

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**БЕЗРУКОВА
ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА**

**ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

3.1.3. Оториноларингология

3.2.7. Иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
Артюшкин Сергей Анатольевич,
доктор медицинских наук.
Симбирцев Андрей Семенович,
доктор медицинских наук.

Санкт-Петербург – 2025.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Распространенность воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.....	15
1.2 Иммунопатологические особенности патогенеза воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей	17
1.2.1 Иммунопатологические особенности острого назофарингита.....	17
1.2.2 Иммунопатологические особенности острого и хронического риносинусита.....	20
1.3 Иммунопатологические особенности хронического полипозного риносинусита	28
1.4 Особенности стандартной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей	34
1.5 Проблемные вопросы и опыт применения иммуностропной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей	38
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, ОБЪЕМ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1 Дизайн исследования	53
2.3 Методы обследования и лечения пациентов с заболеваниями ВДП	62
2.3 Методы статистической обработки полученных результатов исследования	70
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ практически здоровых лиц	72
ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО НАЗОФАРИНГИТА, ОСТРОГО, ЗАТЯЖНОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА, ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА	77
4.1 Обоснование применения иммуностропной терапии при лечении пациентов с острым назофарингитом, острым, затяжным и хроническим гнойным риносинуситом	78
4.2. Обоснование применения иммуностропной терапии при лечении хронического полипозного риносинусита	98
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА $\alpha 2 b$ В СОЧЕТАНИИ С γ -D-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАНОМ И β -D-ГЛЮКАНОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО НАЗОФАРИНГИТА.....	125

5.1 Оценка эффективности лечения острого назофарингита на основе цитологического исследования.....	127
5.2 Оценка эффективности лечения на основе изучения функциональной активности нейтрофилов	134
5.3 Оценка эффективности лечения острого назофарингита на основе изучения тиолдисульфидного баланса	137
5.4 Оценка эффективности лечения острого назофарингита на основе изучения баланса цитокинов IL-1Ra и IL-1 β	139
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА, ЗАТЯЖНОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА И ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА ...	151
6.1 Оценка эффективности лечения пациентов с острым гнойным риносинуситом β -D-глюканами в сочетании со стандартной терапией	152
6.2 Оценка эффективности лечения пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита рекомбинантным IL-1 β в сочетании со стандартной терапией и стандартной терапией	169
6.3 Оценка эффективности лечения пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита рекомбинантным IL-1 β в сочетании со стандартной терапией и стандартной терапией	185
Глава 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	201
7.1 Оценка эффективности лечения хронического полипозного риносинусита на основе оценки функциональной активности мукозального иммунитета.....	201
7.2 Оценка эффективности лечения хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой на основе морфологического анализа	207
7.3 Оценка клинической эффективности лечения хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой.....	212
ГЛАВА 8. РАЗРАБОТКА И оценка эффективности КОМПОЗИЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВДП	216
8.1 Маршрутизация пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП	216
8	
Заключение	240
Выводы	259

Практические рекомендации.....	262
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	263
Список литературы	265

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острые и хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), наиболее часто встречаются в общей структуре заболеваемости среди всех возрастных групп и являются основной причиной нетрудоспособности [29, 45, 101, 76, 119, 180, 402]. Нозологический спектр этих заболеваний представлен: острым назофарингитом, острым и хроническим риносинуситом. При этом преобладающей патологией среди всех заболеваний ВДП является острая респираторная вирусная инфекция, проявляющаяся, как правило, острым вирусным назофарингитом (ОНФ), - простой прототипической инфекцией, способной к саморазрешению в течение 7-10 дней. Однако при более длительном течении болезни воспаление, как правило, приобретает бактериальный характер с тенденцией к распространению в близлежащие ткани: околоносовые пазухи, среднее ухо, а также в нижние отделы дыхательных путей. Характерной особенностью ОНФ является сезонность и частые рецидивы, приводящие к ремоделированию слизистой носа и функциональной несостоятельности мукозального иммунитета, что создает предпосылки для хронического воспаления [11, 321, 402].

Дальнейшее течение заболевания, а также вероятность хронизации процесса зависит от особенностей анатомического строения полости носа, целостности эпителиального покрова, состояния местного иммунитета, а также генетического полиморфизма структур, формирующих иммунный ответ [22, 60]. Исходя из сочетания этих факторов приблизительно у 10% пациентов воспаление в ВДП приобретает затяжной или хронический характер [64, 85, 165, 295].

Часто повторяющиеся острые инфекции, в особенности в детском возрасте, а также хронические воспалительные заболевания ВДП обусловлены, в первую очередь, несостоятельностью иммунитета [153]. Кроме того, экологические и поведенческие факторы риска, наличие хронических болезней, неконтролируемый прием антибиотиков усугубляют неспособность иммунной системы адекватно

отвечать на инфекционные стимулы. Исходя из этого, в современную терапию заболеваний ВДП необходимо включать иммуотропные препараты. Вместе с тем, до настоящего времени не выработано четких показаний для назначения таких препаратов, отсутствуют стандартные критерии оценки состояния местного иммунитета. Таким образом, разработка эффективных и безопасных средств иммунокоррекции и методов их применения может существенно оптимизировать тактику лечения острых и хронических заболеваний ВДП.

Степень разработанности темы исследования. Вопросам изучения этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний ВДП посвящено достаточное количество работ [66, 85, 86, 121, 136].

Развитие иммунологии, генетики, молекулярной биологии в последние годы позволило по-новому понять патогенетические механизмы воспалительных процессов в верхних дыхательных путях [132, 36, 64]. Прежде всего, определена роль эпителиального барьера в формировании местного иммунитета слизистой оболочки носа. Эпителий ВДП с помощью мукоцилиарного клиренса, секреции различных гуморальных факторов: антимикробных пептидов, иммуноглобулинов, цитокинов является первым уровнем защиты организма. Показано, что нарушение цитоструктуры респираторного эпителия способствует развитию иммунных и воспалительных реакций, приводящих, при определенных условиях, к хроническому риносинуситу [113, 114, 352]. Вместе нет четких критериев оценки эффективности терапии воспалительных заболеваний ВДП на морфологическом уровне.

Установлена роль иммунокомпетентных клеток, а также цитокинов и хемокинов в формировании различных типов иммунного ответа, который может протекать как по T1/T17, так и по T2 типу. На основании этих исследований сделана попытка определить иммунопатологические особенности различных форм хронического полипозного риносинусита (ХПРС), с целью дифференцированного подхода к лечению этой патологии [20, 116, 173, 295]. На системном уровне изучена роль провоспалительных цитокинов в патогенезе и лечении хронических гнойных риносинуситов [3].

Несмотря на многолетние исследования этиология и патогенез воспалительных заболеваний околоносовых пазух остаются не полностью изученными, в частности недостаточно изучены особенности мукозального иммунитета, способствующие возникновению и обострению патологических процессов, четко не определены биомаркеры, дифференцирующие острый назофарингит, острый гнойный риносинусит и обострение хронического гнойного риносинусита, а также не до конца изучена цитокиновая регуляция воспалительных процессов [77, 87, 98, 251].

Воспалительная реакция сопровождается продукцией активных форм кислорода (АФК), выполняющих важную защитную функцию, но при избыточной продукции вызывающих состояние «оксидативного стресса», являющегося одним из важнейших предикторов хронизации процесса [104]. Тем не менее, исследований взаимовлияния мукозального иммунитета и окислительно-восстановительных процессов в слизистой оболочке полости носа при заболеваниях ВДП крайне мало несмотря на их клиническую значимость.

Общепринятая тактика лечения воспалительных заболеваний ВДП основана на использовании антибактериальных препаратов, интраназальных глюкокортикостероидов, ирригационно-элиминационной терапии. Однако, по мнению большинства специалистов, эффективность стандартной терапии не всегда обеспечивает клинического выздоровления [20, 165, 278]. Сформированное в последнее время представление о важной роли иммунитета в патогенезе воспалительных заболеваний ВДП может быть основанием для применения в клинической практике иммуномодулирующих препаратов.

Актуальной научной проблемой является необходимость разработки новых эффективных схем лечения воспалительных заболеваний ВДП и снижения частоты их обострений на основе конкретизации, дополнения и обоснования особенностей местного иммуногенеза, механизма действия и применения иммуномодулирующей терапии, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей путем разработки новых методов иммуотропной терапии, основанных на интегральной оценке функционального состояния мукозального иммунитета.

Задачи исследования

1. Выявить особенности функциональной активности мукозального иммунитета на основе анализа соотношения цитокинов, функциональной активности нейтрофилов, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы, целостности эпителиоцитов слизистой оболочки полости носа у здоровых лиц и пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

2. Проанализировать механизм действия и обосновать дифференцированный подход к назначению иммуотропных препаратов для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

3. Усовершенствовать способы применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном и β -D-глюканов для лечения острого назофарингита и дать оценку клинической эффективности в сравнении со стандартной терапией.

4. Разработать способ применения β -D-глюканов в комплексном лечении острого гнойного риносинусита и оценить клиническую эффективность в сравнении со стандартной терапией.

5. Обосновать способ применения рекомбинантного интерлейкина- 1β в комплексном лечении затяжной формы острого гнойного риносинусита, обострения хронического гнойного риносинусита и проанализировать результаты лечения в сравнении со стандартной терапией.

6. Разработать новый способ консервативной терапии хронического полипозного риносинусита на основе локального применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и композиции рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном и провести сравнительный анализ результатов лечения между ними и интраназальным глюкокортикостероидом.

7. Разработать научно-обоснованный лечебно-диагностический подход и внедрить в клиническую практику композиции лекарственных средств на основе иммуностропных препаратов для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Научная новизна работы. Получены принципиально новые данные о функциональном состоянии местного иммунитета на основе предложенных показателей: соотношения цитокинов, функциональной активности нейтрофилов, тиолдисульфидной системы слизистой оболочки полости носа, целостности эпителиальных клеток в когорте здоровых лиц, свидетельствующие о целесообразности их использования в качестве контрольных критериев и тестов для оценки тяжести течения заболевания и эффективности проведенного лечения.

Обоснован дифференцированный подход и представлены разработанные принципы назначения препаратов иммуностропной направленности для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП.

Показана роль иммунных механизмов в регенерации слизистой оболочки ВДП при лечении препаратами, активирующими механизмы врожденного иммунитета, и препаратами заместительного действия, реактивирующими течение воспаления.

Обоснован новый способ оценки эффективности лечения больных хроническими заболеваниями носа и придаточных пазух носа на основе определения тиолдисульфидных групп в носовых секретах (патент РФ № 2431834).

Расширено представление об иммунопатогенезе хронического полипозного риносинусита, что позволило выделить 3 эндотипа заболевания, различающихся по продукции провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 β соотношению содержания в назальных секретах IL-1Ra/IL-1 β и характера клеточной инфильтрации ткани полипов.

Доказана клиническая эффективность местного применения рекомбинантного IL-1 β в виде геля в комплексном лечении затяжной формы острого и обострения хронического гнойного риносинусита по сравнению со стандартной терапией.

Предложены новые способы применения композиции рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном для лечения острого назофарингита и ХПРС, осложненного бронхиальной астмой (патент РФ № 2789513, патент РФ №2789513).

Показано, что применение β -D-глюканов грибного происхождения клинически эффективно при острых воспалительных процессах вирусного и бактериального генеза, а также при коинфекциях (сочетание ОГРС и Ковид-19).

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют представления о роли иммунных механизмов в патогенезе острых и хронических воспалительных заболеваниях ВДП. На основании проведенного исследования разработаны критерии для назначения иммуномодулирующих препаратов при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей; способы повышения эффективности лечения пациентов на основе дифференцированного подхода к назначению иммуномодулирующих средств при остром назофарингите, в составе комплексной терапии острого и хронического гнойного риносинусита. Разработана консервативная иммуномодулирующая терапия хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой. Предложена для практического применения новая система обследования и лечения пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП различного генеза, позволяющая осуществлять дифференцированный подход к назначению иммуномодулирующей терапии.

Оптимизация диагностики и лечения распространенных и социально-значимых заболеваний: острого назофарингита, острого и хронического гнойного риносинусита, полипозного риносинусита, оказывающих негативное влияние на трудоспособность и качество жизни российских граждан, имеет практическую значимость для здравоохранения Российской Федерации, заключающейся в возможности использования разработанных способов лечения в условиях амбулаторной и стационарной помощи.

Предложена и внедрена в клиническую практику клиник усовершенствованная схема диагностики и лечения острых и хронических

воспалительных заболеваний ВДП иммуностропными средствами (акты внедрения в отделение оториноларингологии больницы им. Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, консультативно-диагностическое отделение клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, медико-профилактический центр ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», СПб ГБУЗ «Больница №26», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».)

Внедрены в учебный процесс при реализации программ дополнительного профессионального образования и к практическому применению в деятельности врачей патологоанатомических и оториноларингологических направлений учебное пособие «Клинико-морфологическая диагностика и оценка эффективности иммунокорригирующего лечения хронического полипозного риносинусита» и учебно-методическое пособие «Применение иммуностропных средств для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей».

Методология и методы исследования. В работе использована методология научного познания, реализованная в системном подходе с применением классических, многократно апробированных методов научных исследований в оториноларингологии и иммунологии. Работа выполнена в дизайне интервенционного когортного сравнительного исследования лечебных эффектов иммуностропных препаратов с проспективным компонентом. В ходе исследования применяли общие клинические и лабораторные (иммунологические, биохимические и биоморфологические) методы.

Исследование выполнено в отделении оториноларингологии больницы им. Петра Великого ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Комплекс иммунологических исследований проведен в ФГУП «Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России в лаборатории биохимии белка.

Положения, выносимые на защиту

1. Интегральная система оценки функционального состояния мукозального иммунитета слизистой оболочки полости носа, включающая исследования соотношения цитокинов IL-1Ra и IL-1 β , антимикробной активности нейтрофилов, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы, цитологической картины, позволяет дифференцировано подойти к назначению иммуотропной терапии и может использоваться в клинической практике в качестве надежных тестов, характеризующих эндотипы заболеваний, тяжесть течения и эффективность проводимой терапии.

2. Использование рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном и β -D-глюканов для лечения острого назофарингита и острого гнойного риносинусита способствует активации врожденного иммунитета, что позволяет сократить на несколько дней сроки заболевания и восстановить нарушенные показатели мукозального иммунитета.

3. Применение рекомбинантного IL-1 β в качестве иммузамещающей терапии для лечения затяжных форм острого гнойного риносинусита и обострения хронического гнойного риносинусита способствует активации репарационных процессов слизистой оболочки носа, стимуляции и завершению локального воспалительного процесса.

4. Способ консервативного лечения хронического полипозного риносинусита, сочетанного с бронхиальной астмой, основанный на введении в полипозную ткань рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидным препаратом γ -D-глутамил-L-триптофаном приводит к улучшению клинико-функциональных характеристик и снижению иммуновоспалительной активности заболевания.

5. Лечебно-диагностический подход на основе аналитической оценки показателей мукозального иммунитета, клинического статуса и применения композиций иммуотропных средств позволяет многократно повысить эффективность лечения пациентов с острыми и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований, выполненных с применением адекватных современных клинических, инструментальных, лабораторных иммунологических методов. Статистические методы обработки полученных данных выполнены при помощи стандартных статистических программ: Excel, SPSS, Statistica. Общий объем базы данных, включенной в статистический анализ, составил 13 505 показателей.

Материалы диссертации апробированы на пленарных заседаниях Санкт-Петербургского ЛОР-общества (2011, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2022), Санкт-Петербургских международных форумах оториноларингологов России (2012–2024), III Республиканском съезде патологоанатомов с международным участием (Витебск, 2016), XIII Конгрессе Российского общества ринологов (Сочи, 2019), III Всероссийском конгрессе Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (Нижний Новгород, 2019), научно-практической конференции Елизаветинской больницы (Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2020), международных конференциях «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (2011, 2013), объединенном иммунологическом форуме — 2024 (Пушкинские горы, 29.06.2024 — 05.07.2024).

Личный вклад автора. Лично автором выполнены все этапы диссертационной работы: выбор концепции, определение цели и задач, программы и дизайна исследования, сбор первичного материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Автор лично проводил терапевтическое и хирургическое лечение и наблюдение всех пациентов, включенных в исследование. Доля участия автора в клинической части исследования составляет более 90%, в обобщении и анализе материала — 100%.

Публикации материалов исследования. По материалам диссертации опубликовано 32 научных статей, в том числе 29 — в рецензируемых изданиях,

рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, из них 20 статей, отнесенных к категориям К-1 или К-2. Получено 3 патента РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 326 страницах машинописного текста, содержит введение, 8 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 80 рисунками. Библиографический указатель включает 492 источника.

ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Во всем мире острые и хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей являются самой частой патологией во всех возрастных группах [45, 101, 402]. Среди них наибольшую долю составляет острая респираторная вирусная инфекция, проявляющаяся, как правило, острым вирусным назофарингитом (ОНФ). В среднем за год взрослый может болеть вирусным ОНФ не реже 2–3 раз, а ребенок более 6 раз в год [83, 100, 147]. Заболеваемость респираторными инфекциями, в настоящее время, может быть разделена на несколько этапов: «допандемийное» десятилетие (2011-2019 г.г.), пандемийный период (2020-2022 г.г.) и постковидный период (2023 г. по настоящее время) [99].

Так, в «допандемийное» десятилетие показатели временной нетрудоспособности (ВН) по числу случаев и дней в стране имели устойчивую тенденцию к снижению: так в 2011 году число дней нетрудоспособности составило 795,6 дней на 100 работающих, число случаев-57,9 на 100 работающих, а в 2019 году-579,2 дня на 100 работающих, число случаев – 43,0 на 100 работающих. В период распространения новой коронавирусной инфекции - COVID 19 отмечался рост уровня заболеваемости к среднемноголетнему уровню (СМУ) за 2011–2019 гг. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности в 2022 г. по числу случаев ВН на 100 работающих в целом по Российской Федерации выросла на 37,8 % к среднемноголетнему уровню за «допандемийный» период 2011–2019 гг. По числу дней ВН на 100 работающих в 2022 г. рост составил 36,0 % к СМУ за 2011–2019 гг. К 2023 году заболеваемость вирусной респираторной инфекцией приблизилась к

допандемийному уровню, однако заболеваемость коронавирусной инфекцией регистрируется и в настоящее время [99].

Большинство острых инфекций дыхательных путей вызывается вирусами и обычно разрешается в течение 7–10 дней [133, 272, 289, 314, 461]. Затяжное течение респираторного заболевания с развитием осложнений, чаще всего связанных с присоединением бактериальной инфекции, может достигать 20–30% [25]. Так, ассоциированный с острой респираторной вирусной инфекцией, острый гнойный риносинусит (ОГРС), вызванный присоединением бактериальной инфекцией диагностируется примерно у 10 млн. человек в течение всего года с максимальными подъемами заболеваемости в осенне-весенний период [150, 165]. По данным зарубежных источников заболеваемость ОГРС может составлять от 6 до 15% от всех инфекций ВДП [295].

Уровень заболеваемости хроническим риносинуситом (ХРС) представлен в единичных научных работах отечественных исследователей, указывающих на то, что все данные, полученные из отчетов стационаров, поликлиник не отражают реальной структуры заболеваемости. Так по данным статистических исследований, которые были основаны на постановке диагноза в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ) -10, выявило порядка 2,0% больных, страдающих хроническим риносинуситом [87, 180]. Причем 2/3 случаев составляет хронический полипозный риносинусит (ХПРС) [104, 111, 114].

По данным зарубежных источников распространенность ХРС колеблется от 5% до 12% в общей популяции [225, 295].

Таким образом, острыми воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей ежегодно в различных странах мира заболевает от 20 до 30 млн. человек, 10% населения страдает ХРС. Высокая распространенность заболеваний у людей трудоспособного возраста приводит к потере производительности труда, повышению дней нетрудоспособности, снижает качество жизни. Так, например, при подсчете экономического ущерба, принесенного экономике страны в результате временной нетрудоспособности, оказалось, что острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации

принесли ущерб в 2023 году в размере 823 609 160,0 рублей, а COVID 19 - 154 036 464,0 [99]. Лечение ХРС сопровождается значительными расходами. Это связано с тем, что возникает необходимость в частых амбулаторных приемах, повторных госпитализациях, применении дорогостоящих медикаментозных средств, таких как генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ), внедрение новых хирургических методов лечения, требующих высокоточного оборудования и инструментов [250, 480].

1.2 Иммунопатологические особенности патогенеза воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

В настоящее время воспалительные заболевания верхних дыхательных путей рассматриваются как разнородные заболевания, характеризующиеся локальным воспалением слизистых оболочек носа, носоглотки и околоносовых пазух. Продолжительность воспалительного процесса при остром назофарингите (ОНФ) составляет не более 7-10 дней, при ОРС – не более 12 недель, при ХРС – более 12 недель [234, 295].

1.2.1 Иммунопатологические особенности острого назофарингита

Острый назофарингит характеризуется воспалением слизистой оболочки носа и носоглотки. В нашей стране диагноз ОНФ устанавливается согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). В зарубежных странах острая респираторная инфекция определяется как острый вирусный риносинусит и рассматривается как подтип риносинусита [295]. Острые воспалительные заболевания околоносовых пазух классифицируются по МКБ-10 как острый синусит, острый верхнечелюстной синусит, этмоидит, фронтит, сфеноидит. Европейские и Американские сообщества ринологов применяют термин риносинусит [295].

Наиболее частой причиной развития ОНФ являются вирусы – представители четырех семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы,

парамиксовирусы, коронавирусы, пикорновирусы) и двух семейств ДНК-

с

о

д Входными воротами инфекции являются слизистая оболочка глаз или
 носоглотки. Передача вирусных частиц между людьми происходит чаще всего
 ж

а

рц

и

к

е Было установлено, что основным рецептором для *Human rhinovirus* являются
 молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), которые представляет собой
 гликопротеины клеточной поверхности, регулирующие миграцию и накопление

ры

уи

й

ш

р

ф

ф

ш

д

и

н Клетка, зараженная *Human rhinovirus* распознается системой врожденных
 рецепторов PRR (паттерн-распознающие рецепторы), прежде всего TLR (толл-
 подобные рецепторы), RLR (резистивно-индуцируемыми ретиноевой кислотой
 иена-I-подобных рецепторов), NOD (нуклеотидсвязывающие олигомеризационные

р

р

ш

ш

и

]. Указанные транскрипционные факторы вызывают экспрессию интерферона (IFN) 1-го типа и транскрипцию нескольких генов воспалительных цитокинов, включая IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-8, регулирующих активность воспалительной реакции, что целесообразно учитывать при разработке иммунокорректирующего лечения воспалительных заболеваний ВДП, возбудители которых обладают низкой вирулентностью и относятся к группе условно-патогенных микроорганизмов [317, 4

1

9 Период новой короновирусной инфекции Covid-19 характеризовался тем, что в начале пандемии (с января 2020 до ноября 2022 гг.), когда регистрировались такие штаммы вируса как альфа, бета, гамма и дельта в патологический процесс практически не вовлекались ВДП [315, 456]. Течение инфекции было тяжелым, характеризовалось поражением легких и развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома с частыми летальными исходами [193, 266, 275, 294, 315, 347, 490]. И с ноября 2022 года до февраля 2023 года, когда регистрировали штамм «Омикрон», ВДП стали преимущественной зоной поражения, тяжесть течения заболевания в значительной мере снизилась [282 и 364]. Пандемия COVID-19 формально была прервана, но в настоящее время наблюдается рост сезонными респираторными вирусными инфекциями [304, 415]. В начале пандемии были приняты строгие противоэпидемические меры, что привело к низкому уровню зарегистрированных коинфекций даже в странах с высокой распространенностью SARS-CoV-2 [330]. Однако в настоящее время наблюдается рост смешанных инфекций, вызванных SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами. Так в зимние месяцы 2023–2024 гг. наблюдался рост в основном из-за смешанных инфекций SARS-CoV-2 с вирусами гриппа А (15%). Этот рост коинфекций по сравнению с предыдущими сезонами гриппа в 2021-2022 г. был обусловлен тем, что в зимний сезон 2023–2024 гг. волна гриппа достигла того же уровня, что и до пандемии COVID-19 [332, 256, 271, 288].

Респираторные вирусы при развитии воспаления в слизистой оболочке ВДП могут играть различные роли: инициировать воспаление, постоянно стимулировать

воспаление и вызывать внезапное ухудшение симптомов при хроническом течении болезни [206, 252, 276]. Например, исследованиями было показано, что вирусная инфекция запускает иммунный ответ и активацию генов, связанных с ремоделированием дыхательных путей, тем самым запуская или усугубляя хроническое воспаление слизистых оболочек респираторного тракта. В большинстве случаев респираторная инфекция ограничивается воспалением слизистой оболочки верхних дыхательных путей и проявляется затруднением носового дыхания, выделениями из носа, дискомфортом или болями в горле,

о

б

щ

и

м

1.2.2 Иммунопатологические особенности острого и хронического риносинусита

Риносинусит характеризуется воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, сопровождающееся наличием двух и более симптомов, одним из которых является затруднение носового дыхания или выделения из носа. Кроме того, может присутствовать боль или давление в области лица, ухудшение или потеря обоняния. При осмотре полости носа выявляются слизисто-гнойные выделения из среднего носового хода, отек слизистой оболочки. ОРС сопровождается изменениями на компьютерной томограмме в виде изменения слизистой оболочки в области остиомеатального комплекса и/или пазух. В течение болезни выделяют острые и хронические риносинуситы. [13, 139, 295]. Также некоторые исследователи выделяют затяжную форму риносинусита (РС), длительность которого от 1 до 3 месяцев [3, 179, 356].

Различие между формами риносинуситов заключается в длительности протекания заболевания: продолжительность острого РС обычно не превышает 12 недель, тогда как продолжительность хронического бактериального РС больше, в основном более 3 месяцев [295]. ОНФ осложняется острым бактериальным

Острый гнойный риносинусит

Изучение этиологии и патогенеза ОГРС проводится в контексте поиска бактериальных агентов, вызывающих заболевания, объяснений механизмов, вирулентности и патогенности [8, 91, 281, 401, 488]. Основным этиологическим фактором гнойного риносинусита по данным, как отечественных, так и зарубежных ученых, является бактериальная инфекция, вызываемая тремя основными микроорганизмами: *St.Pneumonia*, *H.Influenza*, *M.Catarrhalis*, а также в меньшем количестве случаев выявляются *St.Pyogenus*, *St.Aureus* [67, 68]. При этом много лет назад, высказывалось предположение, что данные микроорганизмы во время неблагоприятных факторов, например, вирусной инфекции из носоглотки распространяются в стерильные околоносовые пазухи через их естественные соустья [120, 181]. Однако, благодаря методам секвенирования установлено, что слизистая оболочка околоносовых пазух здоровых людей содержит комменсальную микробиоту, которая, как правило, существует в виде микроколоний, заключенных в биопленку [306, 367]. Наличие биопленки защищает микробиоту от факторов мукозального иммунитета, а также снижает потенциальную возможность адгезии патогенных микроорганизмов к клеткам эпителия ВДП [181].

По мнению большинства авторов, острый риносинусит начинается с вирусной инфекции верхних дыхательных путей [91, 488]. Предрасполагающие факторы, такие как аллергия, травма, стоматологическая инфекция, анатомические аномалии носа и системные заболевания (например, васкулит, гранулематозное заболевание или иммунодефицитные состояния), способствуют развитию ОГРС и утяжеляют течение заболевания.

Развитие даже незначительного отека в области остиомеатального комплекса нарушает аэрацию и дренаж околоносовых пазух [227, 399, 410]. Следовательно, нарушение оттока избыточно образующейся слизи, изменение газового состава в полостях околоносовых пазух, нарушение мукоцилиарного клиренса, увеличение проницаемости слизистой оболочки, вызывают дисбиоз слизистой оболочки пазух. В результате происходит разрушение биопленок, что повышает вероятность внедрения патогена в эпителий ВДП, сопровождающееся нарушением барьерной функции [200]. Было показано, что нарушение барьерной функции слизистой

оболочки может происходить с одной стороны, вследствие снижения подвижности ресничек и частоты их биения, а с другой стороны за счет воздействия на плотные контакты эпителиальных клеток, за счет их прямого разрушения или подавления генов, кодирующих их трансмембранные белки [437].

Изменение проницаемости слизистой оболочки на фоне внедрения патогена приводит к продукции воспалительных цитокинов и хемокинов, которые непосредственно участвуют в воспалительной и иммунной регуляции [310].

По данным А.С. Симбирцева, одним из первых цитокинов в очаге воспаления синтезируется IL-1 β , активирующий местные защитные факторы слизистой оболочки ВДП таких как нейтрофильные гранулоциты, Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, фибробласты, усиливающие воспалительную реакцию, переключая ее на адаптивный иммунитет и стимуляцию процессов регенерации [151]. За счет IL-1 β происходит стимуляция на поверхности эндотелия молекул адгезии, что усиливает прикрепление нейтрофильных гранулоцитов к эндотелию сосудов с последующей их миграцией в ткани для борьбы с патогенами в очаге воспаления. Однако массовое привлечение нейтрофилов осуществляется за счет секреции хемокина IL-8. Совместная деятельность IL-1 β и IL-8 морфологически проявляется нейтрофильной инфильтрацией подслизистого слоя, миграцией нейтрофилов в эпителий и выход их на поверхность в слой слизи [262].

Изучению свойств нейтрофилов при воспалении посвящено много работ, в ходе которых была выявлена их полифункциональность [1, 176, 351, 382, 458]. В частности, было показано, что нейтрофилы принимают участие в разрешении воспаления и регуляции последующего адаптивного иммунного ответа [354]. Еще в 1990-х года было выявлено, что в очаге воспаления нейтрофилы активно дегранулируют, выделяя антимикробные пептиды (АМП), выполняющие антибактериальную и иммуномодулирующую функции. На первой стадии взаимодействия между антимикробными катионными белками (КБ) и анионной клеточной мембраной микроорганизма возникает электростатическое притяжение. КБ вмешиваются в синтез белков и нуклеиновых кислот, что вызывает разрушение мембраны патогенного микроорганизма [9, 204, 213]. Иммуномодулирующее

действие АМП проявляется в регуляции выработки цитокинов. Например, низкие концентрации АМП (каталецидина LL-37) подавляют секрецию IL-8, а его высокие

к

о

н

ц

е Таким образом, ОГРС вызывается патогенными микроорганизмами и может быть спровоцирован дисбалансом между респираторными вирусами, грибами и бактериальными видами микробиома околоносовых пазух. Повреждение иммунной системы организма человека или изменение микробиома околоносовых пазух, вызванное несбалансированным ростом одного или нескольких патогенных микроорганизмов, делает слизистые оболочки более восприимчивыми к заражению другими патогенными микроорганизмами и способствует развитию бактериального риносинусита [84, 468].

Хронический риносинусит

и Хронический риносинусит представляет собой многофакторное, полиэтиологическое и гетерогенное заболевание. В последние годы основной исследовательской задачей является поиск биологических маркеров, характеризующих эндотипы заболевания, для разработки таргетной терапии [29, 88, 125, 132, 222, 384].

и В англоязычной литературе согласно Международному Европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальному полипозу в 2007 и 2012 году (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis (EPOS)) было выделено два фенотипа: хронический риносинусит без полипов и хронический риносинусит с полипами. В 2020 году было показано, что такая классификация не дает четкого понимания процессов, происходящих при хроническом воспалении околоносовых пазух, поэтому было предложено выделение эндотипов заболевания, основанных на различиях в продукции цитокинов и, следовательно, направленности иммунных процессов. В связи с чем была разработана новая классификация, согласно которой хронические риносинуситы разделяют на

е

ц

и

первичные и вторичные, каждая из этих групп делится, в зависимости от распространенности процесса, на ограниченный и диффузный ХПРС. Диффузные первичные хронические риносинуситы разделяют по характеру доминирующего эндотипа на 2 группы: T2 - и не-T2 -тип. В группу T2 -тип включены ХРС с назальными полипами/эозинофильный риносинусит, аллергический грибковый риносинусит; в группу не-T2 -тип – неэозинофильный хронический риносинусит. К вторичным полипозным риносинуситам относят процесс, развивающийся на фоне муковисцедоза, синдрома Картагенера, гранулематоза Вегенера [295]. Однако исследования 2022 года показывают, что разнообразие эндотипов ХРС не может отражать простую дифференциацию только на два субэндотипа (например, Th1 и Th2) [335, 352, 441, 450].

ХГРС характеризуется утолщением слизистой оболочки околоносовых пазух за счет фиброза подслизистого слоя и часто ассоциируется с воспалением типа Th1 или Th17 [194]. Однако, как показали исследования, при ХГРС могут выявляться множественные воспалительные эндотипы, зависящие от расовых или этнических различий. Так, в некоторых исследованиях, заболевание было классифицировано на три эндотипа T1, T2 и T3 [404]. Эндотип T2 наиболее распространен в Европе и США, и от 30% до 55% пациентов с ХРС без полипов имеют эндотип T2 [331, 485]. Напротив, было обнаружено, что у пациентов из Китая преобладает T1 эндотип [485], в отличие от смешанного T1 и T3 или воспалительного паттерна с преобладанием T3, обнаруженного у корейских пациентов [249]. Было выявлено, что воспалительные эндотипы ХРС, связанные как с T1, так и с T3, контролируются различными генами, что предполагает наличие альтернативных основных патомеханизмов, которые могут объяснить наблюдаемую аномальную микросреду в слизистой оболочке носа у пациентов с ХГРС. Несмотря на полученные научные данные, молекулярные механизмы в патогенезе ХГРС по сравнению ХПРС изучены недостаточно.

Существует множество научных направлений в изучении этиологии и патогенеза ХГРС. Одним из них является изучение микробного окружения слизистой оболочки ВДП. Одни исследователи рассматривают в качестве

основных механизмов развития ХГРС дисбаланс микробиоты слизистой оболочки носа и пазух [244, 84]. При хроническом риносинусите (ХРС) обнаружено снижение микробного разнообразия, характеризующееся уменьшением

о

л Другие исследователи, свидетельствуют о том, что многие микроорганизмы в слизистой оболочке пазух образуют биопленки, состоящие из сообщества бактерий или грибов, окруженных защитным внеклеточным матриксом, который более устойчив к антибиотикам и защитным реакциям организма [404, 442,]. Так у пациентов с наличием биопленок в околоносовых пазухах хроническое воспаление практически не поддается антибактериальной терапии и имеет худшие результаты после операции [224, 467]. Основными патогенами хронического бактериального РС часто являются коагулазоотрицательный стафилококк, грамотрицательные бактерии и анаэробные бактерии. Сообщается, что *Pseudomonas aeruginosa* чаще встречается у тех, кто имел в анамнезе операции на носовых пазухах [401].

х В последние годы активно изучается роль Toll-подобных рецепторов в

м

ё

а

к

н

ё

м В условиях относительной нормы на эпителиальных клетках верхних

д

й

м

н

у

м

и

в

н

н

Ряд исследований посвящен изучению роли в патогенезе ХРС другого класса сенсорных молекул врожденного иммунитета – NOD-подобных рецепторов. В работе М. М. Leiva-Juárez (2018) показано, что в здоровых тканях слизистой носа экспрессированы три представителя семейства NOD-рецепторов: NOD1, NOD2 и NALP [362]. 3. Изучение роли полиморфизма генов, кодирующих рецепторы TLR и NOD в развитии воспалительных заболеваний, предпринятое Trindade B. C. соотр. (2020) показало, что имеется связь между полиморфизмами NOD1, астмой и высокими уровнями сывороточного IgE. Но как полиморфизмы влияют на функцию NOD1 и патогенез заболевания до настоящего времени неизвестно. [473]

Таким образом, ХГРС характеризуется хроническим, чаще всего, нейтрофильным воспалением в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух, протекающее с периодами обострения, которое инициируется респираторными инфекциями или неблагоприятными факторами окружающей среды. Внедрение микроорганизмов в слизистую оболочку носа и пазух вызывает выработку дыхательным эпителием IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли α (TNF- α) [261]. Взаимодействие между патогенами и Toll-подобными рецепторами (PAMP/TLR), стимулирует выработку интерферона- γ (IFN- γ) и IL-8 [261]. Эти цитокины и хемокины активируют дендритные клетки (ДК) для дифференциации CD4-позитивных Т-клеток в эффекторные Т-клетки. Секреция IFN- γ из эпителиальных клеток после распознавания патогена вызывает дифференцировку Th1, за которой следует секреция IFN- γ и IL-2 из клеток Th1, что приводит к воспалению типа 1 [261]. Дифференциация клеток Th17 и Th22 происходит в ответ на высвобождение IL-6 из эпителиальных клеток, что приводит к воспалению типа 3. Клетки Th17 секретируют IL-17 и IL-22, тогда как клетки Th22 продуцируют только IL-22 [350]. IL-8, секретируемый из эпителиальных клеток, привлекает нейтрофилы, которые выделяют воспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6 и IL-18, а также миелопероксидазу [194].

Таким образом, взаимодействие многочисленных врожденных рецепторов (TLR, NOD, PAR и др.) локализованных на эпителиальных клетках слизистой носа с патогенной микрофлорой приводит к продукции цитокинов, хемокинов, факторов

неспецифической защиты, необходимых для обеспечения барьерной функции слизистой и регуляции воспалительного процесса [194, 389, 390]. Однако продукция регуляторных молекул может быть нарушена, вследствие разных причин, в том числе, полиморфизма генов.

В связи с этим много работ посвящено изучению полиморфизма цитокиновых генов [8, 22, 28, 141, 172]. Индивидуальные генетические варианты определяют не только восприимчивость к заболеванию, но и влияют на клиническое течение болезни и на ответ больного на проводимое лечение. Так, влияние полиморфизма генов IL-1 β и IL-1RA на характер воспаления трактуется следующим образом: носительство нормальных вариантов этих генов предопределяет адекватную продукцию цитокинов, при усилении перевеса в сторону увеличения IL-1 β воспаление протекает более остро, при перевесе в сторону IL-1RA воспалительный ответ может быть более продолжительным, что вероятно способствует хронизации воспаления [151].

По данным российских ученых, при большинстве местных воспалительных реакциях синтез эндогенного IL-1 недостаточен для полноценного иммунного ответа. Это может быть связано с тем, что, с одной стороны, микроорганизмы вмешиваются в процесс секреции биологически активного IL-1 β , с другой стороны, имеется генетическая цитокиновая недостаточность [2]. Наряду с невысокой способностью клеток продуцировать IL-1 β , меняется соотношение цитокинов в сторону увеличения рецепторного антагониста IL-1Ra, что приводит к дополнительной блокаде IL-1 β , нарушая тем самым кинетику воспалительного процесса [152, 153].

Многочисленные мутации при ХРС выявлены также в генах, определяющих продукцию эпителиальными клетками различных антибактериальных компонентов назального секрета. В исследовании A.J. Psaltis et al. (2007) показано, что у больных ХРС снижена экспрессия гена, связанного с продукцией лактоферрина – железосвязывающего белка, обладающего антимикробной, противовирусной и противогрибковой активностью [385]. Острота воспалительного процесса при ХРС может быть ассоциирована также с

полиморфизмом NOS1 гена, регулирующего синтез и продукцию оксида азота, важнейшего антимикробного фактора носового секрета, изучавшие различия в генах, регулирующих продукцию оксида азота и свободнорадикальных форм кислорода, показали, что наибольшие различия в экспрессии этих генов наблюдались среди больных с наиболее тяжелыми формами ХПРС, сопровождавшимися образованием биопленок [370, 467].

Несмотря на длительную историю изучения ХГРС остается много неизвестного, требующее дальнейших исследований. Перспективными направлениями могут быть изучение функциональных пар цитокинов, состояния антиоксидантных систем, факторов врожденного иммунитета.

1.3 Иммунопатологические особенности хронического полипозного риносинусита

В настоящее время ХПРС рассматривают как хронический гетерогенный воспалительный процесс, характеризующийся жалобами на затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого или слизисто-гнойного характера с формированием полипов в околоносовых пазухах [85, 164, 209, 295]. Этиология и патогенез ХПРС остаются неизвестными, несмотря на вековую историю его изучения [129, 130]. Однако поиск причин, приводящих к этому заболеванию, активно продолжается [31, 94, 97].

С.В. Рязанцев еще в 1986 предложил многофакторную теорию ХПРС [127]. В основе теории лежит принцип взаимодействия факторов внешней среды и врожденных или приобретённых биологических дефектов, возникающих на разных уровнях — организменном, органном, клеточном и субклеточном. В 2000-х годах было предложено шесть этиопатогенетических гипотез ХПРС, каждая из которых описывает центральную роль для одного или нескольких различных факторов, влияющих на развитие заболевания: 1 — грибковый фактор или «грибковая гипотеза»; 2 — наличие ведущего антигена или «гипотеза суперантигена»; 3 — формирование бактериальных сообществ или «гипотеза биопленки»; 4 — локальное

микроокружение клеток слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ВДП) или «гипотеза локального микробиома», в которой, в том числе, подчеркиваются ключевые факторы окружающей среды; 5 – нарушения метаболизма арахидоновой кислоты или «гипотеза эйкозаноида»; 6 – нарушения иммунологического барьера ВДП или «гипотеза иммунного барьера», в которой основное внимание уделяется факторам мукозального иммунитета [23, 44, 49, 167, 249, 286, 361].

Принципы многофакторной теории вполне укладываются в современное представление о патогенезе заболевания. Так например, в настоящее время, хотя это не считается полностью подтвержденным, предполагается, что факторы окружающей среды (плесневые грибы, суперантигенные экзотоксины, продуцируемые *Staphylococcus aureus*) и индивидуальная восприимчивость (дисфункция эпителиального барьера, недостаточность факторов врожденного иммунитета и генетические полиморфизмы) принимают участие в патогенезе ХПРС, при этом дисбактериоз назальной микробиоты может влиять на воспалительный механизм, определяя преобладание типа 1 или типа 2 [300, 307, 337, 380, 460].

В настоящее время основной фокус исследований нацелен на изучение структуры и функции слизистой оболочки ВДП, поиску биомаркеров заболевания, оценку генетических полиморфизмов цитокинов и их рецепторов, анализ факторов врожденного иммунитета [30, 43, 92, 185, 194, 446, 452].

Большое количество публикаций посвящено изучению барьерной функции слизистой оболочки ВДП при ХПРС [74, 170, 195, 404, 433]. Так было показано, что дисфункция эпителиального барьера возникает в результате разрушения плотных контактов между клетками и образованием между ними пространств, что способствует повышению восприимчивости эпителия к воздействию экзогенных факторов [286, 454]. В здоровой слизистой оболочке плотность клеток после повреждения быстро восстанавливается. Однако, A. Kato, R.P. Schleimer, B. S. Blier (2022) показали, что у больных с ХПРС процессы эпителиальной репарации протекают медленнее [352]. Это создает условия для длительной антигенной стимуляции макрофагов, лимфоцитов и дендритных клеток, расположенных в

субэпителиальном слое слизистой оболочки полости носа, что приводит к поддержанию длительной воспалительной реакции. Также было установлено, что дефект репарации эпителия при ХПРС связан с генетически детерминированным снижением продукции многих важных белков, обеспечивающих эпителиальную защиту и репарацию [352, 429]. Об этом свидетельствуют повышенные уровни онкостатина М – цитокина, относящегося к семейству IL-6, который вызывает разрушение плотных клеточных соединений в пораженных тканях [259, 292, 395].

Благодаря исследованию функций эпителия слизистой оболочки носа и околоносовых пазух сформировалась концепция ремоделирования слизистой оболочки ВДП [82, 149, 448]. Ремоделирование слизистой оболочки ВДП характеризуются деструкцией и метаплазией цилиндрического мерцательного эпителия в многослойный плоский, утолщением базальной мембраны, отложением белковых депозитов в собственном слое слизистой оболочки, выраженным отеком, образованием псевдокист [194]. Также происходят изменения в нейронном снабжении, при этом уменьшается количество обонятельных нейронов и происходит переключение обонятельных стволовых клеток с нейрорегенерации на иммунную защиту [242, 489]. Для ремоделирования характерна выраженная клеточная инфильтрация, состав которой может различаться в зависимости от расы и места жительства. Так, например, полипозно-измененная ткань у европейцев чаще всего характеризуется высокими уровнями инфильтрации тканей эозинофилами, в меньшей степени нейтрофилами, тучными клетками и В-клетками при этом цитокиновый профиль был смещен сторону Th 2 типа иммунного ответа [174, 345]. В азиатских популяциях при ХПРС отмечается более вариабельная картина тканевой инфильтрации и экспрессии цитокинов, со сдвигом в сторону Th1/Th17, с большим количеством нейтрофилов и меньшим количеством эозинофилов [440].

Предпринимаются попытки выявить особенности ремоделирования слизистой оболочки в зависимости от эндотипа заболевания и определить обратимость этого процесса под влиянием лечения. [194, 424].

Тем не менее, лежащий в основе патомеханизм ремоделирования тканей до сих пор не выяснен. [215].

Многолетние поиски биомаркеров ХПРС, проведенные на основе многочисленных кластерных анализов цитокинов дали новое представление о молекулярном разнообразии полипозного процесса, с доказательствами различных эндотипов заболевания [34, 207, 268, 269, 320, 335, 377, 482].

Например, одно исследование показало, что кластеры с воспалением 2-го типа были связаны в 47–64% случаев с хроническим риносинуситом и 20–37% с коморбидной бронхиальной астмой [335]. Другой кластерный анализ пациентов с ХПРС, проведенный J.H Turner et al. (2018) показал два кластера, которые характеризовались высокими уровнями цитокинов 2-го типа: IL-5, IL-4 и IL-13, при этом пациенты имели, длительную историю заболевания, высокую частоту сопутствующей бронхиальной астмы (>80%), нарушение обоняния, и высокую частоту хирургических вмешательств [320]. Также исследованиями показано увеличение эотаксина-3 и тимус-ассоциированного регуляторного хемокина (TARC), врожденных лимфоидных клеток второго типа (ВЛК2), эозинофилов, тучных клеток и M2-макрофагов [422, 487, 465].

Многочисленными исследованиями установлено, что в патофизиологии T2 ХПРС ключевую роль играют IL-4 и IL-13, которые увеличивают экспрессию хемокинов, таких как эотаксин-3 и TARC, и молекул клеточной адгезии (например, VCAM-1), что способствует привлечению эозинофилов в слизистую оболочку носа и пазух [30, 267, 270]. Также, IL-4 и IL-13 вызывают альтернативную активацию макрофагов (M2-фенотип), что приводит к выработке ими цитокинов, вызывающих хемотаксис клеток, участвующих в T2-воспалении, снижению фагоцитарной активности и ремоделированию слизистой оболочки полости носа [189, 268]. IL-4 и IL-13 также необходимы для переключения класса иммуноглобулинов в В-лимфоцитах на IgE. Молекулы IgE, связавшиеся с рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов, далее могут взаимодействовать с антигеном/аллергеном, что приводит к высвобождению медиаторов воспаления. Более того, IL-4 вызывает дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2- лимфоциты,

которые затем синтезируют Т2-цитокины – IL-4, IL-13 и IL-5, тем самым создавая петлю положительной обратной связи. В исследованиях *in vitro* было показано, что IL-13 нарушает дифференцировку эпителиальных клеток слизистой оболочки носа, включая реснитчатые клетки, что приводит к уменьшению образования ресничек на поверхности этих клеток и увеличению доли бокаловидных клеток, секретирующих слизь и, следовательно, избыточной секреции слизи IL-5 активирует эозинофилы в костном мозге и способствует их созреванию, миграции в кровь и выживанию в крови и тканях [254].

Однако, недавно проведенные многорегиональные исследования дополнительно подразделили эндотипы и предположили, что у одного пациента могут присутствовать несколько эндотипов, которые могут зависеть от места жительства и расовой принадлежности [411, 335]. Так, например, по данным исследователей, эозинофильный ХПРС, который представляет собой иммунный ответ типа 2 доминирует у американских и европейских пациентов, тогда как неэозинофильный ХПРС, преобладает у азиатских пациентов, вызывая воспаление либо типа 1, либо типа 3 [460].

В России в Международной классификации болезней -10 (МКБ-10) (2010 г.), и в МКБ-11 выделено две формы заболевания: первая – J 33.0 полип полости носа (полип хоанальный и назофарингеальный). Данный тип полипов рассматривается как локализованная форма полипозного процесса. Антрохоанальные полипы представлены единичными, крупными образованиями, обтурирующими полость носа и носоглотку. Причиной их образования может быть наличие определенных патологических условий в самих ОНП, например, наличие дополнительного соустья верхнечелюстной пазухи в задней фонтанелле, кисты. Нарушения внутриносовых структур: искривление носовой перегородки, аномалии средней носовой раковины, крючковидного отростка приводят к изменению аэродинамики воздушной струи, что способствует постоянному раздражению определенных участков слизистой оболочки, вызывая морфологическую перестройку отдельных участков слизистой оболочки. Как правило, антрохоанальный полип состоит из кистозной части, которая находится в

верхнечелюстной пазухе и назальной части, представленной полипом, проникающим в задние отделы полости носа и носоглотку [76].

Вторая – J33.1 полипозная дегенерация синуса (этмоидит, верхнечелюстной синусит, фронтит, сфеноидит). Представляет собой диффузный полипозный процесс, характеризующийся постепенным вовлечением в воспалительный процесс всех околоносовых пазух. Как правило, данная форма заболевания сочетается с сопутствующей БА и непереносимостью НПВП, повышенными значениями IgE и эозинофилов в сыворотке крови [70]. Наличие вышеперечисленных признаков может указывать на Th2 тип воспаления. Однако есть и другая группа пациентов, у которых нет БА, аллергии, повышенного количества эозинофилов в периферической крови и тканях слизистой оболочки (не T2-воспаление). Как правило, такие пациенты страдают различными метаболическими расстройствами такими как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, сахарным диабетом. Этот тип ХПРС остается наименее изученным и хуже всего поддается как хирургическому, так и известному медикаментозному лечению.

Таким образом, согласно современным представлениям, хронический полипозный риносинусит считается многофакторным, гетерогенным заболеванием, возникновение которого связывают с влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, генетическими особенностями; измененным состоянием иммунной системы [77, 122, 123, 128]. При этом взаимодействие между организмом и окружающей средой нарушено на уровне слизистой оболочки носа и околоносовых пазух вследствие влияния многих факторов (например, дисфункции эпителиального барьера, дисбаланса микробиоты, мукоцилиарной дисфункции, полиморфизма генов рецепторного аппарата эпителиальных клеток, гиперпродукции провоспалительных цитокинов) в результате чего происходит активация иммунного ответа и развитие хронической воспалительной реакции.

1.4 Особенности стандартной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Цель лечения острых и обострений хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей заключается в эрадикации возбудителя, уменьшении основных симптомов заболевания, ускорении времени ремиссии и предотвращении осложнений [36, 75, 118, 137, 148].

В России принципы лечения в период 2021-2023 г.г. были определены в федеральных клинических рекомендациях Минздрава России по ведению пациентов с острым назофарингитом и острым и хроническим риносинуситом [110]. В Европе существует согласительный документ, которым часто руководствуются ЛОР-врачи, – EPOS-2020 [77, 295].

Наиболее применяемыми методами фармакологического лечения являются антибактериальные и противовирусные лекарственные препараты, глюкокортикостероиды, сосудосуживающие и муколитические средства, а также промывание физиологическим раствором [6, 13, 19, 36, 106].

Общепринятым как у нас, так и за рубежом показанием к применению антибактериальной терапии считается среднетяжелая и тяжелая формы ОГРС, а также показана больным с тяжелой сопутствующей соматической патологией (сахарным диабетом и др.) и иммунокомпрометированным пациентам. Тем не менее, назначение антибактериальных препаратов остается лидирующим во всем мире и представляет собой большую междисциплинарную проблему [138]. Например, голландские лечащие врачи назначали антибиотики пациентам с легкой формой ОГРС в 34% случаев, в то время как лечащие врачи США - в 82,3 % случаев ОГРС. [386]. Испанские врачи назначали антибиотики в 62% случаев при ОНФ и в 76% при ОГРС [396]. Вероятнее всего, это связано с тем, что клиническая дифференцировка вирусной или бактериальной этиологии заболеваний ВДП практически невозможна из-за однотипности симптомов, о чем свидетельствуют и научные исследования [396]. К сожалению, в России данных по количественному применению антибактериальных средств в доступной литературе не найдено.

Однако Jaume F и соавторы сделали заключение, что полноценных доказательств того, что антибиотики действуют лучше, чем плацебо при ОНФ и ОГРС не получено [396]. В литературе представлены исследования, свидетельствующие о том, что в ряде случаев бактериальный ОРС был вылечен вообще без антибиотиков [197]. Так в литературном обзоре Lemiengre MB (2018) представлено 15 исследований, в которых было показано, что без антибиотиков через 1 неделю после начала болезни было излечено 46% пациентов с ОРС, а 64% — через 14 дней. Таким образом, только 5–11 человек из 100 были бы вылечены быстрее, если бы они получали антибиотики [202].

Тем не менее, в практической деятельности отечественных врачей антибиотики используются достаточно широко как для системного, так и для местного введения в полость носа, верхнечелюстные пазухи, а также ингаляционный путь введения [16, 60, 108, 109, 140, 146]. Проведен ряд исследований подтверждающих эффективность местного применения антибактериальных средств при легкой форме ОГРС [16, 47, 90, 101].

Еще больше высказывается сомнений в эффективности антибактериальной терапии при ХРС. В некоторых исследованиях была показана эффективность долгосрочного применения низких доз макролидных антибиотиков [188, 238], но результаты этих исследований были подвергнуты большим сомнениям, что получило отражение и в согласительном документе EPOS [295]. Краткосрочный прием антибиотиков не рекомендуется в Европейских странах даже при обострении ХГРС [295], так было показано, что применение амоксициллин-клавуланата не изменило клиническое течение этого заболевания [197]. Было высказано предположение, что краткосрочные пероральные антибиотики плохо проникают в слизистую оболочку пазух [433].

Одним из наиболее безопасных и эффективных средств лечения по данным многих клинических исследований является промывание полости носа физиологическим, гипертоническим или изотоническим растворами [69, 72, 145]. Проведены испытания различных приспособлений от спреев до систем высоким объемом и низким давлением и наоборот [192]. Rabago D et al. (2005) провели

рандомизированное контролируемое исследование эффективности ежедневного промывания носа солевым раствором у пациентов с рецидивирующим риносинуситом, которое показало, что ежедневное промывание носа солевым раствором улучшает качество жизни, уменьшает симптомы и снижает использование лекарств среди пациентов, и эта терапия была рекомендована врачам первичной медико-санитарной помощи [47, 457]. Однако, по данным В. Abdullah (2019) при ОНФ и гриппе ирригационная терапия все еще недостаточно используется, не смотря на то, что L Tano et al. еще в 2004 году обнаружили, что ежедневное промывание носа физиологическим раствором могут предотвратить развитие назальных симптомы ОНФ [457, 449]. Кроме того, исследование показало, что спрей с солевым раствором обладает способностью уменьшать симптомы выделения из носа и/или заложенности носа и уменьшать количество повторных инфекций ВДП. Т.Н. Low et al. (2014) сравнили использование физиологического раствора, лактированного раствора Рингера и гипертонического раствора для промывания носа после эндоскопической операции на пазухах при хроническом риносинусите [187]. Все группы показали улучшение субъективных симптомов, а также риноскопической картины. Однако промывание полости носа является вспомогательным способом лечения, который используется в качестве сопровождения базисной терапии.

Интраназальное применение сосудосуживающих препаратов также имеет ограничения, связанные с невозможностью их длительного использования, т.к. способствует развитию медикаментозного ринита [61].

На протяжении длительного времени золотым стандартом лечения острых и хронических риносинуситов остается пункция верхнечелюстной пазухи [120]. В настоящее время применение этого метода ограничено следующими показаниями: ОГРС, сопровождающийся выраженным болевым симптомом, отсутствие естественного оттока из околоносовых пазух, вследствие обтурации выводного отверстия пазух, наличие реактивного отека мягких тканей щек, век, развитие опасности внутриглазных и внутричерепных осложнений, обострение хронического гнойного риносинусита.

На современном этапе в качестве противовоспалительной терапии всех форм риносинуситов применяются глюкокортикостероидные препараты [20, 102, 312, 387, 466]. В случае острого риносинусита легкого течения Европейские рекомендации советуют применять интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС) в качестве монотерапии, при средней и тяжелой степени в сочетании с антибактериальной терапией [295]. В лечении ХРС наибольшая эффективность была доказана при хроническом полипозном риносинусите, чем при риносинусите без полипов, при условии соблюдения пациентами комплаентности [64, 65, 471]. Кроме того, в исследовании Белошангина А.С. (2014) была выявлена трансформация слизистой оболочки носа при длительном применении ИГКС [12].

Разработано несколько новых методов доставки стероидов в пазухи носа: орошения (будесонид и мометазон), рассасывающиеся носовые стенты с кортикостероидами, также система доставки выдоха флутиказоновым аппаратом [59, 154, 190, 273, 428]. Однако, гормональная терапия обеспечивает временный эффект, зависящий от дозы препаратов и продолжительности их применения, а при наличии у пациентов неэозинофильных полипов гормональная терапия

Системные стероиды достаточно давно применяются в комплексном лечении риносинуситов вместе с антибиотиками и интраназальными стероидами. В некоторых исследованиях рекомендуется их кратковременное применение, но повторяющимися курсами [148, 331, 316,] Вместе с тем, длительное применение системных стероидов ограничено возникновением серьезных побочных эффектов [15, 374].

Для лечения ОРС всегда применяли консервативную терапию и только в случае внутриглазных или внутричерепных осложнений выполняли оперативное вмешательство на околоносовых пазухах [321, 339, 397, 417]. Общепринятым считается, что при локализованном ХРС хирургическое вмешательство следует проводить в качестве лечения первой линии. При диффузном ХРС по мнению одних исследователей, хирургическое вмешательство показано, если хорошо проведенная фармакологическая терапия неэффективна [284, 436, 455]. По

оценкам других, в 60% случаев эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (ESS), а также коррекция внутриносовых структур используется в качестве дополнения к медикаментозной терапии [173]. Основной целью ESS является уменьшение выраженности симптомов, достижение дренажа и вентиляции пазух носа, а также удаление полипов и муцина. В последнее время была разработана новая хирургическая техника (reboot approach-перезагрузка слизистой), которая направлена на полное удаление всех пораженных слизистых оболочек и обеспечение здоровой реэпителизации из сохраненной слизистой оболочки носа [409, 436]. Однако, необходимо признать, что оперативное вмешательство на околоносовых пазухах также не исключает рецидивы заболевания [243, 363, 475, 479]. Так например, долгосрочное когортное исследование изучало результаты хирургического лечения у пациентов с ХПРС, обнаружив, что у 78,9% пациентов наблюдался рецидив заболевания, а 36,8% перенесли ревизионную операцию в течение 12-летнего периода [243, 283, 367, 438, 453]. Bayer et al. (2022) сообщили о 78,9% частоте ревизионной операции у пациентов с ХПРС по сравнению с 21,1% у пациентов с ХГРС в течение трехлетнего периода [299]. Однако от 38,0% до 51,0% пациентов с ХПРС не отвечают на рекомендуемые методы лечения [310]. Поэтому поиск терапевтических методов лечения ХПРС проводится в области иммуотропной терапии [393].

Методы стандартной медикаментозной терапии имеют своей целью оказывать влияние на микроорганизмы, промывание и удаление слизистых оболочек, супрессию воспаления, и совершенно не ставится во внимание поддержание иммунитета слизистых оболочек, тогда как именно слизистая оболочка является основным игроком в патогенезе воспалительных заболеваний ВДП [168, 352].

1.5 Проблемные вопросы и опыт применения иммуотропной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Эмпирическое использование иммуномодуляторов для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей имеет более чем

столетнюю клиническую историю. Первые научные публикации были датированы 1950 годом и касались в основном изучения интерферона и лизатов бактерий [391]. В 1960-х и 1970-х годах исследователи доказали, что интерфероны — это белки, которые обладают противовирусной активностью и могут защищать соседние клетки от репликации вируса. На этом этапе активно изучались интраназальные формы интерферона для лечения инфекций ВДП. В 1990-х и 2000-х годах благодаря внедрению молекулярных и генетических исследований появилось понимание способности интерферонов регулировать иммунные реакции за пределами противовирусной активности. В связи с чем, интерфероны стали применять для лечения различных заболеваний, включая хронический гепатит В и С, некоторые виды рака и аутоиммунные расстройства [223, 302, 341, 427, 464, 476, 483, 485].

В нашей стране широкое применение человеческого лейкоцитарного ИФН в лечебных и профилактических целях началось в конце 1960-х гг. под руководством В.Д. Соловьева, предложившего производство препарата на лейкоцитах плацентарной человеческой крови [37]. Было показано, что при интраназальном введении препарата (в дозе 128 ЕД 5 раз в день в течение 5 дней) его эффективность варьировала от 56,3 до 69,2%, в зависимости от возраста участников [37]. Применение лейкоцитарного интерферона с низкой активностью (32 ЕД/мл) в лечебно-профилактических целях позволило снизить заболеваемость детей в 3,9 раза по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо [155]. Но у препаратов интерферона, полученных из крови человека, был неоднородный состава, низкая степень очистки, в том числе от вирусных частиц – индукторов синтеза интерферона. Решением этих проблем было создание рекомбинантного интерферона-α во многих странах, в том числе в СССР. После создания отечественного рекомбинантного интерферона альфа-2b в СССР (1986–1990 гг.) были проведены клинические испытания и внедрение в медицинскую практику новых лекарственных препаратов на основе рекомбинантного интерферона в различных лекарственных формах [177, 403]. Однако только в нашей стране продолжились работы по расширению спектра

ИФН-содержащих препаратов для местного применения и продолжают в настоящее время [78, 79]. Во всем мире отказались от широкого применения высоких доз интраназального интерферона в связи высокой частотой нежелательных явлений, таких как кровянистые выделения из носа, гриппоподобные симптомы, сонливость, аллергические реакции. Российский опыт интраназального применения интерферона- α в профилактических целях позволяет считать, что дозы 1 000 000 МЕ/мл опасны, поскольку вызывают нежелательные реакции. Наиболее приемлемы и безопасны для профилактики и лечения респираторных вирусных заболеваний дозы от 10 000 до 100 000 МЕ/мл [37].

В настоящее время рекомбинантные формы интерферонов обладают высоким профилем безопасности, эффективность которых, с точки зрения доказательной медицины, была продемонстрирована в целом ряде исследований и

п
о
д
т
в
е
р
ж
д
е
н
а

р
е
з
у
л
ь
т

В настоящее время благодаря большому опыту практического применения интерферона Россия занимает лидирующие позиции в области разработки и клинического использования местных форм препаратов интерферона [21, 26, 37, 146].

Таким образом, разработки последних лет, а также пандемия SARS-CoV-2 способствовали оптимизации протоколов лечения и углублению знаний о роли интерферонов в патогенезе различных заболеваний и иммунных реакциях [182, 329, 421, 477, 483].

В настоящее время известно, что интерфероны не только усиливают устойчивость здоровых клеток к вирусным инфекциям, но и нарушают синтез белка, эффективно подавляя размножение вируса. Они также регулируют и активируют иммунный ответ на бактериальные инфекции [229, 421, 479]. Противовирусный эффект интерферона обусловлен следующими механизмами. Во-первых, через стимуляцию или ингибирование ферментов тормозится протеинкиназа вирусных белков или стимулируется образование клеточной РНК-зы, Мх-белка, которые вызывают деградацию вирусной РНК. В результате происходит снижение репликации вирусов и предотвращается инфицирование контактных клеток. Во-вторых, интерфероны способны вызывать в клетке н

е Выявлено не прямое антибактериальное действие интерферонов в отношении преимущественно грам положительных микроорганизмов, связанное с повышением фагоцитарной активности, образованием иммуноглобулинов, усилением цитотоксичности естественных киллеров, активации механизмов захвата и переваривания золотистого стафилококка, хламидий, легионелл, риксоплазм, листерий, кандид и криптококкуса [228]. Следовательно, чем больше интерферона попадает в организм, тем больше он защищен от вирусной инфекции. Поэтому недостаточное количество эндогенного интерферона приводит к частому развитию воспалительных заболеваний ВДП, которые характеризуются более

и

я

ж

о

Интерферон обладает также выраженным иммуномодулирующим действием, что было показано бразильскими учеными при исследовании влияния интерферон- α (IFN- α) на культуру клеток эозинофильных полипов. Известно, что IFN- α переключает T2 путь иммунного ответа на T1 за счет ингибирования фактора транскрипции GATA-3 [198, 322]. J. C. Sousa et al. обнаружили, что воздействие IFN- α на культуры клеток эозинофильных полипов значительно снижает концентрацию IL-4 в тканях [342]. В другом исследовании было показано, что IFN- α ингибирует экспрессию генов IL-5, IL-13 [201]. Кроме того, под влиянием IFN- α значительно увеличивается уровень цитокинов Th1-профиля: IL-10, IFN- γ и IL-6 [342].

Также начиная с 1950-х годов активно изучались в качестве пероральных иммуномодуляторов для лечения и профилактики воспалительных заболеваний ВДП бактериальные лизаты, бактериальные протеоглики и рибосомы, бета-Д-глюканы растительного, грибного или водорослевого происхождения [57, 58, 124, 199, 220, 291, 326, 328, 462]. Принцип действия этой группы средств, представляющих собой «Pathogen associated molecular pattern» (PAMP), основан на их способности активировать механизмы врожденного иммунитета, что важно для быстрого формирования защитных реакций организма при развитии острого воспаления. Обоснование использования пероральных иммуномодуляторов для профилактики респираторных заболеваний сосредоточено на иммунной оси кишечник-легкие [55, 196, 373]. Попадающий в кишечник антиген, улавливается М-клетками и дендритными клетками, находящимся в пейеровских участках кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани, приводит к созреванию дендритных клеток в антигенпрезентирующий клеточный фенотип [63, 373, 400]. Последующий иммунный каскад, инициированный дендритными клетками, включает в себя хоуминг клеток как врожденных, так и адаптивных ветвей иммунной системы в лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой легких, и последующую выработку антител.

Наиболее применяемыми в практическом здравоохранении, как для лечения, так и для профилактики воспалительных заболеваний ВДП являются средства

микробного происхождения (Бронхомунал, Имудон, IRS-19, Исмиген, рибомунил и др.) [62, 210, 211, 226, 287, 376, 391, 394, 431]. Менее изученными являются иммуотропные средства на основе грибных β -D-глюканов, которые также действуют по оси кишечник-легкие. Так, для β -D-глюканов грибов в подслизистом слое кишечника имеются рецептор дектин-1. В результате взаимодействия этого рецептора с β -D-глюканами происходит ускорение созревания дендритных клеток, активизация процессов фагоцитоза и эндоцитоза, респираторный взрыв и образование оксида азота, увеличение продукции метаболитов арахидоновой кислоты, синтез различных цитокинов и хемокинов, определяющих формирование воспаления [220]. Установлено, что β -D-глюканы, так же, как липополисахариды и пептидогликаны, являются мощными индукторами синтеза как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора G

M

-

С Использование β -D-глюканов для лечения и профилактики заболеваний ВДП было исследовано на нескольких группах пациентов (детях, взрослых, Бпортсменов) [462]. Клинические исследования показали потенциальную роль β -D-глюканов в модуляции мукозального и системного иммунитета с положительным эффектом на отдельные воспалительные маркеры и некоторые факторы Гуморального иммунитета слизистой оболочки, а именно увеличение sIgA в слюне [381].

- Исследованиями последних лет показано, что влияние бета-Д-глюканов на клетки врожденного иммунитета не ограничивается только их активацией. Установлено, что полисахариды грибов способны вызывать эпигенетическое ремоделирование миелоидных клеток на уровне их предшественников, что обеспечивает более высокий уровень неспецифической противоиnфекционной защиты [290]. Этот феномен, обозначенный термином «тренированный

L

-

иммунитет», свидетельствует о формировании «клеточной памяти» в системе врожденного иммунитета. Ранее считалось, что только адаптивный иммунитет способен сохранять информацию о предыдущих контактах с патогенами, фиксируя ее на уровне ДНК.

Проведенные в Европе рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования показали, что нерастворимый бета-Д-глюкан из Вешенки обыкновенной, назначаемый детям дошкольного возраста в составе фруктового сиропа, в течение осенне-зимнего сезона значительно снижает количество простудных заболеваний [221, 406, 407, 408]. Профилактическое действие грибных полисахаридов было продемонстрировано также при назначении этих препаратов группам высокого риска: пожилым людям в возрасте 50-70 лет и спортсменам с большой физической нагрузкой [218]. Прием бета-Д-глюканов в течение 90 дней пожилыми не только снижал заболеваемость острыми вирусными респираторными инфекциями, но и значительно облегчал течение и длительность болезни. При этом в крови у них наблюдалось повышение ИФН- γ , что свидетельствовало об активном противовирусном иммунитете [443]

Необходимо принять во внимание, что, являясь сильными иммуностимуляторами, эти природные полимеры оказывают выраженное противовоспалительное действие. Причем не только системно, но и местно, снижая отек и боль за счет уменьшения давления на ноцицептивные рецепторы [210, 360]. В последнее время грибные полисахариды классифицируют не как иммуномодуляторы, а как «модификаторы биологических реакций», т.е. биологически активные вещества с полифункциональными свойствами, оказывающими регуляторное действие на гомеостаз организма [219]. Несмотря на эти сведения в литературе сложилось представление о грибных полисахаридах, только как об иммуностимуляторах. В связи с чем, многие клиницисты выражали сомнение в целесообразности использования бета-Д-глюканов в терапии новой коронавирусной инфекции, из-за возможной гиперстимуляции иммунного ответа, провоцирующей развитие «цитокинового шторма» [233]. Однако группа ученых продемонстрировала клиническую эффективность и безопасность использования

экзополисахаридов из *Aureobasidium pullulans* с 1-3,1-6 структурой бета-Д-глюкана в терапии среднетяжелой формы COVID-19 [280]. Положительный результат лечения подтверждался нормализацией показателей активности воспалительного процесса: СРБ, ферритина, D-димера и IL-6. Авторы исследования предлагают использовать бета-Д-глюканы, в качестве безопасной пищевой добавки, вместе с обычными методами лечения COVID-19, особенно среди наиболее уязвимых групп населения (пожилых, больных с хроническими воспалительными и метаболическими заболеваниями), а также в качестве профилактической меры при продолжающейся пандемии, обусловленной высокой мутабельностью вируса SARS-COV-2.

Следующим этапом развития иммуномодулирующей терапии было изучение синтетических пептидов, рекомбинантных белков и моноклональных антител.

Терапевтические пептиды представляют собой уникальный класс фармацевтических агентов, состоящих из ряда хорошо упорядоченных аминокислот, обычно с молекулярной массой 500-5000 Да [309]. Изучение терапевтических пептидов началось с фундаментальных исследований естественных человеческих гормонов, включая инсулин, окситоцин, вазопрессин и гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), а также тимические гормоны [459]. Для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей наибольший интерес представляют пептиды гормонов тимуса [52]. В нашей стране одним из первых препаратов тимического происхождения был Тактивин, состоящий из комплекса пептидов, полученных из тимуса крупного рогатого скота. В дальнейшем были получены тималин, тимостимулин, тимопозитин и другие [96].

Однако они представляют собой неоднородную смесь пептидов, которую сложно стандартизировать, что повышает риск развития нежелательных реакций. Поэтому в последующем были синтезированы синтетические аналоги гормонов тимуса (Тимопентин, Иммунофан), разрешенные за рубежом и в России [169]. За рубежом одним из наиболее известных пептидов был Пидотимод -синтетический тимусный дипептид (3-L-пироглутамил-L-тиазиолидин-4-карбоновая кислота) [420]. Исследования, проведенные в 1990-х годах, показали, что это соединение,

по-видимому, оказывает благоприятное воздействие на детей, снижая количество ОРВИ, количество дней лихорадки и тяжесть признаков и симптомов острых эпизодов [236, 324].

В дальнейшем было установлено, что Тимоген, состоящий из триптофана и глутамина, обладает выраженной иммуотропной активностью [52, 96]. Синтетическим аналогом Тимогена стал препарат Бестим, состоящий из тех же аминокислот. Этот синтетический дипептид гамма-D-Glu-L-триптофан (Бестим), разработан ФГУП "Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов" ФМБА России (Санкт-Петербург). Препарат рекомендован для использования в комплексной терапии инфекционных заболеваний, протекающих с преимущественным участием клеточного иммунитета [Разрешение Фармкомитета от 25 октября 2001 г., протокол № 15, и Департамента Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ от 4 июля 2002 г., регистрационное удостоверение Р № 003335/03 от 01.06.2004) .

Основная точка приложения гамма-D-глутамил-триптофана является терапия заболеваний, сопровождающихся дисбалансом Th1/Th2 звеньев иммунитета и снижением функциональной активности макрофагов. Этот препарат обладает иммуномодулирующим действием, восстанавливает клеточный и гуморальный иммунитет, повышает антибактериальную и противовирусную резистентность, снижает уровень аллергического воспаления. Фармакологическое действие гамма-D-глутамил-триптофана определяется усилением дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, стимуляцией продукции интерлейкина-2, интерферона-гамма, подавлением продукции интерлейкина-4, увеличением экспрессии рецепторов интерлейкина-2 и маркеров дифференцировки Т-клеток, восстановлением иммунорегуляторного индекса [107].

В оториноларингологии Гамма-D-глутамил-L-триптофан применяли для лечения детей с гипертрофией глоточной миндалины [107]. В этом исследовании было показано, что при применении препарата Бестим восстанавливался уровень IL-1 β и IL-4, снижалась концентрация IL-1Ra, что подтверждало активацию клеточного иммунитета, уменьшение воспалительных процессов в области

миндалин глоточного кольца. Эффективность также была получена при применении препарата Бестим в комплексном лечении больных острым и хроническим риносинуситом [14, 35, 107].

Также важнейшим событием можно считать разработку и применение белковой биологической терапии. В 1986 году в США было одобрено применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена для лечения острого инфаркта миокарда и моноклонального антитела Muromonab для профилактики отторжения трансплантата почки. В настоящее время рекомбинантные белки составляют наиболее быстрорастущий сектор биофармацевтической промышленности и используются для лечения многих состояний, включая рак, воспалительные, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания, а также трансплантацию органов [239].

В нашей стране на начальном этапе изучения биологические препараты производились на основе естественных цитокинов донорской крови (Суперлимф, Лейкинферон). Лейкинферон, представляющий комплекс цитокинов 1-й фазы иммунного ответа, который получают *in vitro* при индукции лейкомассы здоровых доноров вакцинным штаммом вируса болезни Ньюкастла [135]. Препарат содержит IL-1, IL-6, IL-8, фактор ингибиции макрофагов (MIF), фактор некроза опухоли (TNF- α), комплекс интерферонов- α . Суперлимф состоит из комплекса естественных цитокинов, продуцируемых *in vitro* при индукции мононуклеаров периферической крови свиней Т-митогеном –фитогемагглютинином [52]. Препарат содержит IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , MIF, трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Суперлимф предназначен для местного применения и является, практически, первым цитокиновым препаратом для локальной иммунокоррекции [135]. Однако получение цитокинов из донорской крови были излишне трудоемки, поэтому в 1990-2000-х годах были созданы препараты на основе рекомбинантных цитокинов. В нашей стране фокус исследований находился в области применения IL-1, способного стимулировать подавленное кроветворение и повышать иммунологическую реактивность при вторичных иммунодефицитных состояниях на фоне инфекционных заболеваний, местных гнойно-воспалительных процессов

и нарушения регенерации [48, 152, 153]. Иностранные ученые наоборот разрабатывали препараты на основе антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra) способного подавлять воспалительные эффекты IL-1 при аутоиммунных заболеваниях, подагре, различных лихорадках [239].

Лекарственной формой рекомбинантного IL-1 β является Беталейкин, разработанный отечественными учеными в НИИ ОЧБ, полученный методами биотехнологии из клеток продуцента, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого IL-1 β [регистрационный N 97/51/6]. Этот цитокин участвует в развитии защитных реакций и восстановлении нарушенного гомеостаза при возникновении заболевания. Одним из наиболее важных эффектов специфической биологической активности IL-1 β является его способность стимулировать иммунологический ответ при вторичных иммунодефицитных состояниях. Несмотря на синтез эндогенного интерлейкина его концентрации иногда недостаточно для эффективного развития защитных реакций. Поэтому дополнительное введение IL-1 повышает активность таких реакций, что усиливает элиминацию патогена [7, 53, 153].

В литературе имеются данные о высокой эффективности Беталейкина при гнойно-септических процессах, при лечении злокачественных опухолей, у больных после облучения [53, 151, 152, 153, 160, 163]. В этих исследованиях доказано, что IL-1 β (Беталейкин) является иммуностимулятором широкого спектра действия, способным активировать практически все стороны развития защитных реакций. Кроме того, был выявлен доза-зависимый эффект этого препарата. При введении Беталейкина в дозе 5,0 нг/кг наблюдалось увеличение содержания Т-лимфоцитов периферической крови, усиление пролиферативного ответа лимфоцитов и повышение продукции IL-2, синтез которого был существенно снижен до начала лечения по сравнению с нормальными показателями. В интервале доз от 1,0 до 10,0 нг/кг препарат увеличивал число циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов и тромбоцитов, пролиферацию клеток-предшественников кроветворения в костном мозге. При дозах препарата более 10 нг/кг исследователи наблюдали: кратковременное снижение числа лейкоцитов крови, озноб, лихорадку, сонливость,

мышечные и суставные боли, что может иметь ограничения для его широкого клинического применения [2, 3].

В оториноларингологии А.С. Симбирцев, Е.Б. Ендальцева, И.Г. Макаревич (1997) впервые применили Беталейкин локально больным с неполной эпидермизацией полости после радикальной операции среднего уха [152]. Позже И.И. Чернушевичем (2000) представлено клинико-иммуно-логическое обоснование применения рекомбинантного IL-1 β (беталейкина) в лечении больных хроническим гнойным средним отитом. Было показано, что местное применение беталейкина при лечении больных хроническим гнойным средним отитом позволяет добиться коррекции иммунного статуса, приводит к ликвидации симптомов обострения и уменьшает частоту рецидивов у таких пациентов [178]. Разработана схема лечения (дозировки, сроки), показания и противопоказания к применению беталейкина при хроническом гнойном среднем отите [178].

Л.Ф. Азнабаева, Н.А. Арефьева, Ф.А. Кильсенбаева и соавт. (2000) изучали эффективность применения беталейкина при различных способах введения. Исследователи доказали положительный клинический результат как у больных, получавших беталейкин внутривенно (из расчета 5 нг/кг веса в 500 мл физиологического раствора) ежедневно в течение 5 дней, так и у больных, которым препарат вводили непосредственно в верхнечелюстную пазуху в концентрации 20 нг/мл в количестве 4 мл ежедневно в течение 7 суток [2, 3]. Однако у 50% пациентов отмечали повышение температуры до 38 °С. По мнению А. С. Симбирцева (2011, 2018), местное применение препаратов IL-1 является наиболее перспективным, т.к. позволяет достигать высокой локальной концентрации действующего вещества, целенаправленно воздействовать на инфекционный очаг и избежать нежелательных системных проявлений его действия [152].

По данным Э.Р. Шариповой (2007) системное и локальное применение Беталейкина позволило наряду с сокращением сроков лечения уменьшить число рецидивов гнойного риносинусита в 2 раза [179]. При локальном введении Беталейкина в дозе 50 нг/мл у 87,0% больных с ХГРС наблюдали клиническое обострение заболевания [152, 153]. Этот эффект объясняли результатом

стимулирующего влияния IL-1 β на скорость мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки полости носа, активации местного синтеза провоспалительных цитокинов (IL-8 и TNF α), повышении проницаемости гистогематического барьера и увеличении поступления IgA, IgM и IgG из сосудистого русла. Это означает, что локальное применение беталейкина в комплексных схемах лечения хронического гнойного риносинусита является перспективным направлением и нуждается в дальнейшем изучении и совершенствовании. В настоящее время Беталейкина активно применяется для профилактики гнойно-септических осложнений в хирургической стоматологии при гнойном одонтогенном синусите, травмах зубо-челюстной системы, имплантации [27]. Несмотря на длительную историю применения Беталейкина, появляются новые возможности его клинического использования, а также необходимость в разработке новых лекарственных форм.

В настоящее время крупнейшим классом биофармацевтических препаратов являются моноклональные антитела и включают производные антител, такие как биспецифические антитела, фрагменты антител и конъюгаты антител. В настоящее время моноклональные антитела одобрены для лечения различных заболеваний, начиная от редких и орфанных показаний, поражающих популяции из нескольких тысяч человек, например, периодические синдромы, до тех, которые поражают сотни тысяч (некоторые формы рака и рассеянного склероза), и миллионы, такие как астма и ревматоидный артрит [231, 239, 274, 463].

В оториноларингологии моноклональные антитела применяют для лечения тяжелого неконтролируемого хронического полипозного риносинусита, с подтвержденным Т-2 воспалением [40, 42, 89, 116, 296].

Разработаны препараты, направленные на блокировку Th-2 пути воспалительного процесса. Например, Дупилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, которое блокирует IL-4R α , общий рецепторный компонент для IL-4 и IL-13, и, следовательно, предотвращает сигнальные пути как IL-4, так и IL-13 [24, 73, 183, 263, 265, 267, 268, 270, 305].

Анализ биомаркеров показал, что лечение дупилумабом у пациентов с ХПРС снизило концентрацию воспалительных биомаркеров 2 типа, включая эотаксин-3,

периостин, эозинофильный катионный белок (ЕСР) и IL-5 в носовой слизи, эотаксин-3, периостин и общий IgE в крови, а также лейкотриен E4 в моче [144, 277, 412]. Также было обнаружено, что дупилумаб снижает локальную продукцию IgE и хоуминг эозинофилов [39, 305], а также снижает уровни воспалительных эйкозаноидов и повышает уровни противовоспалительного простагландина E2 [71, 77]. Лечение дупилумабом способствовало быстрому улучшению обоняния [24, 38, 393, 413], что объяснялось прямой ролью ИЛ-4 и ИЛ-13 в нарушении обонятельной функции [246, 343].

Также разработано два препарата, содержащих анти-IL-5: меполизумаб и бенрализумаб. Меполизумаб является полностью гуманизированным нейтрализующим Ig G 1 антителом к IL-5, который секвестрирует цитокин и препятствует его связыванию с b-субъединицей IL-5R. Так, в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с использованием антител против IL-5, меполизумаб и бенрализумаб было установлено, что на фоне уменьшения количества эозинофилов в крови и тканях, размер носовых полипов уменьшался [277, 378, 379]. Основываясь на этих исследованиях, в обновленном в 2020 году соглашении EPOS, меполизумаб и бенрализумаб были рекомендованы (класс A) для использования при лечении пациентов с ХПРС [295, 303]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, ни один клинический или лабораторный параметр, кроме, эозинофильной инфильтрации тканей полипов, не был идентифицирован как предиктор терапевтического ответа, который мог бы подтвердить эффективность препарата [366]. Более того, исследователями был отмечен симптом «рикошета» – увеличение уровня эозинофилов в крови выше исходного после отмены препарата.

Омализумаб, рекомбинантное гуманизированное анти-IgE моноклональное антитело, связывает циркулирующий IgE с его рецептором (FcRI), предотвращающим его соединение с эффекторными клетками, такими как тучные клетки, базофилы, дендритные клетки и эозинофилы [253, 416]. Омализумаб одобрен европейскими и американскими регулирующими органами для лечения тяжелой аллергической астмы и в настоящее время изучается его использование

для лечения аллергического ринита и ХРС. Вместе с тем, уменьшение размеров полипозной ткани наблюдали независимо от исходных уровней IgE в сыворотке. Эти результаты подтверждают участие локального синтеза IgE слизистой оболочкой ВДП и свидетельствуют о том, что омализумаб может быть эффективен как для аллергических, так и для неаллергических вариантов ХПРС [250, 366, 447].

Однако, до сих пор неизвестно, может ли лечение предотвратить развитие ХПРС и как можно предсказать реакцию на биологические препараты. Кроме того, остается открытым вопрос об экономической эффективности биологических препаратов по сравнению со стандартными методами лечения.

Таким образом, решение научной проблемы по поиску новых доступных, эффективных схем лечения воспалительных заболеваний ВДП и снижению частоты их обострений на основе конкретизации, дополнения и обоснования особенностей местного иммуногенеза, механизма действия и применения иммуотропной терапии, определяет актуальность данного исследования, его цель и задачи.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, ОБЪЕМ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России в соответствии с планом комплексной научно-исследовательской работы по теме «Модернизация диагностики, совершенствование лечения и оптимизация реабилитации при хирургических патологиях и травмах» (госрегистрация № 124020700093-0).

Исследование состояло из 3-х этапов (рисунок 2.1.1). Первый этап включал многоцентровое, контролируемое, открытое, проспективное сравнительное клиническое исследование, направленное на определение неспецифических факторов местного иммунитета, цитокиновой регуляции, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы практически здоровых людей и пациентов с различными формами острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП. На основании результатов первого этапа выполнено фено и эндотипирование различных форм воспалительных заболеваний ВДП и определены показания к назначению иммуномодулирующей терапии.

Второй этап исследования – многоцентровое, контролируемое, открытое, проспективное сравнительное клиническое исследование с параллельными 5-ю группами пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении и получавших различные схемы иммуномодулирующей терапии.

Клиническое обследование и лечение пациентов проведено на базе клиники оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и больницы имени Петра Великого.



Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования

В проспективное наблюдение включено 549 пациентов обоего пола (мужчин – 270 человек женщин – 279 человек) в возрасте 18–60 лет, средний возраст (М (СО)) – 45(9) лет, из них 488 человек с различными формами острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП и 61 (30 мужчин, 31 женщина) в возрасте (М (СО)) – 46(10) – контрольная группа практически здоровых лиц, у которых отсутствовала острая и хроническая патология ЛОР-органов.

Из общего числа (488 чел.) пациентов, включенных в исследование было сформировано 5 групп наблюдения.

1. пациенты с острым назофарингитом (ОНФ) с продолжительностью не более 2 дней от начала заболевания – 112 чел.;
 2. пациенты с острым гнойным риносинуситом (ОГРС) с длительностью от 14 до 30 дней от начала заболевания – 65 чел.;
 3. пациенты с затяжной формой острого гнойного риносинусита (ЗФОГРС) с продолжительностью от 30 до 90 дней – 62 чел.;
 4. пациенты с обострением хронического гнойного риносинусита (ОХГРС с длительностью заболевания более года – 62 чел.;
 5. пациенты с хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) – 186 чел.
- В группе пациентов с ХПРС было выделено 3 подгруппы:
- ХПР, простая форма – 62 чел.
 - с хроническим полипозно-гнойный риносинуситом (ХПГРС) – 31 чел.;
 - с хроническим полипозным риносинуситом с сопутствующей бронхиальной астмой ХПРС+БА с длительностью заболевания более одного года – 93 чел.

В ходе данного этапа проводился сбор анамнеза, клиническое наблюдение, лабораторные исследования пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП, оценивалась динамика клинического состояния в группах наблюдения, получавших сочетание стандартной и иммуномодулирующей терапии, и в группах сравнения, получавших стандартную терапию. Осмотр пациентов осуществлялся ежедневно в течение 7 или 10 дней. Рентгенограмма оконных пазух выполнялась до лечения. Изменения в риноскопической картине описывали на 3-

и, 5-е, 7-е и 10-е сутки (проводился подсчет баллов по шкале NSS). Забор мазков из носа для бактериологического или вирусологического исследования выполнялся однократно до начала лечения, забор мазков из носа для цитологического исследования через день (на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки). Исследование в носовых секретах интерлейкинов выполняли до лечения и после проведенной терапии (7-е сутки в случае ОНФ, 10-е сутки-ОГРС, ЗФОГРС, ОХГРС). Пункции верхнечелюстных пазух в случае ОГРС, ЗФОГРС, ОХГРС выполняли до лечения, на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки. Пациенты отмечали интенсивность своих жалоб по ВАШ на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки.

Обследование пациентов с ХПРС было начато с их эндотипирования. С помощью методов, используемых для оценки морфофункционального статуса, у пациентов были выявлены особенности в цитокиновом балансе и морфологических изменениях тканей. Это позволило определить необходимость применения иммуотропного лечения у одной группы пациентов: с ХПРС + БА, у которых были признаки Т-2 воспаления и не было гнойно-воспалительных процессов.

В период лечения осмотр пациентов осуществлялся ежедневно в течение 10 дней. Изменения в клинической симптоматике фиксировались через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев. Забор мазков из носа для бактериологического исследования выполнялся однократно до начала лечения. Забор мазков из носа для цитологического исследования проводился через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев. Определение интерлейкинов в носовых секретах выполняли до лечения и после проведенной терапии на 10-е сутки.

Внутри каждой группы наблюдения пациенты были разделены на 2 или 3 подгруппы с сопоставимыми возрастно-половыми показателями с учетом назначенной лекарственной терапии.

Пациенты с острым назофарингитом (ОНФ) были разделены на три группы.

Группа сравнения) включала 37 человек, которые получали стандартную терапию: 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида по 2 капли в нос 2 раза в день, орошение полости носа и задней стенки глотки 0,1% раствором бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрат

(«Мирамистин») 3 раза в день, полоскание горла раствором пипрофура («Фурацилин») 3 раза в день. Курс лечения 7 дней.

Группа наблюдения 1 – 38 человек получали интраназально сочетание интерферона $\alpha 2b$ по 1,0 мл. с γ -D-L-глутамил триптофаном 0,1 мг. в каждый носовой ход, 3 раза в день в течение 7 дней (1,0 мл препарата содержал 10000 МЕ, суточная доза составляла 60000 МЕ, соответственно. При выраженном нарушении носового дыхания применение 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день. Курс лечения 7 дней.

Группа наблюдения 2 – 38 человек прием β -D-глюканов грибного происхождения по 1 капсуле 2 раза в день, в течение 7 дней. При выраженном нарушении носового дыхания применение 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день. Курс лечения 7 дней.

Пациенты с острым гнойным риносинуситом разделены на две группы.

Группа сравнения включала 33 человека, которые получали стандартную терапию – цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Группа наблюдения – 32 человека получали грибные β -D-глюканы по 1 капсуле 2 раза в день в сочетании со стандартной терапией: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Пациенты с затяжной формой острого гнойного риносинусита разделены на две группы.

Группа сравнения – 31 пациент, получали стандартную терапию: – цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции в/ч пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Группа наблюдения – 31 пациент, которым в верхнечелюстные пазухи во время пункции вводили рекомбинантный IL-1 β в виде геля (через день, всего

5 введений) в дополнении к стандартной терапии: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции в/ч пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Пациенты с обострением хронического гнойного риносинусита разделены на две группы.

