



Крылова Т.А.¹ ✉, Карнеева О.В.², Завалий М.А.¹, Орел А.Н.¹, Кедровский Д.М.¹

¹ Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, Симферополь

² Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства, Москва

Возможности цитологических исследований в дифференциальной диагностике ринитов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Крылова Т.А., Карнеева О.В., Завалий М.А. – концепция и дизайн исследования; Орел А.Н., Кедровский Д.М. – сбор материала, обработка, написание текста; Крылова Т.А., Карнеева О.В., Завалий М.А. – редактирование.

Подана: 14.08.2023

Принята: 08.11.2023

Контакты: krylova.tata@gmail.com

Резюме

Введение. Диагноз «ринит» обычно ставится с учетом наличия двух или более симптомов со стороны носа: заложенность носа, выделения, чихание, зуд в носу, боль в лице или чувство давления, головная боль, заложенность ушей, снижение/потеря обоняния. Однако клинические данные не отображают весь спектр различных форм ринита, поэтому для дифференциальной диагностики необходимы дополнительные методы обследования.

Цель. Определить фенотип ринита, выявив преобладающий тип клеток воспаления с помощью назоцитогаммы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 100 человек. У 80 пациентов дифференциальная диагностика формы ринита вызывала трудности, а 20 человек (добровольцев) составили контрольную группу, их показатели были приняты за норму. Назоцитогаммы выполняли с помощью мазков со слизистой оболочки носа. Материал наносился на предметное стекло, затем окрашивался: по Романовскому – Гимзе, по Май – Грюнвальду и толуидиновым синим. Далее производили подсчет клеток в мазке.

Результаты. После анализа данных цитологии носового секрета пациентов с хроническим ринитом нами были установлены нозологические формы заболевания. Так, чаще других обнаруживались хронический инфекционный ринит – 14 (14%) пациентов и атрофический ринит – 14 (14%). Такие пациенты требовали дополнительных методов диагностики для установления причинного патогена и, следовательно, коррекции дальнейшего лечения. Локальный аллергический ринит (ЛАР) определили у 4 (4%). У 9 (9%) человек выявился NARES. Десять человек (10%) соответствовали NARESMA. Один человек (1%) страдал NARMA. Данные пациенты требуют тщательного дальнейшего контроля, так как прогноз по этим фенотипам ринита в большинстве случаев неблагоприятный. Четыре пациента (4%) страдали вазомоторным ринитом, а 17 человек (17%) не имели значимых изменений в анализе, что соответствовало идиопатическому риниту.

Заключение. Успех в лечении хронических ринитов зависит от точности диагностики фенотипов и выбора адекватного комплекса лечения. Примененный нами цитологический метод исследования назального секрета дал возможность выявить различные формы неаллергического ринита при проведении дифференциальной диагностики. Метод высокоинформативный, прост в технической реализации. Его целесообразно широко применять в диагностическом комплексе для верификации фенотипов хронических ринитов.

Ключевые слова: аллергический ринит, дифференциальная диагностика, неаллергический ринит, фенотипы, риноцитограмма

Tatyana A. Krylova¹ ✉, Ol'ga V. Karneeva², Marianna A. Zavaliy¹, Alexey N. Orel¹, Denis M. Kedrovsky¹

¹ Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy" of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol

² National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow

Possibilities of Cytological Studies in the Differential Diagnosis of Rhinitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tatyana A. Krylova, Ol'ga V. Karneeva, Marianna A. Zavaliy – research concept and design; Alexey N. Orel, Denis M. Kedrovsky – collection of material, processing, writing text; Tatyana A. Krylova, Ol'ga V. Karneeva, Marianna A. Zavaliy – editing.

Submitted: 14.08.2023

Accepted: 08.11.2023

Contacts: krilova.tata@gmail.com

Abstract

Introduction. The diagnosis of rhinitis is usually based on the presence of two or more nasal symptoms: nasal congestion, discharge, sneezing, nasal itching, facial pain or pressure, headache, ear congestion, decreased/loss of smell. However, clinical data do not reflect the full range of different forms of rhinitis, so additional examination methods are needed for differential diagnosis.

Purpose. To determine the "phenotype" of rhinitis by identifying the predominant type of inflammatory cells using a nasocytogram.

Materials and methods. 100 people were under observation. In 80 patients, the differential diagnosis of the form of rhinitis caused difficulties, and 20 people (volunteers) made up the control group, whose indicators were taken as normal. Nasocytograms were performed using swabs from the nasal mucosa. The material was applied to a glass slide, then stained: according to Romanovsky – Giemsa, according to May – Grunwald and toluidine blue. Next, the cells in the smear were counted.

