

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

*На правах рукописи*

**ХОМЯКОВ КОНСТАНТИН АНАТОЛЬЕВИЧ**



УДК 616.211-002-036.22-85.322

**ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
ФУНКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА И  
ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ  
РИНОСИНУИТЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

**Диссертация**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
**СЕЛЕЗНЁВ КОНСТАНТИН ГЕОРГИЕВИЧ**

Экземпляр диссертации идентичен  
всем, находящимся у ученого секретаря  
Диссовета Д 01.022.05  
Стрельченко Ю.И.



Донецк – 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
<b>РАЗДЕЛ 1. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ РИНОСИНУСИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	<b>13</b>
1.1. Современные представления о мукоцилиарной системе полости носа и околоносовых пазух.....	13
1.2. Терапевтическая роль эндоназальных ирригаций препаратами морской воды .....	29
<b>РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>37</b>
2.1. Общая характеристика испытуемых.....	37
2.2. Исследование функционального состояния полости носа.....	43
2.3. Изучение иммунологических показателей слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух.....	46
2.4. Изучение особенностей морфотипа твердой фазы носового секрета.....	48
2.5. Методика статистического исследования.....	55
<b>РАЗДЕЛ 3. ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ, МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И ХАРАКТЕРА ТВЕРДОЙ ФАЗЫ НОСОВОГО СЕКРЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ РИНОСИНУИТЕ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ</b>	<b>56</b>
.....	56
3.1. Характер расстройств дыхательной и секреторной функций слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, ее мукоцилиарного транспорта при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения .....	56
3.2. Характер расстройств местного иммунитета полости носа при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения	60
3.3. Изменение характера морфотипа фазий носового секрета при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения ...	63
<b>РАЗДЕЛ 4. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ РИНОСИНУИТЕ .....</b>	<b>75</b>
4.1. Методика комплексной оценки тяжести клинического состояния пациентов .....	75
4.2. Методика прогнозирования частоты рецидивов у больных	

хроническим гнойным риносинуситом .....	78
<b>РАЗДЕЛ 5. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ РИНОСИНУИТОМ .....</b>	<b>82</b>
5.1. Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух после традиционного противовоспалительного лечения .....	82
5.2. Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух после эндоназального применения препаратов морской воды .....	87
5.3. Особенности восстановления местного иммунитета полости носа после традиционного противовоспалительного лечения .....	92
5.4. Особенности восстановления местного иммунитета полости носа после эндоназального применения препаратов морской воды и традиционного противовоспалительного лечения .....	95
5.5. Характеристика особенностей морфотипов фаций носового секрета после купирования обострения хронического гнойного риносинусита .....	99
5.6. Эффективность лечения пациентов с учетом комплексной оценки тяжести состояния .....	104
5.7. Результаты наблюдения в отдаленном периоде .....	105
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>110</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>128</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>131</b>

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ГР	– гнойный риносинусит
ВДП	– верхние дыхательные пути
МЦС	– мукоцилиарная система
МЦК	– мукоцилиарный клиренс
ОНП	– околоносовые пазухи
БЖ	– биологические жидкости
КД	– клиновидная дегидратация
ПМВ	– препараты морской воды
СО	– слизистая оболочка

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время во всем мире наблюдается постоянный рост воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух [6, 33, 39,67]. Одной из причин этого роста является изменение условий окружающей среды, включающих весь комплекс неблагоприятных факторов экологии, быта и питания [14, 25, 34, 76].

Окружающая среда Донбасса характеризуется повышенным радиоактивным фоном, чрезмерной запыленностью и загазованностью. Одна из острейших проблем – загрязнение воздушного бассейна: данные показывают, что индекс загрязнения атмосферы в Донбассе один из самых высоких на Украине [54, 64]. Количество выбросов по данным за 2010 год в 10 раз превышает этот показатель на Украине. При этом 155,4 тыс.т/год приходится на выбросы метана – опасного парникового газа, приводящего к глобальному потеплению. Кроме того, только 1т угля, сгорая, выделяет в атмосферу 60 кг пыли, 50 кг сернистого ангидрида, 8 кг окислов азота и других химических соединений, а также целый набор радионуклидов в виде радона-222, радия-226, тория-232 и др. [52, 65]

В результате техногенного загрязнения окружающей среды Донбасса нарушено динамическое равновесие, а опасность поражения человека стала одной из наиболее высоких в мире. По заключению специалистов, изучавших экологическую ситуацию в ряде городов Донбасса, причинами смерти на 95% явились болезни, обусловленные ухудшившейся средой обитания, а сам регион признан зоной экологического бедствия [63, 66, 98].

В настоящее время в Донецкой Народной Республике и в России пациенты с хроническим гнойным риносинуситом составляют 20-30 % всех госпитализированных в ЛОР-отделения [7, 37, 47, 52]. Более 40 % занимает эта патология среди амбулаторных пациентов ЛОР-кабинетов больниц и поликлиник [26, 39, 48]. Считают, что ухудшение качества жизни больных хроническим

риносинуситом превышает таковое при хронической ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких [39, 44, 53].

Все воспалительные заболевания полости носа и околоносовых полостей приводят к нарушению функционирования слизистых оболочек [7, 18]. Изменяется работа реснитчатого эпителия, угнетается его двигательная активность, меняется количественно и качественно состав носового секрета, его рН, нарушается иммунологическая реактивность слизистых [9, 27, 68, 81]. Эти все патогенетические механизмы обуславливают тяжесть течения, переход острого воспаления в хроническое и определяют осложнения и резистентность к методам стандартной терапии хронического риносинусита. С другой стороны, очаги хронической инфекции могут являться источником инфекционной сенсibilизации организма, приводить к тяжелым общим осложнениям, вплоть до летальных [12, 20, 30, 86].

Кроме нарушения функционирования слизистых оболочек носа и околоносовых пазух на течение и исход риносинуситов влияет вирулентность микроорганизмов, состояние местных защитных механизмов воздухоносных путей и общей иммунобиологической реактивности организма в целом, эффективность проведенного лечения [2, 4, 25, 70, 103]. В свою очередь, использование антибактериальных препаратов, назальных кортикостероидов и деконгестантов при хроническом гнойном риносинусите сопровождается угнетением мукоцилиарного аппарата. Возникает новый патологический порочный круг. В результате еще сильнее снижается защитная функция слизистой оболочки и ее способность противостоять негативным внешним воздействиям, что значительно ухудшает прогноз на выздоровление [3, 10, 36, 62, 107].

В настоящее время состояние мукоцилиарной системы при данной патологии изучено не в полной мере и не всегда учитывается при лечении риносинусита [6, 8, 19, 22, 40].

Появившиеся недавно на фармацевтическом рынке назальные спреи препаратов морской воды дают возможность дополнить местное терапевтическое воздействие на воспалительный процесс слизистой оболочки полости носа и

околоносовых пазух при риносинуситах. Но, хоть морская вода, благодаря своему минеральному и солевому составу, издавна известна, как средство элиминации патогена и облегчения эвакуации патологического секрета из полости носа и околоносовых пазух [1, 5, 20, 41, 45], ее роль в восстановлении функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух нуждается в дальнейшем изучении.

На сегодняшний день ни один из методов оценки тяжести состояния больных хроническим гнойным риносинуситом не дает полного представления о состоянии мукоцилиарного аппарата слизистой оболочки полости носа. В связи с этим остается актуальным поиск новых методов диагностики функции слизистой оболочки, расстройств мукоцилиарной системы полости носа и околоносовых пазух и прогноза течения и исхода заболевания в целом.

#### **Степень разработанности темы.**

Тема диссертационного исследования имеет междисциплинарный характер. В работе предполагается изучить патогенетическую роль нарушений дыхательной и секреторной функции, мукоцилиарного транспорта, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух в развитии хронического гнойного риносинусита. На основе признаков, указывающих на нарушение физиологической активности слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, расстройств мукоцилиарного транспорта, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета, будут разработаны методы оценки тяжести состояния больных и способы прогнозирования рецидивов хронического гнойного риносинусита. Планируется с целью повышения эффективности его терапии и полного восстановления функции слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух использовать в составе комплексного лечения препараты морской воды.

Таким образом, изучение особенностей патогенеза и разработка высокоэффективных способов восстановления физиологической активности слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при хроническом

гнойном риносинусите становится актуальной, важной и перспективной задачей современной медицины.

**Цель работы** – оценить значимость нарушений функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета в патогенезе, тяжести состояния, прогнозе рецидивов хронического гнояного риносинусита и определить эффективные пути восстановления мукоцилиарной системы слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при этом заболевании.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности расстройств физиологической активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета в острой стадии хронического гнояного риносинусита.

2. Разработать методы оценки тяжести состояния пациентов и прогнозирования частоты рецидивов при хроническом гнояном риносинусите.

3. Провести коррекцию нарушений функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с помощью стандартной терапии и дополнительного воздействия на слизистую оболочку этих структур препаратов морской воды.

4. Оценить эффективность и обосновать целесообразность применения препаратов морской воды для восстановления функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых путей при комплексном лечении хронического гнояного риносинусита.

**Объект и предмет исследования.**

Объектом клинического исследования послужили пациенты с различными формами гнояного риносинусита, проходившие лечение в отоларингологическом отделении Центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка и в клинике оториноларингологии ДонНМУ.

Курс лечения больных проводился в соответствии с протоколами лечения и обследования. Обследование больных производилось до начала, в ходе и по завершению курса лечения.

Предметом исследования являлась слизистая оболочка полости носа и носовой секрет у людей с гнойным риносинуситом и у практически здоровых людей.

Были изучены:

- выраженность субъективных (жалобы) и объективных (риноскопия) клинических проявлений гнойного риносинусита в динамике при разных способах медикаментозного воздействия;
- динамика функционального состояния полости носа при разных способах воздействия на гнойное воспаление ОНП (проходимость носа для дыхания, рН среды, секреторная функция, скорость мукоцилиарного транспорта);
- особенности морфотипов фаций носового секрета при гнойном риносинусите;
- динамика морфотипов фаций носового секрета, полученных методом клиновидной дегидратации в процессе исследования.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

На основании изучения особенностей динамики субъективного состояния, клинической картины, функционального состояния, местной иммунологической реактивности полости носа у людей с гнойным риносинуситом уточнены патогенетические особенности функционирования слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при хроническом гнойном риносинусите. В частности, показано, что в фазе обострения этого заболевания ведущим звеном патогенеза заболевания является нарушение транспортной функции мукоцилиарной системы. Признаки, характеризующие функциональную активность слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, определяют тяжесть хронического гнойного риносинусита. На основе таких признаков впервые разработана система для определения степени нарушения мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при хроническом гнойном риносинусите и ее роль в патогенезе развития заболевания, рецидивов и осложнений.

Исследована возможность полноценной физиологической реабилитации слизистой оболочки полости носа при использовании разных патогенетических средств у людей с бактериальными риносинуситами.

Впервые прослежена и описана динамика твердой фазы носового секрета при гнойном риносинусите при использовании разных схем патогенетической терапии.

На основании полученных результатов исследования доказано и обосновано положение о том, что препараты морской воды не только способствуют элиминации бактериального агента из полости носа, но и являются средством патогенетического воздействия, поскольку обеспечивают реабилитацию физиологической активности мукоцилиарной системы полости носа и восстановление его защитной функции. Это повышает степень сопротивляемости верхних дыхательных путей при дальнейшем контакте с патогенами и снижает заболеваемость людей.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

В теорию патогенеза хронического гнойного риносинусита добавлены сведения о механизмах повреждения мукоцилиарной системы, тесно связанной с состоянием местного иммунитета и неспецифической резистентности организма, являющимися ведущими в определении тяжести, течения и исходе заболевания.

Для практического здравоохранения предложены новые терапевтические мишени, связанные со снятием блокады мукоцилиарной системы с помощью эндоназальных ирригаций препаратов морской воды, что в совокупности с промыванием носовых пазух антисептиком и местным действием цикламена образует реабилитационную программу восстановления функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при хроническом гнойном риносинусите.

Применение предлагаемой программы при гнойном риносинусите не требует дополнительного инструментария и специальной подготовки специалистов. Способ доступен широкому внедрению в практическое здравоохранение.

#### **Методология и методы исследования.**

Для достижения цели и задач исследования в работе применены следующие методы: клинические (сбор жалоб и анамнеза, риноскопия), лучевые (рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух); функциональные (ринопневмометрия, рН-метрия, определение секреторной способности слизистой оболочки носа и скорости мукоцилиарного транспорта); морфологические (изучение характера фаций носового секрета); иммунологические (определение концентрации ЦИК, лизоцима, иммуноглобулинов основных классов – E, A, M и sIgA в отделяемом из околоносовых пазух и носовом секрете); лабораторные (общие анализы крови и мочи); медико-статистический.

За основу способа прогнозирования частоты рецидивов хронического гнойного риносинусита взят метод корреляционно-регрессионного анализа.

Полученные нами данные имели близкое к нормальному распределение и в связи с этим были использованы параметрические методы анализа [23, 61]. В качестве описательной статистики определяли среднее значение величин (M) и ошибку среднего (m). Анализ различий двух показателей проводили на основании T-теста для независимых выборок. Расчеты выполнены с помощью программного пакета SPSS 11.0 для обработки и анализа исследовательских данных. Предварительная подготовка данных проводилась в пакете MS Excel 2007, куда заносились первичные данные исследования.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Ведущее звено патогенеза хронического гнойного риносинусита образует снижение защитной функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух.
2. Восстановление функциональной активности этой оболочки приводит к полному выздоровлению больных хроническим гнойным риносинуситом.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность результатов работы подтверждена применением современных методов научного исследования и математической статистики. Результаты исследований и клинических наблюдений доложены и обсуждены на заседаниях

Республиканского научно-практического общества оториноларингологов (2014-2018); на ежегодных традиционных конференциях научного медицинского общества оториноларингологов (2014-2018).

1. Заседание республиканского научно-практического общества оториноларингологов от 19 марта 2014 г.
2. Заседание республиканского научно-практического общества оториноларингологов от 16 сентября 2015 г.
3. Ежегодная конференция научного медицинского общества оториноларингологов 14 сентября 2016 г.
4. Ежегодная конференция научного медицинского общества оториноларингологов 29 декабря 2017 г.
5. II Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать...болезнь» 14-15 ноября 2018г. г. Донецк

**Личный вклад автора в работу.** Вклад соискателя в полученные результаты является основным и заключается в проведении патентно-информационного поиска, в анализе литературных данных, в выполнении всех клинических, инструментальных и лабораторных исследований. Диссертант также самостоятельно выполнил статистический анализ. Диссертантом написаны самостоятельно все главы диссертации и автореферат, подготовлены для печати статьи и тезисы. Соискателем в настоящем исследовании не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах (одна из них без соавторов), 1 статья в журнале и 1 тезисы в материалах конференций.

## **РАЗДЕЛ 1. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ РИНОСИНУИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1. Современные представления о мукоцилиарной системе полости носа и околоносовых пазух**

В силу своего топографического положения слизистая оболочка (СО) полости носа непосредственно контактирует с вдыхаемым атмосферным воздухом и первой подвергается воздействию микроорганизмов и агрессивных физических и химических ингаляционных частиц, а, потому, приспособлена служить мощным барьером на пути проникновения в организм человека любых патогенов и предназначена выполнять защитную функцию [18, 21, 71, 90]. Она обеспечивает своевременную элиминацию патогенных микроорганизмов, аллергенов, инородных пылевых примесей, химически активных микрочастиц и других потенциально вредных агентов, способных нанести вред организму.

Комплексная эффективная защита дыхательных путей осуществляется с помощью естественных механизмов (аэродинамическая фильтрация, мукоцилиарная транспортная система, рН секрета, рефлекторных механизмов кашля и чихания) и факторов неспецифической и специфической противоинфекционной защиты. Совершенные, согласованно функционирующие механизмы защиты позволяют обеспечивать очистительную дренажную функцию дыхательных путей, стерильность респираторных отделов, восстановление нарушенных структур и функций респираторной системы [22, 58, 84].

Главная роль среди них принадлежит мукоцилиарной системе (МЦС), осуществляющей удаление продуктов обмена и чужеродных агентов, оседающих на поверхности дыхательного эпителия полости носа, посредством перемещения слизистого секрета в носоглотку. Очищение (мукоцилиарный клиренс)

обеспечивается мукоцилиарным транспортом и происходит благодаря взаимодействию реснитчатого аппарата со слизистым покрытием [22, 30, 69].

Мукоцилиарная транспортная система состоит из трех компонентов (поверхностного мерцательного и секретизирующего эпителия, желез собственного слоя слизистой оболочки и слизи, продуцируемой этими железами и бокаловидными клетками) и непрерывно осуществляет процесс самоочищения дыхательных путей [18, 25, 81, 85].

Около 70% жизнеспособных микроорганизмов оседает на поверхности слизистой оболочки носа, и до тех пор, пока реснички работают нормально, риск того, что из бактерий образуются колонии, невелик [71, 82].

В эпителии СО дыхательного тракта выделено несколько типов клеток: базальные; поверхностно расположенные реснитчатые, обеспечивающие цилиарную активность; бокаловидные клетки, являющимися продуцентами слизи; серозные эпителиальные; а также – короткие и длинные вставочные или промежуточные клетки [58, 86]. Регенерация эпителиальных элементов происходит за счет роста и дифференцировки базальных клеток [3].

Основная масса клеток представлена реснитчатыми клетками. На свободной, обращенной в просвет, поверхности реснитчатые клетки несут реснички длиной 6 мкм, шириной 0,3 мкм. Одна клетка имеет более сотни таких образований.

Микроскопическое исследование ресничек показало, что каждая из них окружена мембраной, которая является продолжением клеточной плазмолеммы. На поперечном срезе реснички видны 9 расположенных по периферии дублетом микротрубочек, окружающих одну центральную пару. На дублетах имеются выросты (ручки), обладающие АТФ-азной активностью [62, 83].

Движение ресничек обеспечивается за счет скольжения дублетов относительно друг друга. При этом ручки соседних дублетов соприкасаются и создают силу, необходимую для приведения в действие этого механизма скольжения. При формировании реснички микротрубочки растут из центриоли,

расположенной под апикальной плазмолеммой клетки и называемой базальным тельцем [22, 57].

Помимо ресничек, на апикальной поверхности клеток имеются микроворсинки диаметром 0,1 мкм, содержащие микрофибриллы. Микроворсинки могут ветвиться, тем самым значительно увеличивая всасывающую поверхность реснитчатой клетки. Наличие у оснований микроворсинок пиноцитозных пузырьков, указывают на способность клеток всасывать жидкость и участвовать, таким образом, в регуляции сочетания слизи на поверхности эпителия [62, 86].

Движение ресничек мерцательного эпителия может быть охарактеризовано как гребневой удар, состоящий из двух фаз: эффективной и возвратной. В первую фазу ресничка движется как прямой ригидный стержень, верхний конец которого описывает дугу  $180^{\circ}$ , достигая поверхности покрывающего его слоя слизи. Во вторую фазу ресничка движется как гибкая нить, прижимаясь свободным концом к поверхности клетки [22, 57].

Эпителиальные клетки служат не только структурным барьером, они также активно участвуют в транспорте цитокинов путем изменения экспрессии молекул адгезии и интегринов на своей поверхности при воспалении [18, 58, 75].

Другая важная роль монослоя эпителиальных клеток в реализации неспецифического иммунитета заключается в активном транспорте ионов хлорида и бикарбоната, что приводит к секреции жидкости из эпителия, обеспечивающим "промывание" эпителия и удаления с его поверхности токсинов и патогенных микроорганизмов [36, 68].

Вставочные клетки расположены между реснитчатыми клетками, имеют на поверхности 200-400 микроворсинок. Базальная и латеральная плазмолемма этих клеток имеет складчатое строение с множественными выростами. Вставочные клетки вместе с реснитчатыми осуществляют и регулируют продукцию перилимфарной жидкости. В базиллярной части эпителия находятся также клетки Кульчицкого, выполняющие нейроэндокринные секреторные функции [18, 57].

Бокаловидные клетки представляют собой одноклеточные эндоепителиальные железы. Они вырабатывают очень вязкий секрет [18]. Эти

клетки не иннервируются ни адренергическими, ни холинергическими волокнами, а вырабатывают секрет под воздействием местных раздражающих факторов [22, 71].

Соотношение мерцательных клеток к бокаловидным по данным Naumann Н.Н. (1980) равняется 5:1, по Бакулиной Л.С. (2005) до 10:1 [71, 75]. Форма и число бокаловидных клеток зависит от функционального состояния СО полости носа.

Двигательная активность ресничек может осуществляться только в жидкой среде, роль которой выполняет секрет слизистой оболочки дыхательных путей. Это обосновывает их структурно-функциональное единство в осуществлении мукоцилиарного клиренса [18, 58].

Секрет слизистой оболочки дыхательных путей – второй после респираторного эпителия неотъемлемый компонент мукоцилиарной системы и мукоцилиарного клиренса. Он покрывает эпителий на всем протяжении дыхательных путей, увлажняет СО, предохраняя ее от высыхания, от воздействия механических, химических и патогенных микробиологических воздействий. Он также абсорбирует агрессивные газообразные примеси и вместе с ресничками принимает участие в удалении продуктов метаболизма, инородных частиц и микроорганизмов из дыхательных путей, обеспечивая сохранение гомеостаза внутренней среды ВДП [62, 87].

Секрет следует рассматривать как постоянно обновляющийся фильтр. Выработка слизистой оболочкой секрета – один из основных защитных механизмов респираторного тракта. Объем носовой секреции у здоровых людей составляет от 100 мл до 1-2 л в сутки. Около 3/4 жидкой части носового секрета расходуется на увлажнение вдыхаемого воздуха, остальная же часть необходима для обеспечения мукоцилиарного транспорта [22, 102].

Секрет слизистой оболочки дыхательных путей в норме по химическому составу состоит из: воды (95%), белков (1%-3%), углеводов – мукогликопротеидов (1%), липидов – фосфолипидов, нуклеиновых кислот (1%),

сурфактанта (0,8%), ионов электролитов (Na, Cl, P, Ca), антипротеаз, антиоксидантов (1%) [31, 58, 88].

Известно, что носовой секрет у здоровых людей имеет рН  $7,4 \pm 0,3$ ; вязкость  $1,17 \pm 0,1$ ; содержание электролитов: Na –  $34,2 \pm 3,7$  мэкв/л; K –  $5,96 \pm 1,33$  мэкв/л; Ca –  $3,9 \pm 0,9$  мэкв/л. Общий белок –  $14,5 \pm 7,4$  мг/мл; полисахариды –  $2,62 \pm 0,8$  мг/мл. Сухая масса секрета составляет 19,7 мг/мл. Он представляет собой щелочной протеид, который при рН 7,5-7,6 превращается из золя в гель [3, 92].

В образовании назального секрета кроме бокаловидных клеток участвуют серозные и слизистые железы собственной пластинки СО [4].

Железы иннервируются адренергическими, холинергическими и волокнами, содержащими различные нейропептиды. Парасимпатическая стимуляция увеличивает количество вырабатываемого секрета, не изменяя его вязкости и эластичности. Бета-адренергическая стимуляция и субстанция Р повышают вязкость слизи, а в результате альфа-адренергической стимуляции вязкость секрета снижается [18, 57, 75].

Секреторная деятельность желез СО носа осуществляется асинхронно, что способствует постоянному адекватному поступлению секрета на поверхность СО для обеспечения непрерывной работы МЦС [62, 68].

Серозные клетки и железы продуцируют жидкий секрет, а слизистые – вязкий. Поэтому секрет слизистой оболочки дыхательных путей имеет двухфазную структуру: жидкой части – золя и вязкой – геля.

Поверхностный слой – гель, расположен над золем и над ресничками и непосредственно контактирует с воздухом. Толщина этого слоя не велика и находится в пределах 0,5-2 мкм. Золь, имеющий низкую вязкость, близкую к вязкости воды, действует как вспомогательная среда, координирующая движение ресничек, которые транспортируют слой гель, вязкость которого примерно в 1000 раз больше вязкости слоя золь. Его толщина составляет 6-8 мкм, а общая толщина слоя секрета полости носа достигает 5-10 мкм [18, 68].

Реснички находятся и движутся в более глубоком слое, так называемой перилиарной серозной жидкости, обладающей свойствами лиофобного гидрозоля, который стабилизирован электролитами [58, 93].

Гидрозоли – высокодисперсные коллоидные системы с водной дисперсной средой. Мицелла – отдельная часть дисперсной фазы золя. Леофобные гидрозоли стабилизированы электролитами, ядро мицеллы окружено двумя слоями противоположно заряженных ионов. Леофобный золь постепенно разрушается, хотя наличие стабилизаторов замедляет процесс. Поэтому, когда реснички неподвижны, постепенно наступает самопроизвольное слипание частиц золя, коллапс всей мукоцилиарной транспортной системы [57, 76].

Поверхностный слой – гель, расположен над золем и непосредственно контактирует с воздухом. Гели – дисперсные системы с водной средой, имеющие некоторые свойства твердых тел, обусловленные наличием пространственного каркаса из частиц дисперсной среды, связанных между собой молекулярными силами различной природы.

При движении реснички вытягиваются, и кончики их выходят из перилиарной жидкости, контактируя с секретом, покрывающим поверхность эпителия. Поверхностный слой перилиарной жидкости и секрет в этот момент перемещаются. Частота биения ресничек – 10-15 взмахов в минуту. Двигательная активность ресничек мерцательного эпителия обеспечивает передвижение носового секрета и осевших на нем частичек пыли и микроорганизмов по направлению к хоанам [18, 58, 104].

Эффективная работа мукоцилиарного эскалатора определяется, с одной стороны, активностью колебаний ресничек, а с другой – соотношением фаз гель–золь, то есть от реологических свойств назального секрета.

Соотношение вязкости слоев золь и гель оказывает большое влияние на мукоцилиарный транспорт. Максимальная скорость транспорта слизистого секрета достигается при определенных вязкоупругих его свойствах, толщине слоя геля, составляющей 2 мкм, в сочетании с оптимальной механической координацией движения ресничек [41, 62].

Увеличение количества вязкого секрета вызывает слипание ресничек и затрудняет их движение, а избыток жидкой фазы (золя) вообще останавливает движение секрета, так как с поверхности ресничек «стекает» слизистый слой, образующий движущуюся ленту мукоцилиарного эскалатора, и этот сложный механизм выходит из строя [68, 101].

Источниками секрета СО являются также секрет слезных желез, поступающий в полость носа через назолакримальный проток, и секрет специализированных желез Боумена – из ольфактивной зоны слизистой оболочки носа [40, 57].