Группа сравнения – 31 пациент, получали стандартную терапию: – цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции в/ч пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Группа наблюдения – 31 пациент, которым в верхнечелюстные пазухи во время пункции вводили рекомбинантный IL-1 β в виде геля (через день, всего 5 введений) в дополнении к стандартной терапии: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции в/ч пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

В ходе данного этапа проводился сбор анамнеза, клиническое наблюдение, лабораторные исследования пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП, оценивалась динамика клинического состояния в группах наблюдения, получавших сочетание стандартной и иммуномодулирующей терапии, и в группах сравнения, получавших стандартную терапию. Осмотр пациентов осуществлялся ежедневно в течение 7 или 10 дней. Рентгенограмма околоносовых пазух выполнялась до лечения. Изменения в риноскопической картине (отечность, количество отделяемого) описывали на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки (проводился подсчет баллов). Забор мазков из носа для бактериологического или вирусологического исследования выполнялся однократно до начала лечения, забор мазков из носа для цитологического исследования через день (на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки). Исследование в носовых секретах интерлейкинов выполняли до лечения и после проведенной терапии (7-е сутки в случае ОНФ, 10-е сутки-ОГРС, ЗФОГРС, ОХГРС). Пункции верхнечелюстных пазух в случае ОГРС, ЗФОГРС, ОХГРС выполняли до лечения, на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки. Пациенты отмечали интенсивность своих жалоб по ВАШ на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки.

Дизайн исследования в группе пациентов с ХПРС имел свои особенности. У всех пациентов на первом этапе проводился сбор анамнеза, клиническое наблюдение и лабораторные исследования. На данном этапе исследования также было выполнено эндотипирование пациентов, которое позволило выявить особенности цитокиновой регуляции, тиолдисульфидного равновесия, цитоморфологических изменений и разделить пациентов на три группы ХПРС, ХПГРС и ХПРС +БА. Для иммуномодулирующего лечения была отобрана только одна группа пациентов с ХПРС в сочетании с БА.

Пациенты с хроническим полипозным риносинуситом, осложненным бронхиальной астмой, были разделены на три группы.

Группа сравнения – 31 пациенту проводилась базовая терапия ИНГКС (мометазон) по 200 мкг в сутки в течение года.

Группа наблюдения 1 – 31 пациент получал инъекции в полипозную ткань рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 1000000 МЕ, 5 инъекций в ткань полипа через день. Базовая терапия ИНГКС (мометазон) по 200 мкг в сутки в течение года.

Группа наблюдения 2 – 31 пациент получал инъекции в полипозную ткань композиции рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 1000000 МЕ и γ -D-L-глутамил триптофан 0,1 мг. 5 инъекций в ткань полипа через день. Базовая терапия ИНГКС (мометазон) по 200 мкг в сутки в течение года.

В период лечения осмотр пациентов осуществлялся ежедневно в течение 10 дней. Изменения в клинической симптоматике фиксировали через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев. Забор мазков из носа для бактериологического исследования выполнялся однократно до начала лечения. Забор мазков из носа для цитологического исследования проводился через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев. Определение интерлейкинов в носовых секретах выполняли до лечения и после проведенной терапии на 10-е сутки.

Характеристика средств стандартной терапии

1. Цефтриаксон – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия.

2. Оксиметазолина гидрохлорид 0, 05% раствор – адреномиметическое средство для местного применения. Оказывает сосудосуживающее действие. При интраназальном применении уменьшается отечность слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей.

3. Бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрат («Мирамистин») – оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам.

4. Питрофура́л («Фурацилин») – противомикробное средство. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (в том числе *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*).

5. Мометазон – синтетический глюкокортикостероид для местного применения. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие.

Характеристика исследованных иммуотропных средств

1. Рекомбинантный интерферон α -2b, относится к интерферонам I типа, оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Иммунорегуляторный механизм интерферонов этого типа связывают: с индуцированием экспрессии молекул МНС I класса, с модуляцией продукции антител, с повышением клеточной цитотоксичности Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток), с ингибированием пролиферативной активности лимфоцитов, с изменением количественного и качественного состава секретируемых цитокинов, что свидетельствует об их влиянии на адекватное формирование реакций врожденного и адаптивного иммунитета.

2. Натуральное иммуотропное средство «Глюкаферон», СГР RU.77.99.11.0003.R.001628.06.20 от 22.06.2020, изготовитель ООО «НПФ «БИОС», Санкт-Петербург, Россия. Содержит следующие компоненты (мг/капс): янтарную кислоту 100,0; рутин 40,0; экстракт гриба Вешенки 25,0; экстракт гриба Рейши 25,0; бромелаин 8,0; стеарат кальция 5,0. Основным действующим иммуномодулирующим ингредиентом этого средства являются экстракты

базидиальных пищевых грибов, содержащие β -D-глюканы. Эти биополимеры являются молекулярными структурами грибов, относящиеся к так называемым «pathogen-associated molecular patterns» (PAMP). Пероральное введение β -D-глюканов обеспечивает их взаимодействие со специфическими рецепторами врожденного иммунитета, локализованными на миелоидных клетках-эффекторах: Dectin-1, лактозилцерамид, TLR 2,4,6, рецепторы-мусорщики (CD36, CD5). Обладает плеiotропным действием.

3. Гидрогелевая салфетка (гидрогель) «Колетекс-Бета» – содержит рекомбинантный IL-1 β («Беталейкин»®) – 50 нг, изготовитель ООО «Колетекс», Москва, Россия. Представляет собой изделие медицинского назначения (ТУ 9393-018-58223785-2011) для нанесения на кожу и слизистые оболочки в виде однородной вязкой массы бежево-коричневого цвета с различными оттенками. Вспомогательными веществами «Колетекс-Бета» являются альгинат натрия и диметилсульфоксид. Рекомбинантный цитокин IL-1 β является иммуностимулирующим препаратом широкого спектра действия. Иммуностимулирующее действие IL-1 β связывают с повышением функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, индукции дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток, усиления пролиферации лимфоцитов, активации продукции цитокинов и увеличения антителообразования.

4. Гамма-D-глутамил-триптофан натрия (Бестим) - дипептид, обладающий иммуностимулирующим действием. Стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет. Повышает антибактериальную и противовирусную резистентность. Фармакологическое действие определяется усилением дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, стимуляцией продукции интерлейкина-2, увеличением экспрессии рецепторов интерлейкина-2 и маркеров дифференцировки Т-клеток, восстановлением иммунорегуляторного индекса.

Критериями включения для всех групп наблюдения и сравнения были: возраст старше 18 лет и младше 60; ОНФ с продолжительностью не более 2 дней от начала заболевания; ОГРС с длительностью от 14 до 30 дней от начала заболевания; ЗФОГРС с продолжительностью от 30 до 90 дней (60 человек); ХГРС

и ХПРС с длительностью заболевания более года; наличие письменного информированного согласия после предоставления врачом всей необходимой информации о целях исследования

Критериями исключения для всех групп наблюдения и сравнения были: возраст младше 18 лет; и старше 60 лет, алкогольная и наркотическая зависимость; беременность, лактация; сопутствующая патология, значительно влияющая на продолжительность жизни, участие в других клинических исследованиях.

2.3 Методы обследования и лечения пациентов с заболеваниями ВДП

Методы клинической оценки состояния пациентов с острыми и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, применяемые в исследовании, представлены в таблице 2.3.1.

Таблица 2.3.1 – Методы клинической оценки состояния пациентов с острым назофарингитом, острым гнойным риносинуситом, затяжной формой острого гнойного риносинусита, обострением хронического гнойного риносинусита, хроническим полипозным риносинуситом

Наименование метода	Методика оценки
Эндоскопическое исследование полости носа	Оценивали в баллах выраженность отека нижних и средних носовых раковин, интенсивность выделений из носа: 0 баллов – отсутствие отека нижних и средних носовых раковин, 1 балл – закрытие 1/3 просвета общего носового хода, 2 балла – закрытие половины просвета общего носового хода и 3 балла – полное закрытие просвета общего носового хода [208, 278]. Отсутствие слизистого отделяемого из носа – 0 баллов, умеренное отделяемое в среднем носовом ходе – 1 балл, отделяемое в среднем и общем носовых ходах – 2 балла, обильное отделяемое в среднем и общем носовых ходах – 3 балла [278].

Продолжение таблицы 2.3.1

	Объем полипозной ткани у пациентов ХПРС: 0 баллов – отсутствие полипов, 1 балл – полипы в среднем носовом ходе, 2 балла – полипы выходят за пределы среднего носового хода, 3 балла – полипы выходят за пределы среднего носового хода, но не блокируют общий носовой ход, 4 балла – полипы полностью закрывают носовой ход (баллы с одной и другой половины носа суммировались) [295].
Пункция верхне-челюстной пазухи	Оценка по наличию – да, отсутствию – нет гноя в промывной жидкости
Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)	Для оценки тяжести острого и хронического риносинусита использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [117]. Пациенты самостоятельно отмечали на отрезке прямой, равной 100 мм, выраженность и характер основных жалоб заболевания: затруднение носового дыхания, наличие выделений из носа и др. В зависимости от жалоб выделяли следующие уровни: 0-30 мм – слабая интенсивность; 31-70 мм – умеренная интенсивность; 71-100 мм – выраженная интенсивность.

Лабораторные методы исследования пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП представлены в таблице 2.3.2.

Таблица 2.3.2 – Лабораторные методы исследования пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП

Вид исследования. Определяемые показатели	Методы, лабораторные базы
Бактериологическое исследование носовых секретов	Забор материала для микробиологического исследования из полости носа производился стерильным одноразовым зондом с Ø 2 мм, Тип А (универсальный), в стерильную пробирку. Из ОНП на бактериологическое исследование отправляли полученный при пункции экссудат. Материал засеивался на питательные среды, пригодные для роста <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по совокупности культуральных, морфологических и биохимических свойств. Исследования проведены на базе бактериологической лаборатории СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Продолжение таблицы 2.3.2

Вирусологическое исследование носовых секретов	Для выявления возбудителей ОНФ вирусной природы отделяемое из носа и глотки исследовали методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Взятие биологических образцов проводили в первые сутки госпитализации больных. Материал для исследований брали из полости носа (нижняя носовая раковина) и ротоглотки (небные миндалины, передняя и задняя небные дужки) с помощью одноразового зонда с ватным тампоном, который для транспортировки помещали в пластиковые микропробирки, содержащие 3,0 мл универсальной среды для хранения вирусов (Транспортные системы COPAN, Италия). Экстракцию нуклеиновых кислот (НК) патогенов проводили с применением набора реагентов «Рибо-преп», реакцию обратной транскрипции – с набором реагентов «Реверта-L». Для выявления НК вирусов гриппа А и В и ОРВИ использовали тест-системы «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenzavirus A/H1-swine-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (производства ООО «ИнтерЛабСервис», Москва), основанные на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на приборах Rotor-Gene 6000 («Corbett Research», Австралия) и Rotor-Gene Q («QIAGEN», Германия). Исследования проведены на базе лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ НИИ Гриппа им. А.А. Смородинцева, старшим научным сотрудником М.М. Писаревой
Цитологическое исследование содержимого носовых секретов	Носовой секрет со слизистой оболочки нижней носовой раковины собирали цитологической щеточкой и наносили на предметные стекла. После фиксации метанолом мазки окрашивали по Романовскому-Гимза. Мазки высушивали, фиксировали спиртом и окрашивали спиртовым раствором прочного зеленого и азуром II. Микроскопию мазков проводили микроскопом (Leika M320) под иммерсией при увеличении $\times 1000$ (окуляр 10$\times$объектив 100), изучали качественный и количественный состав полученного материала. Степень деструкции эпителиальных клеток оценивали согласно классификации Л.А. Матвеевой (1993). В исследовании использовали 2 параметра, характеризующего структурные нарушения реснитчатых клеток: средний показатель деструкции (СПД) и индекса цитолиза клеток (ИЦК), значения которых определяли по формулам: $\text{СПД} = (0n_0 + 1n_1 + 2n_2 + 3n_3 + 4n_4)/100, \quad (1)$ $\text{ИЦК} = n_4/(n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4), \quad (2)$ где 0, 1, 2, 3, 4 — класс деструкции клеток; 0 — нормальная структура всех компонентов клетки;

Продолжение таблицы 2.3.2

	1 — частичное ($\leq 50,0\%$) повреждение цитоплазмы; 2 — значительное ($> 50,0\%$) повреждение цитоплазмы при частичном повреждении ядра; 3 — полное разрушение цитоплазмы, при деструкции ядра более $50,0\%$; 4 — полное разрушение клетки — распад цитоплазмы и ядра; n — количество клеток соответствующего класса. Для определения биоцидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа оценивали по содержанию катионных белков в гранулоцитах с помощью полуколичественного способа по формуле: $\text{СЦК} = (3a + 2b + 1v + 0g)/n, \quad (3)$ где СЦК — средний цитохимический показатель катионных белков; a — гранулы занимают всю цитоплазму клетки; б — гранулы занимают 3/4 части цитоплазмы; в — единичные гранулы; г — отсутствие гранул; n — количество подсчитанных клеток в препарате. Исследования проведены автором на базе кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
Определение тиолдисульфидного коэффициента (ТДК) в носовых секретах	Антиоксидантный статус оценивали по содержанию сульфгидрильных (-SH-) и дисульфидных (-S-S-) групп в назальных секретах с помощью амперометрического титрования нитратом серебра по I. Kolthoff и W. Harris, модифицированного В.В. Соколовским (2008). Определение выполняли на анализаторе тиоловых антиоксидантов («АТА-1»), рекомендованного для использования в лечебно-профилактических и научных учреждениях (выписка из протокола №3 № 02-12/1 от 14.01.1998) на заседании БРИЗ комитета по Здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга (протокол №3 от 10.12.1997). Определение количества -SH и -SS групп проводили в носовом секрете. Носовой секрет собирали: в носовые входы на 10 минут вводят поролоновые тампоны. Пропитанные слизью тампоны помещают в специальные контейнеры и центрифугируют 15 минут со скоростью 1000 g, затем сразу отправляли на исследование. В сосуд для титрования наливали 5 мл аммиачного буфера, помещали его на магнитную мешалку и опускали в него электрохимический датчик, включая мешалку. Дозатором отмеривали в сосуд 0,4-0,6 мл носового секрета и после установления постоянного сигнала на аналого-цифровой преобразователь (АЦП) через 2-5 с начинали титрование, добавляя в буфер дозатором по 0,005 мл $1 \cdot 10^{-3}$ М AgNO_3. Сигнал на АЦП после каждого добавления раствора серебра устанавливали через 2-5 с, который записывали. Порционное добавление азотнокислого серебра проводили 12 раз, все показания записывали.

Продолжение таблицы 2.3.2

	Для определения –SS групп, в той же пробе носового секрета, после добавления 12-ой порции азотнокислого серебра в буферный раствор вносят 20 мг сульфита натрия для восстановления дисульфидной связи. Показания АЦП начинали падать вследствие прохождения химической реакции иона серебра с –SH группой. Записывали установившуюся постоянную величину токового сигнала. Количество –SH групп рассчитывали после нахождения точки перегиба на кривой титрования по количеству затраченного на титрование раствора азотнокислого серебра. Количество –SS групп определяли по разности между показателями токового сигнала при известном избытке ионов серебра и после внесения NaSO₃, рассчитывали по количеству мл азотнокислого серебра, вступившего в реакцию с вновь образованными –SH группами, после восстановления –SS групп сульфитом натрия. Полученный результат делили на два, определяя количество –SS групп в пробе и подсчитывали коэффициент ТДК= SH/SS. [10, 157]. Исследования проведены автором на базе кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
Оценка системы цитокиновой регуляции проводилась по определению концентраций IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах	Взятие носового секрета. Образцы назального секрета получали с помощью специальных тампонов из поролона размером 15x70 мм. В каждую ноздрю вводили тампон в общий носовой ход, оставляли на 10 минут. После этого тампоны помещали в пластиковую пробирку, содержащую 0,5 мл стерильного стабилизирующего физиологического раствора с фосфатным буфером. Пробирки доставляли в лабораторию для анализа при температуре от +2°C до +8°C. В лаборатории тампоны вынимали из пробирки и переносили в пробирки, содержащие стандартное количество промывочного буфера, затем центрифугировали при 3000 оборотах в минуту при температуре +4°C в течение 10 минут. Разведение образца в промывочном буфере учитывали при последующих расчетах концентраций цитокинов. Полученные пробы хранили до проведения анализа при температуре -70°C, избегая повторных циклов оттаивания и замораживания. Содержание в назальных секретах цитокинов семейства IL -1: IL-1β и IL-1Ra проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем производства ООО «Цитокин» (Россия), согласно прилагаемой к набору инструкции и по описанным в литературе методикам [39]. Для определения IL-1RA использовали набор «ELISA-IL-1RA». В наборе метод использован метод "сэндвич", в котором применяли два моноклональных антитела, обладающих определенной эпитопной специфичностью к IL-1RA.

Продолжение таблицы 2.3.2

	Одно из этих антител было иммобилизовано на внутренней поверхности лунок, второе было конъюгировано с пероксидазой хрена. Для определения концентрации IL-1RA в образце вначале готовили достаточное количество реагентов и доводили их до комнатной температуры. Перед началом анализа промывали лунки планшет 0,25 мл промывочного буфера в течение 5 минут, затем в каждую лунку добавляли по 0,10 мл буфера А. В соответствующие лунки добавляли по 0,10 мл калибровочных образцов или тестируемых образцов в двух повторах. Важно следить за тем, чтобы образцы были добавлены в течение 15 минут. После этого планшеты инкубировали при температуре 37°C в течение одного часа, слегка встряхивая. По истечении инкубационного периода из лунок удаляли жидкость и промывали их пять раз. Во время каждой промывки добавляли по 0,3 мл промывочного буфера во все лунки, встряхивали на шейкере в течение 5-10 секунд, затем аккуратно удаляли оставшуюся жидкость из лунок. После этого во все лунки добавляли по 0,1 мл заранее приготовленного раствора конъюгата и инкубировали при температуре 37°C в течение 60 минут, периодически встряхивая, после этого лунки промывали, как описано выше. За пять минут до окончания инкубационного периода готовили необходимое количество субстратной смеси следующим образом: отмерить пипеткой в стакан 1 миллилитр субстратного буфера и добавьте 0,2 миллилитра стоковый раствор 3,3',5,5'-тетраметилбензидина гидрохлорида (ТМБ), тщательно перемешать и держать в темном месте до применения. Добавляли по 0,1 миллилитра приготовленной субстратной смеси в каждую лунку и инкубировали в темноте в течение 15-20 минут. После этого добавляли по 0,05 мл "Стоп-реагента" в каждую лунку и встряхивали в шейкере в течение 5-10 минут. Для определения IL-1β на полистироловые планшеты ("COSTAR", Франция) сорбировали первые моноклональные антитела (10 мкг/мл) в сорбционном карбонатном буфере 0.1M pH 9.0 по 50 мкл на лунку. Проводили двукратную отмывку, для чего в каждую лунку вносили по 100 мкл отмывочного фосфатного буфера 0.05M pH 7.2 с 0.1% детергентом NP-40 («SIGMA», США), после чего буфер удаляли с помощью пипетки. Затем вносили в каждую лунку по 100 мкл блокировочного фосфатного 0.05M буфера с 1% БСА, затем проводили двукратную отмывку как описано выше. Тестируемые образцы вносили по 50 мкл на лунку, при этом делали 2-3 двукратных разведения образцов в отмывочном фосфатном буфере, в 3 повторах. При этом в один из рядов планшета вносили стандартный образец IL-1β в соответствующих разведениях. Планшеты инкубировали один час на шейкере при комнатной температуре или при +4°C в течение ночи, затем проводили двукратную отмывку.
--	--

Продолжение таблицы 2.3.2

	На следующем этапе в планшет вносили вторые поликлональные кроличьи антитела (1 мкг/мл) по 50 мкл на лунку. Инкубировали один час на шейкере при комнатной температуре после чего проводили двукратную отмывку. На последнем этапе в планшет вносили козьи анти-кроличьи антитела, меченные пероксидазой хрена ("SIGMA", США), инкубировали в течение часа на шейкере при комнатной температуре и выполняли четырехкратную отмывку. Окрашивание проводили в фосфатно-цитратном буфере 0.1М pH 5.0 с внесенным красителем ортофенилендиамином в концентрации 0.5мг/мл и 0.06% перекисью водорода в качестве субстрата. Платы инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 15-20 мин., остановку реакции проводили путем внесения в лунки равного объема 1М HSO. Оптическую плотность в лунках учитывали при длине волны 495нм на спектрофотометре для планшетов модели 3550 («Bio-Rad», США). Рассчитывали разницу между средней оптической плотностью лунок, содержащих калибровочные или тестовые образцы, и средней оптической плотностью лунок, содержащих калибровочный образец с концентрацией 0 пг/мл. Наносили оптическую плотность калибровочных образцов на график с линейными координатами на бумаге с масштабной шкалой. Построенную калибровочную кривую использовали для определения концентрации IL-1β и IL-1RA в образцах, умножая на соответствующее разведение образца. Оптическую плотность измеряли в единицах оптической плотности (ОП), а концентрацию IL-1β и IL-1RA выражали в пг/мл. Исследования проведены на базе лаборатории биохимии белка ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России (Симбирцев А.С.)
Морфологическое исследование	Материал для гистологического исследования получали после эндоскопической эндоназальной полипотомии пациентов ХПРС. Удаленный во время операции материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующим заключением в парафиновые блоки. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азур-эозином II и пикрофуксином по Ван Гизону. Микроскопию срезов проводили под микроскопом (Leika M320) при увеличении $\times 125$, $\times 250$, $\times 400$. В срезах оценивали качественный и количественный состав воспалительного инфильтрата. Исследование проведено на базе патологоанатомического отделения ФГБОУ ВО СЗГМУ им.И.И. Мечникова (зав. отд. Винничук С.А.).
Лучевые методы исследования	Рентгенограммы околоносовых пазух, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) околоносовых пазух, выполняемые в различных медицинских учреждениях города. Степень пневматизации пазух оценивалась по шкале Лунд-Маккея [295].

Продолжение таблицы 2.3.2

Исследование на клеточной линии L-41	Тестирование активности проводили на клеточной линии L-41, чувствительной к вирусу везикулярного стоматита. Клетки L-41 выращивали в 96-луночных плоскодонных культуральных платах до монослоя. Далее из лунок удаляли супернатант и вносили по 100 мкл последовательных разведений исследуемых препаратов. После 18-часовой инкубации супернатанты удаляли и в лунки вносили вирус везикулярного стоматита (50,000 PFU) в 200 мкл среды. Через 24 часа супернатанты удаляли и клетки окрашивали раствором кристалл-виолета (0,5% в 20% метаноле) в течение 5 минут. Затем платы промывали проточной водой и высушивали. Окрашенные клетки лизировали буфером, содержащим 2% SDS и 5% глицерина в дистиллированной воде (по 100 мкл/лун) в течение 10-15 минут на шейкере. Оптическую плотность измеряли при длине волны 595 нм на планшетном ридере Victor2 (Perkin-Elmer). Выполнено к.б.н. Духовлиновым И.А.
--------------------------------------	---

Все результаты были оценены и заносились в электронные базы данных. Общий объем базы данных составил 13505 показателей.

Третий этап исследования включал обоснование и разработку композиции иммуностропных лекарственных средств для профилактики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП. Дифференцированная методология выбора и применения иммуностропных средств различного происхождения учитывала форму воспалительной реакции и потенциальную направленность ее изменений на фоне лечения, связанную с перераспределением концентраций функциональной пары интерлейкнов IL-1 β и IL-1Ra. Так, при остром воспалительном процессе (ОНФ, ОГРС) разработка методов терапии, направленных на активизацию врожденного иммунитета, а при хроническом воспалительном процессе (ЗФОГРС, ХГРС) методов, активизирующих адаптивный иммунитет и завершающих течение воспалительной реакции. При ХГРС на основании эндотипирования формы заболевания выполнен поиск средств с выраженным противовоспалительным и антипролиферативным действием.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол №11 от 01 ноября 2023 года) с соблюдением Закона о персональных данных РФ. Все пациенты обследовались анонимно, что обеспечивалось присвоением пациентам числовых

кодов. Пациенты предоставили письменное информированное согласие на сбор и обработку персональной клинической информации.

2.3 Методы статистической обработки полученных результатов исследования

Анализ анамнестических данных, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования выполнялся с использованием пакета программ STATISTICA (версия 10, лицензия BXXR310F964808FA-V) и пакета анализа данных программы EXCEL (Таблица 2.3.3).

Таблица 2.3.3 – Методы, использованные при проведении статистического анализа

Этап статистического исследования	Методы статистического анализа
Базовый	1) Оценка близости выборочных распределений к нормальному закону (теоретическому закону Гаусса): в зависимости от объема групп во всех группах сравнения, сформированных в соответствии с задачами исследования: – критерием Колмогорова – Смирнова; – критерием Шапиро – Уилка. 2) Расчет описательных характеристик для количественных показателей: – среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (σ); медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ и $Q3$); минимума и максимума (min, max); – в случае близости распределений изучаемых показателей к закону Гаусса в тексте они представлены в виде $M \pm \sigma$; при значимых различиях с законом Гаусса – в виде Me ($Q1$; $Q3$); для качественных показателей: – вычисление точечной оценки (доля, %) и интервальной оценки (95% доверительный интервал – ДИ) распределения частот, с применением метода Уилсона (Wilson) для вычисления 95% ДИ; построение таблиц ожидаемых частот

Продолжение таблицы 2.3.3

	3) Сравнительный анализ показателей в изучаемых группах методом проверки статистических гипотез, в том числе, с использованием критериев: <i>Параметрические критерии при анализе показателей с распределением, близким к нормальному закону:</i> – дисперсионный анализ по Фишеру (в том числе в модификации Уэлча); дисперсионный анализ повторных измерений; варианты критерия Стьюдента: одновыборочный; для независимых групп (в том числе с отдельным анализом дисперсий) и связанных групп; критерий Тьюки для апостериорных сравнений независимых и связанных групп. <i>Непараметрические критерии при анализе количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального закона:</i> – ранговый дисперсионный анализ по Краскелуа–Уоллису (для сравнения независимых групп), ранговый дисперсионный анализ по Фридману (для зависимых переменных); критерий Манна–Уитни (для 2-х независимых групп), критерий Вилкоксона (для 2-х зависимых переменных); <i>Непараметрические критерии при анализе качественных показателей:</i> – критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера (для независимых групп); критерий χ^2 Мак-Немара (для связанных дихотомических переменных); Q-критерий Кокрена (для связанных групп или недихотомических переменных)
Углубленный	1) Алгоритм деревьев классификации: – для построения алгоритмов недихотомической классификации форм гнойного риносинусита до лечения, а также форм хронического полипозного риносинусита до лечения с использованием функциональной пары цитокинов IL-1β и IL-1Ra в носовых секретах, расчета дискриминационных порогов и их диагностической эффективности. 2) Расчет относительного риска – для количественной оценки влияния терапии, содержащей разработанные иммуностропные средства, на эффективность лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП.
	Построение и визуальный анализ графиков, отражающих распределение, структуру, средние тенденции и вариабельность изучаемых показателей. В качестве порогового уровня значимости принят стандартный для медицинских исследований уровень ошибки I рода (α-ошибки) $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Глава посвящена комплексной системе оценки функциональной активности мукозального иммунитета слизистой оболочки ВДП здоровых людей, которая была основана на изучении соотношения функциональной пары цитокинов IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах, функциональной активности нейтрофилов слизистой оболочки носа, определяемой с помощью лизосомально-катионного теста (ЛКТ), тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы, путем расчета соотношения дисульфидных и тиоловых групп в носовых секретах, данных риноцитограмм, в частности определение индексов деструкции: среднего показателя деструкции (СПД) и индекса цитолоза клеток (ИЦК), характеризующих целостность эпителиоцитов слизистой оболочки носа,

Для оценки контрольных значений обследованы практически здоровые лица (n=61), у которых отсутствовали клинические и лабораторные признаки острой или хронической ЛОР-патологии.

Для оценки состояния цитокинового звена проводилось исследование в носовых секретах концентраций цитокинов, составляющих функциональную пару: IL-1 β и IL-1Ra (таблица 3.3). Присутствие цитокина IL-1 β связано с тем, что слизистая оболочка ВДП не является стерильной средой, т.к. постоянно контактируют с различными микроорганизмами, индуцирующими продукцию факторов неспецифической защиты мукозального иммунитета. Регистрируемые в носовых секретах высокие концентрации цитокина IL-1Ra относительно концентрации цитокина IL-1 β детерминированы конститутивной экспрессией гена, обеспечивающего синтез иммунными клетками этого цитокина и, соответственно, защиту слизистой оболочки от избыточного количества IL-1 β . Вместе с тем, для оценки функционального состояния слизистых оболочек ВДП имеет значение также и величина соотношения концентраций указанных цитокинов в виде: IL-1Ra/IL-1 β , которая составила $89,99 \pm 15,84$. Это означает, что для нейтрализации одной

молекулы IL-1 β необходимо примерно 89 молекул IL-1Ra. Полученные нами данные согласуются с данными других исследований [152].

В риноцитограммах практически здоровых людей в поле зрения определялось небольшое количество эпителиальных клеток 7 (5; 9) с целой цитоплазмой, ядром и ресничками и незначительное количество нейтрофилов 4 (3; 5) (рисунок 3.1). Однако, среди эпителиальных клеток встречались деструктивные формы, однако их количеств было незначительным, что и нашло отражение в низких значениях индексов деструкции: СПД и ИЦК (таблица 3.1).

Результаты расчетов показывают, что в условиях относительной нормы – группы практически здоровых лиц показатели деструкции находятся на достаточно низком уровне, что согласуется с данными других исследователей [2]. Это означает, что в условиях отсутствия воспаления эпителиоциты плотно прикрепляются к базальной мембране и большая их часть имеет сохраненные цитоплазму, ядро и реснички.

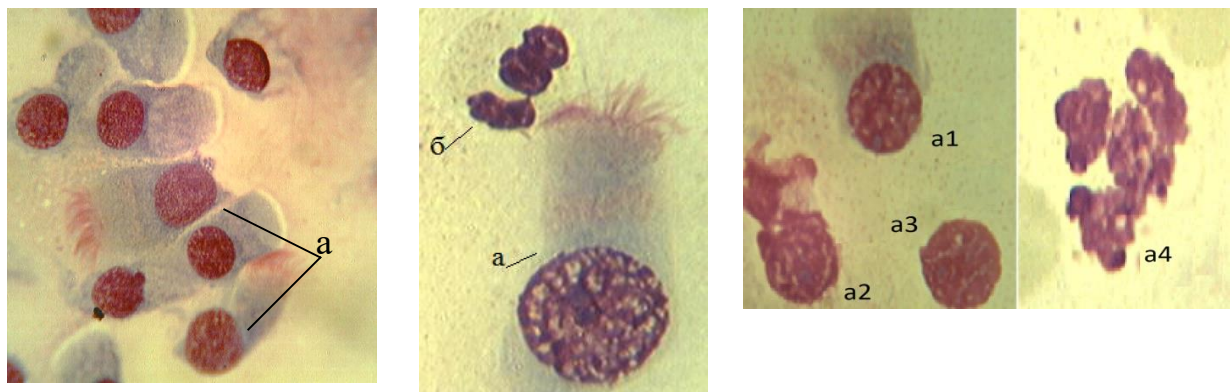


Рисунок 3.1 – Риноцитограмма мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа практически здоровых людей (контрольная группа).

Обозначения: а – дыхательный эпителий, б – нейтрофил, а1 – I класс деструкции (частично разрушена цитоплазма), а2 – II класс деструкции (полностью разрушена цитоплазма, ядро не изменено), а3 – III класс деструкции (полностью разрушена цитоплазма и частично ядро), а4 – IV класс деструкции (разрушена цитоплазма и ядро клетки). Окраска по Романовскому-Гимза $\times 1000$

Результаты расчетов показывают, что в условиях относительной нормы – группы практически здоровых лиц показатели деструкции находятся на достаточно низком уровне, что согласуется с данными других исследователей [2]. Это

означает, что в условиях отсутствия воспаления эпителиоциты плотно прикрепляются к базальной мембране и большая их часть имеет сохраненные цитоплазму, ядро и реснички.

Оценку функционального состояния нейтрофилов слизистой оболочки носа в группе практически здоровых людей проводили на основе цитологического метода, используя окраску мазков со слизистой оболочки носа по методу Е.Б. Пигаревского (1993). На рисунке 3.2 представлены мазки со слизистой оболочки практически здоровых людей, на которых определяются нейтрофильные гранулоциты с ядрами синего цвета и цитоплазмой, полностью заполненной гранулами катионных белков ярко зеленого цвета. Также представлены степени заполнения нейтрофильных гранулоцитов гранулами катионных белков (б1–б4). Результаты демонстрируют, что в этой группе людей нейтрофилы слизистой оболочки носа функционально активны.

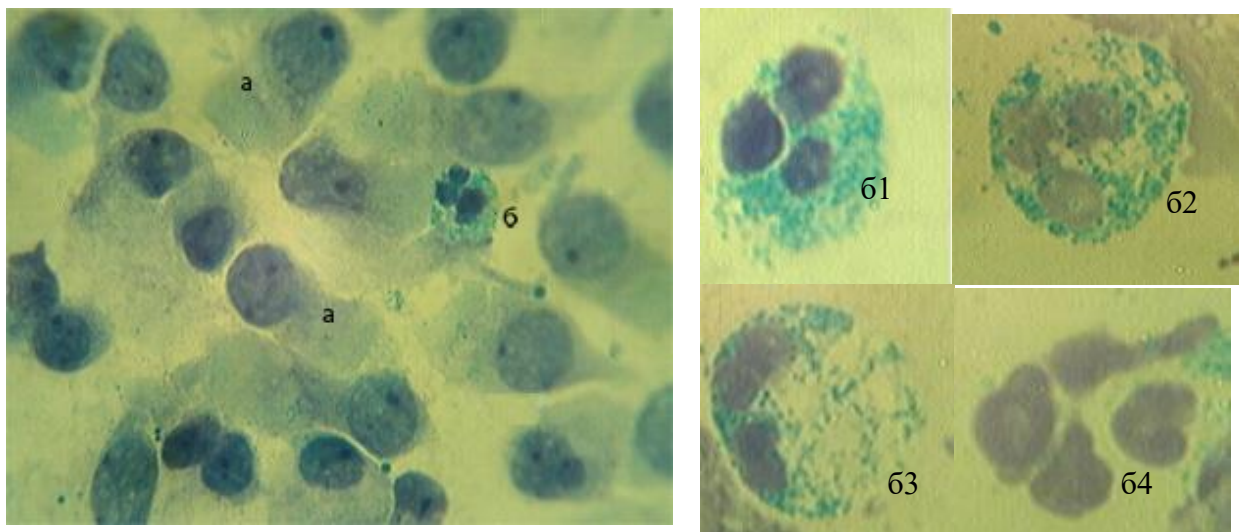


Рисунок 3.2 – Риноцитогамма слизистой оболочки практически здорового М. Обозначения: а – эпителиоцит; б – нейтрофил; б1 – вся цитоплазма нейтрофила заполнена гранулами катионного белка; б2 – гранулы заполняют 3/4 части цитоплазмы нейтрофила; б3 – единичные гранулы в цитоплазме нейтрофила; б4 – единичные гранулы в цитоплазме нейтрофила. Окраска прочным зеленым $\times 1000$.

Для оценки количественных значений лизосомальных катионных белков в нейтрофилах слизистой оболочки носа произведен расчет среднего цитохимического коэффициента (СЦК) этих клеток, который составил: $2,22 \pm 0,50$ (таблица 3.1). Ранее изучение значений СЦК нейтрофилов проводили и в других биологических средах здоровых людей [1, 9, 176]. Эти исследования показали, что в крови СЦК этих клеток составляет 1,47–1,56, в ротовой полости и слизистой оболочки желудка СЦК – 1,58 до 2,15. Следовательно, при отсутствии воспаления значения СЦК нейтрофилов в различных биологических средах организма имеют близкие значения. Снижение значений этого показателя может указывать на недостаточную функциональную активность нейтрофилов или их дегрануляцию при взаимодействии с патогенами, что целесообразно учитывать при оценке динамики воспалительного процесса на фоне различных методов лечения.

Таблица 3.1 – Средние значения показателей мукозального иммунитета в группе практически здоровых лиц

Показатель	M $\pm$ SD
Средний показатель деструкции	0,92 $\pm$ 0,23
Индекс цитолиза клеток	0,29 $\pm$ 0,11
Средний цитохимический коэффициент	2,22 $\pm$ 0,50
IL-1 β	20,34 $\pm$ 6,29
IL-1Ra	1781,71 $\pm$ 480,39
IL-1RA / IL-1 β	89,99 $\pm$ 15,84

Для оценки состояния неферментного звена антиоксидантной системы носового секрета использован ТДК, который у практически здоровых лиц составил: $3,47 \pm 0,26$. Ранее оценку ТДК проводили по сыворотке крови. У здоровых людей его величина находилась на уровне $3,5 \pm 0,3$, что сопоставимо со значениями в носовой жидкости ($p > 0,05$) (таблица 3.2) [10, 157]. Уменьшение значений ТДК, определяемое в носовых секретах, может указывать на снижение антиоксидантной защиты слизистой оболочки носа и развитие воспалительного процесса. Поэтому количественная оценка ТДК позволяет представить локальное состояние тиолдисульфидной системы ВДП в норме, при патологии и на фоне лечения, при этом исследование сыворотки крови не является необходимым.

Таблица 3.2 – Средние значения тиолдисульфидного коэффициента в сыворотке крови и носовых секретах в группе практически здоровых лиц ($M \pm SD$)

Показатель	Носовые секреты	Сыворотка крови	p
Тиолдисульфидный коэффициент	$3,47 \pm 0,26$	$3,5 \pm 0,3$	0,08

Таким образом, в выбранной нами группе практически здоровых лиц состояние барьерной функции эпителия носа на основе значений СПД и ИЦК эпителиоцитов, функциональной активности нейтрофилов на основе значений СЦК нейтрофилов, антиоксидантной системы, характеризующейся показателем ТДК носовых секретов, локальных концентраций цитокинов IL-1 β и IL-1Ra находились в пределах допустимых значений, что позволило использовать полученные данные в качестве референтных значений и критериев эффективности терапии.

ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО НАЗОФАРИНГИТА, ОСТРОГО, ЗАТЯЖНОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА, ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Материалы данной главы посвящены обоснованию назначения иммунотропной терапии острого назофарингита, острого, затяжного и хронического гнойного риносинусита на основе комплексной системы оценки функциональной активности мукозального иммунитета слизистой оболочки ВДП: соотношения цитокинов, функциональной активности нейтрофилов, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы, цитологии эпителиоцитов слизистой оболочки носа. На начальном этапе проведены вирусологические и бактериологические, цитологические, биохимические и иммунологические исследования носовых секретов группы наблюдения пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП.

Симптоматические методы лечения острого назофарингита, стандартные методы и препараты для лечения острого и хронического риносинусита не обладают иммуномодулирующей активностью, что не способствует развитию быстрой динамики завершения воспалительного процесса и купирования основных симптомов заболевания. Индуцированная активация иммунитета в сочетании со средствами симптоматической или этиотропной направленности может усиливать процессы выведения антигена из организма и репарацию слизистой оболочки ВДП. Однако применение иммунотропных препаратов, имеющих различное происхождение и биологические мишени, для лечения воспалительных заболеваний ВДП требует детализации на основе комплексной системы оценки морфофункционального состояния слизистой оболочки носа.

4.1 Обоснование применения иммуотропной терапии при лечении пациентов с острым назофарингитом, острым, затяжным и хроническим гнойным риносинуситом

Общая характеристика пациентов с острым назофарингитом, острым, затяжным и хроническим гнойным риносинуситом

В исследование было включено 124 пациента с острым назофарингитом в соответствии с МКБ-10: J00 – острый назофарингит (насморк)). Пациенты предъявляли жалобы на недомогание, слабость, затруднение носового дыхания, слизистые выделения из носа, боли в горле. Температура тела у пациентов была в пределах нормы или субфебрильных значений. При риноскопии определяли гиперемию слизистой оболочки полости носа, отечность нижних носовых раковин, наличие слизистого отделяемого в общих носовых ходах. При фарингоскопии слизистая оболочка задней стенки глотки была гиперемирована с наличием выраженных лимфоидных фолликулов.

При проведении вирусологического исследования носовых секретов (таблица 4.1.1) были определены различные вирусные семейства, в том числе и семейство *Influenza virus A/B* (9% – 11 человек), которые были исключены из исследования, так как относились к другой рубрификации в системе МКБ.

Таблица 4.1.1 – Структура (%) патогенов в носовых секретах пациентов с острым назофарингитом

Семейство вирусов	Выявляемость (%) n=124
<i>Human rhinovirus A</i>	61,0
<i>Influenza virus A(H1N1)</i>	5,0
<i>Influenza virus B</i>	4,0
<i>Human bocavirus</i>	10,0
<i>Coronaviridae HCoV-NL63</i>	10
<i>Human respiratory syncytial virus</i>	10,0

Таким образом, в исследование включено 113 человек, у которых в 61% случаев был выявлен *Human rhinovirus A*. Вирусологическое исследование

проведено в лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ НИИ Гриппа им. А.А. Смородинцева, старшим научным сотрудником М.М. Писаревой.

Пациенты с ОГРС предъявляли жалобы на боли в проекции верхнечелюстной пазухи, головные боли, гнойные выделения из носа. Длительность заболевания составила от 14 до 30 дней. На рентгенограммах околоносовых пазух в 52% выявлено сочетанное поражение верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта; в 21% поражение обеих верхнечелюстных пазух, в 17% – поражение лобной пазухи, верхнечелюстной и клеток решетчатого лабиринта; в 7% – гемисинусит; в 3% – пансинусит. При пункции верхнечелюстных пазух в 100% случаев получали гнойное отделяемое, в остальных случаях – слизисто-гнойное отделяемое.

Пациенты с ЗФОГРС также предъявляли жалобы на гнойные выделения из носа и затруднение носового дыхания. Длительность заболевания составила более 30 дней, но не больше 12 недель. При анализе поражения пазух на основе рентгенологического обследования наблюдали увеличение доли сочетанных поражений околоносовых пазух: в 42% случаев были выявлены изменения лобной пазухи, верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта; в 23% случаев определяли гемисинусит; в 15% случаев наблюдали увеличение поражения всех околоносовых пазух; вовлечение в патологический процесс верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта отмечали только в 12% случаев; поражение обеих верхнечелюстных пазух определяли в 8% случаев. При пункции верхнечелюстных пазух содержимое промывной жидкости имело гнойный или слизисто-гнойный характер.

Пациенты с ХГРС предъявляли жалобы на длительное затруднение носового дыхания и выделения из носа, как правило, слизистого характера, которое периодически (2–3 раза в год) приобретало гнойный характер. На момент исследования пациенты находились в стадии обострения заболевания длительность 10–14 дней. При анализе рентгенограмм выявляли затемнение обеих верхнечелюстных пазух в 45% случаев, в 43% случаев наблюдали изменение верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта, поражение лобной

пазухи, верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта определяли в 8% случаев, поражения всех пазух наблюдали в 4% случаев. При передней риноскопии выявляли гиперемию слизистой оболочки полости носа, отечность нижних и средних носовых раковин, гнойные выделения в среднем и нижнем носовых ходах. При проведении задней риноскопии обнаруживали отечные задние концы нижних носовых раковин и стекание слизистого и гнойного отделяемого по задней стенке глотки. При пункции верхнечелюстных пазух выявляли обильное гнойное отделяемое. Все больные в обязательном порядке проходили обследование у стоматолога для исключения одонтогенной природы заболевания.

Микробиологический состав различных форм риносинусита показал следующие особенности: при ОГРС чаще всего высевался *St.epidermidis* в 34,7% и *St.pneumonia* 25,21%, реже *S.haemolyticus*, при ЗФОГРС флора была разнообразнее: *St.pneumonia* 23,93%, *S.aureus* – 19,65%, *St.epidermidis* – 17,09% и *St.pyogenes* в 16,23%, при ОХГРС преобладали *S.aureus* – 27,92% и *St.epidermidis*-22,5% (таблица 4.1.2). полученный микробный пейзаж имеет схожий состав патогенов и не противоречит исследованиям, проведенным в других исследовательских центрах [84, 166].

Таблица 4.1.2 – Микробиологическое исследование пунктата верхнечелюстных пазух при различных формах риносинусита

Виды микроорганизмов	ОГРС, %	ЗФОГРС, %	ОХГРС, %
<i>S.aureus</i>	6,0	19,65	27,92
<i>S.haemolyticus</i>	10,4	10,25	10,81
<i>St.pyogenes</i>	6,0	16,23	7,2
<i>St.epidermidis</i>	34,7	17,09	22,5
<i>St.pneumonia</i>	25,21	23,93	6,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,34	2,56	9,6
<i>Haemophilus influenza</i>	6,0	8,55	11,71
<i>St.faecalis</i>	6,95	1,74	4,5

Характеристика соотношения концентраций цитокинов IL-1Ra и IL-1 β в носовых секретах пациентов с острым назофарингитом, острым, затяжным и хроническим гнойным риносинуситом

В носовых секретах пациентов с ОНФ происходит значимое, по сравнению с практически здоровыми лицами, увеличение концентрации белка IL-1 β ($p < 0,001$) более чем в 2 раза и также увеличение IL-1Ra ($p = 0,012$), но всего на 9% (таблица 4.1.3 и рисунок 4.1.1). Вероятно, высокие конституциональные концентрации IL-1Ra достаточны для нейтрализации цитокина IL-1 β на фоне небольшой продолжительности острого воспалительного процесса, что не требует значительного изменения его уровня. Величина соотношения концентраций цитокинов (IL-1Ra/IL-1 β) в носовом секрете пациентов с ОНФ уменьшается по сравнению с практически здоровыми людьми в 2 раза, что характеризует начальную стадию воспалительного процесса. Схожие результаты были получены в исследовании проведенном *in vitro* при инфицировании культуры эпителиальных клеток человека *Human rhinovirus A* [227, 228], а также после экспериментального заражения этим вирусом здоровых добровольцев [333].

Таблица 4.1.3 – Концентрации цитокинов IL-1 β , IL-1Ra в носовых секретах и величина их соотношения IL-1Ra/IL-1 β в группах практически здоровых лиц и пациентов с острым назофарингитом до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Группа		p
	Здоровые (n=61)	ОНФ (n=113)	
IL-1 β	20,34 $\pm$ 6,29	47,97 $\pm$ 7,42	< 0,001
IL-1Ra	1781,71 $\pm$ 480,39	1940,80 $\pm$ 336,64	0,012
IL-1Ra / IL-1 β	89,99 $\pm$ 15,84	41,74 $\pm$ 10,99	< 0,001

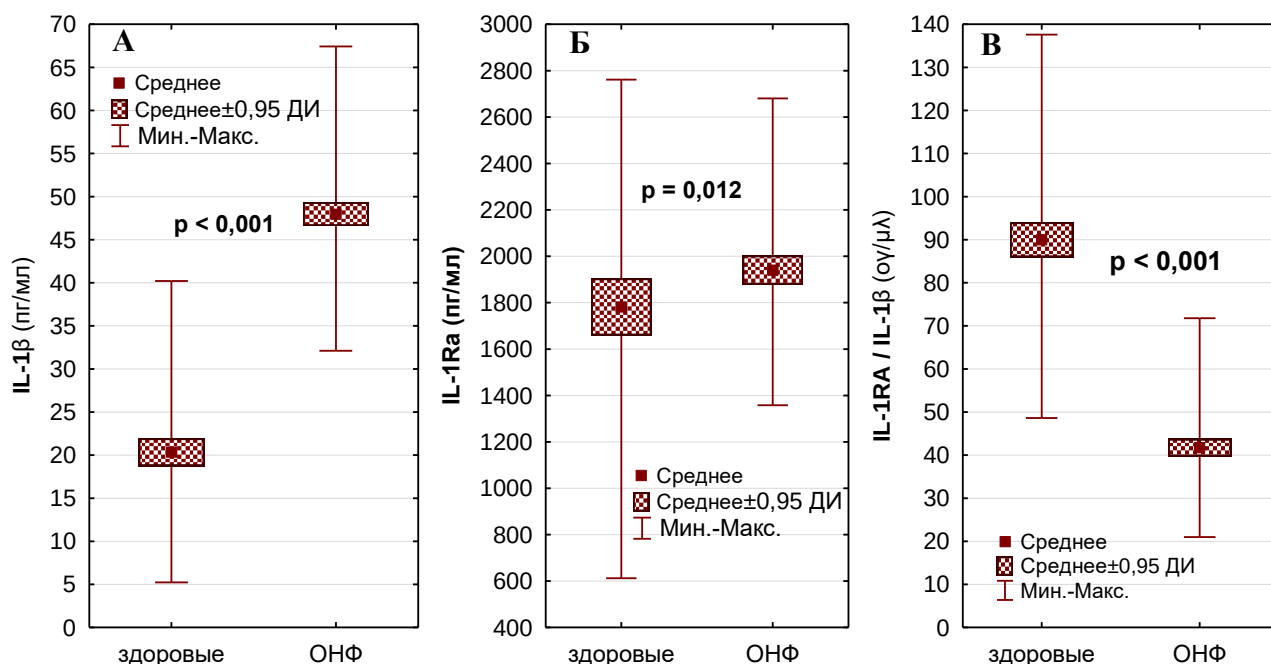


Рисунок 4.1.1 – Концентрации цитокинов IL-1β (А), IL-1Ra (Б) в носовом секрете и величина их соотношения IL1Ra/IL1β (В) в группах практически здоровых лиц и пациентов с острым назофарингитом до лечения

Анализ результатов оценки концентраций цитокинов IL-1β и IL-1Ra в носовых секретах показал значимые отличия между практически здоровыми и клиническими формами гнойного риносинусита (см. таблицу 4.1.4).

При ОГРС в носовых секретах пациентов интервал концентраций IL-1Ra находится в пределах 750–1120 пг/мл при $M \pm SD$: $905,40 \pm 76,28$ ($n=65$), что примерно в 2 раза меньше, чем у практически здоровых лиц. Интервал концентраций IL-1β – в пределах 365–752 пг/мл при $M \pm SD$: $485,04 \pm 58,49$ ($n=65$), что более чем в 20 раз больше концентраций здоровых лиц.

При затяжных формах ОГРС ($n=62$) в носовых секретах больных, наоборот, увеличивается концентрация противовоспалительного цитокина IL-1Ra приблизительно в 1,8 раз по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,001$). При этом увеличивается и содержание провоспалительного цитокина IL-1β в 5,9 раз по сравнению с группой практически здоровых ($p < 0,001$), но в то же время это увеличение меньше, чем при ОГРС. Такие сдвиги концентраций про и противовоспалительных цитокинов, возможно способствуют затяжному характеру

воспалительной реакции при остром риносинусите, вследствие замедления динамики воспаления и невозможности быстро достичь его завершения.

У больных ОХГРС (n=62) концентрации цитокина IL-1 β в носовых секретах меньше, чем в контрольной группе (p=0,001), а концентрации IL-1Ra повышены в 1,8 раза (p<0,001). Нами было показано, что содержание IL-1Ra в секретах больных ОХГРС было выше, чем в других обследованных группах.

Концентрации белков функциональной пары цитокинов IL-1 β и IL-1Ra значимо различаются между формами гнойного воспаления, исключение составляет концентрация IL-1Ra у групп пациентов с ЗФОГРС и ОХГРС (p=0,97). Так, концентрация IL-1 β при ОГРС значимо превышает значения при ЗФОГРС и ОХГРС (p<0,001), а концентрация IL-1Ra снижена примерно в 3 раза по сравнению с ЗФОГРС и ОХГРС (p<0,001).

Для уточненной оценки разделения пациентов между указанными клиническими формами заболеваний введена величина отношения функциональной пары цитокинов в виде IL-1Ra/IL-1 β , которая показала значимые различия между всеми формами гнойного риносинусита и практически здоровыми людьми (p<0,001). Как было показано, соотношение IL-1Ra/IL-1 β у практически здоровых людей составляет 89,99 $\pm$ 15,84, а при ОГРС и ЗФОГРС оно значительно снижается – на ~98% и ~70%, соответственно, а при ОХГРС очень сильно повышается – на ~252 %.

Таблица 4.1.4 – Средние значения концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL-1Ra/IL-1 β в группах практически здоровых лиц и пациентов с разными формами гнойных риносинуситов до лечения (M $\pm$ SD)

Показатель	Группа				p(ДА)
	Здоровые, n=61 (3)	ОГРС, n=65 (1)	ЗФОГРС, n=62 (2)	ОХГРС, n=62 (3)	
IL-1 β	20,34 $\pm$ 6,29 [1, 2]	485,04 $\pm$ 58,49 [3, 2, 3]	119,39 $\pm$ 15,49 [3, 1, 3]	13,19 $\pm$ 6,76 [3, 1, 2]	< 0,001
IL-1Ra	1781,71 $\pm$ 480,39 [1, 2, 3]	905,40 $\pm$ 76,28 [3, 2, 3]	3270,19 $\pm$ 178,27 [3, 1]	3233,39 $\pm$ 193,81 [3, 1]	< 0,001
IL-1Ra / IL-1 β	89,99 $\pm$ 15,84 [1, 2, 3]	1,89 $\pm$ 0,25 [3, 2, 3]	26,70 $\pm$ 3,13 [3, 1, 3]	316,94 $\pm$ 170,83 [3, 2, 1]	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при p < 0,001 (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)					

Сравнительный анализ средних значений концентраций интерлейкинов IL-1 β и IL-1Ra и величина соотношения IL-1Ra/IL-1 β и 95% ДИ этих показателей в носовых секретах у практически здоровых и больных различными формами гнойного риносинусита представлены на рисунке 4.1.2, который показывает значимые различия между всеми исследуемыми группами: для IL-1 β – F (3;246)=3260; p<0,0001, для IL-1Ra – F (3;246)=1133,9; p<0,0001, для IL-1Ra/IL-1 β – F (3; 246)=176,6; p<0,0001. Полученные результаты согласуются с результатами исследований, проведенных рядом авторов [3, 28].

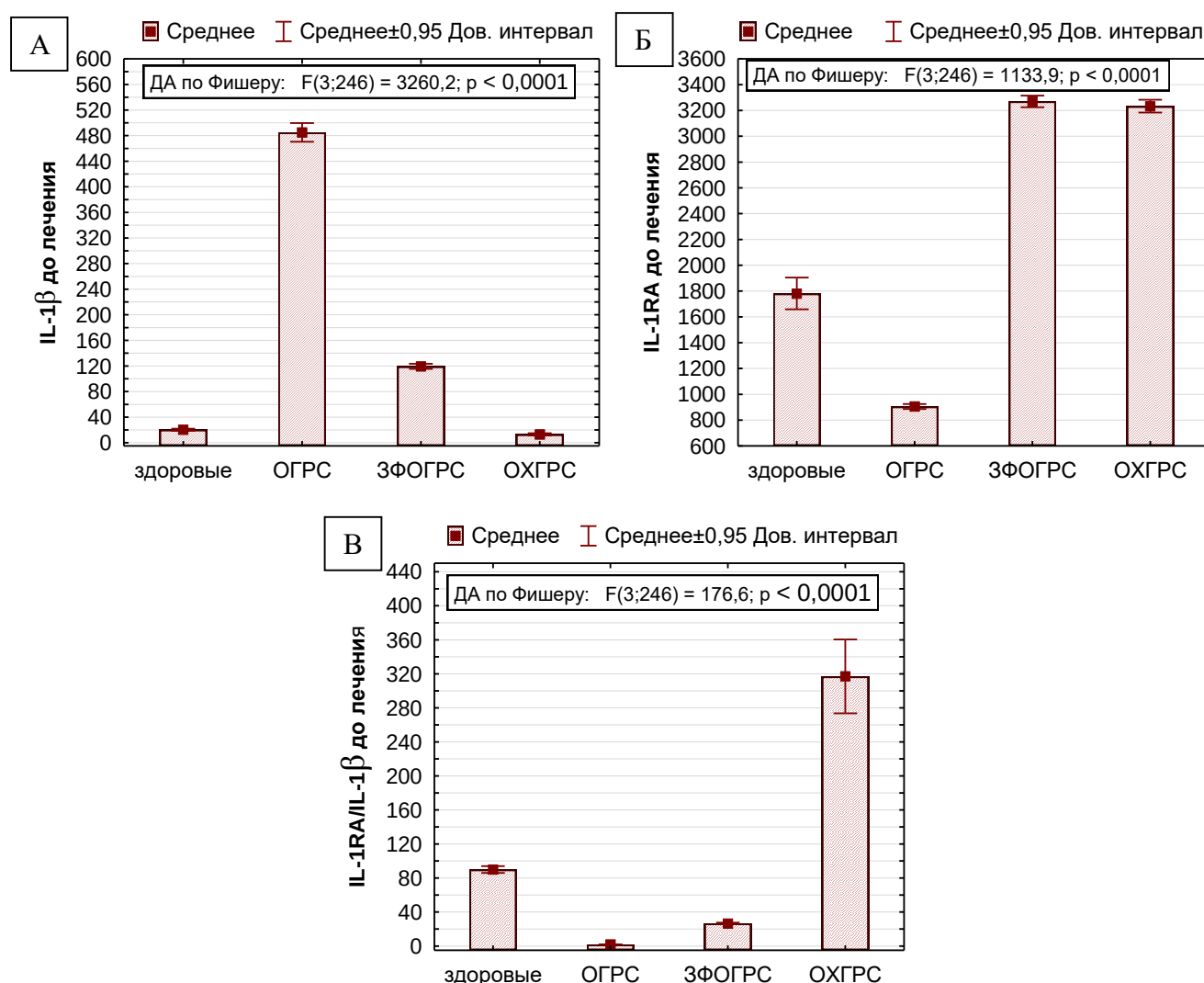


Рисунок 4.1.2 – Средние значения концентраций цитокинов IL-1 β (А), IL-1Ra (Б) и их соотношения IL-1Ra/IL-1 β (В) в группах практически здоровых лиц и пациентов с разными формами гнойных риносинуситов до лечения

Несмотря на то, что функциональный полиморфизм генов цитокинов обуславливает индивидуальные наследственные колебания их концентраций и

может влиять на предрасположенность к развитию иммунопатологических процессов, достаточно большое влияние оказывают и другие факторы: состояние целостности слизистого барьера, активность нейтрофилов, иммунный статус человека в целом, а также возраст, факторы среды и многое другое. Вместе с тем, определение концентраций IL-1 β и IL-1Ra и их соотношения в контексте функциональной пары позволяет дифференцировать клинические формы заболевания и может быть использовано для разработки диагностических решений классификации патологических состояний на основе многомерных статистических моделей, например, дискриминантного анализа или алгоритмов деревьев классификации.

Распределение групп практически здоровых лиц и пациентов с разными формами воспалительных заболеваний ВДП в координатах функциональной пары цитокинов в носовых секретах наглядно демонстрирует, что использование значений концентраций цитокинов IL-1Ra и IL-1 β в качестве координат объектов, соответствующих группам пациентов с разными формами заболеваний, позволяет достаточно точно дифференцировать эти группы между собой (рисунок 4.1.3).

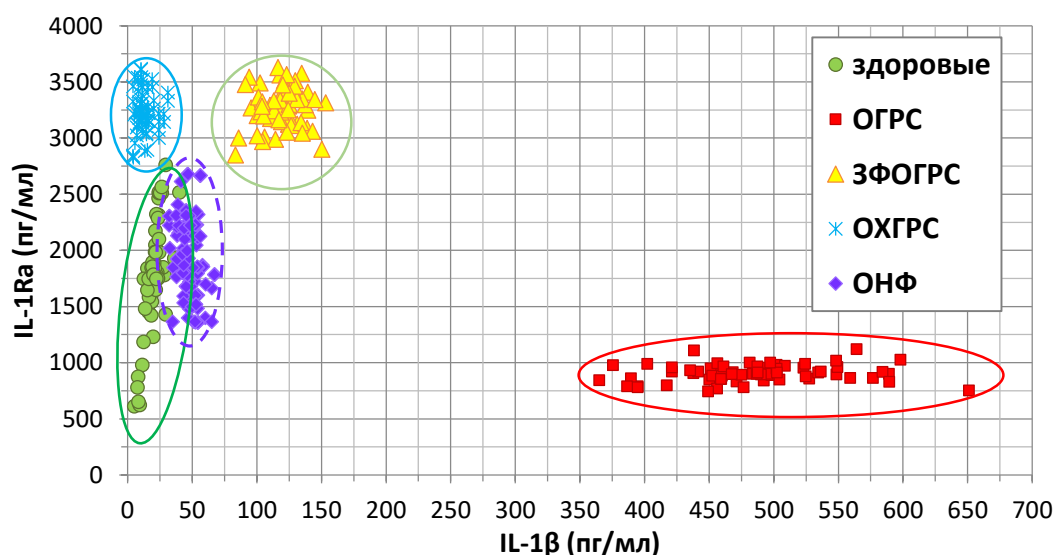


Рисунок 4.2.3 – Распределение групп практически здоровых лиц и пациентов с острым назофарингитом, острым, затяжным и хроническим риносинуситом в координатах функциональной пары цитокинов в носовых секретах до лечения

Однако, несмотря на то, что на плоскости с осями, соответствующими функциональной паре цитокинов IL-1Ra (ось ординат) и IL-1 β (ось абсцисс),

изучаемые группы пациентов отображаются компактными непересекающимися кластерами, в проекции на ось IL-1 β практически полностью пересекаются группы здоровых и больных ОХГРС, а в проекции на ось IL-1Ra группа здоровых расположена между группами больных ОНФ и разными формами гнойных риносинуситов.

Методологической основой обоснования применения иммуотропных средств явилось доказательство с высокой степенью статистической значимости, наличия связи между формами воспалительных заболеваний ВДП и концентрацией цитокинов IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах. На основе алгоритма «Деревья классификации» (рисунок 4.1.4) вычислены 4 пороговых значения, которые разделили плоскость, образованную функциональной парой цитокинов, на 5 областей, соответствующих 5-ти группам (рисунок 4.1.5): область, ограниченная значениями $81,74 > \text{IL-1}\beta > 32,51$ пг/мл, с точностью 97,3% классифицирует группу ОНФ, область значений $\text{IL-1}\beta > 235,32$ пг/мл соответствует группе пациентов с ОГРС.

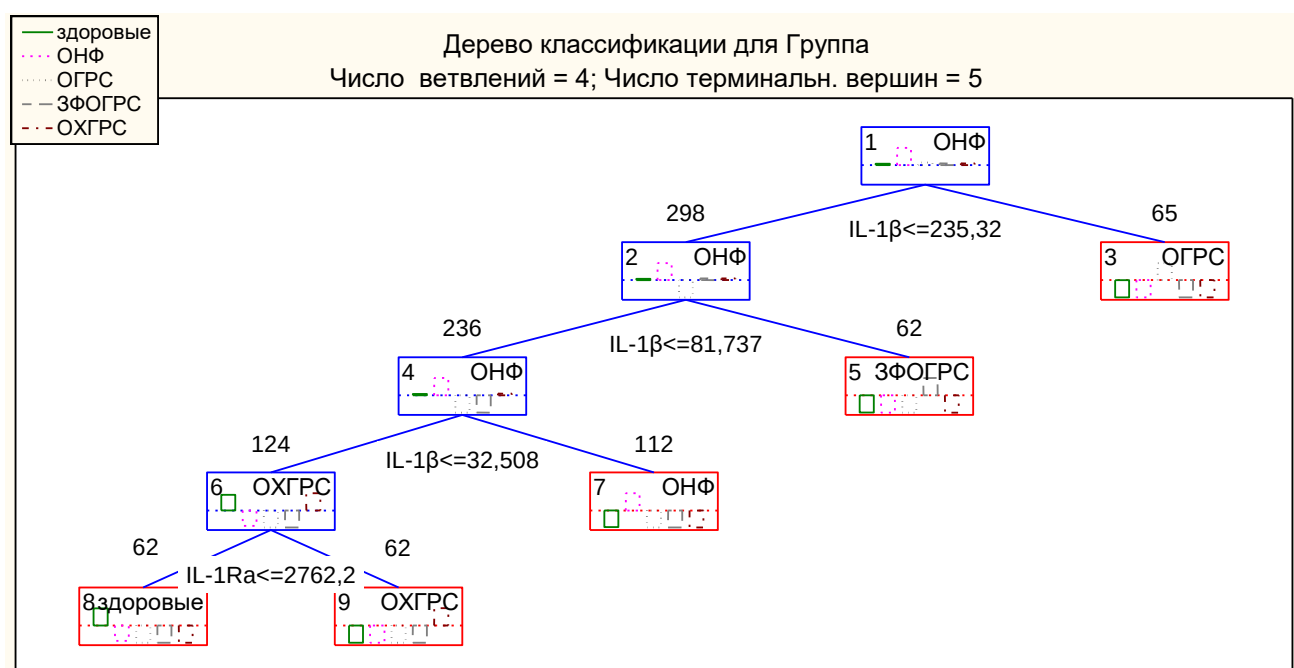


Рисунок 4.1.4 – Деревья классификации форм воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в координатах функциональной пары цитокинов IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах

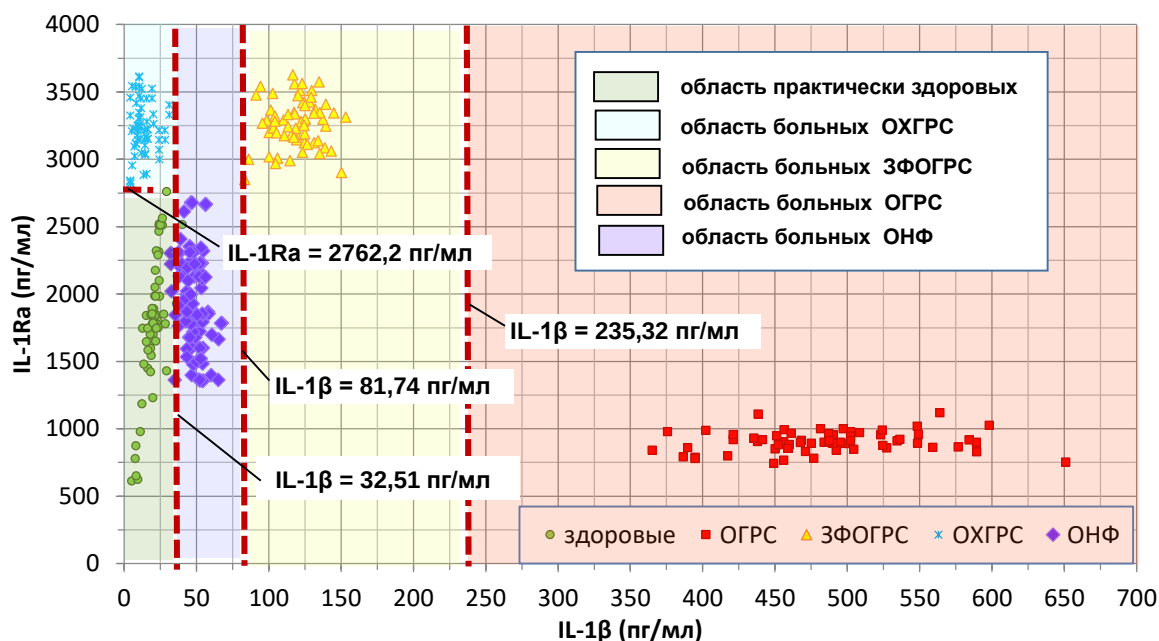


Рисунок 4.1.5 – Границы групп практически здоровых лиц, больных острым назофарингитом и разными формами гнойных риносинуситов в координатах функциональной пары цитокинов в носовых секретах

Область, заключенная между порогами $235,32 > \text{IL-1}\beta > 81,74$ пг/мл, с точностью 100% соответствует диагнозу ЗФОГРС. Также со 100% точностью дифференцирована группа ОХГРС по двум порогам $\text{IL-1}\beta < 32,51$ пг/мл & $\text{IL-Ra} > 2762,2$ пг/мл.

Характеристика изменений в риноцитограммах у пациентов с острым назофарингитом, острым, затяжным и хроническим гнойным риносинуситом

Анализ риноцитограмм пациентов с ОНФ показал, что в мазках эпителиальные клетки пластами заполняют практически все поле зрения. У большей части эпителиальных клеток отсутствуют реснички и отмечается разрушение цитоплазмы, в целом, преобладает 1 и 2 степень деструкции (рисунок 4.1.6 А). Количество нейтрофилов в среднем, превышает значения практически здоровых лиц (таблица 4.1.5), однако в некоторых случаях, встречаются и единичные в поле зрения (рисунок 4.1.6. Б). Число других клеток в риноцитограммах больных ОНФ, практически, не изменяется.

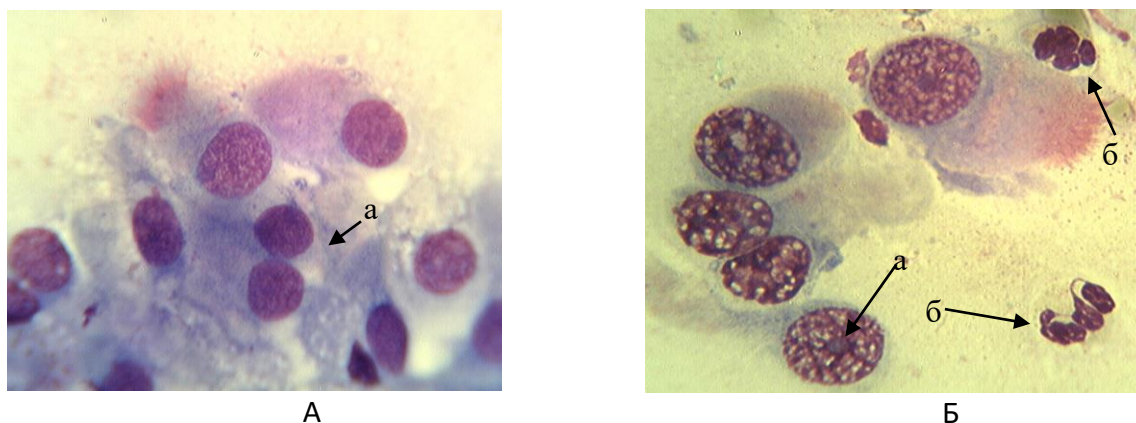


Рисунок 4.1.6 – Риноцитогамма больного ОНФ Ф. А – пласты эпителиальных клеток, отсутствие ресничек, нет нейтрофилов в поле зрения. Б – эпителиальные клетки, единичные нейтрофилы. Обозначения: а – дыхательный эпителий, б – нейтрофил. Окраска по Романовскому–Гимза. $\times 1000$

Таблица 4.1.5 – Содержание нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и эпителиоцитов в мазках со слизистой оболочки носа больных ОНФ и практически здоровых лиц (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа		p
	Здоровые (n=61)	ОНФ (n=113)	
Нейтрофилы	4 (3; 5)	18 (13; 22)	$< 0,001$
Эпителиоциты	7 (5; 9)	12 (9; 17)	$< 0,001$
Эозинофилы	0 (0; 1)	0 (0; 2)	1,0
Примечание. p – значимость критерия Манна–Уитни			

Качественная характеристика структуры эпителиальных клеток характеризовалась индексами деструкции СПД и ИЦК (таблица 4.1.6, рисунок 4.1.7). Результаты расчетов демонстрируют значимое ($p < 0,001$) увеличение значений указанных показателей у больных ОНФ по сравнению с практически здоровыми лицами. Это свидетельствует о том, что при ОНФ усиливаются процессы десквамации и деструкции эпителиальных клеток.

Таблица 4.1.6 – Значения среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток в группах практически здоровых лиц и пациентов с острым назофарингитом до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Группа		p
	Здоровые (n=61)	ОНФ (n=113)	
Средний показатель деструкции	$0,92 \pm 0,23$	$1,52 \pm 0,16$	$< 0,001$
Индекс цитолиза эпителиальных клеток	$0,29 \pm 0,11$	$0,39 \pm 0,09$	$< 0,001$
Примечание. p – значимость критерия Стьюдента			

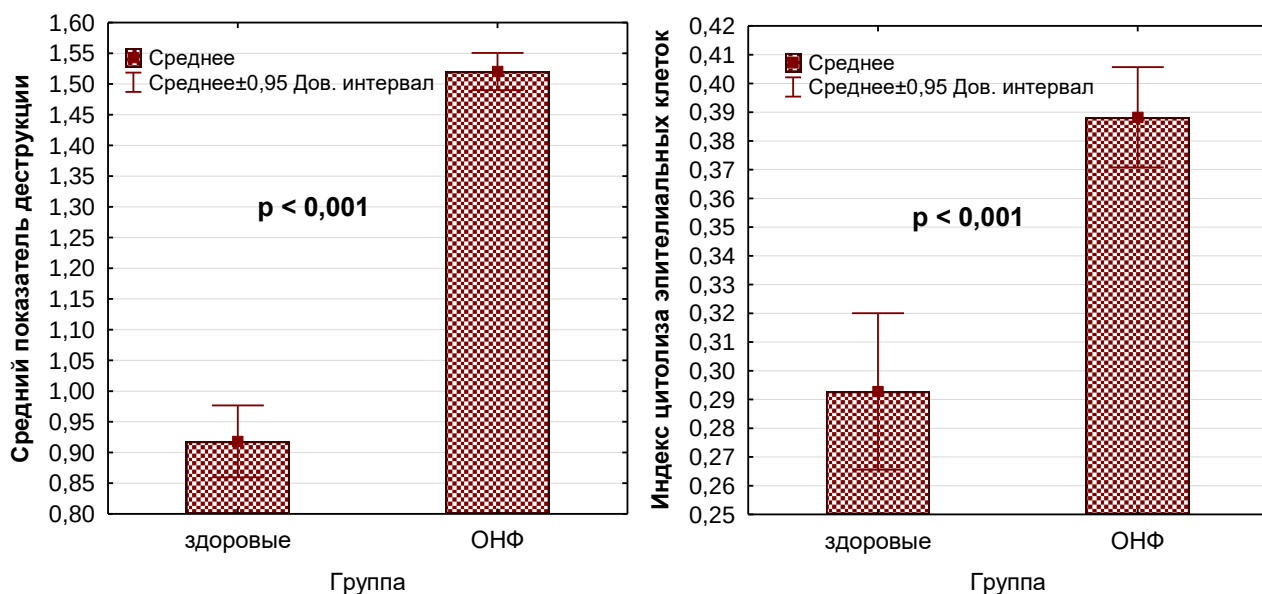


Рисунок 4.1.7 – Средний показатель деструкции (А) и индекс цитолiza (Б) эпителиальных клеток в группах практически здоровых лиц и пациентов с острым назофарингитом до лечения

В риноцитограммах пациентов с ОГРС на фоне обильного слизистого отделяемого определяется увеличенное количество эпителиальных клеток, а также нейтрофилов, в большей части которых находятся фагоцитированные микроорганизмы (рисунок 4.1.8 А, Б).

Цитологические изменения при затяжной форме и обострении хронического воспаления характеризовались как увеличением количества, так и качественными нарушениями клеток: наблюдалась 3-4 степень деструкции эпителиальных клеток («голые ядра», кариорексис, большие фрагментированные ядра без цитоплазмы), множество деструктивных форм нейтрофилов (рисунок 4.1.8 Г; таблица 4.1.7). Также в мазках обнаруживались нефагоцитированные, свободно лежащие на поверхности мазка бактериальные частицы (рисунок 4.1.8 В).

Результаты расчетов индексов деструкции демонстрируют значимое ($p < 0,001$) увеличение СПД и ИЦК в исследуемых группах по сравнению с практически здоровыми лицами (таблица 4.1.8). Повышение этих показателей происходит по мере увеличения длительности воспалительного процесса с максимальными значениями показателя СПД при ОХГРС и ЗФОГРС.

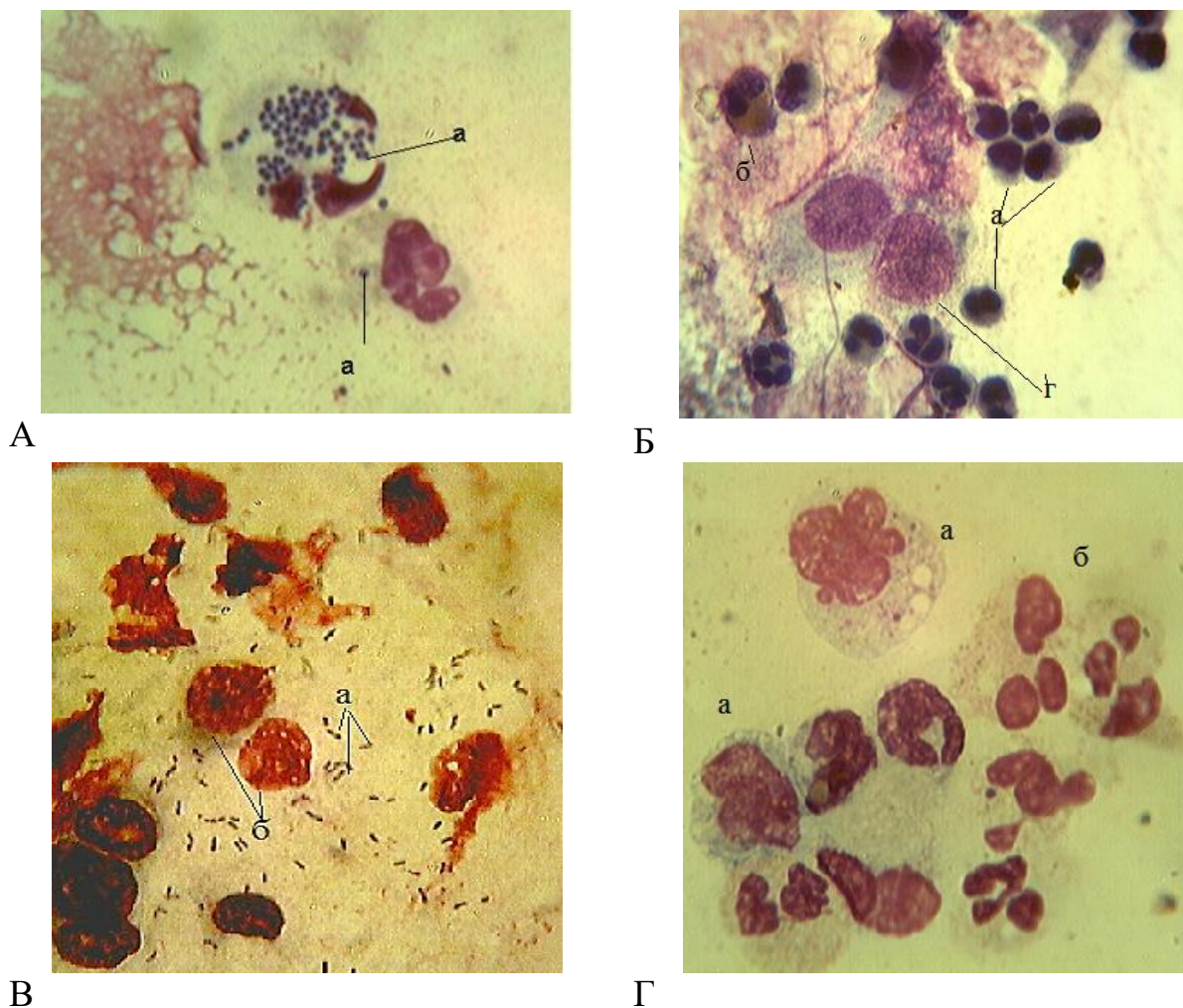


Рисунок 4.1.8 – Риноцитогаммы мазков со слизистой оболочки носа **А** – пациент Р. с острым гнойным риносинуситом: а – нейтрофил с фагоцитированными микроорганизмами. **Б** – пациент С. с острым гнойным риносинуситом: а – нейтрофилы, б – эозинофил, г – эпителиоциты. **В** – пациент У. затяжная форма острого гнойного риносинусита: а – микроорганизмы, б – деструктивные эпителиоциты (голые ядра). **Г** – пациент Ж. с обострением хронического гнойного риносинусита: а – метаплазия эпителиоцитов, б – деструкция нейтрофилов. Окраска по Романовскому–Гимза. Увеличение $\times 1000$

Кроме того, выявленные значимые различия между группами пациентов с ОГРС и двумя другими – ЗФОГРС и ОХГРС ($p < 0,001$) свидетельствуют о торможении репаративных процессов в слизистой оболочке носа, способствующих увеличению проницаемости слизистого барьера для различных патогенов и поддержанию длительного вялотекущего воспаления при затяжной и хронической форме риносинусита. Это говорит о том, что при обострении хронического гнойного воспаления происходит наиболее интенсивная гибель эпителиальных клеток по сравнению с другими формами. Визуализация средних значений СПД и

ИЦК эпителиальных клеток и их 95% доверительных интервалов у практически здоровых и больных различными формами гнойного риносинусита представлена на рисунке 4.1.9.

Таблица 4.1.7 – Средние значения нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и эпителиоцитов в мазках со слизистой оболочки носа у больных ОГРС, ЗФОГРС и ОХГРС и практически здоровых лиц (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группа				p(ДА)
	Здоровые n=61 (3)	ОГРС n=65 (1)	ЗФОГРС n=62 (2)	ОХГРС n=62 (3)	
Нейтрофилы	4 (3; 5) [1, 2, 3]	79 (74; 83) [3, 2, 3]	57 (54; 62) [3, 1, 3]	50 (47; 52) [3, 1, 2]	< 0,001
Эозинофилы	0 (0; 1) [1, 2, 3]	2 (0; 2) [3, 3]	1 (0; 2) [3, 3]	2 (2; 3) [3, 1, 2]	< 0,001
Эпителиоциты	7 (5; 9) [1, 2, 3]	15 (12; 17) [3, 2, 3]	18 (15; 22) [3, 1, 3]	10 (8; 11) [3, 1, 3]	< 0,001
Лимфоциты	Статистическая обработка показателя не проводилась ввиду малого количества клеток в поле зрения (0-1)				
Примечание. p(ДА) – значимость рангового дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при p < 0,05 (критерий Манна–Уитни)					

Таблица 4.1.8 – Средний показатель деструкции и индекс цитоллиза эпителиальных клеток в группе практически здоровых лиц и пациентов с разными формами гнойных риносинуситов до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Группа				p(ДА)
	Здоровые, n=61 (3)	ОГРС, n=65 (1)	ЗФОГРС, n=62 (2)	ОХГРС, n=62 (3)	
Средний показатель деструкции	0,92±0,23 [1, 2, 3]	1,53±0,11 [3, 2, 3]	2,04±0,12 [3, 1]	2,06±0,12 [3, 1]	< 0,001
Индекс цитоллиза клеток	0,29±0,11 [1, 2, 3]	0,43±0,10 [3, 3]	0,46±0,09 [3, 3]	0,77±0,09 [3, 2, 1]	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)					

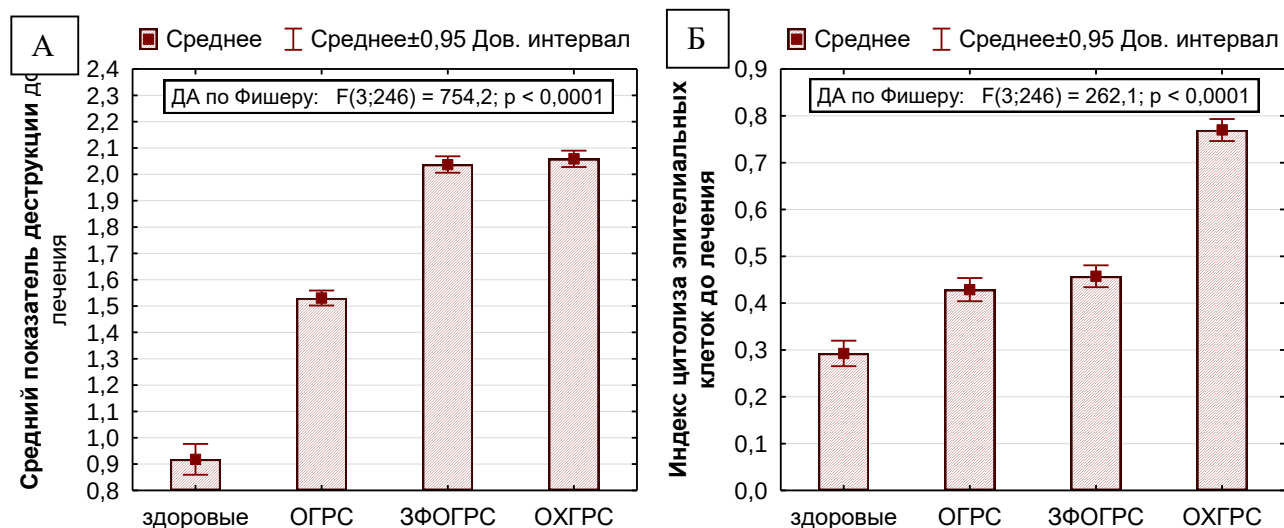


Рисунок 4.1.9 – Средний показатель разрушения (А) и индекс цитолиза (Б) эпителиальных клеток в группе практически здоровых лиц и пациентов с разными формами гнойных риносинуситов до лечения

Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов с острым назофарингитом, острым, затяжным и хроническим гнойным риносинуситом

Визуальный анализ лизосомально-катионного теста нейтрофилов при ОНФ показал активацию нейтрофильных гранулоцитов: гранулы катионных белков полностью заполняли цитоплазму клетки и были ярко-зеленого цвета, также был зафиксирован процесс дегрануляции (рисунок 4.1.10), что свидетельствует об усилении бактерицидной активности нейтрофилов слизистой оболочки носа. Антимикробные белки и полипептиды, являющиеся частью врожденного иммунитета, присутствуют конститутивно и в высоких концентрациях на респираторном эпителии, но также локально дополняются секретом рекрутированных нейтрофильных гранулоцитов или активированных эпителиальных клеток. Они избирательно воздействуют на жизненно важные микробные структуры, используя структурные и биохимические различия между клетками организма и микробами [308, 388]. При расчете СЦК были получены значения, ниже, чем у практически здоровых людей, что связано с дегрануляцией клеток (таблица 4.1.9).

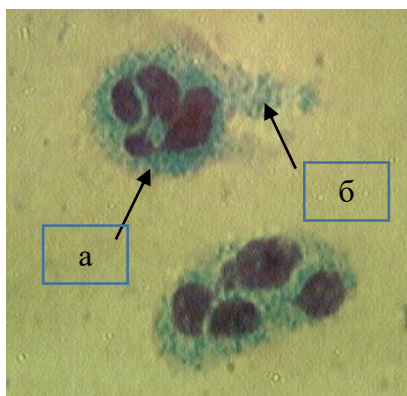


Рисунок 4.1.10 – Риноцитогаммы: лизосомально-катионный тест пациента с острым назофарингитом. а–активированный нейтрофильный гранулоцит. б– процесс дегрануляции. Окраска прочным зеленым. $\times 1000$

Таблица 4.1.9 – Значения среднего цитохимического коэффициента в группах практически здоровых лиц и пациентов с острым назофарингитом до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Группа		p
	Здоровые (n=61)	ОНФ (n=113)	
Средний цитохимический коэффициент	$2,22 \pm 0,50$	$1,91 \pm 0,11$	$< 0,001$

Анализ ЛКТ при ОГРС выявил значительное количество нейтрофилов, в цитоплазме которых количество гранул катионных белков снижено, в некоторых нейтрофилах определяли микроорганизмы, в других полное отсутствие гранул катионного белка за счет дегрануляции, нетоз (рисунок 4.1.11 А).

При ЗФОГРС нейтрофилы содержали меньше катионных гранул, при этом появились деструктивные формы нейтрофилов с разрушенной цитоплазмой (рисунок 4.1.11 Б).

При ОХГРС выявляли деструктивные формы нейтрофилов с полностью разрушенной цитоплазмой или с разрушенными ядрами и выходом ядерных гистонов, также обращали на себя внимание нефагоцитированные микроорганизмы (рисунок 4.1.11 В). Полученная картина свидетельствует об истощении бактерицидной активности нейтрофильных гранулоцитов.

Результаты расчетов показывают, что по сравнению с группой практически здоровых, показатель СЦК значительно снижается у всех исследуемых групп пациентов ($p < 0,001$). При этом группы пациентов с разными формами риносинуситов по показателю СЦК статистически однородны (при всех сравнениях $p > 0,05$) (таблица 4.1.10, рисунок 4.1.12).

