационной терапии в лечении пациентов с ОГС; 4) микробный фактор: однозначно ли при ОГС превалируют пневмококк и гемофильная палочка, и существует ли связь параметров реактивности с конкретным возбудителем?

Периодически появляются работы, в которых проводится интегральная оценка системной 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]. Но практически нет исследований показателей крови из слизистой оболочки полости носа в качестве теста оценки локальной реактивности при ОГС. В доступной литературе не найдено также исследований типов реакций адаптации при ОГС. Микробный фактор: в многочисленных работах последних 15 лет сообщалось о преобладании при ОГС стрептококка пневмонии и гемофильной палочки. Но есть исследования, в которых это положение не подтверждается [Кондрашов П.А., 2003; Пухлик С.М., 2010; Завалий М.А., 2014]. Представляется необходимым исследование микробиоты ОНП в конкретном регионе.

Основой этиотропного лечения ОГС являются антибиотики [Петрова Л.Г., 2008; Рязанцев С.В. и соавт., 2010]. С другой стороны, растущая резистентность микрофлоры с каждым годом все более ограничивает возможности антибиотикотерапии. Что же может быть дополнением к лечению? Исходя из того, что ключевым моментом реактивности являются механизмы адаптации, важное значение приобретают возможности влияния на эти механизмы. Одним

из направлений является активационная терапия, которая имеют целью достижение и поддержание реакции активации, как наиболее оптимального типа адаптации [Гаркави Л.Х. и соавт., 1998]. Исследований в этом направлении при ОГС в доступной научной литературе не найдено.

Таким образом, представленные выше моменты стали основанием для выполнения данной диссертационной работы.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры болезней уха, горла, носа учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» «Медицинская реабилитация больных с заболеваниями уха, горла, носа» (№ госрегистрации 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, риска осложнений и лечения острого гнойного синусита на основе оценки локальной и системной реактивности.

### **Задачи исследования:**

1. Исследовать и сравнить системные и локальные изменения формулы крови, а также лейкоцитарные индексы (индекс Кальф-Калифа и гематологический показатель интоксикации), характеризующие воспалительную реакцию и интоксикацию / интоксикационный синдром при остром гнойном синусите.

2. Разработать и обосновать методику вычисления, определить диагностическую значимость нового индекса – комплексного гематологического показателя интоксикации (КГПИ), предлагаемого для комплексной оценки воспаления и интоксикации с учетом локальной и системной реактивности, а также для объективной оценки эффективности лечения пациентов с острым гнойным синуситом.

3. Исследовать и сравнить типы системных и локальных реакций адаптации, их взаимосвязь с концентрацией С-реактивного белка и иммуноглобулина А в сыворотке крови у пациентов с острым гнойным синуситом.

4. Определить тип системной адаптационной реакции при распространении воспаления из околоносовых пазух в орбиту, а также диагностические и прогностические критерии лимфоцитарного индекса,

характеризующего данный тип адаптационной реакции, применительно к случаям орбитальных осложнений острого гнойного синусита.

5. Разработать и научно обосновать способ лечения, включающий активационную терапию комплексным биологическим препаратом эхинацеи (эхинацея композитум), для пациентов с острым гнойным синуситом и дать научно-практическую оценку эффективности применения предложенного способа лечения.

#### **Научная новизна:**

1) предложен способ оценки локальной тканевой реакции при остром гнойном синусите (патент Республики Беларусь № 14712) и доказано достоверное различие лейкоцитарных формул крови из латеральной стенки полости носа (риногемограмма) и общего анализа крови;

2) предложен новый индекс оценки интоксикации при остром гнойном синусите – комплексный гематологический показатель интоксикации (КГПИ), учитывающий локальные и системные параметры реактивности (патент Республики Беларусь № 18813) и доказана статистически достоверная более высокая информативность КГПИ по сравнению с ранее применявшимися индексами, которые характеризовали только системную реактивность;

3) доказано достоверное различие типов системной (преобладает реакция тренировки) и локальной (преобладает реакция стресса) реакций адаптации у пациентов с острым гнойным синуситом;

4) доказано наличие при остром гнойном синусите достоверной взаимосвязи между типом реакции адаптации и концентрацией С-реактивного белка и IgA в сыворотке крови;

5) доказано, что распространение воспаления из околоносовых пазух в орбиту достоверно чаще способствует развитию системной реакции стресса;

6) предложен способ лечения острого гнойного синусита с применением активационной терапии (патент Республики Беларусь № 14737), позволивший достоверно снизить частоту стрессорных типов адаптационных реакций и шансы рецидивирования процесса в околоносовых пазухах.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Изменения лейкоцитарной формулы крови, характеризующие воспаление и интоксикацию как проявления реактивности при остром гнойном синусите, имеют достоверные различия на системном и локальном уровнях. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных нейтрофилов на системном уровне обнаружен в 12,6%, а на локальном уровне не выявляется. Лимфопения на системном уровне выявлена в 9,0%, а на локальном – в 55,0%, различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Эозинопения также чаще выявлена

на локальном (18,9%), чем на системном уровне (11,5%), различия статистически значимы ( $p=0,045$ ). Повышенное значение индекса Кальф-Калифа выявлено в 24,5%, а гематологического показателя интоксикации – в 37,8%.

2. Новый комплексный гематологический показатель интоксикации (КГПИ), учитывающий и общую, и локальную воспалительную реакцию и интоксикационную нагрузку, по частоте выявления повышенного значения (71,5%) достоверно превосходит индекс Кальф-Калифа (24,5% по общему анализу крови,  $p<0,001$ , и 59,5% по риногемограмме,  $p=0,033$ ) и гематологический показатель интоксикации (37,8%,  $p<0,001$ ). Кроме этого, КГПИ, в зависимости от величины, позволяет (в отличие от других индексов) дифференцированно оценивать интоксикацию по степени (умеренная при величине КГПИ  $< 3,0$  ед. и высокая при величине КГПИ  $> 3,0$  ед.). По данным проведенного исследования у 19,0% пациентов с острым гнойным синуситом выявлена высокая степень интоксикации, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

3. При остром гнойном синусите статистически достоверно чаще (критерий Манна–Уитни,  $p<0,01$ ) системная реакция адаптации представлена реакцией тренировки (РТ) – 42,4%, а локальная – реакцией стресса (РС) – 83,5%, в то время как системная РС была выявлена только в 18,7%, различия достоверны ( $p=0,001$ ). Выделение двух уровней реакции тренировки (РТ<sub>1</sub> и РТ<sub>2</sub>) имеет прогностическое значение: РТ<sub>1</sub> приближается к реакции стресса, а РТ<sub>2</sub> – к реакции спокойной активации (антистрессорной). На системном уровне РТ<sub>1</sub> и РТ<sub>2</sub> выявлены практически с равной частотой (20,1% и 22,3% соответственно), а на локальном уровне РТ<sub>1</sub> значительно преобладает над РТ<sub>2</sub> (8,2% против 1,9%), различия статистически достоверны ( $p=0,021$ ). В сумме РС и РТ<sub>1</sub> (как наиболее напряженные, стрессорные типы адаптации) выявлены чаще на локальном уровне (91,7%), чем на системном (38,8%), различия достоверны ( $p<0,001$ ). Существует достоверная взаимосвязь между типом реакции адаптации и концентрацией С-реактивного белка и иммуноглобулина А в сыворотке крови. При стрессорных типах реакций адаптации (РС и РТ<sub>1</sub>) достоверно чаще выявлена повышенная ( $>10,0$  мг/л) концентрация С-реактивного белка ( $p=0,0001$ ), а при антистрессорных типах реакций адаптации (РТ<sub>2</sub> и реакция активации) достоверно чаще выявлена повышенная концентрация сывороточного иммуноглобулина А ( $p=0,011$ ).