Results. After analyzing the data of cytology of the nasal secretion of patients with chronic rhinitis, we established the nosological forms of the disease. Thus, more often than others, chronic infectious rhinitis was found – 14 (14%) patients and atrophic rhinitis – 14 (14%).

Such patients required additional diagnostic methods to identify the causative pathogen, and, consequently, the correction of further treatment. Local allergic rhinitis (LAR) was identified in 4 (4%). 9 (9%) people had NARES. 10 people (10%) matched (NARESMA). 1 (1%) person suffered from NARMA. These patients require careful follow-up, as the prognosis for these rhinitis phenotypes is poor in most cases. 4 patients (4%) suffered from vasomotor rhinitis, and 17 people (17%) had no significant changes in the analysis, which corresponded to idiopathic rhinitis.

Conclusion. Success in the treatment of chronic rhinitis depends on the accuracy of diagnosing phenotypes and the choice of an adequate treatment complex. The cytological method used by us for the study of nasal secretion made it possible to identify various forms of non-allergic rhinitis during differential diagnosis. The method is highly informative, simple in technical implementation. It is appropriate to widely use it in the diagnostic complex for verification of chronic rhinitis phenotypes.

Keywords: allergic rhinitis, differential diagnosis, non-allergic rhinitis, phenotypes, rhinocytogram

■ ВВЕДЕНИЕ

Для планирования лечения хронического ринита чрезвычайно важно различать аллергический (АР) и неаллергический ринит (НАР). Аллергический ринит имеет принципиально отличающееся специфическое лечение. Диагноз АР устанавливают при положительном кожном прик-тесте и/или обнаружении сывороточного аллерген-специфического IgE, указывающего на сенсибилизацию виновным аллергеном. Следует отметить, что лабораторные результаты должны коррелировать с клиническим проявлением заболевания, иначе можно предположить, что у пациента имеется одна из форм неаллергического хронического ринита [1]. Таким образом, дифференциально-диагностический поиск занимает важное место в установлении клинического диагноза и определении формы хронического ринита, так как корректно сформулированный диагноз позволяет своевременно и адекватно начать патогенетическое лечение.

Сведения о распространенности НАР имеют большой статистический разброс, так, по данным Scadding G.K., Durham S.R., 2008 г., распространенность аллергического ринита выше, чем неаллергического ринита, в 4 раза. В то же время результаты исследований, проведенных в аллергологических центрах, показали, что у около 50% пациентов с назальной симптоматикой был диагностирован НАР [2].

Являясь основным в диагностике АР, кожный прик-тест не всегда позволяет выявить сенсибилизацию. Это связано с ложноотрицательными результатами либо редким аллергеном, не входящим в стандартную панель. Поэтому его нельзя принимать за единственный используемый диагностический инструмент, а следует применять комплексный подход. Значительную помощь в диагностике хронических ринитов оказывают цитологические исследования. По данным L. Martinez, P. Maeso (2009), у 13–33% пациентов с идиопатическим (неаллергическим) ринитом в секрете обнаруживается эозинофилия, которую авторы связывают с локальным аллергическим ринитом (ЛАР) [3]. АР и ЛАР имеют общие клинические признаки, типичные для любого вида ринита, то есть ринорея, чихание и зуд в носу. Однако при ЛАР системная

Таблица 1
Критерии определения клеточных подтипов по данным риноцитогаммы
Table 1
Criteria for determining cell subtypes according to rhinocytogram data

Заболевание	Эозинофилы	Тучные клетки	Нейтрофилы	Бактерии	Споры грибов
Здоровые	0	0	1–3	0	0
Аллергический ринит	≥10%	≥25%	5–20%	0	0
NARES ¹	≥20%	0	Вариабельно	0	0
NARESMA ²	≥20%	≥25%	Вариабельно	0	0
NARNE ³	0	0	≥50%	0	0
ОРВИ	0	0	1–20%	0	0
Бактериальный ринит	0–10%	0	15–25%	+++	0
Грибковый ринит	0	0	Вариабельно	0	+++
Атрофический ринит	0	0	Вариабельно	0	0

Примечания: ¹ NARES – Non-allergic rhinitis with eosinophil (неаллергический ринит с эозинофильным синдромом); ² NARESMA – Non-allergic rhinitis with mast-cells (неаллергический ринит с эозинофилами и тучными клетками); ³ NARNE – Non-allergic rhinitis with neutrophils (неаллергический ринит с нейтрофилами).