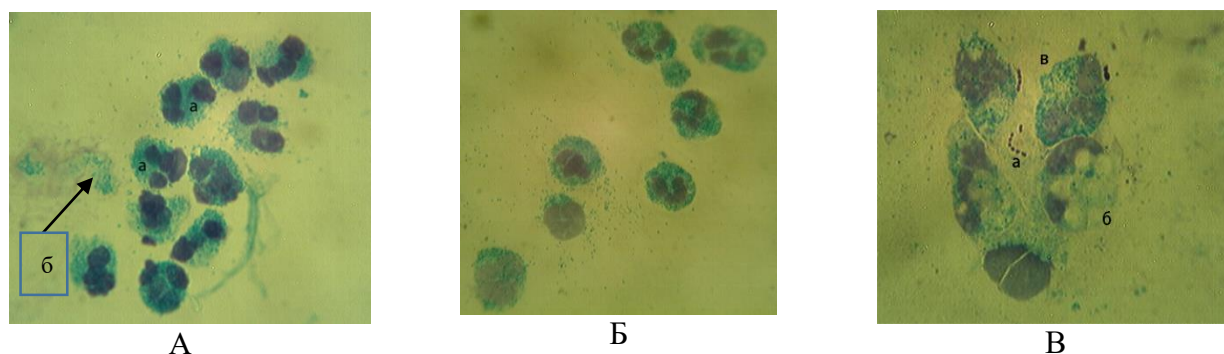


Рисунок 4.1.11 – Риноцитогаммы: лизосомально-катионный тест. А – риноцитогамма пациента с острым гнойным риносинуситом. а – функционально активные нейтрофилы (вся цитоплазма заполнена гранулами катионного белка), б – нетоз. Б – риноцитогамма пациента В. с затяжной формой острого гнойного риносинусита, В – риноцитогамма пациента Г. с хроническим гнойным риносинуситом. а – микроорганизмы, б, в – нейтрофилы со сниженной функциональной активностью. Окраска прочным зеленым, $\times 1000$

Таблица 4.1.10 – Средний цитохимический коэффициент в группе практически здоровых лиц и пациентов с разными формами гнойных риносинуситов до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Здоровые, n=61 (3)	ОГРС, n=65 (1)	ЗФОГРС, n=62 (2)	ОХГРС, n=62 (3)	p(ДА
Средний цитохимический коэффициент	$2,22 \pm 0,50$ [1, 2, 3]	$1,90 \pm 0,11$ [3]	$1,88 \pm 0,10$ [3]	$1,85 \pm 0,10$ [3]	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру при сравнении 4-х групп; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)					

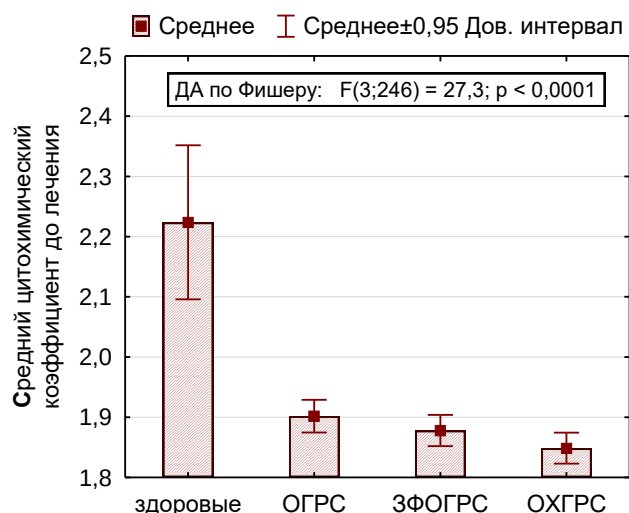


Рисунок 4.1.12 – Средний цитохимический коэффициент в группе практически здоровых лиц и пациентов с разными формами гнойных риносинуситов до лечения

Характеристика тиолдисульфидного равновесия у пациентов с острым назофарингитом, острым, затяжным, обострением хронического гнойного риносинусита

Результаты оценки тиолдисульфидного равновесия демонстрируют, что по сравнению с группой практически здоровых людей, в носовых секретах при ОНФ наблюдается значимое уменьшение значений показателя ТДК примерно на 30% (таблица 4.1.11). Снижение значений этого показателя связано с усилением процессов окисления в клетках и развитием оксидативного стресса. Окислительные процессы уменьшают количество SH-групп, т.к. эти группы вступают во взаимодействие со свободными радикалами и окисляются до дисульфидных–SS-групп.

Таблица 4.1.11 – Значения тиолдисульфидного коэффициента в группах практически здоровых лиц и пациентов с острым назофарингитом до лечения (M±SD)

Показатель	Группа		p
	Здоровые (n=61)	ОНФ (n=113)	
Тиолдисульфидный коэффициент	3,47±0,26	2,48±0,24	< 0,001

Анализ результатов сравнительной оценки значений ТДК при различных формах риносинусита демонстрируют значимое уменьшение значений ТДК в носовых секретах у пациентов с ОГРС, ЗФОГРС и ОХГРС по сравнению с группой практически здоровых добровольцев ($p < 0,001$) (таблица 4.1.12). Это означает, что гнойное воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух приводит к нарушению равновесия тиолдисульфидных групп в носовых секретах пациентов, сдвигающегося в сторону увеличения уровня оксидантов. При этом выраженность показателя оксидативного стресса, представленного в виде выражения $\text{ТДК} = \text{SH}/\text{SS}$, значимо ниже примерно в 2 раза в группе больных ЗФОГРС и ОХГРС, чем в группе больных с ОГРС ($p < 0,001$).

Таблица 4.1.12– Тиолдисульфидный коэффициент в группе практически здоровых лиц и пациентов с разными формами гнойных риносинуситов до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Группа				p(ДА)
	Здоровые, n=61 (3)	ОГРС, n=65 (1)	ЗФОГРС, n=62 (2)	ОХГРС, n=62 (3)	
Тиолдисульфидный коэффициент	$3,47 \pm 0,26$ [1, 2, 3]	$2,33 \pm 0,30$ [3, 2, 3]	$1,65 \pm 0,19$ [3, 1]	$1,57 \pm 0,20$ [3, 1]	$< 0,001$
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)					

Полученный результат свидетельствует о накоплении продуктов окисления в результате увеличения продолжительности развития воспалительного процесса и связанного с этим увеличения количества разрушенных эпителиоцитов, дегенеративных форм нейтрофилов и выброса ими катионных белков, разрушающие не только патогены, но и собственные клетки.

Вариабельность средних значений ТДК и их 95% ДИ носовых секретов у практически здоровых и больных различными формами гнойного риносинусита отражена на рисунке 4.1.13.

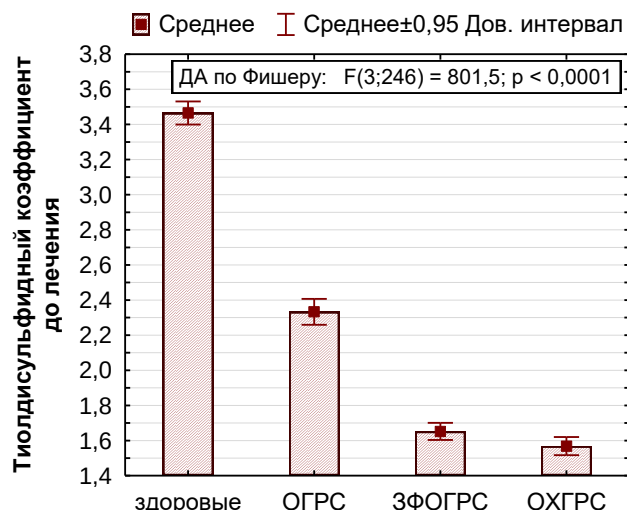


Рисунок 4.1.13 – Тиолдисульфидный коэффициент в группе практически здоровых лиц и пациентов с разными формами гнойных риносинуситов до лечения

Проведенный анализ состояния функциональной активности мукозального иммунитета слизистой оболочки полости носа показал, что при острых воспалительных процессах ОНФ и ОГРС происходит нарушение баланса функциональной пары цитокинов, характеризующимся преобладанием провоспалительного цитокина IL-1 β , наблюдается гиперактивация нейтрофильных гранулоцитов и нетоз, смещается равновесие в тиолдисульфидной группе с превалированием дисульфидных групп, не более чем на 30%, увеличиваются показатели деструкции, за счет повышения количества эпителиальных клеток 1 и 2 –ой степени деструкции. При затяжном остром и хроническом воспалении нарушение баланса цитокинов проявляется преобладанием противовоспалительного цитокина IL-1RA. Снижение СЦК нейтрофилов вызвано истощением антимикробной активности нейтрофильных гранулоцитов. Выявлено смещение равновесия в тиолдисульфидной системе с превалированием дисульфидных групп не более чем на 50%, увеличение в риноцитограмме индексов деструкции СПД и ИЦК за счет повышения количества эпителиальных клеток 3 и 4 степени деструкции.

Полученные доказательства многофункционального характера нарушений функциональной активности мукозального иммунитета послужило основанием для

выбора иммуотропных средств, обладающих плейотропным эффектом, т.е. способных не только влиять на иммунные механизмы, но и оказывать противовоспалительное, антиоксидантное и репарационное действием.

Таким образом обосновано, что для лечения ОНФ и ОГРС показано применение средств, стимулирующих активность врожденного иммунитета и коммуникацию врожденного и приобретенного иммунитета, таких как рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамилтриптофаном или грибных β -D-глюканов. При затяжных и хронических формах воспаления показано применение средств, оказывающих заместительное и стимулирующее действие на мукозальный иммунитет слизистой оболочки носа, например, рекомбинантного IL-1 β (Бестима). Выбранные средства согласно своим фармакологическим свойствам, относят к «модификаторам биологических реакций» (МБР), у которых помимо иммуномодулирующего действия, имеется большой функциональный потенциал: противовоспалительный, противовирусный, антиоксидантный, регенерирующий и многие другие эффекты.

4.2. Обоснование применения иммуотропной терапии при лечении хронического полипозного риносинусита

Общая характеристика пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

Дифференцировка групп пациентов проведена на основе различной клинической картины и тяжести течения заболевания. В группу ХПРС (31 человек) включены пациенты, у которых по результатам компьютерной томографии околоносовых пазух (КТ ОНП) диагностировали: двусторонний полипозный процесс с полной или частичной obturацией общих носовых ходов, затемнением клеток решетчатого лабиринта, утолщением слизистой оболочки верхнечелюстных пазух. Пациенты предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания и выделения из носа слизистого характера. При пункции верхнечелюстных пазух патологического отделяемого получено не было.

У пациентов ХПРС (31 человек) кроме наличия двустороннего полипозного процесса на КТ ОНП отмечали затемнение верхнечелюстных пазух за счет наличия

жидкости и более выраженного утолщения слизистой оболочки. Пациенты предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания и слизисто-гнойные выделения из носа. При пункции определяли гнойное отделяемое.

У больных группы ХПРС+БА (62 человека) диагностировали двусторонний полипозный риносинусит, протекающий на фоне бронхиальной астмы (БА). На КТ ОНП выявляли затемнение клеток решетчатого лабиринта и верхнечелюстных пазух за счет неравномерного утолщения слизистой оболочки. При пункции верхнечелюстных пазух отделяемого не выявляли. В этой группе больные предъявляли жалобы не только на затруднение носового дыхания, но и на тягучие слизистые выделения из носа. Симптомы БА контролировали базисной терапией.

В таблице 4.2.1 представлены результаты микробиологического исследования смывов, полученных при пункции верхнечелюстных пазух, у больных трех групп (ХПРС, ХПГРС, ХПРС+БА).

Таблица 4.2.1– Микробиологическое исследование пунктата верхнечелюстных пазух при различных формах хронического полипозного риносинусита

Виды микроорганизмов	ХПРС, %	ХПГРС, %	ХПРС+БА, %
<i>S.aureus</i>	34,7	19,65	27,92
<i>S.haemolyticus</i>	10,4	10,25	10,81
<i>St.pyogenes</i>	6,0	16,23	7,2
<i>St.epidermidis</i>	25,21	17,09	22,5
<i>St.pneumonia</i>	6,0	23,93	6,3
<i>Klebsiella pneymonia</i>	4,34	2,56	9,6
<i>Haemophylus influenza</i>	6,0	8,55	11,71
<i>St.faecalis</i>	6,95	1,74	4,5

Таким образом, во всех группах больных выделены сходные виды микроорганизмов, что свидетельствует об отсутствии значимых патогенов, доля (%) которых наиболее часто встречается в исследуемых формах ХПРС. Кроме того, распределение микроорганизмов при различных формах данной патологии не имеет прямой причинно-следственной связи с этиологией соответствующей формы заболевания.

*Оценка функционального состояния мукозального иммунитета верхних
дыхательных путей при хроническом полипозном риносинусите*

Существующие диагностические критерии тактики ведения больных с ХПРС, как правило, основываются на данных эндоскопического и лучевых методов исследования [29, 85, 208]. При этом определяют размер полипообразных изменений слизистой оболочки носа по степени обтурации носовых ходов, интенсивности выделений из носа. Вместе с тем, выделения из носа позволяют приблизительно дифференцировать гнойное воспаление от катарального воспаления слизистой оболочки, лучевые методы диагностики обеспечивают оценку распространенности патологического процесса на околоносовые пазухи, но не дают представления о патогенетических особенностях течения хронического процесса. Для повышения объективности тактики ведения больных с ХПРС целесообразно использовать цитологические методы исследования, которые позволяют оценить направленность воспалительного патологического процесса [2, 171, 175].

*Характеристика содержания цитокинов IL-1 β , IL-1Ra в носовых секретах
пациентов хроническим полипозным риносинуситом*

Ведущим звеном патогенеза ХПРС является дисфункция слизистой верхних дыхательных путей (ВДП), основу которой составляет измененный полиморфизм генов, кодирующих рецепторы и медиаторы местной воспалительной реакции, а также разнонаправленная экспрессия цитокинов и хемокинов [41, 158, 254]. При развитии ХПРС отмечается измененная экспрессия цитокинов: IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-1 β , TNF α [262, 258, 334, 336]. Различная направленность изменений концентраций указанных цитокинов в носовых секретах пациентов детализирует отдельные патогенетические механизмы заболевания, например, состояние мукозального иммунитета. Однако не позволяет определить тяжесть течения воспалительного процесса и интерпретировать изменения этого показателя под влиянием иммунокорректирующего лечения.

Решение этой задачи может базироваться на оценке концентраций противовоспалительного цитокина IL-1RA и провоспалительного цитокина IL-1 β . Эта пара цитокинов функционально связана между собой, т.к. при развитии воспалительного процесса рецепторный антагонист IL-1RA нейтрализует избыточное количество цитокина IL-1 β , действующего на ткани. Поэтому оценка распределения параметров этих цитокинов относительно различных форм ХПРС является актуальной информацией для решения диагностических и терапевтических задач.

В таблице 4.2.2 представлены средние концентрации цитокина IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах пациентов и на рисунке 4.2.1 их средние и значения и 95% доверительные интервалы всех исследуемых групп. По сравнению с группой практически здоровых пациентов, в группе больных с ХПРС отмечается увеличение значений концентрации этого цитокина в 5,46 раза, в группе больных с ХПГРС – в 16,06 раза, в группе больных с ХПРС+БА – в 13,5 раза. Вероятно, что повышение экспрессии значений IL-1 β отражает развитие пролиферативного процесса, связанного с ростом полипов и периодом длительного воспаления. Среднее значение показателя IL-1Ra в группе практически здоровых людей составляет $1781,71 \pm 480,39$ пг/мл. При ХПРС происходит увеличение его значений в 2 раза. При развитии ХПГРС отмечается увеличение в 1,29 раз, а при ХПРС+БА, наоборот, снижение его значений в 1,86 раза. Это означает, что при указанных клинических формах полипозного процесса средние значения концентраций противовоспалительного цитокина IL-1Ra в носовом секрете пациентов имеют различную направленность изменений. Значения соотношения концентраций цитокинов IL-1RA/IL-1 β во всех группах обследуемых пациентов значимо снижено по сравнению с практически здоровыми лицами: так при ХПРС – в 2,69 раза; ХПГРС – в 12,46; ХПРС+БА – в 25,9 раз. Более выраженное снижение соотношения концентраций IL-1Ra/IL-1 β отмечается при присоединении гнойного воспалительного процесса и наличии бронхиальной астмы.

Таблица 4.2.2 – Концентрации цитокинов IL-1 β , IL-1Ra в носовых секретах и величина их соотношения IL1-RA/IL-1 β в группе практически здоровых лиц и у пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита до лечения (M $\pm$ SD)

Показатель	Здоровые, n=61 (3)	ХПРС, n=62 (1)	ХПРС+БА, n=31 (2)	ХПГРС, n=31 (3)	p(ДА)
IL-1 β (пг/мл)	20,34 $\pm$ 6,29 [1, 2, 3]	111,02 $\pm$ 16,42 [3, 2, 3]	275,61 $\pm$ 14,89 [3, 1, 3]	326,69 $\pm$ 55,56 [3, 1, 2]	< 0,001
IL-1Ra(пг/мл)	1781,71 $\pm$ 480,39 [1, 2, 3]	3624,11 $\pm$ 318,82 [3, 2, 3]	953,74 $\pm$ 94,98 [3, 1, 3]	2305,96 $\pm$ 334,51 [3, 1, 2]	< 0,001
IL-1RA / IL-1 β (пг/мл)	89,99 $\pm$ 15,84 [1, 2, 3]	33,45 $\pm$ 6,43 [3, 2, 3]	3,47 $\pm$ 0,43 [3, 1, 3]	7,22 $\pm$ 1,40 [3, 1, 2]	< 0,001

Примечание. р(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)

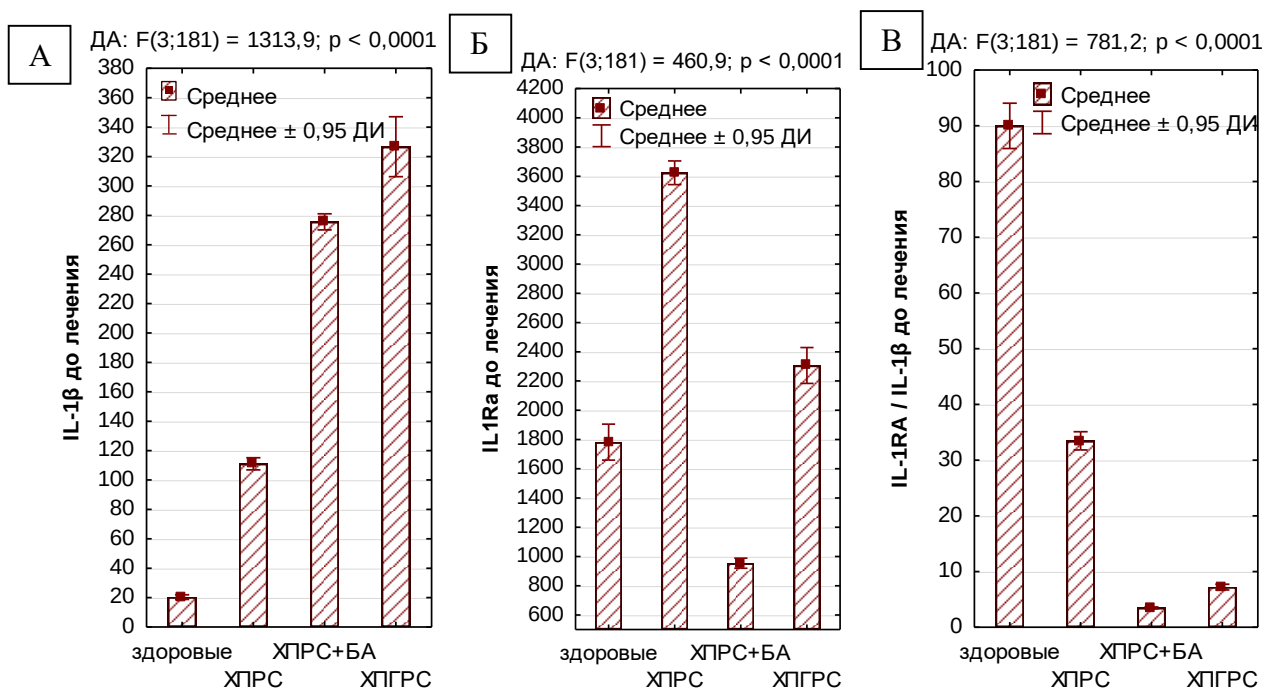


Рисунок 4.2.1 – Средние значения концентраций цитокинов IL-1 β (А), IL-1Ra (Б) в носовых секретах и величина их соотношения IL1RA/IL1 β (В) в группах практически здоровых лиц и пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита до лечения

Возможно, что в этих случаях защитная концентрация IL-1Ra снижается на фоне увеличенного количества IL-1 β и приводит к практическому выравниванию

концентраций этих цитокинов. Такое соотношение является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на нарушение мукозального иммунитета и прогрессирование воспалительного процесса в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух. Между собой все группы также значительно различаются по уровню концентраций цитокинов ($p < 0,001$).

Результаты, представленные на рисунке 4.2.2, отчетливо демонстрируют, что на плоскости с осями, соответствующими функциональной паре цитокинов IL-1Ra (ось ординат) и IL-1 β (ось абсцисс), группы здоровых лиц и больных хроническими формами полипозных риносинуситов до лечения однозначно дифференцируются значениями по оси IL-1 β . При этом области, соответствующие разным формам больных, пересекаются или в проекциях на ось ординат (группы ХПРС и ХПГРС), или проекциях на ось абсцисс (группы ХПГРС и ХПРС + БА).

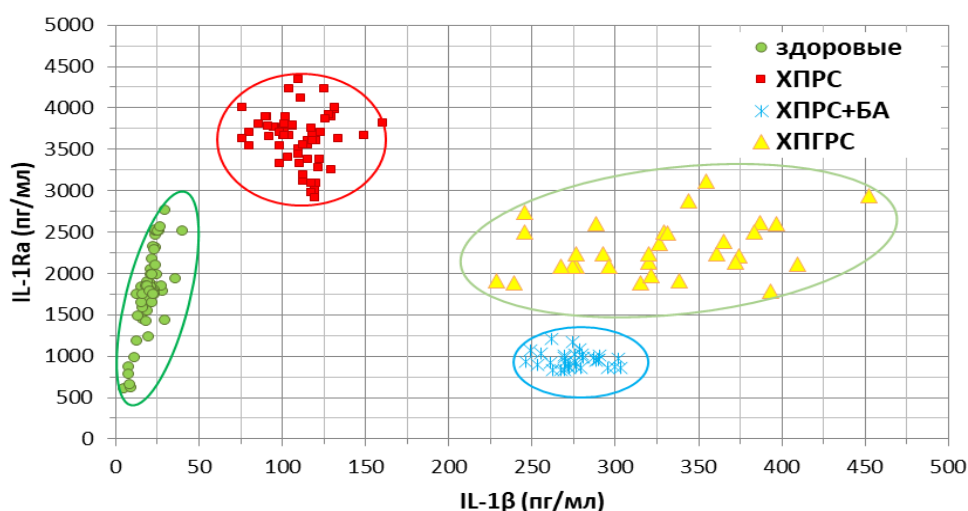


Рисунок 4.2.2 – Распределение групп практически здоровых лиц и пациентов с разными формами хронических полипозных риносинуситов до лечения в координатах функциональной пары цитокинов в носовых секретах

Для вычисления пороговых значений, разделяющих здоровых лиц и больных разными формами хронических полипозных РС на плоскости функциональной пары цитокинов, использован алгоритм деревьев классификации (рисунок 4.2.3).

Дерево классификации для Группа
Число ветвлений = 3; Число терминальных вершин = 4

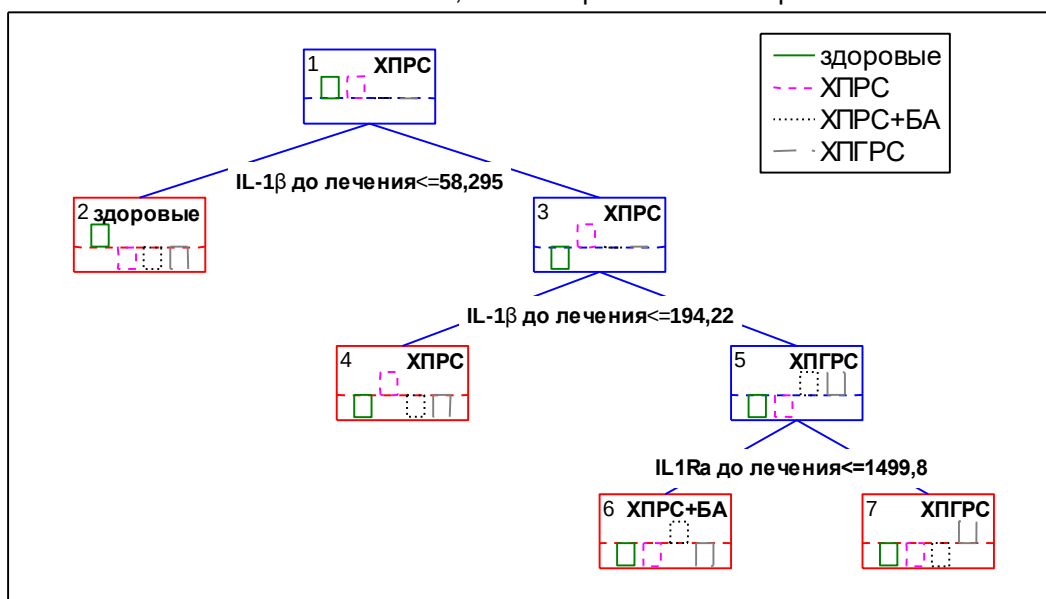


Рисунок 4.2.3 – Алгоритм классификации здоровых лиц и форм хронического полипозного риносинусита с использованием функциональной пары цитокинов IL-1β и IL-1Ra в носовых секретах

Вычисленные границы с точностью 100% разделяют области изменения здоровых лиц, больных ХПРС, ХПРС+БА, ХПГРС в координатах функциональной пары цитокинов. В соответствии с полученными результатами, пороговое значение IL-1β, равное 58,3 пг/мл, дифференцирует на плоскости цитокинов область, соответствующую здоровым лицам ($IL-1\beta \leq 58,3$ пг/мл) от области больных ($IL-1\beta > 58,3$ пг/мл). В области больных с пороговым значением $IL-1\beta = 194,2$ пг/мл отграничивается область изменения ХПРС ($58,3 < IL-1\beta \leq 194,2$ пг/мл) от области изменения 2-х групп: ХПРС+БА и ХПГРС ($IL-1\beta > 194,2$ пг/мл), которые, в свою очередь, разделяются по оси IL-1Ra порогом, равным 1499,8 пг/мл (Рисунок 4.2.4).

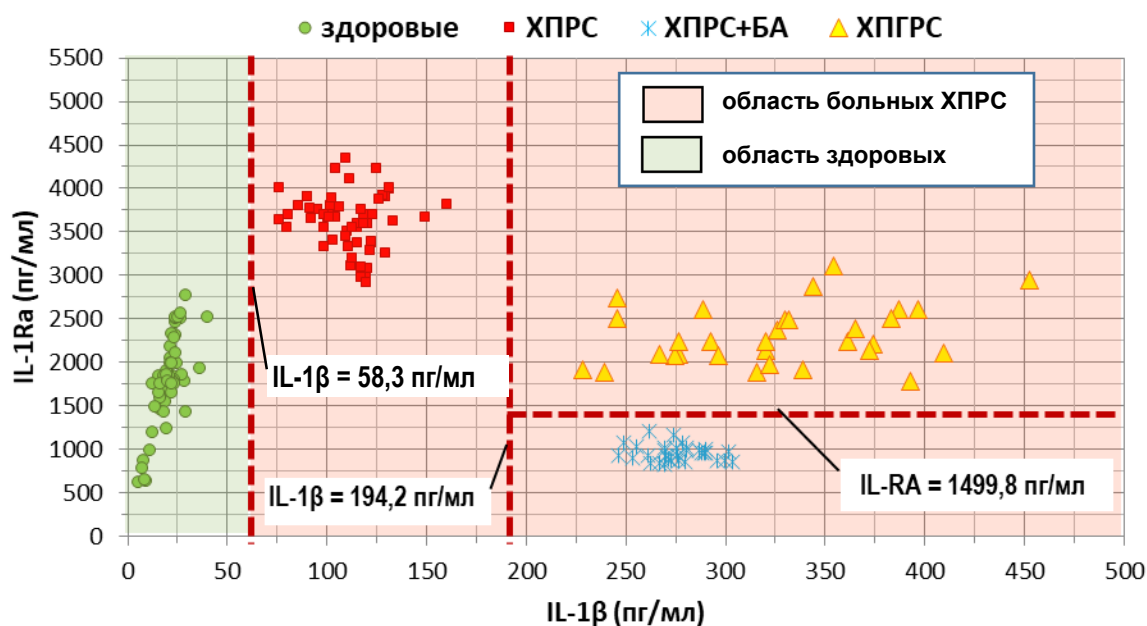


Рисунок 4.2.4 – Границы групп здоровых лиц и больных разными формами хронических полипозных риносинуситов до лечения в координатах функциональной пары цитокинов в носовых секретах

Повышенная экспрессия IL-1 β во всех изучаемых группах отражает пролиферацию, связанную с ростом полипозной ткани и выраженную активностью воспалительного процесса. Полученный результат согласуется с данными литературы. Гистологическими исследованиями было показано, что экспрессия IL-1 β увеличивается в слизистой оболочке и секрете носовых пазух пациентов с хроническим риносинуситом [241, 262, 334, 439].

Концентрации в носовых секретах IL-1Ra были повышены в группах ХПРС и ХПГРС, при ХПРС+БА, наоборот, снижен. Вероятнее всего, снижение IL-1Ra связано с наличием БА. Исследователи Х.Q. Мао и соавт. (2015) показали, что у пациентов, страдающих БА было обнаружено снижение концентраций этого цитокина в сыворотке крови [323]. Основным объяснением нарушения баланса в соотношении IL-1RA / IL-1 β был полиморфизм генов, кодирующих эти цитокины.

Поскольку цитокины Th1 и Th2 по-разному регулируют соотношение между IL-1 β и IL-1Ra, можно предположить, что нарушение регуляции IL-1 β /IL-1Ra, также может возникнуть вследствие нарушения структурной целостности эпителия, причем в группе пациентов ХПРС+БА она максимальная, что приводит

к тому, что клетки эпителия экспрессируют провоспалительный профиль цитокинов на фоне недостаточной продукции противовоспалительных цитокинов.

Результаты исследования цитокинов позволяют сделать следующее заключение.

При различных формах хронического полипозного процесса локальная продукция цитокинов IL-1RA и IL-1 β носит разнонаправленный характер. Соотношения значений цитокинов в виде величины IL1-Ra/IL-1 β в носовых секретах пациентов исследуемых групп снижаются при увеличении тяжести хронического полипозного процесса. Эти изменения соотношений цитокинов имеют значимые статистические различия ($p < 0,001$) и достоверные 95% доверительные интервалы, что позволяет их использовать в качестве индикатора тяжести течения патологического процесса.

Результаты цитологического исследования слизистой оболочки пациентов хроническим полипозным риносинуситом

В риноцитограммах пациентов с ХПРС (простая форма) определялось большое количество эпителиальных клеток, располагающихся пластами, что свидетельствует об усиленной десквамации эпителия. Среди клеток, преимущественно, определяются реснитчатые эпителиоциты (рисунок 4.2.5 А), бокаловидные клетки (рисунок 4.2.5 Б), в отдельных случаях выявляется плоский эпителий (рисунок 4.2.5 В).

Кроме эпителиальных клеток в мазках присутствуют нейтрофилы, лимфоциты (рисунок 4.2.5 Д, Е), эозинофилы в умеренных количествах.

В мазках со слизистой оболочки носа при ХПРС на фоне пластов эпителиальных клеток, обнаруживаются скопления микроорганизмов, слизистые тяжи, значительное количество нейтрофилов (рисунок 4.2.6 А, Б). Подобная риноцитологическая картина характеризует нейтрофильный тип воспаления, связанный с обострением хронического гнойного процесса.

В риноцитограммах (рисунок 4.2.7 А) в группе ХПРС+БА наблюдали увеличение количества эозинофилов на фоне пластов эпителиальных клеток, обильного слизистого отделяемого. В большом количестве случаев поля зрения

были практически полностью заполнены эозинофилами (рисунок 4.2.7 Б). Полученная цитологическая картина демонстрирует эозинофильное воспаление, которое часто сопровождает БА и аллергическую сенсibilизацию слизистой оболочки дыхательных путей, но может и не иметь зависимости от аллергического компонента.

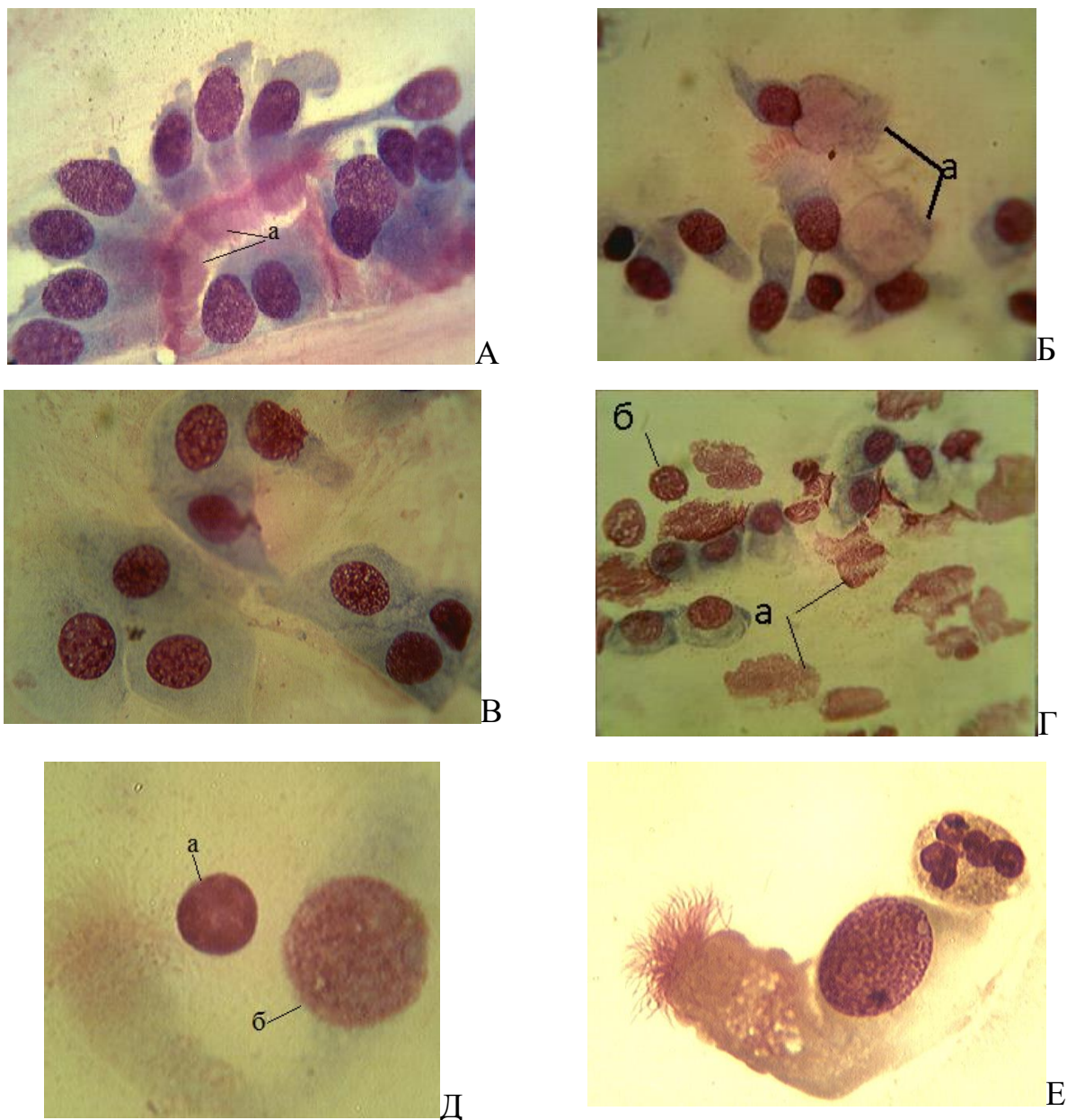
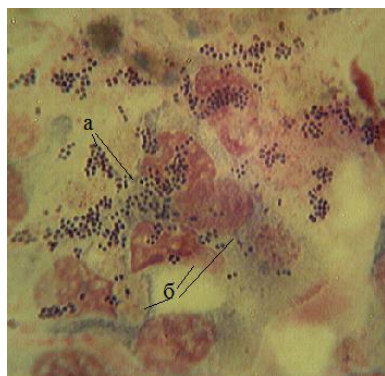
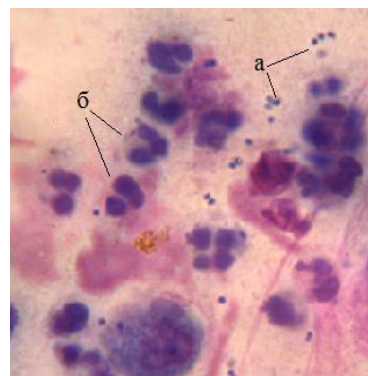


Рисунок 4.2.5 – Хронический полипозный риносинусит. А – пласты эпителиальных клеток: а – удлиненные реснички. Б – десквамация эпителия: а – бокаловидные клетки. В – плоский эпителий (метаплазия). Г – дистрофические изменения эпителиальных клеток: а – IV степень деструкции (разрушенные ядра), б – «голые ядра». Д: а – лимфоцит, б – эпителиальная клетка. Е – эпителиальная клетка и нейтрофил. Окраска по Романовскому–Гимзе $\times 1000$



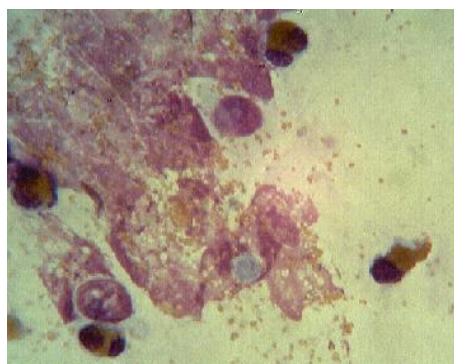
А



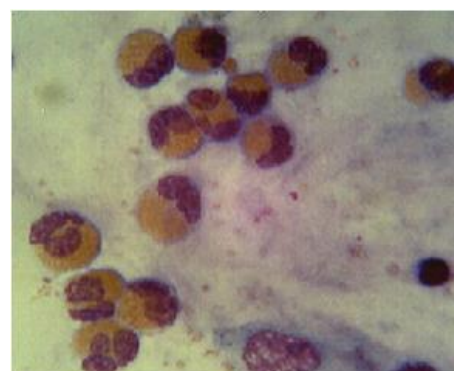
Б

Рисунок 4.2.6 Хронический полипозно-гнойный риносинусит

А. а – микроорганизмы, б – эпителиальные клетки. Б. а – микроорганизмы, б – нейтрофилы. Окраска по Романовскому–Гимзе. $\times 1000$.



А



Б

Рисунок 4.2.7 – Хронический полипозный риносинусит + бронхиальная астма. А – Эозинофилы на фоне пластов эпителиальных клеток, обильного слизистого отделяемого; Б – Эозинофилы заполняют практически все поле зрения. Окраска по Романовскому-Гимзе. $\times 1000$

В таблице 4.2.3 представлено содержание нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и эпителиоцитов в мазках слизистой оболочки носа при ХПРС, ХПГРС и ХПРС+БА и у практически здоровых, которые показывают, что преобладающими клетками при ХПРС+БА являются эозинофилы, а при ХПГРС – нейтрофилы.

Результаты таблицы 4.2.4 и рисунка 4.2.8 показывают, что средние значения СПД во всех группах больных (ХПРС, ХПГРС, ХПРС+БА) имеют значимые отличия от группы практически здоровых людей ($p < 0,001$). Это свидетельствует о наличии деструктивных процессов в слизистой оболочке носа, способствующих увеличению проницаемости эпителия для патологических агентов, нарушению мукоциллиарного клиренса, развитию иммунопатологических процессов.

По сравнению с группой практически здоровых лиц наибольшее увеличение СПД отмечается в группе пациентов с ХПРС+БА $2,13 \pm 0,11$ ($p < 0,001$). Средние значения СПД между группами больных ХПРС+БА и ХПГРС также обнаружены значимые различия ($p < 0,001$), указывающие, что деструктивные процессы при сочетании с БА несколько выше, чем при осложнении вторичной гнойной инфекцией.

Таблица 4.2.3 – Содержание нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и эпителиоцитов в мазках со слизистой оболочки носа больных хроническим полипозным риносинуситом и практически здоровых лиц (Me (Q1; Q3))

Клетки	Здоровые	ХПРС	ХПГРС	ХПРС+БА	p(ДА)
Нейтрофилы	4 (3; 5)	9 (6;13)	24 (19; 29)	9 (6;13)	< 0,001
Эпителиоциты	7 (5; 9)	4 (2; 6)	4 (2; 7)	19 (15; 23)	< 0,001
Эозинофилы	0 (0; 1)	4 (3; 7)	7 (5; 8)	25 (18; 30)	< 0,001
Лимфоциты	0	5 (3; 9)	6 (4; 10)	7 (4; 10)	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость рангового дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису					

Таблица 4.2.4 – Значения среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток в группе практически здоровых лиц и у пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Группа				p(ДА)
	Здоровые, n=61 (3)	ХПРС, n=62 (1)	ХПРС+БА, n=31 (2)	ХПГРС, n=31 (3)	
Средний показатель деструкции	$0,92 \pm 0,23$ [1, 2, 3]	$2,09 \pm 0,12$ [3]	$2,13 \pm 0,11$ [3, 3]	$2,04 \pm 0,10$ [3, 2]	< 0,001
Индекс цитолиза клеток	$0,29 \pm 0,11$ [1, 2, 3]	$0,94 \pm 0,11$ [3]	$0,97 \pm 0,11$ [3, 3]	$0,91 \pm 0,11$ [3, 2]	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,05$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)					

Значения СПД в группах ХПРС и ХПГРС не имеют значимых отличий ($p=0,51$), что свидетельствует о сходных нарушениях целостности эпителия

полости носа при данных формах заболевания. При всех формах ХПРС отмечается значимое увеличение средних значений ИЦК и СПД эпителиальных клеток ($p < 0,001$), что свидетельствует об активном лизисе клеток (таблица 4.2.4).

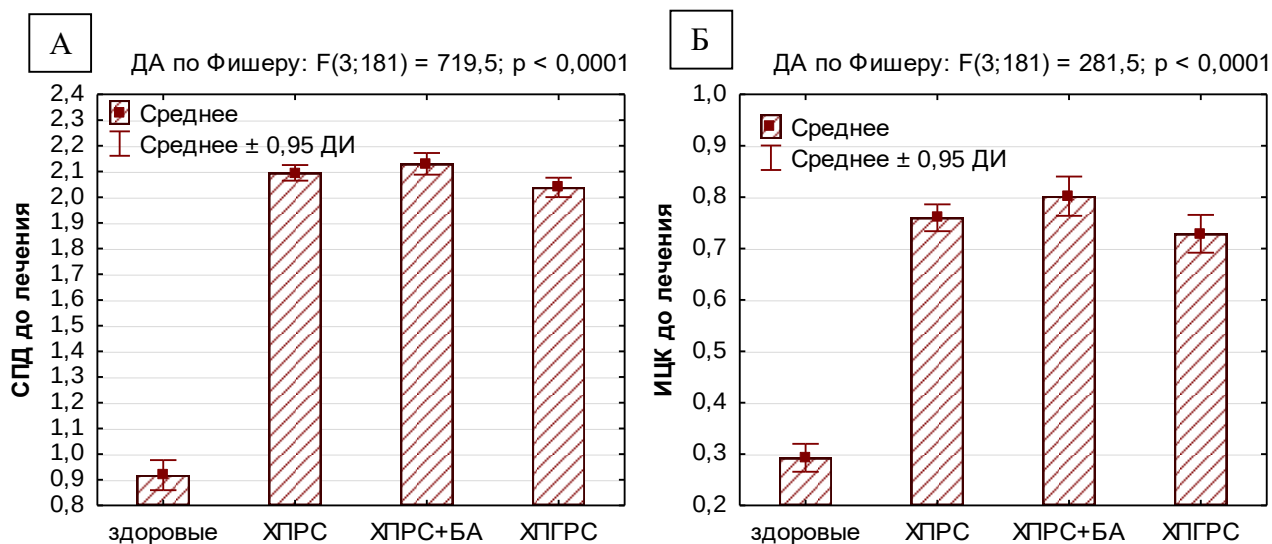


Рисунок 4.2.8 – Значения среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток в группе практически здоровых лиц и у пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита до лечения

Оценка функциональной активности нейтрофилов при хроническом полипозном риносинусите

Анализ визуальной оценки ЛКТ показал, что при всех формах хронического полипозного риносинусита определяется значительное количество нейтрофилов, в цитоплазме которых количество лизосомально-катионных белков снижено за счет дегрануляции клеток и нетоза, а также преобладание клеток 3 и 4 степени деструкции (рисунок 4.2.9).

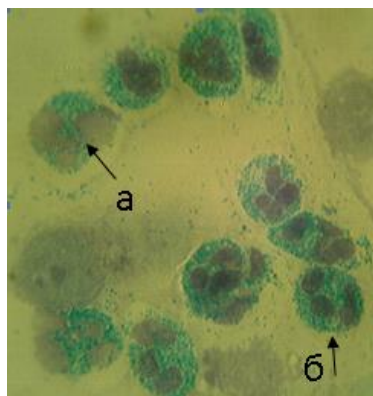


Рисунок 4.2.9 – Риноцитограмма пациента Д. с хроническим полипозным риносинуситом. а – нейтрофил со сниженным количеством катионных белков, б – функционально активный нейтрофил. Окраска прочным зеленым. $\times 1000$

Результаты расчетов среднего цитохимического коэффициента (СЦК) показывают, что средние значения СЦК при всех формах полипозного процесса ниже чем у практически здоровых людей ($p < 0,001$) (таблица 4.2.5, рисунок 4.2.10), что связано с дегрануляцией клеток нетозом. С одной стороны, это ухудшает защиту слизистых, как от микробной инвазии, так и резидентной микрофлоры, с другой стороны, наличие значительного количества дегранулированных нейтрофилов, говорит о том, что гранулы катионных белков находятся на поверхности слизистой оболочки, дополнительно вызывая разрушение собственных эпителиальных клеток за счет образования реактивных форм кислорода.

Таблица 4.2.5 – Значения среднего цитохимического коэффициента в группе практически здоровых лиц и у пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Здоровые, n=61 (3)	ХПРС, n=62 (1)	ХРРС+БА, n=31 (2)	ХПГРС, n=31 (3)	p(ДА)
Средний цитохимический коэффициент	$2,22 \pm 0,50$ [1, 2, 3]	$0,76 \pm 0,10$ [3]	$0,80 \pm 0,10$ [3]	$0,73 \pm 0,10$ [3]	$< 0,001$
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)					

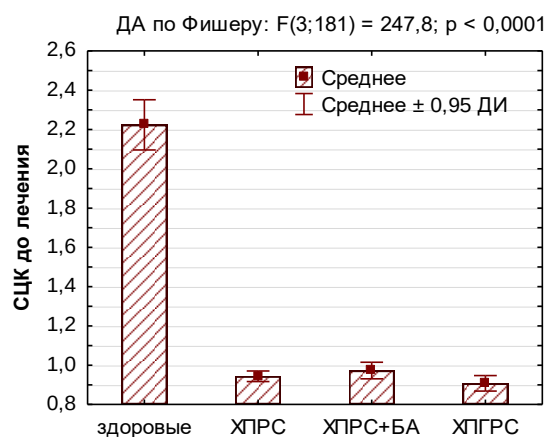


Рисунок 4.2.10 – Значения среднего цитохимического коэффициента в группе практически здоровых лиц и у пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита до лечения

Оценка состояния тиолдисульфидного равновесия при хроническом полипозном риносинусите

Результаты анализа состояния тиолдисульфидного равновесия на основе значений тиолдисульфидного коэффициента показали значимое уменьшение средних значений ТДК в носовых секретах при всех формах ХПРС по сравнению с практически здоровыми людьми ($p < 0,001$), что указывает на нарушения тиолдисульфидного баланса, связанного с наличием оксидативного стресса клеток слизистой оболочки ВДП (таблица 4.2.6, рисунок 4.2.11). При этом наиболее выраженное снижение этого показателя отмечается при развитии ХПГРС ($p < 0,001$).

Таблица 4.2.6 – Значения тиолдисульфидного коэффициента в группе практически здоровых лиц и у пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита до лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Здоровые, n=61 (3)	ХПРС, n=62 (1)	ХПРС+БА, n=31 (2)	ХПГРС, n=31 (3)	p(ДА)
Тиолдисульфидный коэффициент	$3,47 \pm 0,26$ [1, 2, 3]	$1,38 \pm 0,17$ [3, 3]	$1,37 \pm 0,17$ [3, 3]	$1,51 \pm 0,17$ [3, 1, 2]	$< 0,001$
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,05$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)					

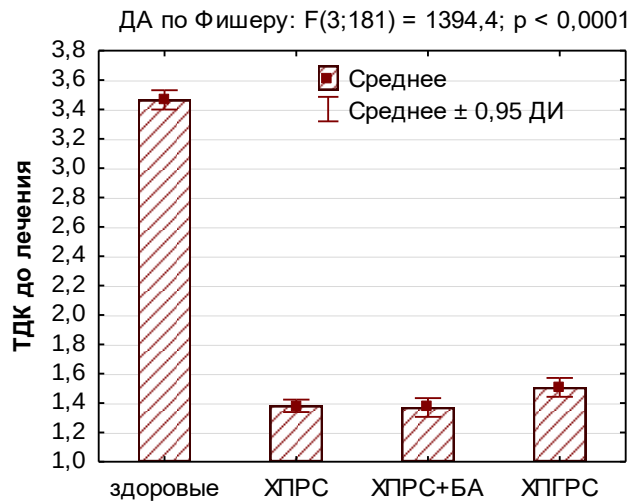


Рисунок 4.2.11 – Значения среднего тиолдисульфидного коэффициента в группе практически здоровых лиц и у пациентов с разными формами хронического полипозного риносинусита до лечения

Таким образом, результаты цитологического исследования и расчетов количественных изменений клеток в риноцитограммах больных ХПРС, ХПГРС, ХПРС +БА позволяет сделать следующее заключение:

1. В мазках всех исследуемых групп больных целостность эпителиальных клеток находится от 3 до 4 степени деструкции. Увеличенное количество десквамированного эпителия и выраженная его деструкция являются признаками нарушения физического барьера слизистой оболочки, что повышает ее проницаемость для различных агентов; Изменение плотности и длины ресничек, увеличенное количество отделяемого на поверхности слизистой носа предопределяют нарушение мукоциллиарного клиренса (МЦК), что усугубляет воздействие неблагоприятных факторов и поддерживает хроническое воспаление;

2. При ХПРС, ХПГРС, ХПРС+БА определено выраженное снижение барьерной функции слизистой оболочки носа, характеризующееся увеличением коэффициентов деструкции клеток (СПД, ИЦК), усилением десквамации эпителия на фоне уменьшения функциональной активности нейтрофилов и оксидативного стресса. Это означает, что дисфункция эпителиального барьера, включающая нарушение целостности и мукоциллиарного клиренса слизистой оболочки является важным звеном в патогенезе хронического полипозного риносинусита.

Морфологическое исследование полипозной ткани пациентов хроническим полипозным риносинуситом

Оценка патоморфологической структуры полипозной ткани имеет важное значение при разработке объема консервативного и/или хирургического лечения [29, 85, 86, 87]. Особенности морфологических изменений в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух зависят от направленности иммунного ответа, протекающему по T2 типу или не T2 [295].

Кроме того, дальнейший поиск патоморфологических механизмов, приводящих к росту полипозной ткани, необходим для разработки новых методов лечения, способствующих коррекции биологически активных веществ, поддерживающих хроническое воспаление в зависимости от направления воспалительной реакции. Очевидно, что морфологические изменения, такие как интенсивность клеточной инфильтрации собственного слоя слизистой оболочки, качественный состав клеток, целостность эпителиальных клеток, могут рассматриваться в качестве признаков положительной или отрицательной динамики эффективности проводимого лечения.

Морфологическое исследование слизистой оболочки полипозной ткани, удаленной из полости носа во время биопсии проводили во всех группах пациентов (ХПРС, ХПГРС, ХПРС+БА).

Макроскопическая картина

При макроскопическом исследовании во всех группах пациентов ХПРС удаленная полипообразная ткань представлена множественными образованиями полипообразной формы с гладкой поверхностью беловато-розового цвета, как правило, мягкой консистенции (Рисунок 4.2.12).



Рисунок 4.2.12– Полипозно измененная ткань, удаленная из полости носа

Микроскопическая картина

Во всех группах больных ХПРС микроскопически полипозная ткань представлена схожими изменениями покровного эпителия и собственного слоя слизистой оболочки. Однако выявлены некоторые морфологические отличия в этих структурах, характерные для каждой формы полипозного процесса.

Покровный эпителий

В покровном эпителии удаленной полипообразной ткани во всех группах ХПРС отмечалось наличие дистрофических изменений различной степени выраженности в пределах представленных объектов. Одни участки слизистой оболочки подвергались начальным дистрофическим изменениям, что проявлялось нечеткостью апикальной поверхности эпителиоцитов (рисунок 4.2.13 А, Б, В). На других участках слизистой оболочки полипообразной ткани отмечались более глубокие изменения: отрыв апикальной поверхности реснитчатых клеток, их полное отторжение с сохранением только одного ряда базальных клеток с формированием «голых ядер», вплоть до полного отрыва клеток эпителия и оголения базальной мембраны (рисунок 4.2.13 Г, Д, Е). Наряду с дистрофическими процессами, происходящими в эпителии полипозной ткани, наблюдали избыточную пролиферацию клеточных элементов слизистой оболочки – гипертрофия ресничек эпителиоцитов, увеличенное количество бокаловидных клеток, усиленное слизееобразование, явления акантоза и гиперпаракератоза (рисунок 4.2.13 Ж, З, И).

Наиболее выраженные дистрофические изменения эпителия (полное отсутствие эпителия на значительном протяжении слизистой оболочки) наблюдали при ХПРС+БА. При ХПГРС эпителиальных дефектов меньше, но метаплазия реснитчатого эпителия в многослойно плоский эпителий прослеживается на значительных участках слизистой оболочки. Метаплазия эпителия чаще всего происходит за счет увеличения количества базальных клеток, среди которых можно видеть процесс их митоза и является результатом патологической регенерации слизистой оболочки, вызванная постоянным влиянием эндогенных и экзогенных факторов. (рисунок 4.2.14).

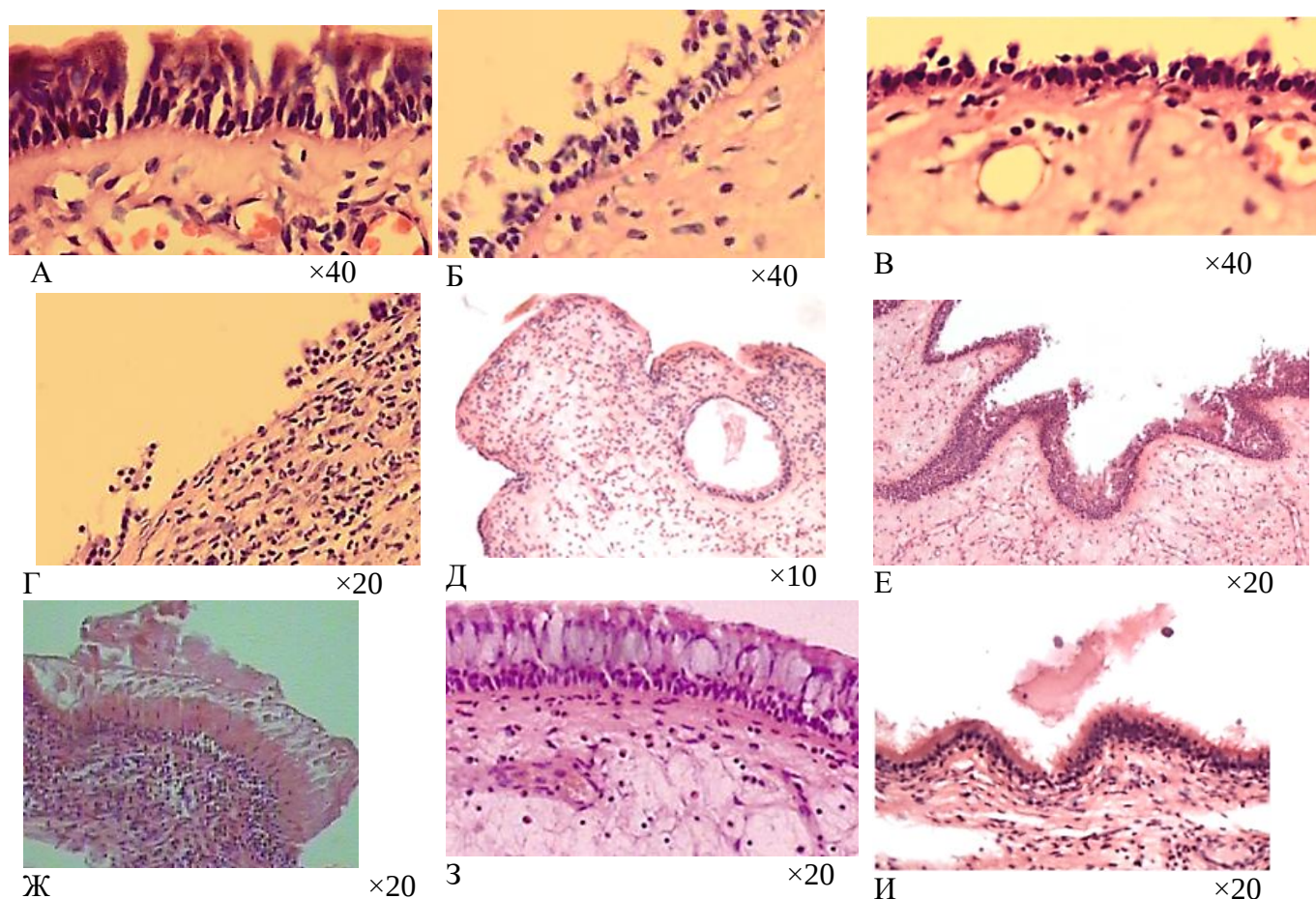


Рисунок 4.2.13 – Морфологические изменения покровного эпителия. **А** – нечеткость апикального слоя за счет дистрофических изменений цитоплазмы клеток. **Б** – отрыв части цитоплазмы. Апокриновое повреждение. **В** – дистрофические изменения респираторного эпителия. Отрыв апикальной поверхности цитоплазмы эпителиальных клеток, множественные голые ядра. **Г** – частичное отсутствие эпителия и базальной мембраны. **Д** – полное отсутствие эпителиальной выстилки полипа, утолщенная базальная мембрана. **Е** – очаговая гиперплазия покровного эпителия полипа, образование складок. Окраска – гематоксилин-эозин. **Ж** – Повышенное образование слизи в эпителии полипозной ткани. **З** – Гипертрофия бокаловидных клеток слизистой полипа. **И** – повышенное слизиобразование, нечеткость базальной мембраны, выраженный фиброз. Окраска гематоксилин-эозин.

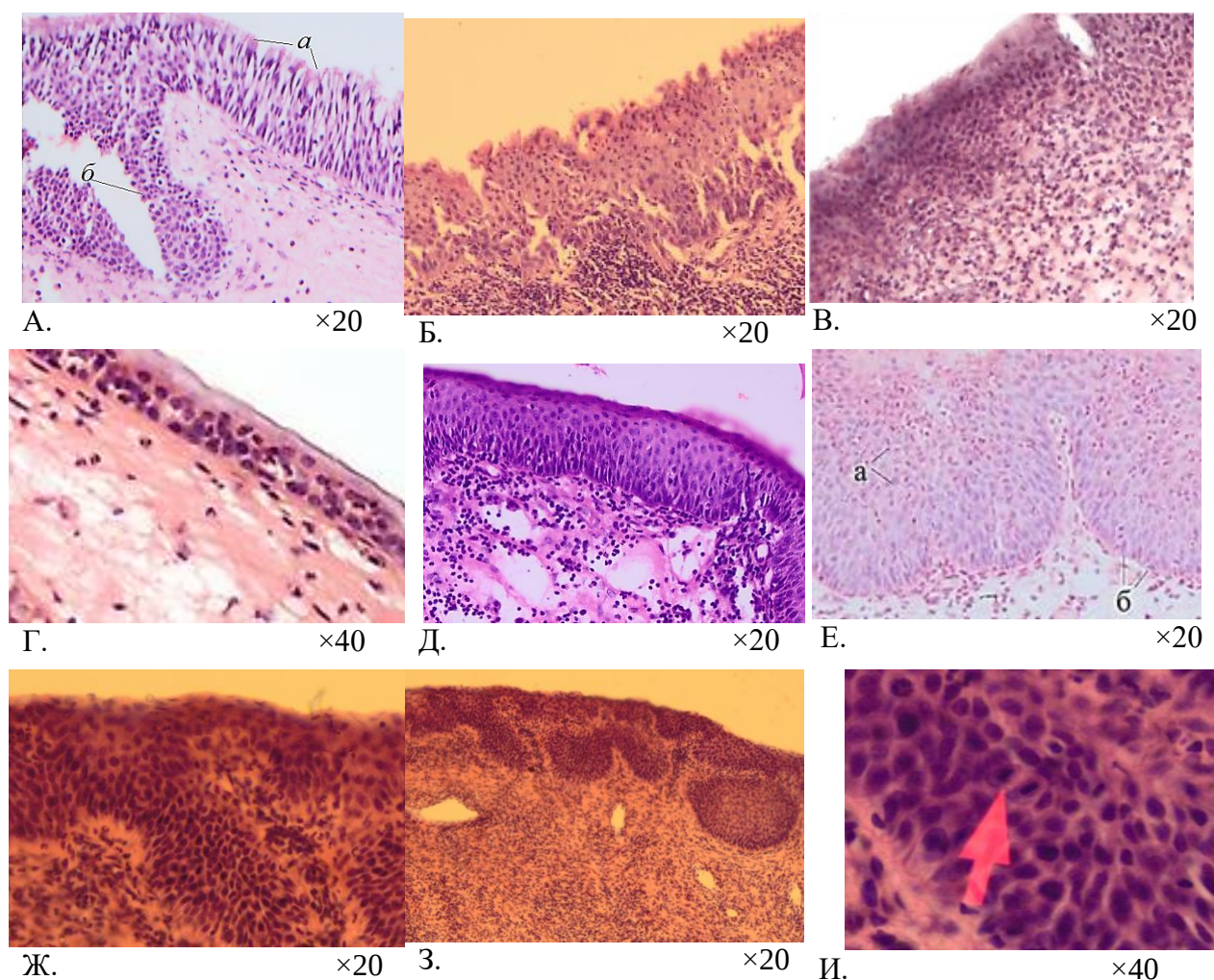


Рисунок 4.2.14 – Метаплазия покровного эпителия полипозной ткани. **А** – перестройка респираторного эпителия (а) в многослойный плоский (б). **Б** – процесс перестройки многорядного цилиндрического эпителия в многослойный плоский. **В** – отсутствие базальной мембраны, клетки метаплазированного эпителия распространяются в соединительную ткань полипа. **Г** – метаплазия эпителия в многослойный плоский, выраженный фиброз и отек. **Д** – увеличение слоев клеток, отек соединительной ткани, массивная инфильтрация лимфоидными клетками. **Е**. а – выраженная гиперплазия многослойного плоского эпителия с явлениями акантоза (б). В строме полипа явления отека и умеренной инфильтрации плазматическими и лимфоидными клетками. При длительно текущем ХПРС с частыми обострениями гнойного воспаления. **Ж** – внутриклеточное ороговевание (гиперпаракератоз). **З** – Массивная клеточная инфильтрация, фиброзирование, акантоз. **И** – фрагмент рис. 3 – митоз клеток. Окраска гематоксилин-эозин

Базальная мембрана

У пациентов групп ХПРС, ХПГРС отмечали нечеткость базальной мембраны за счет разрежения структуры, образования отеков, как в самой мембране, так и под ней (рисунок 4.2.15 А). В некоторых случаях также наблюдали уменьшение толщины базальной мембраны, на фоне усиленной коллагенизации подэпителиального слоя.

У больных ХПРС+ БА выявляли значительное утолщение базальной мембраны, что связано с избыточным образованием коллагена и отложением альбуминов плазмы крови (рисунок 4.2.15 Б).

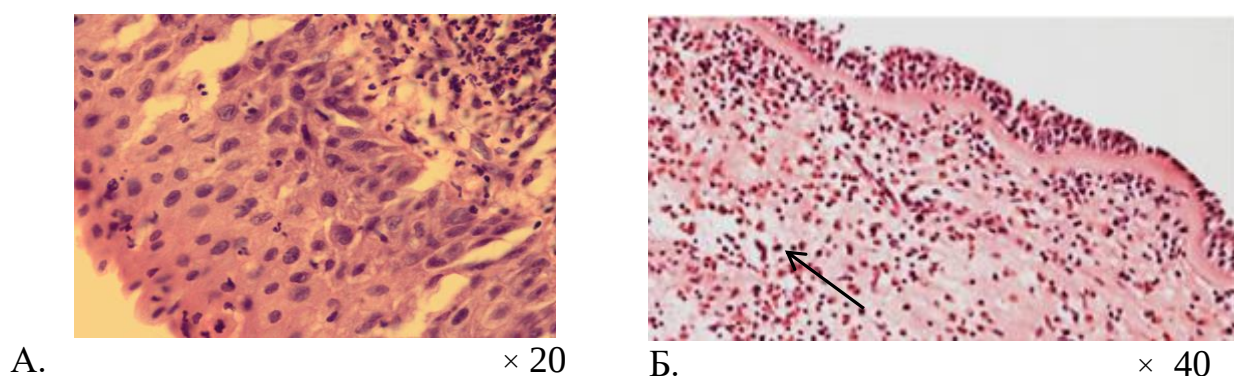


Рисунок 4.2.15 – Изменения базальной мембраны. А – утолщение базальной мембраны за счет отложения коллагена, выраженная инфильтрация стромы полипа эозинофилами. Б – Разволоknение и деструкция базальной мембраны, ее отек и пропитывание нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами. Стрелкой показаны нейтрофилы. Окраска гематоксилин-эозин.

Собственный слой слизистой оболочки

В собственном слое полипозно-измененной слизистой оболочки во всех группах больных отмечали сходные структурные изменения: участки очагового фиброза, на фоне которого выявляли кристаллы холестерина, гемосидерина, гигантские многоядерные клетки, чередовались с участков дезорганизации соединительной ткани за счет межклеточного отека и формированием кист. Также отмечали явления ангиоматоза, что вероятно, способствовало дополнительному увеличению объема тканей, а также усилению периваскулярного выхода белков плазмы крови (рисунок 4.2.16. А, Б). На фоне умеренного фиброза отмечали

пропитывание тканей эритроцитами с формированием кровоизлияний (рисунок 4.2.17.А, Б).

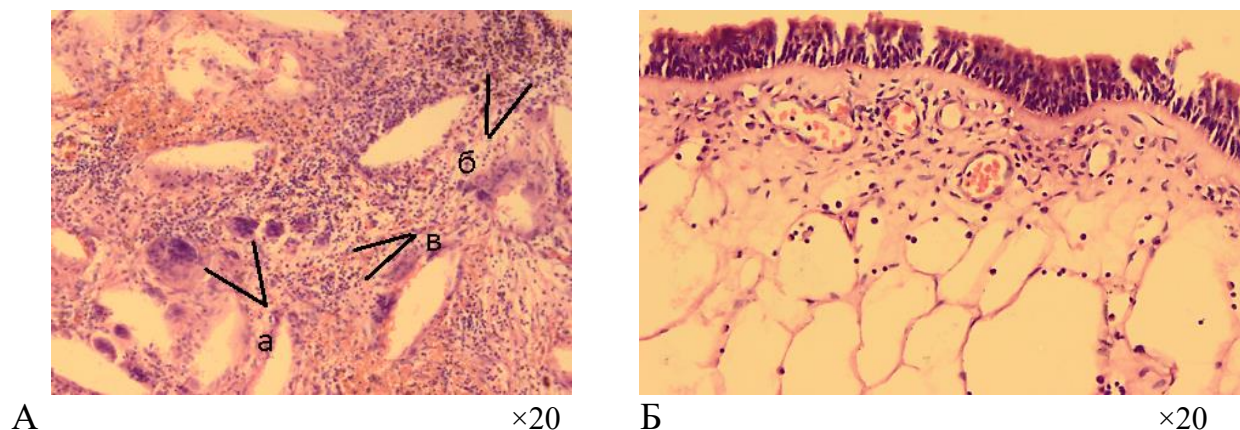


Рисунок 4.2.16 – ХПРС. Окраска гематоксилин-эозин. **А:** а – гигантские многоядерные клетки, б – гемосидерофаги, в – кристаллы холестерина. **Б** – выраженный отек соединительной ткани. Окраска гематоксилин-эозин.

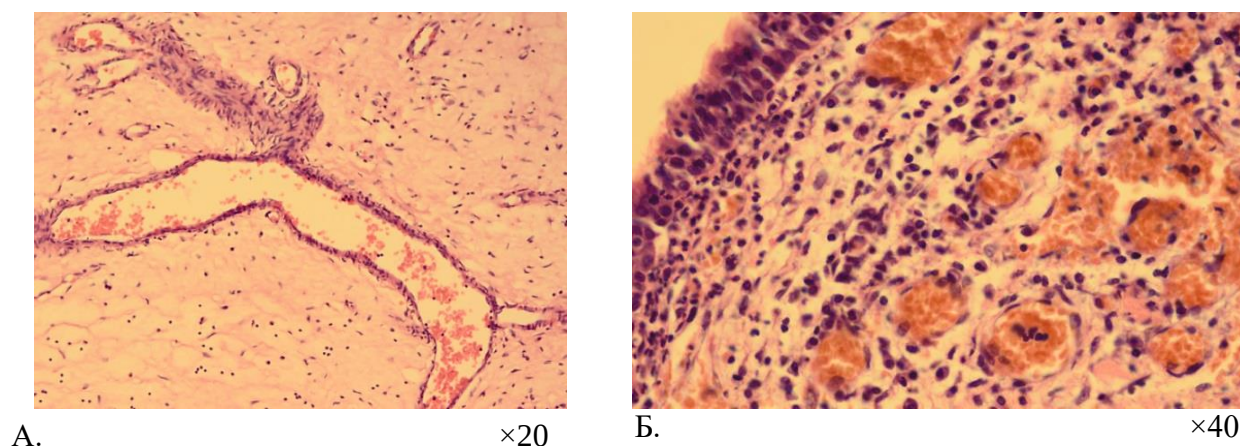


Рисунок 4.2.17 – Ангиогенез. **А** – вновь образующиеся сосуды, пучки соединительной ткани. **Б** – образование грануляционной ткани в собственной пластинке. Окраска гематоксилин-эозин

Лимфогистиоцитарная инфильтрация

Лимфогистиоцитарная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки полипообразных образований носила очаговый характер – в подэпителиальной области и периваскулярно (рисунок 4.2.18). На основании количественной оценки клеточного состава воспалительной инфильтрации во всех группах пациентов ХПРС выявлено преобладание лимфоцитов как в периваскулярной, так и в подэпителиальной области. Однако на фоне выраженной

лимфоидной инфильтрации нам удалось выявить различия в составе инфильтратов других клеток у больных различных форм ХПРС.

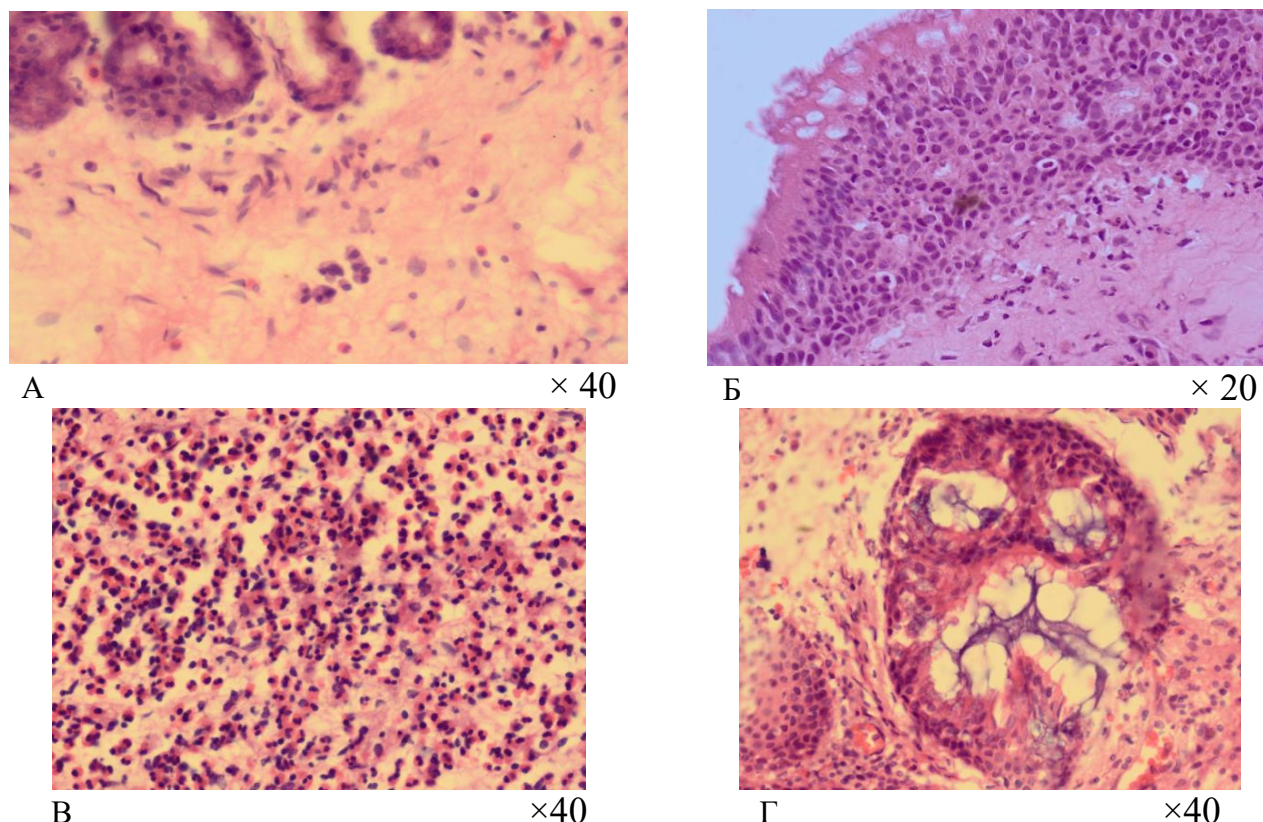


Рисунок 4.2.18 – ХПРС: А – гипертрофия слизистых желез, плазмацитарная инфильтрация. Б – инфильтрация подэпителиального слоя нейтрофилами. В – массивная инфильтрация эозинофилами. Г – койлоциты в клетках эпителия. Окраска гематоксилин-эозин

В группе ХПРС по сравнению с другими группами обследуемых, среди клеток, инфильтрирующих собственный слой слизистой оболочки, отмечали значительное количество лимфоцитов. Эозинофилы, нейтрофилы встречались в единичных количествах. При ХПГРС наблюдали более выраженную инфильтрацию нейтрофильными гранулоцитами в подэпителиальном слое и вокруг желез по сравнению с другими формами ХПРС (рисунок 4.2.18 Б).

При визуальной оценке гистогрaмм в группе ХПРС+БА на фоне лимфоидной инфильтрации отмечали значительное количество эозинофилов и плазмоцитов. (рисунок 4.2.18 В). Плазматические клетки характеризовались повышенной функциональной активностью, о чем свидетельствовало оттесненное к периферии ядро с глыбчатостью хроматина. В некоторых случаях выявляли

койлоциты – увеличенные эпителиальные клетки, с вакуолизированной цитоплазмой, вероятно, содержащей антиген вируса папилломы человека (рисунок 4.2.18 Г).

При подсчете клеток в инфильтратах полипообразных образований, как в периваскулярной, так и в субэпителиальной области при всех формах полипозного процесса преобладали лимфоциты (таблица 4.2.7). При этом достоверных различий в среднем количестве клеток между группами получено не было ($p > 0,05$). Это означает, что лимфоидная инфильтрация является общим патогенетическим признаком, характеризующим хронический воспалительный процесс.

Таблица 4.2.7 – Средние значения количества клеток, инфильтрирующих полипозную ткань у больных ХПРС+БА, ХПРС, ХПГРС (Me (Q1; Q3))

Локализация инфильтрации	ХПРС, n = 62 (1)	ХПРС+БА, n = 31 (2)	ХПГРС, n = 31 (3)	p(ДА)
Плазмоциты				
Субэпителиально	8 (1; 13) [2]	24 (15; 30) [1,3]	8 (5; 9) [2]	< 0,001
Периваскулярно	8 (4; 11) [2]	16 (10; 25) [1, 3]	5 (4; 7) [1, 2]	< 0,001
Лимфоциты				
Субэпителиально	68 (53; 78)	64 (49; 79)	62 (52; 71)	>0,05
Периваскулярно	75 (65; 83)	63 (54; 86)	68 (56; 75)	>0,05
Эозинофилы				
Субэпителиально	4 (2; 6) [2]	15 (10; 19) [1, 3]	4 (3; 6) [2]	< 0,001
Периваскулярно	4 (3; 7) [2]	18 (8; 27) [1, 3]	4 (2; 5) [2]	< 0,001
Нейтрофилы				
Субэпителиально	2 (1; 3) [3]	2 (1; 4) [3]	11 (10; 14) [1, 2]	< 0,001
Периваскулярно	2 (1; 4) [3]	1 (0; 3) [3]	11 (9; 13) [1, 2]	< 0,001
p(ДА) – значимость дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису, в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Манна–Уитни)				

Различия между формами ХПРС заключаются в значимой разнице таких инфильтрирующих клеток как эозинофилы, нейтрофилы и плазмоциты. При

ХПРС+БА выявлено значимо больше эозинофилов и плазмочитов, при ХПГРС – нейтрофилов, а при ХПРС – преобладают лимфоциты.

Количество нейтрофилов в группах ХПРС и ХПРС/БА было единичным и достоверно между данными группами не отличалось ($p>0,5$). В случае ХПГРС количество клеток было значимо выше, чем при других формах ХПРС. Это означает, что нейтрофилы принимают участие в патогенезе гнойных форм полипозного процесса. Их привлечение связано с активизацией бактериальной флоры и развитием гнойного воспаления.

На основе результатов исследования выявлены следующие морфологические особенности:

1. Изменения респираторного эпителия во всех группах пациентов связаны с деструктивными процессами различной степени выраженности от нечеткости апикальной части цитоплазмы до полного отсутствия эпителиальной выстилки. Эти изменения свидетельствуют о снижении иммунного барьера слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при ХПРС;

2. При ХПГРС метаплазия респираторного эпителия в многослойный плоский, приводит к еще большему нарушению функции мукоциллиарного клиренса слизистой оболочки ВДП;

3. Для формы ХПРС+БА характерно утолщение базальной мембраны в результате отложения белков и явлений гиалиноза, отека собственного слоя слизистой оболочки и гиперплазия слизистых желез с образованием кист на фоне выраженной инфильтрации эозинофильными гранулоцитами и плазматическими клетками, что указывает на Т2 эндотип заболевания; По данным Zhang Ya-Na, Jia Song (2020) плазматические клетки устойчивы к глюкокортикоидам, облучению, иммунодепрессантам, а также к терапии, направленной на истощение В-клеток. Вполне возможно, что выраженная инфильтрация плазмочитами может способствовать резистентности к лечению глюкокортикоидами.

4. При ХПРС и ХПГРС базальная мембрана не имеет четкой структуры, разрыхлена, клеточная инфильтрация представлена преимущественно лимфоцитами и нейтрофилами, и в меньшей степени, эозинофилами и

плазматическими клетками. В собственном слое слизистой оболочки полипозно-измененной ткани определяли межклеточный отек, образование псевдокист, явления ангиоматоза с образованием грануляционной ткани и выраженный фиброз.

Подводя итог исследованию особенностей функциональной активности мукозального риносинусита у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом можно заключить, что среди пациентов с диагнозом ХПРС, включенных в исследование, было выделено три фенотипа ХПРС: ХПРС простая форма (без гнойных выделений из носа и сопутствующей БА), ХПГРС и ХПРС+БА. Анализ содержания интерлейкинов показал, что по сравнению с группой практически здоровых пациентов в группе больных с ХПРС отмечается увеличение концентрации IL-1 β в 5,5 раза, в группе ХПГРС — в 16,1 раза, в группе ХПРС+БА — в 13,5 раза. Вероятно, повышение экспрессии значений IL-1 β отражает развитие пролиферативного процесса, связанного с ростом полипов и периодом длительного воспаления. При ХПРС и ХПГРС происходит увеличение значений IL-1Ra в 2 и 1,3 раза соответственно, а при ХПРС+БА, наоборот, снижение в 1,9 раза. Это означает, что при указанных клинических формах полипозного процесса средние значения концентраций противовоспалительного цитокина IL-1Ra в носовом секрете пациентов имеют различную направленность изменений. Значения соотношения концентраций цитокинов IL-1Ra/IL-1 β во всех группах обследуемых пациентов значимо снижено по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,001$).

Оценка бактерицидной активности нейтрофилов при всех изучаемых формах полипозного процесса показала снижение СЦК по сравнению со значениями практически здоровых лиц, что связано с дегрануляцией нейтрофилов и нетозом. Также при всех формах выявлены признаки окислительного стресса, что проявлялось снижением ТДК, и это свидетельствует о смещении равновесия в тиодисульфидной системе с превалированием дисульфидных групп более чем на 50%. Оценка целостности эпителиоцитов в риноцитограммах показала увеличение количества эпителиальных клеток 3 и 4 степени деструкции, что характеризовалось повышением индексов деструкции СПД и ИЦК

Таким образом, с учетом клинической картины заболевания (диффузный полипозный процесс), выраженной инфильтрации эозинофилами и плазмócитами, наличия БА определен Т2-тип иммунного ответа в группе пациентов ХПРС+БА. Резкое повышение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β и снижение противовоспалительного IL-1Ra свидетельствуют об усилении пролиферативных и воспалительных процессов в слизистой оболочке ВДП. Проведенный анализ позволил обосновать необходимость применения в группе пациентов с ХПРС+БА иммуотропных средств, основными эффектами которых были бы антипролиферативный, противовоспалительный и иммуномодулирующий, направленный на переключение с Т2-типа иммунного ответа на Т1-тип. Такими средствами являются рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ и γ -D-глутамил-L-триптофан.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА $\alpha 2b$ В СОЧЕТАНИИ С γ -D-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАНОМ И β -D-ГЛЮКАНОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО НАЗОФАРИНГИТА

Оценка функционального состояния мукозального иммунитета полости носа позволила выявить иммунопатологические особенности ОНФ, проявляющиеся: нарушением баланса в функциональной паре цитокинов IL-1Ra/IL-1 β с преобладанием провоспалительного цитокина IL-1 β ; гиперактивацией нейтрофильных клеток, выражавшейся дегрануляцией и нетозом; смещением равновесия в тиодисульфидной системе, с превалированием дисульфидных групп, не более чем на 30%, увеличением в риноцитограмме количества эпителиальных клеток 2 и 3 степени деструкции. Исходя из полученных данных, для повышения эффективности лечения, необходимо использовать средства, активирующие рецепторы врожденного иммунитета, способствующие эффективному противовоспалительному ответу и коммуникации врожденного и приобретенного иммунитета. Такими иммуностропными препаратами могут быть: рекомбинантный интерфероном $\alpha 2b$, комбинированный с пептидом γ -D-глутамил-триптофаном, обладающим интерфероногенным действием или природный полисахарид β -D-глюкановой структуры. Основной мишенью для этих средств являются специфические рецепторы, локализованные на миелоидных клетках врожденного иммунитета.

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ от 2021 года, основными задачами в лечении пациентов с ОНФ являются: предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, обусловленного заболеванием, достижение полного и стойкого выздоровления и профилактика развития возможных осложнений заболевания. В лечении рекомендовано интраназальное применение препаратов интерферона с уровнем доказательности и убедительности В (уровень достоверности доказательств – 3). В апреле 2024 года вышел приказ об утверждении «Стандарта медицинской помощи

взрослым при лечении острых респираторных вирусных инфекциях», где в перечне лекарственных средств указывается применение интраназального, что еще больше актуализирует данное исследование.

Для исследования выбран отечественный препарат, относящийся к группе интерферонов: рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном, а также отечественное иммуностропное средство, содержащее β -D-глюканы грибного происхождения.

Пациенты с острым назофарингитом (ОНФ) были разделены на три группы.

Группа сравнения включала 37 человек, которые получали стандартную терапию: 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида по 2 капли в нос 2 раза в день, орошение полости носа и задней стенки глотки 0,1% раствором бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрат («Мирамистин») 3 раза в день, полоскание горла раствором пиррофура («Фурацилин») 3 раза в день. Курс лечения 7 дней.

Группа наблюдения 1 – 38 человек получали интраназально сочетание интерферона $\alpha 2b$ по 1,0 мл с γ -D-L-глутамил-триптофаном 0,1 мг в каждый носовой ход, 3 раза в день в течение 7 дней (1,0 мл препарата содержал 10000 МЕ, суточная доза составляла 60000 МЕ, соответственно). При выраженном нарушении носового дыхания применение 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день. Курс лечения – 7 дней.

Группа наблюдения 2 – 38 человек, прием β -D-глюканов грибного происхождения по 2 капсулы, 2 раза в день, в течение 7 дней. При выраженном нарушении носового дыхания применение 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день. Курс лечения – 7 дней.

Согласно дизайну, начальную оценку эффективности терапии проводили на основе анализа результатов цитологического, биохимического и иммунологического исследований.

5.1 Оценка эффективности лечения острого назофарингита на основе цитологического исследования

На рисунке 5.1.1(А) на фоне стандартной терапии показана десквамация эпителия, разрушенные эпителиальные клетки и отсутствие ресничек на их апикальной поверхности, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса. На рисунке 4.3.1(Б) демонстрируется увеличенное количество нейтрофилов и сохранение десквамации эпителия. Это означает, что на 7-е сутки стандартной терапии преобладают процессы деструкции клеток над их репарацией, что связано с незавершенностью воспалительного процесса и возможностью его распространения на околоносовые пазухи.

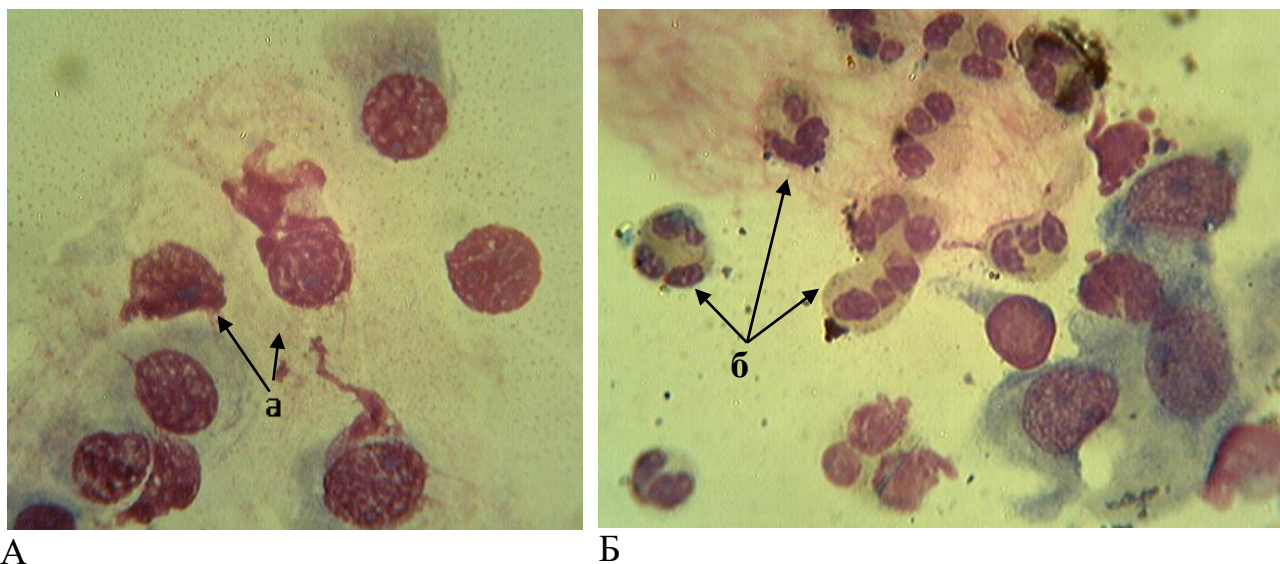


Рисунок 5.1.1 – Риноцитогамма пациента Н. с острым назофарингитом при стандартной терапии. А – до лечения. Б – после лечения (7-е сутки). Обозначения: а – дыхательный эпителий (разрушенные эпителиальные клетки, отсутствие ресничек), б – нейтрофилы. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув.×1000

На рисунке 5.1.2 представлена риноцитогамма больного ОНФ на фоне рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании γ -D-глутамил-L-триптофаном на 3-и и 7-е сутки лечения. Применение интерферона способствует более усиленному отторжению эпителия на 3-и сутки болезни и, далее, снижению десквамации эпителия на 7-е сутки. Уменьшение количества нейтрофилов в мазках отмечается на 3-и сутки после начала терапии интерфероном в сочетании с γ -D-глутамил-L-

триптофаном (рисунок 5.1.3.А), на 7-е сутки наблюдаются их единичное количество (рисунок 5.1.3.Б). Количественные изменения нейтрофилов свидетельствует о завершении воспалительного процесса в слизистой оболочки носа. На рисунке 5.1.4 представлена риноцитограмма пациента Д, страдающего ОНФ на фоне 7-ми дневной терапии β -D-глюканами. До лечения (рисунок 5.1.4.А) отмечаются слущенные пласты эпителиальных клеток, характеризующие десквамационный процесс. После лечения на 7-е сутки (рисунок 5.1.4.Б) наблюдаются единичные эпителиальные клетки, свидетельствующие о завершении процесса их отторжения, что также демонстрирует завершенность воспаления слизистой оболочки носа.

Таким образом, результаты качественного исследования риноцитограмм пациентов с ОНФ показывают, что применение указанных иммуотропных средств обеспечивают сопоставимое снижение выраженности острого воспалительного процесса слизистой оболочки носа. Стандартные симптоматические методы терапии такого эффекта не дают.