4. Распространение воспалительного процесса из околоносовых пазух в орбиту достоверно чаще трансформирует тип системной реакции адаптации в реакцию стресса ( $p<0,001$ ). При этом значение лимфоцитарного индекса 0,31 и меньше, соответствующее реакции стресса, имеет чувствительность 0,95, специфичность 0,81, отношение правдоподобия положительного результата

теста 5,08, отношение правдоподобия отрицательного результата теста 16,66. Диагностическая эффективность теста составила 83,0%.

5. Активационная терапия с использованием комплексного биологического препарата эхинацея композитум у пациентов с острым гнойным синуситом чаще способствует достижению антистрессорных реакций адаптации по сравнению с пациентами, не получавшими активационной терапии, различия достоверны: а) для локальных реакций адаптации  $p=0,002$ ; б) для системных реакций адаптации  $p=0,028$ . У пациентов, имевших до лечения самую напряженную реакцию адаптации, – реакцию стресса – активационная терапия способствует более активному достижению антистрессорных типов реакций адаптации по сравнению с пациентами, не получавшими активационной терапии. Различия между группами достоверны: а) для локальных реакций адаптации  $p=0,007$ ; б) для системных реакций адаптации  $p=0,039$ . Число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), чтобы получить дополнительный положительный результат у одного пациента группы с активационной терапией по сравнению с группой без активационной терапии, составило:  $NNT = 2,85$ . Шансы возникновения рецидива острого гнойного синусита в течение 3 месяцев достоверно ниже в группе, получавшей активационную терапию ( $p=0,041$ ).

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Цель и задачи сформулированы соискателем. Автором лично проведен патентно-информационный поиск по теме диссертации, выполнены клинические и инструментальные исследования 319 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.

Личный вклад в 2 статьях с соавторами: 90% [3] и 75% [13], в тезисах – в 90% [40; 41; 42]. Получены патенты Республики Беларусь на изобретения: 1) «Способ оценки локальной тканевой реакции при остром синусите» № 14712, личный вклад – 100%; 2) «Способ лечения острого синусита» № 14737, личный вклад – 100%; 3) «Способ оценки степени интоксикации

организма при остром синусите» № 18813 (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%.

Подготовлено и издано учебно-методическое пособие «Острый риносинусит» (БГМУ, 2007), предназначенное для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов, личный вклад – 100%.

Автор выражает признательность и благодарность заместителю директора по научно-координационной работе Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, д. м. н., профессору С.В. Рязанцеву за научные консультации и методическую помощь.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований и основные положения диссертации представлены в виде докладов и презентаций и обсуждены на научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (г. Минск, 2006, 2010, 2011, 2013), Минских городских конференциях оториноларингологов (2009, 2010, 2012, 2013), ежегодных заседаниях Минского городского научно-практического общества оториноларингологов (2006–2014 гг.), VI съезде оториноларингологов Республики Беларусь (г. Гродно, 2008), VII съезде оториноларингологов Республики Беларусь с международным участием (г. Брест, 2013), 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 научно-практической 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. Минска им. Н.Е. Савченко» (г. Минск, 2010), XVIII съезде оториноларингологов России с международным участием (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 междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии в оториноларингологии и гастроэнтерологии» (г. Гомель, 2011), Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов (г. Брест, 2012), I, II и III Петербургских Форумах оториноларингологов России (г. С.-Петербург, 2012, 2013, 2014).

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».

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 43 научные печатные работы, в том числе 32 статьи в научных рецензируемых журналах, в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 12,96 авторского листа, 4 тезисов докладов и 7 материалов научных конференций (1,02 авторского листа). В том числе без соавторов: статей – 30, материалов съездов и конференций – 7, тезисов – 1.

Получены патенты на изобретения Республики Беларусь – 3.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. Издано 1 учебно-методическое пособие (0,90 авторского листа).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 6 глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследований, 4 глав собственных исследований), заключения, библиографического списка и приложений.

Объем диссертационной работы, занимаемый 25 рисунками, 32 таблицами и 15 приложениями, составляет 37 страниц. Библиографический список

занимает 27 страниц и включает 291 источник литературы (193 русскоязычных и 98 иностранных) и публикации соискателя (43 печатные работы, 3 патента, 2 инструкции по применению, 1 учебно-методическое пособие).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Исследование проводилось в группе из 278 пациентов с ОГС (впервые установленный диагноз) в возрасте 19–53 года. 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 исследован 41 пациент с орбитальным осложнением ОГС (реактивный отек век) как диагностическая модель тяжелого течения синусита.

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

Проводилось вычисление 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) использованы следующие формулы.

*Лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ КК)* рассчитывался по формуле (1.1):

$$\text{ЛИИ КК} = [(4М + 3Ю + 2ПЯ + С) \times (\text{Пл} + 1)] : [(Мон + Л) \times (\text{Э} + 1)], \quad (1.1)$$

где цифры перед символами – коэффициенты-множители.

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

*Гематологический показатель интоксикации (ГПИ)* рассчитывался по формуле (1.2):

$$\text{ГПИ} = \text{ЛИИ КК} \times K_{\text{л}} \times K_{\text{СОЭ}}, \quad (1.2)$$

где ЛИИ КК – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа;

$K_{\text{л}}$  – коэффициент для лейкоцитов;

$K_{\text{СОЭ}}$  – коэффициент для СОЭ, подбираемые из специальной таблицы (В.С. Васильев, В.И. Комар, 1983).

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

*Комплексный гематологический показатель интоксикации (КГПИ)* рассчитывался по формуле (1.3):

$$\text{КГПИ} = \text{ЛИИ КК (по РГГ)} \times K_{\text{л}} \times K_{\text{СОЭ}} \quad (1.3)$$

где ЛИИ КК – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа, вычисляемый по данным риногемограммы;

$K_{\text{л}}$  и  $K_{\text{СОЭ}}$  – коэффициенты из формулы ГПИ.

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

*Лимфоцитарный индекс (ЛИ)* рассчитывался по формуле (1.4):

$$\text{ЛИ} = \text{Л} : \text{С}. \quad (1.4)$$

По величине ЛИ оценивается тип реакции адаптации (по Л.Х. Гаркави и соавт., 1990) (таблица 1).

Таблица 1. – Величина ЛИ и типы реакций адаптации

Значение 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). Также у здоровых людей может встречаться реакция тренировки, хотя и реже, чем реакция активации [Солошенко Э.Н., 2011].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) и MedCalc 10.2.0.0. В зависимости от задач рассчитывались параметры: средняя величина и ее

стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ); медиана ( $Me$ ) и 25/75 процентиля ( $P_{25}/P_{75}$ ); при сравнительном анализе использованы критерии Манна–Уитни, Стьюдента, Вилкоксона, критерий  $\chi^2$ ; для определения степени взаимосвязи количественных признаков – корреляционный анализ рангов Спирмана. Применялись критерии доказательной медицины: отношение шансов, чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов, диагностическая эффективность. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали уровень  $p < 0,05$  с учетом доверительного интервала (ДИ 95%).

### 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%). Преобладали пациенты с поражением верхнечелюстных пазух: в стационаре – 58,9%, в поликлинике – 84,1% [13].

Проведено исследование бактериальной микрофлоры, выделенной из ОНП ( $n=702$ ) в период с 2007 г. по 2010 г. Среди микроорганизмов во все годы проведенного исследования преобладали грамположительные виды.

Среди них ведущее место занимали 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 без преобладания какого-либо одного вида, в том числе стрептококка пневмонии и гемофильной палочки. Анаэробная микрофлора была выделена из ОНП в среднем в 2,8%. Преобладала монофлора (96%). В целом региональный (г. Минск) спектр микробиоты ОНП у пациентов с ОГС отличался динамичностью по видовому составу и частоте выявления видов в разные годы [19; 34; 41]. Не установлено достоверной взаимосвязи определенного вида микроорганизмов с конкретным типом адаптационной реакции.