Уменьшение содержания натрия во внутриклеточной жидкости осуществляется строфантин-зависимой  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазой, находящейся в базальной мембране. Поступление ионов натрия и воды в клетку происходит через амилорид – зависимые натриевые поры на апикальной поверхности [41]. Путем транспорта ионов натрия и молекул воды через вставочные клетки в интерстициум уменьшается количество перилимфарной жидкости.

Кроме того, вставочные и реснитчатые клетки способны осуществлять активный транспорт ионов хлора и молекул воды, увеличивая таким образом количество перилимфарной жидкости [58, 96].

Транспорт связанных  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ -ионов увеличивает внутриклеточное содержание натрия и воды. В направлении электрохимического градиента хлориды и вода затем диффундируют в перилимфарную жидкость. Нарушения этих механизмов приводят к повышению вязкости секрета [71, 79].

Как правило, при хроническом воспалении отмечается увеличение вязкости слизи, при повышении в ней концентрации органических и неорганических веществ. Известно, что переходу золя в гель и ухудшению мукоцилиарного транспорта способствует увеличение концентрации мукогликопротеидов в секрете, сопровождающееся уменьшением скрученности и увеличением длины молекул муцина, увеличением осмолярности секрета, уменьшением глубины слоя золя и увеличением вязкости слоя геля [57, 68].

Особое свойство секрета слизистой оболочки – вязкость, обусловлено наличием в нем мукогликопротеидов, которые секретируются бокаловидными клетками эпителия и железами слизистой оболочки дыхательных путей. Они содержат около 80% сахара и имеют особый аминокислотный состав [18, 71].

Муцины – гликопротеиды с низким содержанием аминокислот и высоким содержанием углеводов: фукозы, галактозы, N-ацетилглюкозаминов, N-ацетилгалактозаминов и сиаловой кислоты. Гистохимический состав муцина меняется в зависимости от нахождения его в различных отделах дыхательных путей [41, 55].

Образование и выделение муцина обусловлено генетически. Известно около восьми специфических генов, отвечающих за образование различных эпителиальных мукогликопротеидов – муцинов, связанных карбонгидратными цепями соответственно их белковой молекуле [58].

Муцины выделены в отдельный подкласс гликопротеидов, поскольку обладают огромной молекулярной массой (тысячи кДа) и высоким содержанием углеводов (50-80% от массы молекулы) [41, 62]. Муцины секрета принадлежат к двум различным подтипам. Это – кислые муцины (сиаломуцины и сульфомуцины) и нейтральные – фукомуцины. Кислые муцины непосредственно влияют на состояние сетчатой структуры секрета и на его способность к гидратации.

Защитная роль сиаломуцинов секрета состоит в образовании каркаса слизистого чехла, покрывающего эпителий и содержащего наряду с неспецифическими и специфическими компонентами, в частности антителами [18, 60]. Сиаломуцины в наибольшей степени обеспечивают гидрофильность рецепторных зон биомембран клеток и обеспечивают связывание воды в межклеточных пространствах, в норме составляют 55% от всех гликопротеинов.

Сульфомуцины – кислые гликопротеины, составляют 5%. Фукомуцины гидрофобны, их удельная доля – 40%. Сиаломуцинов больше в секрете верхних дыхательных путей здоровых лиц, а фукомуцинов – при воспалении [39, 75].

При общем снижении количества муцинов вязкость уменьшается. В вязком секрете увеличено содержание N-АНК и фукозы, что отражает нарастание количества макромолекул [18]. Обнаружена корреляция вязкости и упругости секрета с концентрацией в нем гликопротеидов [57]. Известно, что увеличение концентрации гликопротеидов в секрете способствует переходу золя в гель [38, 51].

Олигосахаридные цепи гликопротеидов модулируют физико-химические свойства, такие как растворимость, вязкость, заряд и денатурируемость гликопротеидов, осуществляют защиту от протеолиза во внутри- и внеклеточном пространстве. Олигосахаридные цепи влияют на проникновение в мембраны, внутриклеточную миграцию, сортировку и секрецию различных веществ, в том числе медиаторов.

Ансамбли извитых молекул гликопротеидов создают молекулярную структуру секрета [36, 39]. Эти гетерогенные цепи захватывают чужеродные частицы, которые затем транспортируются к глотке посредством цилиарной активности. В гликопротеидах выявляется большое количество перекрестных связей, большей частью дисульфидных мостиков, а также ионных, водородных связей и сил Ван-дер-Ваальса. Благодаря этим гликопротеидным связям секрет имеет физические характеристики, характерные как для жидкостей – вязкость, так и для твердых тел – эластичность [18, 41].

Составная часть мукогликопротеидов – мукополисахариды выполняют в организме комплекс функций: а) структурной основы опорной покровной и соединительной ткани; б) факторов, определяющих содержание воды и проницаемость соединительной ткани; в) слизистой, составляющей секретов, покрывающих и защищающих слизистые оболочки; г) составных элементов иммунных реакций организма [24, 41, 60].

Слизь не только выводит различные частицы из бронхов, но и осуществляет защитную функцию, предотвращая повреждение слизистой оболочки. Покрывая поверхность слизистой, она осуществляет механическую защиту [18, 26].

Гликопротеины слизи – высокомолекулярные биологические полимеры – способны абсорбировать химические агенты, например, окислы серы, азота, защищая слизистую от химического повреждения.

Кроме того, в секрете слизистой оболочки содержится ряд неспецифических и специфических защитных факторов, способствующих обезвреживанию и удалению микроорганизмов. К первым относятся моноклеарные фагоциты, гликопротеиды, лизоцим, лактоферрин, система комплемента, протеазы-ингибиторы, секреторные глюкозидазы, интерферон [34, 40, 75].

Специфические факторы представлены иммуноглобулинами, выполняющими роль защиты от микроорганизмов. Благодаря деятельности тех и других факторов происходит нейтрализация вирусов, токсинов, лизис бактерий [3, 10, 28, 79]. То есть, очищение дыхательных путей от попавших в них частиц происходит не только механически, с током слизи, но и путем обезвреживания последних.

Таким образом, СО респираторного тракта обладает своим местным иммунитетом – MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissues).

Под влиянием цитокинов и продуктов микробного происхождения эпителиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии, цитокины и другие молекулы, важные для реализации иммунных процессов [4, 38, 41].

Лимфоциты, активированные в лимфоидной ткани слизистых оболочек, мигрируют через региональные лимфатические узлы и возвращаются через грудной проток и кровеносное русло обратно в слизистые оболочки. Лимфоэпителиальный комплекс в общей системе иммунокомпетентных органов принимает активное участие в формировании местного и системного иммунитета, продуцируя антитела, образуя клетки иммунной памяти (малые лимфоциты с крупными ядрами, которые являются носителями закодированной информации), выполняет информативную, защитную, нейрорефлекторную и кроветворную функции [35, 75, 80].

Кроме гуморальных механизмов защиты, в дыхательном тракте существуют и клеточные: на поверхности эпителиальных клеток нередко обнаруживаются

нейтрофильные лейкоциты, фагоцитирующие различных микробов, и В-лимфоциты, продуцирующие антитела, в частности иммуноглобулины класса А [10, 21, 50].

Секреторные иммуноглобулины – продукты трансудации плазменных компонентов. Доминирующим (75-90%) иммуноглобулином, представленным в слизистой оболочке полости носа, является sIgA, который проявляет функциональную активность во всех отделах респираторного тракта. Он ингибирует адгезию ряда бактерий к клеткам респираторного эпителия и препятствует массивному микробному заселению слизистых оболочек, снижая риск развития респираторных инфекций; принимает активное участие в регуляции иммунного ответа; усиливает фагоцитоз; активирует систему комплемента по альтернативному пути; потенцирует антибактериальные эффекты лизоцима и лактоферрина; угнетает НК-клеточную активность и антителозависимую клеточную цитотоксичность [16, 49, 105].

Важным биологическим эффектом IgA является его способность предотвращать репликацию вирусов. Молекулы IgA обладают свойством соединяться с тканевыми и чужеродными белковыми агентами, элиминируя их из циркуляции и предупреждая образование аутоантител [11, 43, 50].

В противомикробной защите респираторного тракта важная роль принадлежит иммуноглобулинам класса G. Основное биологическое и клиническое значение IgG – опсонизация и взаимодействие с компонентами системы комплемента. Опсонизация ускоряет процесс фагоцитоза микробов при взаимодействии IgG с поверхностными рецепторами нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и естественных киллеров [56, 72, 79].

Лизоцим, входящий в состав назального секрета, расщепляет мукополисахариды и мукопептиды клеточной стенки большинства бактерий, работает как муколитический фермент, обуславливая бактерицидный эффект. Он также эффективно противостоит грибковой инвазии [4, 18].

Лактоферрин – белок, способный связывать ионы железа, делая его недоступным для метаболизма железозависимых бактерий [16, 62]. Таким путем

он оказывает бактериостатическое действие и защищает ткани от повреждающего действия гидроксильных радикалов [24, 96].

Фибронектин предотвращает адгезию бактерий; интерфероны обладают противовирусной активностью [60, 78].

Защиту от разрушающих слизистую оболочку протеолитических ферментов убитых бактерий осуществляет альфа-1-антитрипсин [22, 73].

Таким образом, факторы местного иммунитета слизистых оболочек могут быть подразделены на несколько групп или как бы составлять несколько эшелонов иммунных реакций с поверхности слизистой оболочки к ее более глубоким слоям. На поверхности они представлены колонизационным иммунитетом, мукоцилиарным клиренсом, присутствием в секретах интерферона, секреторных антител, лизоцима и др.

Активными участниками иммунного ответа при внедрении различных антигенов в слизистые оболочки служат и нормально функционирующие клетки их эпителия [13, 73].

Барьерные свойства эпителиального слоя дополняются активностью иммунокомпетентных клеток более глубоких слоев (макрофаги, лимфоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты) и эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Микроорганизмы, способные проходить через слизистый барьер дыхательного тракта, в обычных условиях подвергаются «иммунной элиминации» за счёт фагоцитоза, осуществляемого циркулирующими и тканевыми макрофагами [70, 94].

Кроме участия в фагоцитозе, макрофаги являются антиген-презентирующими клетками и секретируют цитокины, участвующие в регуляции иммунного ответа. Клеточное звено специфической защиты слизистой оболочки полости носа составляют Т-лимфоциты, которые играют важную роль в стабилизации и регуляции реакций местного иммунитета [17, 99].

В реализации защитных реакций местного иммунитета слизистых оболочек первым эшелоном выступают неспецифические факторы. Мукоцилиарный клиренс механически затрудняет доступ микробов к клеткам эпителия [4, 75].

Колонизация покрова условно-патогенными микробами, присущая конкретному индивидууму, предполагает конкуренцию патогенных микроорганизмов за соответствующие рецепторы на эпителиальных клетках. Присоединение к вышеуказанному фактору интерферона и секреторных антител, лизоцима служит трудно преодолимым барьером для различного рода возбудителей [18, 72].

Таким образом, секрет дыхательных путей имеет большое значение в функционировании органов дыхания и сохранении гомеостаза внутренней среды организма. Состав секрета полости носа и околоносовых пазух рассматривается как фактор патогенеза и индикатор патологического процесса в дыхательных путях.

Недостаточное присутствие и активность неспецифических факторов иммунитета на поверхности слизистых оболочек создают условия для инвазии патогена в слизистую оболочку и возникновению воспаления с сопутствующей ему индукцией неспецифических и специфических реакций иммунной защиты, с участием находящихся в глубоких слоях и мобилизуемых в слизистую полиморфно-ядерных и мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитов [25, 73].

Воспаление является пусковым механизмом, приводящим к нарушению мукоцилиарного клиренса, ухудшению дренажа дыхательных путей и снижению местных защитных механизмов, оно создает условия для бактериальной инфекции. При этом возникает порочный круг взаимосвязанных и взаимообуславливающих патогенетических факторов.

Проникновение патогена в дыхательные пути, его фиксация на поверхности слизистой оболочки, репликация и цитопатическое действие на ткани респираторной системы приводят к десквамации эпителия с резким полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, повышению их проницаемости; отеку слизистой и подслизистого слоя; изменяется координация и эффективность деятельности ресничек [4, 30, 90].

В результате воспаления повреждаются ворсинки реснитчатого эпителия и нарушается плотный контакт между клетками, что приводит к набуханию слизистой оболочки.

Одновременно с цилиарной дискинезией происходит перестройка секреторного аппарата – частичное замещение реснитчатых клеток слизеобразующими бокаловидными клетками и гиперплазия этих желез, сопровождающаяся гиперсекрецией слизи. Количество слизистых клеток в бронхиальном дереве увеличивается, по разным данным, в 2–5 и даже в 10 раз [62, 71, 86, 102].

Для респираторных заболеваний с нарушением секреции свойственно снижение содержания кислых гидрофильных сиаломуцинов – уменьшение водного компонента и повышение содержания нейтральных гидрофобных фукомуцинов, которые отталкивают воду. Секрет становится вязким и густым. Кислые муцины влияют на состояние сетчатой структуры слизи и на ее способность к гидратации. Увеличение слизеобразования сопровождается снижением антибактериальной и противовирусной активности секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима [3, 11, 25, 49].

Фракция геля начинает преобладать над золей. Это в свою очередь способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке дыхательных путей и создает благоприятные условия для микробной колонизации. Скопление вязкого секрета приводит к назальной обструкции и изменению работы мукоцилиарного эскалатора, что в свою очередь, способствует еще большему застою слизи и значительному нарушению функций ВДП [4, 50].

Кроме того, нарушение биосинтеза фракций гель-золь повышает адгезивность секрета к слизистой оболочке, что усугубляет нарушение мукоцилиарного клиренса. Мукостаз способствует обострению хронических воспалительных заболеваний дыхательной системы и сохранению в фазе ремиссии вялотекущего воспаления даже при отсутствии признаков ОРЗ.

Таким образом, при воспалении нарушение МЦК обусловлено:

- ухудшением реологических характеристик слизи;
- увеличением ее продукции;
- повреждение ресничек мерцательного эпителия.

Уже при катаральном воспалении СО полости носа в эпителиальном слое наблюдается резкое увеличение числа бокаловидных клеток, в некоторых участках эпителиального пласта поверхностный слой состоит только из секреторирующих клеток, покровный эпителий приобретает черты многослойного плоского [30, 73].

На экссудативной стадии воспалительного процесса отмечается выраженный интраэпителиальный отек, миграция сегментоядерных лейкоцитов через отечную базальную мембрану и далее через эпителиальный пласт. При этом базальные и реснитчатые клетки слущиваются, и на базальной мембране остаются лишь базальные и вставочные эпителиоциты. Встречаются участки полного обнажения базальной мембраны [36, 57]. Наблюдаемая воспалительная альтерация покровного эпителия, заканчивающаяся его десквамацией, является морфологической основой транзиторного замедления мукоцилиарного транспорта при воспалении.

Типичным для продуктивного воспалительного процесса на слизистой оболочке полости носа является увеличение числа клеточных элементов соединительной ткани и стенок сосудов, с различными стадиями дегенерации нервных волокон [38, 57].

В значительном числе случаев гиперплазия железистых структур СО развивается на фоне гиперплазии сосудов, причем в одних случаях это касается области кавернозных образований, в других – микроциркуляторного русла подэпителиальной соединительной ткани.

Хронизация воспалительного процесса в респираторных путях приводит к серьезному изменению структуры слизистой оболочки: необратимо повреждаются реснички цилиарного эпителия, увеличивается количество бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, на поверхности слизистой

скапливается большое количество слизи, утолщается и инфильтрируется различного рода клеточными элементами подслизистый слой.

Воспалительные изменения СО полости носа при хроническом процессе проходят ряд последовательных, хорошо дифференцированных стадий. Клинические и морфологические данные позволяют охарактеризовать стадии воспалительного процесса по признаку обратимости следующим образом: стадия вазотонии – стадия абсолютно обратимых изменений; стадия вазодилатации – обратимых изменений; стадия хронического отека – относительно необратимых изменений; стадия гиперплазии – абсолютно необратимых изменений [4, 39].

Поэтому стойкое снижение мукоцилиарного транспорта наблюдается при необратимых изменениях эпителиального покрова и характеризуется помимо увеличения числа бокаловидных клеток, плоскоклеточной метаплазией респираторного эпителия и/или атрофическими изменениями эпителия в условиях недостаточности регенерирующего процесса при выраженных склеротических изменениях собственной пластинки [40, 57].

Кроме того, основой замедления мукоцилиарного транспорта при воспалении являются качественные и количественные изменения состава носового секрета. Необратимые изменения участков слизистой оболочки, связанные с аутолизом, атрофией, метаплазией, склерозированием и т.д., приводят к нарушению продукции местного s-компонента иммуноглобулина А, чем резко снижается местный иммунитет.

Кроме того, давно установлен факт того, что различные препараты, применяемые для патогенетического воздействия на воспалительный процесс в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух (антибиотики, антисептики, антигистаминные и стероидные препараты, деконгестанты и местные анестетики) угнетают мукоциллиарный клиренс [57, 86].

Известно также, что неблагоприятные климатические и экологические условия (низкая температура, сухость, высокая «индустриальная» запыленность и загазованность атмосферного воздуха), производственные вредности (сквозняки, горячий воздух и химические примеси в воздухе помещений цехов), вредные

привычки (курение, токсикомания, алкогольная интоксикация) оказывают резко неблагоприятное воздействие на состояние и функциональную эффективность МЦС [4, 73, 80].

Все это в совокупности приводит к формированию «порочного круга»: в современных условиях возрастает нагрузка на СО дыхательных путей, что приводит к снижению защитной способности мукоцилиарной системы и способствует формированию ринитов и риносинуситов. Течение и исход последних в свою очередь сопровождается нарастанием дистрофических и диспластических изменений со стороны слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и еще большему снижению физиологической активности МЦС, что создает условия для бактериальной колонизации. В результате из довольно совершенного барьера полость носа превращается в очаг хронической инфекции, перманентной сенсibilизации и патологической нервной импульсации [62, 82, 92].

Таким образом, актуальной и важной задачей становится восстановление физиологической активности слизистой оболочки полости носа и ее мукоцилиарного аппарата, особенно у лиц, перенесших гнойный риносинусит.

## **1.2. Терапевтическая роль эндоназальных ирригаций препаратами морской воды**

Одним из важных компонентов, составляющих комплексную профилактику воспалительных заболеваний дыхательных путей, и имеющим, по мнению многих специалистов, едва ли не первостепенное значение, является устранение или ограничение контакта респираторного тракта с патогенами и их фиксации на слизистых оболочках [4, 8, 39].

Предупреждение глубокого проникновения бактериального агента в слизистую оболочку и подслизистый слой, позволяет не допустить запуск патологических процессов. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей реализует свою барьерную функцию путем непосредственного механического

осаждения взвеси чужеродных частиц (в том числе – патогенных и условно патогенных микроорганизмов) из вдыхаемого воздуха на поверхность слизистой с их дальнейшим удалением системой мукоцилиарного транспорта. Кроме механической преграды, проникновению экзогенных агентов препятствуют компоненты системы иммунитета, представленные в верхних отделах дыхательных путей факторами специфической и неспецифической защиты [6, 18, 42].

Элиминация патогенов является непреложным условием лечения при всех формах воспалительного процесса слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Эффективное устранение возбудителя заметно уменьшает тяжесть клинических проявлений заболевания и снижает потребность в медикаментозном воздействии [7, 36, 41].

Ограничение контакта с патогенами – теоретически наиболее эффективный, но практически трудновыполнимый путь. В реальной жизни невозможно осуществить полную изоляцию макроорганизма человека от контакта с пусковыми микроорганизмами ввиду распространения последних по воздуху и постоянного наличия их в окружающей среде – то есть, вследствие причин, в первую очередь, социальных [35, 63, 100].

Но, элиминация бактериальных агентов со слизистой оболочки полости носа может осуществляться вымыванием с помощью изотонических растворов.

С этой целью рекомендовано использовать различные приспособления: пульверизатор, аппараты Coclin, Dolphin и др., а также метод перемещения по Proetz. Для промывания можно использовать физиологический изотонический раствор, слабощелочную минеральную воду типа Эссентуки № 4 или № 17, а также специально выпускаемые средства, такие как Аква Марис, Салин, Физиомер, Sinomarín и подобные [19, 106].

Для элиминации чужеродных веществ со слизистой оболочки верхних дыхательных путей в течение многих лет используются интраназальные орошения, которые позволяют наиболее безвредно удалить осевшие корpusкулы непосредственно с места их контакта с клетками человека. В связи с этим

признано, что ирригационная терапия является неотъемлемой и наиболее важной частью терапии вирусных и бактериальных ринитов и риносинуситов. Этот метод оценивается, как доступный, легко воспроизводимый, безопасный и дешевый [20, 33, 41].

Преимущества ирригационной терапии воспалительной патологии респираторного тракта состоит в доставке промывающего или лекарственного раствора в аэрозольной форме (исключающей механическое повреждение эпителия) непосредственно на слизистую оболочку полости носа и носоглотки, увеличении поверхность контакта препарата с ней.

К сегодняшнему дню аэрозольная терапия заболеваний дыхательных путей лекарственными препаратами уже давно теоретически и экспериментально обоснована, патогенетически оправдана, клинически апробирована, а ее высокая эффективность доказана. В последние годы аэрозольтерапию осуществляют, используя различные виды небулайзеров. При таком орошении создается высокая концентрация лекарственного вещества непосредственно в *locus morbi*, и фармакодинамический ответ достигается за короткий период времени [39, 54].

При этом крайне важно подобрать соответствующую концентрацию и действующее вещество препарата для проведения безвредной элиминации внешних раздражителей и патогенов с поверхности слизистой оболочки [45, 59].

Согласно данным научных исследований для промывания носовой полости патогенетически наиболее оправдано применение изотонических солевых растворов.

Результаты исследования влияния гипо-, изо-, гипертонических солевых растворов и чистой воды на секрецию муцинов и морфологию культуры клеток назального эпителия человека продемонстрировали, что использование изотонического раствора не сопровождается изменениями структуры клеток и ресничек эпителия, не нарушает секрецию муцинов клетками назального эпителия человека [43, 51].

В свою очередь применение воды и гипертонического солевого раствора, к которому относится также и нативная морская вода, приводило к тяжелым

повреждениям и разрушению культуры клеток назального эпителия человека. Опираясь на результаты проведенного исследования, ученые сделали вывод, что применение изотонических солевых растворов наиболее физиологично и безопасно [41, 55, 73].

Достижение устойчивой клинической ремиссии является основной целью лечения воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых синусов. В связи с этим, на сегодняшний день большое значение в терапии ринитов и риносинуситов приобретают лекарственные средства, действие которых направлено на уменьшение воспалительного процесса, защиту и улучшение трофики слизистой оболочки носовых ходов и назального мукоцилиарного транспорта [25, 68, 75].

С появлением на фармакологическом рынке аэрозольных препаратов стерильных изотонических растворов морской воды в удобной для использования форме (Аква Марис, Физиомер, Хьюмер, Отривин Море, Маример, Алергол, Морская вода Доктор Тайсс, Долфин, Чистонос) оториноларингологи, аллергологи, терапевты и педиатры отдают предпочтение именно им [45, 51, 76, 106].

Начало использования морской воды с лечебной целью теряются в глубине тысячелетий. Известно, что морские купания своим пациентам назначали врачи Древнего Египта. Жители Эллады сочетали купания с приемом солнечных ванн. Чахоточным больным рекомендовались морские путешествия [1, 41].

Гиппократ обратил внимание на благотворное влияние на заживление ран у рыбаков морской воды, предупреждающей нагноение. Медики античного мира давали пить морскую воду при ряде заболеваний желудка, мочевого пузыря, при запорах, малокровии [30, 68].

Гален настойчиво рекомендовал легочным больным дышать морским воздухом. Сведения о медицинском использовании морской воды и пены, приводит Авиценна. Он рекомендовал теплой морской водой промывать раны, язвы, трещины на кожных покровах [30, 68].

Ученые давно отметили схожесть состава морской воды с соляным раствором крови и тканевой жидкости и оценивают это, как еще одно напоминание о том, что миллиарды лет назад все живое зародилось в океане. Несколько десятилетий назад морскую воду не без успеха использовали в медицине в качестве кровезаменителя, вводя внутривенно облученную ультрафиолетовыми лучами морскую воду.

Терапевтическую ценность морской воды определяют ее физико-химические особенности. При этом следует учитывать, что морская вода является естественным раствором, находящимся в эквilibрированном, т.е. уравновешенном состоянии (токсичность отдельных солей погашается присутствием других солей) [1, 5, 46, 106].

В морской воде содержатся такие важные элементы, как калий, кальций, кислород, водород, углерод, магний, йод, хлор, фтор, бром, сера, бор, стронций, натрий, кремний. Минеральные вещества, которые растворены в морской воде, представлены в ней в форме ионов. Из-за этого морская вода – это по своей сути слабый ионизированный раствор, имеющий высокую электропроводимость и обладающий слабощелочной реакцией [20, 73].

Соли в морской воде находятся в основном в виде соединений, главным из которых являются хлориды (88% всех растворенных твердых веществ), далее идут сульфаты (10,8%) и карбонаты (0,3%), в остальные (0,2%) входят соединения кремния, азота, фосфора, органических веществ. В процентном отношении соли распределяются следующим образом: хлористый натрий занимает доминирующее место и составляет 77,8%, затем идут хлористый магний (английская соль) – 4,7%, сернокислый кальций – 3,6% сернокислый калий – 2,5%, углекислый калий – 0,3%, бромистый магний – 0,2% и др. [5, 19].

В солевом составе морской воды преобладают хлориды, тогда как в речной – больше карбонатов и органических соединений. Соленый вкус воды зависит от содержания в ней хлористого натрия (поваренной соли), горький вкус формирует хлористый магний, сульфаты натрия, магния. Слабощелочная реакция морской

воды, рН которой равняется 8,38-8,40, зависит от преобладающего количества щелочных элементов: натрия, кальция, магния, калия [1, 62].

Следует помнить, что в морской воде находится множество микроорганизмов (в том числе болезнетворных), яйца гельминтов, грибки; особенно в местах массового купания. Поэтому использование морской воды для полоскания горла, ингаляций и других ирригационных процедур необходимо проводить только после ее обеззараживания с помощью ультрафиолетового облучения [15, 68].

В настоящее время фармакологическими компаниями начат выпуск стерилизованной морской воды в специальных аэрозольных упаковках.

Установлено, что стерилизованная морская вода, приведенная к изотоническому состоянию, поддерживает нормальное физиологическое состояние слизистой оболочки полости носа [20, 81].