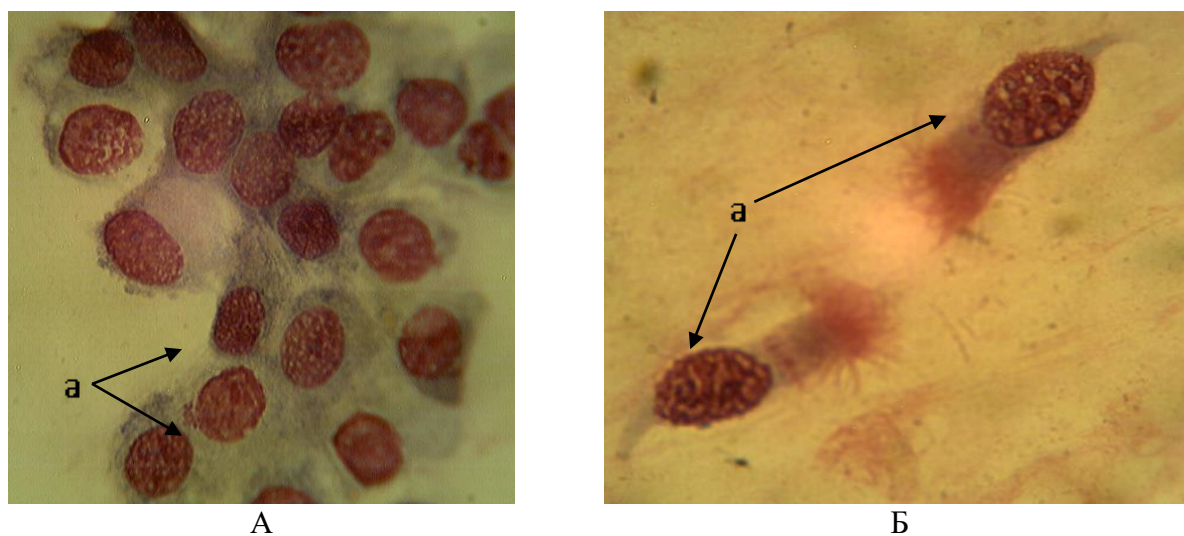
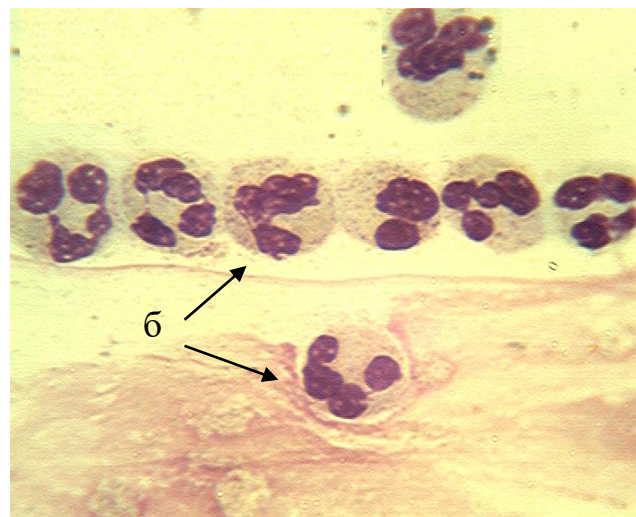


Рисунок 5.1.2 – Риноцитограмма пациента Д. с острым назофарингитом на фоне терапии рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофан. А – лечение (3-и сутки). Б – лечение (7 сутки). Обозначение: а – эпителиальные клетки. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. $\times 1000$



А

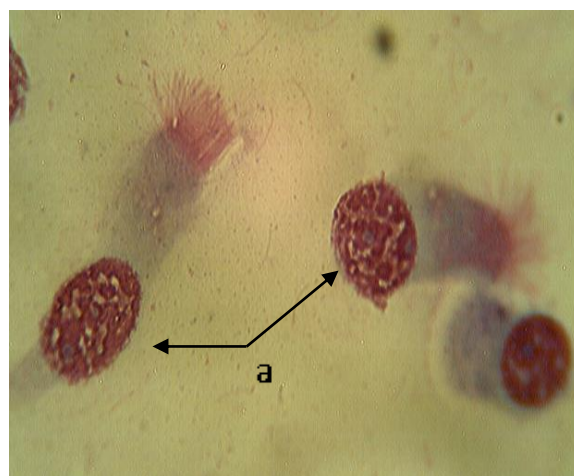


Б

Рисунок 5.1.3 – Риноцитогамма пациента И. с острым назофарингитом на фоне терапии рекомбинантным интерферон $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофан. А – 3-и сутки терапии. Б – 7-е суткитерапии. Обозначение: б – нейтрофилы. Окраска по Романовскому Гимзе. Ув. $\times 1000$



А



Б

Рисунок 5.1.4 – Риноцитогамма пациента С. с острым назофарингитом на фоне терапии β -D глюканом. А – до лечения. Б – на 7-е сутки терапии. Обозначение: а – эпителиальные клетки. Окраска по Романовскому Гимзе. Ув. $\times 1000$

На рисунке 5.1.5 представлена риноцитогамма лизосомально-катионного теста пациента с ОНФ на фоне стандартной терапии (3–7 сутки). В указанные сроки исследования определяется снижение гранул катионных белков в нейтрофилах и наличие микроорганизмов, что свидетельствует о возможности развития воспалительного процесса бактериальной этиологии.

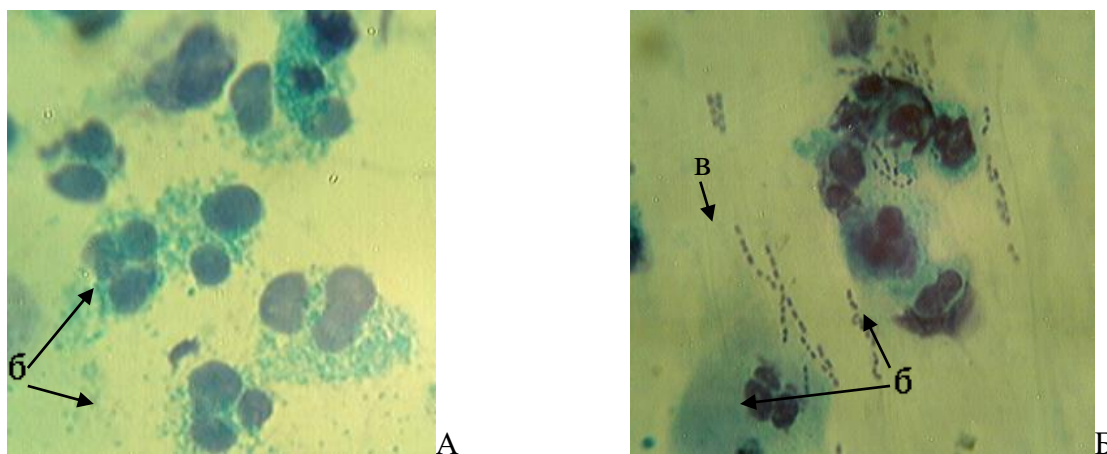


Рисунок 5.1.5 – Риноцитограмма пациента К. с острым назофарингитом на фоне стандартной терапии. А – лечение (3-и сутки): определяется увеличенное количество разрушенных нейтрофилов. Б – лечение (7-е сутки): сохраняется снижение функциональной активности нейтрофилов, микроорганизмы, десквамация эпителия. Обозначения: б – нейтрофил, в – микроорганизмы. Окраска прочным зеленым. Ув.×1000

На рисунке 5.1.6 представлена риноцитограмма лизосомально-катионного теста на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном (5.1.6 А) и β -D-глюканов (5.1.6 Б). На фоне применения указанных иммуностропных средств определяется увеличенное число гранул катионных белков в нейтрофилах, что свидетельствует о повышении их функциональной активности. При этом в риноцитограммах отсутствуют микроорганизмы. Стандартная терапия такой специфической активностью не обладает.

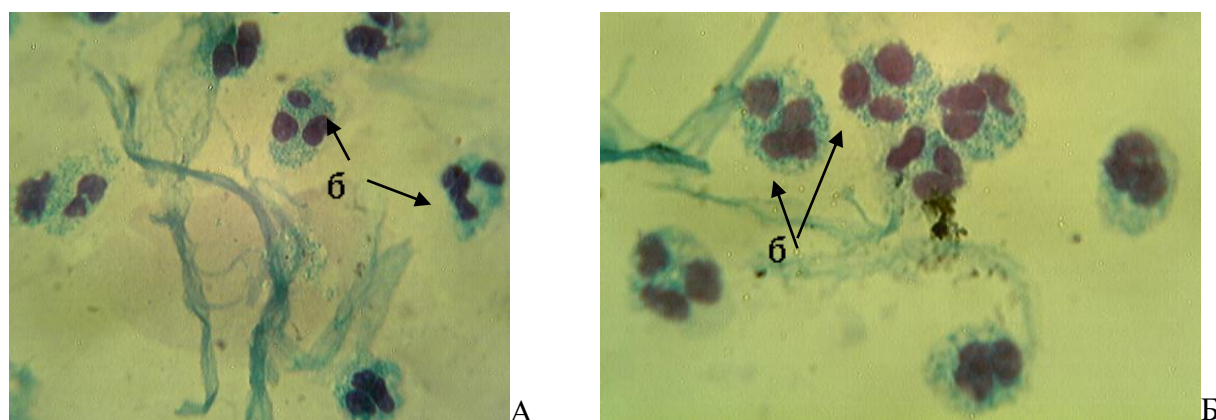


Рисунок 5.1.6 – А: Риноцитограмма пациента В. С острым назофарингитом на фоне лечения интерфероном $\alpha 2b$ на 7 сутки. Б: Риноцитограмма пациента С. с острым назофарингитом на 7-е сутки лечения β -D-глюканом. Обозначения: б – нейтрофилы. Окраска прочным зеленым. Ув.×1000

Контрольные измерения полуколичественных показателей риноциогаммы (СПД, ИЦК и СЦК) проводились на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания. На фоне стандартной терапии значимое уменьшение СПД отмечается на 3-е сутки на 20% ($p < 0,001$ по сравнению со значениями до лечения), на 5-е и 7-е сутки динамика снижения замедляется и составляет примерно по 4 %. ИЦК снижается на 7-е сутки лишь на 0,04 от значения до лечения и на 7-е сутки не достигает значений практически здоровых лиц (таблица 5.1.1). В случае применения иммуностимулирующих препаратов, как рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном, так и β -D-глюканов происходит быстрая динамика процесса регенерации эпителия: на 3-и сутки наблюдается значимое снижение значений СПД по сравнению со значениями до лечения и достижение уровня практически здоровых лиц на 5-е сутки терапии ($0,88 \pm 0,26$ и $0,90 \pm 0,26$ соответственно). Значения ИЦК достигают уровня практически здоровых лиц на 3-и сутки при лечении β -D-глюканами и на 5-е сутки на фоне применения рекомбинантного интерферона ($p < 0,001$). Полученные результаты можно рассматривать как результаты стимулирующего действия иммуностимулирующих средств на репарационные механизмы слизистой оболочки дыхательных путей.

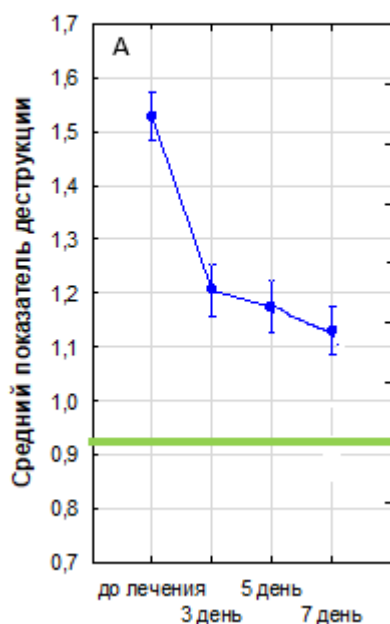
На рисунке 5.1.7 представлена динамика среднего показателя деструкции (А, Б, В) и индекса цитолиза (Г, Д, Е) эпителиальных клеток у пациентов с ОНФ при различных способах и сроках лечения, на которых отчетливо видно, что стандартная терапия не способствует снижению деструктивных процессов эпителия (графики не доходят до уровня практически здоровых лиц). Применение рекомбинантного интерферона и β -D-глюканов способствует активации регенерации эпителия дыхательных путей. Возможно, это связано с тем, что рекомбинантный интерферон останавливает или замедляет репликацию вируса и тем самым исключается повреждающее действие на клетки. Что касается иммуностимулирующей активности β -глюкана в отношении регенерации клеток, то известно два механизма. Эти механизмы были изучены при заживлении кожных ран. Один проявляется непрямым активацией через различные цитокины макрофагов, а другой — прямым влиянием на кератиноциты и фибробласты. Ряд факторов роста высвобождается из

активированных макрофагов и поддерживает клеточную пролиферацию, ангиогенез, реэпителизацию и увеличение эластичности краев раны [372]. В случае слизистой оболочки дыхательных путей, можно предположить его влияние непосредственно на базальные клетки эпителия и также лимфоцитарно-макрофагальное звено [491].

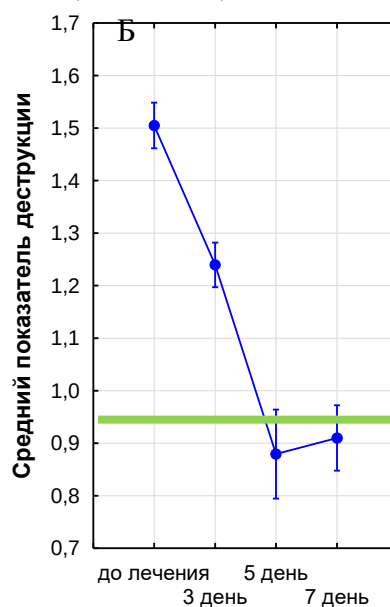
Таблица 5.1.1 – Динамика среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток у больных острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Лечение			p(ДА)
	Стандартное (n=37) (1)	β-D-глюканы (n=38) (2)	Интерферон α2b + триптофан (n=38) (3)	
Средний показатель деструкции				
Норма (группа здоровых)	0,92±0,23			
До лечения	1,53±0,13	1,51±0,13	1,53±0,21	0,70
На 3 сутки	1,21±0,15 ^	1,24±0,13 ^	1,18±0,15 ^	0,20
На 5 сутки	1,17±0,15 [2, 3] ^	0,88±0,26 [1] ^ &	0,90±0,26 [1] ^ &	< 0,001
На 7 сутки	1,12±0,25 ^	0,91±0,19 ^ &	0,89±0,20 ^ &	< 0,001
Индекс цитолиза клеток				
Норма (группа здоровых)	0,29±0,11			
До лечения	0,40±0,09	0,39±0,10	0,37±0,09	0,44
На 3 сутки	0,39±0,08 [3]	0,34±0,11 ^	0,32±0,09 [1] ^ &	0,0051
На 5 сутки	0,37±0,08 [2, 3] ^	0,30±0,09 [1] ^ &	0,28±0,08 [1] ^ &	< 0,001
На 7 сутки	0,36±0,08 [2, 3] ^	0,28±0,09 [1, 3] ^ &	0,21±0,07 [1, 2] ^ &	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при: p < 0,001 (СПД) и p < 0,01 (ИЦК) (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); ^ – p <0,001 при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут уровень нормы				

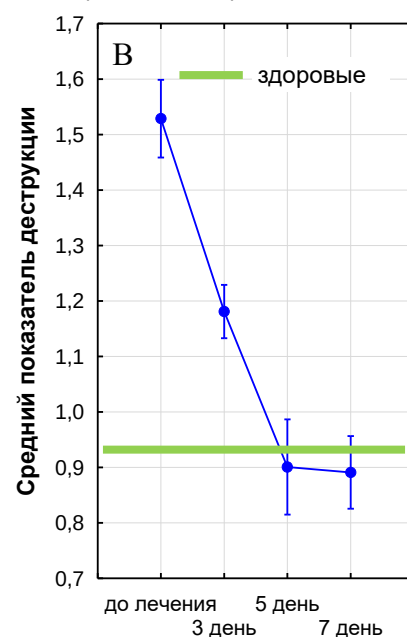
Лечение=стандартная терапия
Текущ. эффект: $F(3, 108)=79,04$, $p<0,0001$
Вертик. столбцы равны 0,95 ДИ



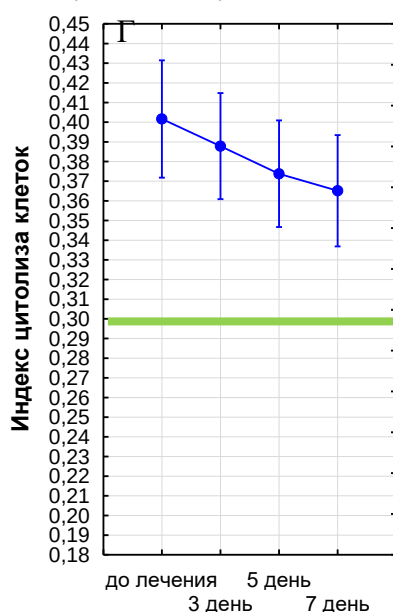
Лечение= β -D-глюканы
Текущ. эффект: $F(3, 111)=98,34$, $p<0,0001$
Вертик. столбцы равны 0,95 ДИ



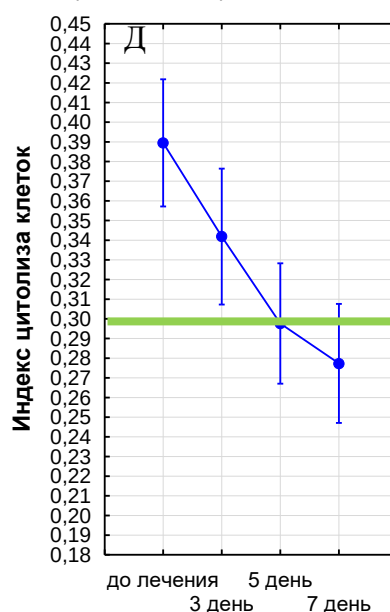
Лечение=интерферон $\alpha 2b$ +триптофан
Текущ. эффект: $F(3, 111)=81,44$, $p<0,0001$
Вертик. столбцы равны 0,95 ДИ



Лечение=стандартная терапия
Текущ. эффект: $F(3, 108)=15,972$, $p<0,0001$
Вертик. столбцы равны 0,95 ДИ



Лечение= β -D-глюканы
Текущ. эффект: $F(3, 111)=109,2$, $p<0,0001$
Вертик. столбцы равны 0,95 ДИ



Лечение=интерферон $\alpha 2b$ +триптофан
Текущ. эффект: $F(3, 111)=168,8$, $p<0,0001$
Вертик. столбцы равны 0,95 ДИ

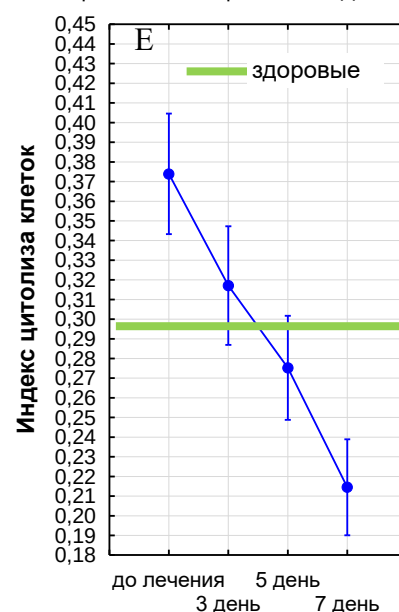


Рисунок 5.1.7 – Динамика среднего показателя деструкции (А, Б, В) и индекса цитолиза (Г, Д, Е) эпителиальных клеток у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией

5.2 Оценка эффективности лечения на основе изучения функциональной активности нейтрофилов

Результаты анализа динамики среднего цитохимического коэффициента у пациентов с ОНФ при различных способах и сроках лечения представлены в таблице 5.2.1. До лечения во всех группах обследованных больных наблюдали однородное снижение СЦК ($p=0,30$). На 3-и сутки наблюдения в обеих группах пациентов, получавших иммуностропную терапию, отмечалось значимое увеличение показателя примерно на 19%. Значения СЦК достигли уровня практически здоровых лиц и превысили его на 3-и сутки при применении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном и на 5-е – β -D-глюканов. Применение стандартной терапии, наоборот, на 3-и сутки способствовало снижению СЦК на 4%, на 5-е и 7-е сутки отмечался рост показателя в целом всего на 8%, что говорит об отсутствии влияния на нейтрофильные гранулоциты.

Таблица 5.2.1 – Динамика среднего цитохимического коэффициента у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Лечение			p(ДА)
	Стандартное (n=37) (1)	β -D-глюканы (n=38) (2)	Интерферон $\alpha 2b$ + триптофан (n=38) (3)	
Норма (группа здоровых)	2,22 $\pm$ 0,50			
До лечения	1,92 $\pm$ 0,11	1,89 $\pm$ 0,12	1,93 $\pm$ 0,08	0,30
На 3 сутки	1,86 $\pm$ 0,09 [2, 3] $\wedge$	2,03 $\pm$ 0,16 [1, 3] $\wedge$	2,30 $\pm$ 0,06 [1, 2] $\wedge$ &	< 0,001
На 5 сутки	1,93 $\pm$ 0,13 [2, 3]	2,31 $\pm$ 0,16 [1] $\wedge$ &	2,33 $\pm$ 0,18 [1] $\wedge$ &	< 0,001
На 7 сутки	2,09 $\pm$ 0,06 [2, 3] $\wedge$	2,53 $\pm$ 0,13 [1] $\wedge$ &	2,55 $\pm$ 0,15 [1] $\wedge$ &	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); $\wedge$ – $p < 0,05$ при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут уровень нормы				

Полисахариды высших грибов – β -D-глюканы, считаются наиболее сильными иммуномодуляторами натурального происхождения. Основными клетками акцепторами для бета-D-глюканов в организме являются миелоциты: моноциты, макрофаги, дендритные клетки, а также нейтрофилы и естественные киллеры, т.е. основные эффекторные клетки врожденного иммунитета. Активация этих клеток определяет ранний иммунный ответ, сопровождающийся активацией инфламмасомы Nlrp3, продукцией цитокинов, прежде всего провоспалительных: IL-1 β , IL-6, FNO- α , а также различных хемокинов (IL-8) и интерферонов [219]. Эти процессы направлены на элиминацию патогенов и формирование защитной воспалительной реакции. К тому же, полисахариды могут оказывать прямое противовирусное действие, вмешиваясь в жизненный цикл вируса на разных этапах, начиная с процесса связывания с рецептором [432]. Уникальное сочетание противовирусных и иммуностимулирующих свойств делает их перспективными препаратами в борьбе с респираторными вирусами, в том числе и коронавирусом.

Грибные β -глюканы продемонстрировали положительные терапевтические эффекты при респираторных заболеваниях, предотвращая рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей [349], симптомы аллергического ринита и инфекций верхних дыхательных путей [338].

Иммуномодулирующее влияние рекомбинантного интерферона α 2b проявляется, прежде всего, индукцией внутриклеточного врожденного иммунитета против вирусов. Но кроме этого, интерферон стимулирует врожденные иммунные клетки, такие как естественные клетки-киллеры, нейтрофильные гранулоциты, помогает активировать адаптивную иммунную систему, активируя В-и Т-клетки, а также антигенпрезентирующие клетки, такие как макрофаги, в которых активируются основные комплексы гистосовместимости для более эффективной презентации микробных антигенов [301, 340].

Известно, что интерферон α синтезируется эпителиальными клетками слизистой оболочки дыхательных путей человека при вирусном заражении. Однако, многие вирусы развили механизмы противодействия системе интерферона. Более того, наилучшие условия для выработки этого белка в

организме человека-при температуре-более 37 С. В носу и носоглотке температура около 33 С, что также не способствует достаточной секреции интерферона. Поэтому локальная заместительная терапия рекомбинантным интерфероном, т.е. уже готовым активным веществом, оказывает более динамичный и быстрый положительный эффект, чем стандартная терапия.

На рисунке 5.2.1 представлена динамика СЦК у пациентов с острым назофарингитом при различных способах и сроках лечения, на котором отчетливо видна медленная динамика СЦК при применении стандартной терапии и быстрая, практически однородная динамика при применении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и β -D-глюканов.

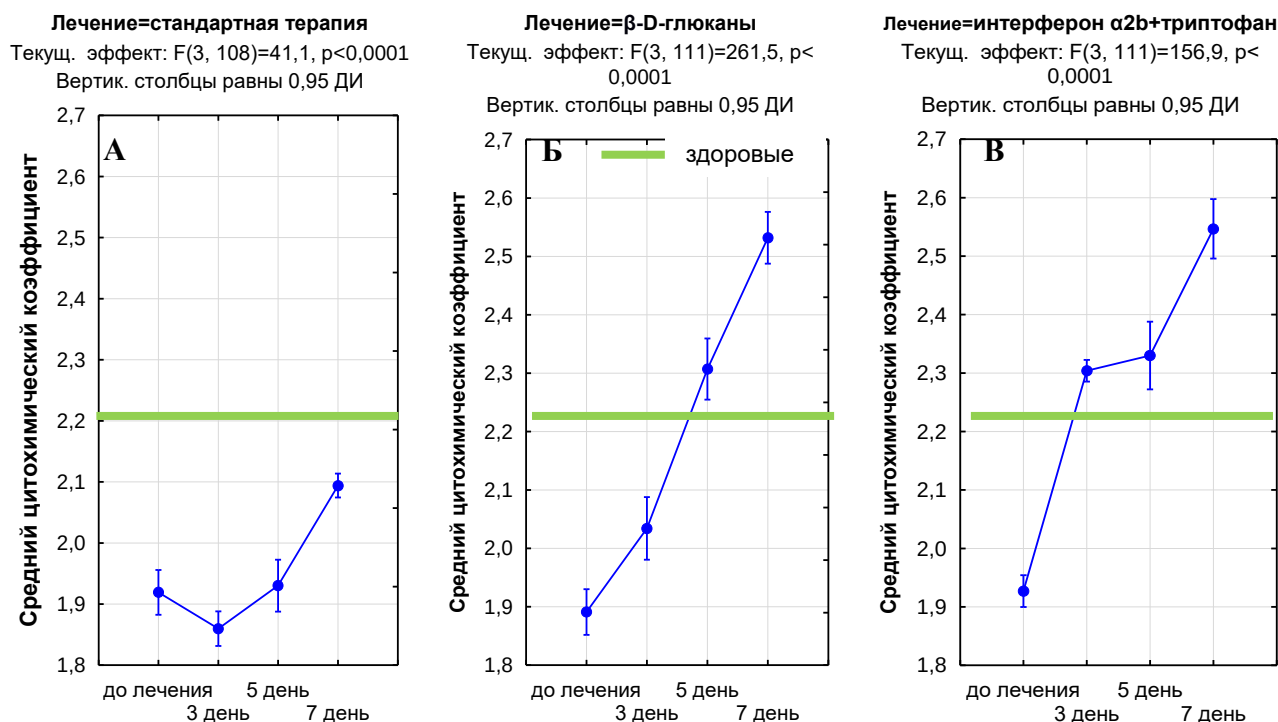


Рисунок 5.2.1 – Динамика среднего цитохимического коэффициента у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов (Б) и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном (В) по сравнению со стандартной терапией (А)

5.3 Оценка эффективности лечения острого назофарингита на основе изучения тиолдисульфидного баланса

В таблице 5.3.1 представлены результаты расчетов ТДК у пациентов с ОНФ при различных способах и сроках лечения. До лечения во всех группах обследуемых отмечается однородное снижение ТДК ($p=0,68$). При применении β -D-глюкозана на 3-и сутки отмечалось повышение значений ТДК на 19%, на 5-е сутки на 35%, а на 7-е сутки ТДК достиг уровня здоровых лиц. При применении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном на 3-и сутки наблюдали повышение на 17%, на 5-е сутки на 28%, на 7-е сутки ТДК достигал значений практически здоровых лиц. Стандартная терапия характеризовалась медленным повышением ТДК всего на 30% за весь период наблюдения.

Таблица 5.3.1 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюкозана и рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Лечение			p(ДА)
	Стандартное (n=37) (1)	β -D-глюкозаны (n=38) (2)	Интерферон $\alpha 2b$ + триптофан (n=38) (3)	
Норма (группа здоровых)	3,47 $\pm$ 0,26			
До лечения	2,46 $\pm$ 0,26	2,51 $\pm$ 0,20	2,48 $\pm$ 0,26	0,68
На 3 сутки	2,51 $\pm$ 0,26 [2, 3]	2,99 $\pm$ 0,24 [1] ^	2,89 $\pm$ 0,18 [1] ^	< 0,001
На 5 сутки	2,72 $\pm$ 0,22 [2, 3] ^	3,39 $\pm$ 0,10 [1, 2] ^	3,18 $\pm$ 0,12 [1, 3] ^	< 0,001
На 7 сутки	3,28 $\pm$ 0,14 [2, 3] ^	3,51 $\pm$ 0,05 [1, 2] ^ &	3,44 $\pm$ 0,11 [1, 3] ^	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,001$ (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); ^ – $p < 0,001$ при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут уровень нормы				

На рисунке 5.3.1 продемонстрирована динамика ТДК у пациентов с ОНФ при различных способах и сроках лечения. При применении стандартной терапии на

рисунке отчетливо видна медленная динамика ТДК в течение первых 5-ти суток наблюдения – увеличение показателя всего на 10%, затем динамика увеличилась до 20%, но уровня практически здоровых показатель не достиг. Использование иммуностропных препаратов способствовало развитию активной динамики увеличения ТДК, причем с преобладанием в группе пациентов, получающих β -D-глюканы ($p < 0,001$).

Полученный результат можно объяснить тем, что одним из механизмов противовоспалительного действия грибных β -D-глюканов являются их антиоксидантные свойства, что подтверждается исследованиями других ученых [210, 257, 297]. Результаты наших исследований показывают, что иммуностропное средство, содержащее грибные β -D-глюканы, влияет на неферментное звено АОС, что и отражает динамика ТДК.

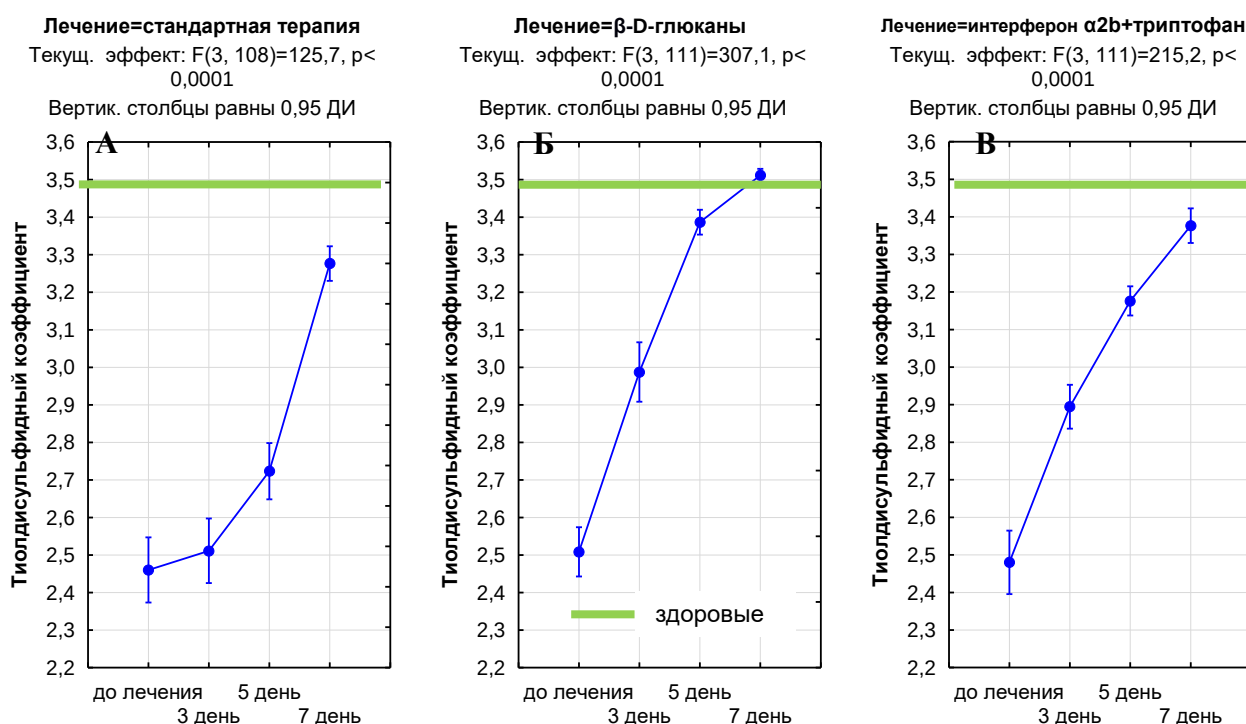


Рисунок 5.3.1 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов (Б) и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном (В) по сравнению со стандартной терапией (А)

Рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ не обладает прямыми антиоксидатными свойствами, но опосредовано, через противовирусную и иммуномодулирующую активность, способствует снижению интенсивности воспалительного процесса, и как следствие, уменьшению оксидативного стресса, что было показано также другим исследователем [245].

5.4 Оценка эффективности лечения острого назофарингита на основе изучения баланса цитокинов IL-1Ra и IL-1 β

В таблице 5.4.1 и на рисунке 5.4.1 представлены результаты анализа изменений концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra в носовых секретах и их соотношения IL1RA/IL1 β у пациентов с ОНФ до и после применения стандартной терапии (n=37), перорального применения иммуностропного средства, содержащего β -D-глюканы (n=38), интраназального применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ (n=38).

До лечения во всех группах обследованных больных отмечено однородное увеличение концентраций IL-1 β (p=0,87) и уменьшение соотношения IL1RA/IL1 β (p=0,93), концентрации IL-1Ra во всех группах пациентов с ОНФ не различались между собой (p=0,99), но были выше, чем у практически здоровых. В результате применения грибных β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном концентрации IL-1 β значительно снизились (примерно в 2 раза) по сравнению с уровнем до лечения и по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию (p < 0,001). Между группами, получавших различную иммуностропную терапию, различия в концентрациях IL-1 β после лечения не были статистически значимы (p=0,45). Применение стандартной терапии, наоборот способствовало значимому повышению концентрации IL-1 β (p=0,014). Концентрации IL-1Ra значительно не изменились при применении β -D-глюканов и стандартной терапии, а при терапии интерфероном+ γ -D-глутамил-L-триптофан показатель статистически значимо снизился по сравнению с показателем до лечения (p = 0,0079). Однако при применении β -D-глюканов и стандартной терапии отмечалась тенденция

к росту его концентраций, а при использовании рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном – к уменьшению с достижением уровня практически здоровых лиц ($p=0,79$), причем статистически значимо по сравнению с другими группами ($p < 0,001$). Соотношение цитокинов IL1RA/IL-1 β в результате применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ значимо увеличилось примерно в 2 раза по сравнению со значениями до лечения и в группе пациентов, получавших β -D-глюканы, достигло значения здоровых лиц. При использовании стандартной терапии дисбаланс в соотношении IL1RA/IL-1 β сохранился.

Таблица 5.4.1 – Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL1RA/IL1 β у больных острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Лечение			p(ДА)
	Стандартное (n=37) (1)	β-D-глюканы (n=38) (2)	Интерферон α2b+триптофан (n=38) (3)	
IL-1β				
Норма (группа здоровых)	20,34±6,29			
До лечения	47,54±7,65	47,93±7,73	48,44±7,06	0,87
После лечения	51,27±7,10 [2, 3]	23,63±3,39 [1]	24,99±3,40 [1]	< 0,001
Уровень p [#]	0,014	< 0,001	< 0,001	
IL-1Ra				
Норма (группа здоровых)	1781,71±480,39			
До лечения	1942,97±345,34	1941,07±303,08	1938,42±367,62	0,99
После лечения	1957,25±264,97 [3]	1991,31±287,46 [3]	1771,08±240,79 [1, 2] &	< 0,001
Уровень p [#]	0,66	0,13	0,0079	
IL-1Ra / IL-1β				
Норма (группа здоровых)	89,99±15,84			
До лечения	42,21±11,29	41,79±10,49	41,24±11,45	0,93
После лечения	38,98±8,23 [2, 3]	85,84±16,57 [1, 3] &	71,87±12,21 [1, 2]	< 0,001
Уровень p [#]	0,088	< 0,001	< 0,001	
Примечание. p(ДА) – значимость параметрического дисперсионного анализа по Фишеру; в квадратных скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при p < 0,01 (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); p [#] – значимость парного критерия Стьюдента; & – достигнут уровень нормы				

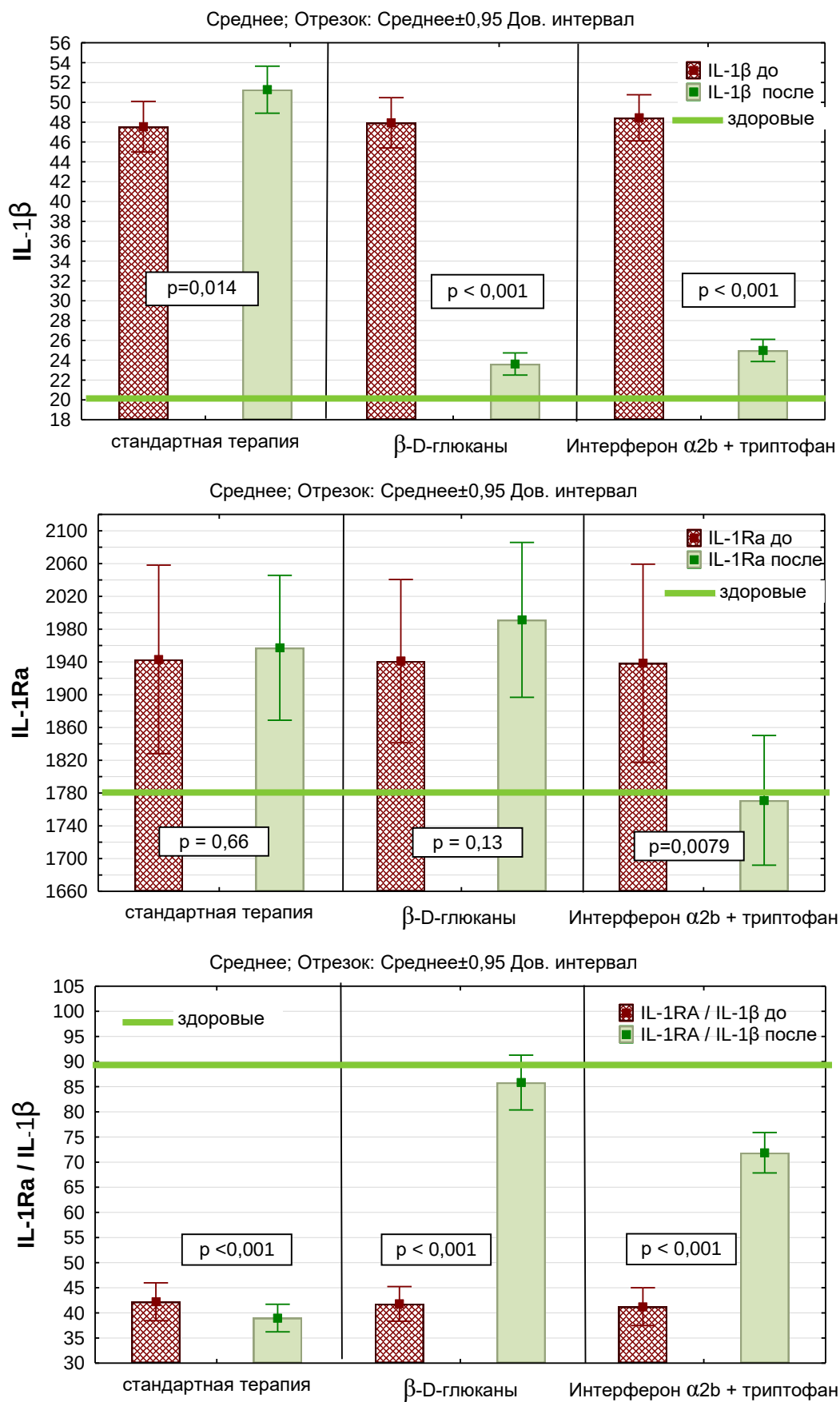


Рисунок 5.4.1 – Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL1Ra/IL1 β у больных острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией (M $\pm$ SD)

На рисунке 5.4.2 представлено распределение групп практически здоровых и пациентов с ОНФ до и после лечения в координатах функциональной пары цитокинов в носовых секретах, на котором видно, что на фоне применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном и β -D-глюканов практически все значения (точки, соответствующие показателям в группах) больных ОНФ сместились в область группы практически здоровых, а при стандартном лечении все уровни концентраций остались в области значений до лечения.

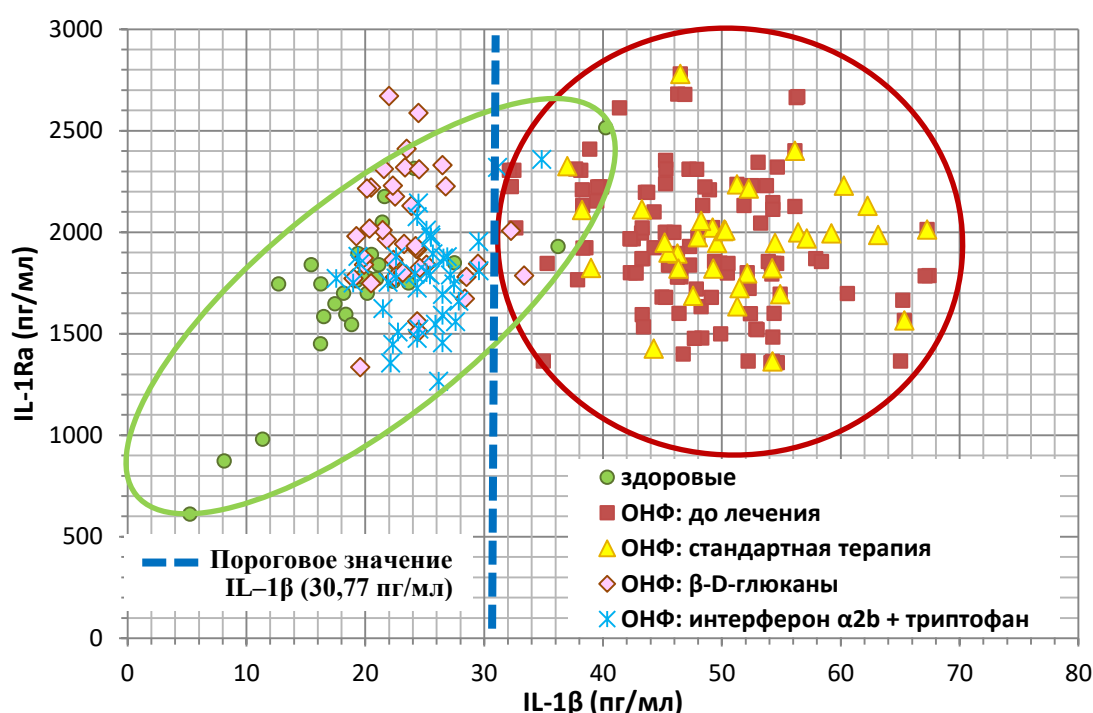


Рисунок 5.4.2 – Распределение групп практически здоровых и пациентов с острым назофарингитом в координатах функциональной пары цитокинов в носовых секретах на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией.

Полученный результат свидетельствует о влиянии β -D-глюканов и сочетания рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном на выработку IL-1 β .

Влияние интерферона на экспрессию генов семейства IL-1 было показано в исследованиях, проведенных у пациентов с вирусным гепатитом C: экзогенные IFN

типа I вызывали снижение регуляции IL-1 и увеличение IL-1Ra. IFN-1 может ингибировать секрецию IL-1 β , как подавляя продукцию про-IL-1 β , так и ингибируя расщепление про-IL-1 β до зрелого IL-1 β , блокируя активацию инфламماسомы [394]. Также были сообщения о влиянии IFN- α на здоровые контрольные миелоидные клетки у пациентов с вирусным гепатитом C *in vitro*, где IL-1Ra активировался без сопутствующего увеличения IL-1 [486]. В исследовании A. Kole и соавт. (2013) напротив было показано, что применение экзогенного интерферона в условиях воспаления слизистой оболочки кишечника не наблюдалось выраженного увеличения продукции противовоспалительных цитокинов IL-10 или IL-1RA, что согласуется с полученными нами результатами [478].

Таким образом, результаты лечения пациентов с ОНФ на фоне средств стандартной и иммуотропной терапии на основе оценки изменений значений (СПД, ИЦК, СЦК, ТДК) и концентраций в носовых секретах цитокинов IL-1Ra и IL1 β показали:

1. Интраназальное применение интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном и пероральное применение иммуотропного средства, содержащего β -D-глюканы, обеспечивает развитие быстрой динамики цитологических коэффициентов СПД и ИЦК эпителиоцитов, а также СЦК нейтрофилов, значения которых с 3–5-го дня иммуотропной терапии достигают уровня группы практически здоровых людей. Средства стандартной терапии показывают более медленную динамику значений этих коэффициентов, которые к 7-м суткам лечения сохраняют значимые различия с группой практически здоровых людей. Это означает, что при развитии острого воспаления применение иммуотропных средств ускоряет процессы восстановления эпителиоцитов и восстанавливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа.

2. Количественные изменения значений ТДК, основанные на определении в назальных секретах пациентов соотношения SH- и -SS групп, демонстрируют, что в случае применения интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном и иммуотропного средства, содержащего β -D-глюканы, происходит увеличение

значений этого коэффициента на 3–4 сутки лечения. Причем выраженность антиоксидантного действия преобладает у β -D-глюканов. Это свидетельствует об активизации антиоксидантной защиты клеток слизистой оболочки носа и о завершении локального воспалительного процесса в течение 3–7 суток на фоне иммуностропной терапии.

3. Применение исследуемых иммуностропных средств обеспечивает смещение практически всех значений концентраций цитокинов IL-1Ra и IL-1 β в область практически здоровых людей, а после лечения стандартными методами смещения в сторону практически здоровых не происходит. Это свидетельствует о позитивном влиянии интерферона α 2b в сочетании γ -D-глутамил-L- триптофаном и β -D-глюканов на локальную регуляцию секреции провоспалительного цитокина и, соответственно, на выраженность развития противовоспалительного эффекта.

5.5 Оценка эффективности лечения острого назофарингита на основе изменений клинической симптоматики

Клиническая симптоматика ОНФ проявляется катаральными изменениями слизистой оболочки носоглоточной области, что вызывает: затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого или слизисто-гнойного характера (ринорея), боль в горле. В отдельных случаях отмечают повышение температуры тела до +37,5–38,0°C, слабость, а также «общее недомогание» [11]. Продолжительность неосложненного течения ОНФ обычно составляет 6–7 дней, которая, в основном, определяет длительность и целесообразность курсового применения различных классов препаратов.

Для оценки жалоб и клинической симптоматики у больных ОНФ на фоне различных методов лечения использовали результаты анкетирования пациентов (дневник пациента), которые выражали в баллах и обрабатывали с помощью методов описательной статистики, однофакторного рангового дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису (для независимых групп) и по Фридману (для зависимых переменных) [17, 162]. В таблице 5.5.1 представлены результаты динамики клинических показателей у пациентов с ОНФ в виде Me (Q1; Q3).

Результаты исследования показывают, что до начала лечения значимых различий в клинической симптоматике пациентов исследуемых групп не обнаружено ($p=0,27$). Следовательно, группы пациентов достаточно однородны по степени тяжести заболевания, что позволяет корректно анализировать изменения клинических симптомов заболевания на фоне применения терапии.

Уменьшение симптома общее недомогание наблюдается во всех группах обследованных пациентов, начиная с 1 суток, однако значительнее при применении β -D-глюканов: на 25 баллов, в группе стандартного лечения на 10 баллов, а в случае применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном на 7 баллов. На 2-е сутки отмечается такая же тенденция – выраженность симптома общее недомогание снижается в 2 раза интенсивнее при применении β -D-глюканов, чем других средств. На 3-и сутки выраженность симптома у пациентов, получающих различную иммуностропную терапию, становится почти одинаковой: при применении β -D-глюканов 4,0 (2,0; 5,0), при применении рекомбинантного интерферона 3,0 (2,0; 5,0) ($p=0,56$ при сравнении групп между собой). При стандартной терапии выраженность симптома снижается в несколько раз медленнее: 43,0 (39,0; 49,0) баллов на 3-и сутки и 26,8 (22,0; 30,0) баллов на 4-е сутки ($p<0,001$). Начиная с 5 суток у пациентов, получающих иммуностропную терапию, симптом общее недомогание был купирован. При применении стандартной терапии жалоба сохранялась на уровне 3,0 (1,0; 4,0) баллов.

Анализ результатов исследования на основе показателя наглядности (таблица 5.5.2, рисунок 5.5.2) показал, что применение β -D-глюканов способствовало снижению симптома общего недомогания на 2-е сутки на 61%, тогда как в других группах только на 24%. На 4-е сутки темпы снижения выраженности симптома у пациентов, получавших различную иммуностропную терапию, сравнивались и составили 95% от уровня до лечения. Применение стандартной терапии характеризовалось медленной динамикой снижения выраженности симптома примерно на 20–25% в сутки.

Значимое уменьшение симптома ринорея отмечается на 2-е сутки во всех группах наблюдения. Однако применение иммуностропной терапии, как на основе β -D-глюканов, так и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ способствовало быстрой динамике снижения выраженности ринореи примерно на 60 баллов через 4 суток от начала терапии, а на 5-е сутки симптом был купирован. Стандартная терапия характеризовалась медленной динамикой и сохранением ринореи на протяжении всего срока наблюдения. Анализ результатов исследования на основе показателя наглядности (таблица 5.5.2, рисунок 5.5.2) показал, что применение иммуностропной терапии на основе β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном способствует уменьшению ринореи сразу на 43-46% и к 5 суткам на 100%. При применении стандартной терапии темпы снижения значимо ниже ($p < 0,001$).

Симптом затруднение носового дыхания значимо начал снижаться на 3 сутки во всех группах наблюдения, причем в группе применения β -D-глюканов значения совпадали с группой рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ – 28,0 (23,0; 34,0), но были значимо ниже, чем в группе стандартного лечения – 36,0 (31,0; 43,0) ($p < 0,001$). На 6-е сутки терапии симптом затруднение носового дыхания был полностью купирован в группах с различной иммуностропной терапией, тогда как в группе стандартной терапии сохранялся на протяжении всего времени наблюдения. Результаты анализа на основе показателя наглядности продемонстрировали медленную динамику снижения затруднения носового дыхания при стандартной терапии – на 5–10% в день и быструю при иммуностропной – примерно на 20–30%. На рисунке 5.5.2 наглядно видна разница в динамике клинических показателей между группами пациентов, получавших стандартную иммуностропную терапию. Причем применение как β -D-глюканов, так и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b + \gamma$ -D-глутамил-L-триптофан показало статистически схожие результаты: на 2-е сутки – $p = 0,55$, на 3-и – $p = 0,70$, на 4-е – $p = 0,21$, на 6-е – $p = 0,35$.

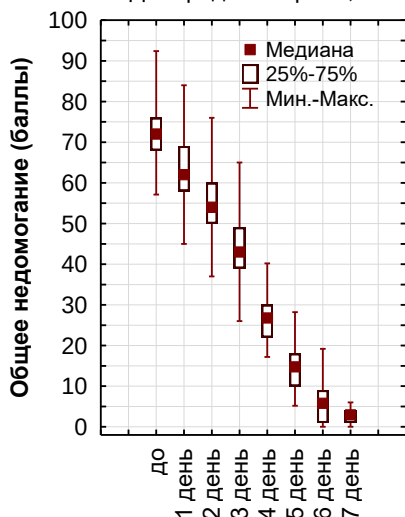
Таблица 5.5.1 – Динамика клинических показателей у пациентов с острым назофарингитом при лечении с использованием β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией (Me (Q1; Q3))

Показатель	Лечение			p(ДА)
	Стандартное (n=37) (1)	β-D-глюканы (n=38) (2)	Интерферон α2b+триптофан (n=38) (3)	
Общее недомогание (баллы)				
До лечения	72,0 (68,0; 76,0)	74,6 (69,7; 83,0)	76,1 (70,7; 80,0)	0,27
Через 1 сутки	62,0 (58,0; 69,0)	67,1 (59,7; 75,4)	51,5 (45,0; 59,4)	< 0,001
Через 2 суток	54,0 (50,0; 60,0)	53,6 (49,7; 60,0)	29,8 (26,7; 37,0)	< 0,001
Через 3 суток	43,0 (39,0; 49,0)	26,8 (22,0; 30,0)	20,2 (17,5; 24,1)	< 0,001
Через 4 суток	26,8 (22,0; 30,0)	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 5,0)	< 0,001
Через 5 суток	14,8 (10,0; 18,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 6 суток	5,8 (1,0; 9,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 7 суток	3,0 (1,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Ринорея (баллы)				
До лечения	61,0 (56,0; 69,0)	67,0 (61,0; 74,0)	64,0 (58,0; 73,0)	0,078
Через 1 сутки	58,0 (53,0; 65,0)	53,0 (47,0; 60,0)	51,0 (45,0; 58,0)	0,022
Через 2 суток	46,0 (41,0; 53,0)	32,0 (26,0; 39,0)	35,0 (29,0; 42,0)	< 0,001
Через 3 суток	32,0 (27,0; 39,0)	14,8 (10,0; 18,0)	15,0 (11,0; 21,0)	< 0,001
Через 4 суток	26,0 (21,0; 33,0)	5,0 (4,0; 7,2)	4,5 (3,0; 7,0)	< 0,001
Через 5 суток	22,0 (17,0; 29,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 6 суток	14,0 (8,0; 21,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 7 суток	12,0 (6,0; 19,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Затруднение носового дыхания (баллы)				
До лечения	64,0 (57,0; 69,0)	80,0 (77,0; 86,0)	79,5 (75,0; 85,0)	< 0,001
Через 1 сутки	60,0 (52,0; 66,0)	63,5 (58,0; 71,0)	70,5 (66,0; 76,0)	< 0,001
Через 2 суток	49,0 (44,0; 56,0)	53,0 (48,0; 59,0)	51,0 (45,0; 55,0)	0,17
Через 3 суток	36,0 (31,0; 43,0)	28,0 (23,0; 34,0)	28,0 (24,0; 31,0)	< 0,001
Через 4 суток	36,0 (31,0; 43,0)	18,5 (12,0; 22,0)	16,0 (12,0; 19,0)	< 0,001
Через 5 суток	27,0 (22,0; 34,0)	8,0 (4,0; 11,0)	5,0 (1,0; 7,0)	< 0,001
Через 6 суток	20,0 (15,0; 24,0)	0,0 (0,0; 5,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 7 суток	15,0 (10,0; 21,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Примечание: p(ДА) – значимость рангового ДА для независимых переменных по Краскелу–Уоллису				

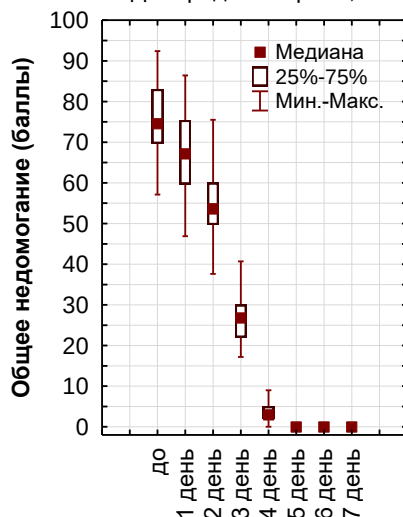
Таблица 5.5.2 – Динамика клинических показателей (в показателях наглядности, %) у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией (Me (Q1; Q3))

Показатель	Лечение			
	Стандартное (n=37) (1)	β -D-глюканы (n=38) (2)	Интерферон $\alpha 2b$ +триптофан (n=38) (3)	p(ДА)
Общее недомогание (%)				
До лечения	100	100	100	
Через 1 сутки	87,0 (81,2; 94,5)	72,0 (63,8; 77,5)	86,8 (85,4; 88,5)	< 0,001
Через 2 суток	73,9 (67,2; 83,6)	39,0 (36,6; 46,4)	72,5 (68,1; 75,5)	< 0,001
Через 3 суток	58,7 (53,9; 68,5)	25,7 (23,0; 30,1)	37,2 (33,4; 40,0)	< 0,001
Через 4 суток	37,0 (33,2; 39,9)	5,0 (2,6; 6,9)	4,5 (2,7; 6,0)	< 0,001
Через 5 суток	21,3 (14,6; 23,6)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 6 суток	8,5 (1,7; 11,9)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 7 суток	3,8 (1,4; 5,4)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Ринорея (%)				
До лечения	100	100	100	
Через 1 сутки	94,8 (94,1; 95,5)	79,7 (77,6; 82,2)	79,1 (77,0; 81,1)	< 0,001
Через 2 суток	75,0 (72,4; 78,3)	54,7 (50,0; 60,3)	47,8 (42,6; 52,7)	< 0,001
Через 3 суток	51,7 (48,2; 57,6)	23,7 (18,0; 28,6)	22,0 (15,0; 29,3)	< 0,001
Через 4 суток	41,7 (36,2; 47,9)	7,7 (4,6; 11,1)	7,3 (5,1; 11,6)	< 0,001
Через 5 суток	35,0 (29,3; 42,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 6 суток	21,7 (14,3; 30,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Через 7 суток	19,0 (10,7; 27,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Затруднение носового дыхания (%)				
До лечения	100	100	100	
Через 1 сутки	94,5 (93,4; 96,9)	88,7 (88,0; 89,4)	77,9 (70,5; 84,1)	0,17
Через 2 суток	75,4 (72,6; 79,4)	65,6 (54,8; 72,4)	65,9 (60,7; 72,0)	< 0,001
Через 3 суток	56,5 (52,4; 60,3)	35,2 (31,7; 39,4)	35,1 (29,6; 40,0)	< 0,001
Через 4 суток	56,5 (52,4; 60,3)	19,9 (16,4; 24,7)	23,7 (15,7; 26,3)	< 0,001
Через 5 суток	41,8 (36,4; 47,8)	6,0 (1,4; 10,1)	9,8 (4,9; 13,9)	< 0,001
Через 6 суток	30,9 (25,0; 34,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 5,0)	< 0,001
Через 7 суток	24,5 (18,8; 29,4)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Примечание: p(ДА) – значимость рангового ДА для независимых переменных по Краскелу–Уоллису				

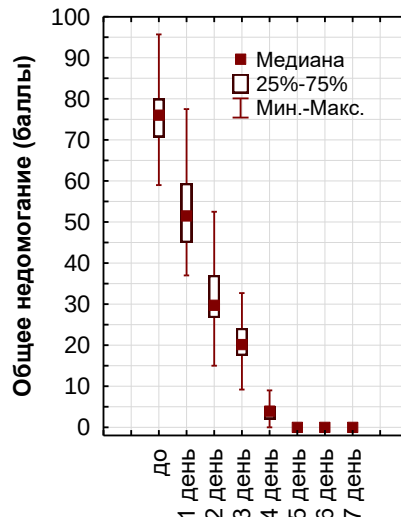
Лечение=стандартная терапия
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$



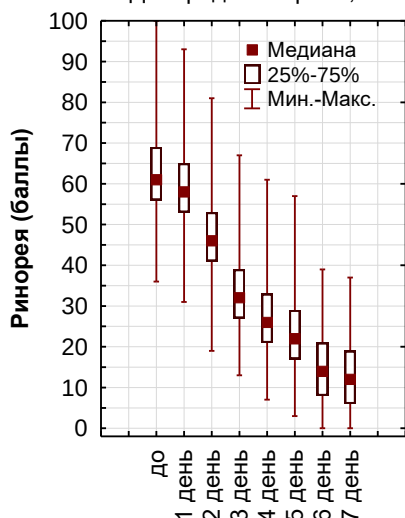
Лечение= β -D-глюканы
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$



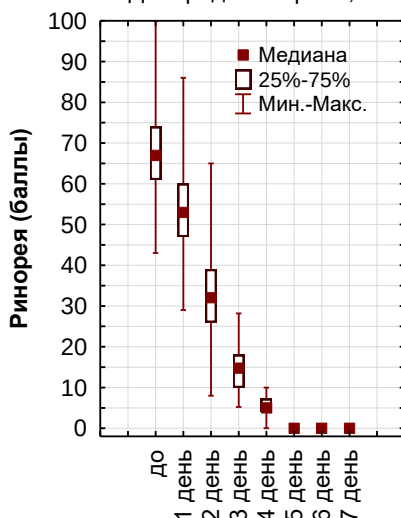
Лечение=интерферон $\alpha 2b$ +триптофан
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$



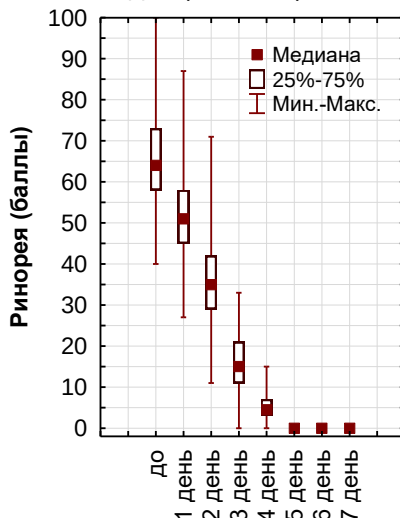
Лечение=стандартная терапия
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$



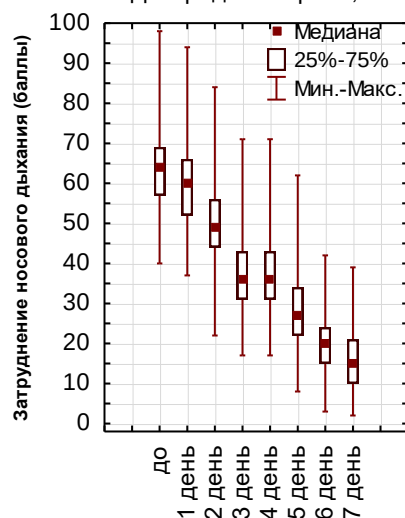
Лечение= β -D-глюканы
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$



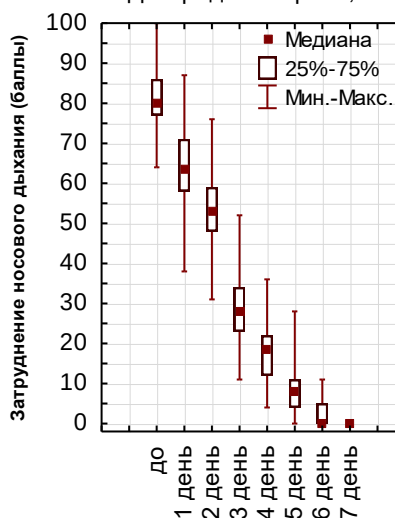
Лечение=интерферон $\alpha 2b$ +триптофан
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$



Лечение=стандартная терапия
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$



Лечение= β -D-глюканы
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$



Лечение=интерферон $\alpha 2b$ +триптофан
Ранговый ДА Фридмана: $p < 0,0001$

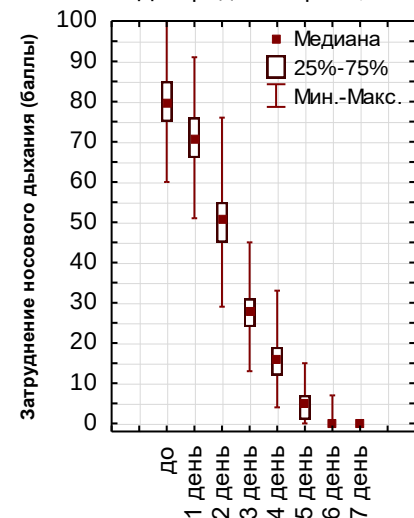


Рисунок 5.5.1 – Клинические показатели (в баллах) у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β -D-глюканов и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией

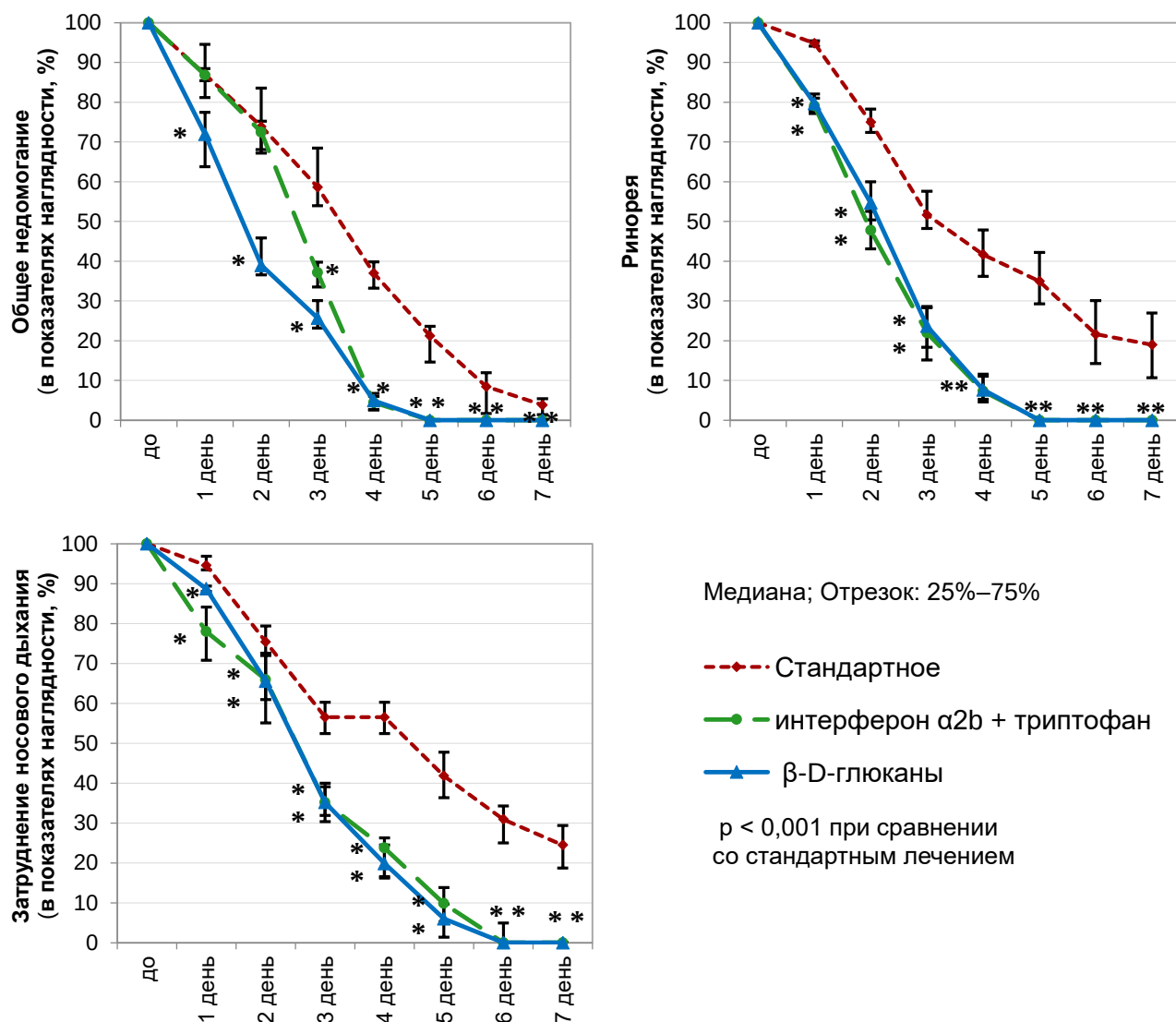


Рисунок 5.5.2 – Динамика клинических показателей (в показателях наглядности, %) у пациентов с острым назофарингитом на фоне применения β-D-глюканов и рекомбинантного интерферона α2b в сочетании с-D-глутамил-L-триптофаном по сравнению со стандартной терапией

Таким образом, применение средств иммуностропной терапии в виде рекомбинантного IFNα2b в сочетании с γ-D-глутамил-L-триптофаном и средства, содержащего β-D-глюкан, для лечения ОНФ вирусной этиологии обеспечивают в течение 7-ми дней развитие быстрой динамики снижения выраженности и купирование клинических симптомов заболевания уже на 5-6 сутки. При использовании средств стандартной терапии к концу лечения симптомы полностью купированы не были.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА, ЗАТЯЖНОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА И ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА

В главе 4 была представлена характеристика изменений, возникающих при различных формах риносинуситов на основе комплексной оценки функционального состояния мукозального иммунитета. Оценка изменений концентраций противовоспалительных и провоспалительных цитокинов – IL-1Ra и IL-1 β в носовых секретах показала, что при остром воспалительном процессе – ОГРС происходит значительное увеличение концентрации IL-1 β и выраженное снижение его рецепторного антагониста IL-1Ra, тогда как при затяжной форме острого гнойного риносинусита и обострении хронического гнойного риносинусита происходит увеличение противовоспалительного цитокина IL-1Ra, на фоне недостаточного повышения (при ЗФОГРС) или снижения при (ОХГРС) провоспалительного цитокина IL-1 β . Снижение СЦК нейтрофилов происходит при ОГРС за счет активации нейтрофилов и их дегрануляции, а при ЗФОГРС и ОХГРС за счет истощения антимикробной функции нейтрофилов, оксидативный стресс наблюдается при всех формах риносинусита, особенно сильно выражен при ОХГРС, целостность эпителиальных клеток нарушена, что выражается повышением индексов деструкции ИЦК и СПД, при ОГРС за счет преобладания клеток в 1-2 стадии деструкции, при ЗФОГРС и ОХГРС за счет 3-4 степени деструкции. В результате полученных данных, были сформированы показания для назначения иммунотропной терапии: при ОГРС- средств, активирующих врожденный иммунитет, к которым относятся пероральные β -D-глюканы грибного происхождения, а при ЗФОГРС и ОХГРС-средства, обладающие иммунозаместительной иммуностимулирующей терапией, такие как рекомбинантный IL-1 β .

6.1 Оценка эффективности лечения пациентов с острым гнойным риносинуситом β -D-глюканами в сочетании со стандартной терапией

Пациенты с острым гнойным риносинуситом разделены на две группы.

Группа сравнения включала 33 человека, которые получали стандартную терапию – цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Группа наблюдения – 32 человека, получали грибные β -D-глюканы по 1 капсуле 2 раза в день в сочетании со стандартной терапией: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Оценка эффективности лечения острого гнойного риносинусита на основе цитологического исследования

Анализ показателей, характеризующих состояние слизистой оболочки носа, показал, что применение стандартной терапии в сочетании с пероральным использованием иммуностропного средства, содержащего β -D-глюканы, способствует более раннему запуску процессов регенерации и более эффективному восстановлению целостности слизистой оболочки носа, чем применение только стандартной терапии. Этот эффект характеризуется снижением показателей СПД и ИЦК ($p < 0,001$), причем уровень практически здоровых достигается уже к 5-м суткам терапии (Таблица 6.1.1). Применение только стандартной терапии способствует значимому уменьшению значений СПД к 3-м суткам терапии ($p < 0,001$), но так и не достигает значений практически здоровых людей. ИЦК значимо снижается к 3-м суткам терапии и достигает уровня практически здоровых людей к 10-м суткам терапии.

Таблица 6.1.1 – Динамика среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Лечение		Уровень p^*
	Стандартное, $n=32$	Стандартное + β -D глюканы, $n=33$	
Средний показатель деструкции эпителиальных клеток			
Норма (группа здоровых)	0,92 $\pm$ 0,23		
До лечения	1,54 $\pm$ 0,11	1,52 $\pm$ 0,12	0,68
Через 1 сутки	1,51 $\pm$ 0,11	1,25 $\pm$ 0,12 [^]	< 0,001
На 3 сутки	1,48 $\pm$ 0,10 [^]	1,22 $\pm$ 0,11 [^]	< 0,001
На 5 сутки	1,44 $\pm$ 0,10 [^]	0,92 $\pm$ 0,25 [^] &	< 0,001
На 7 сутки	1,35 $\pm$ 0,10 [^]	0,77 $\pm$ 0,18 [^] &	< 0,001
На 10 сутки	1,21 $\pm$ 0,11 [^]	0,70 $\pm$ 0,15 [^] &	< 0,001
Индекс цитолиза эпителиальных клеток			
Норма (группа здоровых)	0,29 $\pm$ 0,11		
До лечения	0,43 $\pm$ 0,09	0,42 $\pm$ 0,11	0,65
Через 1 сутки	0,42 $\pm$ 0,09	0,38 $\pm$ 0,09 [^]	0,077
На 3 сутки	0,38 $\pm$ 0,07 [^]	0,33 $\pm$ 0,07 [^]	0,0041
На 5 сутки	0,35 $\pm$ 0,06 [^]	0,28 $\pm$ 0,06 [^] &	< 0,001
На 7 сутки	0,33 $\pm$ 0,05	0,29 $\pm$ 0,08 [^] &	0,020
На 10 сутки	0,30 $\pm$ 0,05 [^] &	0,26 $\pm$ 0,08 [^] &	0,049
Примечание. p^* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; [^] – $p < 0,01$ при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут уровень нормы			

На рисунке 6.1.1 представлена динамика СПД и ИЦК у пациентов с острым гнойным риносинуситом при различных способах и сроках лечения. Визуализация на приведенных ниже графиках средних значений СПД и ИЦК и их 95% доверительных интервалов отражает более выраженную динамику этих коэффициентов в группе сочетанной терапии, что проявляется статистически значимо более низкими значениями СПД и ИЦК через уже 1–3 суток относительно соответствующих значений в группе стандартной терапии. Применение иммунотропной терапии в сочетании со стандартной через 5 дней способствует достижению уровня практически здоровых лиц, а при стандартной только на 10 сутки.

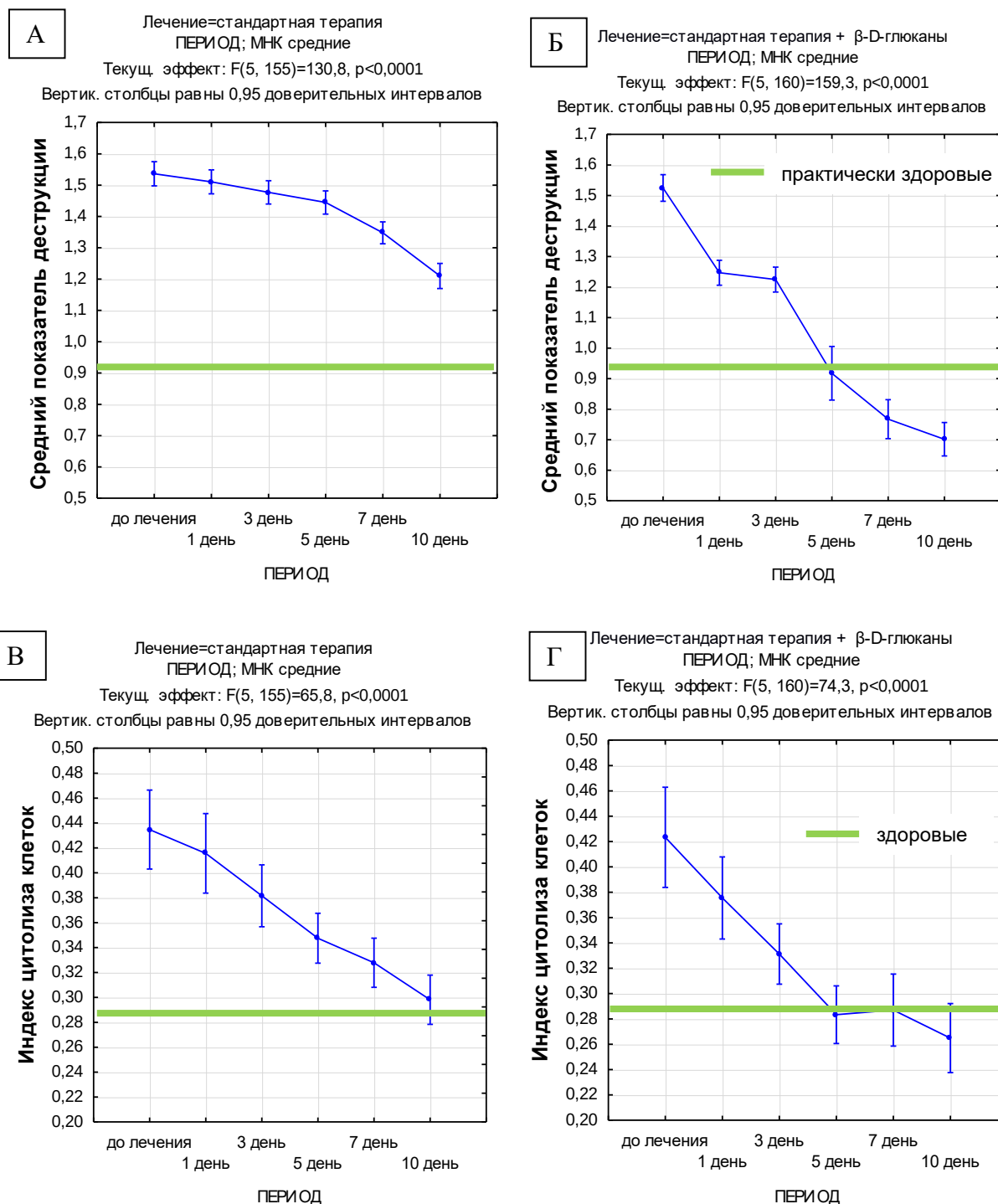


Рисунок 6.1.1 – Динамика среднего показателя деструкции (А, Б) и индекса цитотоксичности эпителиальных клеток (В, Г) у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией

Оценка эффективности лечения острого гнойного риносинусита на основе изучения функциональной активности нейтрофилов

Исследование показателя, характеризующего функциональную активность нейтрофилов слизистой оболочки носа, проводили на основе вычисления СЦК.

На рисунке 6.1.2 представлена визуальная оценка риноцитограмм до и после стандартной терапии в сочетании с иммуностимулирующим средством, содержащим β -D-глюканы, которая демонстрирует увеличение количества гранул катионного белка и интенсивности их зеленого свечения в поле зрения. Это свидетельствует об активации антимикробной функции нейтрофилов слизистой оболочки носа.

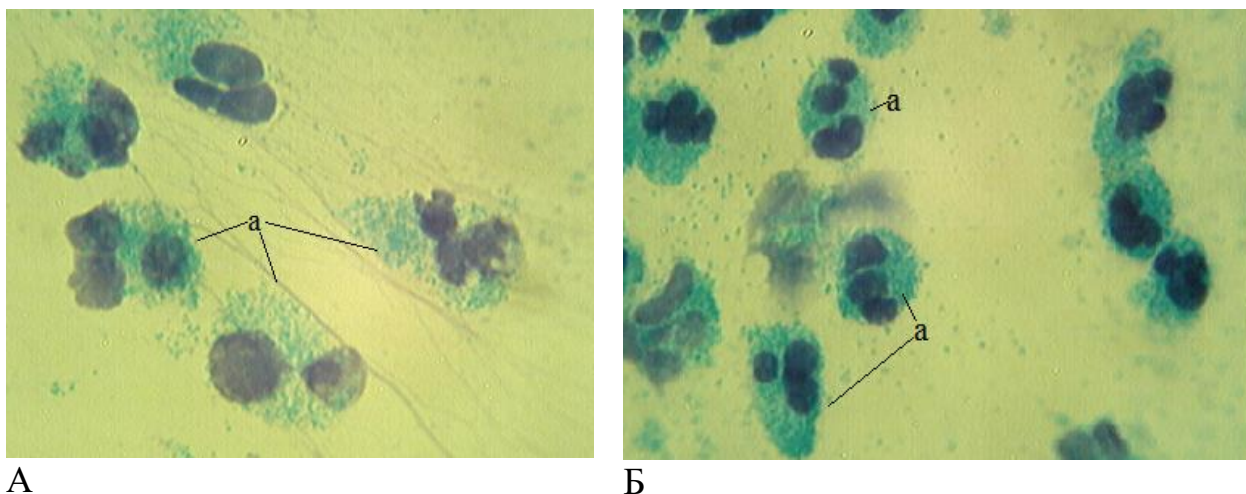


Рисунок 6.1.2 – Риноцитограмма слизистой оболочки пациента Р. с острым гнойным риносинуситом. А – до лечения: а – снижена функциональная активность нейтрофилов, Б – после стандартного лечения в сочетании с β -D-глюканами: а – нейтрофилы, полностью заполненные катионными гранулами

Приведенные в таблице 6.1.3 результаты расчетов СЦК у пациентов с острым гнойным риносинуситом показывают, что применение стандартной терапии в сочетании с β -D-глюканами способствует повышению значений СЦК и достижению значений практически здоровых людей уже на третьи сутки лечения, тогда как применение только стандартной терапии – на 10 сутки. Полученный результат свидетельствует о том, что β -D-глюканы способствуют активации антимикробных свойств нейтрофилов. На рисунке 6.1.3 наглядно видно, что в случае сочетания стандартной терапии и β -D-глюканов уже на 3 день значения показателя достигают

уровня практически здоровых людей и даже превышают его, с максимальным значением $2,51 \pm 0,13$ на 10-й день терапии.

Таблица 6.1.2 – Динамика среднего цитохимического коэффициента у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Лечение		Уровень P*
	Стандартное, n=32	Стандартное + β -D-глюканы, n=33	
Норма (группа здоровых)	$2,22 \pm 0,50$		
До лечения	$1,92 \pm 0,11$	$1,88 \pm 0,11$	0,14
Через 1 сутки	$1,99 \pm 0,12^{\wedge}$	$2,06 \pm 0,15^{\wedge}$	0,042
На 3 сутки	$2,06 \pm 0,10^{\wedge}$	$2,24 \pm 0,13^{\wedge}$ &	< 0,001
На 5 сутки	$2,14 \pm 0,09^{\wedge}$	$2,32 \pm 0,12^{\wedge}$ &	< 0,001
На 7 сутки	$2,18 \pm 0,10$	$2,45 \pm 0,11^{\wedge}$ &	< 0,001
На 10 сутки	$2,21 \pm 0,10$ &	$2,51 \pm 0,13$ &	< 0,001

Примечание. p* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; $\wedge$ – p < 0,05 при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут показатель нормы

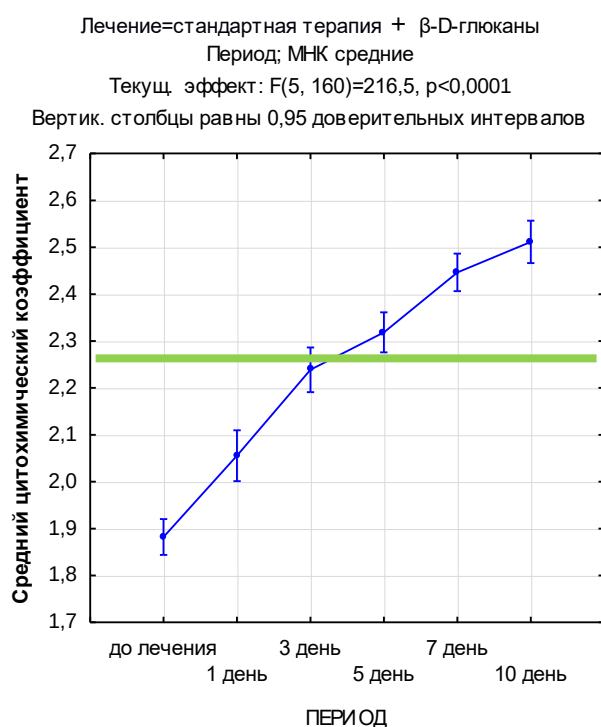
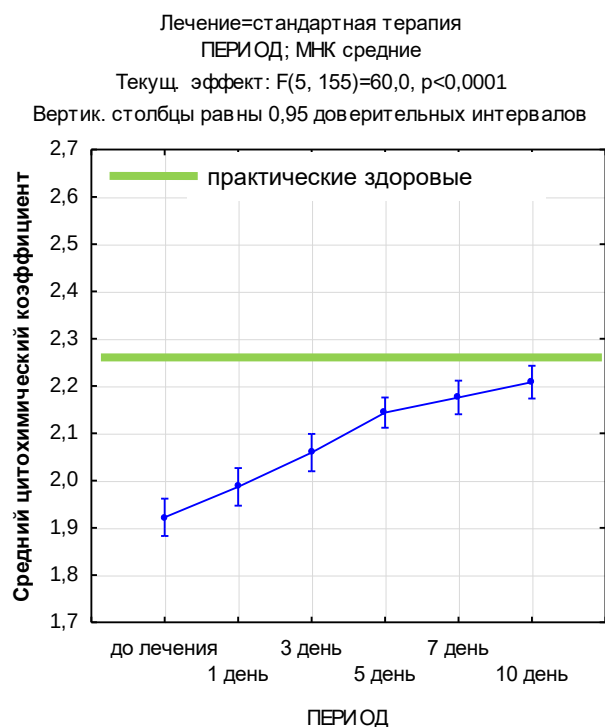


Рисунок 6.1. 3 – Динамика среднего цитохимического коэффициента у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией

Оценка эффективности лечения острого гнойного риносинусита на основе изучения тиолдисульфидного баланса

Исследование изменений значений ТДК, характеризующего активность тиолдисульфидных групп носовых секретов пациентов, показывает, что применение стандартной терапии в сочетании с пероральным использованием иммуностропного средства, содержащего β -D-глюканы, значительно повышает уровень ТДК уже на 1-е сутки терапии ($p < 0,001$) (Таблица 6.1.3). Это свидетельствует об активации неферментативного звена антиоксидантной системы и связано с эффектами β -D-глюканов и янтарной кислоты, которые являются основными компонентами иммуностропного средства.

У группы пациентов, получавших только стандартные средства лечения, несмотря на увеличение значений ТДК, динамика их изменений очень медленная, невыраженная (темпы прироста за 10 суток всего 13,3%), что подтверждает отсутствие эффекта антиоксидантной активности средств стандартной терапии.

Таблица 6.1.3 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Лечение		Уровень p^*
	Стандартное, $n=32$	Стандартное + β -D-глюканы, $n=33$	
Норма (группа здоровых)	3,47 $\pm$ 0,26		
До лечения	2,33 $\pm$ 0,30	2,34 $\pm$ 0,30	0,90
Через 1 сутки	2,33 $\pm$ 0,30	2,49 $\pm$ 0,29 [^]	0,016
На 3 сутки	2,35 $\pm$ 0,31	2,56 $\pm$ 0,26 [^]	0,0053
На 5 сутки	2,39 $\pm$ 0,30	2,66 $\pm$ 0,27 [^]	< 0,001
На 7 сутки	2,54 $\pm$ 0,32 [^]	2,82 $\pm$ 0,30 [^]	< 0,001
На 10 сутки	2,64 $\pm$ 0,33 [^]	3,44 $\pm$ 0,11 [^] &	< 0,001
Примечание. p^* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; [^] – $p < 0,01$ при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут показатель нормы			

На рисунке 6.1.4 представлена графическая интерпретация изменений ТДК в процессе стандартной терапии и ее сочетания с иммуностропной терапией, на

котором показано, что у группы пациентов на фоне применения стандартной терапии в сочетании с β -D-глюканами отмечалось резкое увеличение динамики значений ТДК с 5-го дня лечения ($p < 0,0001$), и к 10-м суткам значения достигли уровня практически здоровых лиц.

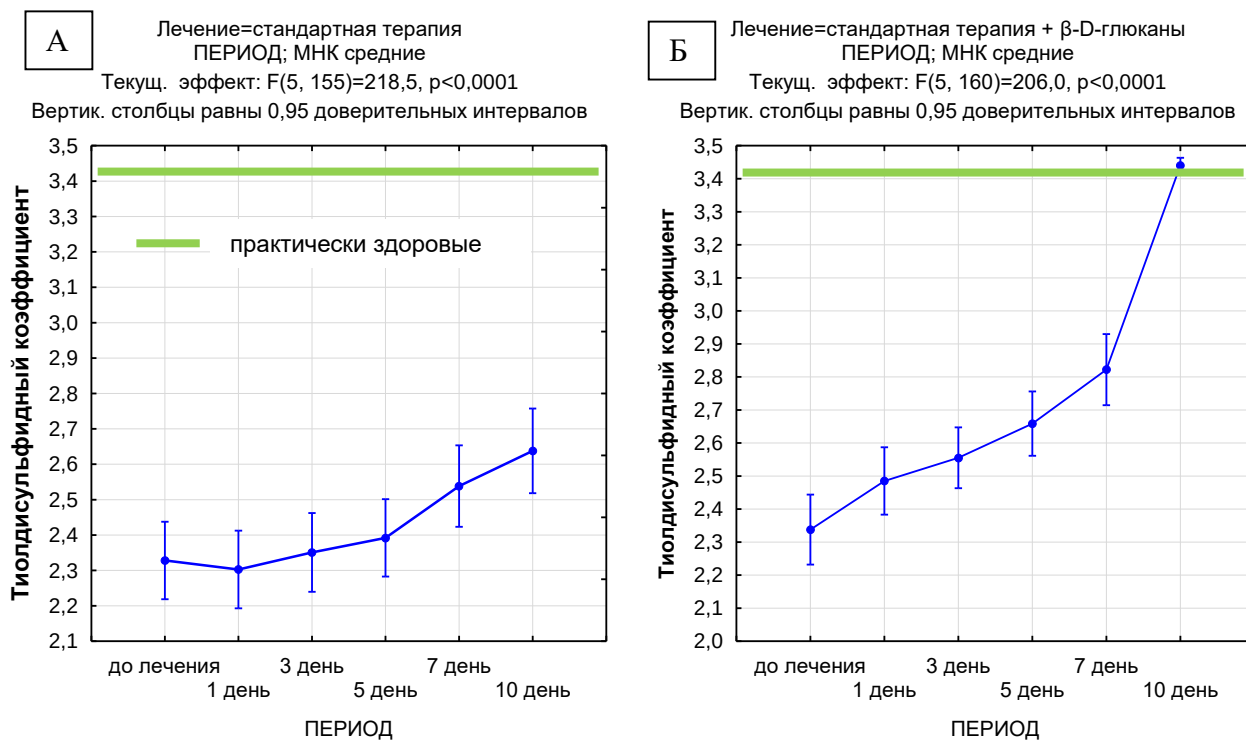


Рисунок 6.1.4 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента (А, Б) у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией

*Оценка эффективности лечения острого гнойного риносинуста
на основе изучения баланса цитокинов IL-1Ra и IL-1 β*

Учитывая, что значимым механизмом в иммунопатогенезе различных форм гнойного воспаления слизистых оболочек носа и околоносовых пазух является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов семейства IL-1: IL-1 β и IL-1Ra, выполнена Оценка изменения уровня IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах до и после применения стандартной терапии ($n=32$) и ее сочетания с иммуностропным средством, содержащим β -D-глюканы ($n=33$), отражена в таблице 6.1.4 и на рисунке 6.1.5, где наглядно показаны значения средних концентраций и их 95% доверительные интервалы. В обеих группах до лечения отмечается однородное

($p=0,091$) увеличение уровня IL-1 β (относительно здоровых лиц), примерно в 20 раз, после проведения терапии отмечается снижение концентрации IL-1 β ($p<0,001$), также в обеих группах. Однако применение стандартной терапии способствует снижению концентрации IL-1 β всего на 36%, тогда как в сочетании с β -D-глюканами снижение уровня этого цитокина составило 92,54% (примерно в 13 раз).

Концентрация IL-1Ra до лечения в группе пациентов со стандартной терапией и в группе с сочетанием стандартной терапии с β -D-глюканами была значимо ($p<0,001$) снижена по сравнению с практически здоровыми лицами, а между собой значимо не различались ($p=0,090$). После лечения отмечается значимое ($p<0,001$) повышение концентрации: в группе стандартного лечения повышение было всего – в 1,2 раза, тогда как в группе стандартной терапии в сочетании с β -D-глюканами – в 2,16 раза со значимым превышением значений практически здоровых лиц.