При остром воспалении одним из проявлений ответной реакции организма является интоксикационный синдром (в том числе как проявление адаптационной реактивности). Типичными считаются изменения в общем анализе крови (ОАК) в виде лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы

влево и ускорения СОЭ. Однако при ОГС существует «барьер» в виде костных стенок ОНП, ограничивающий влияние воспаления в ОНП на организм в целом. Как часто при этом наблюдаются изменения в ОАК? При ОГС можно изначально прогнозировать разницу воспалительной реакции и интоксикационной нагрузки на системном и локальном уровнях. Но всегда ли эта разница существует и насколько она велика? Можно ли оценивать системную и локальную воспалительную реакцию и интоксикацию комплексно?

Проведено исследование ОАК у 278 больных с ОГС. По данным ОАК лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево встречались в 12,9% и 12,6% соответственно, ускорение СОЭ – в 27,7%. Отсутствовала корреляция между количеством ОНП с воспалением и: 1) количеством лейкоцитов ( $r = -0,04$ ;  $p=0,78$ ); 2) количеством палочкоядерных нейтрофилов ( $r = -0,22$ ;  $p=0,19$ ); 3) величиной СОЭ ( $r=0,27$ ;  $p=0,08$ ). Лейкоцитоз был небольшим:  $Me = 11,05$  {10,35; 12,70}. В этой связи в исследовании Азнабаевой Л.Ф. и соавторов (2011) показано, что количество лейкоцитов у больных с гнойным синуситом и у практически здоровых лиц вообще не отличалось.

Известно также, что начальная фаза ответа на острое воспаление характеризуется снижением в периферической крови количества эозинофилов и лимфоцитов [Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990; Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., 2006]. В проведенном исследовании у пациентов с ОГС частота выявления эозинопении и лимфопении была определена не только по данным ОАК, характеризующим системную реактивность, но и по данным риногемограмм, характеризующих локальную (местную) реактивность [6]. Также были обследованы здоровые лица ( $N=100$ ), при сравнении формул ОАК и РГГ у них достоверных различий не выявлено. В то же время у пациентов с ОГС 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 ( $p<0,01$ ). Лимфопения в ОАК была выявлена в 9,0%, а в РГГ в 55,1%, различия достоверны ( $OШ = 0,08$ ;  $\chi^2 = 109,6$ ; ДИ 95% (0,05; 0,14);  $p<0,001$ ). Также 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 в ОАК выявлена в 11,5%, а в РГГ – в 18,9%, различия достоверны ( $OШ = 0,56$ ;  $\chi^2 = 4,0$ ; ДИ 95% (0,32; 0,95);  $p=0,045$ ). Таким образом, при ОГС имеют место достоверные различия формул ОАК и РГГ. Это свидетельствует о различиях локальной и системной воспалительной реакции и интоксикационной нагрузки, отражающих различные типы реактивности и адаптации. Важную информацию в этом направлении можно также получить, высчитав интегральные гематологические индексы: лейкоцитарный индекс

интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ КК) и его модификацию – гематологический показатель интоксикации (ГПИ) [Васильев В.С., Комар В.И., 1984]. 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 (патент Республики Беларусь № 18813) [46]. 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 воспалительную реакцию и интоксикацию. Ключевым является первый пункт, исходя из показанных выше достоверных различий локальной и системной формулы крови при ОГС. Логично полагать, что чем ближе к очагу воспаления произведено взятие крови для анализа, тем точнее этот анализ будет отражать воспалительную и адаптационную реактивность. Сравнение индексов интоксикации при ОГС показало более высокую информативность КГПИ. По частоте выявления повышенного значения (71,5%) КГПИ достоверно превосходит индекс Кальф-Калифа, повышенное значение которого встречалось реже: в 24,5% при расчете по общему анализу крови (ОШ = 0,13;  $\chi^2 = 89,9$ ; ДИ 95% (0,08; 0,20);  $p < 0,001$ ); и в 59,5% при расчете по риногемограмме (ОШ = 0,58;  $\chi^2 = 4,5$ ; ДИ 95% (0,37; 0,94);  $p = 0,033$ ). Также КГПИ превосходит и гематологический показатель интоксикации, повышенное значение которого было установлено реже, в 37,8% (ОШ = 0,24;  $\chi^2 = 44,6$ ; ДИ 95% (0,16; 0,37);  $p < 0,001$ ). Кроме этого, КГПИ, в зависимости от величины, позволяет (в отличие от других индексов) дифференцированно оценивать интоксикацию по степени (умеренная при величине КГПИ  $< 3,0$  ед. и высокая при величине КГПИ  $> 3,0$  ед.). Значение КГПИ для характеристики высокой степени интоксикации было установлено эмпирически на клинико-диагностической модели орбитального осложнения синусита, что соответствует тяжелому течению синусита. При этом ОШ иметь КГПИ  $> 3,0$  ед. при наличии орбитального осложнения синусита было значительно больше, чем при отсутствии орбитального осложнения, различия достоверны (ОШ = 107,0;  $\chi^2 = 85,1$ ; ДИ 95% (22,6; 1291,4);  $p < 0,001$ ). Диагностическая эффективность КГПИ составила 84,4%. По данным проведенного исследования при расчете КГПИ у 19,0% пациентов с ОГС была выявлена высокая степень интоксикации, что может расцениваться как неблагоприятный прогностический признак. Не установлено достоверной зависимости величины КГПИ от количества ОНП с воспалением (ОШ = 0,57;  $\chi^2 = 1,45$ ; ДИ 95% (0,26; 1,26);  $p = 0,23$ ) [31; 32].

Существуют универсальные механизмы ответа на острое воспаление – адаптационные реакции, направленные на компенсацию возникающих

в организме при воздействии повреждающего фактора изменений системного и местного характера. Теоретической базой учения об адаптационной реактивности стала открытая Г. Селье реакция стресса и теория об общем адаптационном синдроме. Дальнейшее развитие это учение получило в многолетних исследованиях большого коллектива ученых под руководством академика Л.Х. Гаркави. Были открыты и детально исследованы другие типы реакций адаптации: реакция активации (антистрессорная), а также реакция тренировки, занимающая промежуточное положение между стрессом и реакцией активации. На основе этой объединенной концепции было обосновано новое направление коррекции реакций адаптации – активационная (или антистрессорная) терапия. Целенаправленно активируя адаптационную реакцию организма относительно исходного уровня реактивности, можно в той или иной степени управлять механизмами резистентности организма в целом, отдельных тканей, органов и систем. 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). По данным Л.Х. Гаркави и соавторов (1990, 1998), использование корреляционно-регрессионного анализа подтвердило обоснованность использования показателя относительного содержания лимфоцитов и соотношения лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови в качестве «сигнального теста» развития адаптационных реакций различного типа. Чем меньше величина ЛИ, тем больше напряженность реакций адаптации, вплоть до реакции стресса. Соответственно, повышение значения ЛИ (например, в ходе лечения) отражает положительную динамику адаптационной реактивности и является благоприятным прогностическим признаком, характеризующим антистрессорные типы адаптации. Научных работ по определению типов реакций адаптации и их динамике при лечении пациентов с ОГС в доступной литературе не найдено, что и стало основанием для проведения данного исследования.

Были определены системные (путем расчета ЛИ по ОАК) и локальные (путем расчета ЛИ по РГГ) типы реакций адаптации у пациентов с ОГС. Для корректного сравнения результатов было проведено аналогичное исследование ЛИ у здоровых лиц. Было показано, что у здоровых людей ЛИ, рассчитанный по данным ОАК, не имел достоверных различий с ЛИ, рассчитанным по данным РГГ. Следовательно, типы системных и локальных реакций адаптации у здоровых лиц достоверно не отличались.

Типы системных реакций адаптации у пациентов с ОГС представлены на рисунке 1.



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**

Локальные реакции адаптации у пациентов с ОГС представлены на рисунке 2.