Аэрозольные препараты морской воды оказывают на слизистую оболочку носа механическое и тепловое воздействие (самой водной струи), а также специфическое трофическое действие (хлористого натрия и биомикроэлементов), способствующее восстановлению анатомо-функционального состояния ткани. Соли способствуют разжижению слизи (и уменьшению концентрации патологических веществ в ней) и нормализации ее выработки в бокаловидных клетках слизистой оболочки [32, 106].

Микроэлементы улучшают функцию реснитчатых клеток мерцательного эпителия, что усиливает резистентность слизистой оболочки полости носа к внедрению патогенов, приводит к хорошему очищению последней от любых чужеродных микрочастиц (в том числе – патогенных микроорганизмов) [40, 75, 86].

Изотонический стерильный раствор морской воды обладает противовоспалительным действием (за счет содержания йода и натрия хлорида), активизирует работу мукоцилиарного аппарата (магний), стимулирует местный иммунитет (цинк и селен), повышая уровень неспецифических факторов общей

защиты (прежде всего эндогенного интерферона), местной резистентности (sIgA, лизоцим, интерферон, пропердин) [40, 55].

Как известно, эффективность работы мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа в значительной степени зависит от присутствия ионов калия и магния [36, 57].

Препараты морской воды наибольшее воздействие оказывают на реснитчатый эпителий полости носа. Минералы морской воды (в первую очередь – магний) обеспечивают реснитчатым клеткам энергию для движения [41, 106]. Общее содержание магния в организме в среднем составляет около 25г, большая его часть находится в цитоплазме клетки, причем 80% – в комплексе с АТФ.

При подсчете функционально активных клеток мерцательного эпителия при использовании спреев морской воды, увеличение количества активных клеток отмечено на 5-6 день пользования препаратом, а в контрольной группе на 8-9-й. Статистически достоверный показатель прироста числа активных клеток мерцательного эпителия выявлен среди больных острым синуситом, он равен  $5,8 \pm 0,7$  (в контроле –  $1,6 \pm 0,9$ ) [55].

Кроме того, у пациентов, применявших морскую воду, по сравнению с контрольной группой, отчетливо прослеживается более быстрое ускорение времени мукоцилиарного транспорта (в среднем на  $4,2 \pm 1,1$  минуты, при динамике этого показателя в контрольной группе на  $1,9 \pm 0,9$  мин). У них также быстрее происходит восстановление носового дыхания (на 35% в исследуемой и на 17% в контрольной группе) [54].

Полученные данные свидетельствуют о способности препаратов морской воды улучшать обменные и энергетические процессы в клетках реснитчатого эпителия полости носа, что в свою очередь ведет к восстановлению анатомо-функционального состояния слизистой оболочки [40, 75, 106].

Клиническая эффективность спреев изотонических стерильных растворов морской воды подтверждена в многочисленных исследованиях [43, 46, 51], установивших возможность снижения дозировок и сроков приема

медикаментозного лечения при ежедневном промывании носа препаратами морской воды.

Механическое удаление ингаляционных патогенов со слизистой оболочки носа уменьшает выраженность клинических проявлений и тяжесть течения ринитов и синуситов [39, 89, 91].

Комплекс микроэлементов морской воды, включаясь в механизм энергетического баланса клеток эпителия, стимулирует его регенерацию и активизирует физиологическую активность МЦС. Натуральный, естественно сбалансированный солевой состав нормализует деятельность бокаловидных желез и состав носового секрета. В итоге повышается сопротивляемость слизистой оболочки полости носа микробной и аллергенной агрессии и усиливается местная неспецифическая резистентность верхних дыхательных путей [40, 45, 97].

Согласно основополагающим принципам современной медицины, патогенетическое лечебное воздействие при респираторных заболеваниях обязано учитывать необходимость восстановления функциональной целостности внутриносевых структур [31, 39, 95] и включать в терапевтическую программу мероприятия, направленные на максимально эффективную реабилитацию морфологического и физиологического состояния МЦС. Сказанное в полной мере относится к такой частой патологии, как гнойный риносинусит.

В это же время хорошо известен тот факт, что современные препараты, эффективные при лечении риносинуситов (антибиотики, антисептики, антигистаминные и стероидные препараты, деконгестанты и местные анестетики), не лишены побочных эффектов, в том числе, негативно влияющих на саму слизистую оболочку полости носа [29, 43, 59, 106].

И при этом эндоназальные ирригации препаратами изотонического раствора очищенной морской воды, которым по литературным данным в последнее время придается очень важное значение, позиционируются, только как средство элиминации причинного патогена.

Таким образом, патогенетическая роль нарушений функциональной активности слизистой оболочки носа и ОНП при хроническом гнойном

риносинусите изучена недостаточно. Нуждается в уточнении связь этих нарушений с тяжестью и прогнозом заболевания. Недостаточная рациональность существующих методов лечения определяет актуальность поиска новых подходов, направленных не только на купирование воспаления в полости носа и устранение клинических симптомов заболевания, но и на восстановление нормального анатомо-физиологического состояния слизистой оболочки носа, нарушенного воспалительным процессом.

## РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика испытуемых

В исследование вошли 120 лиц с хроническим гнойным воспалением околоносовых пазух: как в форме моносинусита (гайморит, фронтит, этмоидит, сфеноидит), так и в форме гемисинусита и пансинусита; находившихся на стационарном лечении в связи с обострением процесса в клинке ЛОР-болезней ДонНМУ им.М.Горького на базе отоларингологического отделения Центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка 2013-2014 годах.

Среди испытуемых было 56 женщин (46,67%) и 64 мужчины (53,33%) в возрасте от 21 до 57 лет, страдающих хроническим гнойным риносинуситом

Диагноз устанавливали на основании:

- жалоб – головная боль преимущественно в лобной области, одно- или двустороннее затруднение носового дыхания, гнойный или слизисто-гнойные выделения из одной или обеих половин полости носа;
- данных анамнеза, документально подтвержденных выписками из ЛОР-стационаров или записями в амбулаторных картах;
- клинической картины – гиперемия и инфильтрация или отечность слизистой оболочки полости носа с одной или обеих сторон полости носа, наличие гнойного или слизисто-гнойного отделяемого в носовых ходах;
- данных рентгенологического или компьютерного исследования околоносовых пазух (ОНП) – гомогенное тотальное или субтотальное затемнение одной или нескольких пазух с горизонтальным уровнем жидкости.

Критерии включения в исследование: в группу наблюдаемых отбирали пациентов с хроническим гнойным риносинуситом, анамнестические и клинические данные которых отвечали следующим условиям:

- давность заболевания не менее двух лет;
- обострения воспалительного процесса отмечены в анамнезе не менее 2 раз;

- отсутствие осложнений гнойного воспаления околоносовых пазух;
- отсутствие функционально значимых (заметно нарушающих носовое дыхание в период ремиссии) анатомических отклонений со стороны полости носа (искривлений носовой перегородки, гипертрофии носовых раковин) а также – полипозного риносинюита;
- отсутствие клинически значимой сопутствующей патологии полости носа (катаральный, атрофический, нейровегетативный, аллергический риниты);
- отсутствие сопутствующей хронической воспалительной патологии других органов и систем в стадии обострения;
- отсутствие клинических и анамнестических данных об иммунодефицитных состояниях (в том числе – СПИДа);
- отсутствие сопутствующих психических и онкологических заболеваний.

Для определения региональной физиологической нормы все используемые показатели были определены у 37 клинически здоровых доноров обоих полов в возрасте от 27 до 56 лет из числа добровольцев, жителей Донецка, не имеющих в анамнезе хронической воспалительной патологии и данных о иммунодефицитных состояниях.

Все исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997), соответствующих положений ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983). Каждый участник подписал информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Лица, включенные в исследование, были обследованы с использованием следующих методов:

- клинических (сбор жалоб и анамнеза, риноскопия)
- лучевых (рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух;

- функциональных (ринопневмометрия, рН-метрия, определение секреторной способности слизистой оболочки полости носа и скорости мукоцилиарного транспорта);
- микроморфологических (изучение характеристик фаций носового секрета);
- лабораторных (общий развернутый анализ крови, общий анализ мочи, анализы крови на RW);
- иммунологических (определение концентрации ЦИК, лизоцима, IgE, IgA, IgM и sIgA в отделяемом из околоносовых пазух и носовом секрете);
- статистических (средние арифметические значения всех исследованных показателей в каждой группе, их средняя ошибка, показатели достоверности разности).

В результате проведенного исследования было выявлено, что наиболее постоянным, отмеченным в 100% случаев, субъективным проявлением риносинюита была головная боль разной степени интенсивности в лобной или лобно-теменной области. Наиболее сильной боль была в случаях выраженного отека слизистой оболочки полости носа. Отек блокировал естественное соустье пораженных пазух и препятствовал оттоку патологического отделяемого из них.

Более чем в половине случаев (67 человек – 55,83%) боль иррадиировала в орбиту и/или в зубы.

Резко выраженное затруднение носового дыхания (вплоть до отсутствия) на стороне поражения отмечалось примерно в трети случаев – у 37 человек (30,83%).

На гнойный насморк, как ведущий симптом заболевания, указывали 89 обследованных пациентов (74,17%).

При целенаправленном сборе жалоб снижение обоняния отмечали большинство обследованных – 103 человека (85,83%).

Повышение температуры тела не достигало фебрильных цифр и наблюдалось крайне редко – всего у 7 человек (5,83%).

Указания на общее недомогание, слабость, быструю утомляемость, понижение аппетита были расплывчатыми и чаще встречались у пожилых и астенизированных больных.

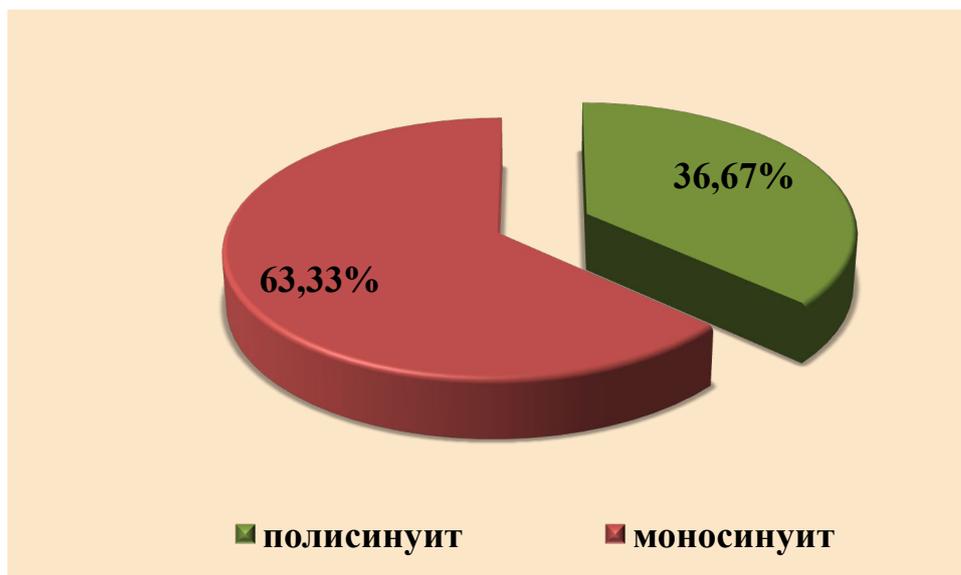
При передней риноскопии на стороне поражения отмечалась гиперемия (у 45 человек (37,5%) – с застойным оттенком), так и некоторая бледность (44,93%) и отечность (инфильтрация) слизистой оболочки. Последняя была наиболее выражена над нижними носовыми раковинами. Носовые ходы были резко суженными.

У больных отмечали обилие жидкого гнойного или слизисто-гнойного отделяемого, поступавшего в полость носа из среднего и/или верхнего носовых ходов и зачастую заполнявшего нижний и общий носовые ходы на стороне поражения. Однако, в значительном проценте случаев (26,67%) при проведении передней риноскопии носовые ходы оказывались свободными от какого-либо патологического отделяемого, и только после анемизации слизистой оболочки при активной аспирации в полость носа поступало патологическое отделяемое – гнойное или слизисто-гнойное.

Уточнение диагноза «хронический гнойный риносинусит в стадии обострения» проводилось по данным рентгенологического или компьютерного исследования ОНП.

Лучевые методы диагностики одинаково часто выявляли тотальное гомогенное затемнение пазух (в 51 обследовании – 42,5%) и субтотальное гомогенное затемнение с горизонтальным уровнем жидкости (в 47 обследовании – 39,17%). И значительно реже (22 обследования – 18,33%) регистрировалось субтотальное затемнение пораженных ОНП в виде пристеночного утолщения слизистой оболочки.

В результате проведенного обследования окончательный диагноз моносинусита (гайморит, этмоидит, фронтит, сфеноидит) был выставлен у 76 человек (63,33%), а полисинусита (гемисинусит или пансинусит), соответственно, – у 44 человек (36,67%) (Рис.2.1).



**Рисунок 2.1.** Состав испытуемых по распространенности воспалительного процесса в околоносовых пазухах.

По случайному признаку все включенные в исследование пациенты были разделены на четыре группы: две исследуемые и две сравниваемые.

Первую исследуемую группу составили 36 испытуемых, у которых санацию пораженной пазухи проводили методом перемещения жидкости (антисептиков) по Проетцу [21, 39].

Во второй исследуемой группе (36 испытуемых) эвакуацию патологического отделяемого из ОНП осуществляли с помощью аппликаций препаратов, содержащих в своей основе сапонины, полученные из высокоочищенного экстракта цикламена. Сапонины известны выраженным влиянием на тригеминальную активность и обладают широким спектром фармакологического действия: противовоспалительным, противоотечным, гипосенсибилизирующим, регулирующим водно-солевой обмен.

Кроме этого в обеих исследуемых группах местное воздействие на воспаленную слизистую оболочку полости носа включало также ее эндоназальные орошения препаратами морской воды в виде стерильного изотонического раствора 6-8 раз в сутки.

Группами сравнения служили 48 испытуемых с той же патологией (по 24 человека в каждой подгруппе), получавших те же местные процедуры, но без

использования морской воды.

Абсолютно все включенные в исследование пациенты в соответствии с Унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи населению получали общее лечение антибиотиками широкого спектра действия (пенициллинового и цефалоспоринового ряда), антигистаминными препаратами и пробиотиками, а местно применяли назальные деконгестанты.

Все препараты назначались в соответствующих возрастных дозировках и по стандартному, регламентированному инструкцией по применению каждого препарата, режиму приема.

В дальнейшем все лица, вошедшие в исследование, находились под наблюдением в течение 2-х лет: регистрировалось количество обострений воспалительного процесса в ОНП.

Изучение состояния полости носа, ее слизистой оболочки и носового секрета проводили дважды: до начала терапевтических программ и после регистрации клинических признаков купирования воспалительного процесса. Первое обследование проводилось до назначения местного и системного медикаментозного воздействия на воспалительный процесс, чтобы исключить любое влияние на мукоцилиарную систему слизистой оболочки носа.

Изучение функционального состояния полости носа и ОНП включало исследование секреторной функции, pH секрета, оценку проходимости носа для дыхания и определение мукоцилиарного транзитного времени. Исследование иммунологического состояния полости носа и ОНП включало определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лизоцима, и иммуноглобулинов класса E, A, M и секреторного иммуноглобулина A в отделяемом из околоносовых пазух и носовом секрете. Оценку физиологического состояния носа дополняли изучением особенностей морфотипов твердой фазы носового секрета, полученных методом клиновидной дегидратации.

С целью регистрации и дальнейшей обработки полученных данных на каждого больного оформлялась тематическая карта, в которой регистрировались

паспортные данные больного, а также результаты первичного и повторного обследований.

## **2.2. Исследование функционального состояния полости носа**

Функциональное состояние полости носа оценивали, исследуя динамику состояния дыхательной и секреторной функций, времени мукоцилиарного транспорта и кислотно-щелочной реакции среды полости носа. Использовали данные, полученные до начала проведения терапевтических программ и после регистрации клинического благополучия.

Показателем состояния дыхательной функции носа являлась проходимость его для дыхания.

Наиболее полно проходимость носа человека можно было охарактеризовать при одновременном определении объема вдыхаемого воздуха и длительности акта вдоха. Эти параметры оценивали с помощью ринопневмометра, разработанного сотрудниками ЛОР-кафедры и кафедры общей гигиены Донецкого медицинского института им.М.Горького (Шумейко Г.В. с соавт., удостоверение на рационализаторское предложение №356, выданное Донецким медицинским институтом 06.04.90 г.).

Методика обследования: в предварительно очищенную половину носа вводится олива (не исследуемая половина носа закрывается obturационной оливой). Исследуемому предлагается сделать максимальный вдох за минимальное количество времени. Исследователь отмечает уровень наибольшего стояния поплавка ротаметра по его верхней горизонтальной поверхности, одновременно с этим электрочасы отсчитывают время прохождения воздушной струи.

Объем воздуха, прошедший через нос, определяется произведением показателей ротаметра и хронометра по формуле:  $V = v \cdot t$ , где

$V$  – объем воздуха, прошедшего через нос за время вдоха

$v$  – скорость движения воздуха, л/с (по шкале ротаметра)

$t$  – время максимального вдоха, с (по шкале хронометра).

Как показали контрольные исследования в группе здоровых лиц, нормальная проходимость носа для дыхания находилась в пределах 0,86-0,90 л. Для облегчения дальнейших расчетов и сопоставления с тем же показателем в исследуемой группе за физиологическую норму принята средняя арифметическая величина этого интервала, то есть  $0,88 \pm 0,035$  л.

О состоянии секреторной функции судили по количеству отделяемого в полости носа, обнаруженного при передней риноскопии, однако более точное определение проводили лишь при учете количества слизи, поступающей в носовые ходы за определенный промежуток времени. Для этого в общий носовой ход на уровне средней носовой раковины вводили гигроскопический материал ( $1 \text{ см}^3$  поролон) и через 5 минут определяли количество впитанной им жидкости.

Взвешивание сухого и влажного поролон проводили на торсионных весах.

Данные проверочных обследований в группе здоровых людей из жителей Донбасса показали, что за физиологическую норму можно принять секреторную функцию  $24,5 \pm 1,8$  мг/мин.

Определение рН полости носа проводили путем введения в общий носовой ход на 3 минуты полоски индикаторной бумаги «Реагент» с последующим сравнением полученной окраски со стандартной шкалой.

В группе здоровых лиц этот показатель оказался равным  $7,2 \pm 0,3$ .

Критерием эффективной деятельности ресничек была принята их способность перемещать носовой секрет. Время мукоцилиарного транспорта оценивалась с помощью сахаринового теста.

Для получения достоверных данных исследование проводили в кабинете с соблюдением показателей зоны комфорта ( $t = 18-20^{\circ}\text{C}$ , относительная влажность по Астману 45-56%).

В момент задержки дыхания на слизистую оболочку нижней носовой раковины, отступя на 1 см от её переднего конца, наносили сахарин (диаметр частицы до 1 мм). Пациенту выдавали секундомер и предлагали выполнять одно глотательное движение в минуту. При появлении сладкого вкусового ощущения в

полости рта секундомер останавливали. Время от нанесения крупинки на поверхность нижней носовой раковины до момента появления ощущения сладкого в полости рта принималось за время мукоцилиарного транспорта.

В группе клинически здоровых жителей Донбасского промышленного региона мукоцилиарное транспортное время оказалось равным  $19,3 \pm 1,1$  мин.

Показатели функционального состояния носа при обострении хронического гнойного риносинусита, выявленные до начала терапевтического воздействия, внутри групп, сформированных по случайному признаку, представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1. Функциональное состояние полости носа в начале исследования у испытуемых разных групп

Группа	Функциональное состояние полости носа			
	дыхательная (л)	секреторная (мг/мин)	рН	мукоцилиарное время (мин)
I исследуемая	$0,51 \pm 0,05$	$49,7 \pm 3,1$	$6,0 \pm 0,4$	$35,8 \pm 2,7$
I сравниваемая	$0,52 \pm 0,06$	$50,4 \pm 4,2$	$6,1 \pm 0,3$	$36,8 \pm 3,3$
II исследуемая	$0,51 \pm 0,06$	$51,2 \pm 5,3$	$6,1 \pm 0,5$	$37,6 \pm 3,4$
II сравниваемая	$0,53 \pm 0,07$	$49,9 \pm 3,7$	$6,0 \pm 0,3$	$37,2 \pm 2,6$

\*разница всех сравниваемых величин между группами статистически недостоверна ( $p \geq 0,05$ ).

Как видно из полученных данных, до начала проведения терапевтических программ все группы характеризовались полной однородностью характеристик функционального состояния полости носа.

### 2.3. Изучение иммунологических показателей слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух

Лабораторные иммунологические исследования проводили на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ДонНМУ им.М. Горького.

Забор материала. Для изучения состояния местного иммунитета полости носа и ОНП использовали смывы из параназальных синусов и полости носа. Для этого полость носа и ОНП промывали методом пассивного пассажа: в одну половину носа медленно подавали 100 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида и собирали в стерильный лоток жидкость, вытекавшую из другой половины носа. При расчетах учитывали разведение 1:100.

Функциональную активность В-звена иммунитета оценивали по способности лимфоцитов вырабатывать иммуноглобулины, то есть по уровню содержания Ig A, M, G и sIg A в смывах из ОНП.

Определение концентрации IgA, IgM, IgG и sIgA осуществляли с помощью реакции радиальной иммунодиффузии по Mancini [56, 73].

В работе использовали стандартные наборы моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека A, M, G и секреторного иммуноглобулина A, производства НИИЭМ им.Н.Ф. Гамалеи, г. Москва.

У здоровых лиц уровень содержания иммуноглобулинов составил: IgA –  $0,36 \pm 0,011$  г/л; Ig M (выявлен у 56,76% обследованных) –  $0,191 \pm 0,009$  г/л; Ig G –  $0,143 \pm 0,017$  г/л и sIg A –  $1,89 \pm 0,015$  г/л.

Количество эндоназального и внутрипазушного лизоцима, вырабатываемого мононуклеарами и коррегирующего бактерицидную активность слизистой оболочки полости носа и ОНП, определяли стандартизированным методом нефелометрии, основанном на способности лизоцима секрета слизистой оболочки носа расщеплять полисахариды клеточной оболочки бактерий *Micrococcus Lysodeikticus*.

Содержание лизоцима у здоровых оказалось равным  $3,03 \pm 0,07$  мкг/л.

Уровень содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в смывах из ОНП определяли по методу Diqione F. В группе здоровых он составил  $28 \pm 4,6$  ед. опт. плотности.

Значения показателей местного иммунитета внутри сформированных групп пациентов с хроническим гнойным риносинуситом представлены в Таблицах 2.2. и 2.3.

Таблица 2.2. Содержание иммуноглобулинов в смывах из полости носа при хроническом гнойном риносинусите (г/л)

группа	Ig A	Ig M	Ig G	sIg A
I исследуемая	$0,707 \pm 0,14$	$0,100 \pm 0,017$	$0,214 \pm 0,06$	$0,361 \pm 0,022$
I сравниваемая	$0,716 \pm 0,11$	$0,101 \pm 0,015$	$0,216 \pm 0,05$	$0,370 \pm 0,019$
II исследуемая	$0,713 \pm 0,09$	$0,102 \pm 0,013$	$0,219 \pm 0,02$	$0,365 \pm 0,018$
II сравниваемая	$0,709 \pm 0,12$	$0,104 \pm 0,018$	$0,200 \pm 0,08$	$0,368 \pm 0,016$

Примечание:\* - обозначена разница всех сравниваемых величин между группами статистически недостоверна ( $p \geq 0,05$ ).

Таблица 2.3. Показатели местной неспецифической резистентности полости носа при хроническом гнойном риносинусите

группа	ЦИК (ед. опт. пл.)	лизоцим (мкг/л)
I исследуемая	$51,27 \pm 5,2$	$2,01 \pm 0,03$
I сравниваемая	$49,16 \pm 4,7$	$2,06 \pm 0,06$
II исследуемая	$52,31 \pm 5,1$	$2,04 \pm 0,02$
II сравниваемая	$51,81 \pm 4,3$	$2,03 \pm 0,04$

Примечание:\* - обозначена разница всех сравниваемых величин между группами статистически недостоверна ( $p \geq 0,05$ ).

Из данных, представленных в этих таблицах видно, что до начала проведения терапевтических программ все группы по иммунологическим

параметрам характеризовались полной однородностью характеристик функционального состояния полости носа

#### **2.4. Изучение особенностей морфотипа твердой фазы носового секрета**

Теоретическим обоснованием для данного исследования послужило новое направление в медицине – «морфология биологических жидкостей (БЖ) человека» [66].

Возможность зафиксировать состояние определяющих параметров БЖ в конкретный период может служить основой диагностики заболеваний на самых разных стадиях. Однако неустойчивость связей и высокая динамичность молекулярного взаимодействия в жидкой фазе создают такую сложную систему, при анализе которой могут быть выявлены лишь фрагменты информации, заложенной в БЖ.

Структурный рисунок твердой фазы позволяет зафиксировать характер и активность физико-химических процессов, проходивших в жидкой фазе биологической жидкости [66]. Таким образом, изучение самоорганизации БЖ дает возможность выявлять и дифференцировать как физиологические, так и патологические процессы.

Одним из видов самоорганизации БЖ являются переходы из жидкой фазы в твердую во время дегидратации. Шабалин В.Н. и Шатохина С.Н. (2000) установили, что при этом БЖ структурируются и приобретают устойчивые морфологические формы по определенным законам протекающей в них системной самоорганизации. Разработанный авторами метод клиновидной дегидратации (КД) дал методическую основу для исследования морфологических структур БЖ.

Специальный прием дегидратации капли БЖ позволяет перевести БЖ в твердую фазу и получить сухую пленку (фацию). Фация представляет собой фиксированный тонкий «срез» исследуемой жидкости. Структура фации БЖ несет в себе интегрированную информацию обо всех имеющихся в ней

многосложных молекулярных взаимосвязях, которые особым образом упорядочены и трансформированы на макроскопический уровень [75].

При равновесном состоянии самоорганизация в высыхающих каплях белково-солевых растворов начинается с формирования адсорбционных слоев белка на границах раздела фаз. На границе капля–воздух в поверхностном адсорбционном слое наблюдаются структуры, формирующие как бы «каркас» капли сверху.

Конденсация нерастворимых компонентов капли стимулирует агрегацию белков и полимеризацию макромолекул, давая начало формированию многоуровневого гелиевого каркаса. Образование ободка твердой фазы по периферии капли формирует линию прикрепления и вынуждает каплю становиться более плоской, удаляться от равновесной формы.

Уплотнение купола высыхающей капли вызывает в ней центробежные течения, которые выносят макрочастицы на периферию. На периферии при испарении концентрация растворенных веществ возрастает быстрее, поэтому соли начинают перемещаться в зону меньшей концентрации, в центр капли.