Этот эффект можно объяснить следующими механизмами, которые вероятно возникают в условиях воспаления слизистой оболочки ВДП. С одной стороны, несмотря на поддержание постоянного уровня синтеза IL-1Ra, при развитии воспаления должно происходить усиление экспрессии гена IL-1Ra и существенное повышение его продукции [481]. Как было показано в предыдущей главе, при ОНФ на 2-е сутки заболевания уровни IL-1Ra не отличаются от уровня практически здоровых лиц, что можно объяснить некоторым запаздыванием реакций адаптивного иммунитета. А через 14 дней, уже при развитии острого гнойного воспаления наблюдается уже снижение IL-1Ra, вероятно, за счет того, что часть остается в цитоплазме клетки, а экспрессия секреторной части недостаточна для осуществления адекватного противовоспалительного действия. И как видно из результатов лечения пациентов с помощью только стандартной терапии, достаточного уровня IL-1Ra для нейтрализации повышенной концентрации IL-1 β (повышенного в 20 раз) не хватает.

При сочетании стандартной терапии с иммуотропным средством происходит, как было описано выше, значительное снижение IL-1 β , с одной

стороны, и увеличение IL-1Ra выше значений здоровых лиц, что в условиях острого гнойного воспаления можно расценивать как адекватный иммунный ответ. Исследованиями было показано, что дрожжевые β -глюканы индуцируют сильную экспрессию IL-1Ra [325].

Применение иммуотропной терапии также способствовало значимому повышению соотношения IL-1RA/IL-1 β в 30 раз. У пациентов со стандартным лечением изменения соотношения были всего в 1,85 раза, хотя при выполнении статистического анализа значения IL-1RA/IL-1 β до лечения и после имеют значимость $p < 0,001$.

Таблица 6.1.4 – Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL-1RA/IL-1 β у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Лечение		Уровень р*
	Стандартная терапия, n=32	Стандартная терапия + β-D-глюканы, n=33	
IL-1β			
Норма (группа здоровых)	20,34±6,29		
До лечения	497,53±59,77	472,92±55,44	0,091
После лечения	315,87±44,14	35,31±8,65	< 0,001
Уровень р^	0,0015	< 0,001	
IL-1Ra			
Норма (группа здоровых)	1781,71±480,39		
До лечения	906,68±77,68	904,16±76,09	0,88
После лечения	1063,78±111,83	1952,98±114,57&	< 0,001
Уровень р^	0,034	< 0,001	
IL-1RA/IL-1β			
Норма (группа здоровых)	89,99±15,84		
До лечения	1,84±0,24	1,93±0,26	0,15
После лечения	3,42±0,54	58,65±15,19	< 0,001
Уровень р^	< 0,001	< 0,001	
Примечание. р* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; р^ – значимость парного критерия Стьюдента; & – достигнут показатель нормы			

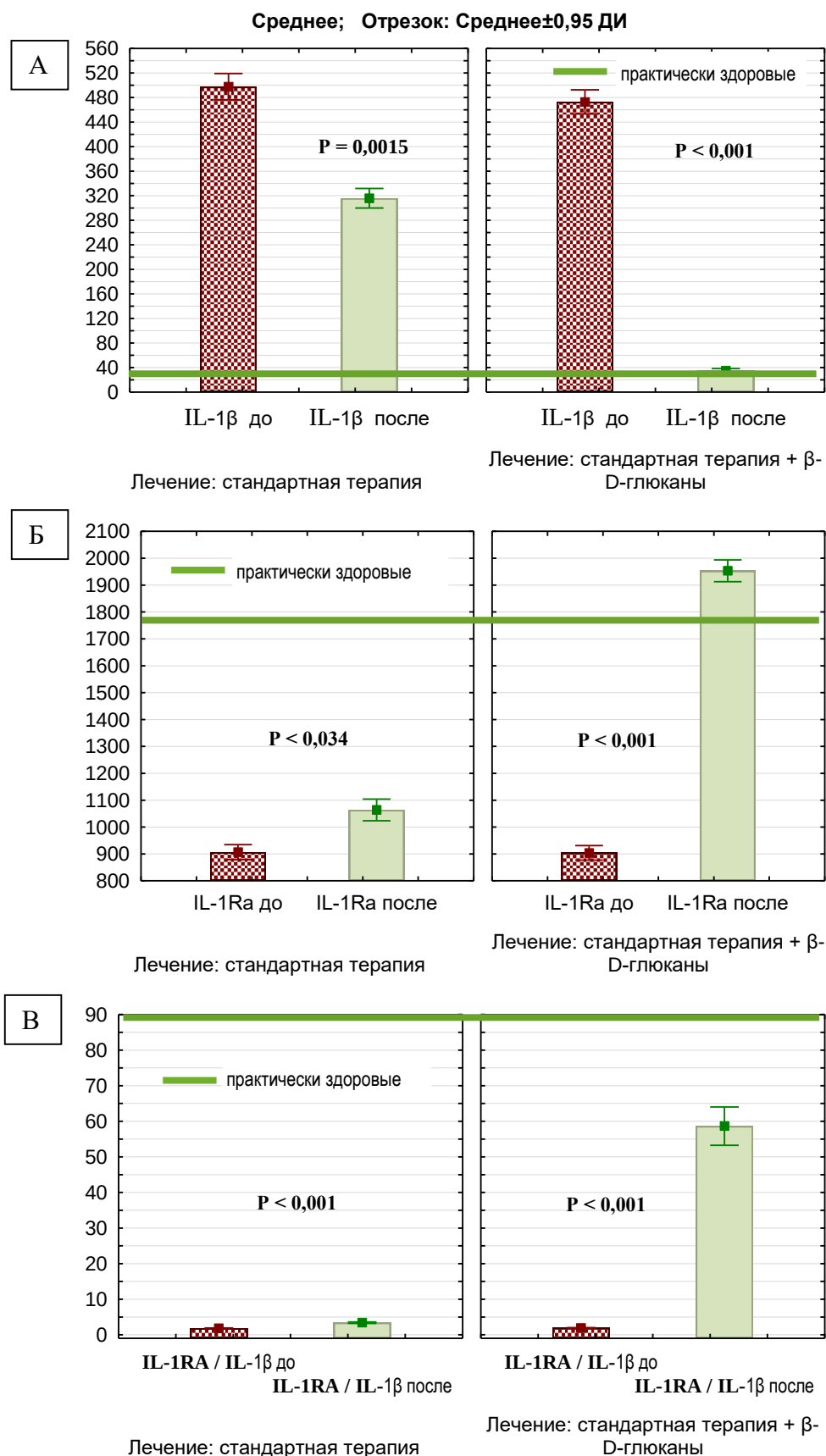


Рисунок 6.1.5 – Изменение концентраций цитокинов IL-1β (А), IL-1Ra (Б) и их соотношения IL1Ra/IL1β (В) у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β-D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией

Таким образом, представленные результаты лечения пациентов с ОГРС на фоне стандартной терапии и ее сочетания с иммуномодулирующим средством, содержащим β -D-глюканы, на основе оценки изменений цитологических и биохимических показателей (СЦК, СПД, ИЦК, ТДК), а также концентраций противовоспалительного IL-1Ra и провоспалительного IL-1 β цитокинов в носовых секретах исследуемых групп пациентов показали:

1. Лечение ОГРС сочетанием стандартной терапии с β -D-глюканами повышает значения СЦК до уровня практически здоровых людей к 3-му дня лечения, значения СПД и ИЦК к 5-му дню, а ТДК к 10-му дню наблюдения. Также оказывает значимое влияние на изменение концентраций цитокинов IL-1Ra и IL-1 β относительно группы пациентов, которые получали стандартное лечение. К 10 дню терапии происходит увеличение концентрации противовоспалительного цитокина IL-1Ra в 2,2 раза и снижение в 13,5 раз провоспалительного цитокина IL-1 β по сравнению со значениями до лечения, значение величины соотношения концентраций цитокинов IL-1Ra/IL-1 β также значимо повышается, что характеризует положительную эффективность лечения.

2. Лечение ОГРС средствами стандартной терапии характеризуется медленной динамикой показателей: СЦК и ИЦК достигают уровня здоровых только к 10-ым суткам, а значения СПД и ТДК не достигают уровня практически здоровых. Анализ изменений концентраций цитокинов IL-1 β и IL-1Ra показал статистически значимое уменьшение IL-1 β , увеличение IL-1Ra и их соотношения, но по сравнению с группой наблюдения эти изменения были крайне малы.

3. Полученные результаты применения в комплексной терапии пациентов с ОГРС β -D-глюканов свидетельствуют об активации механизмов врожденного иммунитета. Активация этих реакций происходит в течение нескольких часов после применения таких средств, что обеспечивает быструю динамику исследованных показателей на фоне острого воспаления.

Оценка эффективности лечения острого гнойного риносинусита на основе изменений клинической симптоматики

Клиническую эффективность стандартной терапии и ее сочетания с иммуностропным средством оценивали по динамике изменений следующих жалоб пациентов: ринорея и затруднение носового дыхания, а также на результаты визуального осмотра слизистой оболочки полости носа (отечность) и характера пунктата, получаемого из верхнечелюстной пазухи (таблица 6.1.5, рисунок 6.1.6).

Таблица 6.1.5 – Клинические показатели (в баллах) и их динамика (в показателях наглядности, %) у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией, Me (Q1; Q3)

Показатель	Лечение		Уровень р
	Стандартное (n=32)	Стандартное + β-D-глюканы (n=33)	
Ринорея (баллы)			
До лечения	77,0 (60,0; 84,0)	79,0 (62,0; 85,0)	0,67
На 3 сутки	68,0 (51,0; 75,0)	50,0 (38,0; 54,0)	< 0,001
На 5 сутки	54,0 (37,0; 61,0)	29,0 (17,0; 33,0)	< 0,001
На 7 сутки	37,0 (20,0; 44,0)	6,0 (1,0; 14,0)	< 0,001
На 10 сутки	28,0 (11,5; 35,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Динамика ринореи (в показателях наглядности, %)			
До лечения	100	100	
На 3 сутки	88,3 (85,0; 89,3)	62,2 (56,3; 64,2)	< 0,001
На 5 сутки	70,1 (61,6; 72,6)	35,8 (25,7; 38,8)	< 0,001
На 7 сутки	48,0 (33,2; 52,4)	8,3 (1,4; 17,1)	< 0,001
На 10 сутки	36,4 (20,1; 41,7)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Затруднение носового дыхания (баллы)			
До лечения	77,0 (63,0; 89,5)	76,0 (66,0; 87,0)	0,86
На 3 сутки	68,0 (54,0; 80,5)	59,0 (49,0; 70,0)	0,078
На 5 сутки	51,0 (37,0; 63,5)	36,0 (26,0; 47,0)	0,0018
На 7 сутки	40,0 (26,0; 52,5)	9,0 (5,0; 12,0)	< 0,001
На 10 сутки	23,0 (11,5; 35,5)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Динамика затруднения носового дыхания (в показателях наглядности, %)			
До лечения	100	100	
На 3 сутки	88,3 (85,7; 89,9)	77,6 (74,2; 80,5)	< 0,001
На 5 сутки	66,2 (58,7; 70,9)	47,4 (39,4; 54,0)	< 0,001
На 7 сутки	51,9 (41,3; 58,7)	11,5 (5,3; 14,9)	< 0,001
На 10 сутки	32,3 (21,6; 39,7)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Примечание: р – значимость критерия Манна–Уитни			

Представленные в таблице 6.1.5 и на рисунке 6.1.6 результаты показывают, что до начала лечения значимых различий в клинической симптоматике пациентов двух исследуемых групп не обнаружено ($p=0,67$ и $p=0,86$). Следовательно, группы пациентов однородны по степени тяжести заболевания, что позволяет корректно анализировать изменения клинических симптомов заболевания на фоне применения терапии.

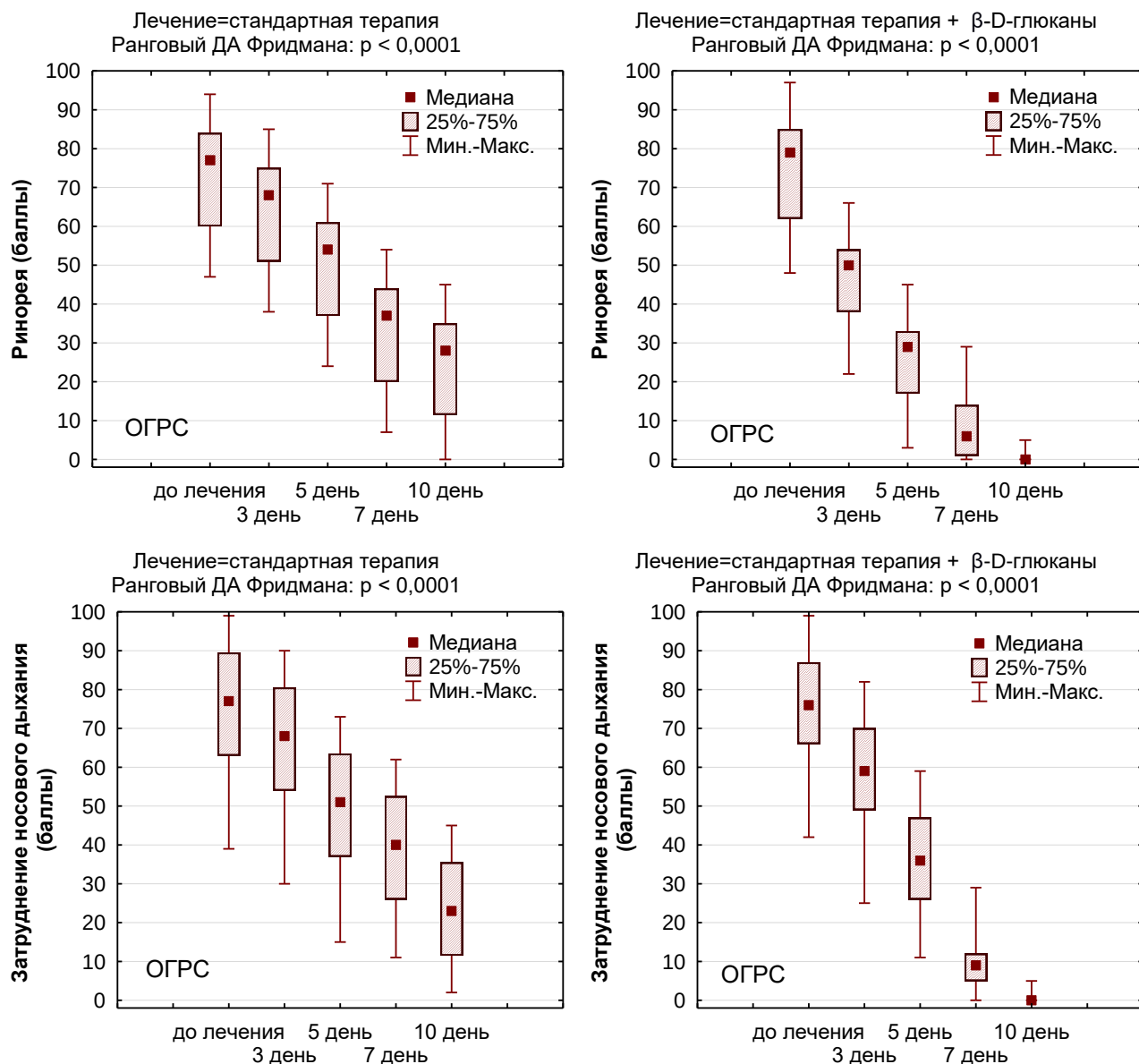


Рисунок 6.1.6 – Клинические показатели (в баллах) у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией

Результаты лечения пациентов двух групп демонстрируют, что начиная с 3 дня, отмечается позитивный сдвиг в выраженности указанных симптомов ОГРС, что свидетельствует об уменьшении тяжести заболевания. Однако в группе пациентов, получающих сочетанное лечение, начиная с 3 дня терапии, выраженность снижения симптомов ОГРС происходит более активно, чем в группе пациентов, получавших стандартное лечение. Обследование пациентов в последующие дни подтверждает эффективность сочетанной терапии. В результате к 10 дню наблюдений у пациентов, получавших иммуностропное средство в дополнении к стандартному лечению, отмечали купирование ринореи и затруднения носового дыхания. В группе пациентов, получавших стандартное лечение, симптомы ринореи сохраняются на уровне 28,0 (11,5; 35,0), а затруднения носового дыхания – 23,0 (11,5; 35,5) баллов, что указывает на незавершенность воспалительного процесса.

Дальнейшая оценка снижения выраженности значений симптомов ОГРС была проведена с помощью показателя наглядности (ПН) (Рисунок 6.1.7). У пациентов, получавших сочетанную терапию, симптом ринореи через 3-е суток лечения снизился сразу на 38%, через 5 суток – примерно на 65%, на 7-е – на 92% и полностью был купирован на 10 сутки (ПН – 0,0 (0,0; 0,0)). У пациентов, получавших стандартную терапию, выраженность симптома ринореи также снижалась, но значительно медленнее: на 3-е сутки – на 12%, на 5-е сутки – на 30%, на 7-е – на 52% и полностью не купирован: на 10-е сутки ПН составил 36,4 (20,1; 41,7). Выраженность симптома затруднение носового дыхания у пациентов, получавших сочетанную терапию, уменьшалась значительно и активно, начиная с 5-х суток – на 53% от начала терапии, на 7-е сутки на 89% и на 100% к 10 суткам терапии. Применение стандартной терапии способствовало снижению интенсивности симптомов, но значительно меньше, чем при сочетании с β -D-глюканами ($p < 0,001$): 5-е сутки на 54%, 7-е сутки на 49%, на 10-е сутки только на 60%.

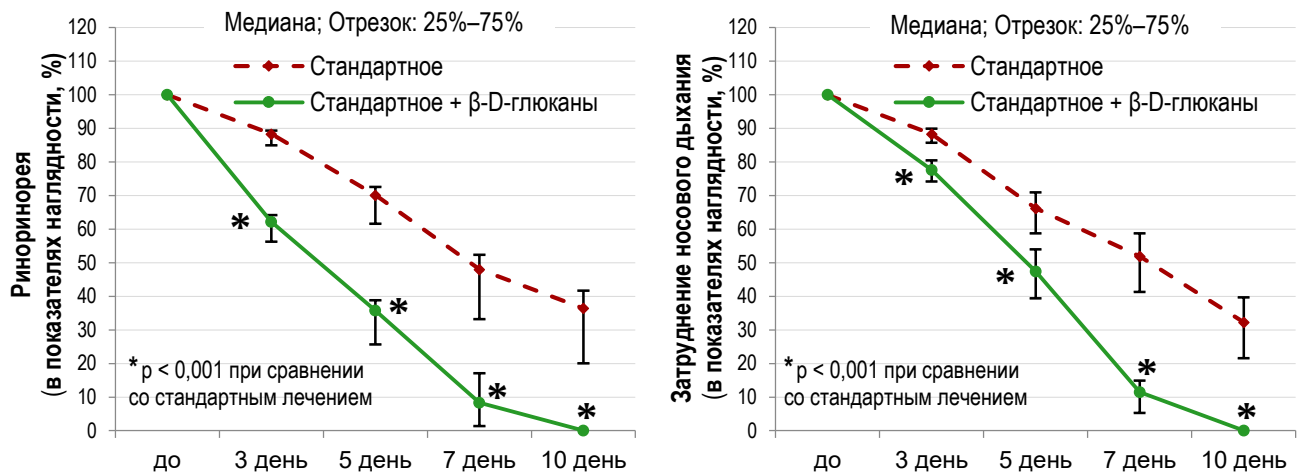


Рисунок 6.1.7 – Динамика клинических показателей (в показателях наглядности, %) у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β-D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией

Анализ динамики клинических показателей (% случаев) у пациентов с ОГРС при различных способах и сроках лечения представлен в таблице 6.1.6.

Осмотр слизистой оболочки носа и пунктирование пазух носа показал, что до лечения в 100% случаев во всех группах пациентов был отек слизистой оболочки носа и при пункции верхнечелюстных пазух получено гнойное отделяемое. На 3 сутки терапии гнойное отделяемое при пункции верхнечелюстных пазух сохранялось в обеих группах, однако в случае дополнения стандартной терапии β-D-глюканами, у 2 пациентов (6,1%) гнойного отделяемого не было. Значимые различия между группами были зафиксированы на 7-е сутки терапии и сохранялись на 10-е сутки. При применении стандартной терапии на 7-е сутки у 31% пациентов, а на 10-е сутки у 50% в промывная жидкость из верхнечелюстной пазухи была без гнойного содержимого. Дополнение стандартной терапии иммуностропным средством способствовало большему количеству пациентов, у которых пунктат из верхнечелюстных пазух был чистый: на 7 сутки у 75% пациентов, на 10 сутки в 90,9% случаев. Отечность слизистой оболочки носа в обеих группах значительно снизилась: на 7 сутки у 15,6%, на 10 сутки у 50% при стандартной терапии; при сочетании с иммуностропным средством, на 7 сутки у 63,6% и на 10 сутки у 90%.

Клинические признаки	Лечение						p
	Стандартная терапия (n=32)			Стандартная терапия + β-D-глюканы (n=33)			
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
Гнойное отделяемое при пункции							
до лечения							
есть	32	100,0	89,3-100,0	33	100,0	89,6-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-10,4	0	0,0	0,0-10,4	
3 день							
есть	32	100,0	89,3-100,0	31	93,9	80,4-98,3	0,49*
нет	0	0,0	0,0-10,7	2	6,1	1,7-19,6	
5 день							
есть	27	84,4	68,2-93,1	25	75,8	59,0-87,2	0,38
нет	5	15,6	6,9-31,8	8	24,2	12,8-41,0	
7 день							
есть	22	68,8	51,4-82,0	8	24,2	12,8-41,0	< 0,001
нет	10	31,3	18,0-48,6	25	75,8	59,0-87,2	
10 день							
есть	16	50,0	33,6-66,4	3	9,1	3,1-23,6	< 0,001
нет	16	50,0	33,6-66,4	30	90,9	76,4-96,9	
p#	< 0,001			< 0,001			
Отечность							
до лечения							
есть	32	100,0	89,6-100,0	33	100,0	89,6-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-10,4	0	0,0	0,0-10,4	
3 день							
есть	32	100,0	89,3-100,0	31	93,9	80,4-98,3	0,49*
нет	0	0,0	0,0-10,7	2	6,1	1,7-19,6	
5 день							
есть	32	100,0	89,3-100,0	26	78,8	62,2-89,3	0,011*
нет	0	0,0	0,0-10,7	7	21,2	10,7-37,8	
7 день							
есть	27	84,4	68,2-93,1	12	36,4	22,2-53,4	< 0,001
нет	5	15,6	6,9-31,8	21	63,6	46,6-77,8	
10 день							
есть	25	78,1	61,2-89,0	2	6,1	1,7-19,6	< 0,001
нет	7	21,9	11,0-38,8	31	93,9	80,4-98,3	
p#	< 0,001			< 0,001			

Примечание: p — значимость критерия χ^2 ; * — значимость точного критерия Фишера; p# — значимость Q-критерия Кохрена; «—» вычисление показателя невозможно

Более наглядно представлены клинические показатели у пациентов с ОГРС при различных способах и сроках лечения на рисунке 6.1.8. На графиках видно, что нет значимых различий между двумя группами пациентов в наличии симптома «гнойное отделяемое при пункции» на 3 сутки ($p=0,49$) и на 5 сутки ($p=0,38$) и симптома «отечность» на 3 сутки ($p=0,49$). На 5 сутки отчетливо видно, что значимое снижение количества пациентов, у которых определялись изучаемые симптомы, были в обеих группах, однако в случае дополнения иммунотропной терапией таких пациентов было примерно в 4 раза больше. Это говорит о большей положительной эффективности сочетания стандартной терапии с иммунотропным средством, на основе β -D-глюканов.

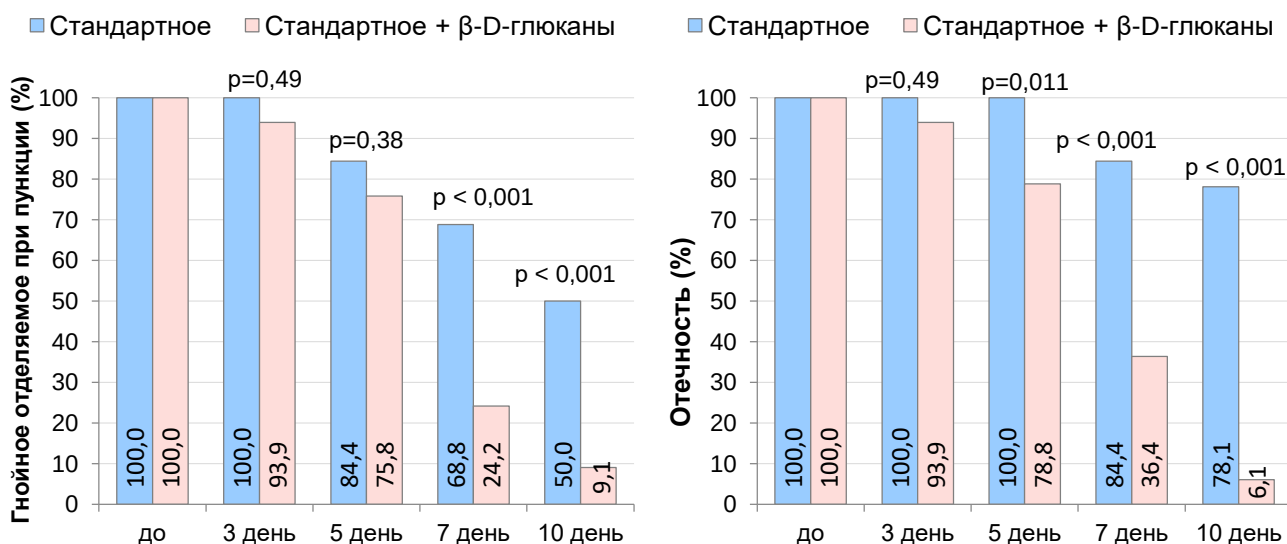


Рисунок 6.1.8 – Динамика клинических показателей (% случаев) у пациентов с острым гнойным риносинуситом, получавших сочетание стандартной терапии с β -D-глюканами, в сравнении со стандартной терапией

Пероральное применение иммунотропного средства, содержащего грибные β -D-глюканы, в сочетании с стандартной терапией позволяет в короткий срок сформировать полноценный иммунный ответ, необходимый для быстрого купирования симптомов заболевания и завершить воспалительный процесс. Полученный клинический эффект объясняется механизмами действия этого средства: усиление регенерации слизистой оболочки носа и пазух, восстановление антибактериальной функции нейтрофильных гранулоцитов, наличие

антиоксидантных и антирадикальных эффектов, нормализация баланса функциональной пары цитокинов IL-1Ra и IL-1 β .

Таким образом, проведенное исследование показало, что иммуностропное средство, в состав которого входят грибные полисахариды, продемонстрировало положительную эффективность, вследствие усиления динамики клинических симптомов ОГРС и полного выздоровления к 10 дню лечения.

6.2 Оценка эффективности лечения пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита рекомбинантным IL-1 β в сочетании со стандартной терапией и стандартной терапией

Пациенты с затяжной формой острого гнойного риносинусита разделена на две группы.

Группа сравнения – 31 пациент, получали стандартную терапию: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции в/ч пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Группа наблюдения – 31 пациент, которым в верхнечелюстные пазухи во время пункции вводили рекомбинантный IL-1 β в виде геля (через день, всего 5 введений) в дополнении к стандартной терапии: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции в/ч пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Оценка эффективности лечения затяжной формы острого гнойного риносинусита на основе цитологического исследования

Исследование показателей, характеризующих состояние эпителиальных клеток слизистой оболочки носа: СПД, ИЦК, показывает, что применение стандартной терапии в сочетании с локальным введением в верхнечелюстную пазуху иммуностропного средства «Беталейкин» способствует запуску репарации слизистой оболочки носа и пазух. Этот эффект характеризуется снижением значений показателей СПД и ИЦК ($p < 0,001$). Показатель ИЦК достиг уровня практически

здоровых к 7-м суткам, СПД к 10-м суткам значимо снизился до значений ($1,00 \pm 0,10$) по сравнению со значениями до лечения ($2,04 \pm 0,13$; $p < 0,001$) и по сравнению с группой пациентов, которым проводили только стандартное лечение ($1,69 \pm 0,12$) (Таблица 6.2.1). На рисунке 6.2.1 представлена графическая интерпретация динамики снижения деструктивных процессов эпителиальных клеток по показателям СПД и ИЦК в процессе стандартной терапии и ее сочетания с иммуностропной терапией. На графиках видно, что темп снижения СПД и ИЦК при применении стандартной терапии в сочетании с рекомбинантным ИЛ-1 β намного быстрее, особенно выражено снижается цитолиз эпителиальных клеток.

Таблица 6.2.1 – Динамика среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного ИЛ-1 β , в сравнении со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + ИЛ-1 β , n=31	Уровень р*
Средний показатель деструкции эпителиальных клеток			
Норма (группа здоровых)	0,92 $\pm$ 0,23		
До лечения	2,03 $\pm$ 0,11	2,04 $\pm$ 0,13	0,83
Через 1 сутки	1,99 $\pm$ 0,12 [^]	2,00 $\pm$ 0,14 [^]	0,77
На 3 сутки	1,89 $\pm$ 0,13 [^]	1,43 $\pm$ 0,12 [^]	< 0,001
На 5 сутки	1,78 $\pm$ 0,11 [^]	1,38 $\pm$ 0,12 [^]	< 0,001
На 7 сутки	1,76 $\pm$ 0,10 [^]	1,07 $\pm$ 0,11 [^]	< 0,001
На 10 сутки	1,69 $\pm$ 0,12 [^]	1,00 $\pm$ 0,10 [^]	< 0,001
Индекс цитолиза эпителиальных клеток			
Норма (группа здоровых)	0,29 $\pm$ 0,11		
До лечения	0,48 $\pm$ 0,08	0,44 $\pm$ 0,10	0,13
Через 1 сутки	0,45 $\pm$ 0,07	0,35 $\pm$ 0,09 [^]	< 0,001
На 3 сутки	0,38 $\pm$ 0,06 [^]	0,36 $\pm$ 0,07 [^]	0,30
На 5 сутки	0,35 $\pm$ 0,06 [^]	0,33 $\pm$ 0,07 [^]	0,32
На 7 сутки	0,32 $\pm$ 0,06 [^]	0,27 $\pm$ 0,08 [^] &	0,0058
На 10 сутки	0,29 $\pm$ 0,06 [^] &	0,23 $\pm$ 0,07 [^] &	< 0,001
Примечание. р* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; ^ – $p < 0,01$ при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут показатель нормы			

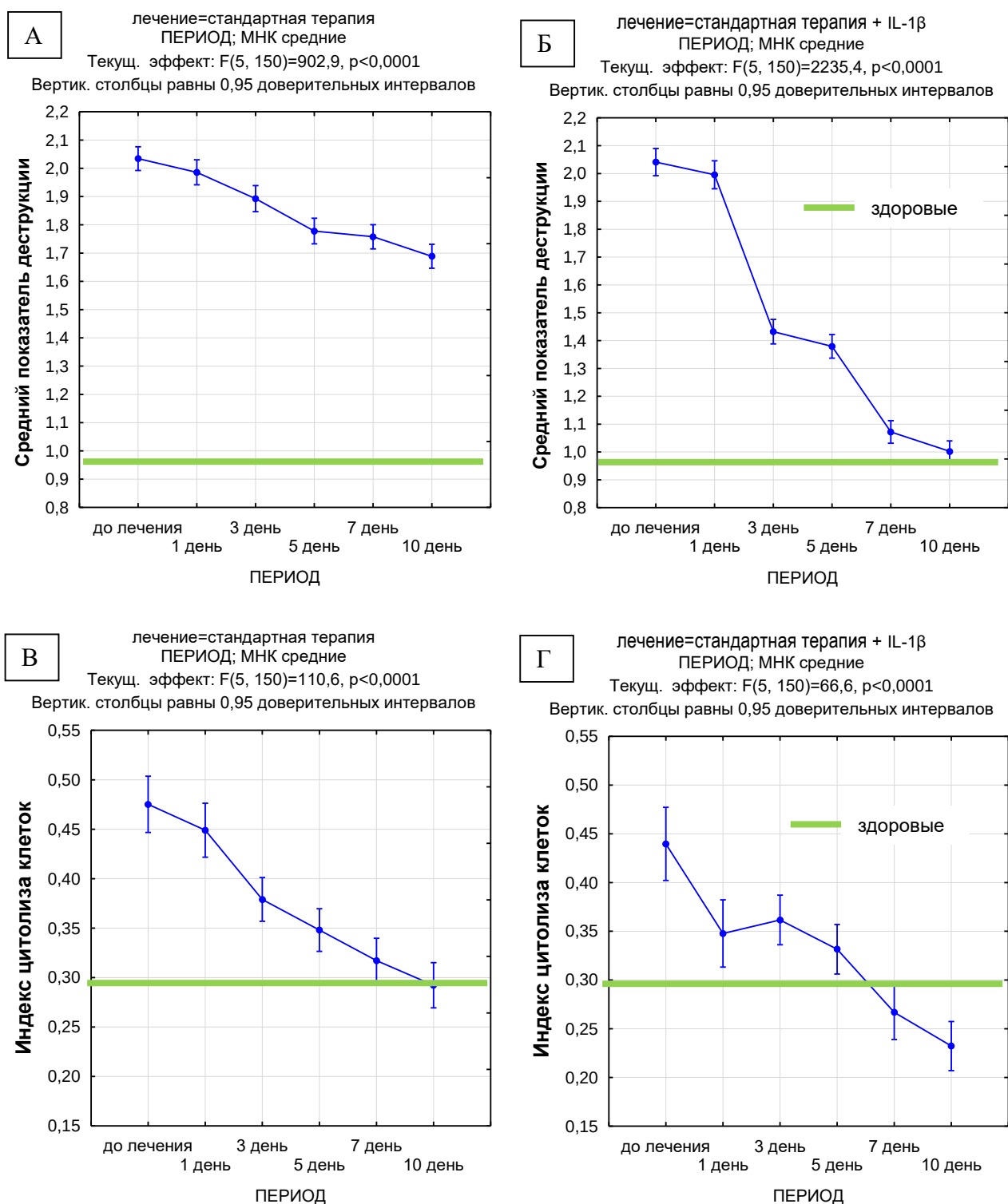


Рисунок 6.2.1 – Динамика среднего показателя деструкции (А, Б) и индекса цитотоксизма эпителиальных клеток (В, Г) у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Оценка эффективности лечения затяжной формы острого гнойного риносинусита на основе изучения функциональной активности нейтрофилов

Приведенные в таблице 6.2.2 результаты расчетов СЦК у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита показывают, что применение стандартной терапии в сочетании с локальным введением рекомбинантного IL-1 β способствует быстрому повышению его значений, достижению уровня практически здоровых людей уже на третьи сутки лечения и, более того, СЦК продолжает расти.

Таблица 6.2.2 – Динамика среднего цитохимического коэффициента у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией (M $\pm$ SD)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + IL-1 β , n=31	Уровень p*
Норма (группа здоровых)	2,22 $\pm$ 0,50		
До лечения	1,90 $\pm$ 0,10	1,86 $\pm$ 0,10	0,14
Через 1 сутки	1,96 $\pm$ 0,09	2,01 $\pm$ 0,14 $\wedge$	0,11
На 3 сутки	2,00 $\pm$ 0,08 $\wedge$	2,29 $\pm$ 0,12 $\wedge$ &	< 0,001
На 5 сутки	2,02 $\pm$ 0,09 $\wedge$	2,35 $\pm$ 0,11 $\wedge$ &	< 0,001
На 7 сутки	2,03 $\pm$ 0,07 $\wedge$	2,39 $\pm$ 0,11 $\wedge$ &	< 0,001
На 10 сутки	2,06 $\pm$ 0,10 $\wedge$	2,43 $\pm$ 0,10 $\wedge$ &	< 0,001
Примечание. p* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; $\wedge$ – p < 0,05 при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут показатель нормы			

Этот результат связан с тем, что рекомбинантный IL-1 β вызывает усиление антимикробной функции нейтрофилов за счет увеличения в них количества гранул катионных белков, что подтверждает активацию неспецифических факторов иммунитета. Ранее в исследованиях было показано, что усиление функциональной активности нейтрофилов происходит за счет усиления их адгезии и фагоцитоза [2, 142, 143]. При этом, усиления дегрануляции и деструкции нейтрофилов не было выявлено. Однако в исследованиях Н.А. Арефьевой (2001) было показано, что при местном применении рекомбинантного IL-1 β степень деструкции фагоцитирующих нейтрофилов повышалась [2]. Применение только стандартной терапии не

способствует усилению антимикробной функции нейтрофилов, наблюдается лишь медленное повышение СЦК на фоне общего снижения воспалительного процесса, не достигающее значений практически здоровых лиц [152].

Динамика СЦК у пациентов с ЗФОГРС при различных схемах лечения показана на рисунке 6.2.2, на котором видно быструю динамику роста СЦК при сочетании стандартной терапии с местным применением рекомбинантного IL-1 β и медленную динамику в случае применения стандартной терапии.

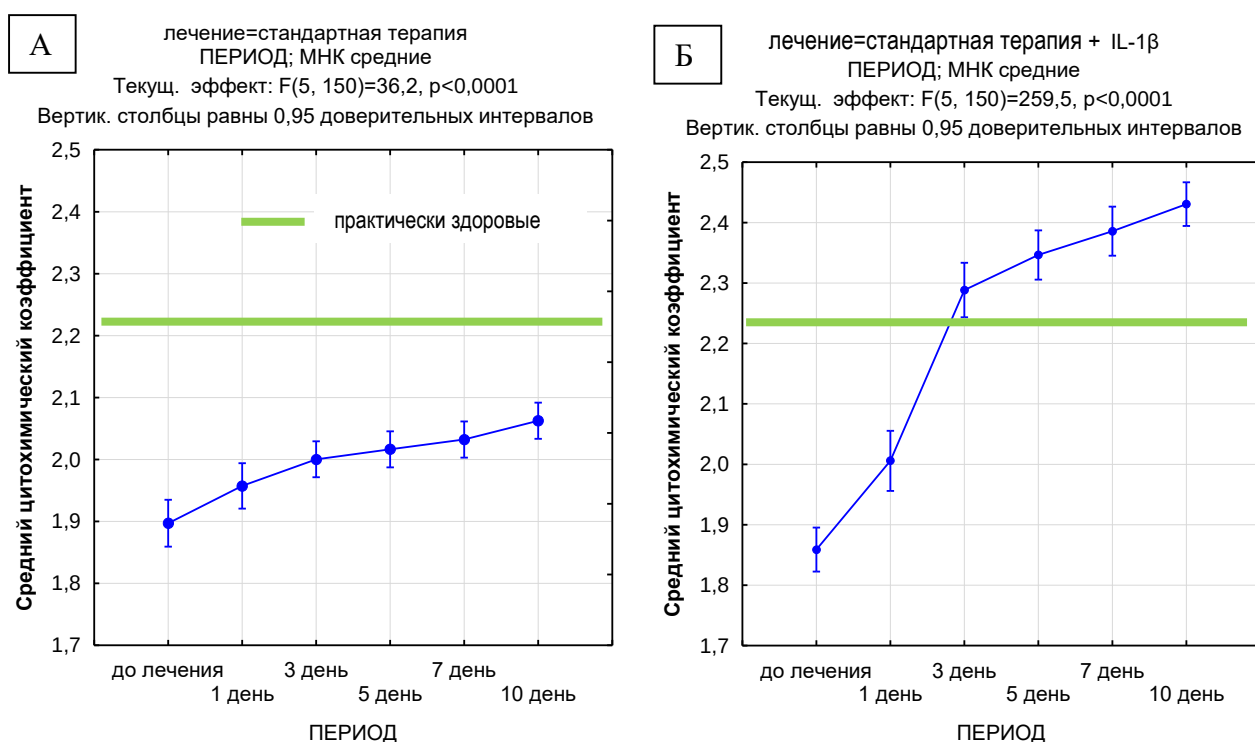


Рисунок 6.2.2 – Динамика среднего цитохимического коэффициента (А, Б) у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Оценка эффективности лечения затяжной формы острого гнойного риносинусита на основе анализа изменений тиолдисульфидного баланса

Результаты расчетов ТДК у пациентов с ЗФОГРС показывают значимое повышение значений изучаемого показателя на 5-е сутки при стандартном лечении ($p<0,01$) и уже на 1-е – при сочетании его с рекомбинантным IL-1 β ($p<0,001$) (таблица 6.2.3). При использовании сочетанной терапии на 10 сутки зафиксировано

повышение значений на 84 %, тогда как применение только стандартной терапии способствовало повышению всего на 16%. Однако, следует отметить, что уровни практически здоровых лиц ($3,47 \pm 0,26$) значения не достигли. Это можно объяснить тем, что сохранению образования продуктов окисления способствует активация рекомбинантным IL-1 β нейтрофильных гранулоцитов. Тогда возможно было бы предположить, что при такой выраженной активации нейтрофилов, ТДК мог или снижаться, или расти еще медленнее, чем при лечении стандартной схемой лечения. Но этого не происходит. Скорее всего, это результат того, что рекомбинантный IL-1 β обладает свойствами активировать ферменты антиоксидантной системы и нейтрализовать активные формы кислорода [50]. Динамика тиолдисульфидного коэффициента у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита при различных способах и сроках лечения представлена на рисунке 6.2.3.

Таблица 6.2.3 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + IL-1 β , n=31	Уровень p*
Норма (группа здоровых)	$3,47 \pm 0,26$		
До лечения	$1,65 \pm 0,19$	$1,67 \pm 0,17$	0,95
Через 1 сутки	$1,69 \pm 0,20$	$1,76 \pm 0,21^{\wedge}$	0,19
На 3 сутки	$1,71 \pm 0,21$	$1,83 \pm 0,17^{\wedge}$	0,013
На 5 сутки	$1,78 \pm 0,18^{\wedge}$	$1,89 \pm 0,18^{\wedge}$	0,032
На 7 сутки	$1,83 \pm 0,17^{\wedge}$	$2,01 \pm 0,19^{\wedge}$	< 0,001
На 10 сутки	$1,91 \pm 0,20^{\wedge}$	$3,04 \pm 0,20^{\wedge}$	< 0,001
Примечание. p* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; $\wedge$ – p < 0,01 при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)			

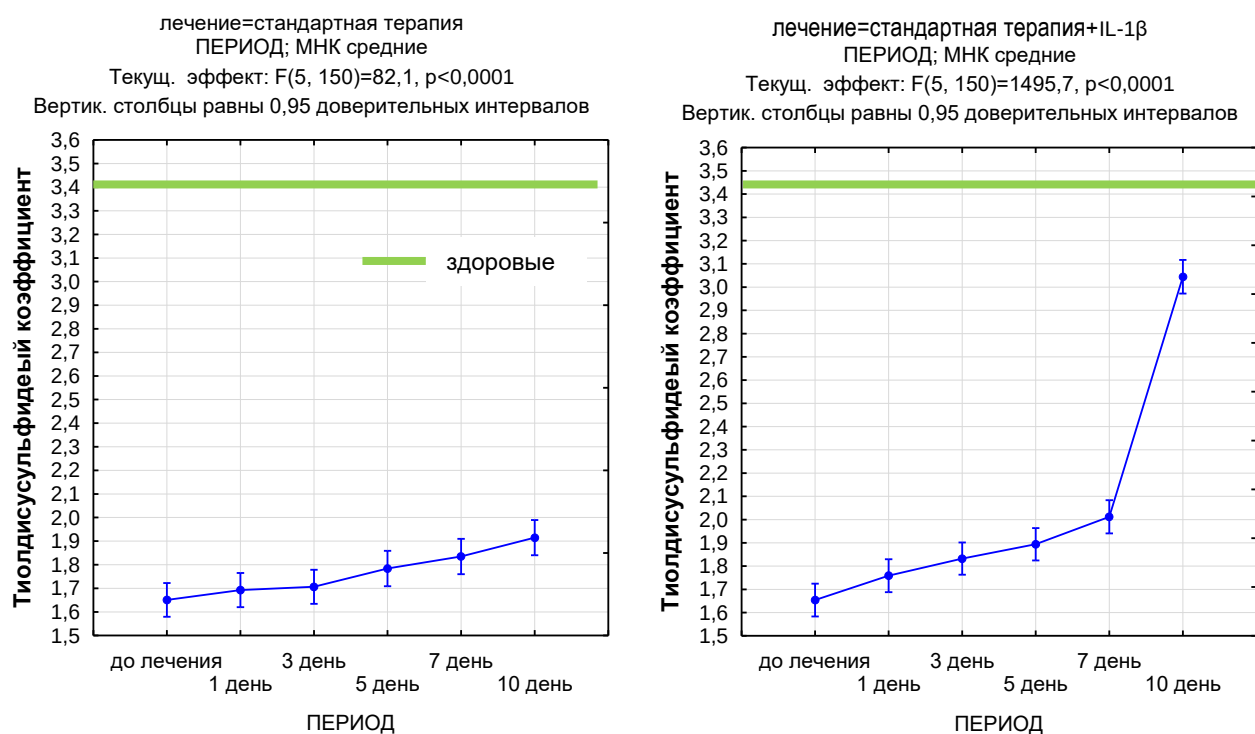


Рисунок 6.2.3 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1β, в сравнении со стандартной терапией

Оценка эффективности лечения затяжной формы острого гнойного риносинусита на основе изучения баланса цитокинов IL-1Ra и IL-1β

Результаты анализа изменений концентраций цитокинов IL-1β, IL-1Ra и их соотношения IL1-RA/IL-1β у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита в зависимости от схемы терапии продемонстрированы в таблице 6.2.4, где представлены средние значения концентраций изучаемых цитокинов, их стандартное отклонение и значимость критерия Стьюдента, а также на рисунке 6.2.4, где наглядно показаны значения средних концентраций и их 95% доверительные интервалы. В обеих группах до лечения отмечается однородное ($p=0,73$) увеличение уровня IL-1β (относительно здоровых лиц), после проведения терапии отмечается снижение концентрации IL-1β ($p<0,001$), также в обеих группах. Однако применение стандартной терапии способствует снижению концентрации IL-1β всего на 8,4%, тогда как в сочетании с «Беталейкином»

снижение уровня этого цитокина составило 72%. Концентрация IL-1Ra до лечения в группе пациентов со стандартной терапией и в группе с сочетанием стандартной терапии с рекомбинантным IL-1 β была значимо ($p<0,001$) повышена по сравнению с практически здоровыми лицами, а между собой значимо не различались ($p=0,25$). После лечения отмечается значимое ($p<0,001$) снижение концентрации IL-1Ra в носовых секретах: в группе стандартного лечения снижение было всего на 4%, тогда как в группе стандартной терапии в сочетании с рекомбинантным IL-1 β на 44%.

Величина соотношения IL-1RA/IL-1 β до лечения в обеих группах однородно снижена ($p=0,053$), после лечения показатель увеличился: при применении стандартной терапии менее чем на 10%, при сочетании с рекомбинантным IL-1 β более чем на 50%.

Учитывая, что при гнойном воспалении основными цитокинами являются IL-1 β и его рецепторный антагонист IL-1Ra, баланс их концентраций может быть решающим в динамике течения заболеваний [46]. IL-1 β является индуцибельным цитокином, который синтезируется в ответ на микробную инвазию, тогда как IL-1Ra имеет конституциональное секретирование. Однако в околоносовых пазухах даже у практически здоровых лиц определяются небольшие концентрации IL-1 β , что с нашей точки зрения является физиологическим, так как полость носа не является стерильной средой. Как было показано, концентрации IL-1 β при ЗФОГРС были выше, чем у здоровых в 6 раз, но в 4 раза ниже, чем при ОГРС, что можно расценить как относительную недостаточность секреции этого цитокина. Такой эффект может быть объяснен тем, что микроорганизмы могут напрямую снижать выработку IL-1 β . Более того, концентрация IL-1Ra при ЗФОГРС выше, чем у практически здоровых лиц и выше, чем при ОГРС, что также может способствовать нарушению кинетики воспаления. Применение стандартной терапии в сочетании с беталейкином способствовало тому, что произошло значимое снижение концентраций IL-1Ra, однако нормализации значений до уровня практически здоровых лиц ($1781,71\pm480,39$) достигнуто не было (ЗФОГРС: $1938,81\pm162,06$), вероятно для этого требуется больше времени. Несмотря на то, что

рекомбинантный IL-1 β вводился непосредственно в околоносовые пазухи, в носовых секретах к 10 дню терапии отмечалось снижение концентрации IL-1 β , указывающее на уменьшение активности воспаления, это подтверждается и двукратным увеличением соотношения IL-1RA/IL-1 β ($p < 0,001$).

Таблица 6.2.4 – Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL1RA/IL1 β у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией (M $\pm$ SD)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + IL-1 β , n=31	Уровень p^*
IL-1β			
Норма (группа здоровых)	20,34 $\pm$ 6,29		
До лечения	120,08 $\pm$ 16,64	118,71 $\pm$ 14,49	0,73
После лечения	110,79 $\pm$ 15,33	34,51 $\pm$ 5,96	< 0,001
Уровень $p^{\#}$	0,026	< 0,001	
IL-1Ra			
Норма (группа здоровых)	1781,71 $\pm$ 480,39		
До лечения	3244,19 $\pm$ 177,80	3296,19 $\pm$ 177,80	0,25
После лечения	3116,79 $\pm$ 168,75	1938,81 $\pm$ 162,06	< 0,001
Уровень $p^{\#}$	0,0053	< 0,001	
IL-1RA/IL-1β			
Норма (группа здоровых)	89,99 $\pm$ 15,84		
До лечения	27,47 $\pm$ 3,66	25,93 $\pm$ 2,31	0,053
После лечения	28,61 $\pm$ 4,00	58,00 $\pm$ 12,02	< 0,001
Уровень $p^{\#}$	0,25	< 0,001	
Примечание. p^* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; $p^{\#}$ – значимость парного критерия Стьюдента			

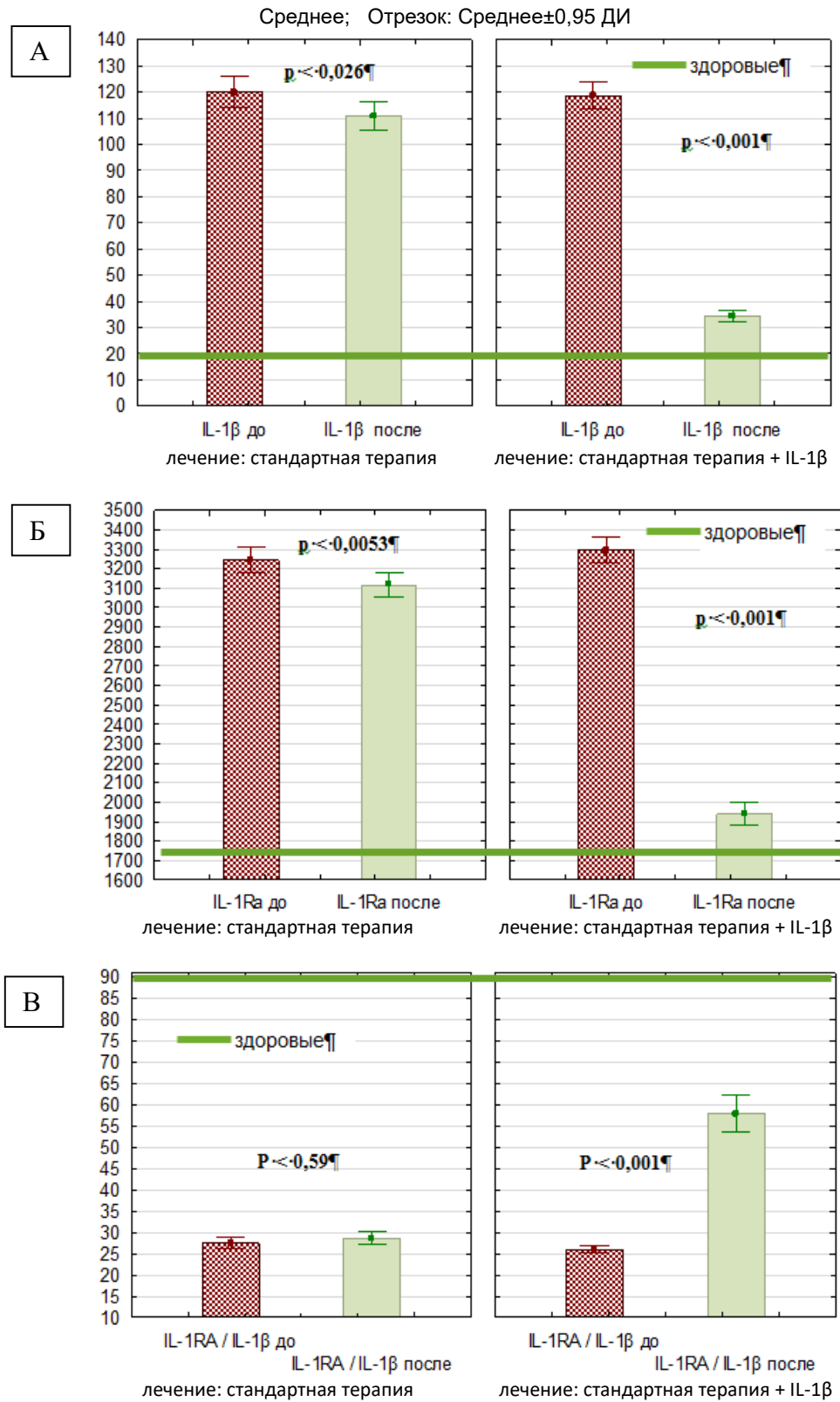


Рисунок 6.2.4 – Изменение концентраций цитокинов IL-1 β (А), IL-1Ra (Б) и их соотношения IL-1Ra/IL-1 β (В) у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Таким образом, результаты лечения больных ЗФОГРС методами стандартной терапии в сочетании с рекомбинантным интерлейкином IL-1 β показали положительную эффективность: оценка количественных изменений клеточного состава риноцитограмм, характеризующих состояние слизистой оболочки полости носа на основе определения коэффициентов СПД и ИЦК эпителиоцитов, показала усиление репарации слизистой оболочки носа пациентов, оценка антимикробной активности нейтрофилов на основе изменений показателя СЦК показала повышение функциональной активности этих клеток за счет увеличения количества гранул катионных белков в цитоплазме клеток, оценка антиоксидантной системы на основании значений ТДК свидетельствовала об его повышении, что отражает антиоксидантный эффект, уменьшение уровня IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах и увеличение соотношения IL-1RA/IL-1 β , способствовала нормализации цитокиновой регуляции. Средства стандартной терапии не обеспечивают такого эффекта.

Оценка эффективности лечения затяжной формы острого гнойного риносинусита на основе изменений клинической симптоматики

Как правило, ЗФОГРС развивается после неэффективного амбулаторного лечения. Продолжительность течения ЗФОГРС на момент обращения пациентов в стационар обычно составляла более 3-х недель. Стандартное лечение пациентов базируется на применении антибиотиков и, в ряде случаев, используют пункции верхнечелюстных пазух.

Клинические показатели: ринорея и затруднение носового дыхания (в баллах) и их динамика (в показателях наглядности, %) у пациентов с ЗФОГРС при различных способах и сроках лечения представлены в таблице 6.2.5 и на рисунке 6.2.5. Результаты показывают, что до начала лечения значимых различий в клинической симптоматике пациентов двух исследуемых групп не обнаружено. Следовательно, группы пациентов достаточно однородны по степени тяжести заболевания, что позволяет корректно анализировать изменения клинических симптомов заболевания на фоне применения терапии.

Таблица 6.2.5 – Клинические показатели (в баллах) и их динамика (в показателях наглядности, %) у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного ИЛ-1 β , в сравнении со стандартной терапией (Me (Q1; Q3))

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + ИЛ-1 β , n=31	Уровень р
Ринорея (баллы)			
До лечения	86,0 (80,0; 90,0)	87,0 (80,0; 91,0)	0,61
На 3 сутки	77,0 (72,0; 81,0)	66,0 (59,0; 70,0)	< 0,001
На 5 сутки	67,0 (63,0; 71,0)	35,0 (28,0; 39,0)	< 0,001
На 7 сутки	45,0 (41,0; 49,0)	22,0 (15,0; 26,0)	< 0,001
На 10 сутки	24,0 (20,0; 29,0)	2,0 (0,0; 4,0)	< 0,001
Динамика ринореи (в показателях наглядности, %)			
До лечения	100	100	
На 3 сутки	89,9 (89,2; 91,1)	75,9 (73,8; 76,9)	< 0,001
На 5 сутки	77,8 (75,9; 81,1)	40,2 (35,2; 42,9)	< 0,001
На 7 сутки	52,8 (49,4; 55,6)	25,3 (18,8; 28,6)	< 0,001
На 10 сутки	28,2 (24,1; 32,9)	2,2 (0,0; 4,5)	< 0,001
Затруднение носового дыхания (баллы)			
До лечения	75,0 (69,0; 79,0)	76,0 (69,0; 80,0)	0,61
На 3 сутки	64,0 (58,0; 68,0)	55,0 (48,0; 59,0)	< 0,001
На 5 сутки	51,0 (45,0; 55,0)	12,0 (9,0; 17,0)	< 0,001
На 7 сутки	27,0 (16,0; 36,0)	5,0 (0,0; 7,0)	< 0,001
На 10 сутки	16,0 (11,0; 25,0)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Динамика затруднения носового дыхания (в показателях наглядности, %)			
До лечения	100	100	
На 3 сутки	85,3 (84,1; 86,1)	72,4 (69,6; 73,8)	< 0,001
На 5 сутки	68,0 (65,2; 69,6)	17,1 (11,5; 21,3)	< 0,001
На 7 сутки	37,5 (21,3; 52,5)	6,3 (0,0; 9,0)	< 0,001
На 10 сутки	23,1 (14,9; 36,8)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,001
Примечание: р – значимость критерия Манна–Уитни			

Результаты лечения пациентов демонстрируют, что выраженность симптома ринорея значительно уменьшается, начиная с 3 дня лечения в обеих группах пациентов. Однако в группе пациентов, получающих сочетание стандартной терапии и

рекомбинантного цитокина IL-1 β , снижение более выраженное и значимо различается с группой сравнения (стандартная терапия) ($p < 0,001$). На 10 сутки лечения у пациентов остаются жалобы выраженностью 2,0 (0,0; 4,0) баллов, а в группе сравнения – 24,0 (20,0; 29,0) баллов, что в 12 раз выше. Выраженность симптома затруднение носового дыхания при сочетанной терапии быстро и значимо уменьшается, начиная также с 3 суток, по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$). К 10-м суткам симптом полностью купирован, в отличие от группы сравнения, где сохраняется затруднение носового дыхания выраженностью 16,0 (11,0; 25,0) баллов.

Дальнейшая оценка снижения выраженности значений симптомов ЗФОГРС была проведена с помощью показателя наглядности. На 3-и сутки отмечается снижение выраженности симптома ринореи при применении стандартной терапии в сочетании с рекомбинантного цитокина IL-1 β на 25%, тогда как при стандартной терапии – на 11%, т.е. обе группы различаются между собой в 2 раза ($p < 0,001$). На 5-е сутки выраженность ринореи в основной группе (сочетанная терапия) снижается на 60%, а в группе сравнения всего на 23%, эти показатели также различаются в 2,5 раза. К 10 суткам наблюдения в основной группе выраженность симптома снижается на 98%, а в группе сравнения только на 72% (показатель наглядности различается в 12 раз). Симптом затруднение носового дыхания снижается, начиная с 3 суток наблюдения в обеих группах, при этом различия являются значимыми ($p < 0,001$). На 5 сутки обращает на себя внимание значительное уменьшение затруднения носового дыхания в основной группе – на 83%, по сравнению со стандартной терапией – на 32%. На 7 сутки это снижение в группе комбинированной терапии достигает 94%, а на 10 сутки – 100%. Применение стандартной терапии не позволяет полностью купировать симптом затруднение носового дыхания: показатель наглядности – 23,1 (14,9; 36,8).

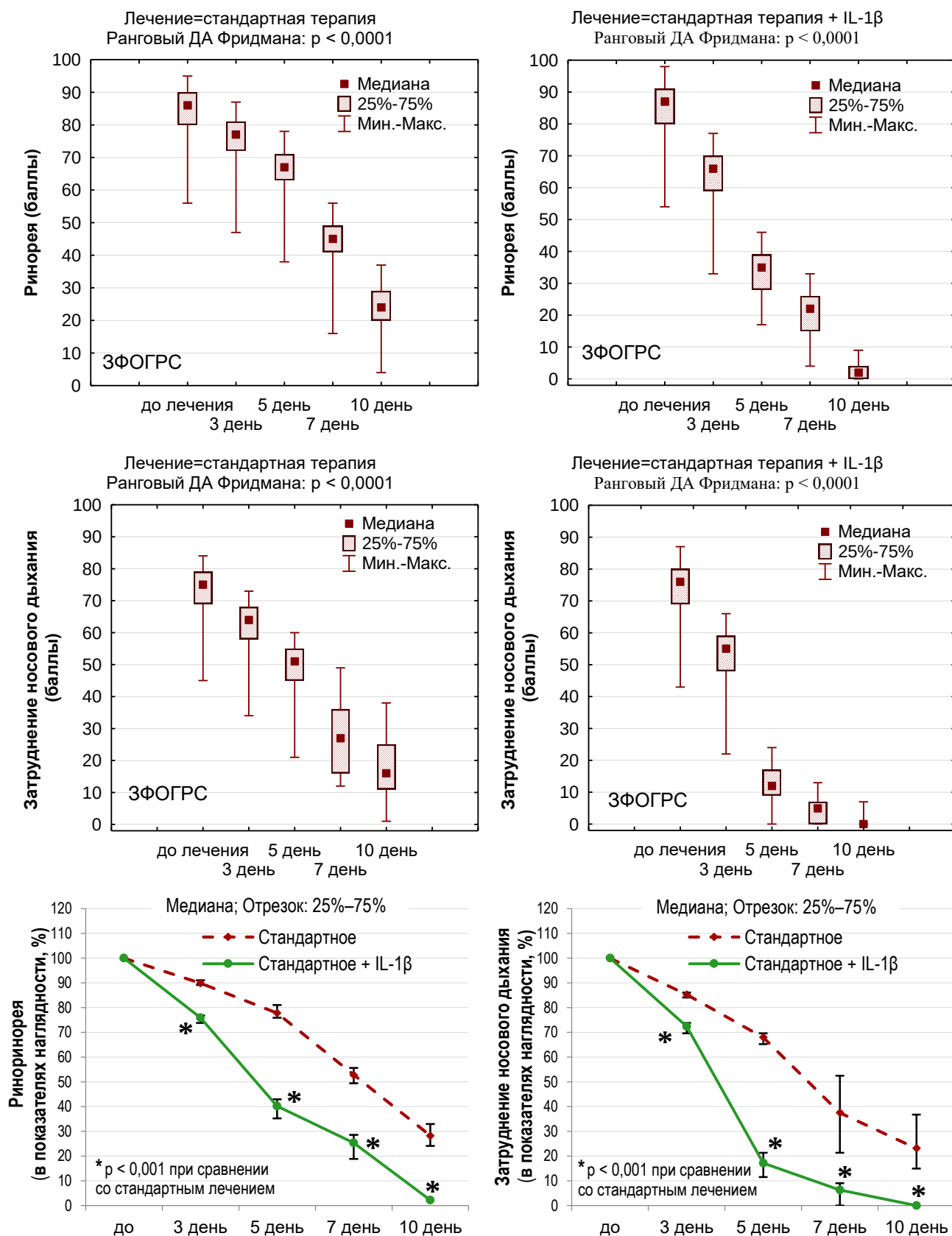


Рисунок 6.2.5 – Клинические показатели (в баллах) и их динамика (в показателях наглядности, %) у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Осмотр слизистой оболочки носа и пунктирование пазух носа показал, что до лечения в 100% случаев во всех группах пациентов был отек слизистой оболочки носа и при пункции верхнечелюстных пазух получено гнойное отделяемое (таблица 6.2.6).

На 3 сутки терапии гнойное отделяемое при пункции верхнечелюстных пазух и отек слизистой оболочки носа сохранялись в обеих группах. На 5-е сутки лечения применение стандартной терапии в сочетании с рекомбинантным IL-1 β способствовало уменьшению доли пациентов, у которых было гнойное отделяемое при пункции верхнечелюстных пазух – до 83%, и отечность слизистой оболочки носа – до 64%. На 7-е сутки данные показатели продолжали уменьшаться, составив 41,9% и 16,1%; на 10-е сутки у всех пациентов промывная жидкость верхнечелюстных пазух была чистой, отечность слизистой оболочки носа сохранялась у 12,9 %. Динамика изучаемых симптомов в группе сравнения была значимо ниже: на 5-е и 7-е сутки у 100% пациентов сохранялось гнойное отделяемое при пункции верхнечелюстных пазух, и на 10-е сутки только у 9,7% была получена чистая промывная жидкость из верхнечелюстных пазух. Отечность слизистой оболочки носа сохранялась в течение всего периода наблюдения у 87,1–83,9 % пациентов.

На рисунке 6.2.6 наглядно видно, что значимое уменьшение доли пациентов с гнойным отделяемым при пункции верхнечелюстных пазух и отёчностью слизистой оболочки носа наблюдалось, начиная с 5-го дня наблюдения в основной группе (сочетанное применение стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β).

Клинические признаки	Стандартная терапия (n=31)			Стандартная терапия + рекомбинантный ИЛ-1β (n=31)			p
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
Гнойное отделяемое при пункции							
до лечения							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
3 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
5 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	26	83,9	67,4-92,9	0,052*
нет	0	0,0	0,0-11,0	5	16,1	7,1-32,6	
7 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	13	41,9	26,4-59,2	< 0,001
нет	0	0,0	0,0-11,0	18	58,1	40,8-73,6	
10 день							
есть	28	90,3	75,1-96,7	0	0,0	0,0-11,0	< 0,001
нет	3	9,7	3,3-24,9	31	100,0	89,0-100,0	
p#	p = 0,017			p < 0,001			
Отечность							
до лечения							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
3 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
5 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	20	64,5	46,9-78,9	< 0,001
нет	0	0,0	0,0-11,0	11	35,5	21,1-53,1	
7 день							
есть	27	87,1	71,1-94,9	5	16,1	7,1-32,6	< 0,001
нет	4	12,9	5,1-28,9	26	83,9	67,4-92,9	
10 день							
есть	26	83,9	67,4-92,9	4	12,9	5,1-28,9	< 0,001
нет	5	16,1	7,1-32,6	27	87,1	71,1-94,9	
p#	p = 0,0014			p < 0,001			

Примечание: p – значимость критерия χ^2 ; * – значимость точного критерия Фишера; p# – значимость Q-критерия Кохрена; «–» вычисление показателя невозможно

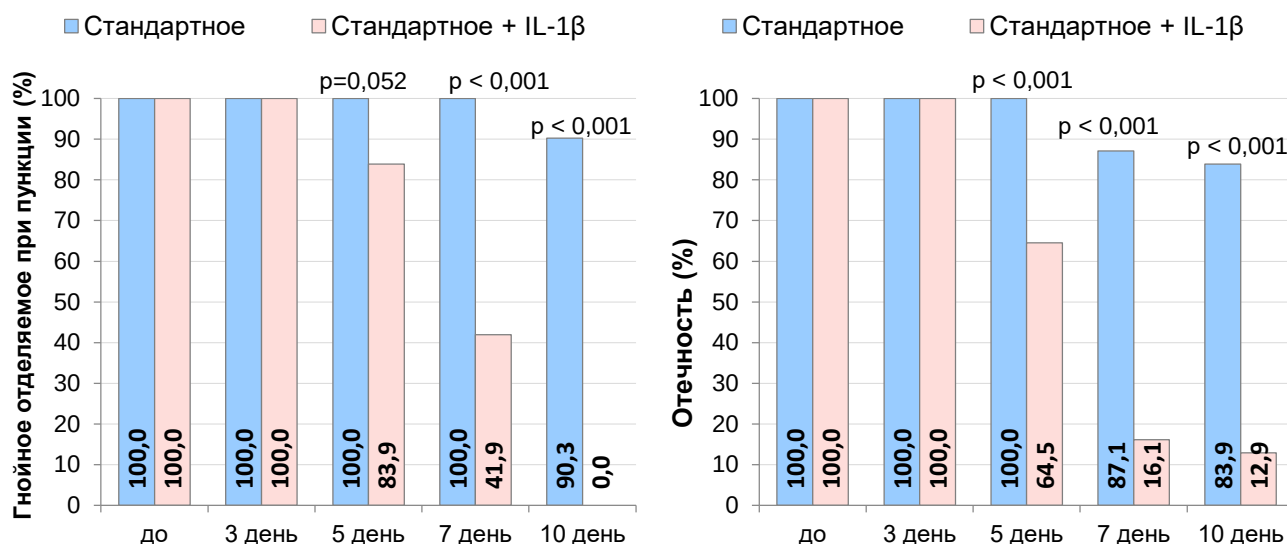


Рисунок 6.2.6 – Клинические показатели (% случаев) и их динамика (в показателях наглядности, %) у пациентов с затяжной формой острого гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1β, в сравнении со стандартной терапией

Результаты лечения пациентов с ЗФОГРС на фоне стандартной терапии и ее сочетания с рекомбинантным IL-1β показали, что введение рекомбинантного цитокина IL-1β в верхнечелюстные пазухи способствует снижению выраженности изученных симптомов заболевания уже на 5-е сутки и полному купированию симптомов к 10 дню наблюдения, что указывает на завершение воспалительного процесса.

6.3 Оценка эффективности лечения пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита рекомбинантным IL-1β в сочетании со стандартной терапией и стандартной терапией

Пациенты с обострением хронического гнойного риносинусита разделена на две группы.

Группа сравнения – 31 пациент, получали стандартную терапию: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Группа наблюдения – 31 пациент, которым в верхнечелюстные пазухи во время пункции вводили рекомбинантный IL-1 β в виде геля (через день, всего 5 введений) в дополнении к стандартной терапии: цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки, сосудосуживающий препарат 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида 2 раза в день, пункции верхнечелюстных пазух через день. Длительность курса лечения – 10 дней.

Оценка эффективности лечения обострения хронического гнойного риносинусита по результатам цитологического исследования

До лечения в риноцитограммах обнаружена выраженная деструкция эпителиальных клеток (практически все клетки находятся в 4 степени деструкции). После стандартного лечения в риноцитограмме пациентов с ОХГРС (Б) наблюдается много эпителиальных клеток, находящихся в разной степени деструкции: от потери ресничек до полного разрушения ядер клеток. Это показывает, что деструктивные процессы уменьшаются, однако достаточного восстановления структуры эпителиоцитов не происходит. При включении в стандартную схему лечения рекомбинантного IL-1 β (В) значительно увеличивается количество целых эпителиальных клеток и клеток 1–2 степени деструкции, что свидетельствует об усилении процессов клеточной репарации (рисунок 6.3.1).

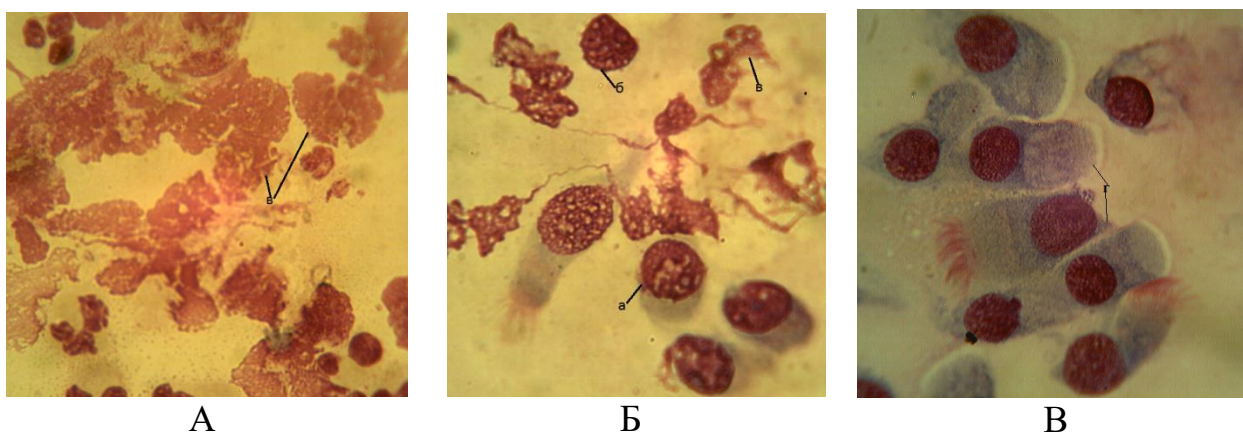


Рисунок 6.3.1 – Риноцитограммы слизистой оболочки пациентов с ОХГРС до лечения (А), после стандартного лечения (Б), в сочетании с рекомбинантным IL-1 β (В), а – деструкция эпителиоцитов – 1 ст., б – деструкция эпителиоцитов 3 ст., в – деструкция эпителиоцитов 4 ст., г – эпителиоцит без признаков деструкции. Окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$

Динамика среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток у пациентов с хроническим гнойным риносинуситом при различных способах и сроках лечения представлена в таблице 6.3.1 и на рисунке 6.3.2. Представленные результаты показывают, что до лечения показатель СПД повышен в 2 раза в обеих группах обследуемых ($p=0,70$) по сравнению с группой практически здоровых лиц. После применения стандартной терапии ($n=32$) отмечается медленное снижение его значений, и к 10-м суткам терапии СПД уменьшился на 19% в группе стандартной терапии, и на 52% в группе сочетания стандартной терапии с рекомбинантным IL-1 β ($n=33$). ИЦК также был повышен в обеих группах лечения ($p=0,19$) примерно в 2,7 раз по сравнению с практически здоровыми лицами. После лечения в группе сочетанной терапии (стандартная и рекомбинантный IL-1 β) отмечено значимое уменьшение значений ИЦК на 3-и сутки терапии и достижение уровня практически здоровых лиц на 7 сутки ($p < 0,001$). При применении стандартной терапии ИЦК к 10-м суткам показатель снижается только на 29% и не достигает уровня практически здоровых людей.

Значительное снижение СПД и нормализация ИЦК у пациентов, которым проводилось лечение с применением рекомбинантного IL-1 β , говорит об уменьшении воспаления и о том, что идут активные процессы восстановления целостности эпителиального слоя слизистой оболочки носа. Так как применение стандартной терапии не способствует таким эффектам, можно говорить о том, что рекомбинантный IL-1 β обладает эффектом регенерации эпителия слизистой оболочки носа (ранее были известны регенерирующие свойства IL-1 β в отношении соединительной ткани эпидермиса) [48, 151, 179].

Таблица 6.3.1 – Динамика среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией (M $\pm$ SD)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + IL-1 β , n=31	Уровень p*
Средний показатель деструкции эпителиальных клеток			
Норма (группа здоровых)	0,92 $\pm$ 0,23		
До лечения	2,07 $\pm$ 0,12	2,05 $\pm$ 0,13	0,70
Через 1 сутки	1,96 $\pm$ 0,13 [^]	2,00 $\pm$ 0,13	0,18
На 3 сутки	1,88 $\pm$ 0,12 [^]	1,43 $\pm$ 0,12 [^]	< 0,001
На 5 сутки	1,79 $\pm$ 0,12 [^]	1,33 $\pm$ 0,11 [^]	< 0,001
На 7 сутки	1,74 $\pm$ 0,12 [^]	1,05 $\pm$ 0,11 [^]	< 0,001
На 10 сутки	1,67 $\pm$ 0,12 [^]	0,98 $\pm$ 0,10 [^]	< 0,001
Индекс цитолиза эпителиальных клеток			
Норма (группа здоровых)	0,29 $\pm$ 0,11		
До лечения	0,79 $\pm$ 0,08	0,75 $\pm$ 0,10	0,19
Через 1 сутки	0,75 $\pm$ 0,07 [^]	0,72 $\pm$ 0,10	0,29
На 3 сутки	0,71 $\pm$ 0,06 [^]	0,65 $\pm$ 0,10 [^]	0,020
На 5 сутки	0,66 $\pm$ 0,06 [^]	0,44 $\pm$ 0,11 [^]	< 0,001
На 7 сутки	0,60 $\pm$ 0,06 [^]	0,28 $\pm$ 0,08 &	< 0,001
На 10 сутки	0,56 $\pm$ 0,07 [^]	0,24 $\pm$ 0,08 [^] &	< 0,001
Примечание. p* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; [^] – P < 0,01 при сравнении показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут показатель нормы			

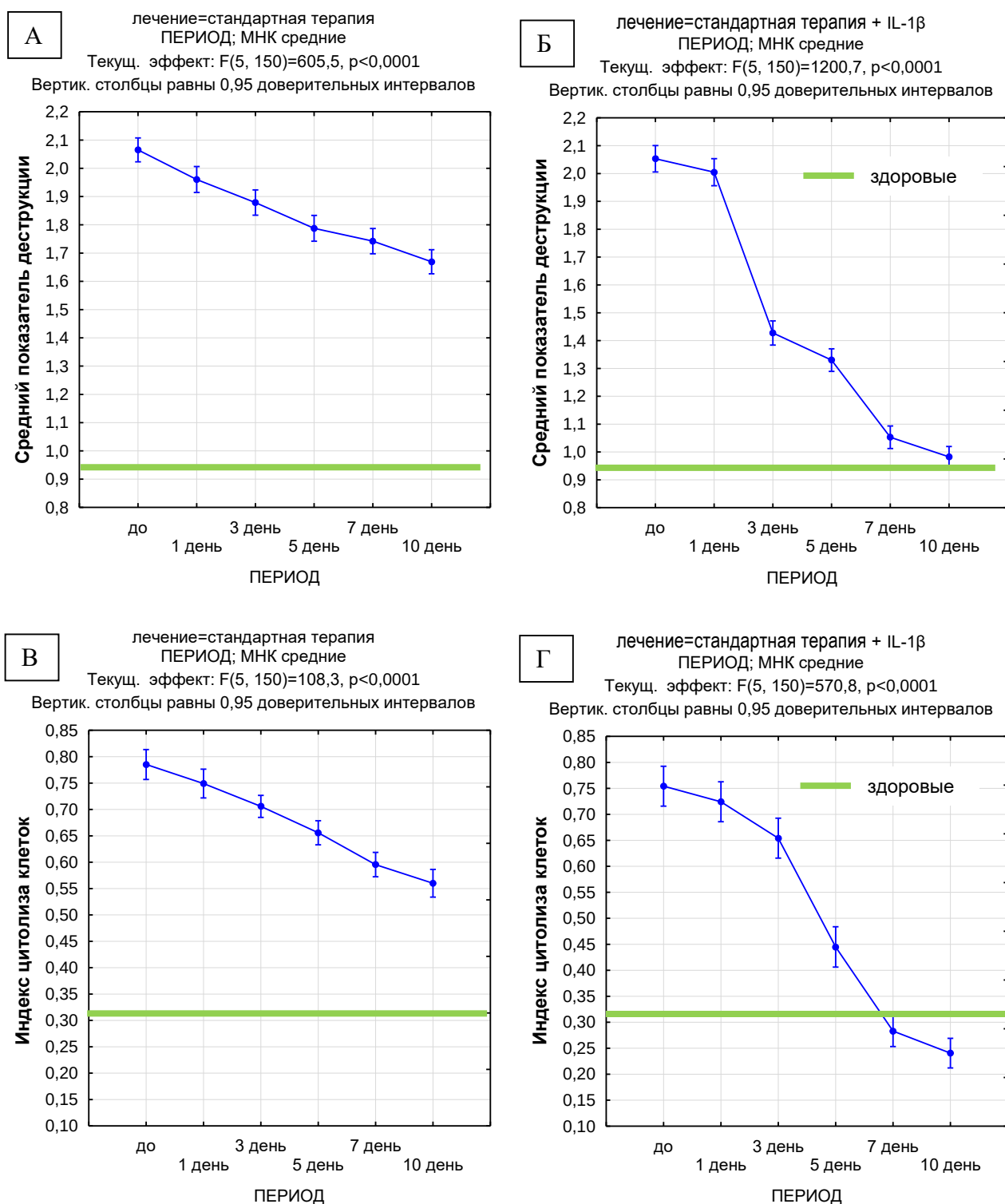


Рисунок 6.3.2 – Динамика среднего показателя деструкции (А, Б) и индекса цитотоксичности (В, Г) эпителиальных клеток у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Анализ результатов изменения функциональной активности нейтрофилов, показал, что до лечения в цитоплазме нейтрофилов определялось сниженное количество гранул катионных белков и нефагоцитированные микроорганизмы (рисунок 6.3.3. А). Это свидетельствует о незавершенности фагоцитоза, дегрануляции нейтрофилов и об их функциональном истощении.

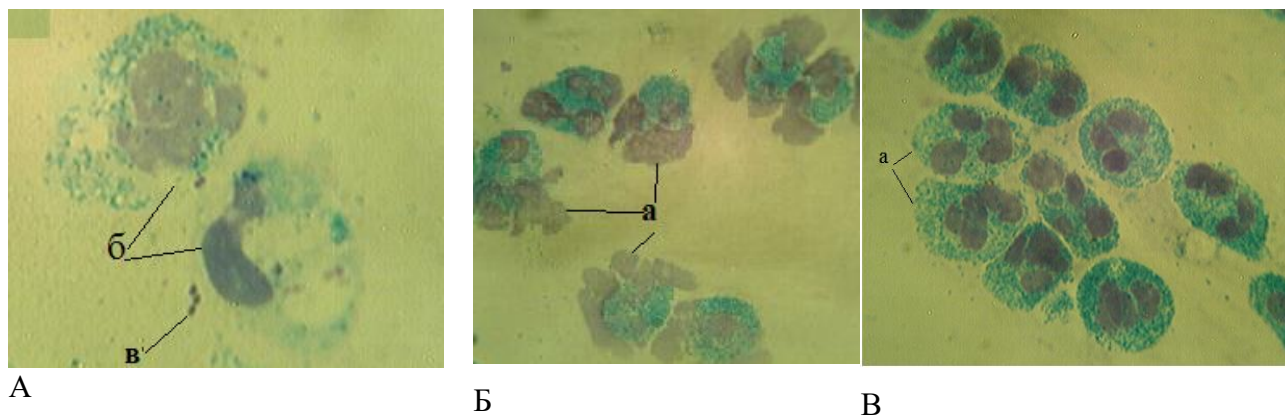


Рисунок 6.3.3 – Риноцитогаммы слизистой оболочки пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита. А – до лечения, Б – после стандартного лечения. В – после лечения $IL-1\beta$ в сочетании со стандартной терапией, б – нейтрофилы со сниженной функциональной активностью, а – функционально-активные нейтрофилы, в – микроорганизмы. Окраска прочным зеленым по методу Е.Б. Пигаревского. $\times 1000$

После стандартного лечения в риноцитогамме пациентов с ОХГРС (Б) визуальных существенных изменений нейтрофилов не происходит, что демонстрирует отсутствие их активации в процессе этой терапии. При включении в стандартную схему лечения рекомбинантного цитокина $IL-1\beta$ (В) наблюдалось увеличение количества гранул катионных белков в цитоплазме нейтрофилов, явления дегрануляции уменьшились, что свидетельствовало о повышении их функциональной и антимикробной активности.

Результаты анализа СЦК нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита показывает, что применение стандартной терапии в сочетании с рекомбинантным $IL-1\beta$ способствовало более быстрому увеличению его значений и достижению уровня практически здоровых уже на 3-и сутки терапии (таблица 6.3.2, рисунок 6.3.4). В последующие дни лечения

отмечается рост СЦК, превышающий значения практически здоровых лиц. Схожие результаты были получены нами и при лечении пациентов с ЗФОГРС. Результаты свидетельствуют об активации нейтрофильных гранулоцитов в слизистой оболочке носа в результате локального применения рекомбинантного IL-1 β . Применение стандартной терапии не влияет на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов: сохраняется низкий уровень СЦК – $1,95 \pm 0,09$, значений практически здоровых людей не достигается.

Таблица 6.3.2 – Динамика среднего цитохимического коэффициента у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + IL-1 β , n=31	Уровень p*
Норма (группа здоровых)	2,22 $\pm$ 0,50		
До лечения	1,87 $\pm$ 0,10	1,83 $\pm$ 0,10	0,15
Через 1 сутки	1,88 $\pm$ 0,10	1,99 $\pm$ 0,14 [^]	< 0,001
На 3 сутки	1,91 $\pm$ 0,11 [^]	2,26 $\pm$ 0,12 [^] &	< 0,001
На 5 сутки	1,92 $\pm$ 0,12 [^]	2,32 $\pm$ 0,11 [^] &	< 0,001
На 7 сутки	1,94 $\pm$ 0,10 [^]	2,37 $\pm$ 0,11 [^] &	< 0,001
На 10 сутки	1,95 $\pm$ 0,09 [^]	2,41 $\pm$ 0,10 [^] &	< 0,001
Примечание. p* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; [^] – p < 0,01 при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут показатель нормы			

Полученные результаты свидетельствуют о лейкостимулирующем эффекте гелевой формы рекомбинантного IL-1 β , применяемого локально, путем введения в верхнечелюстную пазуху в сочетании со стандартной терапией. Этот эффект особенно важен, так как при гнойном воспалении одними из наиболее важных эффекторных клеток являются именно нейтрофильные гранулоциты. Их быстрая активация способствует переводу вялотекущего воспаления в острую фазу, способствуя восстановлению адекватной кинетики воспалительного процесса. В исследованиях Л.Ф. Азнабаевой и соавт. (2008) было показано, что при введении раствора рекомбинантного IL-1 β в виде монотерапии выявлено повышение внеклеточной

пероксидазной активности в промывных жидкостях верхнечелюстных пазух и увеличении деструкции фагоцитирующих нейтрофилов, что рассматривалось как признаки сохраняющегося воспаления. Но полученный результат нельзя рассматривать однозначно, так как авторами препарат вводился в пазуху ежедневно, от 5–8 раз, т.е. не было указано точно, через сколько дней после начала терапии выполнялось исследование промывной жидкости из верхнечелюстной пазухи.

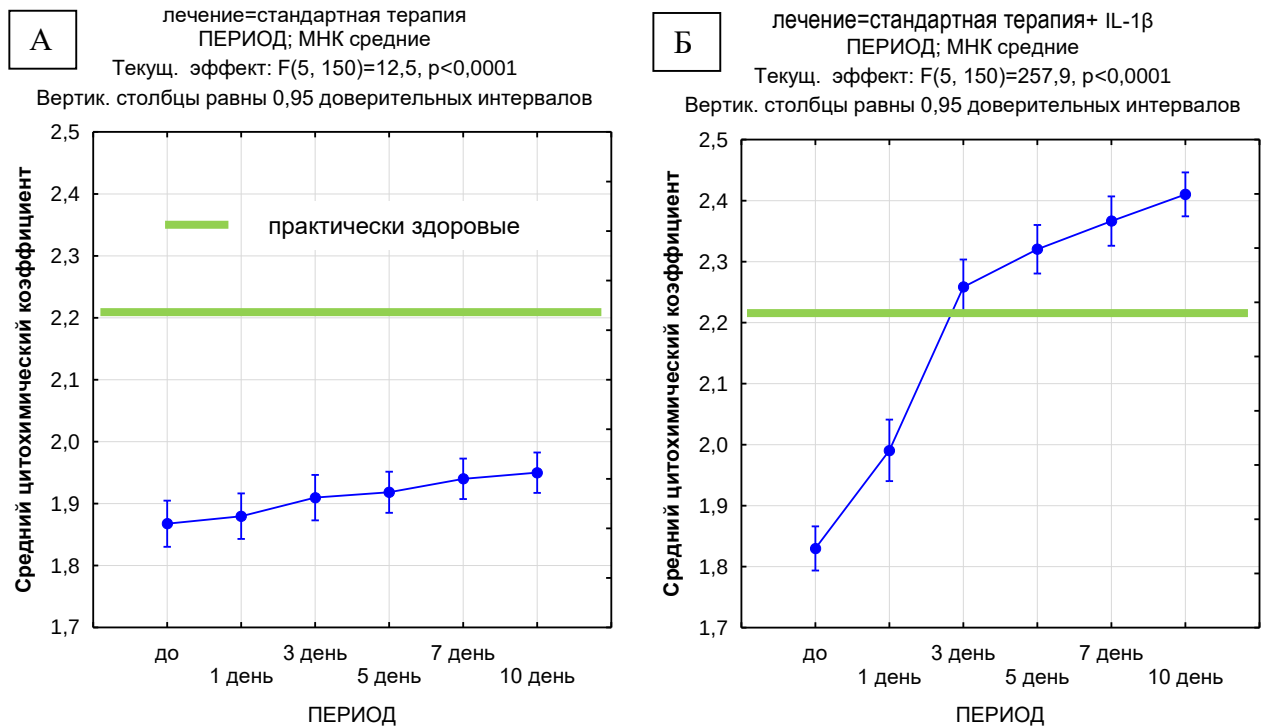


Рисунок 6.3.4 – Динамика среднего цитохимического коэффициента (А, Б) у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Оценка эффективности лечения обострения хронического гнойного риносинусита на основе анализа изменений тиодисульфидного равновесия

Показатель ТДК, который характеризует локальное состояние неферментного звена антиоксидантной системы носовых секретов пациентов, на фоне стандартного лечения и его сочетания с рекомбинантным IL-1 β повысился на 31% и 35% соответственно, но не достиг значений практически здоровых лиц (таблица 6.3.3). До лечения ТДК был снижен по сравнению с практически

здоровыми примерно в 2,2 раза и значимо ниже, чем при ОГРС ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном оксидативном стрессе. Вероятно, хронический оксидативный стресс и выраженная активация нейтрофилов (увеличение значений СЦК даже выше, чем у практически здоровых лиц) требует больше времени для восстановления тиолдисульфидного гомеостаза.