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**

На рисунках 1 и 2 видно, что системные реакции адаптации у пациентов с ОГС распределены по типам более равномерно, в то время как локальная адаптационная реактивность при ОГС характеризуется четко выраженным



трансформированием в самый напряженный тип – реакцию стресса (РС), которая является однозначно преобладающей (83,5%). При этом локальная РС была выявлена в 4,5 раза чаще, чем системная РС (83,5% и 18,7% соответственно), различия достоверны (ОШ = 22,1;  $\chi^2 = 171,0$ ; ДИ 95% (13,2; 37,0);  $p=0,001$ ). В отличие от локальной, наиболее частой системной реакцией адаптации была РТ (42,4%). Это также подтверждается статистическими параметрами системного ЛИ:  $Me = 0,46$  (0,36; 0,61), что соответствует РТ; и локального ЛИ:  $Me = 0,23$  (0,17; 0,31), что соответствует РС, различия достоверны (тест Манна–Уитни,  $p<0,01$ ).

У 28,8% пациентов 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, различия достоверны (ОШ = 0,32;  $\chi^2 = 17,3$ ; ДИ 95% (0,18; 0,55);  $p<0,001$ ). Также реже (в 4,2 раза) на локальном уровне, чем на системном выявлялась РТ (10,1% и 42,4% соответственно), различия достоверны (ОШ = 0,15;  $\chi^2 = 47,9$ ; ДИ 95% (0,09; 0,27);  $p<0,001$ ).

В отношении РПА можно отметить, что этот тип реакции адаптации был выявлен только на системном уровне (10,1%). Данный факт можно объяснить тем, что острый воспалительный процесс в ОНП является пусковым фактором мобилизации системных реакций для уменьшения возможного влияния воспаления в ОНП на организм в целом – своего рода «сдерживающим фактором». На локальном же уровне ресурса адаптации для развития РПА не хватает.

Итак, общие и местные реакции адаптации могут не совпадать, особенно при патологических изменениях в отдельных тканях и органах, что и доказано, в частности, на примере пациентов с ОГС.

Особый интерес представляет РТ, которая занимает 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 (РТ<sub>1</sub>) с интервалом значений от 0,32 до 0,41 приближен к РС. Второй уровень (РТ<sub>2</sub>) с интервалом значений от 0,42 до 0,51 приближен к РСА. По результатам проведенного исследования у пациентов с ОГС системная РТ в виде РТ<sub>1</sub> была выявлена в 20,1%, а РТ<sub>2</sub> – в 22,3%, различия недостоверны ( $p=0,60$ ). Локальная РТ хотя и была выявлена реже, чем системная РТ (10,1% против 42,4%), но при этом гораздо чаще имела приближенный к стрессу уровень РТ<sub>1</sub> (8,2%), чем РТ<sub>2</sub> (1,9%), различия статистически достоверны (ОШ = 4,63;  $\chi^2 = 5,33$ ; ДИ 95% (1,29; 16,59);  $p=0,021$ ). Полученные результаты подтверждают существование при ОГС различий системного и локального ответа даже в рамках одного и того же типа адаптационной реакции, что имеет прогностическое значение. Для

оценки частоты выявления наиболее напряженных и прогностически неблагоприятных типов адаптационных реакций у пациентов с ОГС была рассчитана сумма РС + РТ<sub>1</sub> («стресс» + «предстресс»), которая составила: для системного уровня – 38,8%, для локального – 91,7% (т. е. в 2,4 раза чаще), различия достоверны (ОШ = 17,5;  $\chi^2 = 113,7$ ; ДИ 95% (9,5; 32,5);  $p < 0,001$ ). Таким образом, при ОГС локальные реакции адаптации по сравнению с системными достоверно отличаются большей напряженностью и «стрессорным сдвигом» с достоверно большей разницей по частоте его выявления (в 2,4 раза).

Исследована корреляция между типом реакции адаптации (величиной ЛИ) и количеством ОНП с воспалением. Не установлено достоверной корреляции между количеством ОНП с воспалением и величиной как системного ЛИ ( $r = -0,06$ ;  $p = 0,29$ ), так и локального ЛИ ( $r = -0,05$ ;  $p = 0,79$ ).

На следующем этапе были определены типы адаптационных реакций во взаимосвязи с концентрацией СРБ и IgA. Проведенное исследование показало, что у 53,5% пациентов с ОГС было выявлено повышение концентрации СРБ в «субклиническом» интервале значений (5–10 мг/л), а в 46,5% уровень СРБ превышал 10 мг/л. Данные свидетельствуют о сравнительно слабом влиянии воспаления в ОНП на развитие острой фазы системной воспалительной реакции при ОГС. В этой связи представлялось интересным выяснить, какие типы адаптационных реакций имели место при «субклинической» концентрации СРБ (5–10 мг/л) и при более высоком (>10 мг/л) его содержании в сыворотке крови из вены. При повышении концентрации СРБ в «субклиническом» интервале (5–10 мг/л) стрессорные типы реакций адаптации (РС+РТ<sub>1</sub>) выявлены только в 12,9% (4/31), а основным типом реакции адаптации является антистрессорная РСА (16/31 – 51,6%), в то время как при содержании СРБ > 10 мг/л стрессорные типы реакций адаптации выявлены в 63,0% (17/27) и преобладающим типом реакции адаптации является стрессорная РТ<sub>1</sub> (13/27 – 48,2%). Шансы выявления стрессорных РС или РТ<sub>1</sub> у пациентов с ОГС при повышенной концентрации СРБ > 10 мг/л в 11,5 раза выше, чем при повышении концентрации СРБ в «субклиническом» интервале (5–10 мг/л). Данные статистически достоверны (ОШ = 11,5;  $\chi^2 = 13,6$ ; ДИ 95% (3,15; 42,5);  $p < 0,001$ ). Не выявлено достоверных различий между количеством ОНП с воспалением и концентрацией СРБ (Kruskal–Wallis test;  $\chi^2 = 2,0$ ;  $p = 0,36$ ). Таким образом, при ОГС повышение концентрации СРБ > 10 мг/л является неблагоприятным прогностическим признаком, так как значительно возрастает вероятность развития стрессорных типов реакций адаптации (63,0%).

В отличие от СРБ, при повышенной концентрации IgA в сыворотке крови из вены чаще наблюдались антистрессорные типы реакций адаптации (РТ<sub>2</sub>/РСА), чем стрессорные (РТ<sub>1</sub>/РС), различия достоверны (ОШ = 16,0;  $\chi^2 = 8,5$ ; ДИ 95%

(2,7; 95,8);  $p=0,003$ ). Таким образом, повышенная концентрация сывороточного IgA свидетельствует о хорошей адаптационной реактивности и может расцениваться как благоприятный прогностический признак [30].

С целью расширения клинико-прогностических возможностей было проведено исследование параметров воспалительной реакции, интоксикационной нагрузки и реакций адаптации у пациентов с ОГС с распространением воспалительного процесса в орбиту (реактивный отек век). На первом этапе предстояло ответить на вопрос: насколько влияет распространение воспалительного процесса из ОНП в ткани орбиты на системную реакцию крови (ОАК). Получены следующие результаты. По данным ОАК лейкоцитоз выявлен в 73,2%, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных форм – 75,6%, лимфопения – 73,2%, ускорение СОЭ – 63,4%. По частоте выявления приведенные показатели достоверно превосходили соответствующие показатели у пациентов с ОГС без орбитального осложнения: по лейкоцитозу (ОШ = 18,3;  $\chi^2 = 75,3$ ; ДИ 95% (8,5; 39,8);  $p<0,001$ ), по палочкоядерному сдвигу формулы (ОШ = 21,5;  $\chi^2 = 82,7$ ; ДИ 95% (9,7; 47,7);  $p<0,001$ ), по лимфопении (ОШ = 27,6;  $\chi^2 = 98,7$ ; ДИ 95% (12,4; 61,7);  $p<0,001$ ), по ускорению СОЭ (ОШ = 4,5;  $\chi^2 = 19,3$ ; ДИ 95% (2,3; 9,0);  $p<0,001$ ). Таким образом, развитие орбитального осложнения ОГС достоверно чаще изменяет параметры крови, отражающие воспаление и интоксикационную нагрузку по сравнению со случаями ОГС без орбитального осложнения.