При дальнейшем испарении скачкообразно уменьшается диаметр капли, которая стремится к равновесной форме. При этом на твердой фазе остаются концентрические круги, отмечая бывшие линии прикрепления капли.

Таким образом, в начале дегидратации состав капли перестает быть однородным, и одни компоненты (макрочастицы) формируют линию пиннинга (прикрепления) по периметру капли, а другие (растворенные соли) участвуют в гелеобразовании, вызванном испарением жидкости. По мере продвижения фронта жидкой капли к центру масса ее уменьшается, а концентрация солей растет, жидкость постепенно превращается в гель, и если плотность геля мала, то остатки жидкой фазы не образуют каплю на его поверхности, а процесс «досыхания» происходит внутри геля.

На заключительном этапе происходит фазовый переход (кристаллизация) солей, при этом кинетика испарения воды определяется физическими свойствами

геля, зависящими от концентрации и состава макромолекул, а также от концентрации низкомолекулярных органических компонентов раствора [66].

Таким образом, кинетика фазового перехода солей связана с соотношением между временем высыхания и временем гелеобразования в капле, которое напрямую зависит от свойств жидкости, содержит и несет интегральную информацию о составе и качестве жидкости в целом.

В результате после высыхания капли в ее твердой фазе количественное содержание солей повышается от периферии к центру, а распределение органических веществ в обратном порядке. Поэтому по центру капли располагаются кристаллы солей, а по периферии аморфная белковая зона.

Новый методологический подход позволил обнаружить морфологические признаки воспаления, аллергии, интоксикации и т.д. в структурах твердой фазы БЖ человека, а также образование патологических кристаллов при различных заболеваниях, что позволило совершенствовать их диагностику [78].

В связи с тем, что значительная роль в развитии заболеваний верхних дыхательных путей принадлежит структурно-функциональным нарушениям мукоцилиарной системы, морфологическое исследование назального секрета представляет большой интерес, поскольку позволяет дополнить информацию о патогенезе заболеваний на принципиально новом уровне.

Забор носового секрета проводили следующим образом: в полость носа на уровне средней носовой раковины на 20 минут ушным пинцетом вводили полоску поролона (3x0,6x0,4см). Затем полоску поролона, впитавшего в себя неразведенный слезной жидкостью секрет, вкладывали в 2-мл стерильный шприц и поршнем выдавливали БЖ в приготовленную емкость.

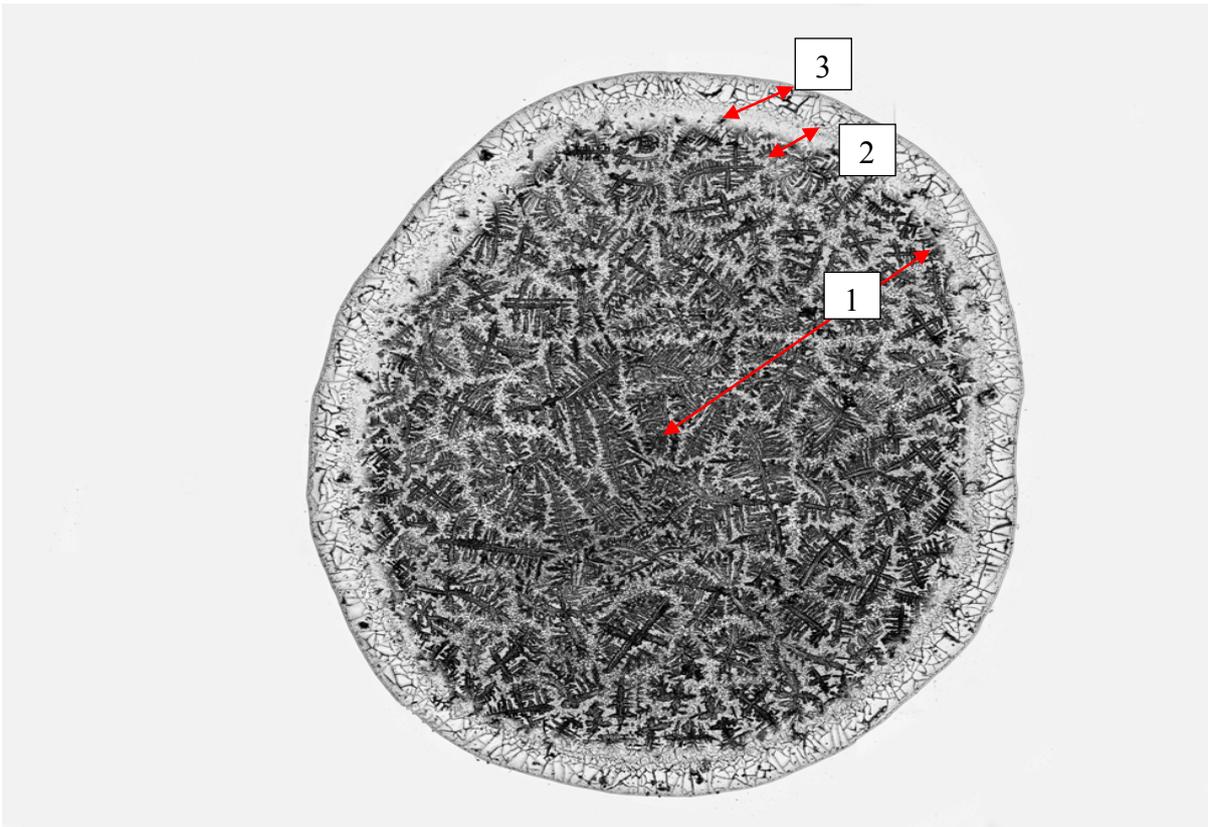
**Метод клиновидной дегидратации.** На обезжиренное предметное стекло, расположенное строго горизонтально, полуавтоматическим дозатором наносили каплю носового секрета. Объем капли составлял 10 мкл, диаметр ее на предметном стекле – 5-7 мм, средняя толщина – 1 мм. Предметное стекло высушивалось в герметически закрытом шкафу в неподвижном состоянии в

течение 6 часов при температуре 20-25<sup>0</sup> и относительной влажности воздуха 65-70%.

Полученные препараты изучали под светооптическим микроскопом Olympus CX-41, фотографировали цифровым фотоаппаратом Olympus NO.C-5060 Wide Zoom с программным обеспечением Olympus DP-Soft, используя увеличение 40, 100 и 200, и вносили изображение в жесткую память персонального компьютера.

Анализ фаций носового секрета проводили описательным методом, обращая внимание на зональность фации, наличие трещин и аркад, размеры и форму кристаллов, их искривленность, целостность (или фрагментарность), расположение, симметричность, наличие ветвлений I-III порядков и патологических включений. Количественную оценку зон фаций проводили путем измерения их площади с помощью компьютерной микрометрии.

У практически здоровых лиц фации носового секрета состояли из трех зон: центральной (занимает до 75-80% площади фации), периферической (10-15% общей площади фации) и переходной (занимает около 7-10% площади фации) (Рис.2.2). В центральной зоне располагались «древовидные» кристаллы солей – образования линейной формы, состоящие из основной (главной) оси и более коротких отростков (ветвей) I-III порядков. Эти древовидные кристаллы по внешнему виду представляли собой крестообразные и папоротниковидные структуры (Рис.2.3 и Рис.2.4). В переходной зоне концентрировались изогнутые кристаллы меньших размеров и с меньшим количеством отростков и аморфные образования. Периферическая зона характеризовалась наличием симметричных аркад и радиальных трещин и содержала включения аморфного вещества.

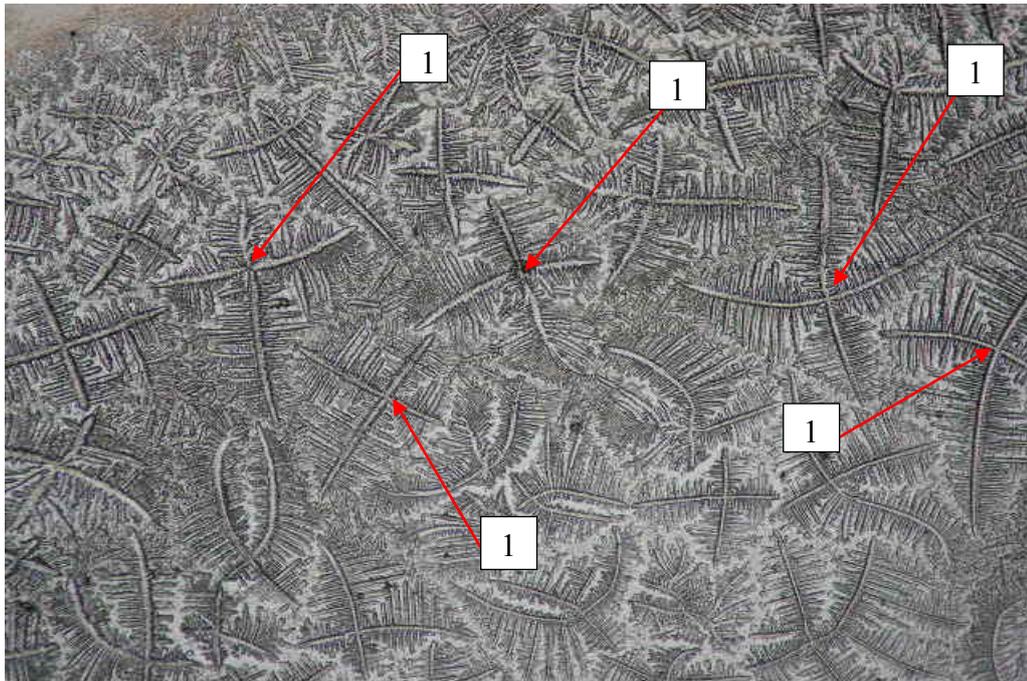


**Рисунок 2.2.** Общий вид фации нормального носового секрета (1x40).

1 – центральная зона, 2 –переходная зона, 3 –периферическая зона

Оценка динамики морфологических особенностей фаций носового секрета лиц, включенных в исследование, проводилась по критериям:

- отрицательная динамика – при нарастании патологических изменений;
- отсутствие динамики – при сохранении всех особенностей морфотипа фации, выявленных при первом обследовании;
- стремление к нормализации – появление на фоне патологических изменений структурных элементов, характерных для нормальных фаций;
- нормализация – при приобретении твердой фазы носового секрета всех параметров фаций нормального носового секрета.



**Рисунок 2.3.** Центральная зона фации нормального носового секрета с преобладанием крестообразных (1) кристаллов (1x100).

При оценке «стремление к нормализации», если в препарате преобладали измененные кристаллы, положительная динамика оценивалась, как умеренная. Если же в поле зрения наблюдались в основном нормальные структуры, среди которых располагались единичные измененные кристаллы, положительная динамика оценивалась, как выраженная.



**Рисунок 2.4.** Центральная зона фации нормального носового секрета с преобладанием папаратниковидных (1) кристаллов (1x100).

При хроническом гнойном риносинусите выявлены патологические морфотипы (см. раздел 3). По степени выраженности грубых нарушений в структуре фаций эти морфотипы были разделены на две категории: умеренно и выражено измененные.

Частота встречаемости патологических морфотипов фаций носового секрета внутри выделенных (исследуемых и сравниваемых) групп (Табл. 2.4) до начала комплексного лечения не носила статистически значимых отличий, т.е. сформированные до начала комплексного лечения группы пациентов были однородны и по параметрам измененных морфотипов твердой фазы носового секрета.

Таблица 2.4. Распределение разных морфотипов фаций носового секрета по группам в начале исследования

Морфотип, измененный	Группа			
	I исследуемая (n=36)	II исследуемая (n=36)	I сравниваемая (n=24)	II сравниваемая (n=24)
умеренно	13 (36,11%)	11 (30,56%)	7 (29,17%)	8 (33,33%)
выраженно	23 (63,89%)	25 (69,44%)	17 (70,83%)	16 (66,67%)

Таким образом, до начала проведения терапевтических программ все выделенные группы пациентов характеризовались полной однородностью характеристик функционального состояния полости носа, местного иммунитета и твердой фазы носового секрета, что позволяет перейти в дальнейшем к адекватной оценке эффективности важных терапевтических мероприятий, направленных на восстановление функций слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при хронической гнойном риносинусите.

## 2.5. Методика статистического исследования

Статистическая обработка полученных результатов произведена при помощи компьютерной программы Excel. Были определены средние значения всех исследованных показателей в каждой группе, их средние ошибки, показатели достоверности разности (при применении нулевой гипотезы различия в сравниваемых группах были достоверны с вероятностью прогноза 95%) [23, 61].

Сравнение средних величин осуществлялось с помощью параметрических критериев Стьюдента (t) и Фишера (F) [74].

Статистически значимых различий всех изученных параметров в зависимости от пола и возраста обследованных лиц выявлено не было.

### **РАЗДЕЛ 3. ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ, МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И ХАРАКТЕРА ТВЕРДОЙ ФАЗЫ НОСОВОГО СЕКРЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ РИНОСИНУИТЕ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ**

#### **3.1. Характер расстройств дыхательной и секреторной функций слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, ее мукоцилиарного транспорта при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения**

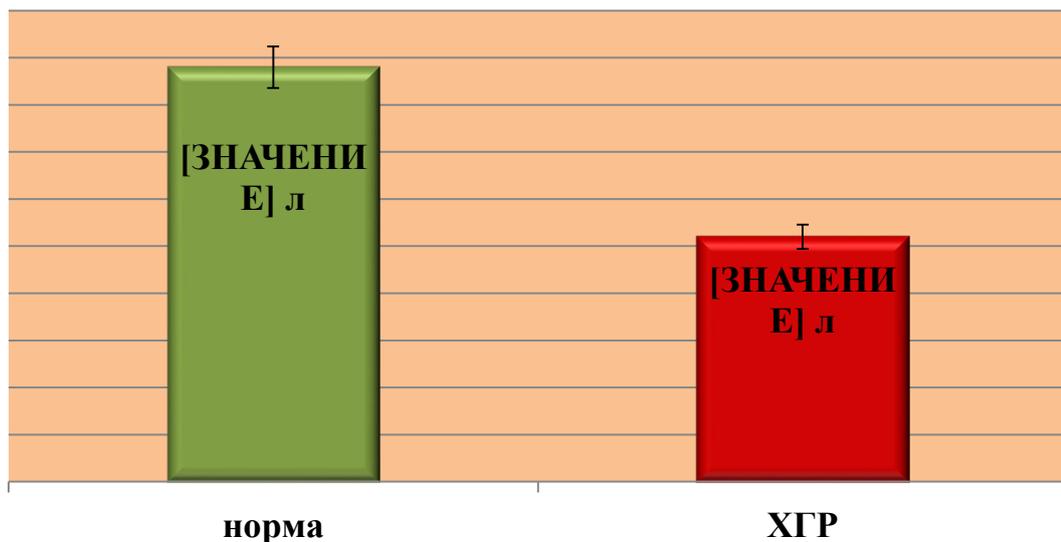
Слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух приспособлена служить мощным барьером на пути проникновения в организм человека любых патогенов и предназначена выполнять защитную функцию [18].

Функциональное состояние полости носа оценивали, исследуя динамику состояния дыхательной и секреторной функций, времени мукоцилиарного транспорта и кислотно-щелочную реакцию среды полости носа.

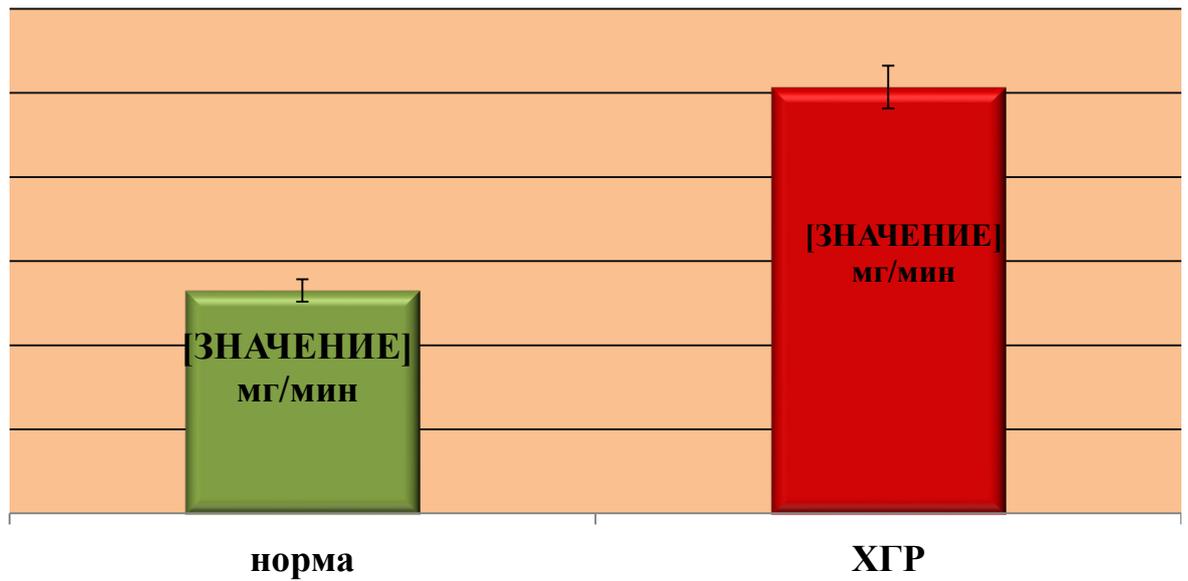
В период яркой манифестации клинических проявлений обострения хронического гнойного риносинусита (ХГР) у всех обследованных было выявлено значительное нарушение физиологической активности слизистой оболочки полости носа.

Функциональное состояние слизистой оболочки носа характеризовалось резким нарушением всех исследованных функций (Рис. 3.1–3.2). Проприетарность носа для дыхания отражал показатель состояния дыхательной функции носа. При этом зарегистрировано снижение на 41 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой проприетарности носа в акте дыхания (до  $0,52 \pm 0,09$  л при норме  $0,88 \pm 0,035$  л). О состоянии секреторной функции судили по количеству отделяемого в полости носа за 1 минуту. У обследованных больных в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) возрастало количество выделяемого слизистой оболочкой полости носа за 1 минуту секрета ( $50,7 \pm 5,1$  мг/мин при нормальных показателях  $26,5 \pm 1,8$  мг/мин). Гиперсекреция

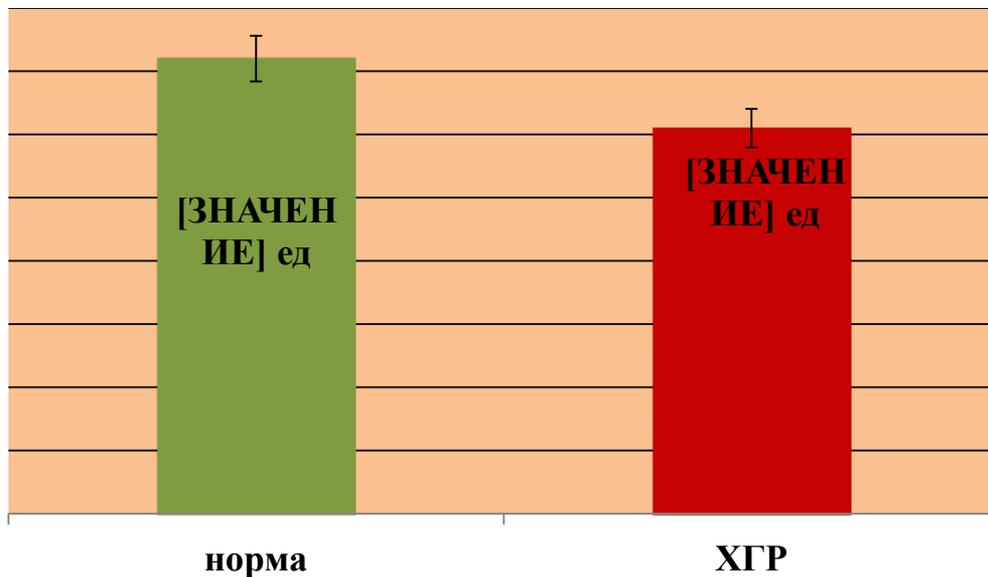
сопровождалась сдвигом кислотно-щелочной реакции среды полости носа в кислую сторону на 15% (до  $6,1 \pm 0,4$  при показателе  $7,2 \pm 0,3$  у здоровых лиц,  $p < 0,05$ ) и заметным угнетением скорости мукоцилиарного клиренса. Мукоцилиарное транзитное транспортное время увеличивалось на 73 % (до  $36,9 \pm 4,2$  мин при референтных значениях  $21,3 \pm 1,1$  мин,  $p < 0,05$ ). Стойкое снижение pH и мукоцилиарного транспорта было обусловлено воспалительными изменениями эпителиального покрова. Возможно, при этом происходило увеличение числа бокаловидных клеток, плоскоклеточная метаплазия респираторного эпителия и/или атрофические изменения эпителия в условиях недостаточности регенераторного процесса. Наблюдаемая воспалительная альтерация покровного эпителия приводила к его десквамации, что также способствовало замедлению мукоцилиарного транспорта.



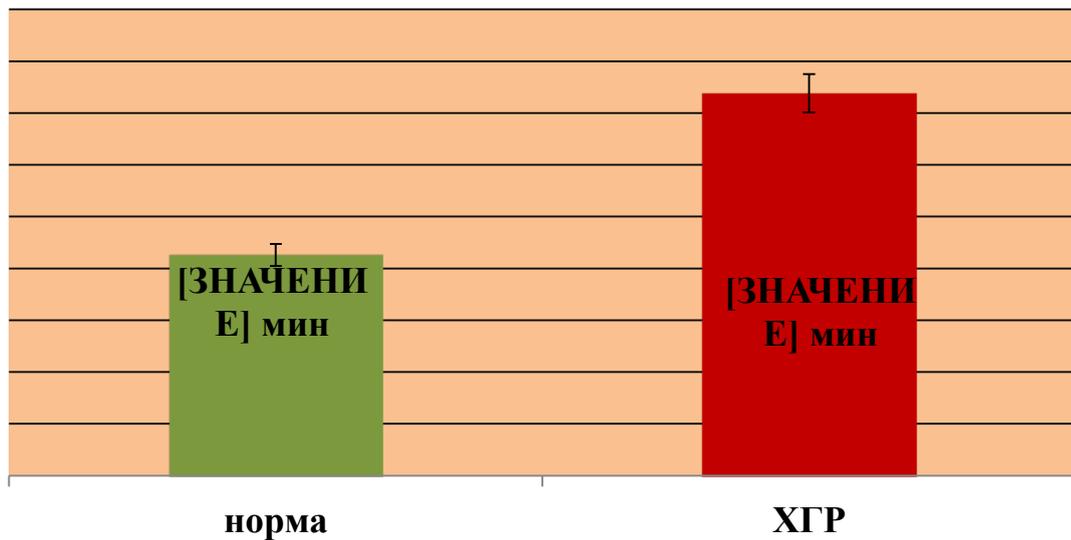
**Рисунок 3.1.** Изменение дыхательной функции слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух по сравнению с нормой при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения (литров),  $p < 0,05$ .



**Рисунок 3.2.** Изменение секреторной функции слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух по сравнению с нормой при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения (мг/мин),  $p < 0,05$ .



**Рисунок 3.3.** Изменение кислотно-щелочного баланса полости носа по сравнению с нормой при обострении хронического гнойного риносинусита (ед.),  $p < 0,05$ .



**Рисунок 3.4.** Изменение времени мукоцилиарного транспорта полости носа по сравнению с нормой при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения (мин),  $p < 0,05$ .

Хронизация воспалительного процесса в респираторных путях приводила к серьезному изменению структуры слизистой оболочки. Это проявлялось в повреждении ресничек цилиарного эпителия, в значительном уменьшении скорости мукоцилиарного транспорта, в увеличении количества бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, в скоплении большого количества слизи на поверхности слизистых оболочек, в утолщении подслизистого слоя и инфильтрации его различными клеточными элементами.

Поскольку все функции полости носа взаимосвязаны и взаимно влияют друг на друга, то описанные изменения говорили о замыкающемся порочном круге, о полной разлаженности физиологического состояния полости носа и ОНП, и превращении совершенного защитного барьера слизистой оболочки в очаг хронической инфекции, источник патологической нервной импульсации и микробной сенсибилизации организма человека.

### **3.2. Характер расстройств местного иммунитета полости носа при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения**

Иммуноглобулины (в первую очередь – секреторный иммуноглобулин А) усиливают фагоцитоз, активируют систему комплемента, потенцируют антибактериальные эффекты лизоцима, лактоферрина и лактопероксидазы, нейтрализуют токсины, проявляют бактерицидную и противовирусную активность, ингибируют способность патогенов (вирусов и бактерий) к адгезии и обеспечивают защиту слизистой оболочки полости носа в условиях антигенной стимуляции [24, 30].

В условиях обострения хронического гнойного воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах закономерно определялись отклонения всех исследуемых показателей местного иммунитета (Рис. 3.5).

У всех испытуемых в смывах из полости носа отмечалось достоверное повышение в полтора раза содержания IgG –  $0,212 \pm 0,07$  г/л (при региональной норме  $0,143 \pm 0,017$  г/л,  $p < 0,05$ ). Основное биологическое и клиническое значение IgG – опсонизация и взаимодействие с компонентами системы комплемента [42]. Опсонизация ускоряет процесс фагоцитоза микробов при взаимодействии IgG с поверхностными рецепторами нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и естественных киллеров [49, 50]. Повышение содержания IgG в смывах из полости носа указывало на активацию этих защитных механизмов местного иммунитета. Однако также отмечалось снижение на 48 % ( $p < 0,05$ ) уровня IgM, выявленного примерно у половины обследованных –  $0,103 \pm 0,07$  г/л (при нормальном показателе  $0,195 \pm 0,009$  г/л). Такое снижение уровня IgM и повышение уровня IgG свидетельствовало о недостаточно эффективной защитной реакции В-клеточного звена иммунной системы при развившемся хроническом воспалительном процессе.

Наиболее резкий дисбаланс наблюдался по классу иммуноглобулинов группы А: при почти двукратном увеличении содержания IgA ( $0,711 \pm 0,13$  г/л при норме  $0,36 \pm 0,011$  г/л,  $p < 0,05$ ), отмечалось особенно выраженное (в пять раз,  $p$

<0,05) снижение уровня содержания секреторного IgA –  $0,366 \pm 0,21$  г/л (при нормальных значениях  $1,89 \pm 0,015$  г/л).