Таблица 6.3.3 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией ($M \pm SD$)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + IL-1 β , n=31	Уровень p^*
Тиолдисульфидный коэффициент			
Норма (группа здоровых)	3,47 $\pm$ 0,26		
До лечения	1,56 $\pm$ 0,22	1,57 $\pm$ 0,19	0,87
Через 1 сутки	1,67 $\pm$ 0,18 [^]	1,74 $\pm$ 0,20 [^]	0,18
На 3 сутки	1,69 $\pm$ 0,21 [^]	1,86 $\pm$ 0,19 [^]	< 0,001
На 5 сутки	1,76 $\pm$ 0,19 [^]	1,92 $\pm$ 0,18 [^]	0,0035
На 7 сутки	1,85 $\pm$ 0,21 [^]	2,05 $\pm$ 0,21 [^]	< 0,001
На 10 сутки	1,95 $\pm$ 0,20 [^]	2,12 $\pm$ 0,17 [^]	< 0,001
Примечание. p^* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; [^] – $p < 0,001$ при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут показатель нормы			

Оценка эффективности лечения обострения хронического гнойного риносинусита на основе анализа изменения баланса цитокинов IL-1Ra и IL-1 β

Особенностью цитокиновой регуляции при ОХГРС является, с одной стороны, низкая продукция IL-1 β (13,19 $\pm$ 6,76) по сравнению с ОГРС (485,04 $\pm$ 58,49) и ЗФОГРС (119,39 $\pm$ 15,49), с другой стороны, увеличенная продукция IL-1RA (3233,39 $\pm$ 193,81) по сравнению с ОГРС (905,40 $\pm$ 76,28) и практически здоровыми лицами (1781,71 $\pm$ 480,39). Недостаточная концентрация IL-1 β снижает устойчивость слизистой оболочки к бактериальной инфекции, а избыточная концентрация его рецепторного антагониста IL-1RA дополнительно конкурирует за общий для этих интерлейкинов рецептор, блокируя активность IL-1 β . Поэтому

введение рекомбинантного IL-1 β непосредственно в очаг воспаления может играть роль заместительной терапии, активируя те звенья иммунной системы, активация которых характерна для нативной молекулы IL-1 β (лейкостимулирующая активность, усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, индукция синтеза IL-1 β , IL-8 и др., антиоксидантная активность), что и было показано выше.

Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL-1RA/IL-1 β у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита в зависимости от схемы терапии представлено в таблице 6.3.4 .

Таблица 6.3.4 – Изменение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1Ra и их соотношения IL-1RA/IL-1 β у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией (M $\pm$ SD)

Показатель	Стандартная терапия, n=31	Стандартная терапия + IL-1 β , n=31	Уровень p*
IL-1β			
Норма (группа здоровых)	20,34 $\pm$ 6,29		
До лечения	13,66 $\pm$ 6,54	12,72 $\pm$ 7,04	0,59
После лечения	14,64 $\pm$ 6,79	77,50 $\pm$ 7,68	< 0,001
Уровень p $^{\wedge}$	0,56	< 0,001	
IL-1Ra			
Норма (группа здоровых)	1781,71 $\pm$ 480,39		
До лечения	3247,32 $\pm$ 180,91	3219,46 $\pm$ 204,16	0,58
После лечения	3191,81 $\pm$ 185,18	2016,51 $\pm$ 162,06	< 0,001
Уровень p $^{\wedge}$	0,24	< 0,001	
IL-1RA/IL-1β			
Норма (группа здоровых)	89,99 $\pm$ 15,84		
До лечения	301,50 $\pm$ 173,26	332,39 $\pm$ 169,79	0,48
После лечения	278,52 $\pm$ 166,55	26,30 $\pm$ 3,59	< 0,001
Уровень p $^{\wedge}$	0,59	< 0,001	
Примечание. p* – значимость критерия Стьюдента для независимых групп; p $^{\wedge}$ – значимость парного критерия Стьюдента			

Анализ результатов показывает, что использование стандартной терапии с рекомбинантным цитокином IL-1 β способствует увеличению концентраций IL-1 β до значений $77,50 \pm 7,68$ пг/мл, что в 4 раза превышает значения практически здоровых лиц. Этот результат может быть связан со стимуляцией эндогенного цитокина IL-1 β за счет экзогенного введения его рекомбинантного аналога. Повышение концентрации провоспалительного цитокина указывает на направленность изменений хронического воспалительного процесса в сторону развития острой воспалительной реакции, но не такой активной, как при ОГРС (повышение IL-1 β более чем в 20 раз). Применение стандартной терапии не способствует изменению уровня IL-1 β , его концентрации значимо не меняются ($p=0,055$).

Таким образом, применение цитологических и биохимических показателей (СЦК, СПД, ИЦК, ТДК) для оценки функционального состояния слизистой оболочки ВДП показало, что хроническое течение гнойного риносинусита характеризуется: снижением в секретах пациентов значений ТДК, рассматриваемого в качестве локального компонента антиоксидантной защиты слизистых оболочек ВДП, локальным понижением антимикробной активности нейтрофилов и увеличением показателей деструкции эпителиоцитов слизистой оболочки ВДП, изменением продукции цитокинов в виде недостаточности провоспалительного интерлейкина IL-1 β и избыточности его рецепторного антагониста IL-1Ra. Учитывая, что одним из важных звеньев в патогенезе хронического риносинусита является функциональная несостоятельность иммунной системы, применение иммуностропных средств, направленных на замещение недостающих факторов, является патогенетическим.

При ОГРС исследование показателей СЦК, СПД, ИЦК и ТДК показало, что их функциональная активность практически не имеет выраженных изменений на фоне стандартной терапии (в/м введения антибиотиков, пункции верхнечелюстных пазух), т.к. наблюдается медленная динамика их количественных изменений. Медленная динамика этих показателей не приближает их значения к уровню практически здоровых пациентов. Поэтому на фоне стандартной терапии

незначительные цитологические и биохимические изменения показателей состояния слизистой оболочки носа можно рассматривать как незавершенный или продолжающийся воспалительный процесс, что не способствует восстановлению ее структуры и функции. Также не получено значимых изменений концентраций IL-1 β и соотношения IL-1RA/IL-1 β .

При лечении пациентов с ОХГРС стандартным способом в сочетании с препаратом рекомбинантного цитокина IL-1 β показатели СЦК, СПД, ИЦК и ТДК демонстрируют более быструю динамику изменений. Значения СЦК, СПД, ИЦК достигают, а ТДК приближают значения к уровню практически здоровых лиц. Происходят изменения и в концентрациях цитокинов: увеличение концентраций IL-1 β и снижение уровня IL-1Ra относительно их значений до лечения, и как следствие, увеличение значений соотношения цитокинов IL1Ra/IL1 β .

Полученный результат свидетельствует о наличии следующих механизмов действия гелевой формы рекомбинантного цитокина IL-1 β при локальном введении в околоносовые пазухи: активации антимикробной функции нейтрофилов за счет увеличения количества катионных белков, активации регенерации эпителиоцитов слизистой оболочки носа, а также о цитокинокинетическом эффекте влияния на функциональную пару цитокинов семейства IL-1, что способствует кратковременному обострению, а затем быстрому уменьшению и завершению воспалительного процесса в слизистых оболочках носа и околоносовых пазух.

Оценка эффективности лечения обострения хронического гнойного риносинуста на основе анализа изменений клинической симптоматики

На рисунке 6.3.5 представлены клинические показатели: ринорея и затруднение носового дыхания (в баллах) и их динамика (в показателях наглядности, %) у пациентов с ОХГРС при различных способах и сроках лечения. Показано, что до начала лечения значимых различий в состоянии пациентов исследуемых групп не обнаружено ($p=0,53$). Однако, начиная с 5 дня наблюдений, при применении сочетания стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β происходит значимое ($p<0,001$) снижение выраженности ринореи на 34 балла до

оценки 56,0 (50,0; 60,0). К 10 дню наблюдений в группе практически полностью купируется выраженность исследованных симптомов – 7,0 (2,0; 10,0) баллов. В группе сравнения наблюдается очень медленное изменение выраженности симптомов, и к 10 дню исследования снижение происходит только на 35 баллов, что демонстрирует недостаточную эффективность стандартной терапии. Снижение симптома затруднение носового дыхания значимо наблюдалось на 3 сутки наблюдения в обеих группах. Однако в группе сравнения на 10 сутки симптом сохранялся на уровне 41,0 (34,0; 45,0) баллов, а в основной группе – 9,0 (4,0; 14,0) баллов.

Показатель наглядности отчетливо показывает, что применение стандартной терапии в сочетании с рекомбинантным IL-1 β способствует снижению симптома ринореи на 93%, уменьшению симптома затруднение носового дыхания на 89%, тогда как применение только стандартной терапии – на 40% и 49% соответственно.

До лечения в 100% случаев во всех группах пациентов был отек слизистой оболочки носа и гнойное отделяемое при пункции верхнечелюстных пазух (таблица 6.3.5). На 5 сутки терапии гнойное отделяемое при пункции верхнечелюстных пазух и отек слизистой оболочки носа сохранялись в обеих группах. На 7-е сутки лечения применение стандартной терапии в сочетании с беталейкином способствовало уменьшению доли пациентов, у которых было гнойное отделяемое при пункции верхнечелюстных пазух на 20,4%, и на 5-е сутки уменьшилась доля пациентов с отеком слизистой оболочки носа на 35,5%. На 10 сутки у 87,1% пациентов промывная жидкость верхнечелюстных пазух была чистой, отечность слизистой оболочки носа сохранялась у 12,9 %. Динамика изучаемых симптомов в группе сравнения была значимо ниже: на протяжении всего периода наблюдения у 100% пациентов сохранялось гнойное отделяемое при пункции верхнечелюстных пазух. Отечность слизистой оболочки носа сохранялась в течение всего периода наблюдения у 87,1–83,9 % пациентов.

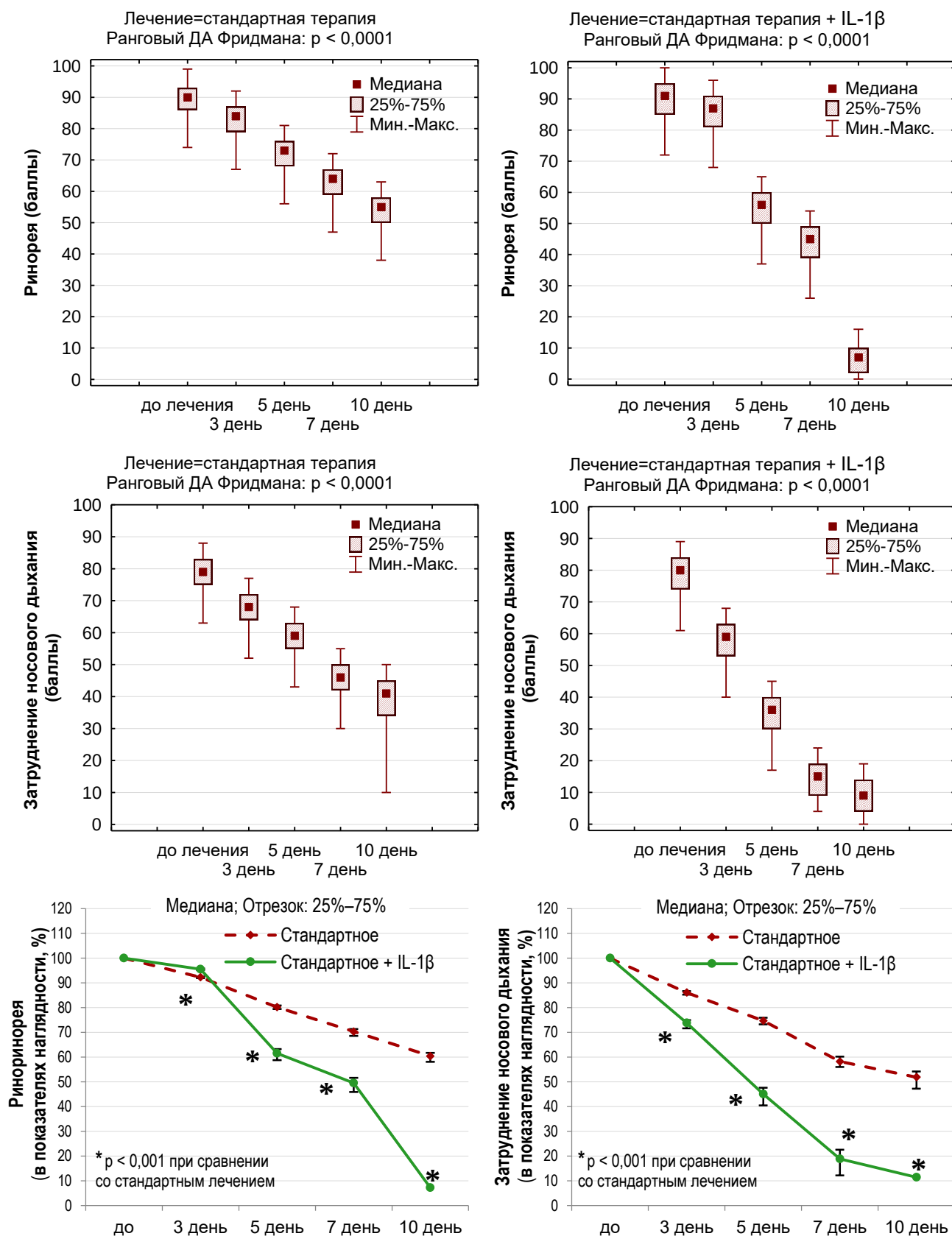


Рисунок 6.3.5 – Клинические показатели (в баллах) и их динамика (в показателях наглядности, %) у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Клинические признаки	Стандартная терапия (n=31)			Стандартная терапия + β-D-глюканы (n=31)			p
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
Гнойное отделяемое при пункции							
до лечения							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
3 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
5 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
7 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	25	80,6	63,7-90,8	0,024*
нет	0	0,0	0,0-11,0	6	19,4	9,2-36,3	
10 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	4	12,9	5,1-28,9	<0,001*
нет	0	0,0	0,0-11,0	27	87,1	71,1-94,9	
p#	—			< 0,001			
Отечность							
до лечения							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
3 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	31	100,0	89,0-100,0	—
нет	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-11,0	
5 день							
есть	31	100,0	89,0-100,0	20	64,5	46,9-78,9	< 0,001
нет	0	0,0	0,0-11,0	11	35,5	21,1-53,1	
7 день							
есть	27	87,1	71,1-94,9	5	16,1	7,1-32,6	< 0,001
нет	4	12,9	5,1-28,9	26	83,9	67,4-92,9	
10 день							
есть	26	83,9	67,4-92,9	5	16,1	5,1-28,9	< 0,001
нет	5	16,1	7,1-32,6	27	83,9	71,1-94,9	
p#	0,091			< 0,001			
Примечание: p — значимость критерия χ^2 ; * — значимость точного критерия Фишера; p# — значимость Q-критерия Кохрена; «—» вычисление показателя невозможно							

На рисунке 6.3.6 показано, что применение только стандартной терапии не приводит к ремиссии хронического гнойного воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух, что проявляется сохранением гнойного отделяемого при пункции верхнечелюстных пазух и отечности слизистой оболочки носа. Применение стандартной терапии в сочетании с введением рекомбинантного IL-1 β в верхнечелюстные пазухи способствовало клиническому выздоровлению у 87% пациентов.

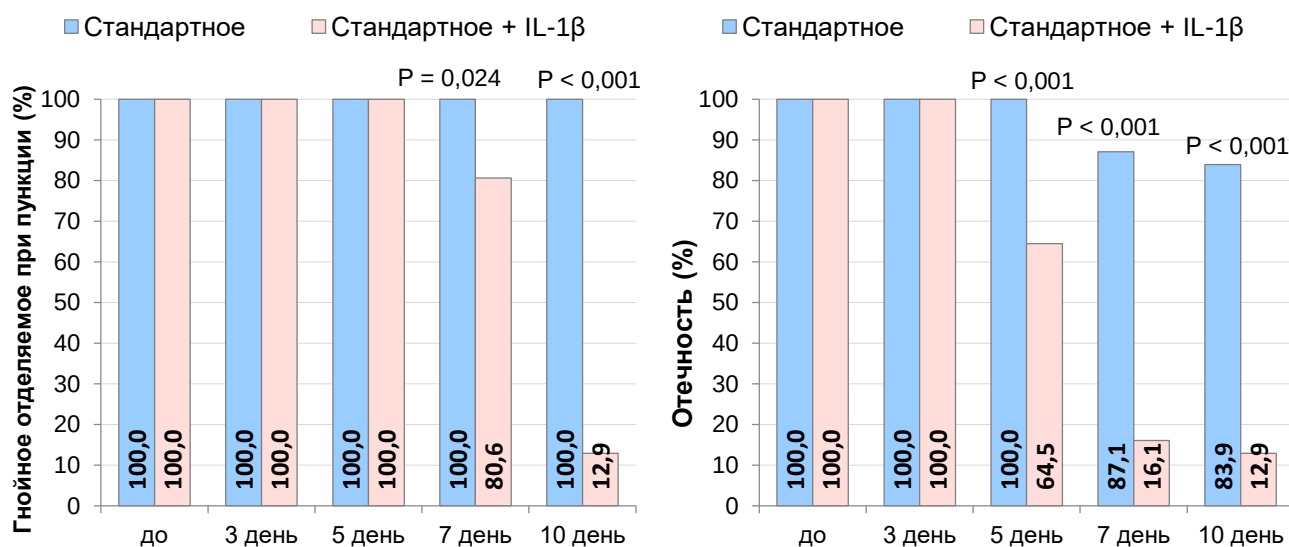


Рисунок 6.3.6 – Динамика клинических показателей (в показателях наглядности, %) у пациентов с обострением хронического гнойного риносинусита, получавших сочетание стандартной терапии и рекомбинантного IL-1 β , в сравнении со стандартной терапией

Таким образом, оценка изменений клинических симптомов: затруднение носового дыхания, ринорея, характер пунктата из верхнечелюстных пазух и отечность слизистой оболочки носа у пациентов с ОХГРС показала, что при введении в схему стандартной терапии рекомбинантного цитокина IL-1 β к 10 дню лечения отмечается купирование основной клинической симптоматики заболевания. Стандартная терапия такого эффекта не дает, что свидетельствует о положительной эффективности применения при хроническом воспалительном процессе рекомбинантного IL-1 β .

ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В качестве консервативной иммуотропной терапии ХПРС+БА применяли отечественное средство рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$, и сочетание рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном (критерием включения пациентов был объем полипозной ткани от 2 до 4 баллов).

Пациенты с ХПРС+БА были рандомизированы на три группы.

Группа сравнения — 31 пациенту проводилась стандартная терапия ИНГКС (мометазон) по 200 мкг/сут в течение года.

Группа наблюдения 1 — 31 пациент получал инъекции в полипозную ткань рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 1 000 000 МЕ, 5 инъекций в ткань полипа через день. стандартная терапия ИНГКС (мометазон) — по 200 мкг/сут в течение года.

Группа наблюдения 2 — 31 пациент получал инъекции в полипозную ткань композицию №1, состоящую из рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 1 000 000 МЕ и γ -D-глутамил-L-триптофана («Бестим») 0,1 мг 5 инъекций в ткань полипа через день. Стандартная терапия ИНГКС (мометазон) — по 200 мкг/сут в течение года.

7.1 Оценка эффективности лечения хронического полипозного риносинусита на основе оценки функциональной активности мукозального иммунитета

Результаты лечения показали, что на фоне местного применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и его сочетания с γ -D-глутамил-L-триптофаном через 1 месяц наблюдалось снижение показателей деструкции эпителиальных клеток слизистой оболочки носа (таблица 7.1.1). При этом СПД достиг уровня практически здоровых лиц ($p=0,40$ и $p=0,21$) ИЦК значительно снизился в обеих группах и достиг уровня здоровых лиц в случае применения сочетания рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном $p=0,34$) (таблица 7.1.1). Это означает, что средства иммуотропной терапии в течение

месяца уменьшают выраженность дистрофических процессов слизистой оболочки полости носа за счет усиления процессов восстановления ее барьерной функции. Через 6 месяцев и через год происходит вновь рост показателей деструкции как СПД, так и ИЦК, что говорит о том, что процесс деструкции активизировался и необходимо повторять иммуотропную терапию.

Таблица 7.1.1 – Изменения среднего показателя деструкции и индекса цитолиза эпителиальных клеток у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом+бронхиальная астма на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ и интерферон $\alpha 2b + \gamma$ - D-глутамил-L-триптофан ($M \pm SD$)

Показатель	Интерферон (n=31)	Интерферон + триптофан (n=31)	Уровень p
Средний показатель деструкции			
Норма (группа здоровых)	0,92 $\pm$ 0,23		
до лечения	2,10 $\pm$ 0,11	2,09 $\pm$ 0,13	0,54
через 1 мес	0,95 $\pm$ 0,11 ^ &	0,97 $\pm$ 0,11 ^ &	0,52
через 6 мес	1,02 $\pm$ 0,11 ^	1,07 $\pm$ 0,11 ^	0,10
через год	1,24 $\pm$ 0,11 ^	2,00 $\pm$ 0,11 ^	< 0,001
p(ДА) _{пи}	< 0,001	< 0,001	
Индекс цитолиза клеток			
Норма (группа здоровых)	0,29 $\pm$ 0,11		
до лечения	0,78 $\pm$ 0,10	0,74 $\pm$ 0,10	0,084
через 1 мес	0,41 $\pm$ 0,11 ^	0,31 $\pm$ 0,08 ^ &	< 0,001
через 6 мес	0,62 $\pm$ 0,10 ^	0,47 $\pm$ 0,11 ^	< 0,001
через год	0,71 $\pm$ 0,10 ^	0,68 $\pm$ 0,11 ^	0,25
p(ДА) _{пи}	< 0,001	< 0,001	
Примечание. p – значимость критерия Стьюдента; p(ДА) _{пи} – значимость дисперсионного анализа повторных изменений; ^ – p < 0,001 и P < 0,01 при сравнении с предыдущим показателем (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут уровень показателя нормы			

При изучении влияния препаратов на состояние нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа, показано, что в результате лечения было достигнуто значимое увеличение СЦК через месяц после проведенной терапии (p<0,001), причем применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ способствовало

достижению уровня значений практически здоровых лиц (таблица 7.1.2, рисунок 7.1.1) . Через 6 месяцев СЦК снизился примерно на 14% (1) и 95 (2) и через год значения вновь стали на исходном уровне.

После применения иммуностропной терапии в обеих группах через месяц выявлено значимое увеличение ТДК, это означает уравнивание окислительных и восстановительных процессов, и позволяет говорить об антиоксидантных свойствах изучаемых препаратов (таблица 7.1.3, рисунок 7.1.2). Однако стоит отметить, что ТДК не достиг уровня практически здоровых людей, что связано, вероятно, с небольшой продолжительностью применения данного лечения, что не позволило в полной мере вывести слизистую оболочку из состояния хронического оксидативного стресса. Также, как и другие показали, ТДК через 6 месяцев и через год снизился.

Таблица 7.1.2 – Динамика среднего цитохимического коэффициента нейтрофилов у больных хроническим полипозным риносинуситом на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ и интерферон $\alpha 2b + \gamma$ - D-глутамил-L-триптофан ($M \pm SD$)

Показатель	Интерферон (n=31) (1)	Интерферон + триптофан (n=31) (2)	Уровень p
СЦК Норма (группа здоровых)	2,22 $\pm$ 0,50		
до лечения	0,95 $\pm$ 0,10	0,94 $\pm$ 0,11	0,90
через 1 мес	2,02 $\pm$ 0,09 ^	2,16 $\pm$ 0,09 ^ &	< 0,001
через 6 мес	1,84 $\pm$ 0,09 ^	1,86 $\pm$ 0,09 ^	0,63
через год	0,97 $\pm$ 0,09	0,89 $\pm$ 0,11	0,056
p(ДА) _{пи}	< 0,001	< 0,001	
Примечание. p – значимость критерия Стьюдента; p(ДА) _{пи} – значимость дисперсионного анализа повторных изменений; ^ – P < 0,001 при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений); & – достигнут уровень показателя нормы			

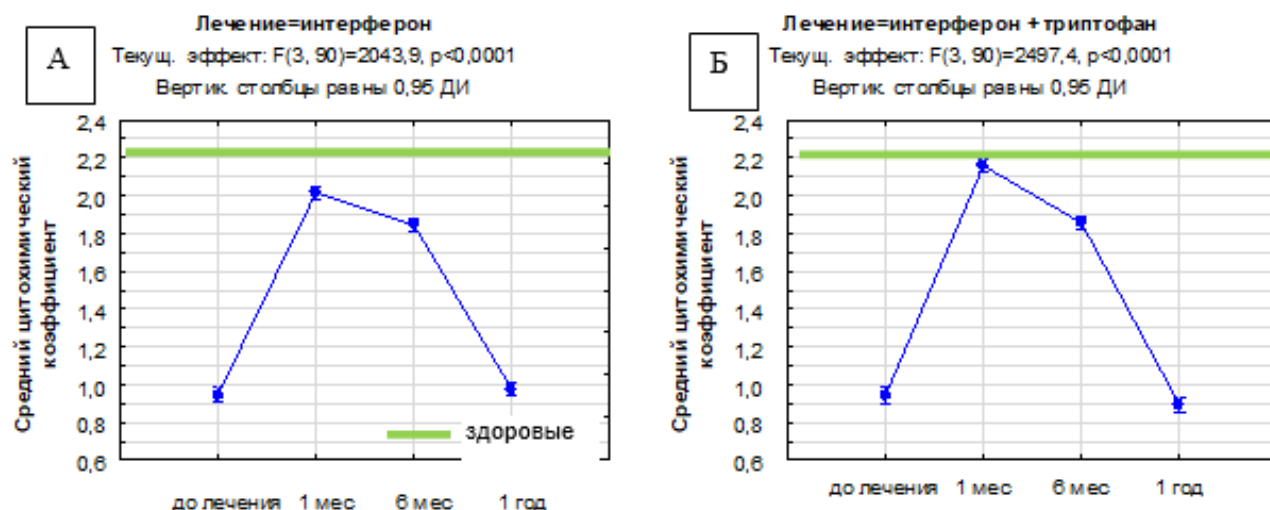


Рисунок 7.1.1 – Динамика среднего цитохимического коэффициента носовых секретов у больных хроническим полипозным риносинуситом на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ и интерферон $\alpha 2b + \gamma$ - D-глутамил-L-триптофан

Таблица 7.1.3 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента у больных хроническим полипозным риносинуситом на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ и интерферон $\alpha 2b + \gamma$ - D-глутамил-L-триптофан ($M \pm SD$)

Показатель	Интерферон (n=31)	Интерферон + триптофан (n=31)	Уровень p
Норма (группа здоровых)	3,47±0,26		
до лечения	1,39±0,17	1,37±0,16	0,59
через 1 мес	3,05±0,21 ^	3,25±0,16 ^	< 0,001
через 6 мес	2,48±0,21 ^	3,02±0,21 ^	< 0,001
через год	1,90±0,21 ^	^2,74±0,16 ^	< 0,001
Уровень p [#]	< 0,001	< 0,001	

Примечание. p – значимость критерия Стьюдента; p[#] – значимость дисперсионного анализа повторных изменений; ^ – p < 0,001 при сравнении с показателем до лечения (критерий Тьюки для апостериорных сравнений)

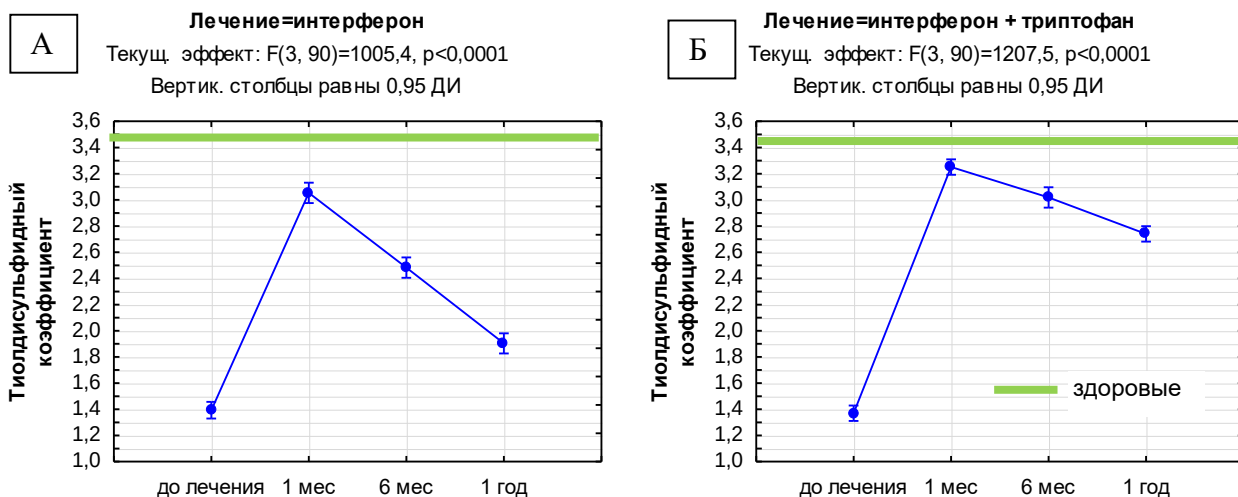


Рисунок 7.1.2 – Динамика тиолдисульфидного коэффициента носовых секретов у больных хроническим полипозным риносинуситом на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ и интерферон $\alpha 2b + \gamma$ - D-глутамил-L-триптофан

На рисунке 7.1.3 представлено отображение групп пациентов в координатах функциональной пары цитокинов носовых секретов: IL-1Ra и IL-1 β после введения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и его сочетания γ -D-L-глутамил триптофаном. Введение в полипозную ткань только рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ обеспечивает сдвиг концентрации провоспалительного цитокина IL-1 β в сторону снижения концентраций, однако уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra не изменяется ($p>0,05$). Величина соотношения IL-1Ra/IL-1 β увеличивается на 20% по сравнению со значениями до лечения, однако не достигает уровня практически здоровых лиц (рисунок 7.1.4).

Введение в полипозную ткань рекомбинантного интерферона в сочетании с γ -D-L-глутамил триптофаном приводит к значимому повышению уровня IL-1Ra в 1,8 раза и снижению IL-1 β в 3,7 раза, а также повышению значений средней величины соотношения IL-1Ra/IL-1 β относительно значений до лечения ($p<0,001$), что указывает на повышение буферной защиты слизистой оболочки (рисунок 7.1.4).

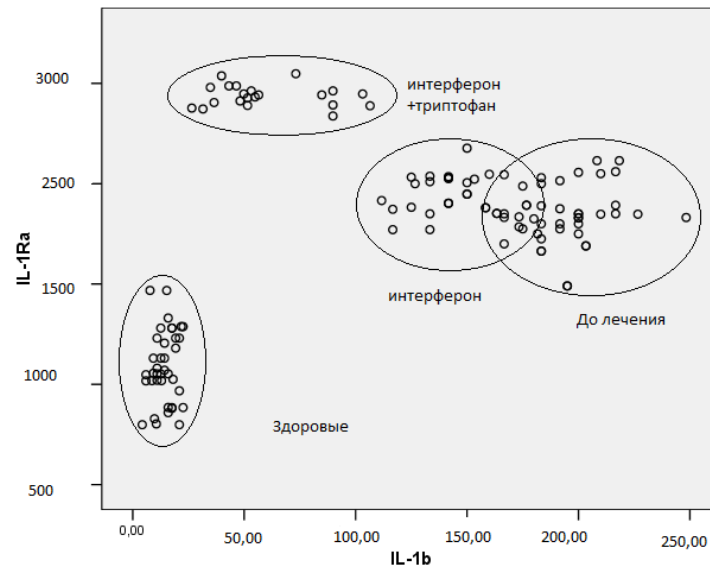


Рисунок 7.1.3 – Распределение групп в координатах функциональной пары цитокинов практически здоровых лиц и пациентов с хроническим полипозным риносинуситом с сопутствующей бронхиальной астмой до и после введения в полипозную ткань интерферона $\alpha 2b$ и сочетания интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-L-глутамил триптофана

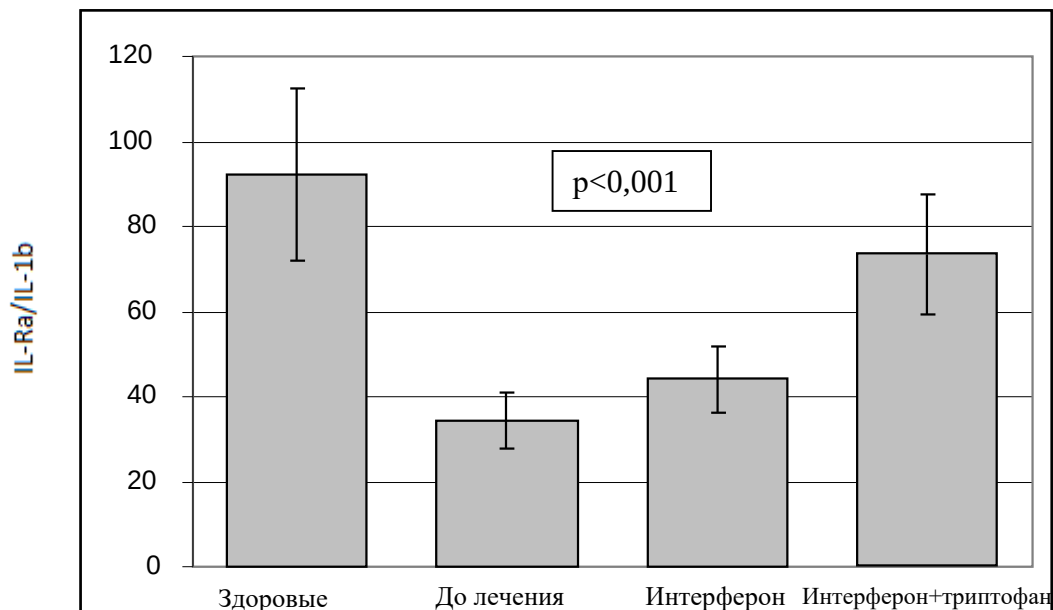


Рисунок 7.1.4 – Средние значения соотношения IL-1RA/IL-1 β у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом с сопутствующей бронхиальной астмой до и после введения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-L-глутамил триптофаном

Таким образом, результаты исследования изменений цитокинов на фоне применения иммуностропной терапии позволяют заключить:

1. Анализ результатов цитологических и биохимических изменений слизистой оболочки носа после местного применения как рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ так и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном показал, что через месяц после проведенной терапии наблюдалось улучшение регенерации слизистой оболочки носа, усиление антимикробной функции нейтрофилов и уменьшение оксидативного стресса, через 6 месяцев после проведенной терапии, полученные результаты ослабевали, что свидетельствует о необходимости повторных курсов лечения.

2. Введение рекомбинантного интерферона в сочетании с дипептидом γ -D-L-глутамил триптофаном пациентам с ХПРС+БА приводит к повышению концентрации IL-1Ra и снижению концентраций провоспалительного цитокина IL-1 β . Этот эффект показывает выраженное противовоспалительное действие сочетания двух препаратов;

3. Увеличение величины отношения концентрации цитокинов IL-1Ra/IL-1 β на фоне применения рекомбинантного интерферона в сочетании с дипептидом γ -D-L-глутамил триптофаном повышает буферную защиту слизистой оболочки ВДП у пациентов ХПРС+БА.

4. Пятидневный курс применения рекомбинантного интерферона в сочетании с дипептидом γ -D-L-глутамил триптофаном у пациентов с ХПРС следует рассматривать в качестве минимального позитивного терапевтического эффекта, который требует дальнейшего совершенствования.

7.2 Оценка эффективности лечения хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой на основе морфологического анализа

На рисунке 7.2.1 представлена полипозная ткань до введения иммуностропных средств, которая характеризуется измененным покровным эпителием и соединительнотканым слоем слизистой оболочки. В покровном

респираторном эпителии отмечали наличие дистрофических изменений различной степени выраженности в пределах представленных объектов. Начальные дистрофические изменения проявлялись нечеткостью апикальной поверхности эпителиоцитов. В других участках слизистой оболочки наблюдали более глубокие изменения: отрыв апикальной поверхности реснитчатых клеток, их полное отторжение с сохранением только одного ряда базальных клеток с формированием «голых ядер», вплоть до полного отрыва клеток эпителия и оголения базальной мембраны (рисунок 7.2.1 А).

В собственном слое слизистой оболочки выявляли изменения, характерные для длительно текущего воспалительного процесса: увеличение объема слизистой оболочки с формированием полипообразных выростов, выраженная инфильтрация преимущественно лимфоцитами и плазмócитами, отек межклеточных пространств, разрыхленность соединительнотканых волокон и ангиоматоз (рисунок 7.4.1 А, Б). Клеточная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки полипообразных образований имеет очаговый характер, преимущественно в подэпителиальной и периваскулярной областях (рисунок 7.2.1А).

После введения интерферона $\alpha 2b$ (рисунок 7.2.1 В) и его сочетания с γ -D-глутамил-L-триптофаном (рисунок 7.2.1 Г). По сравнению с морфологической картиной полипозной ткани пациентов до лечения, отмечается уменьшение межтканевого отека и уменьшение разволокнения тканей, снижение количества инфильтрирующих клеток, что свидетельствует о позитивном влиянии иммуностропных средств на течение воспалительного процесса.

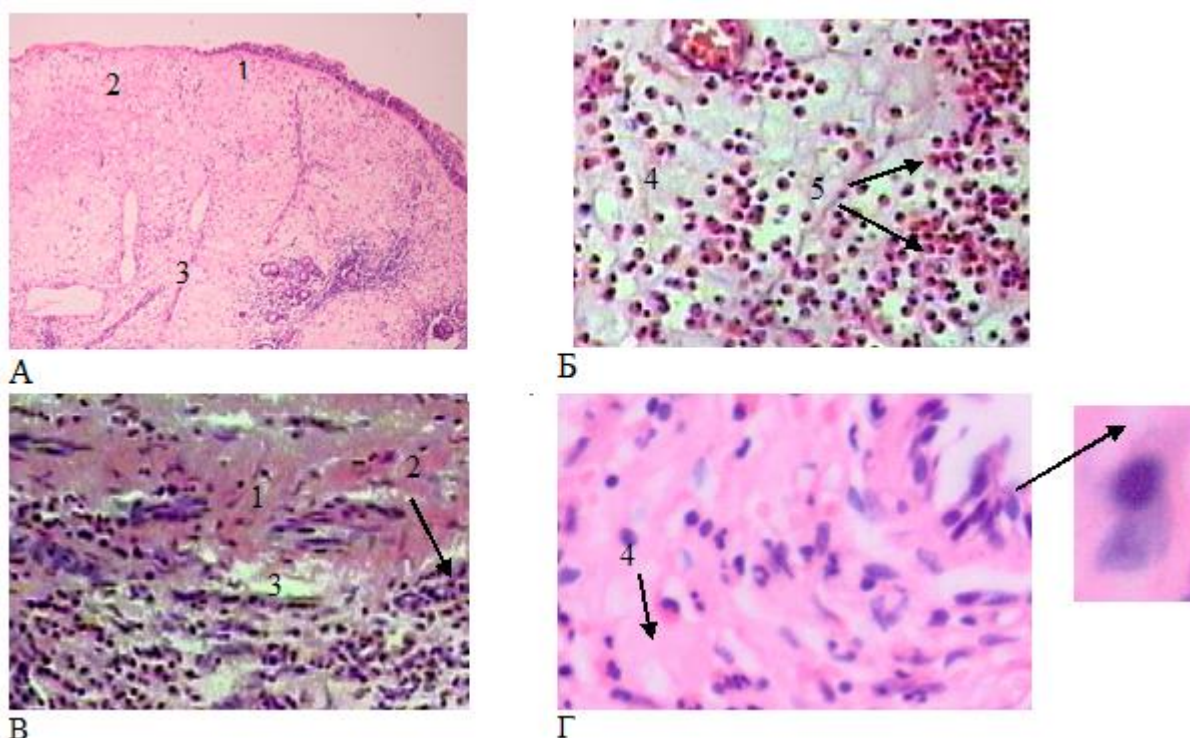


Рисунок 7.2.1 – Полипозная ткань при ХПРС+БА (А, Б) до лечения: (1)–уплощение, (2)–десквамация поверхностного эпителия, (3) – участки ангиоматоза; (4) – выраженный межклеточный отек, (5) – интенсивная инфильтрация лимфоцитами. Увеличение $\times 100$. Полипозная ткань после введения: (В) – интерферона $\alpha 2b$; (Г) – сочетания интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-глутамил-L триптофана: (1) – уменьшение межтканевого отека, (2) – диффузное фиброзирование, (3) – интенсивность лимфоидной инфильтрации сохраняется увеличение $\times 100$; (4) – уменьшение инфильтрации лимфоцитами и плазмócитами, усиление фиброза, увеличение $\times 200$. Стрелка (фрагмент рисунка Г) - уплотнение хроматина в ядре плазматической клетки. Увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилин-эозин

В таблице 7.2.1 представлены средние значения количества нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазмócитов в подслизистом слое полипозной ткани у больных ХПРС+БА в зависимости от вида иммуотропной терапии. До лечения в обеих группах выявлены изменения: преобладающим количеством клеток были лимфоциты – от 52 до 78 клеток, в практически равном количестве определялись плазмócиты и эозинофилы – от 9 до 27 клеток, самыми малочисленными были нейтрофилы – от 0 до 5 клеток в пяти полях зрения. Применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало снижению субэпителиальной и периваскулярной

инфильтрации лимфоцитами в 2,9 раза, плазматическими клетками примерно в 2 раза, эозинофилами в 5 раз по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,01$). Применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ способствовало значимому снижению количества эозинофилов как в периваскулярной, так и субэпителиальной области в 4 раза, снижение лимфоцитов отмечалось только в периваскулярной области ($p = 0,0021$), на инфильтрацию плазматическими клетками значимого влияния оказано не было. Этот эффект можно объяснить тем, что интерферон- α ингибирует локальную экспрессию генов IL-5 и IL-4, цитокинов, участвующих в миграции, пролиферации, активации и выживании эозинофилов, а дополнение γ -D-глутамил-L-триптофаном способствует усилению процессов переключения иммунного ответа на T1-иммунный ответ, что проявляется уменьшением количества плазматических клеток и лимфоцитов [39, 40]. Полученные результаты согласуются с исследованиями *in vitro*, которые показали уменьшение эозинофилии при инкубации полипозной ткани интерфероном, за счет того, что IFN- α ингибирует экспрессию генов IL-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-13, важных цитокинов в миграции, пролиферации, активации и выживании эозинофилов [342].

Таким образом, локальное введение в полипозную ткань как интерферона $\alpha 2b$, так и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовала уменьшению межклеточного отека, уплотнению собственного слоя слизистой оболочки. Однако применение сочетания интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало уменьшению инфильтрации полипозной ткани лимфоцитами, эозинофилами и плазматическими клетками, тогда как введение только интерферона $\alpha 2b$ способствовало снижению лимфоцитов и эозинофилов.

Таблица 7.2.1 –Содержание нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазмоцитов в подслизистом слое полипозной ткани у больных хроническим полипозным риносинуситом с сопутствующей бронхиальной астмой на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ и интерферона $\alpha 2b$ в сочетании γ -D-глутамил-L-триптофаном (Ме (Q1; Q3))

Показатель	Интерферон	Интерферон + триптофан	p
Инфильтрация субэпителиально лимфоциты			
до лечения	64 (52; 75)	70 (59; 78)	0,30
после лечения	59 (50; 73)	24 (20; 29)	< 0,001
p [^]	0,0074	< 0,001	
Инфильтрация периваскулярно лимфоциты			
до лечения	73 (65; 84)	75 (66; 83)	0,60
после лечения	64 (51; 73)	26 (22; 29)	< 0,001
p [^]	0,0021	0,001	
Инфильтрация субэпителиально эозинофилы			
до лечения	16 (9; 18)	15 (10; 19)	0,33
после лечения	4 (2; 6)	3 (2; 6)	0,45
p [^]	< 0,001	< 0,001	
Инфильтрация периваскулярно эозинофилы			
до лечения	17 (7; 26)	18 (8; 27)	0,18
после лечения	3 (2; 6)	4 (2; 6)	0,68
p [^]	< 0,001	< 0,001	
Инфильтрация субэпителиально плазмоциты			
до лечения	25 (19; 32)	22 (13; 30)	0,37
после лечения	25 (18; 30)	11 (8; 16)	< 0,001
p [^]	0,64	< 0,001	
Инфильтрация периваскулярно плазмоциты			
до лечения	16 (9; 24)	16 (10; 27)	0,71
после лечения	23 (18; 33)	7 (5; 9)	< 0,001
p [^]	0,049	< 0,001	
Инфильтрация субэпителиально нейтрофилы			
до лечения	3 (1; 5)	1 (0; 2)	< 0,001
после лечения	3 (1; 5)	1 (0; 2)	< 0,001
p [^]	0,53	0,65	
Инфильтрация периваскулярно нейтрофилы			
до лечения	3 (2; 5)	2 (0; 3)	0,0060
после лечения	3 (1; 5)	1 (0; 3)	0,0021
p [^]	0,84	0,34	
Примечание. p – значимость критерия Манна–Уитни; p [^] – значимость критерия Вилкоксона			

7.3 Оценка клинической эффективности лечения хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой

Для оценки динамики клинической симптоматики, в качестве группы сравнения взята группа пациентов, которым проводилась только стандартная терапия ИНГКС.

Оценка объема полипозной ткани показала, что через месяц после применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном размер полипов уменьшился примерно на 66,7%, а при использовании только рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ на 33,4% ($p < 0,001$). Через 6 месяцев после применения иммуностропной терапии наблюдалось увеличение полипозной ткани на 10–20% по сравнению со значениями, которые были через 1 месяц. Через год рост полипов остался на уровне значений, полученных через 6 месяцев (таблица 7.3.1). При применении ИНГКС в течение месяца наблюдений изменения объема полипозной ткани не наблюдали вовсе. Через 6 месяцев и год размер полипов уменьшился на 10–20%.

Симптом затруднение носового дыхания и отечность слизистой оболочки носа через месяц после лечения снизился практически одинаково при применении как рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$, так и его сочетания с γ -D-глутамил-L-триптофаном на 70-80% ($p < 0,001$). Полученный результат сохранялся в течение года. Применение ИНГКС через месяц не способствовало улучшению носового дыхания, через 6 месяцев носовое дыхание улучшилось на 40-50% и сохранялось в течение года. Отечность слизистой оболочки носа уменьшилась при применении всех видов терапии, но более выражено при применении иммуностропных средств (таблица 7.3.1).

Таблица 7.3.1 – Динамика клинических показателей у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в сочетании с бронхиальной астмой на фоне применения интерферона $\alpha 2b$, интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном и ингибитора IL4-R α (Ме (Q1; Q3))

Показатель	Интерферон (n=31)	Интерферон + триптофан (n=31)	ИНГКС (n=31)	p(ДА)
Размер полипов (баллы)				
До лечения	3 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 4)	0,28
Через 1 мес	2 (2; 2)	1 (1; 2)	4 (3; 4)	< 0,001
Через 6 мес	2 (1; 2)	2 (1; 2)	3 (2; 4)	< 0,001
Через 1 год	2 (1; 3)	2 (1; 2)	3 (2; 4)	< 0,001
Затруднение носового дыхания (баллы)				
До лечения	69 (53; 76)	73 (62; 84)	69 (53; 76)	0,19
Через 1 мес	13 (9; 18)	17 (10; 23)	58 (49; 68)	0,001
Через 6 мес	18 (12; 25)	22 (15; 28)	30 (25; 36)	0,04
Через 1 год	21 (16; 34)	21 (16; 32)	29 (21; 34)	0,25
Отечность слизистой оболочки носа (баллы)				
До лечения	3 (2; 4)	3 (2; 3)	3(2; 4)	0,99
Через 1 мес	1 (0; 2)	1 (0; 1)	2 (2; 3)	< 0,001
Через 6 мес	1 (0; 2)	1 (0; 1)	2 (2; 2)	< 0,001
Через 1 год	1 (0; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	< 0,001
Примечание. p(ДА) – значимость рангового дисперсионного анализа для независимых групп по Краскелу–Уоллису				

Полученные результаты демонстрируют, что рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном являются патогенетически обоснованными средствами консервативного лечения больных ХПРС +БА с исходной распространенностью полипозного процесса на уровне 3 (3; 4) балла; отечностью – на уровне 3 (2; 4) балла; затруднение носового дыхания – на уровне 69 (53; 76) балла. Пятидневное дневное введение указанных препаратов оказывает позитивное влияние на выраженность изменений размеров полипозной ткани и

отечности слизистой носа в течение года наблюдений. Полученные эффекты можно объяснить снижением активности воспалительного и пролиферативного процесса слизистой оболочки носа и околоносовых пазух.

Оценка эффективности лечения на основе результатов компьютерной томографии околоносовых пазух

По результатам компьютерной томографии, анализируемые на основании шкалы Лунд-Маккея, были получены следующие результаты (рисунок 7.3.1). До лечения в основной группе (применение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ + γ -D-глутамил-L-триптофаном) степень затемнения околоносовых пазух составляла 9 (8; 10) баллов. Через 3 месяца после применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ отмечено снижение затемнения околоносовых пазух до 6 (4; 6) баллов, что составляет 66%. При визуальном анализе компьютерных томограмм отчетливо видно уменьшение затемнения верхнечелюстных пазух (рисунок 7.3.2).

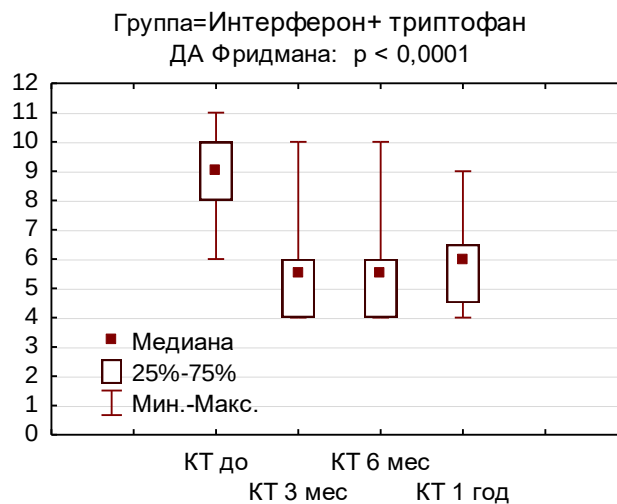
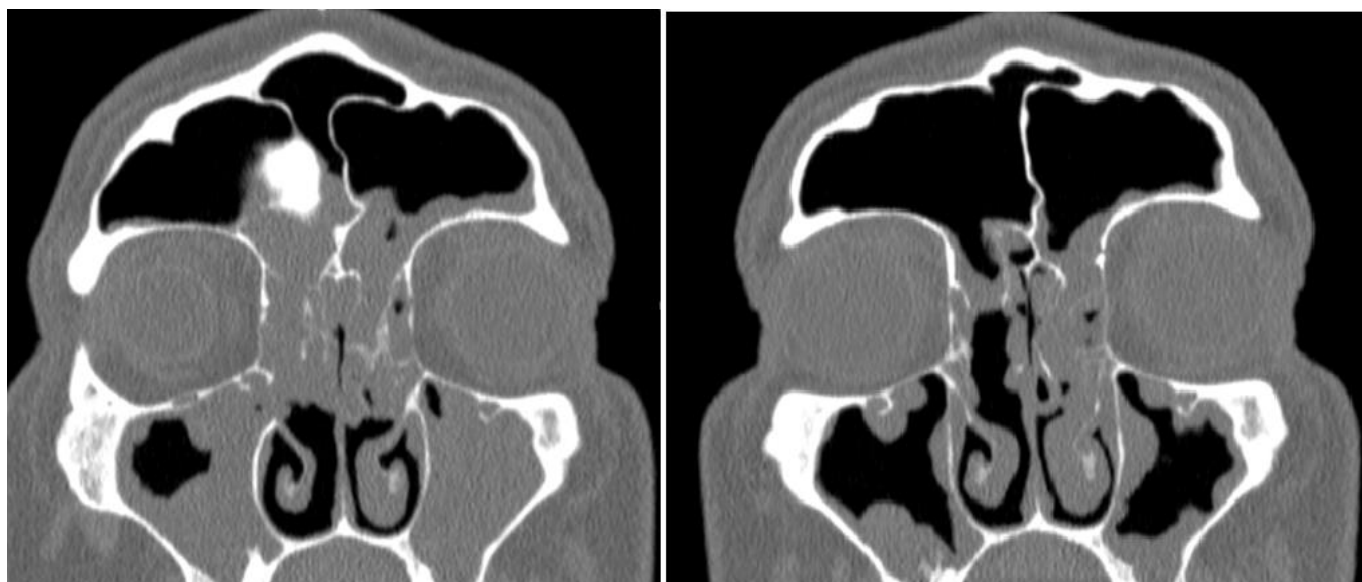


Рисунок 7.3.1 – Динамика оценки пневматизации околоносовых пазух по Лунд-Маккею (баллы) на фоне применения интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном



Исходное состояние

Через 3 месяца после
интерферон+ триптофан

Рисунок 7.3.2 –Компьютерная томограмма пациента с ХПРС+БА до и через 1 месяц после введения в полипозную ткань интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном

Таким образом, консервативная терапия ХПРС на основе рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном дает позитивный лечебный эффект, который сопровождается выраженным снижением степени затемнения околоносовых пазух у пациентов с ХПРС+БА.

В связи с этим, дальнейшая оптимизация консервативного иммунокорригирующего лечения ХПРС+БА на основе рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном должна базироваться на включении в лечебный процесс дополнительных 5-ти дневных курсов введения указанных препаратов и динамической оценке изменений симптомов заболевания на более продолжительных сроках наблюдений, а также разработке других форм лекарственных препаратов.

ГЛАВА 8. РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВДП

8.1 Маршрутизация пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП

Внедрение в лечебную практику новых технологий и методов лечения острых и хронических заболеваний ВДП диктует необходимость обеспечения маршрутизации пациентов. Отсутствие наилучших практик маршрутизации свидетельствует о необходимости ее стандартизации в рамках государственной региональной системы здравоохранения.

Оказание медицинской помощи пациентам с заболеваниями ЛОР-органов осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 905н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "оториноларингология".

Медицинская помощь пациентам с заболеваниями ЛОР-органов оказывается на трех уровнях: первичная медико-санитарная помощь осуществляется врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики в поликлинических отделениях; специализированная медико-санитарная помощь — врачами-оториноларингологами в поликлинических учреждениях; а также специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, которая оказывается врачами-оториноларингологами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию (рисунок 8.1.1).

На всех этапах маршрутизации пациентов оказание медицинской помощи должно основываться на разработке индивидуальных программ профилактики и лечения, подбора персонализированной фармакотерапии с учетом тяжести

заболевания, подробного разъяснения о необходимости и возможных побочных действиях назначенной лекарственной терапии, процедур, направлений на консультацию к специалистам. Немаловажным является оказание эмоциональной поддержки пациентов.

Маршрутизация и алгоритм лечения пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП представлены на рисунке 8.1.1., 8.1.2.

Медицинская помощь пациентам с ОНФ осуществляется врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики в поликлинических отделениях. Для повышения эффективности лечения и ускорения сроков выздоровления наряду с симптоматическими средствами, такими как сосудосуживающие капли в нос, промывания физиологическим раствором, необходимо применение иммуностимулирующей терапии: комбинации рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и гамма-D-глутаминил-L-триптофан в виде интраназального аэрозоля.

Пациенты с ОГРС первично обращаются за медицинской помощью в поликлиническое отделение к врачу-терапевту участковому или врачу общей практики, где пациенту проводят дополнительное исследование в виде рентгенограммы околоносовых пазух, назначают системную антибактериальную терапию, сосудосуживающие капли в нос, промывание полости носа физиологическим раствором. В качестве иммуностимулирующей терапии – пероральный прием комплексного средства, содержащим β -D-глюканы. При неэффективности терапии пациент направляется к врачу-оториноларингологу в поликлиническом отделении, при развитии осложнений осуществляется скорая помощь и направление в оториноларингологическое отделение стационара.

Медицинская помощь пациентам с ЗФОГРС (длительность заболевания более 4 недель) и с обострением ХГРС (наличие симптомов заболевания более 12 недель) осуществляется врачами-оториноларингологами в поликлинических отделениях или оториноларингологических отделениях стационаров. Для повышения эффективности лечения обострений ХГРС наряду с антибактериальной терапией, может выполняться введение рекомбинантного IL-1 β в виде геля в верхнечелюстные пазухи.

Диагностика и лечение легкой формы ХПРС проводится врачом-оториноларингологом в поликлиническом отделении. Врач-оториноларинголог направляет пациента на дополнительное обследование, включающее: риноптограмму со слизистой оболочки носа, клинический анализ крови, КТ придаточных пазух носа, при наличии БА к врачу-пульмонологу. При выполнении риноскопии устанавливается степень разрастания полипозной ткани в соответствии с бальной шкалой: 0 баллов – отсутствие полипов, 1 балл – полипы в среднем носовом ходе, 2 балла – полипы выходят за пределы среднего носового хода, 3 балла – полипы выходят за пределы среднего носового хода, но не блокируют общий носовой ход, 4 балла – полипы полностью закрывают носовой ход (баллы с одной и другой половины носа суммировались) [295]. Степень пневматизации пазух оценивалась по шкале Лунд–Маккея. Легкая степень ХПРС устанавливается по данным риноскопии при объеме полипозной ткани ≤ 4 баллов, по данным КТ – по шкале Лунд-Маккея ≤ 12 баллов. Базовой терапией является применение интраназальных глюкокортикостероидов. В качестве иммуномодулирующей терапии применять композиции иммуномодулирующих средств: рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ и гамма-D-глутаминил-L-триптофан введением путем инъекции непосредственно в полипозную ткань.

Лечение пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ХПРС+БА осуществляется на втором и третьем уровнях оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи. Направление пациентов на врачебную комиссию по назначению ГИБТ, функционирующую на базе больницы Св. Луки Санкт-Петербурга, осуществляется врачами-оториноларингологами в случаях диагностики тяжелых неконтролируемыми формами ХПРС, резистентных к другим видам системной терапии. Врачом-оториноларингологом пациенты с ХПРС+БА направляются на консультацию и обследование к пульмонологу, аллергологу медицинских организаций, выбранных гражданином для оказания первичной медико-санитарной помощи, с целью раннего выявления коморбидных заболеваний и определения тактики лечения.

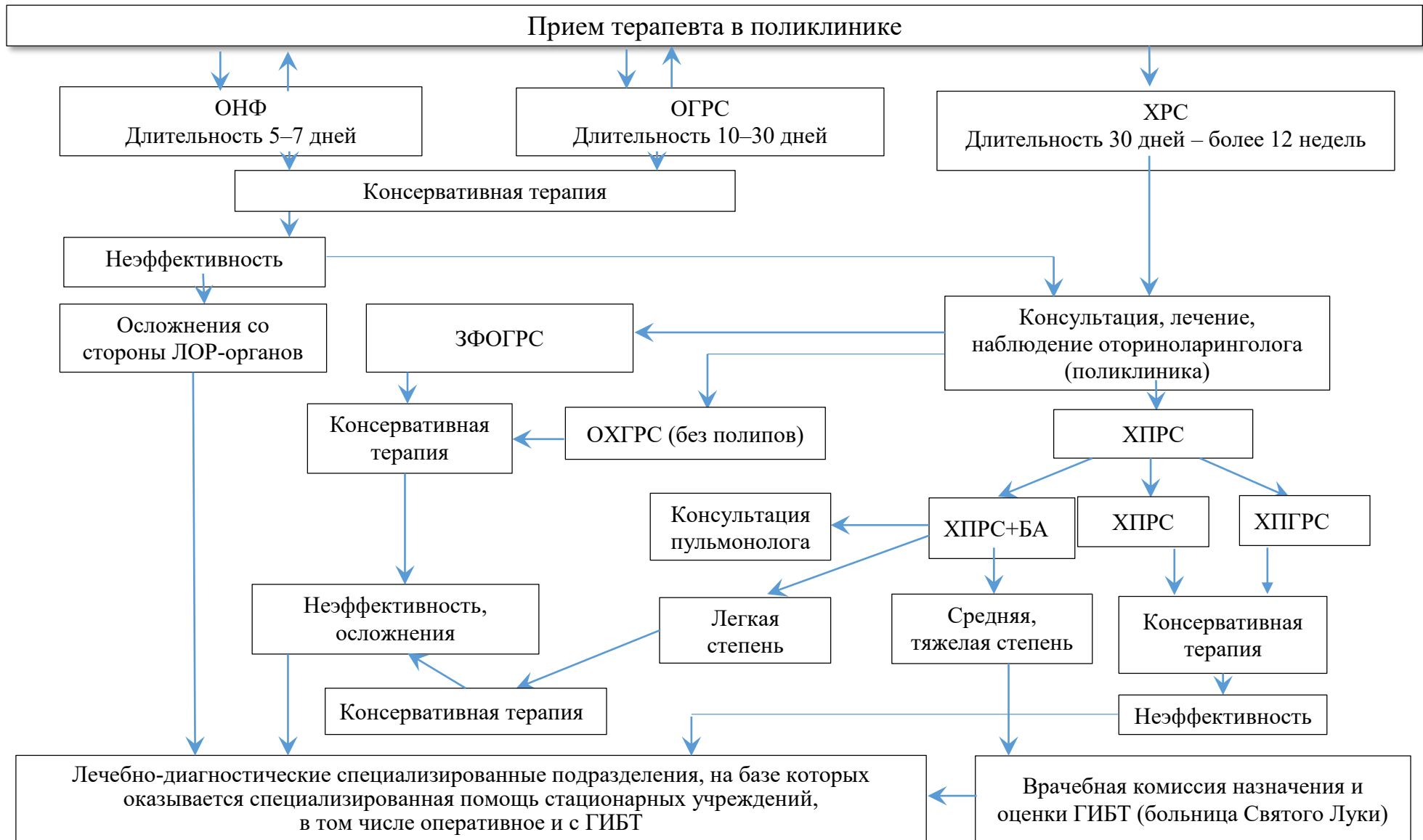


Рисунок 8.1.1 – Маршрутизация пациентов

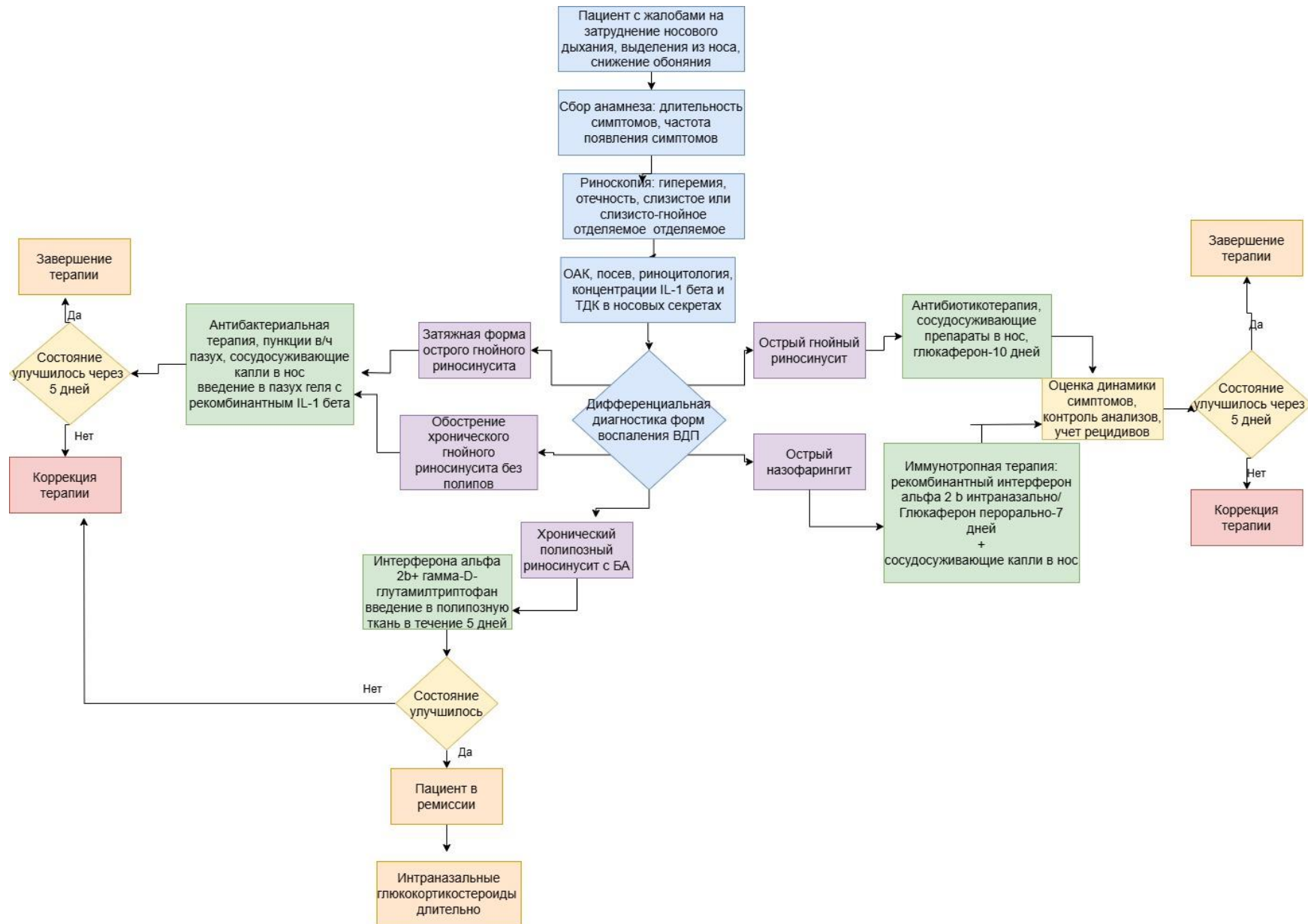


Рисунок 8.1.2 – Алгоритм диагностики и лечения пациентов

8

.

Результаты клинической эффективности применения иммуотропных препаратов позволили разработать композиции иммуотропных средств в различных лекарственных формах (инъекции, капли, аэрозоль, спрей) для лечения и профилактики острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП, которые должны использоваться на первом уровне оказания амбулаторно-поликлинической помощи.

р

В композиции предлагаемых иммуотропных средств действующим началом является естественный противовирусный цитокин – интерферон альфа и синтетический иммуномодулятор о гамма-D-глутаминил-L-триптофан, зарегистрированный в РФ под торговой маркой Бестим. Применение полученных композиций для лечения или профилактики инфекционных, в первую очередь вирусных, заболеваний и хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой осуществляется с использованием индивидуального подхода в каждом случае.

Результат от использования новой композиции на основе интерферонов I типа с гамма-D-глутаминил-L-триптофаном выражается в усилении иммунного ответа на введение интерферонового агента при небольших затратах. Указанный результат достигается за счет того, что гамма-D-глутаминил-L-триптофан является высокоактивным иммуностимулятором, причем действует в низких концентрациях, что позволяет использовать его в малых количествах и при этом получать усиленный эффект от интерферонотерапии. Кроме того, результат выражается в получении активной смеси, за счет того, что гамма-D-глутаминил-L-триптофан является не реактогенным и иммуномодулирующим агентом, что позволило сохранить активность каждого компонента, компоненты не вступают во взаимодействие, композиция не теряет своих свойств, композиция не теряет своей активности. Клинический эффект достигается применением индивидуального подхода к пациенту, а именно обеспечением максимально эффективной для пациента

концентрации каждого агента, при лечении – на каждом этапе лечения, препарат доставляют в наиболее эффективной для усваивания компонентов и сохранения их активности лекарственной форме.

Подтверждение эффективности полученных композиций на основе ИФН и гамма-D-глутаминил-L-триптофана в различных лекарственных формах (комбинированного препарата) осуществляли с использованием рекомбинантного альфа-2b-интерферона, производимого по патенту РФ №2294372, и препарата Бестим. При создании лекарственных форм композиции выявлено, что варьирование содержания компонентов целевой добавки в пределах определенного диапазона позволяет добиться сравнимых результатов, при этом выявлено оптимальное соотношение компонентов для каждой лекарственной формы.

Разработано и апробировано 4 композиции лекарственных средств на основе иммуностимулирующих препаратов для профилактики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП.

Предложенные композиции были внедрены в амбулаторную и стационарную практику СЗГМУ им. Мечникова (пролечено более 300 пациентов), СПб ГБУЗ городской Покровской больницы (более 120 пациентов), Ленинградскую областную клиническую больницу (более 110 пациентов).

1) Комбинированный препарат для инъекционного и капельного применения

Состав комбинированного препарата для инъекционного и капельного применения «Композиция 1» представлен в таблице 8.2.1

Проведена оценка противовирусной активности комбинированного препарата Композиция 1 на основе клеточных технологий. Проведено сравнение активности комбинированного препарата интерферона (ИФН) альфа 2b и гамма-D-глутаминил-L-триптофана (Бестима), в жидкой лекарственной форме, полученного *in vitro* в тесте противовирусной активности с препаратом ИФН-альфа.

Таблица 8.2.1 – Состав комбинированного препарата для инъекционного и капельного применения «Композиция 1»

Компоненты	Содержание, ед. изм.
Интерферон I	10 тыс. МЕ
Гамма-D-глутаминил-L-триптофан	0,01-10,0 мг
Полиглюкин	0,5 (0,05-20,0) мг/мл
Эдта	0,001 (0,0001-0,1) М
Твин-20	0,01 (0,01-5,5) %
Натрия фосфат двуосновный безводный	1,8 (0,9-8,0) мг/мл
Натрия фосфат одноосновный моногидрат	1,3 (0,7-6,5) мг/мл
Натрий хлористый	7,5 (0,5-7,5) мг/мл

Тестирование активности проводили на клеточной линии L-41, чувствительной к вирусу везикулярного стоматита. Клетки L-41 выращивали в 96-луночных плоскодонных культуральных платах до монослоя. Далее из лунок удаляли супернатант и вносили по 100 мкл последовательных разведений исследуемых препаратов. После 18-часовой инкубации супернатанты удаляли и в лунки вносили вирус везикулярного стоматита (50,000 PFU) в 200 мкл среды. Через 24 часа супернатанты удаляли и клетки окрашивали раствором кристалл-виолета (0,5% в 20% метаноле) в течение 5 минут. Затем платы промывали проточной водой и высушивали. Окрашенные клетки лизировали буфером, содержащим 2% SDS и 5% глицерина в дистиллированной воде (по 100 мкл/лун) в течение 10-15 минут на шейкере. Оптическую плотность измеряли при длине волны 595 нм на планшетном ридере Victor2 (Perkin-Elmer). Далее строили графики зависимости оптической плотности от концентрации препаратов. Результаты представлены на рисунке 8.2.1. Оба исследуемых препарата продемонстрировали практически идентичную противовирусную активность, таким образом, сочетание Бестима с интерфероном альфа не снижает биологическую противовирусную активность ИФН при совместном использовании.

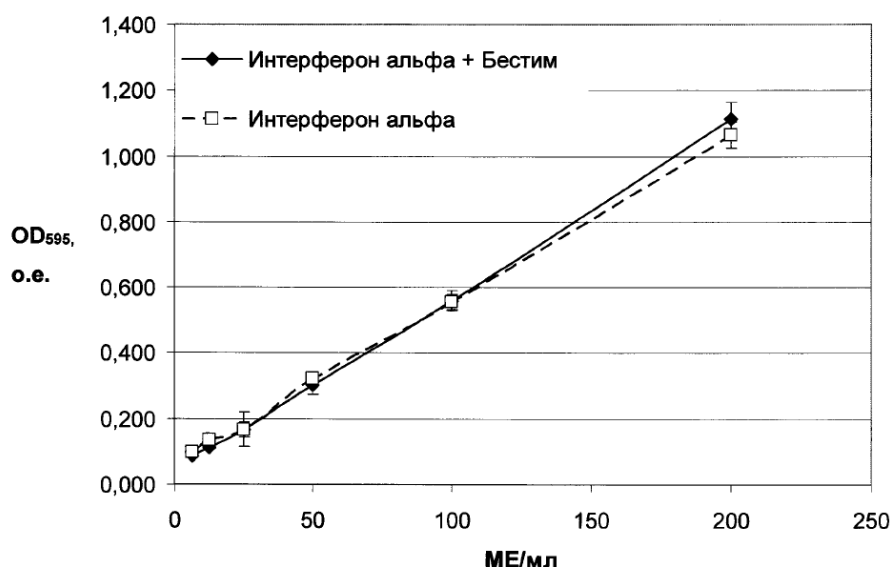


Рисунок 8.2.1 – Зависимости оптической плотности от концентрации препаратов

Для оценки клинической эффективности новых методов лечения с применением разработанных композиций иммуностропных препаратов применяли показатель относительного риска (Relative Risk, RR), который в исследовании с бинарными исходами позволяет количественно оценить взаимосвязь между воздействием и исходом. В контексте нашего исследования в качестве возможных исходов лечения рассматривается дихотомическая переменная «эффективность лечения» с двумя альтернативными значениями (да/нет), соответствующими отсутствию/наличию изучаемых клинических проявлений за определенный период лечения; при этом под воздействием принимается применение разработанных композиций иммуностропных препаратов (как в сочетании со стандартными схемами, так и в виде монотерапии); под отсутствием воздействия – применение только стандартной терапии. Т.к. при оценке RR под целевым исходом (числитель в формуле для вычисления относительного риска) мы принимаем наличие эффективности лечения, то вместо терминов «риск» и «отношение рисков» будут использоваться термины «вероятность» и «отношение вероятностей». В соответствии с данными определениями RR отражает, во сколько раз вероятность эффективности лечения с использованием разработанных композиций иммуностропных препаратов выше соответствующей вероятности при использовании только стандартных схем лечения. Интервальные оценки

рассчитанных значений RR в виде 95 % доверительного интервала прогнозируют границы их варьирования в генеральной совокупности.

Проведена клиническая апробация применения «Композиции 1» у пациентов с ХПРС+БА. В таблице 8.2.2 представлены результаты расчета отношения вероятностей эффективности лечения ХПРС+БА в группе при использовании сочетания стандартной терапии (интраназальные глюкокортикостероиды 2 раза в день ежедневно) с лекарственной Композицией 1 (вводилась в полипозную ткань 1 раз в день через день – всего 5 инъекций) относительно группы, в которой применялась только стандартная терапия.

Таблица 8.2.2 – Оценка влияния Композиции 1 на эффективность лечения ХПРС+БА (критерий эффективности – уменьшение объема полипозной ткани на 30-й день лечения до 1 балла)

Лечение	Эффективность лечения		Всего	RR	95% ДИ	p
	да	нет				
Композиция 1 + стандартная терапия	31	0	31	2,81	1,75 – 4,53	< 0,001
Стандартная терапия	11	20	31			

Добавление к стандартной терапии комбинированного препарата Композиция 1 статистически значимо повышало вероятность эффективности лечения ($p < 0,001$). В этой группе вероятность уменьшения объема полипозной ткани на 30-й день лечения до оценки 1 балл стала более чем в 2,81 раз выше, чем в группе пациентов, которые получали только стандартную терапию. Прогнозируемый интервал варьирования RR с 95% надежностью заключен в промежутке от 1,75 до 4,53.

2) Комбинированный препарат для применения в виде жидкого аэрозоля или спрея

Состав комбинированного препарата для применения в виде жидкого аэрозоля или спрея «Композиция 2» представлен в таблице 8.2.3.

Таблица 8.2.3 – Состав комбинированного препарата в виде жидкого аэрозоля или спрея «Композиция 2»

Компоненты	Содержание, ед. изм.
Интерферон альфа 2b	10 тыс. МЕ – 10 млн МЕ
Гамма-D-глутаминил-L-триптофан	0,01–10,0 мг
Полиглюкин	0,5 (0,05–20,0) мг/мл
Эдта	0,001 (0,0001–0,1) М
Твин-20	0,01 (0,01–5,5) %
Натрия фосфат двуосновный безводный	1,8 (0,9–8,0) мг/мл
Натрия фосфат одноосновный моногидрат	1,3 (0,7–6,5) мг/мл
Натрий хлористый	7,5 (0,5–7,5) мг/мл.
Бензалконий хлорид	0,005 (0,001–0,04) %
Азот	остальное

Проведена клиническая апробация применения «Композиции 2» у пациентов, страдающих острым назофарингитом. Референтная группа получала стандартную терапию, другая группа – «Композицию-2». Композиция 2 применялась эндоназально 3 раза в день на протяжении 7 дней. Стандартная терапия включала орошение полости носа 0,9% натрием хлоридом и сосудосуживающие средства – 7 дней. Группы были подобраны однородными по поло-возрастному составу и соответствовали критериям включения, представлено в главе 2.

Результаты оценки эффективности использования Композиции 2 представлены в таблице 8.2.4.

Таблица 8.2.4 – Оценка влияния Композиции 2 на эффективность лечения ОНФ по критерию эффективности – отсутствие симптомов ОНФ на 7-й день лечения

Лечение	Эффективность лечения		Всего	RR	95% ДИ	p
	да	нет				
Композиция 2	38	0	38	7,40	3,27 – 16,72	< 0,0001
Стандартная терапия	5	32	37			

Применение Композиции 2 статистически значимо ($p < 0,0001$) повышает вероятность эффективности лечения по сравнению со стандартной терапией. Вероятность наступления исхода лечения с отсутствием ринита на 7-й день лечения при использовании Композиции 2 в 7,40 раза выше, чем при использовании стандартной терапии. Прогнозируемый интервал варьирования RR с 95% надежностью заключен в промежутке 3,27 – 16,72.

Таким образом, применение предлагаемых композиций расширяет арсенал противоинфекционных, в том числе противовирусных, и иммуномодулирующих средств, способствует усилению иммунного ответа на введение интерферонового агента при небольших затратах, обеспечивает получение смеси с активными агентами, увеличение срока хранения композиции, увеличение эффективности терапии и уменьшение побочных эффектов.

3) Комплексное иммуностропное средство, содержащее β -D-глюканы

С

о

с

т

Таблица 8.2.5 – Состав комбинированного препарата Глюкаферон

а

в

к

о

м

п

л

н

о

г

о

г

о

Компоненты	Содержание в одной капсуле (мг)
Янтарная кислота	100,0
Рутин	40,0
Экстракт гриба Вешенки	25,0
Экстракт гриба Рейши	25,0
Бромелаин	8,0
Стеарат кальция	5,0

Проведена клиническая апробация применения иммуностропного средства «Глюкаферон» у пациентов, страдающих острым гнойным гайморитом. Методом простой рандомизации группы были разделены на пациентов, получавших стандартную терапию (референтная группа), и группу пациентов, лечение которых

было дополнено иммуностропным средством «Глюкаферон» представлено в главе 2.

Глюкаферон применялся по 1 капс. 2 раза в день – 10 дней в дополнении к стандартной терапии (Цефтриаксон 1,0 в/м, сосудосуживающие средства, пункции в/ч пазух). Группы были однородными по поло-возрастному составу и соответствовали критериям включения, представленными в главе 2.

Оценка эффективности применения Глюкаферона по критерию – отсутствие гнойного отделяемого при пункции пазух носа на 10-й день лечения представлена в таблице 8.2.6.

Таблица 8.2.6 – Оценка эффективности применения Глюкаферона при лечении острого гнойного риносинусита по критерию эффективности – отсутствие гнойного отделяемого при пункции пазух носа на 10-й день лечения

Лечение	Эффективность лечения		Всего	RR	95% ДИ	p
	да	нет				
Глюкаферон + стандартная терапия	30	3	33	1,82	1,26 – 2,61	0,0012
стандартная терапия	16	16	32			

Добавление Глюкаферона к стандартной терапии статистически значимо повышает вероятность эффективности лечения ОГРС ($p=0,0012$). Т.е. вероятность отсутствия гнойного отделяемого при пункции пазух носа на 10-й день лечения в 1,82 раз выше при добавлении к стандартной терапии глюкаферона по сравнению с применением только стандартной терапии. Прогнозируемый интервал варьирования RR с 95% надежностью заключен в промежутке от 1,26–2,61.

Проведена клиническая апробация применения иммуностропного средства «Глюкаферон» в комплексном лечении пациентов с острым гнойным риносинуситом (ОГРС) и новой коронавирусной инфекции (Ковид-19).

Пандемия новой коронавирусной инфекции (Ковид-19) 2019–2022 гг. поставила целый ряд проблем перед практической и теоретической медициной. В условиях пандемии наряду с разработкой стандартных протоколов лечения одновременно проводился активный поиск иммуностропных средств,

позволяющих, в сочетании с фармакологическими препаратами, оказывать профилактическое и терапевтическое действие на течение Ковид-19 [156, 205, 216, 255, 282]. Учитывая, что β -D-глюканы, входящие в состав средства глюкаферон, показали положительную эффективность как при ОНФ вирусного генеза, так и ОГРС, выбор его в лечении сочетанной вирусно-бактериальной инфекции патогенетически оправдан.

В исследование было включено 120 пациентов с острым гнойным риносинуситом (ОГРС) и новой коронавирусной инфекцией (Ковид-19). Пациенты рандомизировано были разделены на две группы: 1-я группа (сравнения) – 60 человек получали стандартную терапию + плацебо (по 1 капсуле 2 раза в день), 2-я группа – 60 человек получали стандартную терапию + Глюкаферон по 1 капсуле 2 раза в день. Курс лечения составил 10 дней. В лечение включены пациенты в возрасте от 26 до 74 лет (58 мужчин и 62 женщины). Стандартная терапия включала лечение, регламентированное временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 версия 11 от 07.05.2021», дополненное стандартной антибактериальной терапией: Арбидол 200 мг 4 раза в день, Клексан 20 мг в сутки, Дексаметазон в дозе 8–20 мг/сутки в/в в зависимости от тяжести состояния пациента – 1-2 введения, Цефтриаксон по 1,0 г 1 раз в сутки.

Всем больным при поступлении проводилась компьютерная томография легких, при выписке рентгенография легких. Учитывая достаточную информативность рентгенологического метода исследования, компьютерная томография придаточных пазух носа больных ОГРС не выполнялась.

Помимо лабораторных и инструментальных методов обследования для оценки тяжести течения ОГРС и эффективности проводимой терапии применяли визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Пациенты самостоятельно отмечали на отрезке прямой, равной 100 мм, интенсивность жалоб на затруднение носового дыхания, выделения из носа. В зависимости от интенсивности жалоб определяли следующие градации интенсивности симптома: 0–30 мм – слабая интенсивность; 31–70 мм – умеренная интенсивность; 71–100 мм – выраженная интенсивность.

Динамику изменений активности воспаления в процессе лечения ОГРС определяли при осмотре полости носа и пунктировании верхне-челюстных пазух. При визуальном осмотре полости носа (риноскопии) оценивали в баллах: выраженность отека нижних и средних носовых раковин и наличие отделяемого в полости носа: 0 баллов – отсутствие отека нижних и средних носовых раковин, 1 балл – закрытие 1/3 просвета общего носового хода, 2 балла – закрытие половины просвета общего носового хода и 3 балла – полное закрытие просвета общего носового хода; отсутствие слизистого/гнойного отделяемого в полости носа – 0 баллов, умеренное отделяемое в среднем носовом ходе – 1 балл, отделяемое в среднем и общем носовых ходах – 2 балла, обильное отделяемое в среднем и общем носовых ходах – 3 балла. При пунктировании верхне-челюстных пазух оценивали наличие или отсутствие патологического отделяемого, также отмечали наличие или отсутствие обоняния.

Пациенты с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией (Ковид-19+ОГРС) при поступлении помимо симптомов «новой коронавирусной инфекции», подтвержденной положительным ПЦР тестом, жаловались на затруднение носового дыхания и гнойные выделения из носа.

В таблице 7.2.7 представлены клинические показатели (в баллах) у пациентов с острым гнойным риносинуситом и Ковид 19 до и после различных схем терапии. Характер и степень выраженности клинических проявлений среди пациентов обеих групп значимо не различались: выделения из носа $p=0,92$, затруднение носового дыхания $p=0,28$. Анализ результатов риноскопического обследования показал однородность пациентов обеих групп исследования: у всех пациентов отмечалась выраженная отечность слизистой оболочки носа ($p=0,75$), с обильным патологическим отделяемым в среднем и общем носовых ходах ($p=1,0$). Пункция верхнечелюстных пазух свидетельствовала о наличии гнойного содержимого у 88% пациентов обеих групп ($p=1,0$). Нарушение обоняния выявлялось примерно в 80% случаев ($p=1,0$).

Изменение клинических показателей пациентов с острым гнойным риносинуситом и Ковид 19 до и после применения различных схем терапии

представлены в таблице 8.2.7. После проведенного лечения в группе пациентов, получавших дополнительно Глюкаферон, симптомы затруднение носового дыхания и выделения из носа были купированы, тогда как в группе сравнения (стандартная терапия + плацебо) симптомы сохранялись на уровне 31 (30; 33) и 20 (19; 22) баллов соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 8.2.7 – Клинические показатели (в баллах) у пациентов с острым гнойным риносинуситом и Ковид 19 до и после различных схем терапии, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Группа		р
	стандартная терапия+ плацебо	стандартная терапия + Глюкаферон	
Выделения из носа			
до лечения	88 (85; 91)	89 (86; 92)	0,92
после лечения	20 (19; 22)	2 (1; 3)	< 0,001
р#	< 0,001	< 0,001	
Отечность слизистой оболочки носа			
до лечения	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,75
после лечения	2 (2; 2)	0 (0; 1)	< 0,001
р#	< 0,001	< 0,001	
Затруднение носового дыхания			
до лечения	91 (88; 94)	92 (89; 95)	0,28
после лечения	31 (30; 33)	3 (2; 4)	< 0,001
р#	< 0,001	< 0,001	
Примечание. р – значимость критерия Манна–Уитни; р# – значимость критерия Вилкоксона			

Эндоскопический осмотр слизистой оболочки носа больных ОГРС+Ковид19 по окончании курса лечения подтверждал данные субъективной оценки больными своего состояния (рисунок 8.2.2). У всех пациентов после проведенного лечения при риноскопии наблюдалось уменьшение отека слизистой оболочки носа, а также снижение количества отделяемого в носовых ходах. В группе пациентов, комплексная терапия которых включала Глюкаферон, к 10-му дню терапии отечность слизистой оболочки носа не определялась, тогда как в группе сравнения она сохранялась ($p < 0,001$).

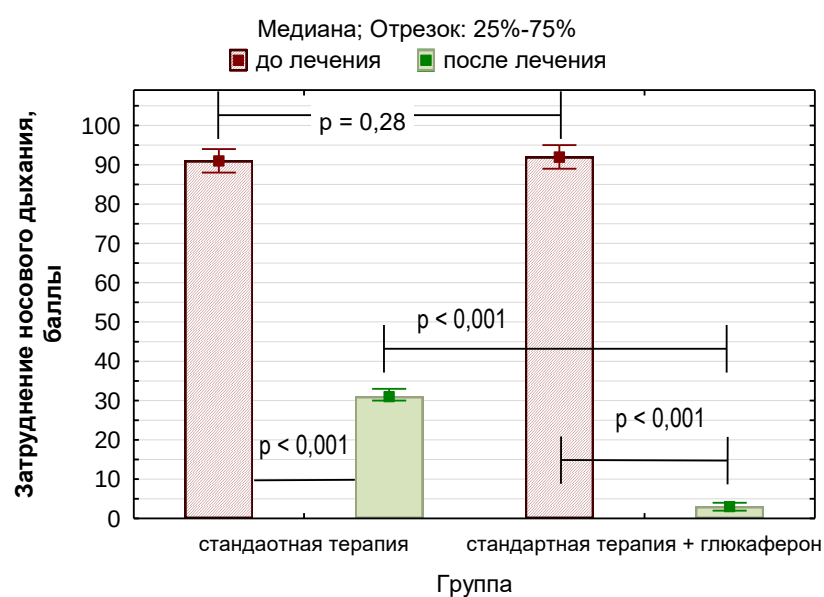
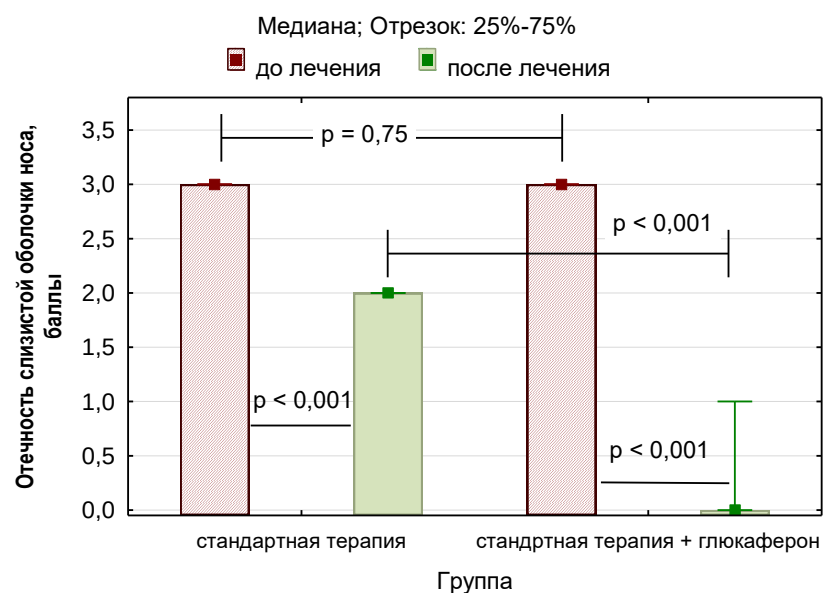
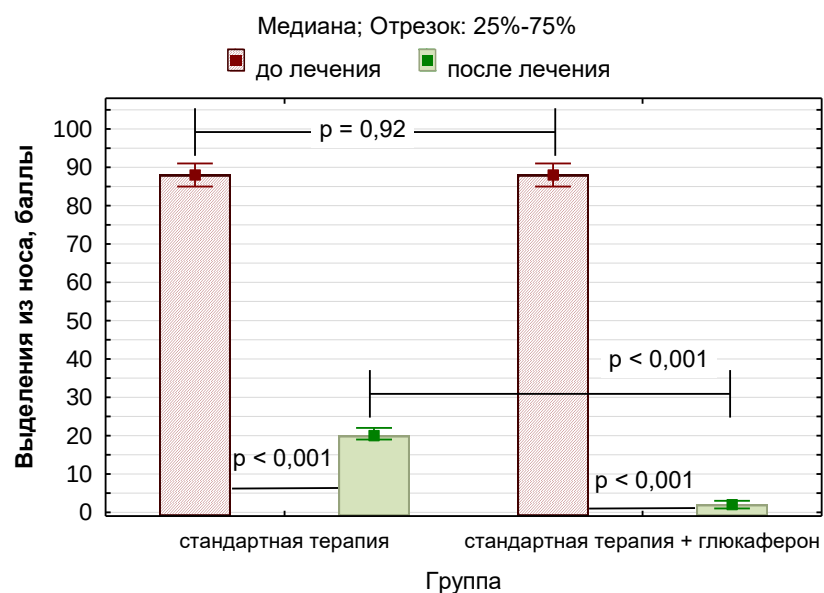


Рисунок 8.2.2 – Клинические показатели (в баллах) у пациентов с острым гнойным риносинуситом и Ковид 19 до и после лечения

Показатель	Стандартная терапия			Стандартная терапия + Глюкаферон			χ^2	p
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
Нарушение обоняния								
до лечения	48	80,0	68,2-88,2	47	78,3	66,3-86,9	0,05	0,82
после лечения	12	20,0	11,8-31,8	2	3,3	0,9-11,3	6,09	0,0046
	$\chi^2_{(M)} = 27,84; p < 0,001$			$\chi^2_{(M)} = 43,02; p < 0,001$				
Патологическое содержимое								
до лечения	58	96,7	88,7-99,1	58	96,7	88,7-99,1	0,0	1,0
после лечения	40	66,7	54,1-77,3	8	13,3	6,9-24,1	35,56	< 0,001
	$\chi^2_{(M)} = 13,14; p < 0,001$			$\chi^2_{(M)} = 48,02; p < 0,001$				
Пунктат								
до лечения	53	88,3	77,8-94,2	53	88,3	77,8-94,2	0,0	1,0
после лечения	33	55,0	42,5-66,9	6	10,0	4,7-20,1	27,69	< 0,001
	$\chi^2_{(M)} = 11,28; p < 0,001$			$\chi^2_{(M)} = 45,02; p < 0,001$				
Примечание. $\chi^2_{(M)}$ – значимость критерия МакНемара χ^2 (для зависимых групп)								

Контрольное пунктирование верхнечелюстных пазух после проведенной терапии показало, что у пациентов, получавших Глюкаферон в дополнении к стандартному лечению, гной в пунктате отсутствовал. У пациентов группы сравнения (плацебо) у 20% пациентов при пункции верхне-челюстных пазух сохранялось слизисто-гнойное отделяемое (таблица 8.2.8, рисунок 8.2.3).