На следующем этапе было проведено исследование ЛИ (по ОАК) для оценки системных реакций адаптации у пациентов, имевших ОГС с орбитальным осложнением (ОГС + ОО) [21; 22; 42]. Результаты свидетельствуют, что при распространении воспалительного процесса из ОНП в орбиту основным типом системной реакции адаптации становится реакция стресса (95,1%). Проведен анализ системного ЛИ в двух 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 (соответствует РС); 2) 0,32 и выше (таблица 2).

Таблица 2. – Частота выявления различных значений системного ЛИ при ОГС + ОО (группа 1) по сравнению с ОГС без ОО (группа 2)

Значение ЛИ	Группа пациентов			
	Группа 1 (ОГС+ОО)		Группа 2 (ОГС без ОО)	
	Абс.	%	Абс.	%
0,31 и ниже	39	95,1	52	18,7
0,32 и выше	2	4,9	226	81,3
Всего	41	100	278	100

Как видно из таблицы 2, частота выявления значений ЛИ от 0,31 и ниже (соответствует системной РС) значительно больше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой – 95,1% и 18,7%, различия достоверны (ОШ = 84,8;  $\chi^2 = 98,6$ ; ДИ 95% (19,8; 362,2);  $p < 0,001$ ). Чувствительность теста 0,95; специфичность 0,81. Отношение правдоподобия положительного результата теста равно 5,08; отношение правдоподобия отрицательного результата теста равно 16,66. Диагностическая эффективность теста равна 83,0%. Таким образом, распространение воспалительного процесса из ОНП в орбиту достоверно изменяет системную адаптационную реакцию в сторону стресса, а снижение значения ЛИ до 0,31 и ниже следует рассматривать как один из прогностически неблагоприятных признаков тяжелого течения ОГС с повышенным риском развития орбитального осложнения.

Полученная в ходе решения ранее поставленных задач информация стала основой для научного обоснования и разработки нового способа лечения ОГС с применением активационной терапии [45]. До настоящего времени основным классом лекарственных средств для этиотропного лечения ОГС являются антибиотики. Однако следует учитывать, что даже при правильном выборе препарата, оптимальности дозы и способа введения, многие антибиотики оказывают иммуносупрессивное действие. Это ограничивает функциональный ресурс клеток и тканей после микробной агрессии, снижает активность адаптационных реакций, результатом чего может стать рецидив ОГС и/или переход в хроническую форму. В такой ситуации необходимость коррекции реакций адаптации очевидна и имеет целью предотвратить осложнения и рецидив ОГС. Л.Х. Гаркави и соавторами это направление было названо «активационная терапия» (синоним: «антистрессорная терапия»). Одним из вариантов активационной терапии является применение комплексных биологических препаратов (КБП), которые активируют защитные и регенераторные тканевые реакции и способствуют трансформации адаптационных реакций стресса и тренировки 1-го уровня в антистрессорную реакцию активации (как наиболее оптимальную и прогностически благоприятную). Доказано, что при острой инфекционной патологии КБП применяются в том числе с целью защиты клеток от токсической нагрузки [Reckeweg Н.Н., 2007]. Разнообразие биологических субстанций, входящих в состав КБП, обеспечивает многоуровневый регулирующий эффект от субклеточных структур до уровня целостного организма. Необходимо также подчеркнуть нозологический принцип назначения КБП и возможность сочетания КБП с другими видами лечения [Лучихин Л.А., Полякова Т.С., 2004; Rosenfeld R.M. et al., 2007].

В рамках проведенной работы для активационной терапии при ОГС выбран КБП «Эхинацея композитум», в состав которого входят:

1) растительные компоненты, одним из которых является эхинацея; 2) минеральные компоненты, выполняющие роль катализаторов в многочисленных биохимических реакциях; 3) органические компоненты, полученные из культур стафилококка и стрептококка, способствующие дезактивации продуктов жизнедеятельности этих микроорганизмов. Последнее обстоятельство особенно важно, так как результаты проведенного в течение нескольких лет исследования микрофлоры при ОГС показали стабильное преобладание в микробиоте ОНП стафилококков и стрептококков [9]. В отношении эхинацеи известно, что она обладает наиболее доказанным иммуномодулирующим эффектом [Новиков Д.К. и соавт., 2006]. КБП вводился местно (в виде инъекции в латеральную стенку полости носа) подкожно – в месте перехода кожи в слизистую оболочку на уровне среднего носового хода (патент РФ № 14737), так как по результатам проведенного исследования было установлено значительное преобладание локальных стрессорных реакций адаптации (91,7%) по сравнению с системными (38,8%); различия достоверны: ОШ = 17,5;  $\chi^2 = 113,7$ ; ДИ 95% (9,5; 32,5);  $p < 0,001$ . Таким образом, достоверно более частое выявление прогностически неблагоприятных стрессорных адаптационных реакций на локальном уровне предполагает их коррекцию именно локальным введением лекарственных средств (в полость носа), что представляется вполне логичным и адекватным решением. В принципе, все комплексные биологические препараты могут применяться для локального введения, и в этом плане КБП «Эхинацея композитум» не является исключением. Предлагаемая методика также согласуется с принципами регионарной лимфотропной иммунотерапии [Колобов С.В. и соавт., 2001]. Для лечения ОГС есть методики введения нескольких КБП в несколько точек/зон, что представляется достаточно трудоемким и затратным. Поэтому концепция данной работы предполагала использование только одного КБП с введением только в одну зону (латеральная стенка полости носа), что уменьшает затраты времени и расходы на несколько лекарственных средств. Преимуществом локального введения КБП является возможность уменьшения дозы препарата в 2 раза [Рабинович С.А., 2006] и при этом создания оптимальной концентрации препарата перифокально очага болезни (ОНП). Введение КБП в латеральную стенку полости носа может выполняться при пункции пазух, что сокращает потери времени.

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 раствором нафазолина. Дополнительно к этому пациентам 1-й группы (N=142) применялась активационная терапия, а пациентам 2-й группы (N=99)

активационная терапия не проводилась. Контрольные исследования в обеих группах проводились на 7-й день от начала лечения.

*Системная реактивность.* До лечения системные реакции адаптации в обеих группах не имели достоверных различий. После лечения изменения системных адаптационных реакций представлены в таблице 3.

Таблица 3. – 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 + РТ <sub>1</sub> в группе 1	42,9%	14,0%	-28,9%	в 3,1 раза
Уменьшение РС + РТ <sub>1</sub> в группе 2	39,4%	25,3%	-14,1%	в 1,6 раза

Данные таблицы 3 показывают более выраженные положительные изменения системных типов реакций адаптации при лечении пациентов с ОГС при проведении активационной терапии (группа 1). У пациентов этой группы после лечения частота выявления РС достоверно уменьшилась в 5,8 раза (ОШ = 7,03;  $\chi^2 = 17,67$ ; ДИ 95% (2,64; 18,76);  $p < 0,001$ ). В группе 2 аналогичный показатель также достоверно уменьшился, но только в 3,4 раза (ОШ = 3,90;  $\chi^2 = 6,19$ ; ДИ 95% (1,38; 11,03);  $p = 0,013$ ). Кроме того, имела место заметная разница динамики суммы РС + РТ<sub>1</sub>: в 1-й группе показатель снизился в 3,1 раза, а во 2-й группе – только в 1,6 раза. После лечения частота выявления РТ<sub>1</sub> + РС (суммарно) составила: в группе 1 – 14,0% (20/142), а в группе 2 – 26,3% (26/99), различия статистически достоверны (ОШ = 0,46;  $\chi^2 = 4,84$ ; ДИ 95% (0,40; 0,88);  $p = 0,028$ ). Соответственно, в этой же пропорции увеличилась частота выявления антистрессорных типов адаптационных реакций (РТ<sub>2</sub> + РА).