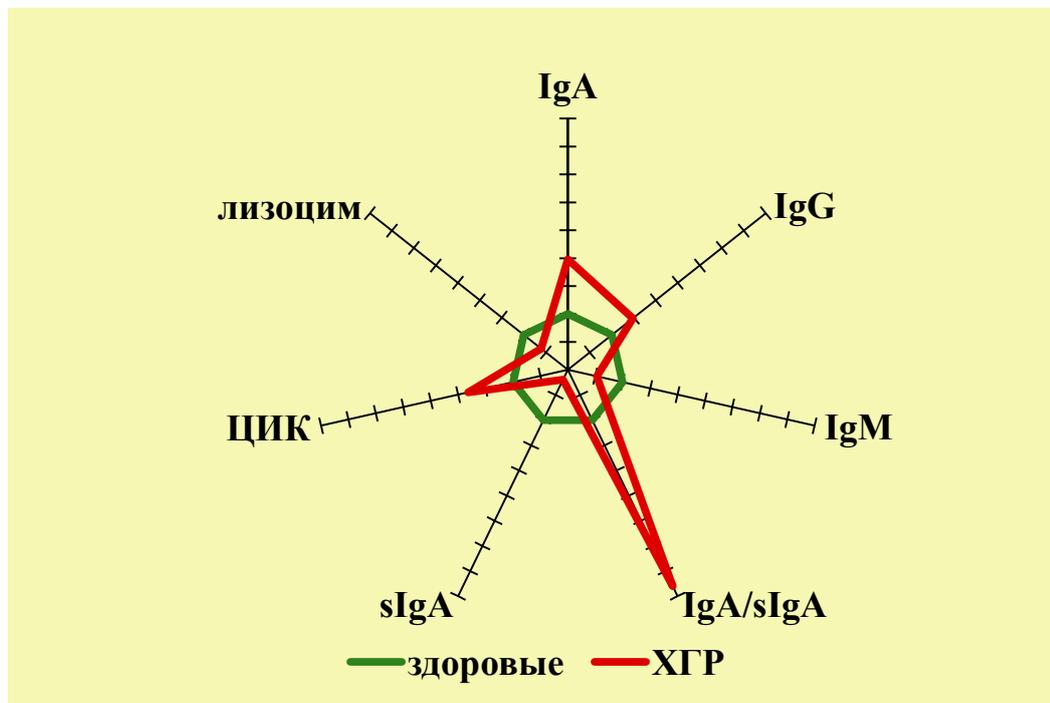
Снижение уровня sIgA подтверждало угнетение функциональной активности В-клеточного звена иммунной системы во всех отделах респираторного тракта, в частности ингибирование адгезии ряда бактерий к клеткам респираторного эпителия и препятствие массивному микробному заселению слизистых оболочек. По данным литературы это приводит к увеличению риска прогрессии респираторных инфекций, ослаблению фагоцитоза, угнетению системы комплемента, NK-клеточной активности и антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Индивидуальный анализ изменения содержания иммуноглобулинов группы А был значительно затруднен тем фактом, что нормальные значения содержания IgA и sIgA в смывах из полости носа варьировали в очень широких пределах. Но, при проведении этого анализа очень четко определялось, что числовое значение соотношения (пропорция) содержания IgA/sIgA было наименее подвержено колебаниям и являлось, практически, константой.

У здоровых добровольцев это соотношение составило  $0,25 \pm 0,032$ , а у больных -  $1,95 \pm 0,04$ . Для удобства этот показатель мы выразили в виде «А-иммуноглобулинового» индекса. У здоровых испытуемых он равен 1:4, а при обострении хронического гнойного риносинусита индекс становится равным 2:1.

В смывах из полости носа также оказались достоверно значительно измененными и показатели местной неспецифической резистентности. Регистрировалось снижение на 42% ( $p < 0,05$ ) местного содержания лизоцима – до  $2,03 \pm 0,04$  мкг/л (при норме  $3,36 \pm 0,07$  мкг/л), а содержание ЦИК было повышенным на 82 % ( $50,89 \pm 6,1$  ед.опт.пл.) по сравнению с нормой ( $28 \pm 4,6$  ед.опт.пл.,  $p < 0,05$ ). Эндоназальный и внутрипазушный лизоцим вырабатывается мононуклеарами и корригирует бактерицидную активность слизистой оболочки полости носа и ОНП [3, 60, 72]. Снижение уровня лизоцима в смывах из полости носа указывала на снижение функции макрофагального звена неспецифической резистентности. ЦИК образуются при соединении антигенов с антителами и

представляют собой комплексы, состоящие из антител, антигена, компонентов системы комплемента и антиглобулиновых факторов [24, 30]. Образование ЦИК – физиологический механизм защиты организма, приводящий к быстрому удалению эндогенных и экзогенных антигенов (вирусов, паразитов, бактерий, антигенов растений, пыльцы, пищевых продуктов) через ретикуло-эндотелиальную систему [39]. Большая часть ЦИК быстро элиминируется системой мононуклеарных фагоцитов. При неблагоприятных условиях, в частности при нарушении фагоцитарной активности макрофагов или при низком уровне антителообразования, иммунные комплексы длительно циркулируют в кровотоке и фиксируются в почечных клубочках, на стенках кровеносных сосудов и откладываются в тканях [68]. При значительных их отложениях наблюдаются функциональные и морфологические повреждения органов и тканей (так называемые «болезни иммунных комплексов») [30]. Повышение уровня ЦИК в смывах из полости носа у больных хроническим гнойным риносинуситом свидетельствовало, как об эффективно работающем механизме защиты, так и о патогенном влиянии на кровеносные сосуды организма, поскольку наблюдалось недостаточное образование IgA и sIgA.



**Рисунок 3.5.** Изменение показателей местного иммунитета полости носа по сравнению со здоровыми лицами при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения (в условных единицах),  $p < 0,05$ .

Описанные изменения соответствовали иммунологической картине воспалительного процесса. Не вызывало сомнения, что сниженные антибактериальные возможности местных факторов иммунитета полости носа и околоносовых пазух: секреторного иммуноглобулина А и лизоцима – являлись патогенетически неблагоприятными факторами в развитии хронического воспалительного процесса при риносинусите.

### **3.3. Изменение характера морфотипа фаций носового секрета при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения**

Теоретическим обоснованием для выполнения данного фрагмента исследования послужило новое направление в медицине – «морфология биологических жидкостей (БЖ) человека» [66]. До недавнего времени, понятие «структуры» в биологии и медицине распространялось только на клетки и ткани,

а БЖ находились вне зоны морфологических исследований в связи с отсутствием специальных методов.

Одним из видов самоорганизации БЖ являются переходы из жидкой в твердую фазу во время дегидратации [54]. Фиксация твердой фазы БЖ в конкретный период времени при ряде заболеваний легла в основу их диагностики на разных стадиях [66].

Дегидратация капли выделений слизистых оболочек носа позволяет перевести БЖ в твердую фазу и получить сухую пленку (фацию). Фация представляет собой фиксированный тонкий «срез» исследуемой жидкости. Как считают авторы данного метода, структура фации несет в себе интегрированную информацию обо всех имеющихся в ней многосложных молекулярных взаимосвязях, которые особым образом упорядочены и трансформированы на макроскопическом уровне [66].

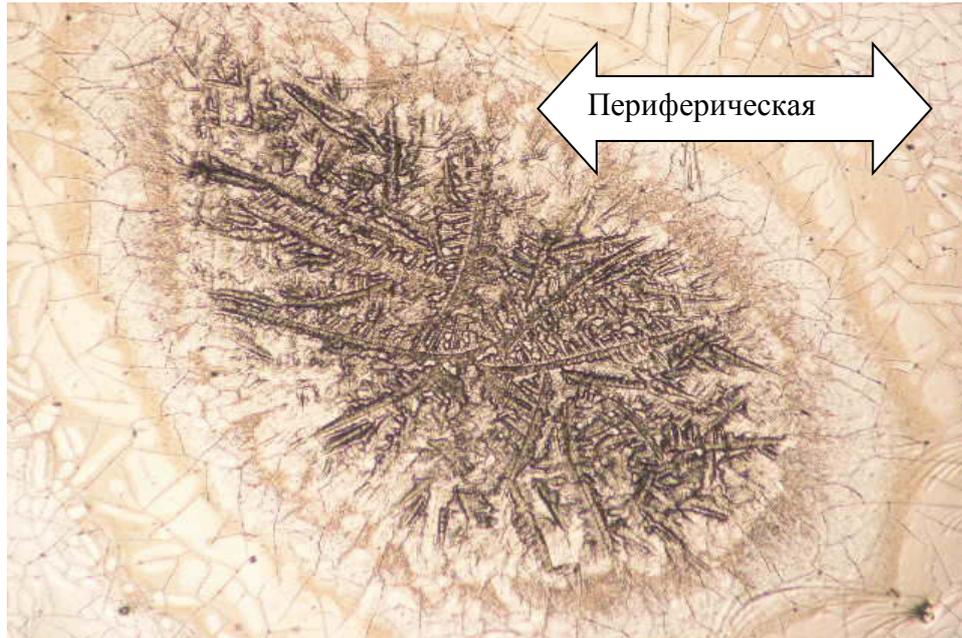
Морфотипы, полученные нами методом клиновидной дегидратации при обследовании пациентов с ХГР, оказались неоднородными. Они значительно отличались от морфотипа нормального секрета и имели свои специфические характеристики, отражающие патологические изменения, происходящие в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух при гнойном воспалении.

В фациях носового секрета при ХГР, как и в фациях при норме, отмечалось заметное разделение пленки на центральную и периферическую зоны. Однако наблюдалось четко выраженное увеличение площади периферической зоны до 30-60% и соответственно – уменьшение площади центральной зоны до 70-40% от общей площади фации (Рис. 3.6).

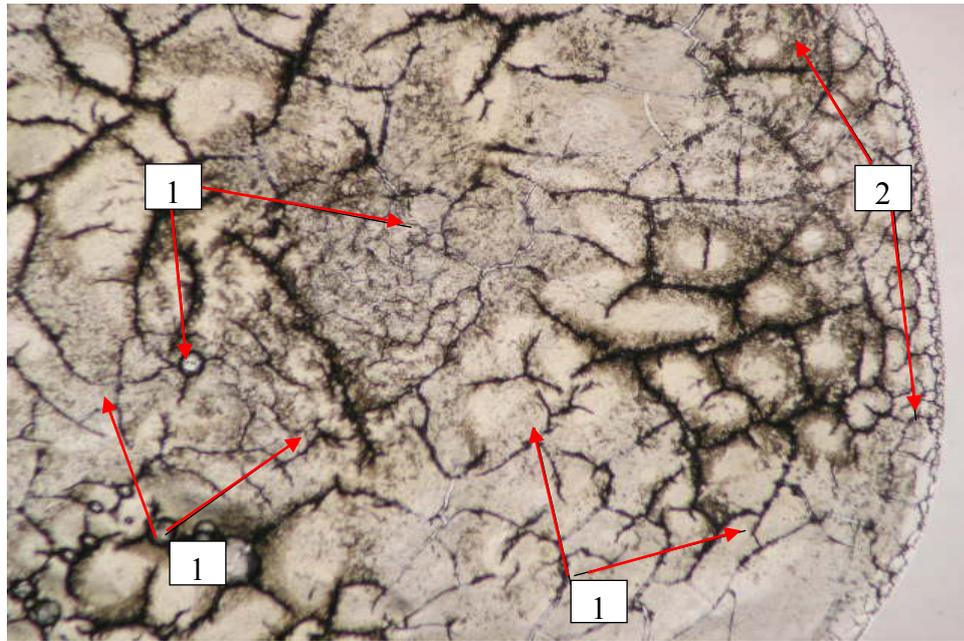
Промежуточная и переходная зоны были сформированы только у 7 пациентов (5,83% исследований), в связи с чем, их наличие оценено, как нетипичное для ХГР, и детальному изучению не подлежало.

Радиальные трещины и аркады периферической зоны при ХГР теряли свою четкую радиальную направленность, свойственную аркадам нормального носового секрета, отклонялись под разным углом и принимали расположение, близкое к циркулярному.

При этом симметричность аркад (размеры, правильность сектора окружности, ровность линии контура) заметно искажались, а часть аркад разрушалась на отдельные фрагменты в виде укороченных дуг. Трещины периферической зоны принимали хаотичное расположение, зачастую пересекались, образуя картину беспорядочного скопления ломаных линий (Рис. 3.7).



**Рисунок 3.6.** Общий вид фации носового секрета с увеличением площади периферической зоны при хроническом гнойном риносинусите (1x40).



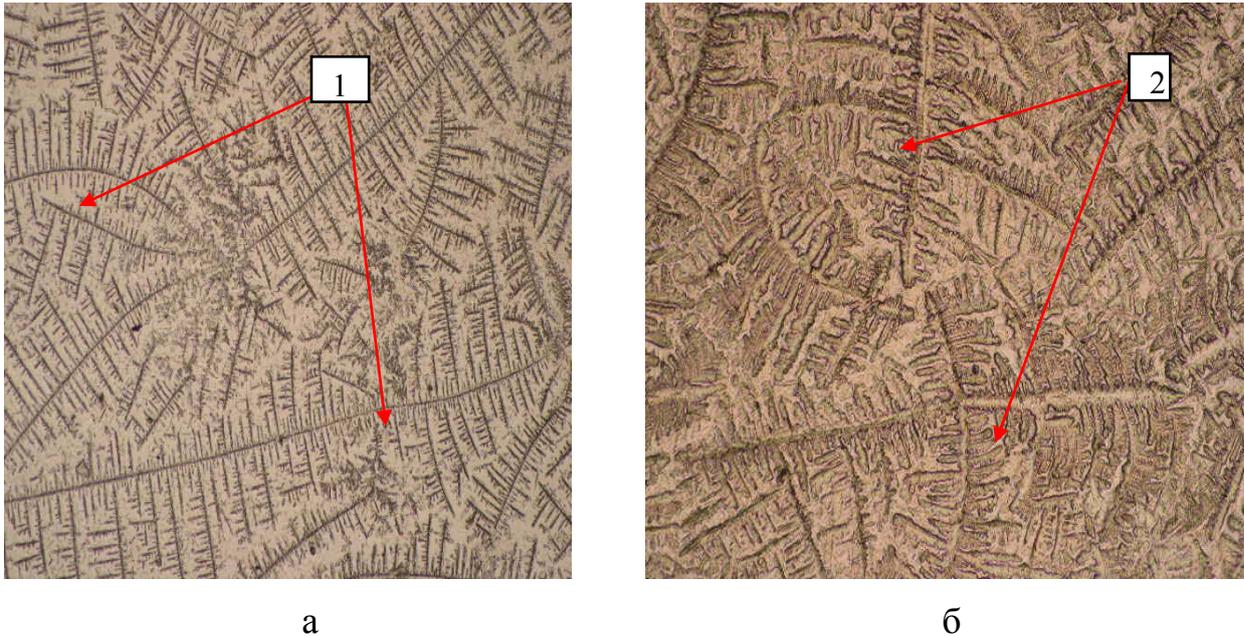
**Рисунок 3.7.** Хаотичные трещины (1) и разрушенные аркады (2) периферической зоны фаций носового секрета при хроническом гнойном риносинусите (1x100).

Но, особенно наглядными оказались изменения, выявленные в центральных зонах фаций при ХГР. В условиях патологического изменения состава и концентрации белков возникало давление на кристаллы солей, направленное от периферии к центру, под действием которого происходила деформация и дезорганизация кристаллических структур.

Отмечено несколько вариантов изменений не типичных для нормального носового секрета.

Для фаций испытуемых, у которых ведущим клиническим проявлением ХГР был значительный отек или инфильтрация слизистой оболочки при неярко выраженном экссудативном компоненте воспалительной реакции, наиболее характерным было формирование угнетенных «истонченных» кристаллов с асимметричным расположением ветвей I порядка, заметным уменьшением ветвей II порядка и отсутствием ветвей III порядка. При этом их продольный размер соответствовал длине кристаллов фаций нормального носового секрета (Рисунок 3.8).

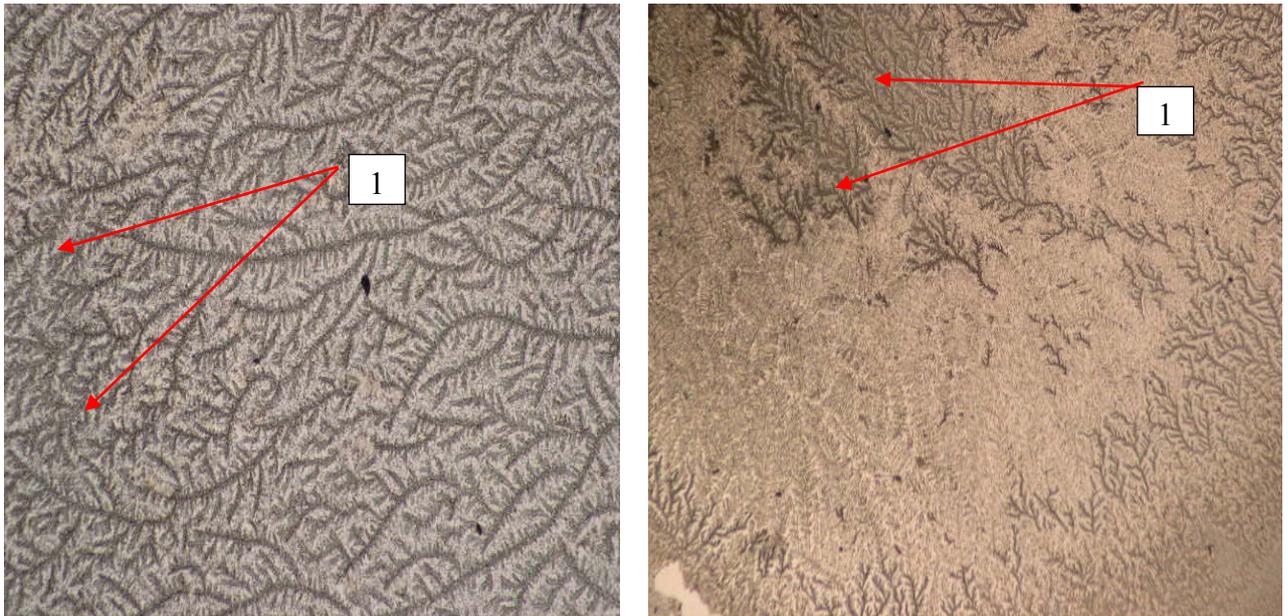
Вторым вариантом морфотипа фаций при ХГР, наиболее часто встречающимся у испытуемых, у которых ведущим клиническим симптомом заболевания было обильное отделяемое слизисто-гнойного характера, формирование кристаллов с ветвями I порядка и уменьшенным количеством ветвей II порядка, отходящими под острым углом.



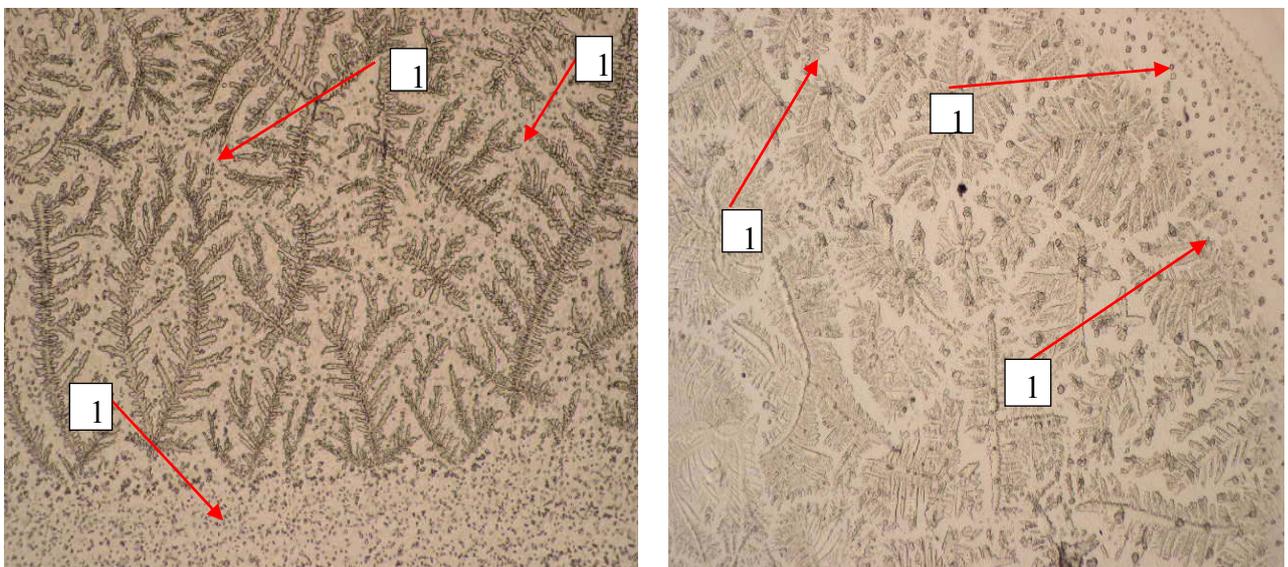
**Рисунок 3.8.** Угнетенные «истонченные» кристаллы (1) центральной зоны фации носового секрета при хроническом гнойном риносинусите (а) и кристаллы фации носового секрета (2) в норме (б) (1x100).

При этом особенно наглядным было перераспределение кристаллических структур: под действием изменившегося градиента осмотического давления расстояние между ними резко уменьшалось или исчезало совсем, в результате чего близлежащие кристаллы сливались в единую увеличенную структуру, а центральная зона фации принимала общий вид, напоминающий заросли водорослей (Рисунок 3.9).

Общим для этих вариантов было то, что при большом увеличении определялось наличие патологических белковых точечных структур, заполнявших все поле фаций, включая промежутки между кристаллами (Рис. 3.10).



**Рисунок 3.9.** Формирование при хроническом гнойном риносинусите кристаллов центральной зоны фации носового (1) секрета в виде «зарослей водорослей» (1x40).



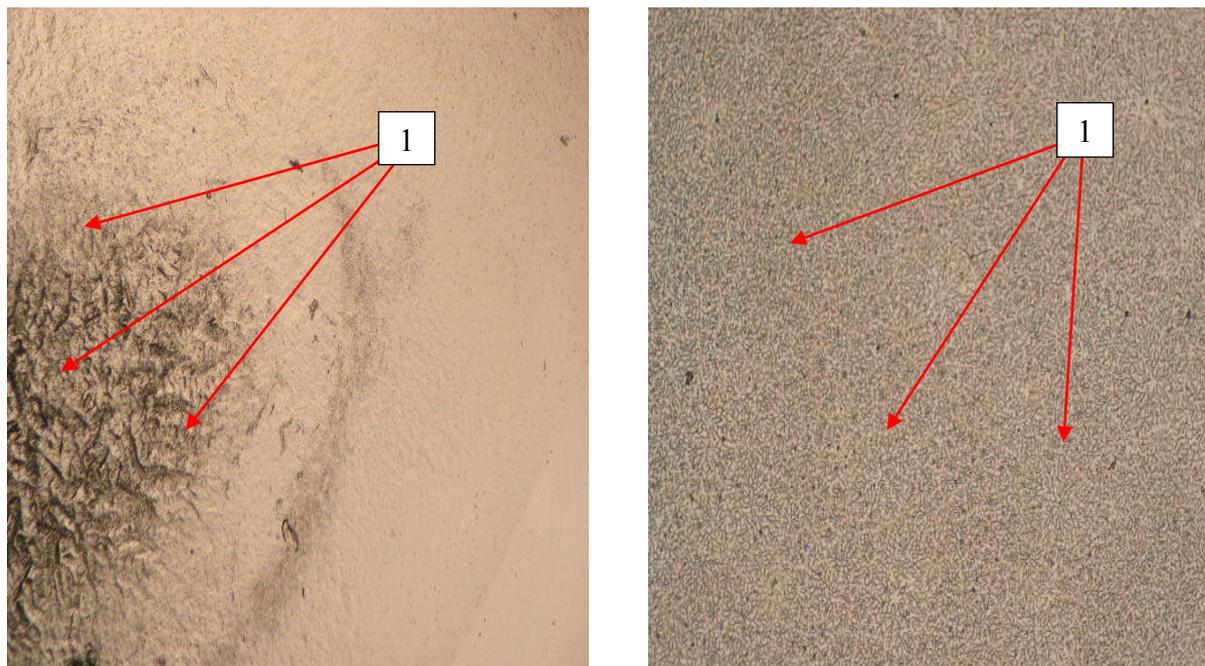
**Рисунок 3.10.** Патологические белковые включения (1) в фациях носового секрета при хроническом гнойном риносинусите (1x100).

Описанные морфотипы фаций носового секрета были условно обозначены, как «умеренные».

Максимально отличались от картины нормального носового секрета фации пациентов с наиболее яркими клиническими симптомами заболевания, ведущим из которых был обильный гнойный насморк.

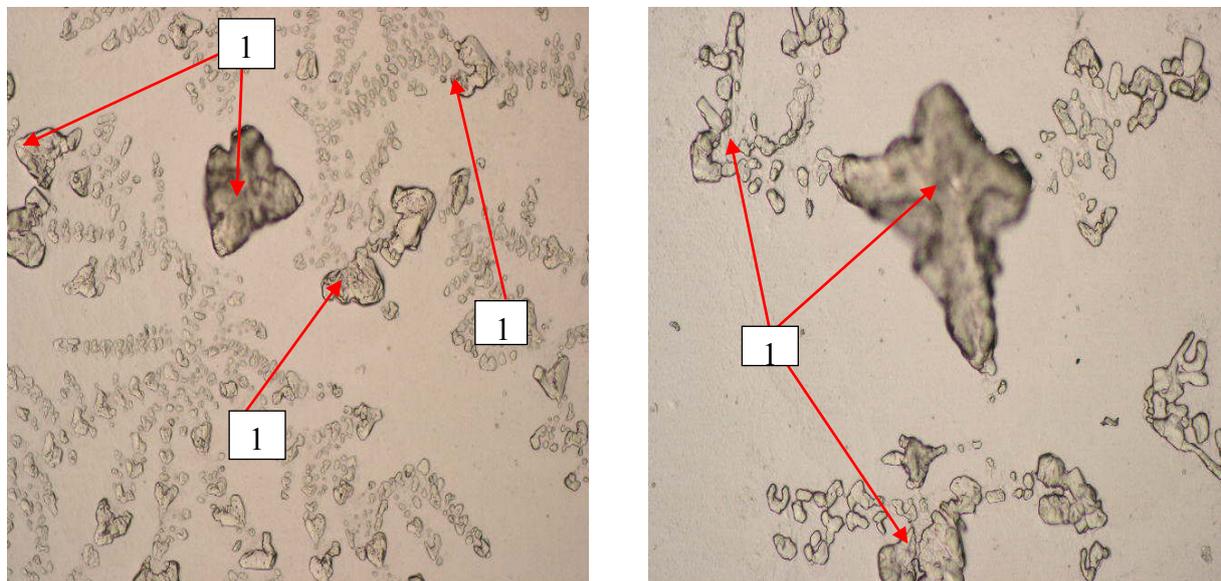
Для этой подгруппы обследованных пациентов самым характерным вариантом морфотипа твердой фазы носового секрета был такой, в котором наблюдалась выраженная деградация кристаллов. В фациях центральная зона либо была представлена отдельными фрагментами кристаллических структур, не имевших правильной, упорядоченной пространственной организации, либо была вовсе «бесструктурной» (Рис. 3.11).