сенсibilизация IgE не может быть установлена ни с помощью кожного прик-теста, ни с помощью оценки аллерген-специфического IgE в сыворотке. ЛАР можно заподозрить при наличии следующих клинических признаков: типичные клинические симптомы (ринорея, чихание и зуд в носу), отрицательный результат кожного прик-теста, отсутствие аллерген-специфических IgE в сыворотке крови и положительный назальный аллерген-провокационный тест [4].

Определить тип хронического ринита согласно современной классификации возможно при наличии в риноцитогамме эозинофилов, тучных клеток, бактерий, грибов. Назальная цитология была предложена в 1889 г., когда Голлаш выявил наличие многочисленных эозинофилов в выделениях из носа пациента с астмой и предположил, что эти клетки могут быть ключевыми элементами патогенеза заболевания. В дальнейшем, благодаря этому открытию, большое значение придавалось выявлению специфических клеточных подмножеств, связанных с различными патологическими состояниями в полости носа, что позволило широко использовать назальную цитологию при изучении аллергических и неаллергических, инфекционных и воспалительных ринитов. Метод прост в выполнении, может использоваться в амбулаторных условиях в любом возрасте, включая детский. Исследование может быть легко повторено у одного и того же пациента, что важно как при наблюдении в динамике, так и при контроле эффективности медикаментозного и хирургического лечения [5].

Использование назальной цитологии в клинической практике сделало возможным определять группу НАР как «клеточный» ринит, выделяя внутри нее различные подтипы, базируясь на преобладании соответствующих клеток. Критерии определения подтипов представлены в табл. 1 [6].

■ **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обосновать и оценить эффективность проведения патогенетической терапии пациентам с хроническими ринитами на основании этиологии и фенотипа хронического ринита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая характеристика пациентов

Нами было обследовано 300 пациентов. У 220 человек был установлен АР на первом этапе исследования, и они были исключены из дальнейшего диагностического поиска. Оставшимся 80 пациентам было проведено исследование методом назальной цитологии. Все эти пациенты имели клинические особенности: ранее подвергались оперативному лечению, которое оказалось неэффективно, проходили длительный курс топических кортикостероидов с временным улучшением, у них проводился длительный безрезультатный поиск причинного аллергена. Именно эти пациенты и были объектом нашего наблюдения. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Пациенты по возрасту и полу распределились следующим образом: 54 мужчины и 46 женщин, от 18 до 70 лет, средний возраст которых $37,14 \pm 0,7$ года.

Методика выполнения назоцитогаммы

Мазок со слизистой оболочки носа брали в области средней трети нижней и средней носовых раковин при передней риноскопии путем проворачивания 3–4 раза по поверхности слизистой специального стерильного зонда со щеточкой. Перед забором материала для исследования не допускалось проведение туалета носа, промывание, было исключено использование назальных спреев, капель, содержащих кортикостероиды, в течение 24 часов, мазей и кремов – в течение 48 часов. Полученный материал переносили на обезжиренное предметное стекло, прокатывая зонд по его поверхности, но не втирая, так как последнее приводит к большему повреждению клеток. Мазки фиксировали буферным раствором формалина, после чего окрашивали по гематологической методике. Мы использовали следующие виды окрашивания:

- 1) окраска по Романовскому – Гимзе для выявления эозинофилов, нейтрофилов и базофилов;

- 2) окраска по Май – Грюнвальду для выявления нейтрофилов;

- 3) окраска толуидиновым синим позволяла выявить преимущественно базофилы.

Затем проводили микроскопию и подсчет клеток. Количественную оценку проводили согласно табл. 1, определяя преобладающий тип клеток. Полученные данные были обработаны методами статистического анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа риноцитогамм на основании клеточного состава назального секрета все пациенты были распределены, как представлено в табл. 2.

При анализе данных цитологии назального секрета нам удалось обнаружить ряд нозологических единиц хронического ринита. Так, чаще других встречались хронический инфекционный ринит – 14 (14%) пациентов и атрофический ринит – 14 (14%). Такие пациенты требовали дополнительных методов диагностики для установления причинного патогена и, следовательно, коррекции дальнейшего лечения.