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. 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 активационную терапию.

Далее была изучена динамика системной 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 достоверны (критерий Манна–Уитни,  $p=0,031$ ). Дополнительным подтверждением эффективности проведенного лечения с активационной терапией является тот факт, что после лечения только у пациентов 2-й группы в 21,4% сохранялась повышенная концентрация системного СРБ. Это отражает сохраняющуюся активность острого воспаления у части пациентов 2-й группы после лечения.

*Локальная реактивность.* Как было показано выше, локальным типом реакции адаптации в абсолютном большинстве случаев была реакция стресса. Для оценки локального действия активационной терапии в направлении достижения антистрессорного эффекта были проведены исследования также в двух группах пациентов с ОГС: 1) группа 1 (N=98) – с применением активационной терапии; 2) группа 2 (N=60) – без активационной терапии. В обеих группах пациентов до лечения локальные адаптационные реакции не имели достоверных различий. После лечения изменения адаптационных реакций имели различную динамику в двух группах. Данные о динамике адаптационных реакций после лечения приведены в таблице 4.

Таблица 4. – 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 <sub>1</sub> в группе 1	91,9%	42,8%	-49,1%	в 2,1 раза
Уменьшение РС + РТ <sub>1</sub> в группе 2	91,6%	70,0%	-21,6%	в 1,3 раза

В таблице 4 видны более выраженные положительные изменения локальных типов реакций адаптации у пациентов с ОГС при лечении, включающем активационную терапию (группа 1). У пациентов группы 1 частота выявления РС после лечения достоверно уменьшилась в 6,9 раза

(ОШ = 36,73;  $\chi^2 = 97,33$ ; ДИ 95% (16,38; 82,34);  $p < 0,001$ ). В группе 2 частота выявления РС после лечения также достоверно уменьшилась, но только в 2 раза (ОШ = 7,00;  $\chi^2 = 20,48$ ; ДИ 95% (2,99; 16,40);  $p < 0,001$ ) и при этом РС во 2-й группе осталась преобладающей. Кроме того, имела место разница в динамике суммы РС+РТ<sub>1</sub>: в 1-й группе показатель снизился в 2,1 раза, а во 2-й группе – только в 1,3 раза, различия достоверны (ОШ = 0,32;  $\chi^2 = 9,95$ ; ДИ 95% (0,16; 0,64);  $p = 0,002$ ).

Было проведено исследование локальной интоксикационной нагрузки в этих же двух группах пациентов до и после лечения (по индексам интоксикации – ЛИИ КК и КГПИ). Величины обоих индексов до лечения не имели достоверных различий между группами. После лечения различия средних величин обоих индексов в группах стали достоверными ( $p < 0,001$ ): 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 активационную терапию. Далее была изучена динамика локальной концентрации СРБ (в сыворотке крови из носа) в обеих группах пациентов. При сравнении двух групп между собой после лечения было установлено статистически достоверное уменьшение локальной концентрации СРБ у пациентов в группе 1 (Me = 2,7 (1,3; 3,4) по сравнению с группой 2 (Me = 5,1 (3,1; 8,0), критерий Манна–Уитни ( $p < 0,001$ ). Дополнительным подтверждением эффективности проведенного лечения с использованием активационной терапии 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.

Отдельно исследована динамика адаптационной реактивности после лечения у пациентов, имевших до лечения РС. Активационная терапия у этих пациентов способствовала более быстрому достижению антистрессорных РА и РТ<sub>2</sub> как на локальном, так и на системном уровне. Различия с группой пациентов, не получавших активационной терапии, достоверны: а) для локальных реакций адаптации ОШ = 2,98;  $\chi^2 = 7,29$ ; ДИ 95% (1,4; 6,3);  $p = 0,007$ ; б) для системных реакций адаптации ОШ = 4,56;  $\chi^2 = 4,24$ ; ДИ 95% (1,2; 16,6);  $p = 0,039$ . Число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), чтобы получить дополнительный положительный результат у одного пациента основной группы по сравнению с контрольной, составило 2,85.

Стабильность результата лечения является одним из важных показателей эффективности лечения. Рецидивы синусита, потребовавшие стационарного лечения, были прослежены в двух группах пациентов в течение 3 месяцев.



Именно этот период времени характеризует процесс в ОНП как острый – в соответствии с рядом международных документов. Рецидив синусита в 1-й группе, получавших активационную терапию, имел место у 1 из 142 пациентов (0,70%). В группе 2 (без активационной терапии) рецидив синусита имел место у 6 из 99 пациентов (6,06%). Шансы возникновения рецидива острого гнойного синусита в течение 3 месяцев достоверно ниже в основной группе: ОШ = 0,11;  $\chi^2 = 4,2$ ; ДИ 95% (0,01; 0,92);  $p=0,041$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. В общем анализе крови пациентов с острым гнойным синуситом лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево встречались в 12,9% и 12,6% наблюдений, а ускорение СОЭ – в 27,7%. Эозинопения и лимфопения, как проявление острой воспалительной реакции и интоксикационной нагрузки, 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) – авторская разработка (патент Республики Беларусь на изобретение «Способ оценки локальной тканевой реакции при остром синусите» № 14712 [44]) – позволила показать различия локальной и системной лейкоцитарной формулы крови у пациентов с острым гнойным синуситом. Локально (в риногемограмме) достоверно чаще, чем на системном уровне (в общем анализе крови) обнаруживается лимфопения (соответственно 55,1% и 9,0%; отношение шансов (ОШ) = 0,08;  $\chi^2 = 109,6$ ; ДИ 95% (0,05; 0,14);  $p<0,001$ ) и эозинопения (18,9% и 11,5% соответственно; ОШ = 0,56;  $\chi^2 = 4,0$ ; ДИ 95% (0,32; 0,95);  $p=0,045$ ). Эти данные свидетельствуют о более выраженном изменении локальной реактивности по сравнению с системной при остром гнойном синусите.

Исследование индексов интоксикации при остром гнойном синусите показало более высокую частоту выявления их повышенных значений 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% [1, 2, 3, 6, 15, 23].

2. Предложен новый индекс – комплексный гематологический показатель интоксикации (КГПИ) – авторская разработка (патент Республики Беларусь на изобретение «Способ оценки степени интоксикации организма при остром синусите» № 18813 [46]). Отличительная особенность КГПИ заключается

в комплексном подходе к оценке интоксикационной нагрузки с учетом как локальных (по риногемограмме), так и общих показателей крови (лейкоцитоз, СОЭ). Повышение КГПИ выявлено в 71,5%, что достоверно чаще, чем повышение гематологического показателя интоксикации – 37,8% (ОШ = 0,24;  $\chi^2 = 44,6$ ; ДИ 95% (0,16; 0,37);  $p < 0,001$ ) и чаще повышения индекса Кальф-Калифа, рассчитанного как по общему анализу крови (24,5%, различия достоверны, ОШ = 0,13;  $\chi^2 = 89,9$ ; ДИ 95% (0,08; 0,20);  $p < 0,001$ ), так и при расчете индекса Кальф-Калифа по риногемограмме (59,5%, различия достоверны, ОШ = 0,58;  $\chi^2 = 4,5$ ; ДИ 95% (0,37; 0,94);  $p = 0,033$ ). По КГПИ, в отличие от других индексов, предлагается дифференцированная оценка степени интоксикации. В проведенном исследовании у пациентов с острым гнойным синуситом высокая степень интоксикации выявлена в 19,0%. 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, 31, 32].

3. У пациентов с острым гнойным синуситом существуют различия системной и локальной адаптационных реакций: системная реакция адаптации чаще была представлена реакцией тренировки (РТ) – 42,4%, а локальная – реакцией стресса (РС) – 83,5%, различия статистически достоверны (критерий Манна–Уитни,  $p < 0,01$ ). При этом шансы выявления наиболее напряженной адаптационной реакции (РС = 83,5%) на локальном уровне были достоверно более высокими по сравнению с системной РС (18,7%), различия достоверны (ОШ = 22,1;  $\chi^2 = 171,0$ ; ДИ 95% (13,2; 37,0);  $p = 0,001$ ).