Изменения этого морфотипа были условно обозначены, как «выраженные».



**Рисунок 3.11.** Выраженная деградация кристаллов (1) центральной зоны фаций носового секрета при хроническом гнойном риносинусите (1x40).

При большом увеличении была хорошо видна дефрагментация кристаллических структур на отдельные компоненты неправильной формы (Рисунок 3.12).



**Рисунок 3.12.** Дефрагментация кристаллических структур (1) центральной зоны фаций носового секрета при хроническом гнойном риносинусите (1x100).

Полученные результаты представляются закономерными, поскольку морфотип фации определяется количественным содержанием и соотношением белков и солей (микроэлементов) во влаге носового секрета. А именно эти вещества определяют фильтрацию физических, нейтрализацию химических и инактивацию биологических агентов, попадающих в полость носа с атмосферным воздухом. Кроме того, именно они задают физико-химические параметры носового секрета (густоту, тяжесть, рН), которые являются определяющими для нормальной работы реснитчатого эпителия. Таким образом, фацию носового секрета можно считать графическим отражением активности мукоцилиарного аппарата полости носа, по которому возможно судить о состоянии мукоцилиарного клиренса.

Анализ морфотипов фаций при ХГР позволяет считать, что описанные особенности являются фиксированной картиной определенного этапа патогенетических изменений, происходящих в слизистой оболочке полости носа,

то есть, в первую очередь отражают патологическое состояние мукоцилиарной системы и, вероятно, не являются специфичными для определенной нозологии.

Из полученных результатов исследования следует, что в функционировании полости носа и околоносовых пазух имеет патогенетическое значение состояние тканей, их выстилающих. Реснитчатый эпителий, его двигательная активность, количество и качественный состав носового секрета, его рН, иммунологическая реактивность оказывают определяющее значение на развитие и течение хронического гнойного риносинусита. Появление очагов воспаления в полости носа и ОНП могут являться источником инфекционной сенсibilизации организма, быть причиной патологической рефлекторной импульсации и давать тяжелые осложнения.

Течение и исход риносинуситов зависит не только от вирулентности микроорганизмов, но и от состояния защитных механизмов воздухоносных путей макроорганизма. Местными факторами неспецифической резистентности полости носа и околоносовых пазух, осуществляющими защиту верхних дыхательных путей, являются: адекватная проходимость полости носа для дыхания, количество, качественный состав и рН носового секрета, содержание в нем активно фагоцитирующих клеток, целостность и двигательная активность реснитчатого эпителия. Все эти факторы тесно связаны между собой и функционально взаимозависимы. Дисбаланс на уровне иммуноглобулинов в смывах из полости носа указывал как на активацию защитных механизмов местного иммунитета, так и на недостаточную выраженность защитной реакции В-клеточного звена иммунной системы. Наиболее резкий дисбаланс наблюдался по классу иммуноглобулинов группы А. Снижение уровня sIgA подтверждало угнетение функциональной активности В-клеточного звена иммунной системы во всех отделах респираторного тракта. Это могло приводить к увеличению риска прогрессии респираторных инфекций, ослаблению фагоцитоза, угнетению системы комплемента, NK-клеточной активности и антителозависимой клеточной цитотоксичности. В смывах из полости носа также оказались достоверно значительно измененными и показатели местной неспецифической

резистентности. Снижение уровня лизоцима в смывах из полости носа указывала на снижение функции макрофагального звена неспецифической резистентности. Повышение уровня ЦИК в смывах из полости носа у больных хроническим гнойным риносинуситом свидетельствовало, как об эффективно работающем механизме защиты, так и о патогенном влиянии на кровеносные сосуды организма, поскольку наблюдалось недостаточное образование IgA и sIgA.

Графическим отражением активности мукоцилиарного аппарата полости носа, по которому возможно было судить о состоянии мукоцилиарного клиренса является фация носового секрета. Морфотип фации определяется количественным содержанием и соотношением белков и солей (микроэлементов) во влаге носового секрета. А именно, эти вещества определяют фильтрацию физических, нейтрализацию химических и инактивацию биологических агентов, попадающих в полость носа с атмосферным воздухом. Кроме того, именно они задают физико-химические параметры носового секрета (густоту, тяжесть, pH), которые являются определяющими для нормальной работы реснитчатого эпителия. Описанные особенности фаций при ХГР являются фиксированной картиной определенного этапа патогенетических изменений, происходящих в слизистой оболочке полости носа.

### *Резюме*

1. Нарушения функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, а также местного иммунитета и неспецифической резистентности образуют ведущие звенья патогенеза хронического гнойного риносинусита.
2. При хроническом гнойном риносинусите на 41% ( $p < 0,05$ ) уменьшается проходимость носа, в 1.9 раза ( $p < 0,05$ ) увеличивается секреция и на 15 % ( $p < 0,05$ ) снижается кислотность среды и секрета, на 73 % ( $p < 0,05$ ) уменьшается мукоцилиарный клиренс.
3. Расстройства в звеньях местного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух проявляются в увеличении на 48 % ( $p < 0,05$ ) продукции

IgG, снижении на 48 % ( $p < 0,05$ ) образования IgM, увеличения производства IgA на 97 % ( $p < 0,05$ ) с одновременным снижением продукции sIgA в 5,2 раза ( $p < 0,05$ ).

4. Угнетение неспецифической резистентности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух выражается в снижении концентрации лизоцима на 42 % ( $p < 0,05$ ) и в увеличении содержания ЦИК на 82 % ( $p < 0,05$ ).
5. Фации носового секрета, образуемые в результате перехода жидкой части секрета в твердую, отражают физико-химические его свойства и активность мукоцилиарного аппарата полости носа и околоносовых пазух больных. По степени структурных нарушений все морфотипы фаций носового секрета можно дифференцировать как умеренные и выраженные. Они тесно связаны с функциональными расстройствами слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом.

Основное содержание этой главы нашло отображение в следующих печатных работах:

1. Хомяков К.А. Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у больных с хроническим гнойным риносинуситом// Университетская клиника. - 2017. - Т.13, №1 – С.43-46.

Соискателем проведен отбор больных, их клиническое обследование и изучение показателей функционального состояния полости носа, анализ полученных результатов, их статистическая обработка и формулирование выводов.

2. Целикова А.О. Оценка эффективности лечения гнойного гайморита методом клиновидной дегидратации / Хомяков К.А. // Матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих вчених ДонНМУ ім.М.Горького 23-25 квітня. - 2014. С.196.

Соискателем проведен отбор больных, их клиническое и функциональное

обследование, забор биоматериала (смывов из полости носа и ОНП и носового секрета), приготовление фаций, изучение их морфологических особенностей, анализ и систематизация полученных данных, их статистическая обработка и формулирование выводов.

## **РАЗДЕЛ 4. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ РИНОСИНУИТЕ**

### **4.1. Методика комплексной оценки тяжести клинического состояния пациентов**

Оценка тяжести состояния пациентов в оториноларингологии имеет первостепенное значение [39, 77]. Для комплексной оценки тяжести клинического состояния пациентов на момент поступления в стационар и в динамике лечения нами предложена балльная система. Каждый клинический показатель в этой системе имел величину оценки от 0 до 2 баллов. Общий балл тяжести состояния больных находили путем суммирования частных оценок клинических признаков болезни. Учет проводили по следующим клиническим признакам:

1. По степени затруднения носового дыхания (0 – нормальное дыхание -  $\geq 0,9$  л; 1 – незначительное затруднение – 0,6 – 0,9 л; 2 – выраженное затруднение  $\leq 0,5$  л или отсутствие);
2. По уровню ринореи (0 – отсутствие выделений, секреция  $\leq 27$  мг; 1 – незначительные выделения и умеренные выделения, секреция 28 – 50 мг; 2 – обильные выделения, секреция  $\geq 51$  мг);
3. По состоянию транспортной функции слизистой оболочки полости носа с помощью сахаринового теста (0 – нормальная, время теста  $\leq 21$  мин; 1 – нарушение 1-й степени, 22 -36 мин; 2 – расстройство 2-й – 3-й степени,  $\geq 37$  мин);
4. По состоянию pH секрета (0 – нормальное -  $\geq 7,2$ ; 1 – умеренное снижение – 6,1 – 7,2; 2 – выраженное снижение -  $\leq 6,0$ );
5. По результатам содержания в секрете IgG: (0 – нормальное содержание –  $\leq 0,14$  г/л; 1 – умеренное повышение - 0,15 – 0,20 г/л; 2 – выраженное повышение -  $\geq 0,21$  г/л);

6. По результатам содержания в секрете IgM: (0 – нормальное содержание –  $\geq 0,195$  г/л; 1 – умеренное снижение –  $0,11 - 0,20$  г/л; 2 – выраженное снижение -  $\leq 0,10$  г/л);

7. По результатам содержания в секрете IgA: (0 – нормальное содержание –  $\leq 0,36$  г/л; 1 – умеренное повышение -  $0,37 - 0,70$  г/л; 2 – выраженное повышение -  $\geq 0,71$  г/л);

8. По результатам содержания в секрете sIgA: (0 – нормальное содержание –  $\geq 1,90$  г/л; 1 – умеренное снижение –  $1,89 - 0,37$  г/л; 2 – выраженное снижение -  $\leq 0,36$  г/л);

9. По результатам содержания в секрете лизоцима: (0 – нормальное содержание –  $\geq 3,36$  мкг/л; 1 – умеренное снижение –  $2,03 - 3,35$  мкг/л; 2 – выраженное снижение -  $\leq 2,02$  мкг/л);

10. По результатам содержания в секрете ЦИК: (0 – нормальное содержание –  $\leq 28$  ед. опт. плотн.; 1 – умеренное повышение –  $29,0 - 50,8$  ед. опт. плотн.; 2 – выраженное повышение -  $\geq 50,9$  ед. опт. плотн.);

11. По характеру морфотипов фаций носового секрета: 0 – не измененное; 1 – измененное по критериям «умеренно»; 2 – измененное по критериям «выраженно»

Общая оценка исходного статуса пациентов с хроническим гнойным риносинуситом на момент поступления во всех группах составила от 6 до 22 баллов. Наименьшим суммарным показателем у больных на момент поступления была величина 6, наибольшим – 22. Средняя оценка отдельных клинических проявлений хронического гнойного риносинусита в группах - основной, состоящей из двух исследуемых, ( $n = 72$ ) и сравнения, состоящей из двух сравниваемых ( $n = 48$ ) подгрупп больных, на момент поступления в стационар представлена в Таблице 4.1.

Таблица 4.1. Оценка тяжести пациентов в баллах в двух группах пациентов при поступлении в стационар ( $M \pm m$ )

Клинико-лабораторные проявления риносинусита	Группы	
	Основная	Сравнения
Степень затруднения носового дыхания	1,4 ± 0,12	1,5 ± 0,13
Степень ринореи	1,5 ± 0,18	1,4 ± 0,16
Состояние транспортной функции слизистой оболочки	1,4 ± 0,14	1,5 ± 0,17
Состояние pH секрета	1,6 ± 0,19	1,4 ± 0,12
Содержание в секрете IgG	1,4 ± 0,13	1,5 ± 0,15
Содержание в секрете IgM	1,4 ± 0,12	1,5 ± 0,12
Содержание в секрете IgA	1,5 ± 0,17	1,5 ± 0,14
Содержание в секрете sIgA	1,6 ± 0,18	1,5 ± 0,16
Содержание в секрете лизоцима	1,4 ± 0,13	1,5 ± 0,14
Содержание в секрете ЦИК	1,4 ± 0,13	1,4 ± 0,14
Оценка характера морфотипа фаций	1,4 ± 0,15	1,4 ± 0,12

Примечание: все значения признаков между группами не достоверны ( $p \geq 0,05$ ).

Как видно из данных этой таблицы, все клинико-лабораторные показатели в двух группах больных характеризовались либо как незначительные проявления, либо как выраженные. В основной группе средний показатель суммы баллов –  $16,1 \pm 1,37$ , в группе сравнения –  $16,2 \pm 1,3$ . По этим показателям основная группа больных не имела различий с группой сравнения. Это указывало на одинаковую стартовую позицию больных, которым в дальнейшем будет проведено тестирование на восстановительное лечение. Между тем, суммарная величина клинических проявлений у каждого конкретного больного указывала на величину индивидуальной оценки тяжести состояния больных при хроническом гнойном риносинусите.

## 4.2. Методика прогнозирования частоты рецидивов у больных хроническим гнойным риносинуситом

При разработке метода прогнозирования частоты рецидивов в течение ближайших двух лет жизни больных мы провели ретроспективный анализ и разбили всю сравниваемую группу больных ( $n = 48$ ) по частоте рецидивов за этот период на 4 подгруппы. В первой подгруппе ( $n = 26$ ) рецидивов не было. Во второй подгруппе ( $n = 5$ ) регистрировали один рецидив. В третьей подгруппе ( $n = 15$ ) – 2 рецидива. В четвертой подгруппе ( $n = 2$ ) – 3 рецидива. Величина балльной оценки тяжести состояния пациентов ( $M \pm m$ ) при поступлении в стационар в четырех подгруппах представлена в Табл. 4.2. Как видно из данных этой таблицы, с увеличением тяжести состояния пациентов возрастала и частота рецидивов хронического гнойного риносинусита.

С учетом доверительного интервала «+2 m» можно считать, что при значениях величины  $K < 12$ , рецидивы ХРС не возникают. При значениях  $12 < K < 17$  – возникает один рецидив ХРС. При значениях  $17 < K < 20,8$  – возникают 2 рецидива ХРС. При значениях  $20,8 < K < 22$  – возникают 3 рецидива ХРС.

Используя корреляционно-регрессионный анализ, мы получили регрессионное уравнение, описывающее зависимость частоты рецидивов ( $Y$ ) от  $K$ :

$$Y = - 2,74 + 0,27 K, \quad (r = 0,75)$$

где:  $K$  – суммарная оценка тяжести состояния пациентов в баллах.

Для проверки точности прогнозирования рецидивов у больных хроническим гнойным риносинуситом проведено ретроспективное исследование, основанное на анализе историй болезни 10 пациентов, лечившихся в клинике в 2012 году. После окончания двухлетнего периода наблюдения проводили сравнение результатов точности прогноза и реального числа рецидивов. У 8 из 10 человек обнаружено полное совпадение результатов прогноза. На этом основании точность прогноза по тестируемому методу составила 80 %.

Таблица 4.2. Величина балльной оценки тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар в четырех подгруппах ( $M \pm m$ )

Балльная оценка тяжести	Частота рецидивов			
	нет	1	2	3
К	$9,8 \pm 1,1$ (n = 26)	$14,1 \pm 1,5^1$ (n = 5)	$18,3 \pm 1,34^2$ (n = 15)	$21,0 \pm 0,6^3$ (n = 2)

Примечание: <sup>1</sup> - обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой без рецидивов ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> - обозначена достоверность различий по сравнению с подгруппой с одним рецидивом ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> - обозначена достоверность различий по сравнению с группой с двумя рецидивами ( $p < 0,05$ ).

Рассмотрим пример расчета показателей К и У на клиническом примере.

Больной Т., 39 лет, поступил в клинику с жалобами на сильную головную боль, заложенность носа и другие проявления хронического гнойного риносинусита в стадии обострения. Проведен осмотр и выполнены все необходимые этапы обследования больного. У данного пациента, в частности, были выявлены и дана оценка в баллах с помощью Таблицы 4.1 следующих нарушений функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера морфотипов фаций носового секрета:

- затруднение носового дыхания составило 0,48 л (выраженное затруднение – 2 балла);
- уровень ринореи - обильные выделения – 58 мг (1 балл);
- состояние транспортной функции слизистой оболочки – нарушение 2 степени - 38 мин (2 балла);
- рН носового секрета – 6,2 ед (умеренное снижение – 1 балл);
- содержание IgG в секрете – 0,2 г/л (умеренное повышение – 1 балл);
- содержание IgM в секрете – 0,09 г/л (выраженное снижение - 2 балла);
- содержание IgA в секрете – 0,65 г/л (умеренное повышение – 1 балл);
- содержание sIgA в секрете – 0,28 г/л (выраженное снижение – 2 балла);

- содержание лизоцима в секрете – 2, 51 мкг/л (умеренное снижение – 1 балл);
- содержание ЦИК в секрете – 55 ед. опт. пл. (выраженное снижение – 2 балла);
- характер морфотипов фаций носового секрета – умеренные нарушения (1 балл).

Показатель К равен:  $2+1+2+1+1+2+1+2+1+1 = 14$  баллов.

Поскольку показатель К лежит в интервалах значений  $12 < K < 17$  – следует считать, что у данного больного в течение 2-х лет после выписки и наблюдения возникнет один рецидив ХРС.

Уточним прогноз по регрессионному уравнению:

$$Y = - 2,74 + 0,27 K = - 2,74 + 3,78 = 1,04.$$

Округляем 1,04 до целого числа, получаем  $Y = 1$ .

Таким образом, единица означает, что в течение 2-х лет после окончания лечения и выписки больного из клиники у него будет зарегистрирован 1 рецидив заболевания.

Полученные результаты исследования дают основание считать, что учет основных признаков хронического гнойного риносинусита (функции слизистой оболочки, состояния местного иммунитета и характера морфотипов фаций носового секрета) позволяет дать оценку состояния тяжести пациентов и прогнозировать возможную частоту рецидивов болезни в течение последующих 2-х лет жизни. Данные прогноза следует учитывать при разработке плановых профилактических мероприятий на поликлиническом этапе лечения пациентов.

### *Резюме*

1. Сумма балльной оценки нарушений функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера морфотипов фаций носового секрета (показатель К) отражает тяжесть состояния больных хроническим гнойным риносинуситом;

2. При сумме баллов величины  $K < 12$  в течение последующих 2 лет жизни больных рецидивов болезни не будет. При значениях  $12 < K < 17$  – возникает один рецидив хронического гнойного риносинюита. При значениях  $17 < K < 20,8$  – возникают 2 рецидива болезни. При значениях  $20,8 < K < 22$  – возникают 3 рецидива хронического гнойного риносинюита;
3. Полученное нами регрессионное уравнение, описывающее зависимость частоты рецидивов от величины показателя  $K$ , является прогностическим уравнением и имеет 80% -ю точность прогноза.

Основное содержание этой главы нашло отображение в следующих печатных работах:

1. Крюк Ю.Я. Оценка тяжести состояния пациентов и прогнозирование частоты рецидивов при хроническом гнойном риносинюите / Селезнев К.Г., Хомяков К.А. // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2017. - Т.26, №2 – С.135-138.

Соискателем проведен отбор больных, их клиническое обследование и изучение показателей функционального состояния полости носа, анализ полученных результатов, их статистическая обработка и формулирование выводов.

2. Селезнев К.Г. Морфотип фаций носового секрета при ринитах и риносинюитах/ Берест И.Е., Хомяков К.А. // Оториноларингология. Восточная Европа.- 2014. - №1 (14) – С.104-110.

Соискателем проведен отбор больных, их клиническое и функциональное обследование, забор биоматериала (смывов из полости носа и ОНП и носового секрета), приготовление фаций, изучение их морфологических особенностей, анализ и систематизация полученных данных, их статистическая обработка и формулирование выводов.

## **РАЗДЕЛ 5. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ РИНОСИНУИТОМ**

### **5.1. Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух после традиционного противовоспалительного лечения**

В предыдущих разделах работы нами показано, что нарушения функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, мукоцилиарного клиренса, обусловленного мукоцилиарной недостаточностью, занимают в патогенезе хронического риносинюита главенствующее место.

Целью данного фрагмента работы было – обосновать эффективный путь восстановления физиологической активности слизистой оболочки, мукоцилиарного аппарата полости носа и околоносовых пазух и активации местного иммунитета после гнойного риносинюита.

Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП) продемонстрировано нами на двух сравниваемых группах пациентов. Больным первой сравниваемой группы санацию пораженных пазух проводили методом перемещения жидкости (антисептиков) по Проетцу [39]. Больным второй сравниваемой группы эвакуацию патологического отделяемого из ОНП осуществляли с помощью аппликаций препаратов, содержащих в своей основе сапонины, полученные из высокоочищенного экстракта цикламена.

При проведении промывания полости носа и ОНП методом перемещения жидкости все пациенты I сравниваемой группы отмечали значительное снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение чувства тяжести в проекции пазух и некоторое улучшение носового дыхания (непродолжительно – от 0,5 до 2-

х часов). Однако, 9 человек (37,5%) отмечали неприятные ощущения в носу и непродолжительную головную боль сразу после процедуры.

Улучшение носового дыхания и уменьшение количества патологического отделяемого из носа отмечалось на 2-3 сутки. На 6-8 сутки необходимость проведения анемизации слизистой оболочки полости носа в I сравниваемой группе заметно уменьшалась и кратность инстилляций назальных деконгестантов снижалась до 1-2 раз в сутки.

После проведения аппликаций препаратов цикламена на слизистую оболочку полости носа пациентов II сравниваемой группы начало активной эвакуации отделяемого через 3-5 минут наблюдалось у 11 (45,83%). В остальных случаях после нанесения препарата возникал приступ частого чихания на протяжении 30-60 минут с обильным отхождением отделяемого.

Улучшение носового дыхания сразу же по окончании первой процедуры отмечено у 17 человек (70,83%) II сравниваемой группы. Противоотечный эффект у этих пациентов сохранялся на протяжении 4-6 часов, в связи с чем в первые 2-3 суток они использовали деконгестанты 1-2 раза в день, а, начиная с 3-4 суток могли полностью отказаться от применения сосудосуживающих капель.

Признаки купирования обострения гнойного риносинусита зафиксированы на 8-13 сутки (в среднем  $9,7 \pm 1,1$  сутки) в I сравниваемой группе, во II сравниваемой группе выздоровление зарегистрировано на 7-11 сутки от начала лечения (в среднем  $8,2 \pm 1,3$  сутки).

Результаты исследования функционального состояния полости носа после окончания традиционного противовоспалительного лечения в сравниваемых группах представлены в Табл. 5.1. По сравнению с результатами нарушений функции слизистой оболочки носа и ОНП, имевших место до начала лечения (Табл. 2.1), в состоянии больных произошли изменения. У больных первой сравниваемой группы дыхательная функция носа увеличивалась на 48,0 % ( $p < 0,001$ ), секреция выделений из носа уменьшилась на 36,1 % ( $p < 0,01$ ), pH секрета имел тенденцию к повышению, мукоцилиарное время уменьшилось на 20,7 % ( $p < 0,05$ ). У больных второй сравниваемой группы дыхательная функция носа

увеличивалась на 52,8 % ( $p < 0,001$ ), секреция выделений из носа уменьшилась на 42,0 % ( $p < 0,01$ ), pH секрета повысился на 15,0 % ( $p < 0,05$ ), мукоцилиарное время уменьшилось на 31,2 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5.1. Функциональное состояние полости носа после окончания традиционного противовоспалительного лечения в сравниваемых группах

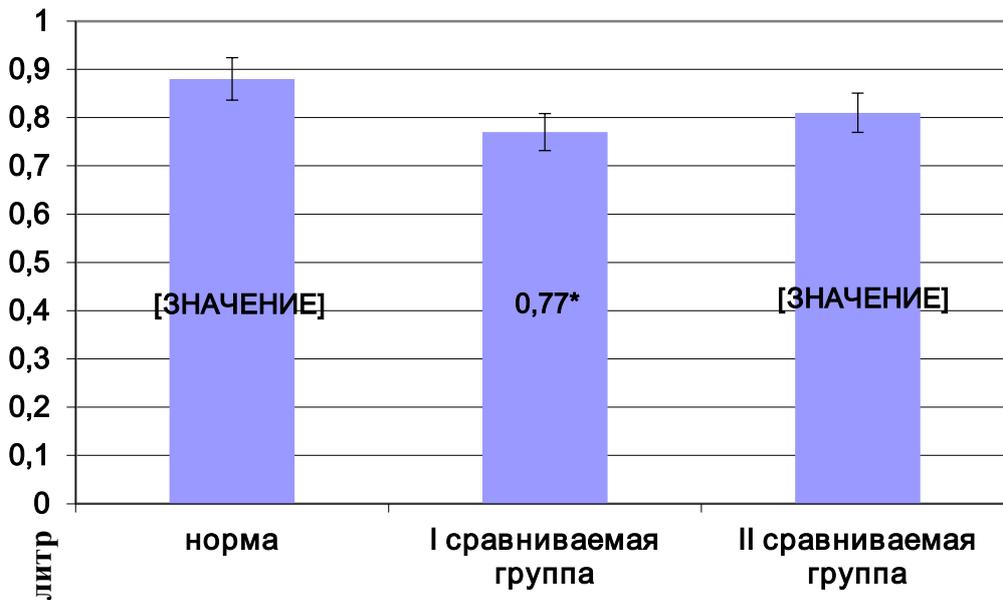
Группы	Функции носа			
	дыхательная (л)	секреторная (мг/мин)	pH	мукоцилиарное время (мин)
I сравниваемая	0,77±0,032	32,2±3,0*	6,7±0,1*	29,2±1,5
II сравниваемая	0,81±0,047	28,9±2,5*	6,9±0,3*	25,6±2,1

Примечание: \* - разница сравниваемых величин между группами статистически недостоверна ( $p \geq 0,05$ ).

Применение промывания полости носа и ОНП методом перемещения жидкости по Проетцу [39] (I сравниваемая группа) является, безусловно, хорошим методом санации пораженных пазух. Однако он оказывает некоторое механическое – не травматическое, но раздражающее – действие на слизистую оболочку. В результате наблюдается только тенденция к нормализации функциональных показателей.