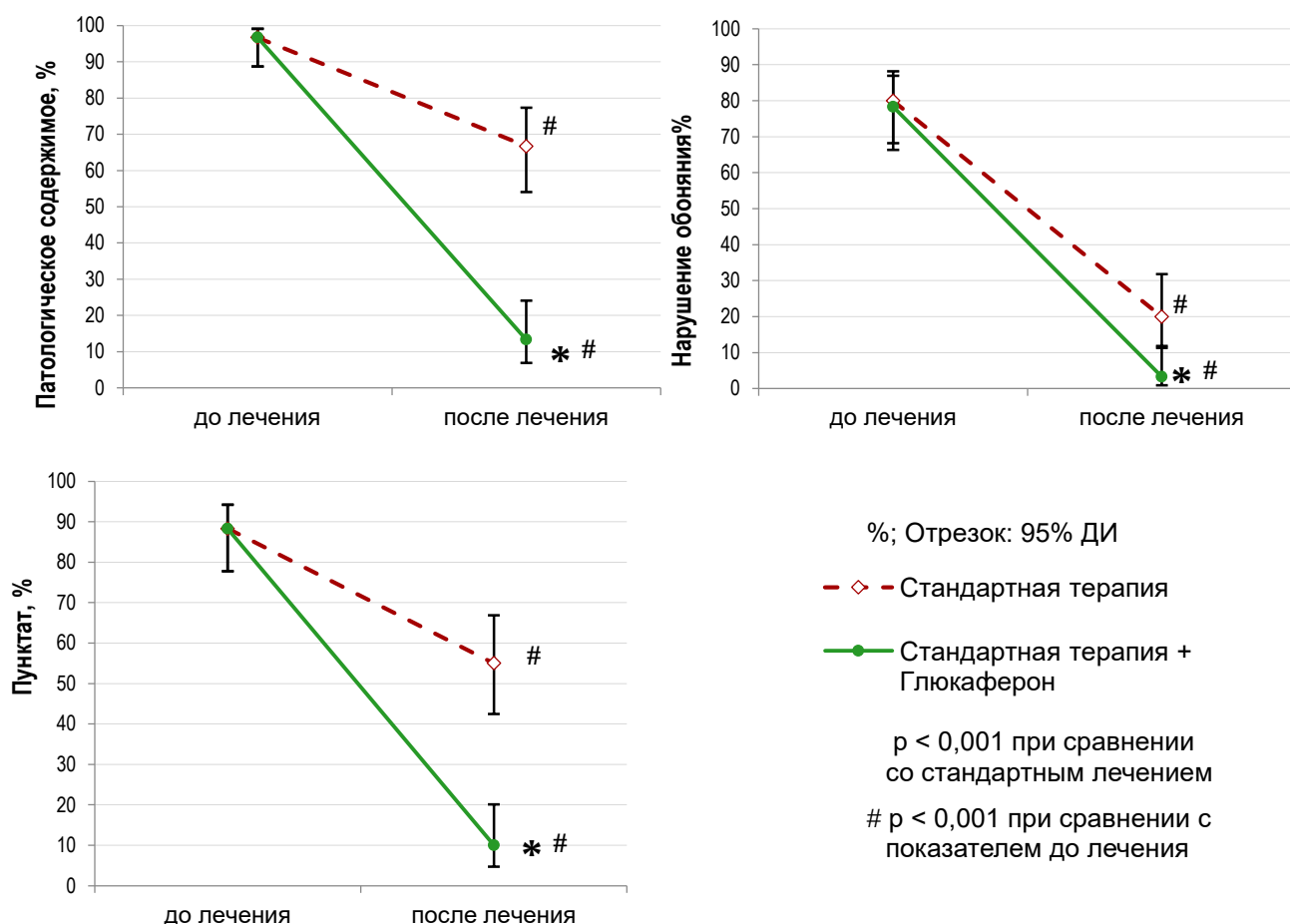


Рисунок 8.2.3 – Клинические показатели у пациентов с острым гнойным риносинуситом и Ковид 19 до и после лечения

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что Глюкаферон, основным компонентом которого являются β -D-глюканы, включенный в стандартную схему лечения среднетяжелой формы «новой коронавирусной инфекции Ковид-19», осложненного острым гнойным риносинуситом (ОГРС), оказывает положительное влияние на течение воспалительной реакции, способствуя купированию основных клинических проявлений заболеваний к концу срока лечения.

Применение стандартной терапии с добавлением средства Глюкаферон на 10-й день лечения статистически значимо повышало вероятность восстановления у пациентов нарушения обоняния ($p = 0,060$), отсутствия патологического отделяемого в носу ($p < 0,0001$) и отделяемого при пункции верхне-челюстных пазух ($p < 0,0001$), снижения выраженности затруднения носового дыхания ($p < 0,0001$) (таблица 8.2.9, рисунок 8.2.4.). Так, вероятность восстановления обоняния оказалась в 1,2 раз выше, отсутствия патологического отделяемого в носу в 3 раз выше, при пункции в верхнечелюстных пазухах – в 2 раза, восстановления затруднения носового дыхания – в 59 раз выше, чем в группе пациентов со стандартной терапией.

Таблица 8.2.9 – Оценка эффективности применения Глюкаферона при лечении острого гнойного риносинусита + Ковид-19 по критериям эффективности, отражающим снижение выраженности клинических проявлений на 10-й день лечения

Лечение	Эффективность лечения		Всего	RR	95% ДИ	p
	да	нет				
Критерий эффективности – восстановление обоняния на 10-й день лечения						
Глюкаферон + стандартная терапия	58	2	60	1,2	1,06–1,38	0,0060
Стандартная терапия	48	12	60			
Критерий эффективности – отсутствие патологического содержимого в носу на 10-й день лечения						
Глюкаферон + стандартная терапия	52	8	60	3,0	2,01–4,31	< 0,0001
Стандартная терапия	20	48	60			
Критерий эффективности – отсутствие в пунктате патологического отделяемого на 10-й день лечения						
Глюкаферон + стандартная терапия	54	6	60	2,0	1,49–2,68	< 0,0001
Стандартная терапия	27	33	60			
Критерий эффективности – снижение выраженности затруднения носового дыхания до оценки ниже 20 баллов на 10-й день лечения						
Глюкаферон + стандартная терапия	59	1	60	59,0	8,45–412,2	< 0,0001
Стандартная терапия	1	59	60			

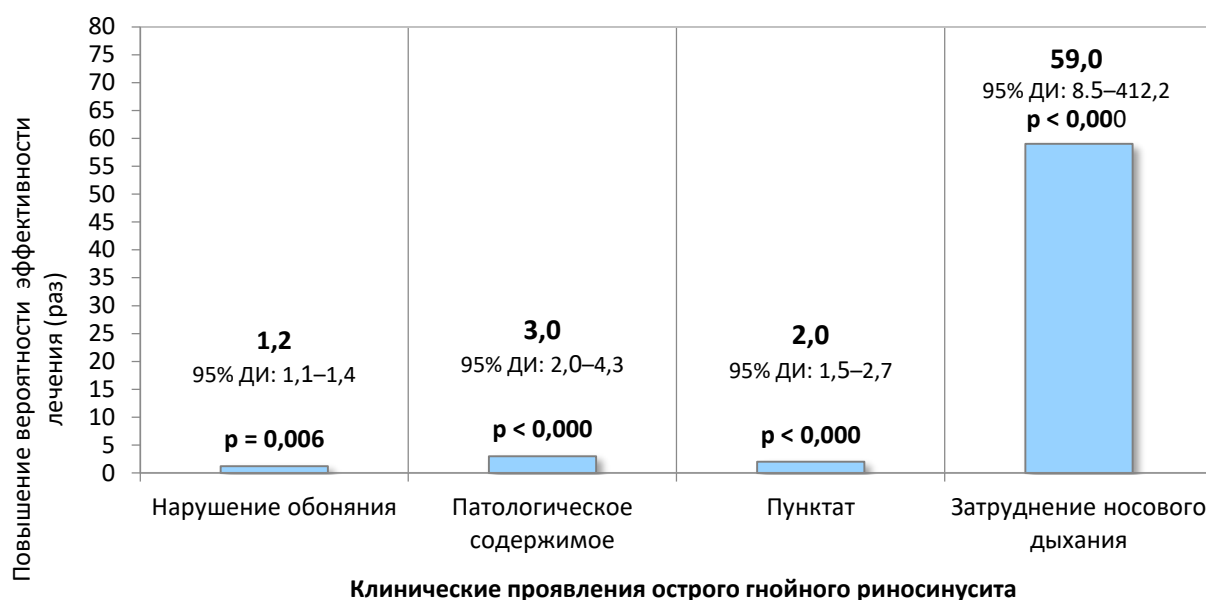


Рисунок 8.2.4 – Повышение вероятности эффективности лечения острого гнойного риносинусита + Ковид-19 по критериям выраженности клинических проявлений на 10-й день лечения при добавлении β -D-глюканов к стандартному лечению

4) Иммуностропное средство, содержащее рекомбинантный интерлейкин 1- β

Состав иммуностропного средства, содержащего IL-1 β (Салфетка гидрогелевая с альгинатом натрия, димексидом и интерлейкином-1бета, стерильная «Колетекс-Бета»), представлен в таблице 8.2.10.

Таблица 8.2.10 – Состав иммуностропного средства, содержащего IL-1 β

Компоненты	Содержание в 1 г
Рекомбинантный интерлейкин-1 бета	50 нг
Димексид (диметилсульфоксид)	20 мг
Альгинат натрия	от 20 до 40 мг
Вода дистиллированная	достаточное количество для получения 1 г гидрогеля

Проведена клиническая апробация применения иммуностропного средства, содержащего рекомбинантный интерлейкин 1- β у пациентов, страдающих затяжной формой острого гнойного риносинусита и обострением хронического гнойного риносинусита. Методом простой рандомизации группы были разделены на пациентов, получавших стандартную терапию (референтная группа), и группу

пациентов, лечение которых было дополнено иммуностропным средством, содержащим рекомбинантный интерлейкин IL-1 β (представлено в главе 2).

Рекомбинантный интерлейкин-1 β в виде геля вводили в верхнечелюстные пазухи после ее пункции через день, в течение 10 дней в дополнении к стандартной терапии.

Оценка эффективности предлагаемых композиций с использованием показателя RR (относительного риска, в нашем исследовании – отношения вероятностей) эффективности лечения в группах стандартной терапией, дополненной Беталейкином, и только со стандартной терапией, представлена в таблице 8.2.11.

Таблица 8.2.11– Оценка применения Беталейкина при лечении затяжной формы и обострения хронического гнойного риносинусита по критерию эффективности – отсутствие гнойного отделяемого при пункции пазух носа на 10-й день лечения

Лечение	Эффективность лечения		Всего	RR	95% ДИ	p
	да	нет				
ЗФОГРС						
Стандартная терапия + беталейкин	31	0	31	10,33	3,52 – 30,29	< 0,0001
Стандартная терапия	3	28	31			
ОХГРС						
Стандартная терапия + беталейкин	27	4	31	55,0	3,50 – 863,5	0,0043
Стандартная терапия	0	31	31			

Применение стандартной терапии в сочетании с беталейкином у больных ЗФОГРС более чем в 10 раз повышает вероятность эффективности лечения по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,0001$), а при лечении ОХГРС – 55 раз ($p = 0,0043$). Прогнозируемый интервал варьирования RR с 95% надежностью для ЗФОГРС заключен в промежутке от 3,5 до 30,3; для ОХГРС – от 3,6 до 863,5 (широкий доверительный интервал обусловлен наличием нулевых значений в данных для расчета отношения вероятностей).

Таким образом, при ОГРС стандартное лечение было эффективным у половины пациентов (16 пациентов из 32), в то время как при затяжной форме

острого гнойного риносинусита – у 9,7% (3 чел.), а при обострении ХГРС – стандартная терапия оказалась неэффективной у 100% пациентов.

Именно поэтому важно при лечении ЗФОГРС и ОХГРС дополнять стандартную терапию местным применением гелевой формы Беталейкина, при лечении ОНФ – композицию 2 и Глюкаферона, а при ОГРС – Глюкаферона.

На рисунке 7.2.5 наглядно представлена выраженность ожидаемых положительных эффектов лечения как результат применения разработанных композиций иммуностропных средств на основе оценки отношения вероятностей эффективности лечения, на котором отчетливо видно, что применение стандартной терапии в сочетании с иммуностропными средствами повышает эффективность лечения: при ОНФ-в 7,4 при ОГРС-в 1,82 , при ЗФОГРС-в 10,33, при ОХГРС-55,0, а при ХПРС+БА в 2,81 раз .

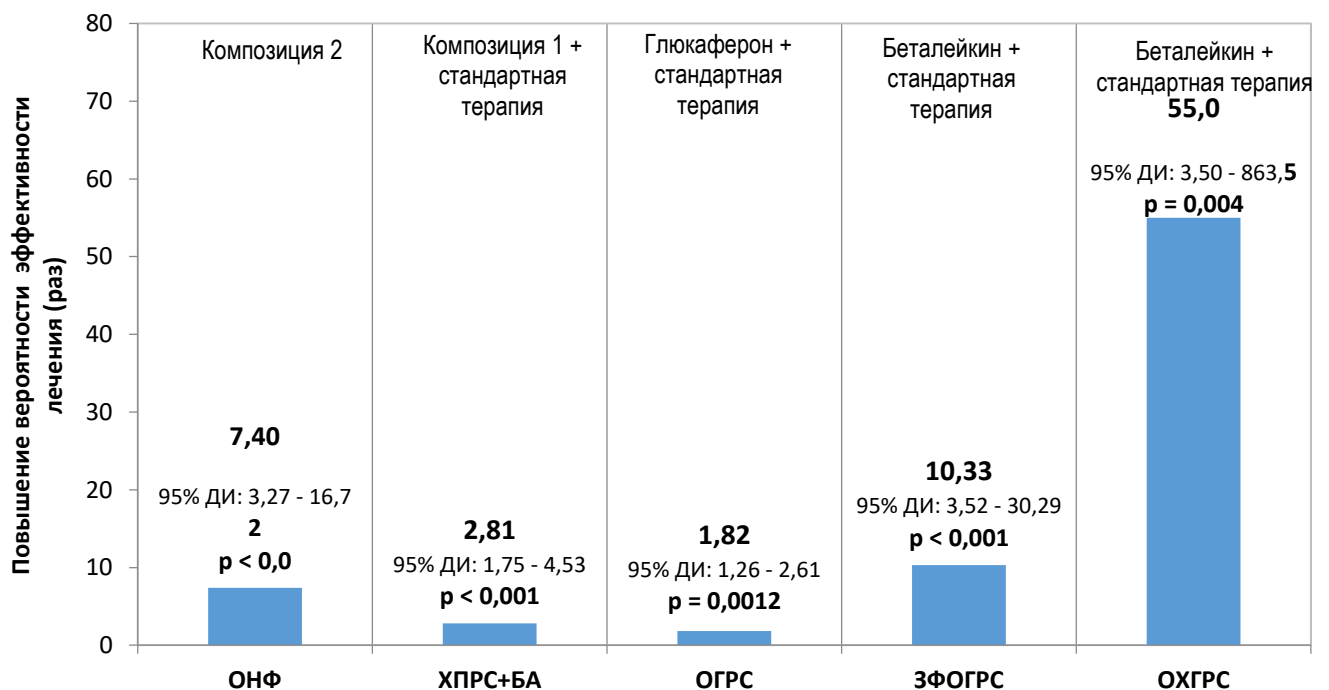


Рисунок 8.2.5 – Взаимосвязь положительных эффектов лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей с применением иммуностропных препаратов.

Таким образом, при всех проанализированных вариантах лечения пациентов с острым и хроническим воспалением ВДП добавление разработанных композиций иммуностропных средств к стандартному лечению или применение их в виде

монотерапии позволило многократно повысить вероятность эффективности лечения по сравнению со стандартными схемами лечения и позволяет рекомендовать их внедрение в клиническую практику на всех уровнях оказания медицинской помощи по профилю «оториноларингология».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые и хронические воспалительные заболевания ВДП – одна из наиболее частых проблем здравоохранения, с которой сталкиваются не только оториноларингологи, но и терапевты, педиатры, семейные врачи. Эти заболевания значительно влияют на качество жизни пациентов и приводят к выраженным физическим, функциональным и эмоциональным нарушениям [54].

Как правило, инициирующим фактором возникновения острых и обострения хронических воспалительных заболеваний ВДП является вирусная инфекция, которая проявляется острым назофарингитом. Продолжительность ОНФ составляет 7-8 дней и характеризуется развитием воспалительного процесса ограниченного слизистой оболочкой носа, склонной к саморазрешению [57, 58]. Активизация бактериальной инфекции приводит к формированию ОГРС. [64, 119, 120]. Продолжительность ОГРС находится в интервале от 14 до 30 дней, затяжная форма до 12 недель. Продолжительность ХРС составляет более 12 недель, воспалительный процесс сохраняется постоянно, слизистая оболочка пазух имеет структурные изменения [3].

Заболеваемость воспалительными заболеваниями дыхательных путей в России по данным Росстата растет ежегодно. Так за период 2018-2022 годы она увеличилась с 52832,6 до 61918,8 случаев, т.е. прирост составил 9086,2 случаев за 5 лет [99].

Целью лечения острых и воспалительных заболеваний ВДП является быстрое купирование острого воспалительного процесса, профилактика развития осложнений и перехода в хроническую форму. В случае хронических заболеваний – достижение устойчивой ремиссии и оптимального качества жизни пациента. Однако, отсутствие пациент-ориентированного подхода, включающего алгоритм диагностики мукозального иммунитета и назначения иммуномодулирующих лекарственных средств для комплексного лечения пациентов с острыми и хроническими заболеваниями ВДП, а также отсутствие четкой маршрутизации пациентов с хроническими заболеваниями ВДП, не позволяет добиться

профилактики осложнений и рецидивов заболеваний, устойчивой ремиссии и оптимального уровня качества жизни.

Современные представления об иммунологических аспектах патогенеза воспалительных заболеваний ВДП определяют пересмотр подходов к терапии, что обуславливает необходимость проведения комплексного научного исследования, направленного на уточнение некоторых звеньев патогенеза острого и хронического воспаления ВДП и анализ применения разных классов иммуотропных средств для повышения эффективности лечения.

Решение обозначенных проблем определило цель настоящего исследования: обосновать применение иммуотропных препаратов и оценить их эффективность в терапии острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Исследование состояло из 3-х этапов. Первый этап включал многоцентровое, контролируемое, открытое, проспективное сравнительное клиническое исследование, направленное на определение неспецифических факторов местного иммунитета, цитокиновой регуляции, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы практически здоровых людей и пациентов с различными формами острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП. На основании результатов первого этапа выполнено фено и эндотипирование различных форм воспалительных заболеваний ВДП и определены показания к назначению иммуотропной терапии.

Второй этап исследования – многоцентровое, контролируемое, открытое, проспективное сравнительное клиническое исследование с параллельными 5-ю группами пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями ВДП, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении и получавших различные схемы иммуотропной терапии.

Третий этап исследования включал обоснование и разработку композиции иммуотропных лекарственных средств для профилактики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП. Дифференцированная методология выбора и применения иммуотропных средств различного

происхождения учитывала форму воспалительной реакции и потенциальную направленность ее изменений на фоне лечения, связанную с перераспределением концентраций функциональной пары интерлейкнов IL-1 β и IL-1Ra. Так, при остром воспалительном процессе (ОНФ, ОГРС) разработка методов терапии, направленных на активизацию врожденного иммунитета, а при хроническом воспалительном процессе (ЗФОГРС, ХГРС) методов, активизирующих адаптивный иммунитет и завершающих течение воспалительной реакции. При ХПРС на основании эндотипирования формы заболевания выполнен поиск средств с выраженным противовоспалительным и антипролиферативным действием.

Клиническое обследование и лечение пациентов проведено на базе клиники оториноларингологии больницы имени Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В проспективное наблюдение включено 549 пациентов обоего пола (мужчин 270 чел, женщин 279 чел.) в возрасте 18-60 лет, средний (СО) возраст, годы 45(9), из них 488 – с различными формами острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП и 61 – контрольная группа практически здоровых, у которых отсутствовала острая и хроническая патология ЛОР-органов.

Из общего числа (488 чел.) пациентов, включенных в исследование было сформировано 5 групп наблюдения: пациенты с острым назофарингитом с продолжительностью не более 2 дней от начала заболевания – 113 чел. с острым гнойным риносинуситом с длительностью от 14 до 30 дней от начала заболевания – 65 чел.; затяжной формой острого гнойного риносинусита с продолжительностью от 30 до 90 дней – 62 чел.; обострением хронического гнойного риносинусита с длительностью заболевания более года – 62 чел.; хроническим полипозным риносинуситом – 186 чел. В группе пациентов с хроническим полипозным риносинуситом было выделено 3 подгруппы: хронический полипозный риносинусит простая форма – 62 чел.; с хроническим полипозно-гнойный риносинуситом – 31 чел.; с хроническим полипозным риносинуситом с сопутствующей бронхиальной астмой с длительностью заболевания более одного года – 93 чел.

Всем исследуемым проведено цитологическое (риноцитогаммы, подсчет индексов СПД, ИЦК, СЦК), биохимическое (определение ТДК), иммунологическое исследование носовых секретов (определение IL-1 β , IL-1Ra), пациентам с ХПРС выполняли морфологическое исследование полипозной ткани.

В настоящее время для цитологической диагностики часто применяется метод риноцитограмм, основанный на подсчете количества эпителиальных клеток и форменных элементов крови, мигрирующих в слизистую оболочку носа [81, 142, 143]. Получаемый результат может оценить направленность воспаления (нейтрофильное или эозинофильное). Примененные в исследовании показатели-индексы, характеризуют деструктивные процессы эпителиальных клеток и позволяют оценить интенсивность репарационных или деструктивных процессов, что важно в оценке эффективности лечения [81]. Также в исследовании предложен показатель антимикробной активности нейтрофилов слизистой оболочки носа – СЦК, ранее этот показатель ранее оценивался только в крови и в слизистой оболочке желудка.

В качестве интегрального теста для определения состояния неферментного звена антиоксидантной системы предложен метод оценки тиолдисульфидного равновесия в носовых секретах биохимическим методом, показана сопоставимость со значениями ТДК в сыворотке крови [10].

В современных условиях, во многих исследованиях, посвященных заболеваниям ВДП, проводится изучение уровня практически всех известных цитокинов в различных биологических жидкостях, что детализирует отдельные патогенетические механизмы заболевания, однако не позволяет характеризовать тяжесть течения воспалительного процесса и интерпретировать их изменения под влиянием лечения [112, 159, 235]. Так например в исследовании Савлевич Е.Л. (2024) исследовано 9 различных белков в полипозной ткани: IFN γ , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-13, фактор некроза опухоли TNF α , и трансформирующих факторов роста TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, анализ результатов показал разнонаправленный характер изменений, что не позволяет четко интерпретировать результаты, видимо поэтому, дальнейшие исследования автор посвятил поиску сопряженности пар различных

цитокинов [166]. Поэтому анализ концентраций белков функциональной пары цитокинов IL-1 β с провоспалительной активностью и IL-1Ra с противовоспалительной активностью и их отношение в виде IL-1RA/IL-1 β отражают баланс цитокиновой регуляции и позволяют оценить особенности течения различных форм хронических заболеваний ВДП и эффективность лечения. Данное предположение подтверждается в работах Н.А. Арефьевой (2008), А.С. Симбирцева (2011), Стагниева И.В. (2018).

На первом этапе исследования были определены значения изучаемых показателей у практически здоровых лиц. Значения индексов деструкции СПД и ИЦК эпителиоцитов, функциональной активности нейтрофилов на основе значений СЦК нейтрофилов, антиоксидантной системы, характеризующейся показателем ТДК носовых секретов, локальных концентраций цитокинов IL-1 β и IL-1Ra находились в пределах допустимых значений, что позволило использовать полученные данные в качестве референтных значений и критериев эффективности терапии. Полученные данные согласовались с данными других исследователей [7, 152]/

Результаты цитологических исследований мазков со слизистой оболочки носа у пациентов с ОНФ, ОГРС, ЗФОГРС и ХГРС до лечения показали: снижение антимикробной функции нейтрофилов (СЦК), нарушение барьерной функции эпителия (повышение СПД, ИЦК), уменьшение значений ТДК. Наиболее выраженное изменение значений этих показателей наблюдали при ХГРС.

Распределение концентраций в координатах функциональной пары цитокинов IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах до лечения, было выявлено, что при ОНФ отмечается смещение координат IL-1 β в сторону увеличения значений, при этом в проекции на ось IL-1Ra группа ОНФ практически полностью пересекается с группой здоровых, тогда как при ОГРС происходит более выраженное смещение IL-1 β в сторону увеличения концентраций и выраженное смещение координат IL-1Ra в сторону уменьшения. ЗФОГР и ОХГРС были расположены на довольно близком расстоянии друг от друга и продемонстрировали выраженное смещение в сторону увеличения концентраций IL-1Ra по сравнению со здоровыми и ОГРС, а

координаты IL-1 β смещались в сторону уменьшения значений по сравнению с ОГРС, показывая его недостаточность. Схожие изменения были выявлены в исследованиях Е.Н. Таракановой, (2008), Д.Ф. Азнабаевой и соавт. (2001, 2013), Л.Э. Тимчук (2005).

Полученные результаты распределения концентраций в координатах функциональной пары цитокинов IL-1Ra и IL-1 β позволили предложить для лечения исследуемых воспалительных заболеваний иммуностропные средства различного происхождения, индуцирующих дифференцированную интенсивность и направленность защитных реакций.

В частности, для лечения острых воспалительных процессов необходимо применять средства, направленные для активации факторов врожденного иммунитета, а для лечения затяжной и хронической формы риносинусита-иммунозаместительной терапии, направленной на активацию динамики воспалительного процесса.

В связи с тем, что до сих пор не существует надежных средств борьбы с респираторными вирусами, поиск новых препаратов противовирусной направленности является одной из актуальнейших задач современной медицины.

В исследовании проведен сравнительный анализ эффективности использования для лечения ОНФ двух иммуностропных препаратов, согласно своим фармакологическим свойствам, относящимся к «модификаторам биологических реакций» (МБР): интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном и β -D-глюкана грибного происхождения.

Пациенты с ОНФ первой группы получали дважды в день по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход препарат рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 10^5 МЕ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном в дозе 0,1 мг в течение 7 дней. Пациенты с ОНФ второй группы получали иммуностропное средство, содержащее β -D-глюканы перорально по 1 капсуле 2 раза в день - 7 дней. Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию: 0,05% раствор Оксиметазолина гидрохлорида по 2 капли в нос 2 раза в день, орошение полости носа и задней стенки глотки 0,1% раствором бензилдиметил [3-

(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрат («Мирамистин») 3 раза в день, полоскание горла раствором пиррофура («Фурацилин») 3 раза в день.

Интраназальное применение интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с гамма-D-глутамил-L-триптофаном и пероральное применение иммуностимулирующего средства, содержащего β -D-глюканы, в одинаковой мере обеспечивает развитие быстрой динамики снижения цитологических коэффициентов деструкции СПД и ИЦК эпителиоцитов, а также увеличение СЦК нейтрофилов, значения которых с 3-го по 5-ый дня иммуностимулирующей терапии достигают уровня группы практически здоровых людей. Средства стандартной терапии показывают более медленную динамику значений этих коэффициентов, которые к 7-м суткам лечения сохраняют значимые различия ($p < 0,05$) с группой практически здоровых людей. Это означает, что при развитии острого воспаления применение иммуностимулирующих средств ускоряет процессы восстановления эпителиоцитов и нормализует функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа. Количественные изменения значений ТДК демонстрируют, что в случае применения интерферона $\alpha 2b + \gamma$ -D-глутамил-L-триптофан и иммуностимулирующего средства, содержащего β -D-глюканы, происходит увеличение значений этого коэффициента на 3–4 сутки лечения. Причем выраженность антиоксидантного действия преобладает у β -D-глюканов. Это свидетельствует об активизации антиоксидантной защиты клеток слизистой оболочки носа и о завершении локального воспалительного процесса в течение 3–7 суток на фоне иммуностимулирующей терапии.

Применение исследуемых иммуностимулирующих средств также обеспечивает значимое смещение практически всех значений концентраций цитокинов IL-1Ra и IL-1 β в область практически здоровых людей, а после лечения стандартными методами не отличается от значений группы практически здоровых людей. Это свидетельствует о позитивном влиянии как интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном так и β -D-глюканов на локальную регуляцию секреции изучаемых цитокинов, способствуя купированию воспалительного процесса. Средства стандартной терапии такими свойствами не обладают.

В исследовании показано, что лечение ОНФ, являющегося простой прототипической формой воспаления слизистой ВДП, с помощью иммуностропных средств обеспечивает купирование клинических симптомов заболевания уже на 5-6 сутки. Выраженных различий в динамике назальных симптомов ОНФ (ринорея и затруднение носового дыхания) при интраназальном применении интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном и пероральном применении β -D-глюканов обнаружено не было. При использовании средств стандартной терапии к концу лечения симптомы полностью купированы не были.

Интерфероны 1 типа и, в частности интерферон- $\alpha 2b$, имеют длительную историю применения для лечения и профилактики вирусных заболеваний. Интерфероны хорошо зарекомендовали себя в терапии тяжелых хронических вирусных заболеваний, прежде всего гепатитов, но отдельные зарубежные исследования показали, что при сезонных ОРВИ они более эффективны в качестве профилактических средств [348]. Однако российскими исследователями неоднократно указывалось об успешном опыте применения интерферона как для профилактики, так и для лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей с рождения [32, 33, 37]. Кроме того, разработаны комбинированные препараты в виде капель, суппозиториев [78, 83].

Предложенное в исследовании сочетанное введение интерферона $\alpha 2b$ и гамма-D-глутамил-L-триптофана показало выраженный позитивный терапевтический эффект в связи с тем, что гамма-D-глутамил-L-триптофан является высокоактивным иммуностимулятором, действующим в низких концентрациях, что позволяет использовать его в малых количествах и при этом получать усиленный эффект от интерферонотерапии. Положительная эффективность гамма-D-глутамил-L-триптофана была показана при лечении детей, страдающих гипертрофией носоглоточной миндалины [107]. Отмечалось, что при применении препарата гамма-D-глутамил-L-триптофана восстанавливался уровень IL-1 β и IL-4, снижалась концентрация IL-1Ra, что подтверждало активацию клеточного иммунитета, уменьшение воспалительных процессов в области миндалин глоточного кольца. Эффективность также была получена при

применении препарата гамма-D-глутамил-L-триптофана в комплексном лечении больных острым и хроническим риносинуситом [14, 35].

Для лечения пациентов с ОГРС в качестве иммуностропного средства был применен комплексный препарат, основным действующим веществом, которого был β -D-глюкан в сочетании со стандартной терапией, включающей антибактериальное средство (цефтриаксон 1,0 г 1 раз в сутки в/м, пункции в/ч пазух, сосудосуживающие капли 2 раза в день). Группа сравнения получала только стандартную терапию.

Проведенное исследование показало, что применение иммуностропного средства на основе β -D-глюканов при ОГРС формирует развитие следующих позитивных эффектов: повышение значения СЦК до уровня практически здоровых людей к 3-му дня лечения, СПД и ИЦК к 5-му дню, а ТДК к 10-му дню наблюдения, повышение значений соотношения концентраций цитокинов IL-1Ra/IL-1 β за счет снижения уровня IL-1 β до уровня практически здоровых и увеличение IL-1Ra до значений превышающих уровень практически здоровых. Клиническая эффективность подтверждалась тем, что начиная с 3 дня терапии, выраженность снижения симптомов ОГРС происходила более активно, чем в группе пациентов, получавших только стандартное лечение. В результате к 10 дню наблюдений у пациентов, получавших иммуностропное средство в дополнении к стандартному лечению, отмечали купирование ринореи и затруднения носового дыхания, при пункции верхнечелюстных пазух не было патологического отделяемого. В группе пациентов, получавших стандартное лечение, симптомы ринореи, затруднения носового дыхания и наличие патологического отделяемого в верхнечелюстных пазухах сохранялись, что указывает на незавершенность воспалительного процесса.

Полученные в ходе исследования данные согласуются с позитивной эффективностью β -D-глюканов в лечении многих болезней, в том числе для профилактики сезонных заболеваний верхних дыхательных путей вирусного генеза у детей, а также для взрослых пациентов, находящихся на цитостатической терапии, больных диабетом, лиц с интенсивной физической нагрузкой

(спортсменов-марафонцев, атлетов). В этих группах наблюдалось снижение частоты сезонных простудных заболеваний, а в случае заболевания отмечали более мягкое течение с быстрым выздоровлением [349, 391]

Для лечения пациентов с ЗФОГРС и ОХГРС в качестве иммуностропного средства, дополняющего стандартную терапию (цефтриаксон 1,0 г 1 раз в сутки в/м, пункции в/ч пазух, сосудосуживающие капли 2 раза в день) применялся рекомбинантный IL-1 β в виде геля, вводимого в верхнечелюстные пазухи после их пунтирования и промывания физиологическим раствором через день, всего 5 введений.

В литературе, имеются данные о высокой эффективности Беталейкина при гнойно-септических процессах [152], при лечении злокачественных опухолей [160], у больных с хроническими эрозиями желудка [10]. Также беталейкин в виде парентерального введения или местного введения водной формы раствора с успехом применялся для лечения затяжных и хронических форм риносинуситов, хронических гнойных средних отитов [178]. В этих исследованиях показано, что IL-1 β (Беталейкин) является иммуностимулятором широкого спектра действия, способным активировать практически все стороны развития защитных реакций.

Анализ результатов разработанного лечения как при ЗФОГРС, так и при ОХГРС показал положительную эффективность локального применения новой формы Беталейкина в виде геля: оценка количественных изменений клеточного состава риноцитограмм, характеризующих состояние слизистой оболочки полости носа на основе определения коэффициентов СПД и ИЦК эпителиоцитов, показала усиление репарации слизистой оболочки носа пациентов, оценка антимикробной активности нейтрофилов на основе изменений показателя СЦК показала повышение функциональной активности этих клеток за счет увеличения количества гранул катионных белков в цитоплазме клеток и отсутствие нетоза, оценка антиоксидантной системы на основании значений ТДК свидетельствовала об его повышении, что отражает антиоксидантный эффект, уменьшение уровня IL-1 β и IL-1Ra в носовых секретах и увеличение соотношения IL-1RA/IL-1 β , способствовала направленности к балансу цитокиновой регуляции. Оценка

изменений клинических симптомов: затруднение носового дыхания, ринореи, характера пунктата из верхнечелюстных пазух и отека слизистой оболочки носа у пациентов с ЗФОГРС и ОХГРС показала, что при введении в схему стандартной терапии рекомбинантного цитокина IL-1 β к 10 дню лечения отмечается купирование основной клинической симптоматики заболевания. Стандартная терапия такого эффекта не дает, что свидетельствует о положительной эффективности локального применения гелевой формы рекомбинантного цитокина IL-1 при затяжном и хроническом воспалительном процессе.

Предпосылкой к проведению изучения особенностей течения различных форм ХПРС послужило отсутствие критериев назначения иммуномодулирующей терапии и композиций иммуномодулирующих средств.

Проведенным исследованием показано, что общим патогенетическим признаком различных форм полипозного риносинусита (ХПРС, ХПГРС, ХПРС+БА) является выраженное нарушение барьерной функции слизистой оболочки, мукоциллиарного клиренса, местная иммунная недостаточность защитных механизмов, развитие оксидативного стресса. Это подтверждалось увеличением показателей деструкции слизистой оболочки носа (СПД, ИЦК), гиперактивацией нейтрофилов с усилением их дегрануляции, что проявлялось наличием свободнолежащих гранул катионных белков (нетозом) и снижением значений СЦК, смещением тиолдисульфидного равновесия (ТДК) в сторону SS-групп. Указанные изменения показателей более выражены при ХПРС+БА.

Морфологические исследования полипозной ткани показали, что изменения респираторного эпителия во всех группах пациентов связаны с деструктивными процессами различной степени выраженности от нечеткости апикальной части цитоплазмы до полного отсутствия эпителиальной выстилки. Эти изменения свидетельствуют о снижении иммунного барьера слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при ХПРС. При ХПГРС метаплазия респираторного эпителия в многослойный плоский, приводит к еще большему нарушению функции мукоциллиарного клиренса слизистой оболочки ВДП. Для формы ХПРС+БА характерно утолщение базальной мембраны в результате отложения белков и

явлений гиалиноза, отека собственного слоя слизистой оболочки и гиперплазия слизистых желез с образованием кист на фоне выраженной инфильтрации эозинофильными гранулоцитами и плазматическими клетками, что указывает на T2 эндотип заболевания. По данным Zhang Ya-Na, Jia Song (2020) плазматические клетки устойчивы к глюкокортикоидам, облучению, иммунодепрессантам, а также к терапии, направленной на истощение В-клеток. Вполне возможно, что выраженная инфильтрация плазматическими клетками может способствовать резистентности к лечению глюкокортикоидами [297]. При ХПРС и ХПГРС базальная мембрана не имеет четкой структуры, разрыхлена, клеточная инфильтрация представлена преимущественно лимфоцитами и нейтрофилами, и в меньшей степени, эозинофилами и плазматическими клетками. В собственном слое слизистой оболочки полипозно-измененной ткани определяли межклеточный отек, образование псевдокист, явления ангиоматоза с образованием грануляционной ткани и выраженный фиброз. Полученные результаты согласуются с другими и

с В характере и количестве клеточной инфильтрации выявлены особенности в разных формах полипозного риносинусита. До сих пор среди исследователей не согласовано, как количественно определять тканевую эозинофилию и как классифицировать ее по степеням, также при подсчете клеток не учитывается морфологическая область исследования [5, 18, 235, 392-375]. С нашей точки зрения более информативно подсчитывать клеточную инфильтрацию в зонах наибольшего скопления клеток в подэпителиальной и периваскулярной. Однако не только эозинофилы важны для определения направленности иммунных реакций. Немаловажное значение имеют и плазматические клетки.

и Так в группе ХПРС+БА полипозной ткани выявлялось значительно больше как эозинофилов, так и плазматических клеток, чем в других группах пациентов, что свидетельствует в пользу хронического воспаления типа T2. В исследования Ya-Na Zhang и соавт. (2020), плазматические клетки были обнаружены как в эозинофильных, так и в неэозинофильных полипах, причем в эозинофильных преобладало количество IgE-продуцирующих плазматических клеток, а в неэозинофильных [161].

IgA и IgG [186]. Китайские исследователи напротив, отмечали, что у пациентов с легким течением и отсутствием бронхиальной астмы в инфильтратах было значительно меньше лимфоцитов и плазматических клеток [240].

ХПГРС характеризовался увеличенным количеством нейтрофилов в мазках со слизистой оболочки полости носа как в подэпителиальной, так и в периваскулярной области, что позволяет говорить о вкладе нейтрофильного воспаления в патогенез у этой группы пациентов. При ХПРС клеточная инфильтрация характеризовалась в основном лимфоцитарной инфильтрацией.

В проведенном исследовании не было получено значимой разницы в количестве лимфоцитов между различными формами полипозного процесса. В то время как в исследованиях Yuchen Wang и соавт. (2023) было получено значимо меньшее количество лимфоцитов в подслизистом слое эозинофильной полипозной ткани [484].

Анализ концентраций цитокинов показал разнонаправленный характер изменений при различных формах ХПРС. Так при ХПРС+БА выявлено уменьшение экспрессии IL-1RA, на фоне увеличенного уровня IL-1 β и уменьшение значений величины соотношений цитокинов IL-1RA/IL-1 β . При ХПРС и ХПГРС обнаружено увеличение концентраций цитокинов IL-1 β , IL-1RA и снижение значений величины отношения IL-1RA/IL-1 β , что свидетельствует о нарушении цитокиновой регуляции воспалительного процесса и уменьшении буферной защиты слизистой оболочки носа. При увеличении тяжести полипозного процесса было установлено, что величина соотношения функциональной пары цитокинов снижается. Это подтверждает возможность оценки величины отношения IL-1RA/IL-1 β в качестве индикатора тяжести течения хронического полипозного процесса, который также целесообразно использовать для определения эффективности иммуотропных средств лечения.

Повышенная экспрессия IL-1 β во всех изучаемых группах отражает пролиферацию, связанную с ростом полипозной ткани и выраженную активностью воспалительного процесса. Полученный результат согласуется с данными литературы. Гистологическими исследованиями было показано, что экспрессия IL-

1 β увеличивается в слизистой оболочке и секрете носовых пазух пациентов с хроническим риносинуситом [258].

Концентрации в носовых секретах IL-1Ra были повышены в группах ХПРС и ХПГРС, при ХПРС+БА, наоборот, снижен. Вероятнее всего, снижение IL-1Ra связано с наличием БА. Исследователи Х.Q. Мао и соавт. (2015) показали, что у пациентов, страдающих БА было обнаружено снижение концентраций этого цитокина в сыворотке крови [323]. Основным объяснением нарушения баланса в соотношении IL-1RA / IL-1 β был полиморфизм генов, кодирующих эти цитокины.

Таким образом, для проведения лечения и первичной оценки эффективности иммуотропной терапии была определена группа пациентов с ХПРС+БА, у которых было угнетение барьерной функции и выраженный оксидативный стресс слизистой оболочки, плазмоцитоидно-эозинофильная инфильтрация полипозной ткани, что свидетельствует в пользу T2-индуцированного воспаления. А также нарушение баланса функциональной пары цитокинов IL-1RA и IL-1 β , проявляющийся в увеличении уровня IL-1 β , уменьшения IL-1RA и снижение соотношения IL-1RA/IL-1 β .

Иммуотропное лечение может базироваться на использовании препаратов цитокинового ряда или иммуностимулирующих средств, направленных на коррекцию мукозального иммунитета. Однако их клиническая эффективность на фоне хронического полипозного процесса не изучена.

Основанием применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ для терапии ХПРС является не только его известная антипролиферативная активность, но и иммуномодулирующая. Иммуномодулирующая активность заключается в способности интерферона $\alpha 2b$ переключать T2 путь иммунного ответа на T1, за счет ингибирования экспрессии генов IL-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IL-4 и IL-13, важных цитокинов в миграции, пролиферации, активации и выживании эозинофилов и ремоделировании слизистой оболочки [342]. Поддержание баланса между IL-1 и IL-1Ra является ключевым фактором в предотвращении развития и

прогрессирования воспалительных заболеваний. Известно, что IFN I типа снижают экспрессию IL-1 β и повышают IL-1Ra.

Основанием применения γ -D-глутамил-L-триптофана для терапии ХПРС является его стимулирующая активность по отношению к реакциям клеточного и гуморального иммунитета, процессам регенерации клеток и улучшения клеточного метаболизма, нормализации количества Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношений [107].

Таким образом, анализ результатов цитологических и биохимических изменений слизистой оболочки носа после местного применения как рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ так и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с γ -D-глутамил-L-триптофаном показал, что через месяц после проведенной терапии наблюдалось улучшение регенерации слизистой оболочки носа, усиление антимикробной функции нейтрофилов и уменьшение оксидативного стресса, через 6 месяцев полученные результаты ослабевали, что свидетельствует о необходимости повторных курсов лечения.

Введение в полипозную ткань рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ обеспечивает уменьшение концентрации цитокина IL-1 β , однако уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra не изменяется ($p > 0,05$). Величина соотношения IL-1Ra/IL-1 β увеличивается на 20% по сравнению со значениями до лечения, однако не достигая уровня практически здоровых лиц.

Введение в полипозную ткань рекомбинантного интерферона в сочетании с γ -D-L-глутамил триптофаном приводит к значимому повышению уровня IL-1Ra в 1,8 раза и снижению IL-1 β в 3,7 раза, а также повышению значений средней величины соотношения IL-1Ra/IL-1 β относительно значений до лечения ($p < 0,001$), что указывает на противовоспалительный эффект терапии [56].

Влияние на цитокиновую регуляцию было получено исследователями J. C. Sousa и соавт., которые обнаружили, что воздействие IFN- α на культуры клеток эозинофильных полипов значительно снижает концентрацию IL-4 в тканях [342]. В другом исследовании было показано, что IFN- α ингибирует экспрессию

генов IL-5, IL-13 [201]. Кроме того, под влиянием IFN- α значительно увеличивается уровень цитокинов Th1-профиля: IL-10, IFN- γ и IL-6 [342].

Морфологическое исследование биоптата полипозной ткани показало, что локальное введение в полипозную ткань как интерферона $\alpha 2b$, так и сочетания интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовала уменьшению межклеточного отека, уплотнению собственного слоя слизистой оболочки. Однако применение сочетания интерферона $\alpha 2b$ с дипептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном способствовало уменьшению инфильтрации полипозной ткани лимфоцитами, эозинофилами и плазмócитами, тогда как введение только интерферона $\alpha 2b$ способствовало снижению количества лимфоцитов и эозинофилов.

Для оценки динамики клинической симптоматики, в качестве группы сравнения взята группа пациентов, которым проводилась только стандартная терапия ИНГКС.

Оценка объема полипозной ткани показала, что через месяц после применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамил-L-триптофаном размер полипов уменьшился примерно на 70%, а при использовании только рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ на 40% ($p < 0,001$). Через 6 месяцев после применения иммуномодулирующей терапии наблюдалось увеличение полипозной ткани на 10-20% по сравнению со значениями, которые были через 1 месяц. Через год рост полипов остался на уровне значений, полученных через 6 месяцев. При применении ИНГКС в течение месяца наблюдений изменения объема полипозной ткани не наблюдали вовсе. Через 6 месяцев и год размер полипов уменьшился на 10–20%.

Симптом затруднение носового дыхания и отечность слизистой оболочки носа через месяц после лечения снизился практически одинаково при применении как рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$, так и его сочетания с γ -D-глутамил-L-триптофаном на 70–80% ($p < 0,001$). Полученный результат сохранялся в течение года. Применение ИНГКС через месяц не способствовало улучшению носового дыхания, через 6 месяцев носовое дыхание улучшилось на 40-50% и сохранялось в

течение года. Отечность слизистой оболочки носа уменьшилась при применении всех видов терапии, но более выражено при применении иммуностропных средств

В научной литературе широко представлен анализ эффективности применения ИНГКС и ГИБТ [12,15, 20, 64, 73, 102 105, 131, 134]. Однако среди исследователей нет единогласного мнения об эффективности локальных стероидов и ясного понимания о длительности и методиках применения, о времени первичного ответа на терапию, отдаленных результатах, возможных осложнениях применения ГИБТ [208, 247, 279, 269].

На третьем этапе исследования определена маршрутизация пациентов и выполнена разработка композиции иммуностропных лекарственных средств в различных лекарственных формах для профилактики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП.

Медицинская помощь пациентам с ОНФ, ОГРС осуществляется первичным звеном: врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики в поликлинических отделениях. Лечение пациентов ЗФОГРС, ХГРС, ХПРС легкое течение осуществляется на уровне специализированной медико-санитарная помощь – врачами-оториноларингологами в поликлинических и стационарных учреждениях.

Лечение пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ХПРС+БА осуществляется на втором и третьем уровнях оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи. Врачом-оториноларингологом пациенты с ХПРС +БА направляются на консультацию и обследование к пульмонологу, аллергологу медицинских организаций, выбранных гражданином для оказания первичной медико-санитарной помощи, с целью раннего выявления коморбидных заболеваний и определения тактики лечения.

Результаты клинической эффективности применения иммуностропных препаратов позволили перейти к третьему этапу исследования: разработке и внедрению композиции иммуностропных средств в различных лекарственных формах для лечения и профилактики острых и хронических воспалительных

заболеваний ВДП, а также выполнить апробацию разработанного лечения в условиях реальной клинической практики.

В композиции предлагаемых иммуотропных средств действующим началом является естественный противовирусный цитокин - интерферон альфа и синтетический иммуномодулятор гамма-D-глутамил-L-триптофан, зарегистрированный в РФ под торговой маркой Бестим. Проведено сравнение активности комбинированного препарата интерферона $\alpha 2b$ и гамма-D-глутамил-L-триптофана (Бестима), в жидкой лекарственной форме, полученного *in vitro* в тесте противовирусной активности с препаратом интерфероном- $\alpha 2b$ [115]. Оба исследуемых препарата продемонстрировали практически идентичную противовирусную активность, таким образом, сочетание Бестима с интерфероном $\alpha 2b$ не снижает биологическую противовирусную активность интерферона при совместном использовании.

Для оценки эффективности результатов применения новых методов лечения с применением разработанных композиций иммуотропных препаратов использован метод отношения шансов, который в исследовании с бинарными исходами позволяет количественно оценить взаимосвязь между воздействием и исходом. Так, в ходе исследования проведена клиническая апробация применения комплексного иммуотропного средства «Глюкаферон» в лечении пациентов с острым гнойным риносинуситом. Результаты исследования показали, что добавление Глюкаферона к стандартной терапии статистически значимо повышает вероятность эффективности лечения ОГРС ($p=0,0012$). Т.е. вероятность отсутствия гнойного отделяемого при пункции пазух носа на 10-й день лечения в 1,82 раз выше при добавлении к стандартной терапии глюкаферона по сравнению с применением только стандартной терапии. Учитывая, что в работе была показана положительная эффективность применения β -D-глюканов при лечении инфекционных заболеваний ВДП, как вирусного, так и бактериального генеза, была проведена апробация иммуотропного средства Глюкаферон для лечения коинфекций: острого гнойного риносинусита и новой коронавирусной инфекцией (Ковид-19). Результаты апробации показали, что применение стандартной терапии, указанной

во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с добавлением средства Глюкаферон на 10-й день лечения статистически значимо повышало вероятность восстановления у пациентов нарушения обоняния ($p=0,060$), отсутствия патологического отделяемого в носу ($p<0,0001$) и отделяемого при пункции верхнечелюстных пазух ($p<0,0001$), снижения выраженности затруднения носового дыхания ($p<0,0001$).

Также проведена клиническая апробация применения иммуностропного средства, содержащего рекомбинантный интерлейкин 1β у пациентов, страдающих затяжной формой острого гнойного риносинусита и обострением хронического гнойного риносинусита, результаты которой показали, что применение стандартной терапии в сочетании с беталейкином у больных ЗФОГРС более чем в 10 раз повышает вероятность эффективности лечения по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,0001$), а при лечении ОХГРС – в 55 раз ($p = 0,0043$).

Таким образом, при всех проанализированных вариантах лечения пациентов с острым и хроническим воспалением ВДП добавление разработанных композиций иммуностропных средств к стандартному лечению или применение их в виде монотерапии позволило многократно снизить риск неэффективности лечения по сравнению со стандартными схемами лечения и позволяет рекомендовать их внедрение в клиническую практику на всех уровнях оказания медицинской помощи по профилю «оториноларингология». Применение предлагаемых композиций расширяет арсенал противоинфекционных, в том числе противовирусных, и иммуномодулирующих средств, способствует усилению иммунного ответа на введение иммуностропных средств при небольших затратах, обеспечивает получение смеси с активными агентами, увеличение эффективности терапии и уменьшение побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Особенность функционального состояния мукозального иммунитета полости носа при острых воспалительных процессах (ОНФ, ОГРС) проявляется нарушением баланса в тандеме IL-1Ra/IL-1 β с преобладанием провоспалительного цитокина IL-1 β , гиперактивацией нейтрофильных гранулоцитов в виде дегрануляции и нетоза, смещением равновесия в тиодисульфидной системе, с превалированием дисульфидных групп не более чем на 30%, увеличением в риноцитограмме количества эпителиальных клеток 2 и 3 степени деструкции.

2. При затяжной форме острого гнойного риносинусита и обострении хронического гнойного риносинусита выявлено нарушение баланса в тандеме IL-1Ra/IL-1 β с преобладанием противовоспалительного цитокина IL-1Ra, истощением антимикробной активности нейтрофильных гранулоцитов, смещением равновесия в тиодисульфидной системе с превалированием дисульфидных групп не более чем на 50%, увеличением в риноцитограмме количества эпителиальных клеток 3 и 4 степени деструкции.

3. Для выбора и применения различных классов иммуотропных средств необходимо учитывать форму воспалительной реакции и потенциальную направленность ее изменений на фоне лечения. При острых воспалительных процессах, таких как острый назофарингит и острый гнойный риносинусит показано применение препаратов, оптимизирующих реакции врожденного иммунитета, при затяжных и хронических процессах – оказывающих локальное иммунозаместительное и иммуностимулирующее действие.

4. Интраназальное введение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном или пероральное применения препарата, содержащего β -D-глюканы, в качестве терапии ОНФ значительно сокращало длительность заболевания по сравнению с общепринятой терапией на 2–3 дня, способствовало восстановлению нарушенных показателей мукозального иммунитета и цитологическому подтверждению репарации эпителиальных клеток.

5. Пероральное применение β -D-глюканов в комплексном лечении острого гнойного риносинусита позволило сократить длительность заболевания по сравнению с общепринятой терапией на 2–3 дня, восстановить измененные показатели мукозального иммунитета и репарацию эпителиальных клеток. Эффективность лечения увеличилась в 1,8 раза.

6. Усовершенствованный способ введения рекомбинантного IL-1 β в верхнечелюстные пазухи пациентов с ЗФОГРС и ОХГРС позволяет достичь клинического улучшения по завершению курса терапии. Вероятность эффективности лечения с использованием нового способа введения рекомбинантного IL-1 β увеличилась более чем в 10 раз по сравнению со стандартной терапией.

7. Анализ функционального состояния мукозального иммунитета полости носа при полипозном риносинусите позволил выявить три эндотипа заболевания: ХПРС, ХПГРС и ХПРС+БА. Эндотип ХПРС+БА, характеризовался резким нарушением в соотношении IL-1Ra/IL-1 β в сторону провоспалительного цитокина IL-1 β , дегрануляцией и нетозом нейтрофильных клеток, превалированием дисульфидных групп более чем на 50%, увеличением в количества эпителиальных клеток 3 и 4 степени деструкции с явлениями метаплазии, выраженной эозинофильной и плазмоцитарной инфильтрацией, что позволило определить T2-тип иммунного ответа и обосновать принципиально новый способ консервативной иммуотропной терапии ХПРС+БА, состоящей из рекомбинантного интерферона α 2b и γ -D-глутамил-L-триптофана (патент РФ № 2672861 от 20.11.2018 г., патент РФ №2789513 от 06.02.2023 г.).

8. Предложенный способ консервативного лечения полипозного риносинусита, осложненного бронхиальной астмой, путем введения в полипозную ткань композиции, состоящей из рекомбинантного интерферона α 2b и пептида γ -D-глутамил-L-триптофана, позволил через 1 месяц уменьшить объем полипозной ткани на 70%, а также снизить количество выделений из носа и улучшить носовое дыхание. Позитивные клинические результаты сопровождались снижением уровня IL-1 β и увеличением IL-1Ra, нормализацией функциональной активности нейтрофилов, снижением показателей оксидативного стресса, уменьшением

межтканевого отека и инфильтрации подэпителиальной и периваскулярной областей эозинофилами и плазмócитами.

9. При всех вариантах лечения пациентов с различными формами воспаления ВДП использование разработанного лечебно-диагностического подхода и композиций иммуномoтoпных средств совместно со стандартным лечением позволило повысить эффективность лечения по сравнению со стандартными схемами на фоне отсутствия нежелательных явлений и рекомендовать их внедрение в клиническую практику на всех уровнях оказания медицинской помощи по профилю «оториноларингология».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях амбулаторной помощи при остром назофарингите применять интерферон $\alpha 2b$ по 1,0 мл в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 7 дней или β -D-глюканы («Глюкаферон»), по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 7 дней.

2. В условиях амбулаторной и стационарной помощи при остром гнойном риносинусите в стандартные схемы лечения включать пероральные β -D-глюканы («Глюкаферон»), по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 10 дней.

3. В условиях стационарной помощи при затяжной форме острого и обострении хронического гнойного риносинусита в стандартные схемы лечения включать введение в верхнечелюстные пазухи рекомбинантного 0,5 мкг IL-1 β («Колетекс-Бета») в виде геля (10 г) через день, всего 5 введений, после предварительного промывания верхнечелюстных пазух физиологическим раствором через день (всего пять введений).

4. В условиях стационарной помощи для консервативной терапии хронического полипозного риносинусита целесообразно введение в полипозную ткань: рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в дозе 10^6 МЕ и пептидного препарата «Бестим» (γ -D-глутамин-L-триптофан) по 0,1 мг через 1 день (всего пять инъекций).

5. При оценке мукозального иммунитета необходимо учитывать метод, позволяющий расширить представление об окислительно-восстановительном потенциале слизистой оболочки носа с помощью тиолдисульфидного коэффициента (патент РФ № 2431834 от 20.10.11). Значения тиолдисульфидного коэффициента меньше $3,47 \pm 0,26$ являются неблагоприятным признаком, указывающим на развитие оксидативного стресса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Актуальным направлением дальнейшего совершенствования способов применения иммуотропной терапии является разработка новых композиций разных классов иммуотропных средств, усовершенствование средств доставки действующих веществ в ткани, способствующих большей степени аффинности, уменьшению побочных эффектов, что будет способствовать повышению эффективности лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП — антимикробные пептиды

БА — бронхиальная астма

ВАШ — визуальная аналоговая шкала

ВДП — верхние дыхательные пути

ВН — временная нетрудоспособность

ГИБТ — Генно-инженерная биологическая терапия

ЗФОГРС — затяжная форма острого гнойного риносинусита

ДК — дендритные клетки

ИНГКС — интраназальные глюкокортикостероиды

ИЦК — индекс цитолиза клеток

КБ — катионные белки

МКБ — международная классификация болезней

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

РС — риносинусит

ОГРС — острый гнойный риносинусит

ОНФ — острый назофарингит

ОНП — околоносовые пазухи

ОХГРС — обострение хронического гнойного риносинусита

СПД — средний показатель деструкции

СЦК — средний цитохимический коэффициент

ТДК — тиолдисульфидный коэффициент

ХГРС — хронический гнойный риносинусит

ХПГРС — хронический полипозно-гнойный риносинусит

ХПРС — хронический полипозный риносинусит

ХПРС+БА — хронический полипозный риносинусит с сопутствующей бронхиальной астмой

CDHR3 — С — рецептор для 3-кадгерина

EPOS — European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis

IL-1Ra — рецепторный антагонист IL-1

IL-1 β — интерлейкин-1 бета

ICAM — молекулы межклеточной адгезии-1

GATA-3 — транскрипционный фактор

RLR — р езистивно-индуцируемые ретиноевой кислотой гена-I-подобные рецепторы

NOD — нуклеотидсвязывающие олигомеризационные доменные рецепторы

NOS — синтаза оксида азота

PRR — паттерн-распознающие рецепторы

TLR — толл-подобные рецепторы

Th — Т-хелперы

PAR — протеаза индуцированные рецепторы

VCAM — Vascular cell adhesion molecule

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Т. В. Количество катионных белков в гранулах нейтрофилов и экспрессия их на мембране эритроцитарных, комплементарных и Fcγ-рецептор при определенных формах хронического гломерулонефрита у человека // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1-2. – С. 137–142.
2. Азнабаева, Л. Ф. Иммуноцитологические исследования в диагностике ринита и риносинусита : атлас / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, Ф. А. Кильсенбаева ; Башкир. гос. мед. ун-т. – Уфа : Изд-во БГМУ Минздрава России, 2013. – 40 с. : ил.
3. Азнабаева, Л.Ф. Провоспалительные цитокины в иммунопатогенезе и лечении хронических гнойных риносинуситов: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.36, 14.00.04 / Азнабаева Лилия Фаритовна - Уфа. - 2002. - 37 с.
4. Активация местного иммунитета слизистой оболочки околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом при внутривенном введении Беталейкина / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, Ф. А. Кильсенбаева, А. С. Симбирцев // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 59–64.
5. Анализ клинического течения полипозного риносинусита и патоморфологического состава ткани носовых полипов у пациентов, проживающих в различных регионах Российской Федерации / Е. Л. Савлевич, Л. Е. Гаганов, А. Н. Герасимов [и др.]. – DOI 10.25792/HN.2021.9.3.15–24 // Голова и шея. Российский журнал. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 15–24.
6. Анализ схем диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей по данным поликлиник Управления делами Президента РФ / Е. Л. Савлевич, С. А. Горбунов, Д. И. Фельшин [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-1-136-144 // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 136–144.
7. Арефьева, Н. А. Применение беталейкина в лечении больных риносинуситом / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева, А. С. Симбирцев // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2001. – № 2 (26). – С. 175–178.

8. Ащина, Л. А. Полиморфизмы генов цитокинов и Toll-like рецепторов как факторы предрасположенности к полипозному риносинуситу (обзор литературы) / Л. А. Ащина, Н. И. Баранова, А. И. Козина. – DOI 10.21685/2072-3032-2022-3-13 // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2022. – № 3. – С. 142–155.

9. Батаева, Е. П. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофилах и концентрация иммуноглобулинов у детей при пиелонефритах / Е. П. Батаева, Ю. А. Витковский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7 (121). – С. 16–20.

10. Безрукова, Е. В. Тиолдисульфидное равновесие как интегральный критерий оценки эффективности иммунокорректирующего лечения при хронических гнойных риносинуситах / Е. В. Безрукова, Л. А. Белозерова, А. С. Симбирцев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 3 (40). – С. 123–127.

11. Белан, Э. Б. Назофарингит: современные подходы к диагностике и лечению. – DOI 10.18565/pharmateca.2020.1.76-79 // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 76–79.

12. Белошангин, А. С. Трансформация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при длительном применении интраназального глюкокортикостероида у больных полипозным риносинуситом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Белошангин Артем Сергеевич ; [Юж.-Урал. гос. мед. ун-т]. – Москва : [Б. и.], 2014. – 22 с. – Место защиты: Моск. науч.-практ. Центр оториноларингологии им. Л. И. Свержевского.

13. Бердникова, Н. Г. Проблемы лечения воспалительных заболеваний носа с позиций доказательной медицины / Н. Г. Бердникова, В. А. Екатеринчев, С. Л. Пушкина // Consilium Medicum. – 2018. – № 3. – С. 94–100.

14. Бестим при лечении хронических гнойных риносинуситов / Б. Н. Шамсидинов, З. С. Гуломов, А. А. Файзоев [и др.] // Научно-практический журнал ТИППМК. – 2013. – № 2. – С. 213–215.

15. Богданов, В. В. Эффективность и прогностическая ценность курса системных кортикостероидов для терапии нарушений обоняния у больных с

хроническим полипозным риносинуситом / В. В. Богданов, А. В. Завадский // Российская ринология. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 69–70.

16. Бойкова, Н. Э. Острый риносинусит. Роль топической терапии / Н. Э. Бойкова, С. В. Рыбалкин // Медицинский совет. – 2016. – № 6. – С. 18–21.

17. Боровиков, В. П. Statistika: искусство анализа данных на компьютере / Владимир Боровиков. – Санкт-Петербург : Питер, 2001. – 650 с. : ил. – (Для профессионалов). – ISBN 5-318-00302-8.

18. Бронхиальная астма в сочетании с полипозным риносинуситом: клиническая характеристика и анализ локальной экспрессии гена IL37 / М. Р. Хаитов, М. Е. Дынева, Е. Л. Савлевич Е.Л. [и др.] // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 1. – С. 54–63.

19. Будковая, М. А. Комплексный подход при лечении впервые выявленных и рецидивирующих полипозных риносинуситов // Российская оториноларингология. – 2015. – № 1 (74). – С. 18–25.

20. Будковая, М. А. Опыт применения биологической терапии у пациентов с полипозным риносинуситом на этапе предоперационной подготовки / М. А. Будковая, С. А. Реброва. – DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-22-27 // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 13. – С. 22–27.

21. Валиев, Т. Т. Клиническое применение интерферонов: современный взгляд на вопросы эффективности и безопасности. Обзор литературы. – DOI 10.26442/26586630.2020.3.200286 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020. – № 3. – С. 95–104.

22. Взаимосвязь полиморфизма генов IL1B и IL6 с эозинофилией крови и гистологической картиной полипов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / А. С. Левченко, О. Ю. Мезенцева, В. С. Пискунов, А. В. Полоников. – DOI 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-3 // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 363–374.

23. Винникова, Н. В. Роль микрофлоры в патогенезе хронического полипозного риносинусита // Российская оториноларингология. – 2015. – № 1 (74). – С. 34–36.

24. Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой / Д. О. Тимошенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-5-600-610 // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 600–610.

25. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых респираторных инфекций вирусной этиологии: метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности препарата Эргоферон в лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / А. В. Горелов, Н. А. Геппе, Б. М. Блохин [и др.]. – DOI 10.20953/1817-7646-2021-4-83-97 // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 83–97.

26. Влияние типов интерферонов на профилактику и лечение COVID-19 / С. С. Саидов, С. Н. Ионов, А. С. Саидов [и др.]. – DOI 10.20340/vmi-rvz.2021.5.COVID.3 // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – Т. 5, № 53. – С. 17–22.

27. Влияние топической иммунотерапии на показатели мукозального иммунитета пациентов с хирургической стоматологической патологией / Л. С. Латюшина, Л. Ю. Малышева, А. В. Пиотрович, Е. С. Бережная. – DOI 10.46235/1028-7221-1024-EOL // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 323–330.

28. Влияние функционального полиморфизма генов семейства Интерлейкина-1 на предрасположенность и характер течения хронического гнойного риносинусита и эффективность терапии рекомбинантным $-L\beta$ (Беталейкин). I. Ассоциация полиморфизма генов семейства Интерлейкина-1 с заболеваемостью хроническим гнойным риносинуситом и дисрегуляцией воспалительного ответа / А. Ю. Громова, Л. Э. Тимчук, Ю. К. Янов, А. С. Симбирцев // Российская оториноларингология. – 2005. – № 2 (15). – С. 5–12.

29. Возрастные особенности течения острого и хронического риносинусита / С. В. Рязанцев, И. М. Кириченко, Е. Л. Савлевич [и др.]. – DOI 10.17116/otorino20248901164 // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89, № 1. – С. 64–72.

30. Вохидов, У. Н. Показатели цитокинов IL-2, IL-4, IL-8 в сыворотке крови при различных формах хронических полипозных риносинуситов // Российская оториноларингология. – 2014. – № 1 (68). – С. 30–33.

31. Гаджимирзаев Г. А. Некоторые нерешенные и дискуссионные вопросы и проблемы полипозного риносинусита / Г. А. Гаджимирзаев, Р. Г. Гаджимирзаева. – DOI 10.18692/1810-4800-2018-5-23-26 // Российская оториноларингология. – 2018. – № 5 (96). – С. 23–26.

32. Гапонюк, П. Я. Применение Гриппферона для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у беременных женщин / П. Я. Гапонюк, А. И. Щипанова // Человек и лекарство : XIV Российский национальный конгресс, Москва, 16–20 апр. 2007 г. : сб. материалов / ред. А. Г. Чучалин, Ю. Б. Белоусов ; Рос. акад. наук [и др.]. – Москва : Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2007. – С. 539.

33. Гапонюк, П. Я. Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ / П. Я. Гапонюк, Е. М. Дорошенко // Поликлиника. – 2008. – № 5. – С. 22–26.

34. Гукасян, Е. Л. Прогнозирование течения риносинуситов по цитокиновому профилю / Е. Л. Гукасян, А. Г. Волков, И. В. Стагниева // Российская оториноларингология. – 2015. – № S1. – С. 54–56.

35. Гуломов, З. С. Исследование эффективности препарата «Бестим» у больных с острым неосложнённым риносинуситом / З. С. Гуломов, А. С. Симбирцев, Ю. К. Янов // Вестник Авиценны. – 2010. – № 1. – С. 71–76.

36. Гуров А. В. Поствирусный риносинусит, фокус на патогенетическую терапию (обзор) / А. В. Гуров, М. А. Юшкина, А. В. Мужичкова. – DOI 10.17116/otorino20228803138 // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88, № 3. – С. 38–43.

37. Денисов, Л. А. Открытие интерферона и его клиническое применение / Л. А. Денисов, И. В. Шолохов // Инфекционные болезни: новости. Мнения. Обучения. – 2017. – № 1. – С. 23–31.

38. Длительное лечение дупилумабом хронического риносинусита с полипами / Н. В. Бойко, И. В. Стагниева, О. Е. Лодочкина, Н. В. Курбатова. – DOI 10.34883/PI.2024.14.2.035 // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 228–235.

39. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике/ А.В Демьянов, А.Ю. Котов, Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. – № 3 – С. 20 –35.

40. Дупилумаб в лечении бронхиальной астмы и хронического полипозного риносинусита / Т. Р. Касьянова, Ж. М. Кенесариева, Е. А. Ковалева [и др.]. – DOI 10.24412/2409-6636-2023-12880 // Практическая пульмонология. – 2023. – № 2. – С. 64–69.

41. Дынева, М. Е. Системная и локальная экспрессия генов цитокинов семейства интерлейкина-1 (интерлейкин-33 и -37) при бронхиальной астме в сочетании с полипозным риносинуситом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дынева Мирамгуль Есенгельдыевна ; [Гос. науч. центр Ин-т иммун. ФМБА России]. – Москва : [Б. и.], 2020. – 24 с.

42. Дюкова, И. А. Комбинированный подход в лечении больных с хроническим полипозным риносинуситом / И. А. Дюкова, А. П. Ястремский, А. В. Володеев. – DOI 10.18692/1810-4800-2024-2-25-30 // Российская оториноларингология. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 25–30.

43. Егоров, В. И. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения / В. И. Егоров, Е. Л. Савлевич // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, №7. – С. 850–856.

44. Еременко, Ю. Е. Оценка роли факторов гуморального иммунитета в рецидивировании хронического полипозного риносинусита. – DOI 10.18692/1810-4800-2019-5-31-35 // Российская оториноларингология. – 2019. – Т. 18, № 5 (102). – С. 31–35.

45. Жигарловский, Б. А. Эпидемиологическая характеристика и оптимизация эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ : автореф. дис. ... канд. мед.

наук / Жигарловский Бронислав Андреевич ; [Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии Федер. службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека]. – Москва : [Б. и.], 2019. – 24 с.

46. Значение определения цитокинового профиля при назначении персонифицированного лечения заболеваний верхних дыхательных путей / И. В. Стагниева, Н. В. Бойко, Е. Л. Гукасян, А. С. Бачурина. – DOI 10.18692/1810-4800-2017-3-110-118 // Российская оториноларингология. – 2017. – № 3 (88). – С. 110–118.

47. Изучение и анализ параметров распыления назальных спреев на основе фрамицетина / С. В. Грибанова, В. Г. Янкова, О. А. Гобызов [и др.]. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-2-109-116 // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 109–116.

48. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина -1 β . Повышение продукции провоспалительных цитокинов в очаге воспаления под влиянием интерлейкина -1 β / Е. А. Варюшина, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев [и др.] // Иммунология. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 67–73.

49. Изучение микробных факторов при обострении полипозного риносинусита / Е. Л. Савлевич, В. И. Егоров, Е. Ю. Савушкина [и др.]. – DOI 10.36233/0372-9311-201 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 4. – С. 445–452.

50. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNF α в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу / А. С. Левченко, О. Ю. Мезенцева, О. Ю. Бушуева [и др.]. – DOI 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-2 // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – № 4. – С. 10–19.

51. Иммунопатогенез ХПРС и реальная клиническая практика: пациент с неконтролируемым ХПРС // Фармакология & Фармакотерапия. – 2021. – № 1. – С. 47–51.

52. Иммуноterapia : рук. для врачей / под ред. Р. М. Хаитова [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 767 с. : ил., [7] л. ил. – ISBN 978-5-9704-4378-1.

53. Иммуноterapia Беталейкином в комплексном лечении больных гнойным риносинуситом с затяжным и хроническим течением : учеб. пособие / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арэфьева, С. В. Рязанцев [и др.] ; ред. Ю. К. Янов. – Санкт-Петербург : [Б. и.], 2008. – 22 с.

54. Инфекционные болезни : нац. рук. / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1101 с. : ил., табл. – (Национальное руководство). – ISBN 978-5-9704-4912-7.

55. Исаков В. А. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций / В. А. Исаков, Д. В. Исаков // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Т. 59, № 11-12. – С. 27–34.

56. Исследование зависимости изменений концентраций цитокинов ИЛ-1RA и ИЛ-1 β в носовых секретах пациентов от применения иммунокорригирующих препаратов при хроническом полипозном риносинусите / Е. В. Безрукова, Е. В. Воробейчиков, В. Г. Конусова [и др.]. – DOI 10.24411/0206-4952-2019-15001 // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 5. – С. 5–10.

57. Калюжин, О. В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций // Практическая медицина. – 2016. – Т. 2, № 2 (94). – С. 69–75.

58. Калюжин, О. В. Пероральные пробиотики как стимуляторы противоинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте / О. В. Калюжин, С. С. Афанасьев, А. С. Быков. – DOI 10.17116/terarkh2016885118-124 // Терапевтический архив. – 2016. – № 5. – С. 118–124.

59. Каляпин, Д. Д. Использование внутриносовых спейсеров и имплантов для лечения хронического полипозного риносинусита. – DOI 10.18692/1810-4800-2018-1-59-64 // Российская оториноларингология. – 2018. – № 1 (92). – С. 59–64.

60. Карпищенко, С. А. Современные аспекты топической терапии в лечении хронического риносинусита / С. А. Карпищенко, О. А. Станчева. – DOI

10.46393/27132129_2022_8_24 // Фармакология & Фармакотерапия. – 2022. – № S1. – С. 24–28.

61. Карпова, Е. П. Назальные деконгестанты и средства ирригационной терапии в комплексном лечении вирусно-бактериальных риносинуситов у детей / Е. П. Карпова, А. Л. Заплатников, Е. Е. Вагина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 117–122.

62. Корженевский, А. А. Иммуноterapia на современном этапе: виды и тактика применения / А. А. Корженевский, Н. П. Корженевская. – DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421 // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 404–421.

63. Косяков, С. Я. Место бактериальных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей / С. Я. Косяков, К. Н. Бубнова. – DOI 10.26442/2075-1753_19.11.1.17-20 // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 11.1. – С. 17–20.

64. Кочетков, П. А. Применение интраназальных глюкокортикостероидов в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух / П. А. Кочетков, В. М. Свистушкин, Е. С. Щенникова. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-6-66-70 // Медицинский совет. – 2020. – № 6. – С. 66–70.

65. Кочетков, П. А. Профилактика и лечение острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей и их бактериальных осложнений / П. А. Кочетков, И. Ю. Мейтель // РМЖ. Оториноларингология. – 2016. – № 4. – С. 231–235.

66. Кривопалов А. А. Оценка распространенности хронического риносинусита / А. А. Кривопалов, Н. В. Мороз, С. А. Артюшкин. – DOI 10.18692/1810-4800-2022-5-91-98 // Российская оториноларингология. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 91–98.

67. Кривопалов, А. А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы). – DOI 10.17116/rosrino201624239-45 // Российская ринология. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 39–45.

68. Кривопалов А. А. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение // Медицинский совет. – 2016. – № 6. – С. 22–25.

69. Криштопова, М. А. Ирригационная терапия гипохлоритом натрия у пациентов с хроническим риносинуситом / М. А. Криштопова, А. Б. Бизунков. – DOI 10.34883/PI.2023.13.1.026 // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 62–74.

70. Кузубова, Н. А. T2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент / Н. А. Кузубова, О. Н. Титова. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64 // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 57–64.

71. Курбачева О. М. Дупилумаб: основные аспекты применения при T2-опосредованных заболеваниях / О. М. Курбачева, М. Е. Дынева, Н. И. Ильина. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-16-186-196 // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 186–196.

72. Лавренова, Г. В. Ирригационная терапия: безопасность и эффективность / Г. В. Лавренова, К. А. Оганян. – DOI 10.33848/foliorl23103825-2023-29-4-126-135 // Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 126–135.

73. Ларин, Р. А. Опыт биологической терапии при тяжелых формах хронического полипозного риносинусита в условиях регионального здравоохранения / Р. А. Ларин, П. П. Мокеева, А. С. Гришин. – DOI 10.17116/otorino20228802151 // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88, № 2. – С. 51–58.

74. Левченко, А. С. Клинико-генетический анализ хронического полипозного риносинусита в Центральной России : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Левченко Арина Сергеевна ; [Белгор. гос. нац. исслед. ин-т]. – Белгород : [Б. и.], 2022. – 24 с.

75. Лечение острой респираторной инфекции у взрослых: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического / М. П. Костинов, Р. Ф. Хамитов, А. П. Бабкин [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 10. – С. 72–78.

76. Лопатин, А. С. Острый и хронический риносинусит: принципы терапии / А. С. Лопатин, А. В. Варвянская // Медицинский совет. – 2014. – № 3. – С. 24–27.

77. Лопатин, А. С. Острый риносинусит в EPOS 2020 и обновленных клинических рекомендациях российского общества ринологов. – DOI-10.46393/27132129_2022_S_30 // Фармакология & Фармакотерапия. – 2022. – № S1. – С. 30–36.

78. Малиновская, В. В. Клиническая эффективность применения препарата Виферон® при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых / В. В. Малиновская, Т. А. Чеботарева, В. В. Парфенов // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 35. – С. 109–115.

79. Малиновская, В. В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1993. – № 3. – С. 36–43.

80. Маркова Т. П. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями микоплазменной инфекцией / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувиров. – DOI 10.33978/2307-3586-2023-18-12-12-18 // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 12. – С. 12–18.

81. Матвеева, Л. А. Местный иммунитет при болезнях легких у детей / Л. А. Матвеева ; Том. гос. мед. ин-т. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 1986. – 188, [3] с. : ил.

82. Мельник, А. М. Патофизиологические основы диагностики и лечения полипозных риносинуситов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Мельник Александр Михайлович ; [Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова]. – Санкт-Петербург : [ВМА], 2019. – 34 с. : ил.

83. Место иммуномодулирующей терапии в лечении острой респираторной вирусной инфекции у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом / Д. И. Трухан, Н. В. Багишева, К. И. Нестерова [и др.]. – DOI 10.29296/25877305-2023-08-07 // Врач. – 2023. – № 8. – С. 39–43.

84. Микробный пейзаж у пациентов с хроническим риносинуситом / Р. М. Пестова, Е. Е. Савельева, Р. А. Шарипов, Р. Х. Кудакаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 5. – С. 46–51.

85. Моисеева, Ю. П. Биологическая терапия – новые возможности лечения Т2- индуцированного полипозного риносинусита / Ю. П. Моисеева, Г. З. Пискунов. – DOI 10.46393/27132129_2022_S_44 // Фармакология & Фармакотерапия. – 2022. – № S1. – С. 44–47.

86. Моисеева, Ю. П. Динамическое наблюдение за больными полипозным риносинуситом / Ю. П. Моисеева, Г. З. Пискунов. – DOI 10.17116/otorino20208502158 // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85, № 2. – Р. 58–62.

87. Моисеева, Ю. П. Развитие персонализированного подхода в лечении полипозного риносинусита / Ю. П. Моисеева, Г. З. Пискунов. – DOI 10.17116/otorino20228703140 // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 3. – С. 40–45.

88. Моисеева, Ю. П. Предикторы в формировании клинических фенотипов полипозного риносинусита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Моисеева Юлия Павловна ; [Рос. мед. акад. непрерывного проф. образования М-ва здравоохранения Рос. Федерации]. – Москва : [Б. и.], 2021. – 24 с.

89. Моноклональные антитела в терапии рецидивирующего полипозного риносинусита / А. И. Крюков, А. В. Гуров, Д. С. Фомина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88, № 3. – С. 116–117. – XXI Московская научно-практическая конференция «Оториноларингология: традиции и современность», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Нины Петровны Константиновой.

90. Монотерапия поствирусного риносинусита в детском возрасте / Т. И. Гаращенко, М. В. Гаращенко, Г. Д. Тарасова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 127–132.

91. Морозова С. В. Рациональный подход к терапии острого риносинусита в сочетании с дизосмией / С. В. Морозова, Л. А. Кеда. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-6-7-13 // Медицинский совет. – 2020. – № 6. – С. 7–13.

92. Морфологические особенности секрета слизистой оболочки при хроническом гнойном риносинусите и секреторном отите / Г. П. Захарова, В. В. Шабалин, М. В. Дроздова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2015. – № 5 (78). – С. 28–34.

93. Морфология носовых полипов у пациентов с измененной иммунологической реактивностью / П. А. Сухачев, О. С. Сергеев, И. О. Прохоренко, М. И. Панина // Морфологические ведомости. – 2017. – № 4. – С. 22–26.

94. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. возможности Анти-IgE терапии / А. В. Емельянов, Н. И. Ильина, О. В. Карнеева [и др.]. – DOI 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99 // Российская оториноларингология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 88–99.

95. Нестерова, И. В. Иммуномодулирующая терапия направленного таргетного действия: сегодняшняя реальность и перспективы // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 18–22.

96. Новикова, И. А. Современные аспекты клинического применения иммуномодуляторов // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. – № 1. – С. 59–67.

97. Новые возможности лечения пациентов с неконтролируемым течением полипозного риносинусита дупилумабом: клинический случай / Ю. П. Моисеева, Г. З. Пискунов, С. Я. Косяков [и др.]. – DOI 10.18565/pharmateca.2022.5.70-75 // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 5. – С. 70–76.

98. Нуров, У. И. Специфика частоты распространения хронического полипозного риносинусита / У. И. Нуров, Х. Н. Нуриддинов // Research journal of trauma and disability studies. – 2022. – Vol. 1. – N 12. – P. 100–112.

99. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. – Москва :

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

100. Обеспеченность витаминами (А, Е, D, С, В6, В12) и минеральными веществами (Zn, Fe, Mg, Ca, P) детей с рекуррентными респираторными инфекциями и коррекция их дефицита как возможность профилактики частых респираторных инфекций / А. И. Сафина, И. И. Закиров, Г. Ш. Мансурова [и др.]. – DOI 10.21518/ms2023-488 // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 98–106.

101. Овчинников А. Ю. О рациональном и эффективном лечении острых респираторных инфекций / А. Ю. Овчинников, Н. А. Мирошниченко, Ю. О. Николаева. – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-28-22-25 // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 28. – С. 22–25.

102. Овчинников, А. Ю. Эффективность топических глюкокортикостероидов у больных полипозным риносинуситом / А. Ю. Овчинников, М. А. Эдже, М. Н. Потемкин. – DOI 10.18692/1810-4800-2023-4-124-132 // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 124–132.

103. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология иммуностимуляторов // Практик : сб. практ. врачей. – Санкт-Петербург : [Фарминдекс], 2003. – Вып. 4. – Электрон. версия доступна на сайте Pharmindex.ru. URL: https://www.pharmindex.ru/practic/4_therapy.html (дата обращения: 16.11.2024).

104. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах/ И.Д. Дубинец, М.Ю. Коркмазов, А.И. Сеницкий, Е.И. Даньшова, И.Н. Скирпичников, М.В. Мокина, Д.М. Мирзагалиев. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-18-148-156.// Медицинский совет. – 2021. –Т. 18. – С. 148–156.

105. Опыт применения дупилумаба в лечении хронического риносинусита с полипами // Н. В. Бойко, И. В. Стагниева, О. Е. Лодочкина, Н. В. Курбатова. – DOI 10.17116/otorino20228804146 // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88, № 4. – С. 46–53.

106. Основные схемы медикаментозной терапии в лечении острых воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух / Д. О. Севрюков,

Н. С. Доманина, К. В. Маляр, А. С. Саттарова. – DOI 10.34710/ Chel.2021.58.33.016 // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2021. – № 2. – С. 158–164.

107. Особенности динамики цитокинов назального секрета при локальном воздействием иммуномодулятора Гамма-D-глутамил-L-триптофана (Бестим) на слизистую оболочку носа детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией миндалин лимфоидно-глоточного кольца / Е. В. Шабалдина, А. В. Шабалдин, В. А. Михайленко [и др.] // Российская оториноларингология. – 2013. – № 2 (63). – С. 89–96.

108. Особенности терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем / С. В. Морозова, Е. Б. Ракунова, Д. А. Сивохин, Е. П. Литвинова. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39 // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 8. – С. 34–39.

109. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых : клин. рекомендации / Рос. науч. мед. об-во терапевтов [и др.]. – [Москва : Б. и.], 2021. – 65 с. – Электрон. копия доступна на сайте РНМОТ: Российское научное медицинское общество терапевтов. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98.pdf> (дата обращения: 01.12.2024).

110. Острый синусит : клин. рекомендации / Нац. мед. ассоц. оториноларингологов // Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России : [сайт]. – [Москва : Б. и.], 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2 (дата обращения: 19.11.2024).

111. Оценка распространенности хронического риносинусита / Н. В. Мороз, С. А. Артюшкин, А. А. Кривопапов, П. А. Шамкина. – DOI 10.17513/spno.32109 // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6, Ч. 2. – Электрон. версия доступна на сайте журнала. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32109&ysclid=m3h660c0a6601334969> (дата обращения: 13.11.2024).

112. Оценка функциональной активности нейтрофилов для диагностики риносинусита / Л. А. Ащина, Н. И. Баранова, Н. А. Шкурова, А. В. Федин. – DOI

10.51620/0869-2084-2021-66-9-552-557 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – № 9. – С. 552–557.

113. Павлуш, Д. Г. Морфологическая характеристика разных типов полипозного риносинусита / Д. Г. Павлуш, И. В. Дюйзен. – DOI 10.18692/1810-4800-2019-1-76-82 // Российская оториноларингология. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 76–82.

114. Павлуш, Д. Г. Анализ современных представлений об этиопатогенезе полипозного риносинусита / Д. Г. Павлуш, И. В. Дюйзен. – DOI 10.18692/1810-4800-2016-6-95-102 // Российская оториноларингология. – 2016. – № 6 (85). – С. 95–102.

115. Патент РФ № 2672861. Композиция на основе интерферона I или III типа и гамма-D-глутаминил-L-триптофана для профилактики и лечения инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний (варианты). Заявка № 2014144243. Дата публикации заявки: 27.05.2016. Бюл. № 15. Опубликовано 20.11.2018 / Е.В. Безрукова, И.В. Духовлинов, А.М. Ищенко, А.Л. Кадыков, А.А. Колобов, А.В. Петров, А.С. Симбирцев; правообладатель: Общество с ограниченной ответственностью "Эксифарм" (ООО "Эксифарм") (RU).

116. Пелишенко, Т. Г. Современные подходы к консервативному лечению хронического риносинусита с полипами / Т. Г. Пелишенко, Ф. Н. Корягин. – DOI 10.33667/2078-5631-2023-5-63-66 // Медицинский алфавит. – 2023. – № 5. – С. 63–66.

117. Перминов, А. Б. Оценка качества жизни пациентов при остром гнойном риносинусите по данным визуально-аналоговой шкалы / А. Б. Перминов, А. Р. Сакович. – DOI 10.22141/2224-0586.5.100.2019.177019 // Медицина неотложных состояний. – 2019. – № 5 (100). – С. 58–63.

118. Петров, В. А. Инновационный препарат для лечения респираторных инфекций. – DOI 10.51793/OS.2022.25.3.012 // Лечащий врач. – 2022. – № 3 (25). – С. 76–79. [<http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202404230009?index=1>].

119. Пискунов Г. З. Воспаление слизистой оболочки носа / Г. З. Пискунов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2022. – 81 с. : ил. – ISBN 978-5-907504-01-1.

120. Пискунов Г. З. Клиническая ринология : рук. для врачей / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2006. – 559 с. : ил., [24] л. цв. ил.

121. Пискунов, Г. З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. – DOI 10.17116/rosrino201927041224 // Российская ринология. – 2019. – Т. 27, № 4. – С. 224–231.

122. Пискунов, Г. З. Полипоз носа и околоносовых пазух и его лечение // Российская ринология. – 2003. – № 2. – С. 10–13.

123. Пискунов Г. З. Полипозный риносинусит / Г. З. Пискунов, Ю. П. Моисеева. – 2-е изд., доп. – Москва : МЕДПресс. – 2021. – 135, [1] с. : цв. ил. – ISBN 978-5-00030-891-2.

124. Плужников, М. С. Основные принципы иммунокорригирующей терапии в оториноларингологии / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, Е. Б. Катинас // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 4. – С. 38–44.

125. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Е. Л. Савлевич, С. В. Хайдуков, О. М. Курбачева [и др.]. – DOI 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738 // Медицинская иммунология. – 2017. – № 6. – С. 731–738.

126. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона / О. И. Афанасьева, Е. Г. Головачева, Л. В. Осидак [и др.]. – DOI 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12 // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 6–12.

127. Полипозный риносинусит : клин. рекомендации / подгот.: С. В. Рязанцев, А. С. Лопатин, Г. З. Пискунов, О. В. Карнеева ; Нац. мед. ассоц. оториноларингология. – Москва ; Санкт-Петербург : [Б. и.], 2014. – 20 с.

128. Полипозный риносинусит : рекомендации для клиницистов / [Г. З. Пискунов, Н. А. Арефьева, С. А. Карипищенко и др.] ; Рос. об-во ринологов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2023. – 74 с. : табл, цв. ил. – ISBN 978-5-907632-38-7.

129. Полипозный риносинусит вопросы этиопатогенеза / М. А. Лиханова, О. И. Бондарев, Н. В. Мингалев, Р. Н. Лебедева // Омский научный вестник. – 2014. – № 2. – С. 56–59.