Выделение двух уровней реакции тренировки (РТ<sub>1</sub> и РТ<sub>2</sub>) дает возможность более точной оценки состояния адаптационной реактивности: РТ<sub>1</sub> приближается к реакции стресса, а РТ<sub>2</sub> – к реакции спокойной активации (наиболее оптимальной, соответствующей норме). Показано, что РТ<sub>1</sub> и РТ<sub>2</sub> на системном уровне встречаются практически с равной частотой (20,1% и 22,3% соответственно), а на локальном уровне РТ<sub>1</sub> преобладает над РТ<sub>2</sub> (8,2% против 1,9%, различия достоверны (ОШ = 4,63;  $\chi^2 = 5,33$ ; ДИ 95% (1,29; 16,59);  $p = 0,021$ ). В сумме РС и РТ<sub>1</sub> (как наиболее напряженные, стрессорные типы адаптации) выявлены на локальном уровне в 91,7%, на системном – в 38,8%, различия достоверны (ОШ = 17,5;  $\chi^2 = 113,7$ ; ДИ 95% (9,5; 32,5);  $p < 0,001$ ). Доказано, что существует достоверная взаимосвязь между типом реакции адаптации и концентрацией С-реактивного белка и иммуноглобулина А в сыворотке крови. При стрессорных типах реакций адаптации (РС и РТ<sub>1</sub>) достоверно чаще выявлена повышенная (>10,0 мг/л) концентрация С-реактивного белка (ОШ = 11,5;  $\chi^2 = 13,6$ ; ДИ 95% (3,1; 42,5);  $p < 0,001$ ).

При антистрессорных типах реакций адаптации (PT<sub>2</sub> и PCA) достоверно чаще повышалась концентрация сывороточного иммуноглобулина А (ОШ = 16,0;  $\chi^2 = 8,5$ ; ДИ 95% (2,7; 95,8);  $p=0,003$ ). Полученные данные могут использоваться для прогнозирования течения острого гнойного синусита и для коррекции лечения [16, 18, 20, 24, 26, 27, 28, 29, 30].

4. Распространение воспалительного процесса из околоносовых пазух в орбиту достоверно чаще способствовало возникновению системной реакции стресса (ОШ = 84,75;  $\chi^2 = 98,6$ ; ДИ 95% (19,8; 362,2);  $p<0,001$ ). При этом значение лимфоцитарного индекса 0,31 и меньше, соответствующее реакции стресса, имеет чувствительность 0,95; специфичность 0,81; отношение правдоподобия положительного результата теста 5,08; отношение правдоподобия отрицательного результата теста 16,66. Диагностическая эффективность теста составила 83,0%. Таким образом, трансформация системной адаптационной реактивности в сторону реакции стресса является неблагоприятным прогностическим признаком, заключающемся в повышении вероятности распространения воспалительного процесса в орбиту [21, 22].

5. Разработан и научно обоснован способ лечения острого гнойного синусита, включающий эндоназальное введение комплексного биологического препарата эхинацеи композитум как вариант активационной терапии (авторская разработка – патент Республики Беларусь № 14737 на изобретение «Способ лечения острого синусита») [45]. Применение активационной терапии для лечения пациентов с ОГС достоверно уменьшило частоту выявления наиболее напряженных типов системных реакций адаптации (реакция стресса и реакция тренировки 1-го уровня): ОШ = 0,22;  $\chi^2 = 27,63$ ; ДИ 95% (0,12; 0,39);  $p<0,001$ . Без активационной терапии достоверного уменьшения стрессорных типов адаптации не произошло ( $p=0,069$ ). После лечения пациентов с ОГС с применением активационной терапии было установлено достоверное повышение шансов достижения двух наиболее оптимальных типов системных адаптационных реакций (антистрессорные реакции активации и реакции тренировки 2-го уровня) по сравнению с лечением без активационной терапии (ОШ = 2,17;  $\chi^2 = 4,84$ ; ДИ 95% (1,13; 4,17);  $p=0,028$ ). Таким образом, применение активационной терапии при ОГС достоверно способствовало быстрейшему достижению антистрессорных системных адаптационных реакций, соответствующих норме. После применения активационной терапии у пациентов с ОГС, имевших до лечения системную реакцию стресса, наиболее часто выявляемым типом реакции адаптации стала реакция активации (48,3%), в то время как при отсутствии активационной терапии системная реакция стресса чаще всего трансформировалась только в реакцию тренировки 1-го уровня («предстресс») в 41,2%. У пациентов с ОГС, имевших до лечения локальную реакцию стресса (наиболее часто выявленный тип адаптационной

реакции), после лечения с применением активационной терапии шансы сохранения локальной реакции стресса стали достоверно меньшими по сравнению с лечением без активационной терапии (ОШ = 0,17;  $\chi^2 = 17,54$ ; ДИ 95% (0,08; 0,39);  $p < 0,001$ ). При этом у пациентов с ОГС, не получавших активационную терапию, после лечения локальная реакция стресса сохранилась в 50,0%, в то время как после активационной терапии – только в 14,6%, различия достоверны (ОШ = 5,83;  $\chi^2 = 17,54$ ; ДИ 95% (2,55; 13,32);  $p < 0,001$ ). Таким образом, применение активационной терапии при ОГС достоверно уменьшает шансы сохранения локальной реакции стресса, способствуя трансформации ее в менее напряженные типы адаптационных реакций.

В целом, у пациентов с острым гнойным синуситом, имевшим до лечения реакцию стресса, применение активационной терапии способствовало более активному достижению реакций активации и тренировки 2-го уровня, соответствующих норме. Различия с контрольной группой достоверны: а) для локальных реакций адаптации ОШ = 2,98;  $\chi^2 = 7,29$ ; ДИ 95% (1,4; 6,3);  $p = 0,007$ ; б) для системных реакций адаптации ОШ = 4,56;  $\chi^2 = 4,24$ ; ДИ 95% (1,2; 16,6);  $p = 0,039$ . Число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), чтобы получить дополнительный положительный результат у одного пациента основной группы по сравнению с контрольной, составило 2,85.

Системные индексы интоксикации у пациентов после лечения с применением активационной терапии имели более низкие значения по сравнению с пациентами, не получавшими активационной терапии: индекс Кальф-Калифа соответственно –  $0,47 \pm 0,03$  и  $0,57 \pm 0,04$  (различия достоверны,  $p < 0,05$ ); гематологический показатель интоксикации –  $0,49 \pm 0,03$  и  $0,63 \pm 0,05$  (различия достоверны,  $p < 0,05$ ). Локальный индекс интоксикации Кальф-Калифа у пациентов после лечения с применением активационной терапии также имел более низкое значение по сравнению с пациентами, не получавшими активационной терапии, –  $0,63 \pm 0,03$  и  $0,99 \pm 0,08$  (различия достоверны,  $p < 0,001$ ). Новый комплексный гематологический показатель интоксикации, характеризующий одновременно и системную, и локальную интоксикационную нагрузку, также имел статистически значимую разницу в пользу применения активационной терапии –  $0,66 \pm 0,04$  и  $1,13 \pm 0,09$  (различия достоверны,  $p < 0,001$ ). Более низкие величины индексов интоксикации после применения активационной терапии отражают более быстрое снижение интоксикационной нагрузки по сравнению с лечением без активационной терапии.

Показатель системной концентрации С-реактивного белка (СРБ) после лечения с применением активационной терапии – медиана 3,2 мг/л (2,1; 4,1) – оказался достоверно ниже, чем после лечения без активационной терапии – медиана 3,9 мг/л (3,4; 6,3), различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Аналогичные данные получены при изучении локальной концентрации СРБ:

после лечения с применением активационной терапии – медиана 2,7 мг/л (1,3; 3,4) – оказались достоверно ниже, чем после лечения без активационной терапии – медиана 5,1 мг/л (3,1; 8,0), различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Таким образом, применение активационной терапии при ОГС привело к более выраженному и статистически значимому уменьшению концентрации СРБ, что характеризует более быструю регрессию острой фазы воспалительной реакции по сравнению с лечением без активационной терапии.