Локальный аллергический ринит (ЛАР) определили у 4 (4%), это ограниченное воспаление слизистой носа, характеризующееся выработкой локального специфического sIgE без системной сенсibilизации, но с эозинофилией в назальном секрете от 5% до 25%. Лечение ЛАР аналогично лечению АР и состоит из предотвращения контакта с аллергеном, медикаментозной терапии и иммунотерапии аллергенами.

Таблица 2

Распределение пациентов по видам ринита на основании анализа риноцитограмм

Table 2

Distribution of patients by types of rhinitis based on the analysis of rhinocytograms

Вид ринита	Количественная характеристика клеточного состава назоцитограмм	n=100	% наблюдений от n=100
Локальный аллергический ринит (ЛАР)	Эозинофилы от 5% до 25%	4	4
Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES)	Эозинофилы более 25%	9	9
Неаллергический ринит с эозинофилами и тучными клетками (NARESMA)	Преобладают эозинофилы от 5% до 25% и тучные клетки, макрофаги	10	10
Неаллергический ринит с нейтрофилами (NARNE)	Преобладают нейтрофилы >5%	7	7
Неаллергический ринит с тучными клетками (NARMA)	Тучные клетки, базофилы >10%	1	1
Вазомоторный ринит	Много слизи	4	4
Хронический инфекционный ринит	Преобладают лимфоциты и макрофаги	14	14
Атрофический ринит	Преобладает эпителий цилиндрический	14	14
Идиопатический ринит	Нет изменений	17	17
Контрольная группа, здоровые	Нет изменений	20	20

У 9 (9%) человек выявился NARES. На ранней стадии эта форма ринита является проявлением назальной гиперреактивности, вызванной неспецифическими факторами (изменения температуры, резкие запахи). Дальнейшее прогрессирование процесса приводит к развитию полной или неполной триады Видаля – рецидивирующего полипозного риносинусита, непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов и бронхиальной астмы.

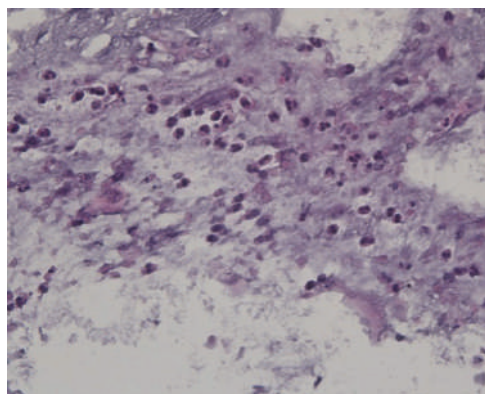
Десять человек (10%) соответствовали NARESMA. Особенностью данной формы является то, что она часто сочетается с полипами носовой полости, бронхиальной астмой и риносинуситами, что свидетельствует о неблагоприятном течении и частых рецидивах болезни, трудно поддающихся консервативному лечению.

Один (1%) человек страдал NARMA. В клинической картине преобладает выраженная заложенность носа, ринорея, чихание, зуд носа и частое сочетание с бронхиальной астмой и/или назальным полипозом. Может быть транзиторной формой для NARES и NARMA, приводящей к NARESMA.

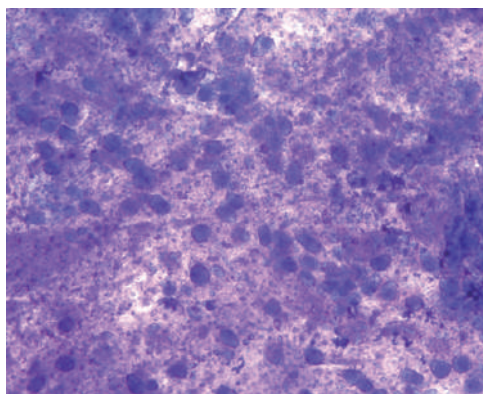
Данные пациенты требуют тщательного дальнейшего контроля, так как прогноз по этим фенотипам ринита в большинстве случаев неблагоприятный.

Четыре пациента (4%) страдали вазомоторным ринитом, а 17 человек (17%) не имели значимых изменений в назоцитограмме, что соответствовало идиопатическому риниту. Им было проведено санаторно-курортное лечение.