130. Полипозный риносинусит- эпидемиология, методы лечения / И. М. Алибеков, К. С. Чумак, Н. С. Берляков [и др.] // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сб. материалов V Всерос. науч.-практ. конф., Сургут, 27 окт. 2020 г. / Сургут. гос. ун-т [и др.]. – Сургут : Сургутский государственный университет, 2020. – С. 138–145.

131. Полипозный риносинусит: не только оперировать, но и лечить / Е. Л. Савлевич, А. В. Варвянская, Ю. Е. Еременко, Д. А. Тулупов // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 42. – С. 26–32. – XIII Конгресс Российского общества ринологов. Секционное заседание.

132. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания / С. В. Рязанцев, М. А. Будковая, Е. С. Артемьева, Н. Н. Хамгушкеева. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-20-13-18 // Медицинский совет. – 2019. – № 20. – С. 13–18.

133. Попович, В. И. Острый вирусный назофарингит: особенности этиопатогенеза, клинического течения и лечения в современных условиях / В. И. Попович, И. В. Кошель // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 103–112.

134. Применение дупилумаба в комплексной терапии полипозного риносинусита и бронхиальной астмы / Д. А. Сивохин, Е. С. Щенникова, В. В. Роюк, Н. П. Княжеская. – DOI 10.21518/ms2023-123 // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 7. – С. 203–208.

135. Применение препарата суперлимф в терапии экспериментального пиелонефрита / Н. И. Аверьянова, В. А. Черешнев, П. В. Косарева, Е. И. Самоделкин, И. В. Кумаланина // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 7. – С. 28.

136. Применение эозинофильно-нейтрофильного индекса ЭНИ и показателя степени интенсивности воспалительной инфильтрации для оценки

воспалительного процесса при полипозном риносинусите / Е. Л. Савлевич, Л. В. Гаганов, В. И. Егоров [и др.]. – DOI 10.18692/1810-4800-2022-5-70-81 // Российская оториноларингология. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 70–81.

137. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов : метод. рекомендации / С.-Петерб. науч. исслед. ин-т уха, горла носа и речи МЗ РФ ; под ред. С. В. Рязанцева. – Санкт-Петербург : Полифорум Групп, 2015. – 40 с.

138. Проблемы терапии острого гнойного риносинусита / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, А. В. Гуров [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 17. – С. 20–23.

139. Противовоспалительная терапия острых риносинуситов с использованием препарата на основе кетопрофена лизиновой соли / С. В. Рязанцев, О. И. Коноплев, А. А. Кривопапов, В. А. Шаталов // Медицинский совет. – 2015. – № 15. – С. 8–11.

140. Пшенников Д. С. Принципы медикаментозного лечения острого бактериального риносинусита: от доказательной медицины к практике / Д. С. Пшенников, И. Б. Анготоева. – DOI 10.23888/PAVOLOVJ201261106-116 // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2018. – № 1. – С. 106–116.

141. Результаты анализа частоты распределение полиморфизма RS1800895 592C>A в гене IL10 среди больных с ХПРС / Ж. А. Джураев, А. З. Шаумаров, А. Ж. Ботиров [и др.] // Universum: медицина и фармакология. – 2023. – № 3 (97). – С. 11–16.

142. Результаты изучения функции нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с хроническим риносинуситом. Часть I / Д. Ю. Семенюк, С. А. Артюшкин, В. Г. Конусова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2013. – № 6 (67). – С. 107–114.

143. Результаты изучения функции нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с хроническим риносинуситом. Часть II / Д. Ю. Семенюк, С. А. Артюшкин, В. Г. Конусова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2014. – № 2 (69). – С. 79–87.

144. Роль блокаторов лейкотриеновых рецепторов в терапии аллергического ринита в сочетании с полипозным риносинуситом / Е. Л. Савлевич, О. М. Курбачева, А. В. Зурочка [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-8-111-116 // Медицинский совет. – 2022. – № 8. – С. 111–116.

145. Рябова, М. А. Терапия хронического риносинусита в период обострения / М. А. Рябова, М. Ю. Улупов. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-8-56-60 // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 8. – С. 56–60.

146. Савенкова, М. С. Возможности применения топических антибиотиков в клинической практике // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 10. – С. 30–33.

147. Савенкова, М. С. Использование в педиатрической практике препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные: кому? когда? какие? / М. С. Савенкова, М. П. Савенков. – DOI 10.22627/2072-8107-2021-20-1-45-4 // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 45–49.

148. Савлевич, Е. Л. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита / Е. Л. Савлевич, В. А. Черенкова, А. Ю. Молодницкая. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-16-73-78 // Медицинский совет. – 2020. – № 16. – С. 73–78.

149. Савушкина Е. Ю. Иммунологические характеристики ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Савушкина Елизавета Юрьевна ; Рос. мед. акад. непрерывного проф. образования. – Москва : [Б. и.], 2023. – 23 с. : ил.

150. Селезнева, Л. В. Применение растительных муколитиков в комплексной терапии острого и хронического риносинусита / Л. В. Селезнева, К. Г. Вартанян. – DOI 10.21518/ms2023-032 // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 7. – С. 176–181.

151. Симбирцев А. С. Интерлейкин-1 : физиология. Патология. Клиника / А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : ФОЛИАНТ, 2011. – 473, [1] с. : ил. – ISBN 978-5-93929-200-9.

152. Симбирцев, А. С. Сфера применения рекомбинантного интерлейкина-1 бета при лечении больных с иммунодефицитными состояниями при травме и

сепсисе / А. С. Симбирцев, А. М. Попович // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 4. – С. 76–78.

153. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека : [монография] / А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2018. –

154. Сложный полипозный риносинусит / Р. М. Пестова, Е. Е. Савельева, Л. Ф. Азнабаева, Р. Р. Дашкин. – DOI 10.23888/HMJ201973415-422 // Наука молодых – *Eruditio juvenium*. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 415–422.

155. Смородинцев А. А. Грипп и его профилактика : рук. для врачей / А. А. Смородинцев. – Ленинград : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1984. – 383 с. : ил.

156. Собственный опыт лечения пациентов с постковидным риносинуситом: эффективность и надежность / А. Ю. Овчинников, Н. А. Мирошниченко, А. В. Бакотина, Е. М. Хон. – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-4-54-58 // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 54–58.

157. Соколовский В. В. Тиолдисульфидная система в реакции организма на факторы окружающей среды / В. В. Соколовский ; Рос. акад наук, Ин-т аналит. приборостроения. – Санкт-Петербург : Наука, 2008. – 111 с. : ил.

158. Стагниева, И. В. Иммуномодулирующая терапия при лечении рецидивирующего риносинусита / И. В. Стагниева, Е. Л. Гукасян // Фокус на первичное звено здравоохранения: современные клинические рекомендации по профилактике и лечению заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике : X Юбил. конф. врачей общ. практики (семейных врачей) Юга России, Ростов-на-Дону, 20–21 нояб. 2015 г. / Рост. гос. мед. ун-т ; ред. Н. И. Волкова, М. Ф. Черкасов, И. Г. Дядикова [и др.]. – Ростов-на-Дону : Ростовский государственный медицинский университет, 2015. – С. 238–241.

159. Стагниева, И. В. Иммунотропная терапия в лечении рецидивирующего риносинусита. – DOI 10.12731/2017-1-56-65 // *Siberian journal of life sciences and agriculture*. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 56–65.

160. Стимулирующее и протекторное влияние рекомбинантного интерлейкина-1 β (Беталейкина) на лейкопоз при химиотерапии злокачественных

опухолей / М. Л. Гершанович, С. А. Кетлинский, Л. В. Филатова [и др.] // Вопросы онкологии. – 1996. – Т. 42, № 6. – С. 13–18.

161. Структурная перестройка слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у больных с полипозным риносинуситом по данным цитологического и гистологического исследования / Н. М. Захарова, И. П. Шабалова, В. И. Егоров [и др.]. – DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-7-479-485 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 7. – С. 479–485.

162. Субботина, А. В. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных / А. В. Субботина, А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2014. – № 2. – С. 51–57.

163. Сычева, Л. П. Роль иммуномодулятора беталейкина в восстановлении профиля плоидности гепатоцитов в отдалённые сроки после облучения / Л. П. Сычева, Л. М. Рождественский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 4. – С. 444–448.

164. Течение хронического риносинусита с синоназальным полипозом у пациентов с эозинофильной астмой на фоне лечения / Н. В. Бойко, Э. В. Чурюкина, О. Е. Лодочкина, О. П. Уханова. – DOI 10.32364/2587-6821-2023-7-2-103-109 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 2. – С. 103–109.

165. Топическая антибактериальная терапия острого риносинусита / С. В. Рязанцев, А. А. Кривопапов, С. А. Еремин [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С. 2–7.

166. Трансформирующие факторы роста TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 в ткани носовых полипов при разных фенотипах полипозного риносинусита / Е. Л. Савлевич, А. В. Зурочка, О. М. Курбачева [и др.]. – DOI 10.15789/1563-0625-TGF-2365 // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 147–156.

167. Туровский А. Б. Формирование полипозного синусита: значимость эозинофильного воспаления / А. Б. Туровский, Г. П. Бондарева, О. В. Семкина // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 63–67.

168. Федин, А. В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечения острых бактериальных риносинуситов : автореф. дис. ... канд. мед. наук /

Федин Андрей Викторович ; [Пенз. ин-т усовершенствования врачей]. – Пенза : [Б. и.], 2015. – 26 с. : ил. – Место защиты: Моск. науч.-исслед.ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского М-ва здравоохранения Рос. Федерации.

169. Хавинсон, В. Х. Пептидные биорегуляторы – новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований / В. Х. Хавинсон, Б. И. Кузник, Г. А. Рыжак // Успехи геронтологии. – 2013. – № 1. – С. 21–38. – Электрон. версия доступна на сайте электрон. б-ки «Рукопт». URL <https://rucont.ru/efd/547633> (дата обращения: 15.11.2024), доступ по подписке.

170. Хаитов Р. М. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, М. В. Пащенко. – DOI 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113 // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 107–113.

171. Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения / Д. Г. Павлуш, Е. Н. Павлуш, Н. Ю. Матвеева [и др.] // Медицина. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 69–78.

172. Царцидис, Е. А. Риносинуситы: эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты / Е. А. Царцидис, В. И. Кошель, К. Р. Амлаев // Терапевт. – 2017. – № 2. – С. 35–39.

173. Целесообразность радикальных методов эндоскопических хирургических вмешательств на околоносовых пазухах при полипозном риносинусите / Ю. К. Янов, В. И. Егоров, Е. Л. Савлевич [и др.]. – DOI 10.18692/1810-4800-2023-1-63-73 // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 63–73.

174. Цитокиновый профиль хронического риносинусита без полипов / О. В. Кокорина, В. И. Боева, С. В. Апалько [и др.]. – DOI 10.17116/otorino20228704151 // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 4. – С. 51–55.

175. Цитологическое исследование слизистой оболочки у пациентов с хроническими гнойными риносинуситами различной этиологии / К. И. Нестерова,

А. А. Нестерова, А. И. Мусиенко [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 2 (53). – С. 30–34.

176. Цитохимические показатели нейтрофилов ротовой полости в норме и при некоторых заболеваниях у детей / В. И. Ашкинази, И. В. Маянская, Н. И. Толкачева, Е. А. Жукова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 6. – С. 28–33.

177. Человеческий интерферон Альфа-2 (реаферон) в виде мази при лечении некоторых заболеваний кожи и слизистых / В. В. Парфенов, В. Н. Гребенюк, В. И. Абрамова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – Т. 35, № 9. – С. 38–40.

178. Чернушевич, И. И. Опыт применения препарата «Беталейкин» при лечении хронических гнойных средних отитов // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999. – № 1. – С. 37–39.

179. Шарипова, Э. Р. Интерлейкин-1 β в иммунопатогенезе рецидивирующих гнойных риносинуситов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шарипова Эльмира Рашитовна ; [Науч.-исслед. ин-т уха, горла, носа и речи]. – Санкт-Петербург : [Б. и.], 2007. – 22 с.

180. Шиленкова, В. В. EPOS-2020. Что нового? / В. В. Шиленкова, К. А. Шиленков. – DOI 10.17116/rosrino20202802194 // Российская ринология. – 2020. – Т. 28, № 2. – Р. 94–100.

181. Шиленкова, В. В. Биопленки и хронический риносинусит. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-6-59-65 // Медицинский совет. – 2020. – № 6. – С. 59–65.

182. Шинкарева О. Н. Интерфероно- и иммунотерапия в комплексном лечении иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными инфекциями : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шинкарева Ольга Николаевна ; [Рос. ун-т дружбы народов]. – Москва : [РУДН], 2015. – 24 с.

183. Шодиева, М. Б. Эпидемиология, экологические аспекты и современные методы лечения полипозного риносинусита / М. Б. Шодиева, Г. У. Нурова // Research journal of trauma and disability studies. – 2023. – Vol. 2, N. 6. – Р. 165–172.

184. Эпидемиология острых респираторных инфекций в эпидемиологическом сезоне 2017–2018 гг. в городе Севастополе и вопросы их профилактики в воинских коллективах / Д. Ю. Пищугин, М. У. Князев, Д. А. Столяров, К. С. Шипицын // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № S1. – С. 142–143.
185. Эрдынеева, А. Б. Профили назальных биомаркеров при остром и хроническом риносинусите // FORCIPE. – 2021. – Т. 4, № S1. – С. 487.
186. [A field trial of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections] / D.-X. Yu, Q. Chen, L.-l. Zhang [et al.] // Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi = Chinese journal of experimental and clinical virology. – 2005. – Vol. 19, N 3. – P. 216–219.
187. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery / T.-H. H. Low, C. M. Woods, S. Ullah, A. S. Carney // American journal of rhinology & allergy. – 2014. – Vol. 28, N 3. – P. 225–231.
188. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis / B. Wallwork, W. Coman, A. Mackay-Sim, L. Greiff, A. Cervin. – DOI 10.1097/01.mlg.0000191560.53555.08 // Laryngoscope. – 2006. – Vol. 116, N 2. – P. 189–193.
189. A potential role of group 2 innate lymphoid cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps / Y. Li, W. Wang, S. Ying, F. Lan, L. Zhang. – DOI 10.4168/aaair.2021.13.3.363 // Allergy, asthma & immunology research. – 2021. – Vol. 13, N 3. – P. 363–374.
190. A randomized comparison of the pharmacokinetics and bioavailability of fluticasone propionate delivered via xhance exhalation delivery system versus flonase nasal spray and flovent HFA inhalational aerosol / J. C. Messina, E. Offman, J. L. Carothers, R. A. Mahmoud. – DOI 10.1016/j.clinthera.2019.09.013 // Clinical therapeutics. – 2019. – Vol. 41, N 11. – P. 2343–2356.
191. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits /

L. Gao, S. Yu, Q. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2010.03.062 // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, N 28. – P. 4445–4451.

192. Abdullah B. Nasal irrigation as treatment in sinonasal symptoms relief: a review of its efficacy and clinical applications / B. Abdullah, C. Periasamy, R. Ismail. – DOI 10.1007/s12070-017-1070-0 // Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery. – 2019. – Vol. 71, N 3. – P. 1718–1726.

193. Abu-Raddad L. J. Severity, criticality, and fatality of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) beta variant / L. J. Abu-Raddad, H. Chemaitelly, H. H. Ayoub [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciab909 // Clinical infectious diseases. – 2022. – Vol. 75, N 1. – P. 1118–1191.

194. Advances in the knowledge of the underlying airway remodeling mechanisms in chronic rhinosinusitis based on the endotypes: a review / K. Lee, J. Tai, S. H. Lee, T. H. Kim. – DOI 10.3390/ijms22020910 // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, N 2. – P. 910.

195. Afanasiev S. Comparative analysis of mucociliary clearance and mucosal morphology using high-speed videomicroscopy in children with acute and chronic rhinosinusitis / S. Alekseenko, S. Karpischenko, S. Barashkova. – DOI 10.1177/1945892420988804 // American journal of rhinology & allergy. – 2021. – Vol. 35, N 5. – P. 656–663.

196. Ambrogi M. Roles of airway and intestinal epithelia in responding to pathogens and maintaining tissue homeostasis / M. Ambrogi, C. M. Vezina. – DOI 10.3389/fcimb.2024.1346087 // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2024. – Vol. 14. – P. 1346087.

197. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: A prospective, double-blinded, placebo-controlled trial / H. A. C. Sabino, F. C. P. Valera, D. C. Aragon [et al.]. – DOI 10.1002/alr.21846 // International forum of allergy & rhinology. – 2017. – Vol. 7, N 2. – P. 135–142.

198. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area / Z. Meng,

T. Wang, C. Li [et al.]. – DOI 10.1101/2020.04.11.20061473 // MedRxiv. – 2020. – Vol. 11. – ID 20061473.

199. An in vivo safety and efficacy demonstration of a topical liposomal nitric oxide donor treatment for *Staphylococcus aureus* biofilm-associated rhinosinusitis / C. Jardeleza, B. Thierry, S. Rao [et al.]. – DOI 10.1016/j.trsl.2015.06.009 // Translational research. – 2015. – Vol. 166, N 6. – P. 683–692.

200. Analysis of bacterial biofilm formation and MUC5AC and MUC5B expression in chronic rhinosinusitis patients / G. Popov, R. Aleksandrov, V. Petkova [et al.]. – DOI 10.3390/jcm12051808 // Journal of clinical medicine. – 2023. – Vol. 12, N 5. – P. 1808.

201. Analysis of histopathological endotyping for chronic rhinosinusitis phenotypes based on comorbid asthma and allergic rhinitis / J. P. Radabaugh, J. K. Han, R. G. Moebus, E. Somers, K. Lam. – DOI 10.1177/1945892419846263 // American journal of rhinology & allergy. – 2019. – Vol. 33, N 5. – P. 507–512.

202. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults / M. B. Lemiengre, M. L. van Driel, D. Merenstein [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD006089.pub5 // The Cochrane database of systematic reviews. – 2018. – Vol. 9, N 9. – ID 006089.

203. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis / L. Pitzurra, S. Bellocchio, A. Nocentini [et al.]. – DOI 10.1128/IAI.72.12.7275-7281.2004 // Infection and immunity. – 2004. – Vol. 72, N 12. – P. 7275–7281.

204. Antimicrobial dendrimeric peptides: structure, activity and new therapeutic applications / M. A. Scorciapino, I. Serra, G. Manzo, A. C. Rinaldi. – DOI 10.3390/ijms18030542 // International journal of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18, N 3. – P. 542.

205. Antioxidant and hepatoprotective effects of acidic-hydrolysis residue polysaccharides from shiitake culinary-medicinal mushroom *Lentinus edodes* (Agaricomycetes) in mice / X. Song, W. Cai, Z. Ren, L. Jia, J. Zhang. – DOI 10.1615/IntJMedMushrooms.2021037648 // International journal of medicinal mushrooms. – 2021. – Vol. 23, N 2. – P. 85–96.

206. Are rhinoviruses implicated in the pathogenesis of sinusitis and chronic rhinosinusitis exacerbations? A comprehensive review / U. Basharat, M. M. Aiche, M. M. Kim, M. Sohal, E. H. Chang. – DOI 10.1002/alr.22403 // International forum of allergy & rhinology. – 2019. – Vol. 9, N 10. – P. 1159–1188.

207. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis / W. W. Stevens, A. T. Peters, B. K. Tan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2019.05.009 // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2019. – Vol. 7, N 8. – P. 2812–2820.

208. Bachert C. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis / C. Bachert, L. Zhang, P. Gevaert. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.10.010 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2015. – Vol. 136, N 6. – P. 1431–1440.

209. Bachert C. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options / C. Bachert, G. Holtappels. – DOI 10.3205/cto000124 // GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery. – 2015. – Vol. 14. – P. 1–40.

210. Badalyan S. M. Edible and medicinal higher basidiomycetes mushrooms as a source of natural antioxidants. – DOI 10.1615/InterJMedicMush.v5.i2.40 // International journal of medicinal mushrooms. – 2003. – Vol. 5, N 2. – P. 153–162.

211. Badalyan S. M. Recent progress in research on the pharmacological potential of mushrooms and prospects for their clinical application / S. M. Badalyan, A. Barkhudaryan, S. Rapior // Medicinal mushrooms: recent progress in research and development / eds.: D. Agrawal, M. Dhanasekaran. – Singapore : Springer, 2019. – P. 1–70.

212. Baker's yeast beta glucan supplementation increases salivary IgA and decreases cold/flu symptomatic days after intense exercise / B. K. McFarlin, K. C. Carpenter, T. Davidson, M. A. McFarlin // Journal of dietary supplements. – 2013. – Vol. 10, N 3. – P. 171–183.

213. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. – DOI 10.1186/rr25 // Respiratory research. – 2000. – Vol. 1, N 3. – P. 141–150.

214. Bankova L. G. Epithelial cell function and remodeling in nasal polyposis / L. G. Bankova, N. A. Barrett. – DOI 10.1016/j.anai.2020.01.018 // *Annals of allergy, asthma & immunology*. – 2020. – Vol. 124, N 4. – P. 333–341.

215. Bauer A. M. Personalized medicine in chronic rhinosinusitis / A. M. Bauer, J. H. Turner. – DOI 10.1016/j.iac.2019.12.007 // *Immunology and allergy clinics of North America*. – 2020. – Vol. 40, N 2. – P. 281–293.

216. Beneficial effects of novel aureobasidium pullulans strains produced beta - 1,3-1,6 glucans on interleukin-6 and D-dimer levels in COVID-19 patients; results of a randomized multiple-arm pilot clinical study / K. Raghavan, V. D. Dedeepiya, V. Suryaprakash [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopha.2021.112243 // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 145. – P. 112243.

217. Benjamin B. M. New insights into upper airway innate immunity / B. M. Hariri, N. A. Cohen. – DOI 10.2500/ajra.2016.30.4360 // *American journal of rhinology & allergy*. – 2016. – Vol. 30, N 5. – P. 319–323.

218. Bergendiova K. Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes / K. Bergendiova, E. Tibenska, J. Majtan. – DOI 10.1007/s00421-011-1837-z // *European journal of applied physiology*. – 2011. – Vol. 111, N 9. – P. 2033–2040.

219. Beta-(1,3/1,6)-D-glucan from *Pleurotus ostreatus* in the prevention of recurrent respiratory tract infections: an international, multicentre, open-label, prospective study / Z. Rennerova, L. P. Sirvent, E. C. Roca [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2022.999701 // *Frontiers in pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – ID 999701.

220. Beta-glucans from edible and medicinal mushrooms: characteristics, physicochemical and biological activities / F. Zhu, B. Du, Z. Bian, B. Xu. – DOI 10.1016/j.jfca.2015.01.019 // *Journal of food composition and analysis*. – 2015. – Vol. 41. – P. 165–173.

221. Beta-glucans from *Pleurotus ostreatus* for prevention of recurrent respiratory tract infections / J. S. Grau, L. P. Sirvent, M. Inglés, M. R. Urgell // *Acta pediátrica Española*. – 2015. – Vol. 73. – P. 186–193.

222. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. – DOI 10.1177/194589240301700106 // American journal of rhinology. – 2003. – Vol. 17, N 1. – P. 27–32.

223. Billiau A. Interferon-gamma: a historical perspective / A. Billiau, P. Matthys. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2009.02.004 // Cytokine & growth factor reviews. – 2009. – Vol. 20, N 2. – P. 97–113.

224. Biofilm-forming bacteria and quality of life improvement after sinus surgery / Z. Zhang, N. D. Adappa, A. G. Chiu [et al.]. – DOI 10.1002/alr.21505 // International forum of allergy & rhinology. – 2015. – Vol. 5, N 7. – P. 643–649.

225. Biologics for chronic rhinosinusitis – a modern option for therapy / R. Cergan, O. N. Berghi, M. Dumitru [et al.]. – DOI 10.3390/life13112165 // Life. – 2023. – Vol. 13, N 11. – P. 2165.

226. Biomarkers induced by the immunomodulatory bacterial extract OM-85: unique roles for Peyer's patches and intestinal epithelial cells / V. Manolova, A. Flace, P. Jeandet, W. C. Bessler, C. Pasquali // Journal of clinical and cellular immunology. – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 494.

227. Bochkov Y. A. Rhinoviruses and their receptors: implications for allergic disease / Y. A. Bochkov, J. E. Gern. – DOI 10.1007/s11882-016-0608-7 // Current allergy and asthma reports. – 2016. – Vol. 16, N 4. – P. 30.

228. Bosco A. Interferon regulatory factor 7 regulates airway epithelial cell responses to human rhinovirus infection / A. Bosco, S. Wiehler, D. Proud. – DOI 10.1186/s12864-016-2405-z // BMC genomics. – 2016. – Vol. 17. – P. 76.

229. Boxx G. M. The roles of type I Interferon in bacterial infection / G. M. Boxx, G. Cheng. – DOI 10.1016/j.chom.2016.05.016 // Cell host & microbe. – 2016. – Vol. 19, N 6. – P. 760–769.

230. Cadherin-related family member 3 genetics and rhinovirus C respiratory illnesses / K. Bønnelykke, A. T. Coleman, M. D. Evans [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201705-1021OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2018. – Vol. 197, N 5. – P. 589–594.

231. Cai H. H. Therapeutic monoclonal antibodies approved by FDA in 2017. – DOI 10.15406/moji.2018.06.00198 // MedCrave online journal of immunology. – 2018. – Vol. 6, N 3. – P. 82–84.

232. Camilli G. The complexity of fungal β -glucan in health and disease: effects on the mononuclear phagocyte system / G. Camilli, G. Tabouret, J. Quintin. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00673 // Frontiers in immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 673.

233. Can medicinal mushrooms have prophylactic or therapeutic effect against COVID-19 and its pneumonic superinfection and complicating inflammation? / G. Hetland, E. Johnson, S. V. Bernardshaw, B. Grinde. – DOI 10.1111/sji.12937 // Scandinavian journal of immunology. – 2021. – Vol. 93, N 1. – P. 12937.

234. Can phage therapy solve the problem of recalcitrant chronic rhinosinusitis? / J. Szaleniec, A. Górski, M. Szaleniec [et al.]. – DOI 10.2217/fmb-2017-0073 // Future microbiology. – 2017. – Vol. 12. – P. 1427–1442.

235. Can the systemic immune inflammation index preoperatively predict nasal polyp subtypes? / M. E. Sivrice, E. Okur, H. Yasan [et al.]. – DOI 10.1007/s00405-020-06174-6 // European archives of oto-rhino-laryngology. – 2020. – Vol. 277, N 11. – P. 3045–3050.

236. Carta S. Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF- κ B cytoplasmatic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression / S. Carta, M. Silvestri, G. A. Rossi. – DOI 10.1186/1824-7288-39-29 // Italian journal of pediatrics. – 2013. – Vol. 39. – P. 29.

237. Cauwenberge P. B. The common cold at the turn of the millennium / P. B. Cauwenberge, M. J. Kempen, C. Bachert. – DOI 10.2500/105065800781329555 // American journal of rhinology. – 2000. – Vol. 14, N 5. – P. – 339–343.

238. Cavada M. N. What is the evidence for macrolide therapy in chronic rhinosinusitis? / M. N. Cavada, J. W. Grayson, R. Sacks. – DOI 10.1097/MOO.0000000000000593 // Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. – 2020. – Vol. 28, N 1. – P. 6–10.

239. Cell factory engineering: challenges and opportunities for synthetic biology applications / B. Bachhav, J. de Rossi, C. D. Llanos, L. Segatori. –

DOI 10.1002/bit.28365 // Biotechnology & bioengineering. – 2023. – Vol. 120, N 9. – P. 2441–2459.

240. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / H. Lou, Y. Meng, Y. Piao [et al.]. – DOI 10.4193/Rhino15.271 // Rhinology. – 2016. – Vol. 54, N 2. – P. 150–159.

241. Changes in clinical and histological characteristics of nasal polyps in Northern China over the past 2-3 decades / J. Yu, M. Xian, Y. Piao, L. Zhang, C. Wang. – DOI 10.1159/000513312 // International archives of allergy and immunology. – 2021. – Vol. 182, N 7. – P. 615–624.

242. Chen M. Chronic inflammation directs an olfactory stem cell functional switch from neuroregeneration to immune defense / M. Chen, R. R. Reed, A. P. Lane. – DOI 10.1016/j.stem.2019.08.011 // Cell stem cell. – 2019. – Vol. 25, N 4. – P. 501–513.

243. Chitogel improves long-term health economic outcomes following endoscopic sinus surgery in severe chronic rhinosinusitis patients / J. M. Barber, G. Bouras, G. S. Robinson, S. R. Robinson. – DOI 10.3389/frhs.2024.1196499 // Frontiers in health services. – 2024. – Vol. 4. – P. 1196499.

244. Cho D.-Y. The microbiome and chronic rhinosinusitis / D. -Y. Cho, R. C. Hunter, V. R. Ramakrishnan. – DOI 10.1016/j.iac.2019.12.009 // Immunology and allergy clinics of North America. – 2020. – Vol. 40, N 2. – P. 251–263.

245. Cho H. The role of type I interferons in intestinal infection, homeostasis, and inflammation / H. Cho, B. L. Kelsall. – DOI 10.1111/imr.12195 // Immunological reviews. – 2014. – Vol. 260, N 1. – P. 145–167.

246. Chronic interleukin-13 expression in mouse olfactory mucosa results in regional aneuronal epithelium / A. Saraswathula, M. M. Liu, H. Kulaga, A. P. Lane. – DOI 10.1002/alr.23073 // International forum of allergy & rhinology. – 2023. – Vol. 13, N 3. – P. 230–241.

247. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) treated with omalizumab, dupilumab, or mepolizumab: a systematic review of the current knowledge towards an attempt to compare agents' efficacy / G. X. Papacharalampous,

J. Constantinidis, G. Fotiadis [et al.]. – DOI 10.1002/alr.23234 // International forum of allergy & rhinology. – 2024. – Vol. 14, N 1. – P. 96–109.

248. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota / T. Chalermwatanachai, R. Vilchez-Vargas, G. Holtappels [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-26327-2 // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 7926.

249. Chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Asian patients shows mixed inflammatory patterns and neutrophil-related disease severity / D. W. Kim, K. M. Eun, E. Y. Roh, S. Shin, D.-K. Kim. – DOI 10.1155/2019/7138643 // Mediators of inflammation. – 2019. – Vol. 2019. – ID 7138643.

250. Clinical effectiveness and potential predictability of omalizumab in patients with difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma based on the noninvasive markers: a real-life prospective study / M. Zheng, Y. Sima, C. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.waojou.2022.100702 // The World Allergy Organization journal. – 2022. – Vol. 15, N 10. – P. 100702.

251. Clinical evidence and biomarkers linking allergy and acute or chronic rhinosinusitis in children: a systematic review / E. De Corso, D. Lucidi, E. Cantone [et al.]. – DOI 10.1007/s11882-020-00967-9 // Current allergy and asthma reports. – 2020. – Vol. 20, N 11. – P. 68.

252. Community-acquired rhinovirus infection is associated with changes in the airway microbiome / K. M. Kloefer, V. K. Sarsani, V. Poroyko [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.01.038 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2017. – Vol. 140, N 1. – P. 312–315.

253. Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils / E. Serrano-Candelas, R. Martinez-Aranguren, A. Valero [et al.]. – DOI 10.1111/cea.12668 // Clinical and experimental allergy. – 2016. – Vol. 46, N 1. – P. 92–102.

254. Comparison between signature cytokines of nasal tissues in subtypes of chronic rhinosinusitis / D. K. Kim, K. M. Eun, M. K. Kim [et al.]. – DOI 10.4168/aaair.2019.11.2.201 // Allergy, asthma & immunology research. – 2019. – Vol. 11, N 2. – P. 201–211.

255. Coronavirus Disease 2019-COVID-19/ K. Dhama, S. Khan R Tiwari [et al.]. –doi: 10.1128/CMR.00028-20 // Clin Microbiol Rev. – 2020. –Vol. 24, № 33(4). – P. e00028-20.

256. Coronavirus seasonality, respiratory infections and weather / G. L. Nichols, E. L. Gillingham, H. L. Macintyre [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-021-06785-2 // BMC infectious diseases. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 1101.

257. Current knowledge of medicinal mushrooms related to anti-oxidant properties / S. Shaffique, S.-M. Kang, A.-Y. Kim [et al.]. – DOI 10.3390/su13147948 // Sustainability. – 2021. – Vol. 13, N 14. – P. 7948.

258. Cytokine signature and involvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / F. Carsuzaa, É. Béquignon, X. Dufour [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23010417 // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23, N 1. – P. 417.

259. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- γ and IL-4 / M. B. Soyka, P. Wawrzyniak, T. Eiwegger [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2012.05.052 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2012. – Vol. 130, N 5. – P. 1087–1096.

260. Detection of rhinovirus in turbinate epithelial cells of chronic sinusitis / Y. J. Jang, H.-J. Kwon, H.-W. Park, B.-J. Lee. – DOI 10.2500/ajr.2006.20.2899 // American journal of rhinology. – 2006. – Vol. 20, N 6. – P. 634–636.

261. Different activations of toll-like receptors and antimicrobial peptides in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis / A. Hirschberg, M. Kiss, E. Kadocsa [et al.]. – DOI 10.1007/s00405-015-3816-1 // European archives of otorhinolaryngology. – 2016. – Vol. 273, N 7. – P. 1779–1788.

262. Differential expression of tumor necrosis factor α , interleukin 1 β , nuclear factor κ B in nasal mucosa among chronic rhinosinusitis patients with and without polyps / D. Plewka, A. Grzanka, E. Drzewiecka [et al.]. – DOI 10.5114/ada.2017.67842 // Advances in dermatology and allergology. – 2017. – Vol. 34, N 3. – P. 199–206.

263. Differential nasal swab cytology represents a valuable tool for therapy monitoring but not prediction of therapy response in chronic rhinosinusitis with nasal polyps treated with Dupilumab / Z. Danisman, M. Linxweiler, J. P. Kühn [et al.]. –

DOI 10.3389/fimmu.2023.1127576 // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1127576.

264. Dong L. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) / L. Dong, S. Hu, J. Gao. – DOI 10.5582/ddt.2020.01012 // *Drug discoveries & therapeutics*. – 2020. – Vol. 14, N 1. – P. 58–60.

265. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation / A. L. Floc'h, J. Allinne, K. Nagashima [et al.]. – DOI 10.1111/all.14151 // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, N 5. – P. 1188–11204.

266. Duong D. Alpha, Beta, Delta, Gamma: what's important to know about SARS-CoV-2 variants of concern? – DOI 10.1503/cmaj.1095949 // *CMAJ*. – 2021. – Vol. 193, N 27. – P. 1059–1060.

267. Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials / C. Bachert, J. Corren, S. E. Lee [et al.]. – DOI 10.1002/alr.22964 // *International forum of allergy & rhinology*. – 2022. – Vol. 12, N 9. – P. 1191–1195.

268. Dupilumab improves outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps irrespective of gender: results from the SINUS-52 trial / W. J. Fokkens, C. Bachert, C. Hopkins [et al.]. – DOI 10.1002/cti2.1511 // *Clinical & translational immunology*. – 2024. – Vol. 13, N 6. – P. 1511.

269. Dupilumab reduces asthma disease burden and recurrent scs use in patients with CRSwNP and coexisting asthma / M. Gurnell, A. Radwan, C. Bachert [et al.]. – DOI 10.2147/JAA.S420140 // *Journal of asthma and allergy*. – 2024. – Vol. 17. – P. 1–8.

270. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / K. Jonstam, B. N. Swanson, L. P. Mannent [et al.]. – DOI 10.1111/all.13685 // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74, N 4. – P. 743–752.

271. Dynamics and predisposition of respiratory viral co-infections in children and adults / Y. Mandelia, G. W. Procop, S. S. Richter [et al.]. – DOI

10.1016/j.cmi.2020.05.042 // Clinical microbiology and infection. – 2021. – Vol. 27, N 4. – P. 631.

272. Eccles R. Common cold. – DOI 10.3389/falgy.2023.1224988 // Frontiers in allergy. – 2023. – Vol. 4. – P. 1224988.

273. Effect of budesonide added to large-volume, low-pressure saline sinus irrigation for chronic rhinosinusitis: a randomized clinical trial / S. Tait, D. Kallogjeri, J. Suko [et al.]. – DOI 10.1001/jamaoto.2018.0667 // JAMA otolaryngology – head & neck surgery. – 2018. – Vol. 144, N 7. – P. 605–612.

274. Effect of dupilumab on type 2 biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SINUS-52 study results / C. Bachert, T. M. Laidlaw, S. H. Cho [et al.]. – DOI 10.1177/00034894231176334 // The annals of otology, rhinology, and laryngology. – 2023. – Vol. 132, N 12. – P. 1649–1661.

275. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis / B. Zeng, L. Gao, Q. Zhou, K. Yu, F. Sun. – DOI 10.1186/s12916-022-02397-y // BMC medicine. – 2022. – Vol. 20, N 1. – P. 200.

276. Effects of rhinovirus species on viral replication and cytokine production / K. Nakagome, Y. A. Bochkov, S. Ashraf [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.01.029 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2014. – Vol. 134, N 2. – P. 332–341.

277. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials / C. Bachert, J. K. Han, M. Desrosiers [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(19)31881-1 // Lancet. – 2019. – Vol. 394, N 10209. – P. 1638–1650.

278. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials / J. Mullol, T. M. Laidlaw, C. Bachert [et al.]. – DOI 10.1111/all.15067 // Allergy. – 2022. – Vol. 77, N 4. – P. 1231–1244.

279. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of CRSwNP in the real-life setting: a review of the literature / M. Reale, G. Licci, P. Orlando [et al.]. –

DOI 10.1007/s00405-024-08725-7 // European archives of oto-rhino-laryngology. – 2024. – Vol. 281, N 10. – P. 5023–5031.

280. Efficient control of IL-6, CRP and Ferritin in Covid-19 patients with two variants of Beta -1,3-1,6 glucans in combination, within 15 days in an open-label prospective clinical trial / S. Pushkala, S. Seshayyan, E. Theranirajan [et al.]. – Atlanta : NewsRX LLC, 2021. – 22 p.

281. Eloy J. A. Microbiology and immunology of rhinosinusitis / J. A. Eloy, S. Govindaraj. – DOI 10.1007/978-0-387-73062-2_2 // Rhinosinusitis. – 2008. – Vol. 20. – P. 1–12.

282. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant, salient features, high global health concerns and strategies to counter it amid ongoing COVID-19 pandemic / R. Khandia, S. Singhal, T. Alqahtani [et al.]. – DOI 10.1016/j.envres.2022.112816 // Environmental research. – 2022. – Vol. 209. – P. 112816.

283. Endoscopic extended sinus surgery for patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, the choice of mucoplasty: a systematic review / D. Martin-Jimenez, R. Moreno-Luna, A. Cuvillo [et al.]. – DOI 10.1007/s11882-023-01113-x // Current allergy and asthma reports. – 2023. – Vol. 23, N 12. – P. 733–746.

284. Endoscopic sinus surgery outcomes in patients with chronic rhinosinusitis and immunoglobulin deficiencies / S. Samargandy, E. Grose, J. Yip, J. M. Lee. – DOI 10.1186/s40463-023-00648-3 // Journal of otolaryngology – head & neck surgery. – 2023. – Vol. 52, N 1. – P. 43.

285. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases / G. De Greve, P. W. Hellings, W. J. Fokkens [et al.]. – DOI 10.1186/s13601-017-0157-8 // Clinical & translational allergy. – 2017. – Vol. 7. – P. 22.

286. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / C. A. Akdis, C. Bachert, C. Cingi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.02.036 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2013. – Vol. 131, N 6. – P. 1479–1490.

287. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract / C. Pasquali, O. Salami, M. Taneja [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2014.00041 // *Frontiers in medicine*. – 2014. – Vol. 1. – P. 41.

288. Epidemiological and genetic characteristics of respiratory viral coinfections with different variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / I. Trifonova, N. Korsun, I. Madzharova [et al.]. – DOI 10.3390/v16060958 // *Viruses*. – 2024. – Vol. 16, N 6. – P. 958.

289. Epidemiology of influenza-like illness and respiratory viral etiology in adult patients in Taiyuan City, Shanxi Province, China between 2018 and 2019 / Z. Jia, P. Xue, R. Gao [et al.]. – DOI 10.3390/v15112176 // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, N 11. – P. 2176.

290. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity / S. Saeed, J. Quintin, H. H. D. Kerstens [et al.]. – DOI 10.1126/science.1251086 // *Science*. – 2014. – Vol. 345, N 6204. – P. 1251086.

291. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation: a focus on OM-85 / F. Cardinale, E. Lombardi, O. Rossi [et al.]. – DOI 10.1080/17476348.2020.1793673 // *Expert review of respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 14, N 10. – P. 1019–1026.

292. Epithelial permeability alterations in an in vitro air-liquid interface model of allergic fungal rhinosinusitis / K. A. D. Beste, E. K. Hoddeson, C. A. Parkos, A. Nusrat, S. K. Wise. – DOI 10.1002/alr.21077 // *International forum of allergy & rhinology*. – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 19–25.

293. Erwig L. P. Interactions of fungal pathogens with phagocytes / L. P. Erwig, N. A. R. Gow. – DOI 10.1038/nrmicro.2015.21 // *Nature reviews. Microbiology*. – 2016. – Vol. 14, N 3. – P. 163–176.

294. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / N. G. Davies, S. Abbott, R. C. Barnard [et al.]. – DOI 10.1126/science.abg3055 // *Science*. – 2021. – Vol. 372, N 6538. – P. 3055.

295. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 / W. J. Fokkens, V. J. Lund, C. Hopkins [et al.]. – DOI 10.4193/Rhin20.600 // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58, N 29. – P. 1–464.

296. Evaluating enrollment and outcome criteria in trials of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps / L. Borish, N. A. Cohen, G. Chupp [et al.]. – DOI 10.1016/j.anai.2022.04.004 // *Annals of allergy, asthma & immunology*. – 2022. – Vol. 129, N 2. – P. 160–168.

297. Evidence for the presence of long-lived plasma cells in nasal polyps / Y. N. Zhang, J. Song, G. T. Zhai [et al.]. – DOI 10.4168/aaair.2020.12.2.274 // *Allergy, asthma & immunology research*. – 2020. – Vol. 12, N 2. – P. 274–291.

298. Expression of Toll-like receptors in nasal epithelium in allergic rhinitis / J. Renkonen, S. Toppila-Salmi, S. Joenväärä [et al.]. – DOI 10.1111/apm.12408 // *APMIS*. – 2015. – Vol. 123, N 8. – P. 716–725.

299. Factors associated with revision Sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis / K. Bayer, S. Hamidovic, G. Besser, C. A. Mueller, D. T. Liu. – DOI 10.3390/jpm12020167 // *Journal of personalized medicine*. – 2022. – Vol. 12, N 2. – P. 167.

300. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment / G. M. Oakley, K. Curtin, Q. Orb [et al.]. – DOI 10.1002/alr.21469 // *International forum of allergy & rhinology*. – 2015. – Vol. 5, N 4. – P. 276–282.

301. Fensterl V. No love lost between viruses and interferons / V. Fensterl, S. Chattopadhyay, G. C. Sen. – DOI 10.1146/annurev-virology-100114-055249 // *Annual review of virology*. – 2015. – Vol. 2, N 1. – P. 549–572.

302. Fitzgerald-Bocarsly P. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history / P. Fitzgerald-Bocarsly, J. Dai, S. Singh. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2007.10.006 // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2008. – Vol. 19, N 1. – P. 3–19.

303. From DREAM to REALITI-A and beyond: mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases / I. D. Pavord, E. H. Bel, A. Bourdin [et al.]. – DOI 10.1111/all.15056 // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77, N 3. – P. 778–797.

304. From emergence to endemicity: a comprehensive review of COVID-19 / R. Naik, S. Avula, S. K. Palleti [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.48046 // *Curēus*. – 2023. – Vol. 15, N 10. – ID 48046.

305. Gandhi N. A. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases / N. A. Gandhi, G. Pirozzi, N. M. H. Graham. – DOI 10.1080/1744666x.2017.1298443 // *Expert review of clinical immunology*. – 2017. – Vol. 13, N 5. – P. 425–437.

306. Gelardi M. Biofilm in sino-nasal infectious diseases: the role nasal cytology in the diagnostic work up and therapeutic implications / M. Gelardi, R. Giancaspro, M. Cassano. – DOI 10.1007/s00405-022-07748-2 // *European archives of oto-rhino-laryngology*. – 2023. – Vol. 280, N 4. – P. 1523–1528.

307. Halderman A. Genetic and immune dysregulation in chronic rhinosinusitis / A. Halderman, A. P. Lane. – DOI 10.1016/j.otc.2016.08.009 // *Otolaryngologic clinics of North America*. – 2017. – Vol. 50, N 1. – P. 13–28.

308. Heimlich D. R. Host antimicrobial peptides in bacterial homeostasis and pathogenesis of disease / D. R. Heimlich, A. Harrison, K. M. Mason. – DOI 10.3390/antibiotics3040645 // *Antibiotics*. – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. 645–676.

309. Henninot A. The current state of peptide drug discovery: back to the future? / A. Henninot, J. C. Collins, J. M. Nuss. – DOI 10.1021/acs.jmedchem.7b00318 // *Journal of medicinal chemistry*. – 2018. – Vol. 61, N 4. – P. 1382–1414.

310. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis / R. Jund, M. Mondigler, H. Stammer, P. Stierna, C. Bachert. – DOI 10.3109/00016489.2014.952047 // *Acta oto-laryngologica*. – 2015. – Vol. 135, N 1. – P. 42–50.

311. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois / B. K. Tan, A. I. Klingler, J. A. Poposki [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.06.063 // *The journal of allergy and clinical immunology*. – 2017. – Vol. 139, N 2. – P. 699–703.

312. HFA-BDP metered-dose inhaler exhaled through the nose improves eosinophilic chronic rhinosinusitis with bronchial asthma: a blinded, placebo-controlled study / Y. Kobayashi, H. Yasuba, M. Asako [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.02192 // *Frontiers in immunology*. – 2018. – Vol 9. – P. 2192.

313. High resistance of human parainfluenza type 2 virus protein-expressing cells to the antiviral and anti-cell proliferative activities of alpha/beta interferons: cysteine-rich V-specific domain is required for high resistance to the interferons / M. Nishio, M. Tsurudome, M. Ito [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.75.19.9165-9176.2001 // *Journal of virology*. – 2001. – Vol. 75, N 19. – P. 9165–9176.

314. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults ≥ 50 years-old / C. Trucchi, C. Paganino, A. Orsi [et al.]. – DOI 10.1186/s12913-019-4412-7 // *BMC health services research*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 585.

315. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study / H. Allen, A. Vusirikala, J. Flannagan [et al.]. – DOI 10.1016/j.lanepe.2021.100252 // *The lancet regional health. Europe*. – 2022. – Vol. 12. – P. 100252.

316. Howard B. E. Oral steroid therapy in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis / B. E. Howard, D. Lal. – DOI 10.1007/s11882-012-0329-5 // *Current allergy and asthma reports*. – 2013. – Vol. 13, N 2. – P. 236–243.

317. Human rhinovirus recognition in non-immune cells is mediated by toll-like receptors and MDA-5, which trigger a synergetic pro-inflammatory immune response / K. Triantafilou, E. Vakakis, E. A. Richer [et al.]. – DOI 10.4161/viru.2.1.13807 // *Virulence*. – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 22–29.

318. Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity / S. C. Whiteman, A. Bianco, R. A. Knight, M. A. Spiteri. – DOI 10.1074/jbc.M205329200 // *The journal of biological chemistry*. – 2003. – Vol. 278, N 14. – P. 11954–11961.

319. Human rhinoviruses in otitis media with effusion / F. M. Chantzi, N. G. Papadopoulos, T. Bairamis [et al.]. – DOI 10.1111/j.1399-3038.2006.00448.x // *Pediatric allergy and immunology*. – 2006. – Vol. 17, N 7. – P. 514–518.

320. Identification of clinically relevant chronic rhinosinusitis endotypes using cluster analysis of mucus cytokines / J. H. Turner, R. K. Chandra, P. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2018.02.002 // *The journal of allergy and clinical immunology*. – 2018. – Vol. 141, N 5. – P. 1895–1897.

321. Identifying the risk factors for orbital complications in isolated sphenoid rhinosinusitis / S.-Y. Chang, C.-C. Huang, Y.-H. Fan [et al.]. – DOI 10.3390/medicina60010128 // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60, N 1. – P. 128.

322. IFN- α suppresses GATA3 transcription from a distal exon and promotes H3K27 trimethylation of the CNS-1 enhancer in human Th2 cells / J. P. Huber, S. R. Gonzales-van Horn, K. T. Roybal, M. A. Gill, J. D. Farrar. – DOI 10.4049/jimmunol.1301908 // *The journal of immunology*. – 2014. – Vol. 192, N 12. – P. 5687–5694.

323. Imbalance production between interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in bronchial asthma / X. Q. Mao, M. Kawai, T. Yamashita [et al.]. – DOI 10.1006/bbrc.2000.3516 // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2000. – Vol. 276, N 2. – P. 607–612.

324. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections / G. R. Burgio, G. L. Marseglia, F. Severi [et al.] // *Arzneimittel-Forschung*. – 1994. – Vol. 44, N 12. – P. 1525–1529.

325. Immunomodulating and anti-tumor effect of extracts of basidiomycetes / M. Shamtsyan, V. Spiridonova, V. Konusova, N. Petrishev, A. Symbirtsev // *Journal of EcoAgriTourism*. – 2012. – Vol. 8, N 2 (25). – P. 224–230.

326. Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections / M. Jesenak, J. Majtan, Z. Rennerova [et al.]. – DOI 10.1016/j.intimp.2012.11.020 // *International immunopharmacology*. – 2013. – Vol. 15, N 2. – P. 395–399.

327. Immunomodulatory effects of edible and medicinal mushrooms and their bioactive immunoregulatory products / S. Zhao, Q. Gao, C. Rong [et al.]. – DOI 10.3390/jof6040269 // *Journal of fungi*. – 2020. – Vol. 6, N 4. – P. 269.

328. Immunomodulatory effects of hydroxyethylated *Hericium erinaceus* polysaccharide on macrophages RAW264.7 / Z. Ren, T. Qin, F. Qiu [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.104 // *International journal of biological macromolecules*. – 2017. – Vol. 105, N 1. – P. 879–885.

329. Immunomodulatory role of interferons in viral and bacterial infections / P. Mertowska, K. Smolak, S. Mertowski, E. Grywalska. – DOI 10.3390/ijms241210115 // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24, N 12. – P. 10115.

330. Impact of non-pharmaceutical interventions on circulating respiratory viruses during the COVID-19 pandemic in Turkey / F. Kırca, S. Aydoğan, A. Gozalan [et al.]. – DOI 10.5144/0256-4947.2023.143 // *Annals of Saudi medicine*. – 2023. – Vol. 43, N 3. – P. 143–153.

331. Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: a meta-analysis / L. Rudmik, R. J. Schlosser, T. L. Smith, Z. M. Soler. – DOI 10.1002/lary.23259 // *Laryngoscope*. – 2012. – Vol. 122, N 7. – P. 1431–1437.

332. Inaida S. Viral transmissibility of SARS-CoV-2 accelerates in the winter, similarly to influenza epidemics / S. Inaida, R. E. Paul, S. Matsuno. – DOI 10.1016/j.ajic.2022.05.009 // *American journal of infection control*. – 2022. – Vol. 50, N 9. – P. 1070–1076.

333. Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds / D. Proud, J. M. Gwaltney, J. O. Hendley [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/169.5.1007 // *The journal of infectious diseases*. – 1994. – Vol. 169, N 5. – P. 1007–1013.

334. Inflammatory cytokines gene expression in bone tissue from patients with chronic rhinosinusitis: a preliminary study / A. Tuszynska, A. Krzeski, M. Postuba [et al.]. – DOI 10.4193/Rhino09.087 // *Rhinology*. – 2010. – Vol. 48, N 4. – P. 415–419.

335. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplas, T. Van Zele [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.12.1324 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2016. – Vol. 137, N 5. – P. 1449–1456.

336. Influence of nasal polyp tissue on the differentiation and activation of T lymphocytes in a co-culture system / P. Ickrath, A. Scherzad, N. Kleinsasser [et al.]. – DOI 10.3892/br.2019.1185 // Biomedical reports. – 2019. – Vol. 10, N 2. – P. 119–126.

337. Influence of the microbiome on chronic rhinosinusitis with and without polyps: an evolving discussion / K. S. Huntley, J. Raber, L. Fine, J. A. Bernstein. – DOI 10.3389/falgy.2021.737086 // Frontiers in allergy. – 2021. – Vol. 2. – P. 737086.

338. Influence of yeast-derived 1,3/1,6 glucopolysaccharide on circulating cytokines and chemokines with respect to upper respiratory tract infections / R. Fuller, H. Butt, P. S. Noakes [et al.]. – DOI 10.1016/j.nut.2011.11.012 // Nutrition. – 2012. – Vol. 28, N 6. – P. 665–669.

339. Interdisciplinary care in orbital complications of acute rhinosinusitis in children / T. Trbojević, A. Penezić, I. Sitaš [et al.]. – DOI 10.4103/ijo.IJO_798_22 // Indian journal of ophthalmology. – 2023. – Vol. 71, N 1. – P. 242–248.

340. Interferon signaling in the nasal epithelium distinguishes among lethal and common cold respiratory viruses and is critical for viral clearance / C. J. Otter, D. M. Renner, A. Fausto [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.2402540121 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2024. – Vol. 121, N 21. – ID 2402540121.

341. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine / E. C. Borden, G. C. Sen, G. Uze [et al.]. – DOI 10.1038/nrd2422 // Nature reviews. Drug discovery. – 2007. – Vol. 6, N 12. – P. 975–990.

342. Interferon- α action in cytokine profile in eosinophilic nasal polyp cultures / J. C. Sousa, R. M. Etchbehere, E. A. R. Alves [et al.]. – DOI 10.1016/j.bjorl.2019.08.010 // Brazilian journal of otorhinolaryngology. – 2021. – Vol. 87, N 3. – P. 260–268.

343. Interleukin 4 directly activates olfactory neurons and induces loss of smell in mice / Y. Hara, M. Kumar, H. Mattoo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2022.12.403 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2023. – Vol. 151, N 2. – P. 128.

344. Interleukin-1 β regulates the expression of glucocorticoid receptor isoforms in nasal polyps in vitro via p38 MAPK and JNK signal transduction pathways / Z. Wang, P. Li, Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/s12950-014-0046-z // Journal of inflammation. – 2015. – Vol. 12, N 1. – P. 3.

345. Investigation of the value of T2 mapping in the prediction of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps / Y. Wang, H. Lou, M. Xian [et al.]. – DOI 10.1097/RCT.0000000000001411 // Journal of computer assisted tomography. – 2023. – Vol. 47, N 2. – P. 329–336.

346. Involvement of toll-like receptor 2 and epidermal growth factor receptor signaling in epithelial expression of airway remodeling factors / T. Homma, A. Kato, M. Sakashita [et al.]. – DOI 10.1165/rcmb.2014-0240OC // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2015. – Vol. 52, N 4. – P. 471–481.

347. Jacobs J. L. COVID-19: challenges of viral variants / J. L. Jacobs, G. Haidar, J. W. Mellors. – DOI 10.1146/annurev-med-042921-020956 // Annual review of medicine. – 2023. – Vol. 74. – P. 31–53.

348. Jefferson T. O. WITHDRAWN: antivirals for the common cold / T. O. Jefferson, D. Tyrrell. – DOI 10.1002/14651858.CD002743.pub2 // The Cochrane database of systematic reviews. – 2007. – Vol. 2001, N 3. – ID 002743.

349. Jesenak M. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention / M. Jesenak, I. Urbancikova, P. Banovcin. – DOI 10.3390/nu9070779 // Nutrients. – 2017. – Vol. 9, N 7. – P. 779.

350. Jia L. The biology and functions of Th22 cells / L. Jia, C. Wu. – DOI 10.1007/978-94-017-9487-9_8 // Advances in experimental medicine and biology. – 2014. – Vol. 841. – P. 209–230.

351. Jo A. Neutrophil extracellular traps in airway diseases: pathological roles and therapeutic implications / A. Jo, D. W. Kim. – DOI 10.3390/ijms24055034 // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 5. – P. 5034.

352. Kato A. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis / A. Kato, R. P. Schleimer, B. S. Bleier. – DOI 10.1016/j.jaci.2022.02.016 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2022. – Vol. 149, N 5. – P. 1491–1503.

353. Kelly J. T. Host immune responses to rhinovirus: mechanisms in asthma / J. T. Kelly, W. W. Busse. – DOI 10.1016/j.jaci.2008.08.013 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2008. – Vol. 122, N 4. – P. 671–682.

354. Kennedy A. D. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection / A. D. Kennedy, F. R. DeLeo. – DOI 10.1007/s12026-008-8049-6 // Immunologic research. – 2009. – Vol. 43, N 1-3. – P. 25–61.

355. Kiyono H. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity / H. Kiyono, S. Fukuyama. – DOI 10.1038/nri1439 // Nature reviews. Immunology. – 2004. – Vol. 4, N 9. – P. 699–710.

356. Kölln K. A. Diagnosis and management of acute rhinosinusitis / K. A. Kölln, B. A. Senior. – DOI 10.1007/978-0-387-73062-2_3 // Rhinosinusitis. – 2008. – Vol. 20. – P. 1–11.

357. Konstantinos P. Targeting epithelium dysfunction and impaired nasal biofilms to treat immunological, functional, and structural abnormalities of chronic rhinosinusitis / P. Konstantinos, J. Goudakos, G. N. Konstantinou. – DOI 10.3390/ijms241512379 // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 15. – P. 12379.

358. Kotredes K. P. The protective role of type I Interferons in the gastrointestinal tract / K. P. Kotredes, B. Thomas, A. M. Gamero. – DOI 10.3389/fimmu.2017.00410 // Frontiers in immunology. – 2017. – Vol. 8. – P. 410.

359. Kroeker A. L. Systems biology unravels interferon responses to respiratory virus infections / A. L. Kroeker, K. M. Coombs. – DOI 10.4331/wjbc.v5.i1.12 // World journal of biological chemistry. – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 12–25.

360. Lactarius rufus (1→3), (1→6)-β-D-glucans: structure, antinociceptive and anti-inflammatory effects / A. C. Ruthes, E. R. Carbonero, M. M. Córdova [et al.]. – DOI 10.1016/j.carbpol.2013.01.026 // Carbohydrate polymers. – 2013. – Vol. 94, N 1. – P. 129–136.

361. Lam K. The etiology and pathogenesis of chronic rhinosinusitis: a review of current hypotheses / K. Lam, R. Schleimer, R. C. Kern. – DOI 10.1007/s11882-015-0540-2 // Current allergy and asthma reports. – 2015. – Vol. 15, N 7. – P. 41–51.
362. Leiva-Juárez M. M. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense / M. M. Leiva-Juárez, J. K. Kolls, S. E. Evans. – DOI 10.1038/mi.2017.71 // Mucosal immunology. – 2018. – Vol. – 11, N 1. – P. 21–34.
363. Leung R. M. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? / R. M. Leung, K. Dinnie, T. L. Smith. – DOI 10.1002/alr.21377 // International forum of allergy & rhinology. – 2014. – Vol. 4, N 11. – P. 871–876.
364. Liposome-encapsulated ISMN: a novel nitric oxide-based therapeutic agent against Staphylococcus aureus biofilms / C. Jardeleza, S. Rao, B. Thierry [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0092117 // PloS one. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. 92117.
365. Literature review of omicron: a grim reality amidst COVID-19 / S. Arora, V. Grover, P. Saluja [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms10020451 // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10, N 2. – P. 451.
366. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study / P. Gevaert, R. Saenz, J. Corren [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2021.07.045 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2022. – Vol. 149, N 3. – P. 957–965.
367. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma / L. Zhang, Y. Zhang, Y. Gao [et al.]. – DOI 10.4193/rhin19.184 // Rhinology. – 2020. – Vol. 58, N 2. – P. 126–135.
368. Low-dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double-blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year / A. L. Bennett, D. W. Smith, M. J. Cummins [et al.]. – DOI 10.1111/irv.12094 // Influenza and other respiratory viruses. – 2013. – Vol. 7, N 5. – P. 854–862.
369. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). – DOI 10.5582/bst.2020.01020 // Bioscience trends. – 2020. – Vol. 14, N 1. – P. 69–71.

370. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense / M. M. Leiva-Juárez, J. K. Kolls, S. E. Evans. – DOI 10.1038/mi.2017.71 // *Mucosal immunology*. – 2018. – Vol. 11, N 1. – P. 21–34.

371. Mahony J. B. Detection of respiratory viruses by molecular methods. – DOI 10.1128/CMR.00037-07 // *Clinical microbiology reviews*. – 2008. – Vol. 21, N 4. – P. 716–747.

372. Majtan J. β -glucans: multi-functional modulator of wound healing / J. Majtan, M. Jesenak. – DOI 10.3390/molecules23040806 // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, N 4. – P. 806.

373. Marsland B. J. The gut-lung axis in respiratory disease / B. J. Marsland, A. Trompette, E. S. Gollwitzer. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2015. – Vol. 12, N 2. – P 150–156.

374. Martinez-Devesa P. Oral steroids for nasal polyps / P. Martinez-Devesa, S. Patiar. – DOI 10.1002/14651858.CD005232.pub3 // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2011. – Vol. 7. – ID 005232.

375. Matrix metalloproteinases and chronic rhinosinusitis with nasal polypsis. Unravelling a puzzle through a systematic review / S. Lygeros, G. Danielides, K. Grafanaki, M. Riga. – DOI 10.4193/Rhin20.578 // *Rhinology*. – 2021. – Vol. 59, N 3. – P. 245–257.

376. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators / R. Spisek, J. Brazova, D. Rozkova [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2004.01.006 // *Vaccine*. – 2004. – Vol. 22, N 21. – P. 2761–2768.

377. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps / A. I. Klingler, W. W. Stevens, B. K. Tan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.11.037 // *The journal of allergy and clinical immunology*. – 2021. – Vol. 147, N 4. – P. 1306–1317.

378. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / J. K. Han, C. Bachert, W. Fokkens [et al.]. – DOI 10.1016/s2213-2600(21)00097-7 // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2021. – Vol. 9, N 10. – P. 1141–1153.

379. Mepolizumab, a humanized anti-il-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis / P. Gevaert, N. Van Bruaene, T. Cattaert [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2011.07.056 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2011. – Vol. 128, N 5. – P. 989–995.

380. Microbiome and Th cytokines association in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyp / Z. S. Zhu, J. Lan, R. Wei [et al.]. – DOI 10.1002/lio2.1026 // Laryngoscope investigative otolaryngology. – 2023. – Vol. 8, N 2. – P. 335–345.

381. Molecular interactions of β -(1→3)-glucans with their receptor / L. Legentil, F. Paris, C. Ballet [et al.]. – DOI 10.3390/molecules20069745 // Molecules. – 2015. – Vol. 20, N 6. – P. 9745–9766.

382. Morán G. Role of cellular metabolism in the formation of neutrophil extracellular traps in airway diseases / G. Morán, B. Uberti, J. Quiroga. – DOI 10.3389/fimmu.2022.850416 // Frontiers in immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 850416.

383. Murine model of sinusitis infection for screening antimicrobial and immunomodulatory therapies / M. A. Alford, K.-Y. G. Choi, M. J. Trimble [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2021.621081 // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2021. – Vol. 11. – P. 621081.

384. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample / A. G. Hirsch, W. F. Stewart, A. S. Sundaresan [et al.]. – DOI 10.1111/all.13042 // Allergy. – 2017. – Vol. 72, N 2. – P. 274–281.

385. Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis / A. J. Psaltis, M. A. Bruhn, E. H. Ooi, L. W. Tan, P. -J. Wormald. – DOI 10.1097/MLG.0b013e31812e01ab // The laryngoscope. – 2007. – Vol. 117, N 11. – P. 2030–2035.

386. National burden of antibiotic use for adult rhinosinusitis / S. S. Smith, C. T. Evans, B. K. Tan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.07.009 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2013. – Vol. 132, N 5. – P. 1230–1232.

387. NAVIGATE II: randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis / D. A. Leopold, D. Elkayam, J. C. Messina

[et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2018.06.010 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2019. – Vol. 143, N 1. – P. 126–134.

388. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani, M. A. Cassatella, C. Costantini, S. Jaillon. – DOI 10.1038/nri3024 // Nature reviews. Immunology. – 2011. – Vol. 11, N 8. – P. 519–531.

389. Nod-like receptor X-1 is required for rhinovirus-induced barrier dysfunction in airway epithelial cells / B. L. Unger, S. Ganesan, A. T. Comstock [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.03039-13 // Journal of virology. – 2014. – Vol. 88, N 7. – P. 3705–3718.

390. NOD-like receptors in the human upper airways: a potential role in nasal polyposis / A. Månsson, J. Bogefors, A. Cervin, R. Uddman, L. O. Cardell. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2010.02527.x // Allergy. – 2011. – Vol. 66, N 5. – P. 621–628.

391. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence / S. Esposito, M. E. Soto-Martinez, W. Feleszko [et al.]. – DOI 10.1097/ACI.0000000000000433 // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2018. – Vol. 18, N 3. – P. 198–209.

392. Novelscore system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study / T. Tokunaga, M. Sakashita, T. Haruna [et al.]. – DOI 10.1111/all.12644 // Allergy. – 2015. – Vol. 70, N 8. – P. 995–1003.

393. Olfactory outcomes with dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Mullol, C. Bachert, N. Amin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2021.09.037 // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2022. – Vol. 10, N 4. – P. 1086–1095.

394. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity / A. T. Dang, C. Pasquali, K. Ludigs, G. . – DOI 10.1038/srep43844 // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – P. 43844.

395. Oncostatin M promotes mucosal epithelial barrier dysfunction, and its expression is increased in patients with eosinophilic mucosal disease / K. L. Pothoven,

J. E. Norton, K. E. Hulse [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.01.043 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2015. – Vol. 136, N 3. – P. 737–746.

396. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study)/ F. Jaume, L. Quintó, I. Alobid, J. Mullol// BMJ Open. – 2018 – Vol 31, N 8(1). – P. e018788. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018788. PMID: 29391364.

397. Orbital and intracranial complications of acute rhinosinusitis in a Tertiary Center, Saudi Arabia / M. A. Asiri, M. H. Almusallam, Y. Almashari, Y. Allarakia, R. A. Alhedaithy. – DOI 10.7759/cureus.42866 // Curēus. – 2023. – Vol. 15, N 8. – P. 42866.

398. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / L. Ph. Molyneaux, P. Mallia, M. J. Cox [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201302-0341OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2013. – Vol. 188, N 10. – P. 1224–1231.

399. Olfactory Loss in Rhinosinusitis: Mechanisms of Loss and Recovery Dekeyser/ A. Huart, C. Hummel, T. Hox – doi: 10.3390/ijms25084460//Int J Mol Sci. – 2024 – Vol. 18, №25(8)P. 4460.. PMID: 38674045; PMCID: PMC11050448.

400. Passive broad-spectrum influenza immunoprophylaxis / C. Berry, W. J. Penhale, M. Y. Sangster. – DOI 10.1155/2014/267594 // Influenza research and treatment. – 2014. – Vol. 1. – P. 267594.

401. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of infectious rhinosinusitis / F. Huang, F. Liu, X. Zhen [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms12081690 // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, N 8. – P. 1690.

402. Pelzman F. N. Symptom-directed paradigm for the evaluation and management of upper respiratory tract infections / F. N. Pelzman, J. A. Tung. – DOI 10.1016/j.mcna.2020.08.020 // The medical clinics of North America. – 2021. – Vol. 105, N 1. – P. 199–212.

403. Peroral form of recombinant alpha-2 interferon (tablets) in the treatment of viral and bacterial-viral diarrhea in children / S. S. Afanasiev, L. A. Denisov,

V. I. Marchenko [et al.] // The 9th International congress of immunology, 23–29 July, 1995, San Fransisco, USA : abstract book. – [San Fransisco : S. n., 1995]. – P. 395.

404. Petalas K. Targeting epithelium dysfunction and impaired nasal biofilms to treat immunological, functional, and structural abnormalities of chronic rhinosinusitis / K. Petalas, J. Goudakos, G. N. Konstantinou. – DOI 10.3390/ijms241512379 // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 15. – P. 12379.

405. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria / J. H. Kim, C. Cho, E. J. Lee [et al.]. – DOI 10.4193/Rhino15.157 // Rhinology. – 2016. – Vol. 54. – P. 329–335.

406. Prevention of new respiratory episodes in children with recurrent respiratory infections: an expert consensus statement / S. Esposito, M. H. Jones, W. Feleszko [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms8111810 // Microorganisms. – 2020. – Vol. 8, N 11. – P. 1810.

407. Prevention of recurrent respiratory infections: inter-society Consensus / E. Chiappini, F. Santamaria, G. L. Marseglia [et al.]. – DOI 10.1186/s13052-021-01150-0 // Italian journal of pediatrics. – 2021. – Vol. 47, N 1. – P. 211.

408. Preventive effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections – open-label prospective study / J. Pasnik, A. Ślemp, A. Cywinska-Bernas, K. Zeman, M. Jesenak // Current pediatric research. – 2017. – Vol. 21, N 1. – P. 99–104.

409. Prognostic factors for polyp recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Bai, J. H. Huang, C. P. E. Price [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2022.02.029 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2022. – Vol. 150, N 2. – P. 352–361.

410. Propagation of respiratory viruses in human airway epithelia reveals persistent virus-specific signatures / M. Essaidi-Laziosi, F. Brito, S. Benaoudia [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.07.018 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2018. – Vol. 141, N 6. – P. 2074–2084.

411. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment / E. K. Persson, K. Verstraete, I. Heyndrickx [et al.]. – DOI 10.1126/science.aaw4295 // Science. – 2019. – Vol. 364, N 6442. – ID 4295.

412. Rapid and sustained effect of dupilumab on clinical and mechanistic outcomes in aspirin-exacerbated respiratory disease / K. M. Buchheit, A. Sohail, J. Hacker [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2022.04.007 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2022. – Vol. 150, N 2. – P. 415–424.

413. Rapid and sustained effects of dupilumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps / P. W. Hellings, A. T. Peters, A. M. Chaker [et al.]. – DOI 10.1002/alr.22944 // International forum of allergy & rhinology. – 2022. – Vol. 12, N 7. – P. 958–962.

414. Rawlings B. A. Bacterial pathogens in the nasopharynx, nasal cavity, and osteomeatal complex during wellness and viral infection / B. A. Rawlings, T. S. Higgins, J. K. Han. – DOI 10.2500/ajra.2013.27.3835 // American journal of rhinology & allergy. – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 39–42.

415. Resurgence of respiratory syncytial virus with dominance of RSV-B during the 2022–2023 season / N. Korsun, I. Trifonova, I. Madzharova [et al.]. – DOI 10.3389/fmicb.2024.1376389 // Frontiers in microbiology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1376389.

416. Revision surgery versus biologic treatment with omalizumab in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps: an analysis of cost-utility and clinical outcomes / Y. Sima, J. Zhang, M. Zheng [et al.]. – DOI 10.1016/j.waojou.2023.100846 // The World Allergy Organization journal. – 2023. – Vol. 16, N 12. – P. 100846.

417. Revisiting the orbital complications of acute rhinosinusitis / W. T. Anselmo-Lima, M. R. Soares, J. P. Fonseca [et al.]. – DOI 10.1016/j.bjorl.2023.101316 // Brazilian journal of otorhinolaryngology. – 2023. – Vol. 89, N 5. – P. 101316.

418. Rhinoviruses promote internalisation of staphylococcus aureus into non-fully permissive cultured pneumocytes / C. Passariello, S. Schippa, C. Conti [et al.]. – DOI 10.1016/j.micinf.2005.09.013 // Microbes and infection. – 2006. – Vol. 8, N 3. – P. 758–766.

419. Rhinovirus-induced IL-1 β release from bronchial epithelial cells is independent of functional P2X7 / L. Shi, D. M. Manthei, A. G. Guadarrama,

L. Y. Lenertz, L. C. Denlinger. – DOI 10.1165/rcmb.2011-0267OC // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2012. – Vol. 47, N 3. – P. 363–371.

420. Riboldi P. Pidotimod: a reappraisal / P. Riboldi, M. Gerosa, P. L. Meroni. – DOI 10.1177/039463200902200201 // International journal of immunopathology and pharmacology. – 2009. – Vol. 22, N 2. – P. 255–262.

421. Role of IFN and complements system: innate immunity in SARS-CoV-2 / T. Shibabaw, M. D. Molla, B. Teferi, B. Ayelign. – DOI 10.2147/JIR.S267280 // Journal of inflammation research. – 2020. – Vol. 13. – P. 507–518.

422. Role of IL-13R α 2 in modulating IL-13-induced MUC5AC and ciliary changes in healthy and CRSwNP mucosa / J. Liu, Y. Y. Li, A. K. Andiappan [et al.]. – DOI 10.1111/all.13424 // Allergy. – 2018. – Vol. 73, N 8. – P. 1673–1685.

423. Role of interleukin-1 and MyD88-dependent signaling in rhinovirus infection / C. A. Stokes, S. Ismail, E. P. Dick [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.02649-10 // Journal of virology. – 2011. – Vol. 85, N 15. – P. 7912–7921.

424. Role of nasal fibroblasts in airway remodeling of chronic rhinosinusitis: the modulating functions reexamined / J. M. Shin, H. W. Yang, J. H. Park, T. H. Kim. – DOI 10.3390/ijms24044017 // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 4. – P. 4017.

425. Role of yes-associated protein in interleukin-13 induced nasal remodeling of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / T. Yuan, R. Zheng, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1111/all.14699 // Allergy. – 2021. – Vol. 76, N 2. – P. 600–604.

426. Royston L. Rhinoviruses and respiratory enteroviruses: not as simple as ABC / L. Royston, C. Tapparel. – DOI 10.3390/v8010016 // Viruses. – 2016. – Vol. 8, N 1. – P. 16.

427. Sadler A. J. Interferon-inducible antiviral effectors / A. J. Sadler, B. R. G. Williams. – DOI 10.1038/nri2314 // Nature reviews. Immunology. – 2008. – Vol. 8, N 7. – P. 559–568.

428. Safety analysis of long-term budesonide nasal irrigations in patients with chronic rhinosinusitis post endoscopic sinus surgery / E. Soudry, J. Wang,

R. Vaezeafshar, L. Katznelson, P. H. Hwang. – DOI 10.1002/alr.21724 // International forum of allergy & rhinology. – 2016. – Vol. 6, N 6. – P. 568–572.

429. Schleimer R. P. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. – DOI 0.1146/annurev-pathol-052016-100401 // Annual review of pathology. – 2017. – Vol. 12. – P. 331–357.

430. Scorciapino M. A. Antimicrobial peptidomimetics: reinterpreting nature to deliver innovative therapeutics / M. A. Scorciapino, A. C. Rinaldi. – DOI 10.3389/fimmu.2012.00171 // Frontiers in immunology. – 2012. – Vol. 3. – P. 171.

431. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway / C. Parola, L. Salogni, X. Vaira [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0082867 // PloS one. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. 82867.

432. Seo D. J. Antiviral bioactive compounds of mushrooms and their antiviral mechanisms: a review / D. J. Seo, C. Choi. – DOI 10.3390/v13020350 // Viruses. – 2021. – Vol. 13, N 2. – P. 350.

433. Sinonasal and gastrointestinal bacterial composition and abundance are stable after 1 week of once-daily oral antibiotic treatment for chronic rhinosinusitis / J. Siu, B. W. Mackenzie, L. Klingler [et al.]. – DOI 10.1002/alr.22799 // International forum of allergy & rhinology. – 2021. – Vol. 11, N 9. – P. 1355–1366.

434. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculo*stearicum enrichment mediates rhinosinusitis / N. A. Abreu, N. A. Nagalingam, Y. Song [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.3003783 // Science translational medicine. – 2012. – Vol. 4, N 151. – P. 151.

435. Snarr B. D. Immune recognition of fungal polysaccharides / B. D. Snarr, S. T. Qureshi, D. C. Sheppard. – DOI 10.3390/jof3030047 // Journal of fungi. – 2017. – Vol. 3, N 3. – P. 47.

436. Spanish consensus on the management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLIposis NASal / POLINA 2.0) / I. Alobid, C. Colás, J. A. Castillo [et al.]. – DOI 10.18176/jiaci.0910 // Journal of investigational allergology & clinical immunology. – 2023. – Vol. 33, N 5. – P. 317–331.

437. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B disrupts nasal epithelial barrier integrity / K. Martens, S. F. Seys, Y. A. Alpizar [et al.]. – DOI 10.1111/cea.13760 // *Clinical and experimental allergy*. – 2021. – Vol. 51, N 1. – P. 87–98.

438. Stein N. R. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: a large database analysis / N. R. Stein, A. Jafari, A. S. DeConde. – DOI 10.1002/lary.26741 // *Laryngoscope*. – 2018. – Vol. 128, N 1. – P. 31–36.

439. Structured histopathologyprofiling of chronic rhinosinusitis in routine practice / K. Snidvongs, M. Lam, R. Sacks [et al.]. – DOI 10.1002/alr.21032 // *International forum of allergy & rhinology*. – 2012. – Vol. 2, N 5. – P. 376–385.

440. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil / K. Ikeda, A. Shiozawa, N. Ono [et al.]. – DOI 10.1002/lary.24154 // *Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123, N 11. – P. 1–9.

441. Succar E. F. Recent advances in understanding chronic rhinosinusitis endotypes / E. F. Succar, J. H. Turner. – DOI 10.12688/f1000research.16222.1 // *F1000Research*. – 2018. – Vol. 7. – P. 1000.

442. Suh J. D. Biofilms in chronic rhinosinusitis / J. D. Suh, N. A. Cohen, J. N. Palmer. – DOI 10.1097/MOO.0b013e328334f670 // *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. – 2010. – Vol. 18, N 1. – P. 27–31.

443. Supplementation with a soluble β -glucan exported from Shiitake medicinal mushroom, *Lentinus edodes* (Berk.) singer mycelium: a crossover, placebo-controlled study in healthy elderly / J.-M. Gaullier, J. Sleboda, E. S. Øfjord [et al.]. – DOI 10.1615/intjmedmushr.v13.i4.10 // *International journal of medicinal mushrooms*. – 2011. – Vol. 13, N 4. – P. 319–326.

444. Survival of rhinoviruses on human fingers / A. G. L'Huillier, C. Tapparel, L. Turin [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2014.12.002 // *Clinical microbiology and infection*. – 2015. – Vol. 21, N 4. – P. 381–385.

445. Swamydas M. Mononuclear phagocyte-mediated antifungal immunity: the role of chemotactic receptors and ligands / M. Swamydas, T. J. Break, M. S. Lionakis. – DOI 10.1007/s00018-015-1858-6 // *Cellular and molecular life sciences*. – 2015. – Vol. 72, N 11. – P. 2157–2175.

446. Systematic review of protein biomarkers in adult patients with chronic rhinosinusitis / S. A. Gokani, A. Espehana, A. C. Pratas [et al.]. – DOI 10.1177/19458924231190568 // American journal of rhinology & allergy. – 2023. – Vol. 37, N 6. – P. 705–729.

447. Tai J. Therapeutic strategies of biologics in chronic rhinosinusitis: current options and future targets / J. Tai, M. Han, T. H. Kim. – DOI 10.3390/ijms23105523 // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23, N 10. – P. 5523.

448. Takabayashi T. Formation of nasal polyps: the roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin / T. Takabayashi, R. P. Schleimer. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.01.027 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2020. – Vol. 145, N 3. – P. 740–750.

449. Tano L. A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis / L. Tano, K. Tano. – DOI 10.1080/00016480410017657 // Acta oto-laryngologica. – 2004. – Vol. 124, N 9. – P. 1059–1062.

450. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease / N. A. Gandhi, B. L. Bennett, N. M. H. Graham [et al.]. – DOI 10.1038/nrd4624 // Nature reviews. Drug discovery. – 2016. – Vol. 15, N 1. – P. 35–50.

451. Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells / E. F. Foxman, J. A. Storer, M. E. Fitzgerald [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1411030112 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2015. – Vol. 112, N 3. – P. 827–832.

452. The association between glucocorticoid receptor (NR3C1) gene polymorphism and difficult-to-treat rhinosinusitis / C. Wu, F. Fang, X. Zhan, Y. Wei. – DOI 10.1007/s00405-021-07228-z // European archives of oto-rhino-laryngology. – 2022. – Vol. 279, N 8. – P. 3981–3987.

453. The burden of revision sinonasal surgery in the UK-data from the chronic rhinosinusitis epidemiology study (CRES): a cross-sectional study / C. Philpott, C. Hopkins, S. Erskine [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2014-006680 // BMJ open. – 2015. – Vol. 5, N 4. – ID 006680.

454. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling / J. Meng, P. Zhou, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0082373 // PLoS one. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. 82373.

455. The development of the mucosal concept in chronic rhinosinusitis and its clinical implications / Y. Huang, N. Zhang, Z. Xu, L. Zhang, C. Bachert. – DOI 10.1016/j.jaip.2021.10.054 // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2022. – Vol. 10, N 3. – P. 707–715.

456. The disease severity and clinical outcomes of the SARS-CoV-2 variants of concern / L. Lin, Y. Liu, X. Tang, D. He. – DOI 10.3389/fpubh.2021.775224 // Frontiers in public health. – 2021. – Vol. 9. – P. 775224.

457. The efficacy of hypertonic saline nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms / D. Rabago, T. Pasic, A. Zgierska [et al.]. – DOI 10.1016/j.otohns.2005.03.002 // Otolaryngology – head and neck surgery. – 2005. – Vol. 133, N 1. – P. 3–8.

458. The emerging role of neutrophil extracellular traps in respiratory disease / S. H. Twaddell, K. J. Baines, C. Grainge, P. G. Gibson. – DOI 10.1016/j.chest.2019.06.012 // Chest. – 2019. – Vol. 156, N 4. – P. 774–782.

459. The future of peptide-based drugs / D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price. – DOI 10.1111/cbdd.12055 // Chemical biology & drug design. – 2013. – Vol. 81, N 1. – P. 136–147.

460. The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by Staphylococcus aureus-derived serine protease-like protein D / A. R. Teufelberger, M. Nordengrün, H. Braun [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.05.004 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2018. – Vol. 141, N 2. – P. 549–559.

461. The impact of cineole treatment timing on common cold duration and symptoms: non-randomized exploratory clinical trial / A. Michalsen, K. Goldenstein, P. Kardos [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0296482 // PLoS one. – 2024. – Vol. 19, N 1. – ID 0296482.

462. The increased expression of CD11c and CD103 molecules in the neutrophils of the peripheral blood treated with a formula of bacterial ribosomes and proteoglycans

of *Klebsiella pneumoniae* / J. Villa-Ambriz, A. R. Rodríguez-Orozco, C. Béjar-Lozano, C. Cortés-Rojo. – DOI 10.1016/j.arbres.2012.04.022 // Archivos de bronconeumología. – 2012. – Vol. 48, N 9. – P. 316–319.

463. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations / D. J. Jackson, M. B. Trujillo-Torralbo, J. del-Rosario [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.01.028 // The journal of allergy and clinical immunology. – 2015. – Vol. 136, N 2. – P. 497–500.

464. The interferon system: an overview / M. De Andrea, R. Ravera, D. Gioia, M. Gariglio, S. Landolfo. – DOI 10.1053/ejpn.2002.0573 // European journal of paediatric neurology. – 2002. – Vol. 6. – P. 41–46.

465. The interleukin-4/interleukin-13 pathway in type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Bachert, A. Hicks, S. Gane [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2024.1356298 // Frontiers in immunology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1356298.

466. The long-term effects of budesonide nasal irrigation in chronic rhinosinusitis with asthma / S. M. Jung, J. H. Kwak, M. K. Kim [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11102690 // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11, N 10. – P. 2690.

467. The multiplicity of *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis: correlating surface biofilm and intracellular residence / N. C.-W. Tan, A. Foreman, C. Jardeleza [et al.]. – DOI 10.1002/lary.23317 // Laryngoscope. – 2012. – Vol. 122, N 8. – P. 1655–1660.

468. The role of the gut and airway microbiota in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review / M. Gómez-García, E. Moreno-Jimenez, N. Morgado [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25158223 // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25, N 15. – P. 8223.

469. TLR signals in epithelial cells in the nasal cavity and paranasal sinuses / M. Suzuki, C. Cooksley, T. Suzuki [et al.]. – DOI 10.3389/falgy.2021.780425 // Frontiers in allergy. – 2021. – Vol. 2. – P. 780425.

470. Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia / L. Hatchwell,

A. Collison, J. Girkin [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2014-205465 // Thorax. – 2015. – Vol. 70, N 9. – P. 854–861.

471. Topical steroids for nasal polyps / L. Kalish, K. Snidvongs, R. Sivasubramaniam, D. Cope, R. J. Harvey. – DOI 10.1002/14651858.CD006549.pub2 // The Cochrane database of systematic reviews. – 2012. – Vol. 12. – ID 006549.

472. Treatment of severe pneumonia due to COVID-19 with peginterferon alfa 2a / R. M. El-Lababidi, M. Mooty, M.-F. Bonilla, N. M. Salem. – DOI 10.1016/j.idcr.2020.e00837 // IDCases. – 2020. – Vol. 21. – P. 837.

473. Trindade B. C. NOD1 and NOD2 in inflammatory and infectious diseases / B. C. Trindade, G. Y. Chen. – DOI 10.1111/imr.12902 // Immunological reviews. – 2020. – Vol. 297, N 1. – P. 139–161.

474. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial / I. F.-N. Hung, K.-C. Lung, E. Y.-K. Tso [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31042-4 // Lancet. – 2020. – Vol. 395, N 10238. – P. 1695–1704.

475. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / L. Calus, N. Bruaene, C. Bosteels [et al.]. – DOI 10.1186/s13601-019-0269-4 // Clinical and translational allergy. – 2019. – Vol. 9. – P. 30.

476. Type I IFN family members: similarity, differences and interaction / M. R. Capobianchi, E. Uleri, C. Caglioti, A. Dolei. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2014.10.011 // Cytokine & growth factor reviews. – 2014. – Vol. 26, N 2. – P. 103–111.

477. Type I interferons in anticancer immunity / L. Zitvogel, L. Galluzzi, O. Kepp [et al.]. – DOI 10.1038/nri3845 // Nature reviews immunology. – 2015. – Vol. 15. – P. 405–414.

478. Type I interferons regulate effector and regulatory T cell accumulation and anti-inflammatory cytokine production during T cell-mediated colitis / A. Kole, J.-P. He,

A. Rivollier [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1301093 // The journal of immunology. – 2013. – Vol. 191, N 5. – P. 2771–2779.

479. Types of interferons and their expression in plant systems / L. Cao, L. Zhang, X. Zhang [et al.]. – DOI 10.1089/jir.2021.0148 // Journal of interferon & cytokine research. – 2022. – Vol. 42, N 2. – P. 62–71.

480. Velasco K. J. S. Patient profiles and cost of otolaryngologic surgeries in an LMIC country / K. J. S. Velasco, P. B. Fullante, C. M. E. Calaquian. – DOI 10.47895/amp.vi0.7540 // Acta medica Philippina. – 2024. – Vol. 58, N 10. – P. 65–73.

481. Vetvicka V. Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice / V. Vetvicka, J. Vetvickova. – DOI 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.08 // Annals of translational medicine. – 2015. – Vol. 3, N 2. – P. 22.

482. Viksne R. J. Endotypes of chronic rhinosinusitis with primary and recurring nasal polyps in the Latvian population / R. J. Viksne, G. Sumeraga, M. Pilmane. – DOI 10.3390/ijms25105159 // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25, N 10. – P. 5159.

483. Walker F. C. Differential roles of interferons in innate responses to mucosal viral infections / F. C. Walker, P. R. Sridhar, M. T. Baldrige. – DOI 10.1016/j.it.2021.09.003 // Trends in immunology. – 2021. – Vol. 42, N 11. – P. 1009–1023.

484. Wang C. Use of biologics in chronic sinusitis with nasal polyps / C. Wang, L. Zhang. – DOI 10.1097/ACI.0000000000000540 // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2019. – Vol. 19, N 4. – P. 365–372.

485. Wang H. Overview of Interferon: characteristics, signaling and anti-cancer effect / H. Wang, H. Hu, K. Zhang. – DOI 10.29328/journal.hjb.1001001 // Archives of biotechnology and biomedicine. – 2017. – Vol. 1, N 1. – P. 1–16.

486. Wang Z. The inhibitory effect of interleukin 1beta on rat hepatocyte DNA synthesis is mediated by nitric oxide / Z. Wang, M. Wang, B. I. Carr. – DOI 10.1002/hep.510280221 // Hepatology. – 1998. – Vol. 28, N 2. – P. 430–435.

487. Whitcroft K. L. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review / K. L. Whitcroft, T. Hummel. – DOI 10.1001/jamaoto.2019.1728 // JAMA otolaryngology – head & neck surgery. – 2019. – Vol. 145, N 9. – P. 846–853.

488. Wu D. Current understanding of the acute exacerbation of chronic rhinosinusitis / D. Wu, B. S. Bleier, Y. Wei. – DOI 10.3389/fcimb.2019.00415 // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2019. – Vol. 9. – P. 415.

489. Yan X. Olfaction: sensitive indicator of inflammatory burden in chronic rhinosinusitis / X. Yan, K. L. Whitcroft, T. Hummel. – DOI 10.1002/lio2.485 // Laryngoscope investigative otolaryngology. – 2020. – Vol. 5, N 6. – P. 992–1002.

490. Zanoni I. Interfering with SARS-CoV-2: are interferons friends or foes in COVID-19? – DOI 10.1016/j.coviro.2021.08.004 // Current opinion in virology. – 2021. – Vol. 50. – P. 119–127.

491. β -glucan metabolic and immunomodulatory properties and potential for clinical application / E. J. Murphy, E. Rezoagli, I. Major, N. J. Rowan, J. G. Laffey. – DOI 10.3390/jof6040356 // Journal of fungi. – 2020. – Vol. 6, N 4. – P. 356.

492. β -glucan-activate human B lymphocytes participate in innate immune responses by releasing pro-inflammatory cytokines and stimulating neutrophil chemotaxis / M. F. Ali, C. B. Driscoll, P. R. Walters, A. H. Limper, E. M. Carmona. – DOI 10.4049/jimmunol.1500559 // The journal of immunology. – 2015. – Vol. 195, N 11. – P.5318–5326.