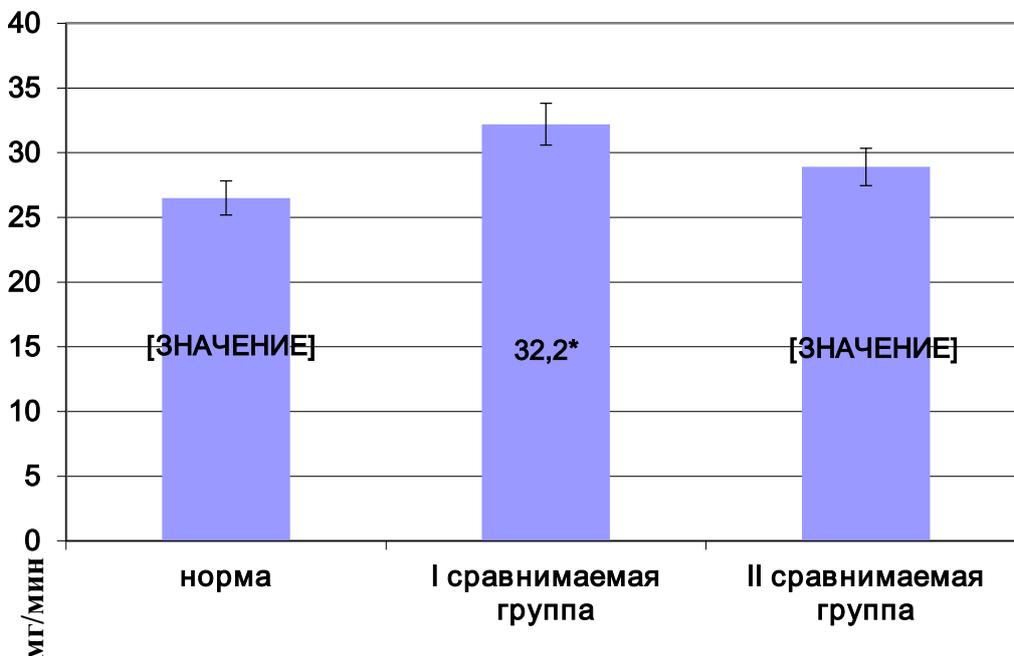
Использование аппликаций гелевых форм экстракта цикламена (II сравниваемая группа) характеризуется малой инвазивностью. Сапонины цикламена влияют на вегетативную активность, обуславливая рефлекторное возникновение выраженной сосудистой реакции и усиление деятельности мерцательного эпителия верхних дыхательных путей. Эндоназальное их применение физиологично уменьшает воспалительную отечность слизистой оболочки, восстанавливает проходимость естественных соустьев ОНП и стимулирует естественную эвакуацию патологического отделяемого из пазухи. В результате функциональные показатели приближаются к нормальным значениям

более заметно, чем при активном промывании ОНП (I сравниваемая группа) (Рис. 5.1 – 5.2).



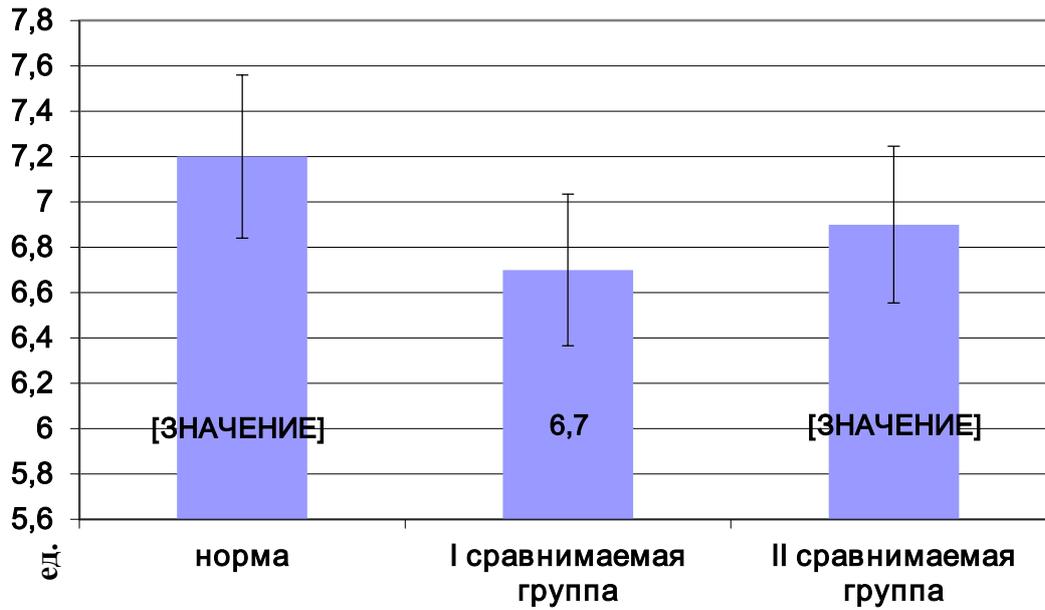
**Рисунок 5.1.** Состояние дыхательной функции носа (л) при купировании воспалительного процесса в сравниваемых группах по сравнению с нормой.

Примечание: \* - обозначена достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).

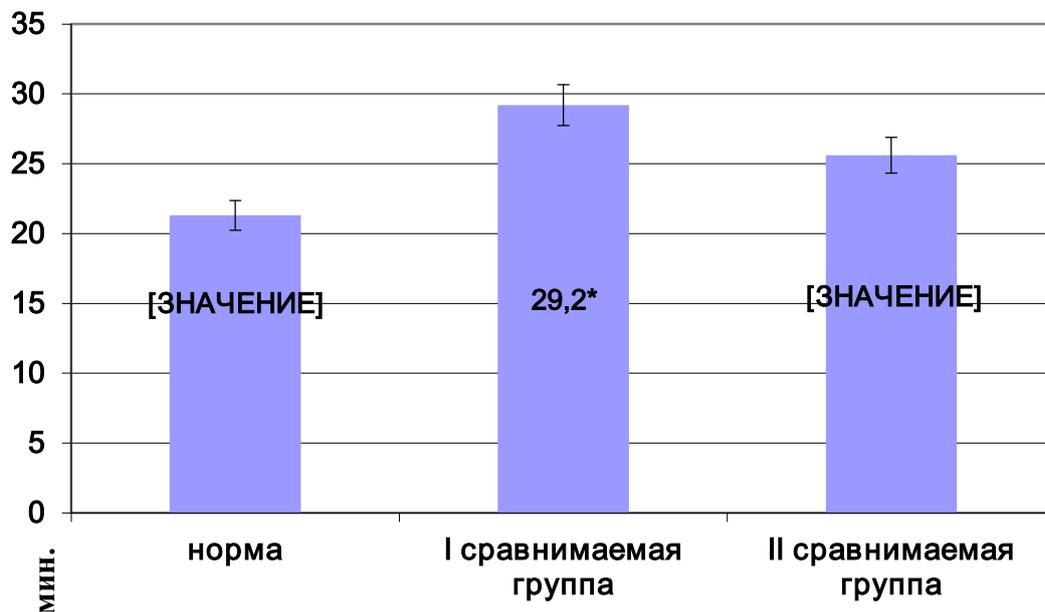


**Рисунок 5.2.** Состояние секреторной функции носа (мг/мин) при купировании воспалительного процесса в сравниваемых группах по сравнению с нормой.

Примечание: \* - обозначена достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 5.3.** Показатель кислотно-щелочного баланса (ед.) полости носа при купировании воспалительного процесса в сравниваемых группах по сравнению с нормой ( $p \geq 0,05$ ).



**Рисунок 5.4.** Показатель времени мукоцилиарного транспорта (мин.) при купировании воспалительного процесса в сравниваемых группах по сравнению с нормой

Примечание: \* - обозначена достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).

Представленные результаты традиционного лечения больных ХГР свидетельствуют о преимуществах щадящих методов воздействия.

Таким образом, при традиционном лечебном воздействии на воспалительный процесс гнойного риносинюита достигается купирование симптомов воспалительного процесса в ОНП, но не обеспечивается полное восстановление физиологической активности полости носа.

## **5.2. Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух после эндоназального применения препаратов морской воды**

Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП) после эндоназального применения препаратов морской воды продемонстрировано нами на исследуемых группах пациентов. Во всех исследуемых группах местное воздействие на воспаленную слизистую оболочку носа осуществляли путем ее орошения препаратами морской воды 6-8 раз в сутки. Кроме того, больным первой исследуемой группы, также, как и больным первой сравниваемой группы, санацию пораженных пазух носа проводили методом перемещения жидкости (антисептиков) по Проетцу [39]. Больным второй исследуемой группы, также, как и больным второй сравниваемой группы, эвакуацию патологического отделяемого из ОНП осуществляли с помощью аппликаций препаратов, содержащих в своей основе сапонины, полученные из высокоочищенного экстракта цикламена.

При использовании эндоназальных ирригаций препаратами морской воды у испытуемых больных отмечалось заметное облегчение самостоятельной эвакуации патологического отделяемого из носа, в связи с чем к 6-7 суткам они могли отказаться от использования деконгестантов.

Во II исследуемой группе под воздействием орошений препаратами морской воды не было отмечено изменения реакции на аппликации гелевых форм сапонинов. Активное выделение гнойного экссудата через 3-5 минут наблюдалось

у 15 (41,6%) испытуемых. В остальных случаях после нанесения экстракта цикламена возникали приступы интенсивного чихания с обильным отхождением отделяемого.

Улучшение носового дыхания сразу же по окончании первой процедуры отмечено у 25 человек (69,4%) этой группы. С 3 суток испытуемые II исследуемой группы не пользовались сосудосуживающими каплями для носа.

Признаки купирования обострения гнойного риносинусита зафиксированы на 7-11 сутки у пациентов I исследуемой группы (в среднем на  $8,0 \pm 1,2$  сутки), во II исследуемой группе выздоровление регистрировалось на 6-9 сутки от начала патогенетического воздействия (в среднем на  $7,7 \pm 1,9$  сутки).

Ни у одного пациента не отмечено каких-либо побочных реакций на эндоназальное использование препаратов морской воды.

Результаты исследования функционального состояния полости носа после окончания курса эндоназальных ирригаций и традиционного противовоспалительного лечения в исследуемых группах представлены в Табл. 5.2. По сравнению с результатами нарушений функции слизистой оболочки носа и ОНП, имевших место до начала лечения (Табл. 2.1), в состоянии больных произошли изменения. У больных первой исследуемой группы дыхательная функция носа увеличивалась на 64,7 % ( $p < 0,001$ ), секреция выделений из носа уменьшилась на 45,1 % ( $p < 0,01$ ), pH секрета имел тенденцию к повышению, мукоцилиарное время уменьшилось на 29,3 % ( $p < 0,01$ ). У больных второй исследуемой группы дыхательная функция носа увеличивалась на 70,6 % ( $p < 0,001$ ), секреция выделений из носа уменьшилась на 47,7 % ( $p < 0,01$ ), pH секрета повысился на 16,0 % ( $p < 0,05$ ), мукоцилиарное время уменьшилось на 38,6 % ( $p < 0,05$ ).

Использование эндоназальных ирригаций препаратов морской воды повышает функциональную эффективность обоих методов местного воздействия на слизистую оболочку полости носа и ОНП при ее воспалении.

Сочетание носовых душей препаратами морской воды с промыванием ОНП по Проетцу [39] (I исследуемая группа) нивелируют негативное влияние

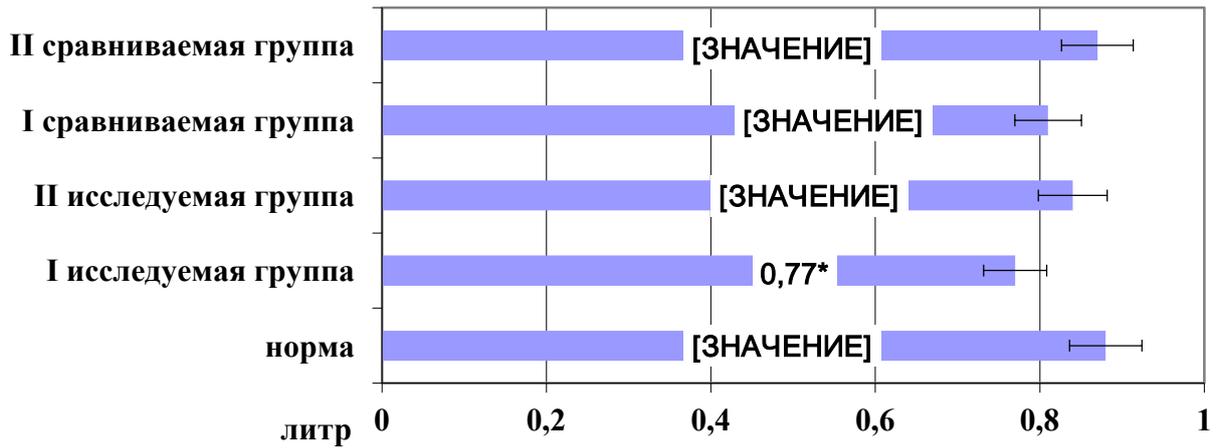
раздражающего воздействия метода на слизистую оболочку, и приводит к нарастанию положительной динамики всех функциональных характеристик. Показатели дыхательной и секреторной функций, рН среды и скорости мукоцилиарного клиренса по окончании воздействия становятся статистически не отличающимися от таковых, достигнутых при максимально щадящем воздействии гелиевыми формами сапонинов.

Таблица 5.2. Функциональное состояние полости носа после окончания курса использования препаратов морской воды и традиционного противовоспалительного лечения в исследуемых группах

Группы	Функции носа			
	дыхательная (л)	секреторная (мг/мин)	рН	мукоцилиарное время (мин)
I исследуемая	0,84±0,041	27,3±3,4*	6,9±0,3*	25,3±1,3
II исследуемая	0,87±0,053	26,8±2,1*	7,1±0,2*	23,1±1,8

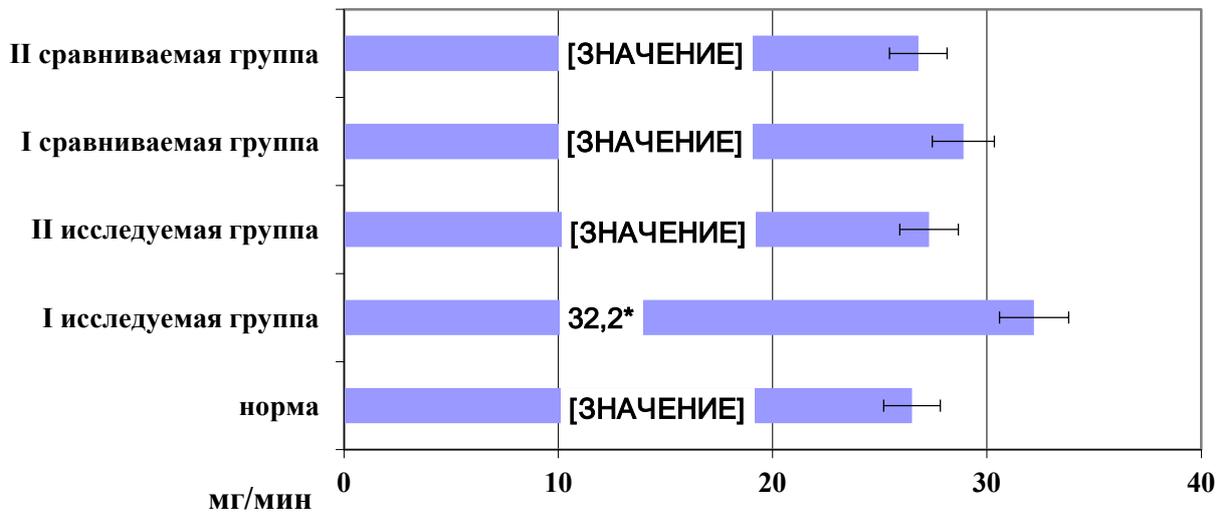
Примечание: \* - разница сравниваемых величин между группами статистически недостоверна ( $p \geq 0,05$ )

Включение местного воздействия на слизистую оболочку полости носа препаратов морской воды привело практически к полному восстановлению всех изучаемых функциональных показателей во II исследуемой группе (Рис. 5.5 – 5.8).



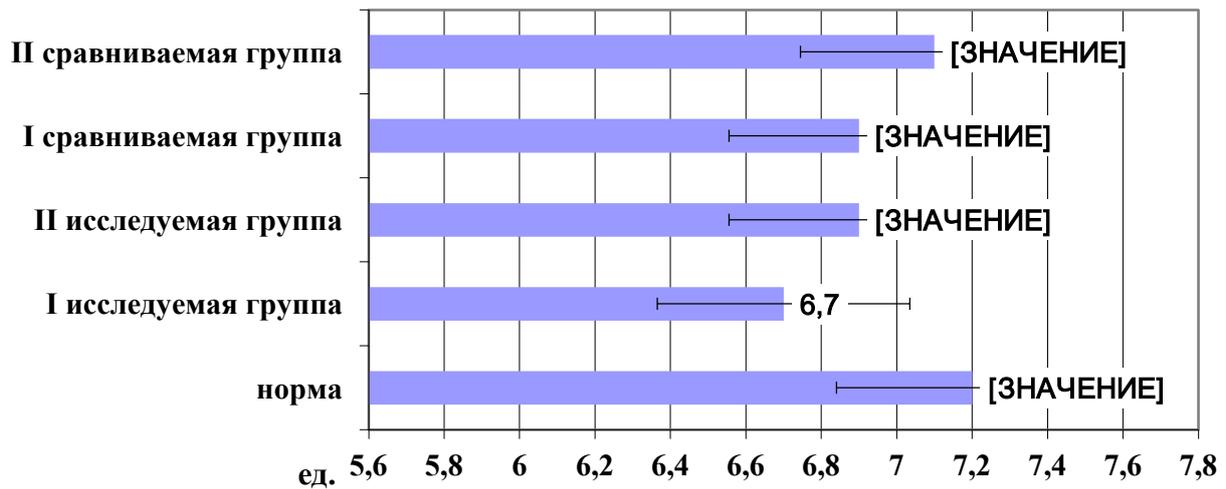
**Рисунок 5.5.** Состояние дыхательной функции носа (л) при купировании воспалительного процесса в сравнимых и исследуемых группах по сравнению с нормой.

Примечание: \* - обозначена достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).

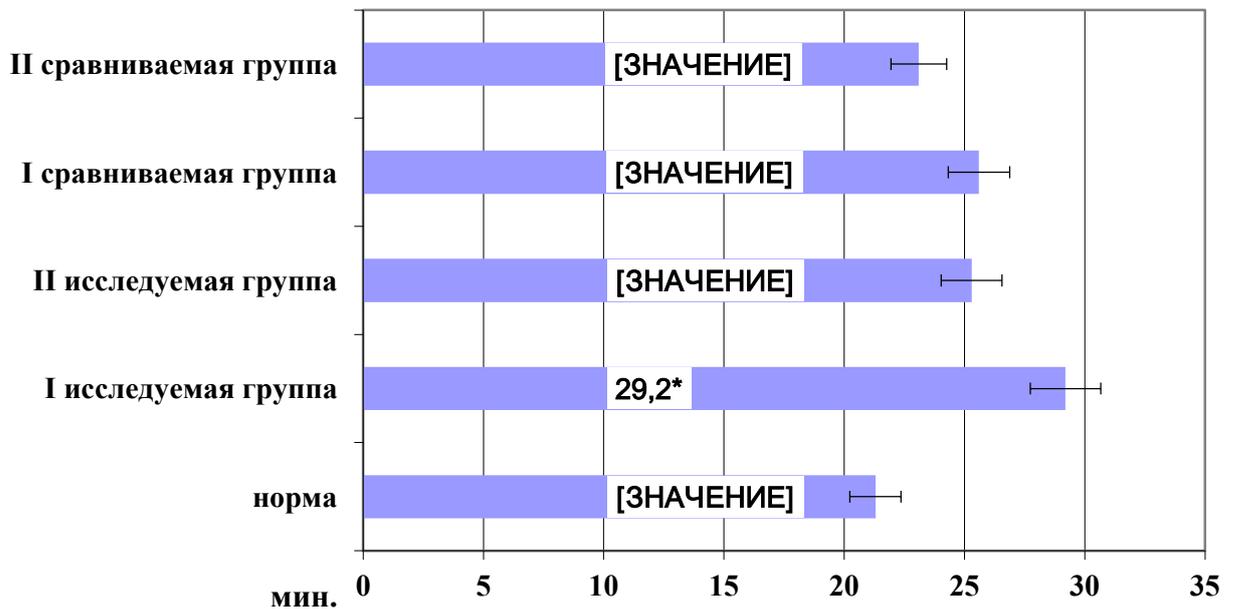


**Рисунок 5.6.** Состояние секреторной функции носа (мг/мин) при купировании воспалительного процесса в исследуемых и сравнимых группах по сравнению с нормой.

Примечание: \* - обозначена достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 5.7.** Показатель кислотно-щелочного баланса (ед) полости носа при купировании воспалительного процесса в исследуемых и сравнимых группах по сравнению с нормой ( $p \geq 0,05$ ).



**Рисунок 5.8.** Показатель времени мукоцилиарного транспорта (мин) при купировании воспалительного процесса в исследуемых и сравнимых группах по сравнению с нормой.

Примечание: \* - обозначена достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования функционального состояния полости носа свидетельствуют о преимуществах щадящих методов воздействия и высокой эффективности препаратов морской воды в функциональной реабилитации слизистой оболочки полости носа и ОНП при ее воспалении.

Таким образом, эндоназальные ирригации препаратами морской воды при обострении хронического гнойного риносинусита способствуют восстановлению функций полости носа, нарушенных воспалительным процессом.

### **5.3. Особенности восстановления местного иммунитета полости носа после традиционного противовоспалительного лечения**

Содержание иммуноглобулинов в смывах из полости носа при ХГР после традиционного противовоспалительного воздействия в сравниваемых группах представлены в Таблице 5.3. По сравнению с результатами содержания иммуноглобулинов до начала лечения (Табл. 2.2), в иммунном состоянии больных произошли изменения. У больных первой сравниваемой группы содержание IgA уменьшилось на 37,2 % ( $p < 0,05$ ), содержание IgM увеличивалась на 67,3 % ( $p < 0,01$ ), содержание IgG снизилось на 36,7 % ( $p < 0,05$ ), содержание sIgA незначительно уменьшилось на 8,0 % ( $p \geq 0,05$ ). У больных второй сравниваемой группы содержание IgA уменьшилось на 42,1 % ( $p < 0,05$ ), содержание IgM увеличивалась на 66,3 % ( $p < 0,01$ ), содержание IgG снизилось на 24,0 % ( $p < 0,05$ ), содержание sIgA незначительно уменьшилось на 18,0 % ( $p \geq 0,05$ ).

Как видно из таблицы, после проведения патогенетического воздействия традиционными методами (сравниваемая группа I и II) отмечается тенденция к нормализации показателей содержания всех классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и секреторного иммуноглобулина А. Динамика изменения каждого показателя свидетельствовала об уменьшении иммунной нагрузки в связи с элиминацией микроорганизмов.

Таблица 5.3. Показатели содержания иммуноглобулинов на слизистой оболочке полости носа после традиционного противовоспалительного лечения у больных хроническим гнойным риносинуситом

Группы	IgA	IgM	IgG	sIgA
I сравниваемая	0,45±0,011	0,169±0,011	0,158±0,019	0,34±0,019
II сравниваемая	0,41±0,009*	0,173±0,013	0,152±0,020	0,3±0,021*

Примечание: \* - разница сравниваемых величин между группами статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

К моменту достижения клинического благополучия А-иммуноглобулиновый индекс приближался к пропорции 1:1 (1,07±0,08 в первой сравниваемой и 1,04±0,07 во второй сравниваемой группах), что в два раза меньше, чем при обследовании до начала лечения (1,86±0,04), но еще значительно отличалось от данного показателя у здоровых (0,25±0,032) - 1:4.

Со стороны факторов неспецифической резистентности также отмечалась положительная динамика (Табл. 5.4). По сравнению с результатами содержания ЦИК и лизоцима в назальном секрете до начала лечения (Табл. 2.3) изменения после лечения были таковыми. Содержание ЦИК имело только тенденцию к снижению в обеих сравниваемых группах. Содержание лизоцима в первой сравниваемой группе увеличивалось на 41,3 % ( $p < 0,05$ ), а во второй – на 54,7 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с содержанием этого показателя до лечения. В обеих сравниваемых группах содержание ЦИК и лизоцима все же в полтора раза превышала величины соответствующих показателей здоровых людей.

Таблица 5.4. Показатели местной неспецифической реактивности полости носа после традиционного противовоспалительного лечения у больных хроническим гнойным риносинуситом

Группы	ЦИК (ед.опт.пл.)	лизоцим (мкг/л)
I сравниваемая	42,8±3,2	2,91±0,05
II сравниваемая	41,8±3,9	3,14±0,06*

Примечание: \* - разница сравниваемых величин между группами статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Некоторое различие всех сравниваемых показателей местного иммунитета в пользу II сравниваемой группы, по всей видимости, объяснялось отсутствием ежедневного активного промывания слизистой оболочки полости носа и ОНП методом перемещения жидкости, при котором вместе с патологическим секретом удалялись и иммунологические факторы (Рис. 5.9 - 5.10).