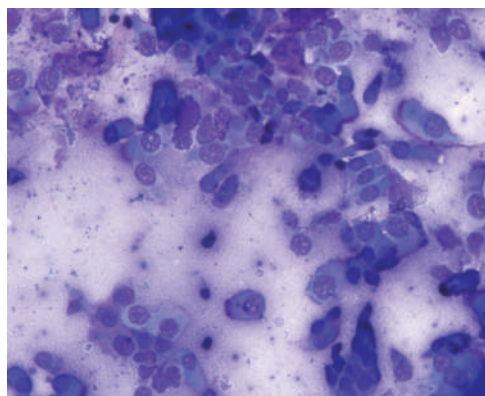
Таким образом, данные риноцитограммы коррелируют с клиническими и лабораторными исследованиями. Метод может широко использоваться в клинической практике. Доказательством этому являются примеры пациентов из наших наблюдений, которые вошли в данное исследование.



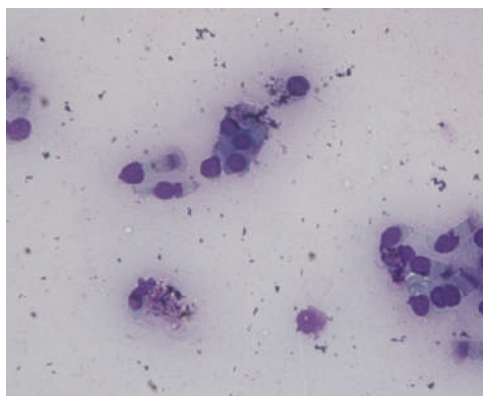
**Рис. 1. Пациент Д. Эозинофилия (40 в поле зрения, 80%) в риноцитограмме, $\times 100$.
Диагноз – неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES)
Fig. 1. Patient D. Eosinophilia (40 in the field of view, 80%) in the rhinocytogram, $\times 100$.
Diagnosis – non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome (NARES)**



**Рис. 2. Пациент М., в мазке из носа – лейкоциты преобладают, 15 в поле зрения (75%), $\times 200$.
Диагноз – неаллергический неинфекционный ринит (NARNE)
Fig. 2. Patient M., in a swab from the nose – leukocytes predominate, 15 in the field of view (75%), $\times 200$. The diagnosis is non-allergic non-infectious rhinitis (NARNE)**



**Рис. 3. Пациент Г., жалобы на заложенность носа, ринорею. В мазке из носа – тучные клетки – 7, эозинофилы – 20. Диагноз – хронический неаллергический ринит с тучными клетками и эозинофилами (NARESMA), $\times 400$
Fig. 3. Patient G., complaints of nasal congestion, rhinorrhea. Nasal smear shows 7 mast cells and 20 eosinophils. Diagnosis – chronic non-allergic rhinitis with mast cells and eosinophils (NARESMA), $\times 400$**



**Рис. 4. Пациент Я., в мазке из носа определяются клетки мерцательного эпителия до 10 в поле зрения, $\times 400$. Диагноз – атрофический ринит
Fig. 4. Patient Ya., in a swab from the nose, cells of the ciliated epithelium are determined up to 10 in the field of view, $\times 400$. The diagnosis is atrophic rhinitis**

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профиль клеточного воспаления (эндотип) – полезный способ определить фенотип и эндотип ринита с точки зрения персонализированной медицины. С одной стороны, назоцитограмма является скрининговым тестом на начальном этапе дифференциальной диагностики аллергического и неаллергического ринита. С другой стороны, назальная цитология может выявить целый ряд соответствующих фенотипов неаллергического ринита, определить не только показания для целенаправленного лечения ринита у пациентов, но и прогнозировать его эффективность, объективно отслеживать результаты лечения и по изменению спектра клеток.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Settupane R.A. Chapter 14: Nonallergic rhinitis. *American Journal Rhinology and Allergy*. 2013;27(3):48–51. Available at: <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3927>
2. Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., Jones N.S., Leec S.C. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(1):19–42. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x>
3. Campo P., Salas M., Blanca-López N., Rondón C. Local Allergic Rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2016;36(2):321–332. Available at: <https://doi.org/10.4172/2161-119x.1000249>
4. Terada T., Kawata R. Diagnosis and Treatment of Local Allergic Rhinitis. *Pathogens*. 2022;11(1):80. Available at: <https://doi.org/10.3390/pathogens11010080>
5. Gelardi M., Luigi Marseglia G., Licari A., Landi M., Dell'Albani I., Incorvaia C., Frati F., Quaranta N. Nasal cytology in children: recent advances. *Ital J Pediatr*. 2012;38:51. Available at: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-51>
6. Myszkowska D., Bazgier M., Brońska S. Scraping nasal cytology in the diagnostics of rhinitis and the comorbidities. *Sci Rep*. 2022;12:14492. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18734-3><https://rdcu.be/ddyjZ>