Шансы возникновения рецидива острого гнойного синусита в течение 3 месяцев (именно этот период времени определен для характеристики синусита, как острого) достоверно ниже у пациентов, получавших активационную терапию: ОШ = 0,11;  $\chi^2 = 4,2$ ; ДИ 95% (0,01; 0,92);  $p = 0,041$  [5, 7, 8, 10, 14, 27].

### **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 адаптационных механизмов и реакций, что можно расценивать как неблагоприятный прогностический момент в плане риска развития «адаптационного срыва» и осложнений, что представляется особенно вероятным при достижении реакции стресса и (в несколько меньшей степени) при реакции тренировки 1-го уровня.

2. 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. [48].

3. 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 до 3,0 ед. соответствуют умеренной

степени интоксикации, значения от 3,0 ед. 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. [49].

4. При значениях ЛИ от 0,41 и ниже, что соответствует реакции стресса и реакции тренировки 1-го уровня («предстресс»), с целью коррекции адаптационных реакций лечение может быть дополнено эндоназальным введением (инъекциями в латеральную стенку полости носа) комплексного биологического препарата эхинацеи композитум, как средства активационной терапии, в соответствии с описанием способа лечения острого синусита, защищенного патентом Республики Беларусь № 14737 [45]. Также показанием для применения этого препарата может быть высокая степень интоксикации, установленная по величине комплексного гематологического показателя интоксикации.

5. При пункции околоносовых пазух следует всегда производить, в том числе в случае острого синусита, бактериологическое исследование содержимого околоносовых пазух с целью постоянного мониторинга спектра региональной микрофлоры и рационального назначения антибиотиков, в том числе на уровне отдельно взятого учреждения здравоохранения, учитывая вариабельность микробиоты околоносовых пазух в разные годы [9; 19].

**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 риногемогаммы 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 (риногемогамма) 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 антигомтоксического 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.

29. Сакович, А.Р. Профиль иммуноглобулинов у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 1. – С. 46–51.

30. Сакович, А.Р. Характеристика иммуноглобулинов А и М у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р. Сакович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 21–25.

31. Сакович, А.Р. Характеристика интоксикации при остром гнойном синусите с позиции комплексной оценки / А.Р. Сакович // Мед. журнал. – 2014. – № 4. – С. 109–112.

32. Sakovich, A. Methode zur komplexen Beurteilung Intoxikation bei acuter eitriger Sinusitis / A. Sakovich // Praxis Magazin. – 2014. – N 11. – S. 45–46.

### **Материалы конференций**

33. 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, г. Минск, 10 нояб. 2006 / ред. А.Ч. Буцель. – Минск, 2006. – С. 31–33.

34. 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.

35. 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.

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

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

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

39. Сакович, А.Р. Взаимосвязи между лейкоцитарными индексами при остром гнойном синусите / А.Р. Сакович // Материалы III Петербургского Форума оториноларингологов России, г. Санкт-Петербург, 23–25 апр. 2014 г. / ред. Ю.К. Янов. – СПб., 2014. – С. 286–287.

#### **Тезисы докладов**

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

41. 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.

42. 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 Hals-Chirurgie. – Rostock, 2009. – P. 144.

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

#### **Патенты на изобретения**

44. 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 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 4. – С. 131–132.

45. 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 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 4. – С. 69.

46. Способ оценки степени интоксикации организма при остром синусите: патент 18813 Респ. Беларусь, МПК G 01N 33/48 / А.Р. Сакович, А.Б. Перминов; заявитель Бел. гос. мед. ун-т. – № а 20110509, заявл. 03.10.11; опубл. 30.12.2014 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2014. – № 6. – С. 117.

**Учебно-методическое пособие**

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

**Инструкции по применению**

48. 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.

49. 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.

## РЭЗІЮМЭ

**Саковіч Андрэй Рэнардавіч**

**Востры гнойны сінусіт: лакальная і сістэмная рэактыўнасць,  
клініка-прагнастычная ацэнка, выбар тактыкі лячэння**

**Ключавыя словы:** востры гнойны сінусіт, сістэмныя рэакцыі адаптацыі, мясцовыя рэакцыі адаптацыі, гематалагічныя індэксы, рынагемаграма, комплексны біялагічны прэпарат.

**Мэта даследавання:** павышэнне эфектыўнасці ацэнкі рэактыўнасці, прагназавання клінічнага цяжэння і зыходу, а таксама лячэння пацыентаў і папярэджання рэцыдываў вострага гнойнага сінусіту.

**Аб'ект даследавання:** 278 пацыентаў з вострым гнойным сінусітам, а таксама 41 пацыент з арбітальным ускладненнем вострага гнойнага сінусіту.

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

**Атрыманая вынікі і іх навізна.** 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. Паказаны адрозненні тыпаў адаптацыйных рэакцый сістэмнага і мясцовага ўзроўняў пры вострым гнойным сінусіце. Больш напружаныя рэакцыі адаптацыі адзначаны на мясцовым узроўні, а таксама пры наяўнасці арбітальнага ўскладнення вострага гнойнага сінусіту. Упершыню распрацаваны і навукова абгрунтаваны метады лячэння вострага гнойнага сінусіту з выкарыстаннем комплекснага біялагічнага прэпарата з мэтай рэгулявання і трансфармацыі рэакцый адаптацыі ў бок аптымальнага варыянта. Эфектыўнасць прапанаванай метадыкі 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 лячэбная метадыка пры вострым гнойным сінусіце рэкамендуецца для выкарыстання ў аддзяленнях отарыналарынгалогіі.

**Галіна прымянення:** отарыналарынгалогія.

## РЕЗЮМЕ

**Сакович Андрей Ренардович**

**Острый гнойный синусит: локальная и системная реактивность,  
клинико-прогностическая оценка, выбор тактики лечения**

**Ключевые слова:** острый гнойный синусит, системные реакции адаптации, локальные реакции адаптации, гематологические индексы, риногемограмма, комплексный биологический препарат.

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

**Объект исследования:** 278 пациентов с острым гнойным синуситом, а также 41 пациент с орбитальным осложнением острого гнойного синусита.

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

**Полученные результаты и их новизна.** 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 орбитального осложнения острого гнойного синусита. Впервые разработан и научно обоснован метод лечения острого гнойного синусита с использованием комплексного биологического препарата с целью регулирования и трансформации реакций адаптации в сторону оптимального варианта. Эффективность предложенной методики 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 лечебная методика при остром гнойном синусите рекомендуются для использования в отделениях оториноларингологии.

**Область применения:** оториноларингология.

## SUMMARY

**Sakovich Andrei Renardovich**

**Acute purulent sinusitis: local and systemic reactivity,  
clinical and prognostic value, choice the tactic of treatment**

**Key words:** acute purulent sinusitis, systemic reactions of adaptation, local reactions of adaptation, haematological indexes, rhinohaemogramme, complex biological remedy.

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

**Object of the research:** 278 patients with acute purulent sinusitis and 41 patients with orbital complication of acute purulent sinusitis.

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

**Obtained results and their novelty.** New method for the value of intoxication of the patients with acute purulent sinusitis was developed – complex haematological index of intoxication (CHII). CHII 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 method of treatment has been developed. It includes complex biological drug for regulation and transformation the reactions of adaptation into optimal type. In the results of using this method the frequency of recidivs 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 method (treatment with complex biological drug) for the patients with acute purulent sinusitis may be recommended in the departments of Otorhinolaryngology.

**Field of application:** otorhinolaryngology.

Подписано в печать 02.06.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 2,16. Тираж 60 экз. Заказ 363.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.