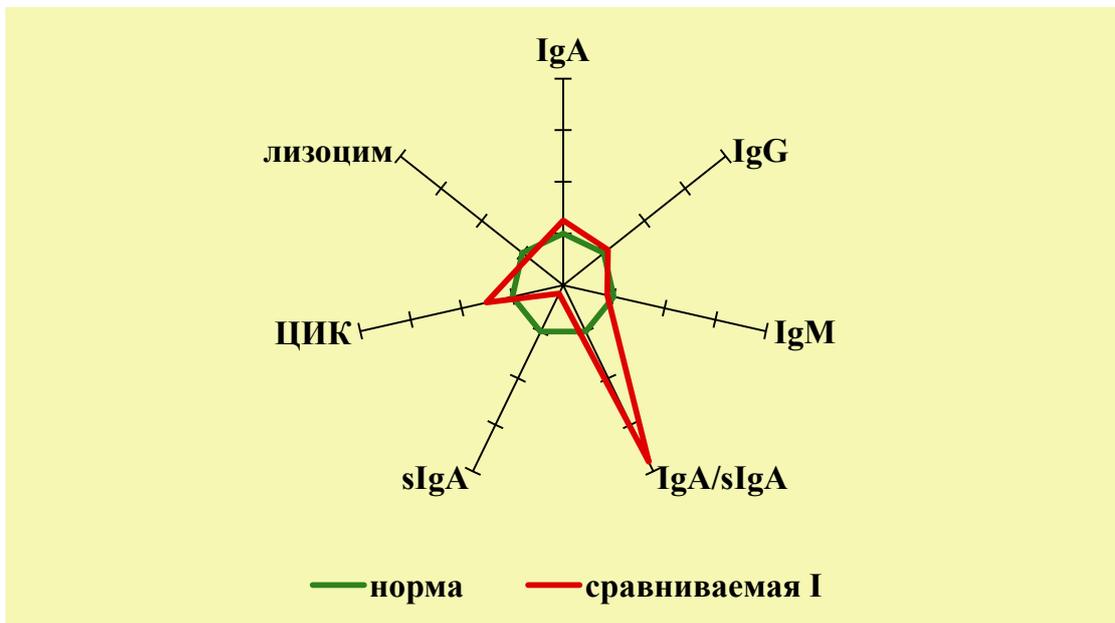
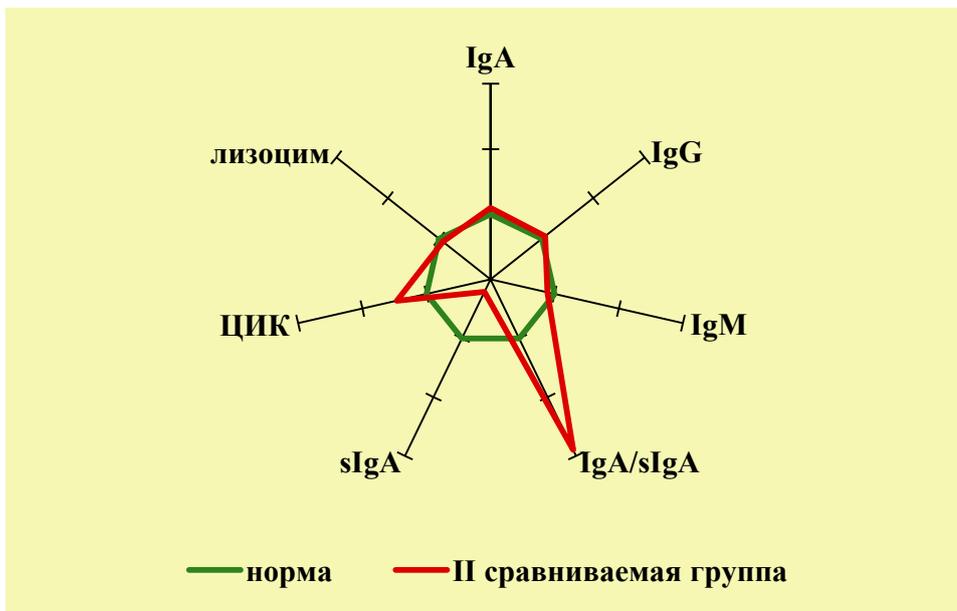


Рисунок 5.9. Показатели местного иммунитета полости носа в I сравниваемой группе после окончания традиционного курса лечения (в условных единицах).



**Рисунок 5.10.** Показатели местного иммунитета полости носа во II сравнимой группе после окончания традиционного курса лечения (в условных единицах).

Таким образом, суммируя все вышесказанное, констатируем, что динамика местных иммунологических показателей при хроническом гнойном риносинусите после проведения традиционного противовоспалительного лечения соответствовала типичной реакции иммунологической системы на купирование воспалительного процесса, но не демонстрировала полного восстановления нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух.

#### **5.4. Особенности восстановления местного иммунитета полости носа после эндоназального применения препаратов морской воды и традиционного противовоспалительного лечения**

Содержание иммуноглобулинов в смывах из полости носа при ХГР после эндоназального применения препаратов морской воды и традиционного противовоспалительного воздействия в исследуемых группах представлены в Таблице 5.5. По сравнению с результатами содержания иммуноглобулинов до начала лечения (Табл. 2.2), в иммунном состоянии больных произошли

изменения. У больных первой исследуемой группы содержание IgA уменьшилось на 42,0 % ( $p < 0,01$ ), содержание IgM увеличивалась на 81,0 % ( $p < 0,01$ ), содержание IgG снизилось на 29,9 % ( $p < 0,05$ ), содержание sIgA увеличилось в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ). У больных второй исследуемой группы содержание IgA уменьшилось на 43,8 % ( $p < 0,05$ ), содержание IgM увеличивалась на 84,3 % ( $p < 0,01$ ), содержание IgG снизилось на 32,9 % ( $p < 0,05$ ), содержание sIgA увеличилось в 2.5 раза ( $p < 0,01$ ). Как видно из этих данных, во всех случаях, когда при хроническом гнойном риносинусите в стадии обострения местное воздействие на слизистую оболочку полости носа было усилено препаратами морской воды, наблюдалось более выраженная положительная динамика изучаемых иммунологических показателей. Так, концентрация всех иммуноглобулинов во II исследуемой группе достигала референтных значений, а в I исследуемой группе подходила к границам физиологической нормы.

Таблица 5.5. Показатели содержания иммуноглобулинов на слизистой оболочке полости носа после традиционного противовоспалительного лечения и использования препаратов морской воды у больных хроническим гнойным риносинуситом

Группы	IgA	IgM	IgG	sIgA
I исследуемая	0,41±0,012	0,181±0,009	0,150±0,017	0,86±0,017
II исследуемая	0,40±0,071	0,188±0,009	0,147±0,018	0,91±0,015

Примечание:\* - разница сравниваемых величин между группами статистически не достоверна ( $p \geq 0,05$ ).

Особенно показательно, что А-иммуноглобулиновый индекс после воздействия, включающего реабилитацию слизистой оболочки полости носа и ОНП, приближался к норме и принимал значения 1: 2: (0,49±0,05 во II исследуемой группе и 0,46±0,04 в I исследуемой группе).

Со стороны факторов неспецифической резистентности также отмечалась положительная динамика (Табл. 5.6). По сравнению с результатами содержания

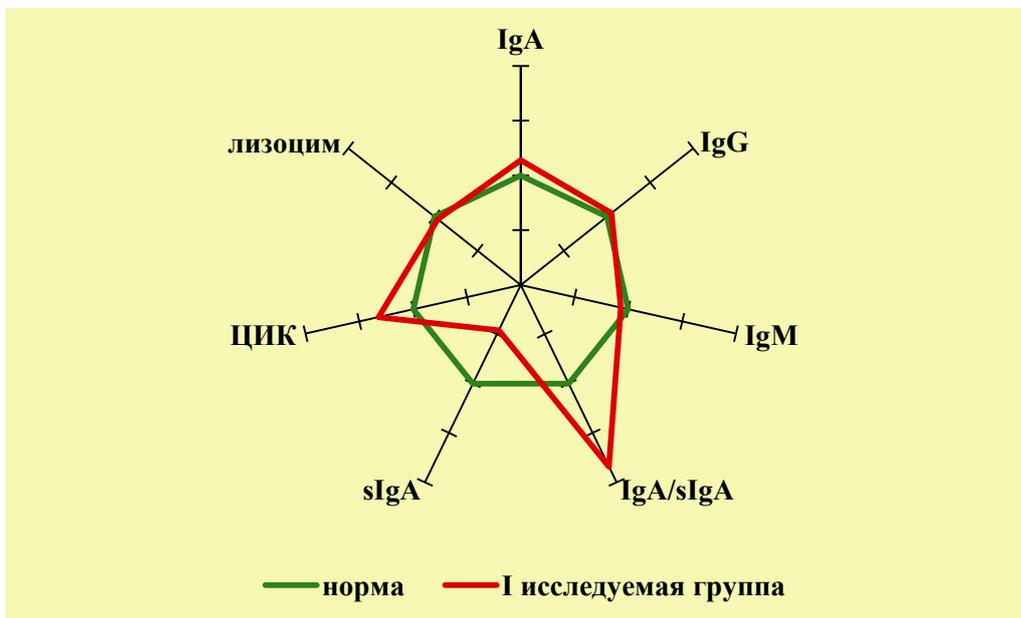
ЦИК и лизоцима в назальном секрете до начала лечения (Табл. 2.3) изменения после лечения были таковыми. Содержание ЦИК снижалось в обеих исследуемых группах соответственно на 28,2 % ( $p < 0,05$ ) и 33,7 % ( $p < 0,05$ ). Содержание лизоцима в первой исследуемой группе увеличивалось на 60,7 % ( $p < 0,05$ ), а во второй – на 60,3 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с содержанием этого показателя до лечения. Восстанавливающее воздействие препаратов морской воды уменьшало раздражающее воздействие активных промываний полости носа и ОНП на слизистую оболочку, в результате чего иммунологические показатели в I исследуемой группе статистически сравнивались с таковыми во II исследуемой группе. Исключение составляло только содержание sIgA, которое во второй группе статистически достоверно более значимо приближалось к нормальным значениям.

Таблица 5.6. Показатели местной неспецифической реактивности полости носа после курса использования препаратов морской воды и традиционного противовоспалительного лечения у больных хроническим гнойным риносинуситом

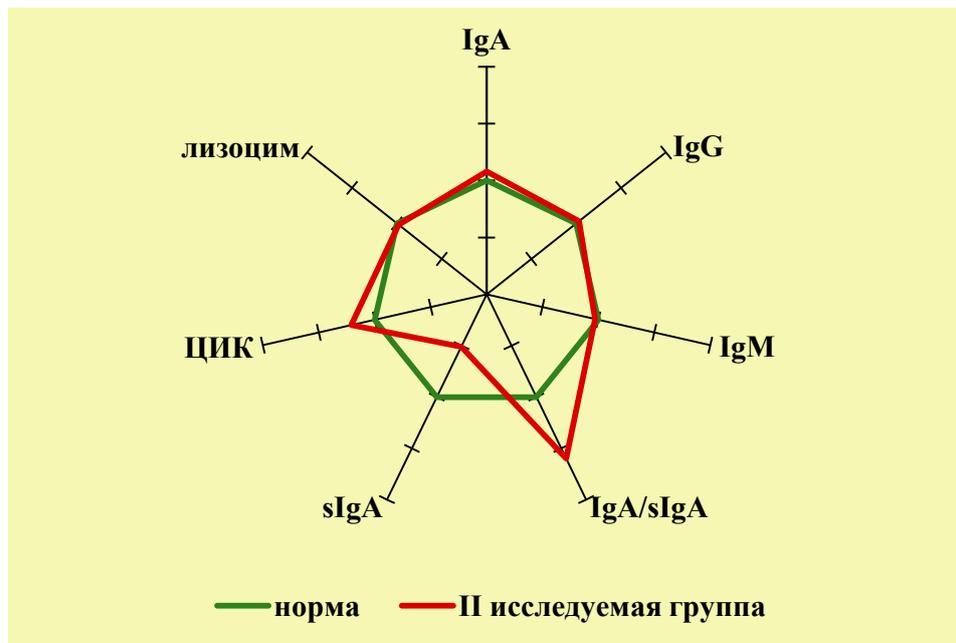
Группы	ЦИК (ед.опт.пл.)	лизоцим (мкг/л)
I исследуемая	36,8±4,3	3,23±0,09
II исследуемая	34,7±4,1	3,27±0,08

Примечание: разница сравниваемых величин между группами статистически недостоверна ( $p \geq 0,05$ ).

Таким образом, под воздействием эндоназальных ирригаций препаратами морской воды, проводимых в исследуемых группах, отмечалась более выраженная положительная динамика местных иммунологических показателей, особенно в отношении нормализации уровня содержания лизоцима, а также - иммуноглобулинов всех классов (рис. 5.11. и 5.12).



**Рисунок 5.11.** Показатели местного иммунитета полости носа в I исследуемой группе после окончания традиционного курса лечения (в условных единицах).



**Рисунок 5.12.** Показатели местного иммунитета полости носа во II исследуемой группе после окончания традиционного курса лечения (в условных единицах).

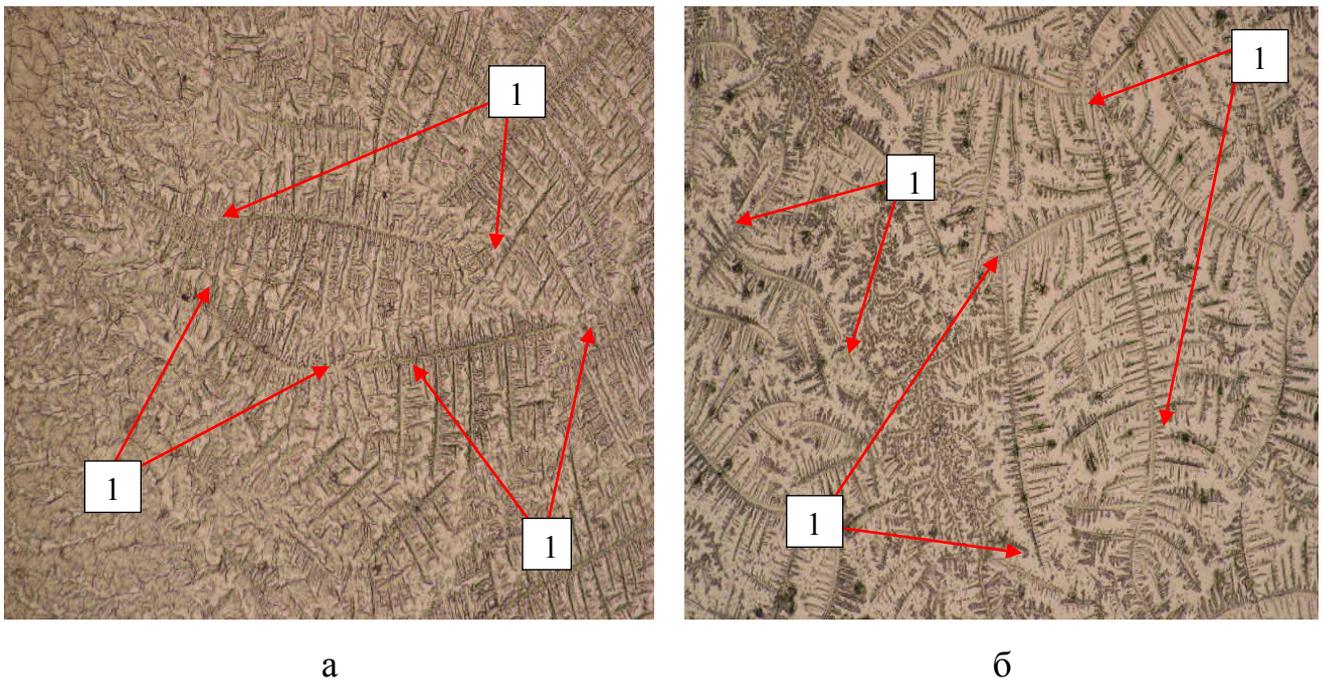
По-видимому, эта закономерность отражала хороший уровень реабилитации морфофункционального состояния слизистой оболочки полости носа и ОНП.

Таким образом, местное использование препаратов морской воды при хроническом гнойном риносинусите способствует восстановлению местной иммунологической реактивности слизистой оболочки полости носа, что обеспечивает повышение ее защитной способности.

### **5.5. Характеристика особенностей морфотипов фаций носового секрета после купирования обострения хронического гнойного риносинусита**

Изучение особенностей фаций носового секрета, проведенное по констатации клинического благополучия, выявило во всех случаях положительную динамику, которая была оценена, как: нормализация морфотипа или тенденция морфотипа к нормализации.

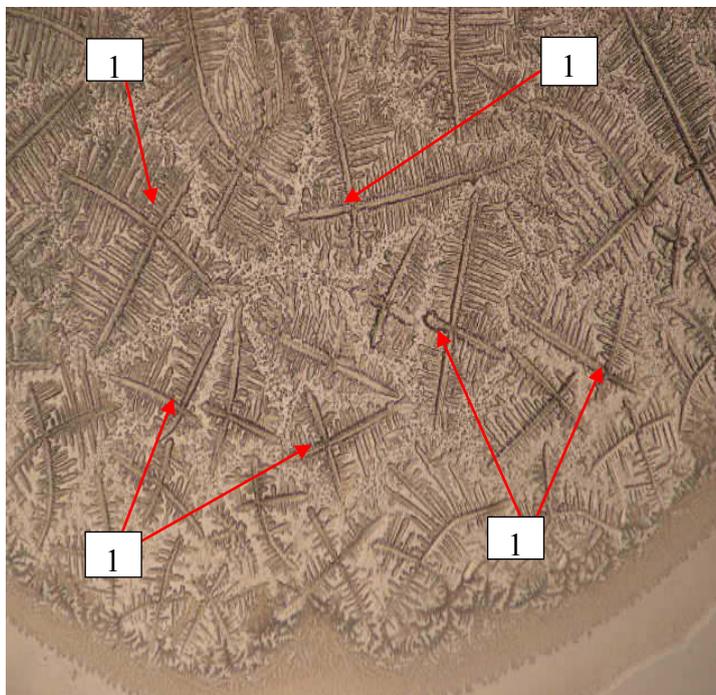
Тенденция к нормализации выразалось в увеличении площади центральной зоны фации и появлении на фоне измененных структур крестообразных и папоротниковидных кристаллов, характерных для нормального носового секрета (Рис. 5.13). Если в препарате преобладали измененные кристаллы, положительная динамика оценивалась, как умеренная. Если же в поле зрения наблюдались в основном нормальные структуры, среди которых располагались единичные измененные кристаллы, положительная динамика оценивалась, как выраженная.



**Рисунок 5.13.** Положительная динамика восстановления нормального морфотипа фации носового секрета после окончания традиционного курса лечения: умеренная (а) и выраженная (б) с преобладанием папоротниковидных кристаллов (1) (1x40)

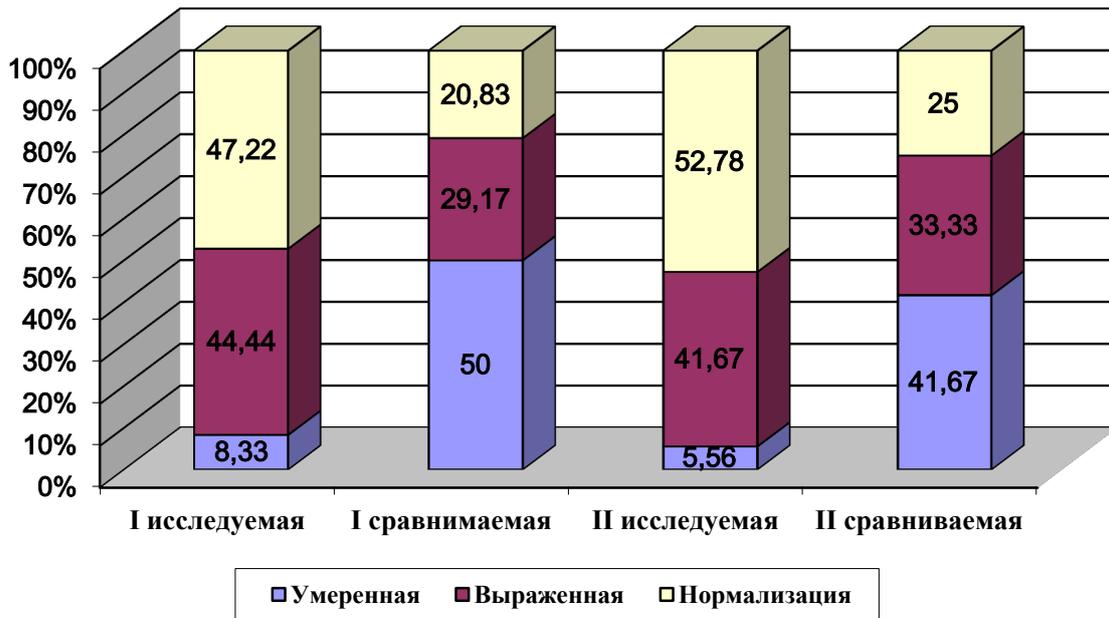
При нормализации морфотипа твердой фазы носового секрета отмечалось преобладание площади центральной зоны (85-90%) фации над периферической (10-15%) и расположение в центральной зоне фации солевых кристаллов, имеющих «древовидную» форму с ветвлениями 1-4 порядка, отходящими под прямым углом (Рис. 5.14).

По достижении клинических признаков купирования воспалительного процесса описанные изменения наблюдались в группах следующим образом (Табл. 5.7, Рис. 5. 15).



**Рисунок 5.14.** Нормальный морфотип фации носового секрета с преобладанием крестообразных (1) кристаллов (1x40)

Таким образом, изучение фаций носового секрета, проведенное по констатации клинического благополучия, выявило во всех случаях положительную динамику изменений морфотипов.



**Рисунок 5.15.** Распределение морфотипом фаций носового секрета внутри групп больных после окончания лечения (%)

**Таблица 5.7.** Положительная динамика восстановления нормального морфотипа фаций носового секрета после окончания курса лечения

Динамика (+)	Группы			
	исследуемая I (n=36)	исследуемая II (n=36)	сравнимая I (n=24)	сравнимая II (n=24)
Умеренная	3 (8,33%)	2 (5,56%)	12 (50,0%)	10 (41,67%)
Выраженная	16 (44,44%)	15 (41,67%)	7 (29,17%)	8 (33,33%)
Нормализация	17 (47,22%)	19 (52,78%)	5 (20,83%)	6 (25,0%)

Примечание: величина различий между исследуемыми и сравнимыми группами недостоверна ( $p \geq 0,05$ ); величина различий между исследуемыми и сравнимыми группами достоверна ( $p < 0,05$ ).

Положительная динамика восстановления нормального морфотипа фации носового секрета после окончания традиционного курса лечения может быть умеренной и выраженной.

В целом же, сочетание носовых душей препаратами морской воды с промыванием ОНП по Претцу [39] (I исследуемая группа) нивелировало негативное влияние раздражающего воздействия метода на слизистую оболочку и обеспечило нарастание положительной динамики всех функциональных характеристик. Показатели дыхательной и секреторной функций, рН среды и скорости мукоцилиарного клиренса по окончании воздействия становились статистически не отличающимися от таковых, достигнутых при максимально щадящем воздействии гелевыми формами сапонинов (II сравниваемая группа). А во II исследуемой группе орошения препаратами морской воды приводило практически к полному восстановлению всех изучаемых функциональных показателей до региональной физиологической нормы.

Динамика местных иммунологических показателей при хроническом гнойном риносинусите после проведения традиционного saniрующего воздействия соответствовала типичной реакции иммунологической системы на купирование воспалительного процесса. Однако полного восстановления нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при этом не наблюдалось.

Вместе с тем усиление местного saniрующего воздействия на очаг гнойного воспаления с помощью эндоназальных ирригаций препаратов морской воды, обладающих восстановительным эффектом, обеспечивало элиминацию патогена и облегчало его эвакуацию. Это повысило функциональную эффективность обоих методов традиционного воздействия на слизистую оболочку полости носа и ОНП при ХГР.

## 5.6. Эффективность лечения пациентов с учетом комплексной оценки тяжести состояния

Для комплексного учета тяжести состояния пациентов с хроническим гнойным риносинуситом с учетом всех изученных показателей функции слизистой оболочки носа и ОНП, состояния местного иммунитета, неспецифической резистентности и характера фаций носового секрета применена разработанная нами методика (см. раздел IV). Все объективные клиничко-лабораторные показатели в группах до и после стационарного лечения представлены в Таблице 5.8. Как видно из представленных данных, все клиничко-лабораторные показатели, характеризующие риносинусит, повторяли характер изменений, описанных ранее в соответствующих группах больных.

Таблица 5.8. Оценка тяжести пациентов в баллах в двух группах пациентов при поступлении в стационар ( $M \pm m$ )

Клиничко-лабораторные проявления риносинусита	До лечения	После лечения			
		I сравниваемая	II сравниваемая	I исследуемая	II исследуемая
Степень затруднения носового дыхания	1,5 ± 0,13	0,7 ± 0,06 <sup>1</sup>	0,7 ± 0,05 <sup>1</sup>	0,5 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	0,4 ± 0,04 <sup>1,3</sup>
Степень ринорреи	1,4 ± 0,16	1,0 ± 0,07 <sup>1</sup>	0,9 ± 0,05 <sup>1</sup>	0,8 ± 0,07 <sup>1</sup>	0,8 ± 0,05 <sup>1</sup>
Состояние транспортной функции слизистой оболочки	1,5 ± 0,17	1,1 ± 0,09 <sup>1</sup>	1,0 ± 0,07 <sup>1</sup>	1,0 ± 0,06 <sup>1</sup>	0,9 ± 0,06 <sup>1</sup>
Состояние pH секрета	1,4 ± 0,12	1,4 ± 0,11	1,3 ± 0,12	1,4 ± 0,12	1,2 ± 0,11
Содержание в секрете IgG	1,5 ± 0,15	0,9 ± 0,07 <sup>1</sup>	1,0 ± 0,07 <sup>1</sup>	0,9 ± 0,05 <sup>1</sup>	0,9 ± 0,07 <sup>1</sup>
Содержание в секрете IgM	1,5 ± 0,12	0,5 ± 0,03 <sup>1</sup>	0,5 ± 0,03 <sup>1</sup>	0,3 ± 0,02 <sup>1,2</sup>	0,2 ± 0,01 <sup>1,3</sup>
Содержание в секрете IgA	1,5 ± 0,14	0,9 ± 0,07 <sup>1</sup>	0,9 ± 0,06 <sup>1</sup>	0,9 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,8 ± 0,06 <sup>1</sup>
Содержание в секрете sIgA	1,5 ± 0,16	1,4 ± 0,12	1,3 ± 0,18	0	0
Содержание в секрете лизоцима	1,5 ± 0,14	0,8 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,6 ± 0,03 <sup>1</sup>	0,6 ± 0,03 <sup>1,2</sup>	0,5 ± 0,03 <sup>1</sup>
Содержание в секрете ЦИК	1,4 ± 0,14	1,4 ± 0,13	1,4 ± 0,15	1,0 ± 0,09 <sup>1,2</sup>	0,9 ± 0,08 <sup>1,3</sup>
Оценка характера	1,4 ± 0,12	1,3 ± 0,13	1,2 ± 0,12	0,6 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	0,5 ± 0,05 <sup>1</sup>

морфотипа фаций					
ИТОГО	16,1± 1,31	11,4± 0,98 <sup>1</sup>	10,8± 0,81 <sup>1</sup>	8,0± 0,62 <sup>1,2</sup>	7.1± 0,55 <sup>1,3</sup>

Примечание: <sup>1</sup> - обозначена достоверность различий по сравнению с показателями до лечения ( $p<0,05$ ); <sup>2</sup> - обозначена достоверность различий по сравнению с показателями I сравниваемой группы ( $p<0,05$ ); <sup>3</sup> - обозначена достоверность различий по сравнению с показателями II сравниваемой группы ( $p<0,05$ ).

Однако, важно, что вся совокупность клинико-лабораторных признаков болезни внутри каждой изучаемой группы была преобразована в величину единственного показателя К. Сравнивая величину этого показателя до и после лечения, можно было объективизировать эффективность терапии. Терапевтические мероприятия, осуществляемые в I сравниваемой группе, к концу стационарного лечения уменьшали тяжесть состояния пациентов на 29,2 % ( $p<0,05$ ), во II сравниваемой группе – на 32,9 % ( $p<0,05$ ), в I исследуемой группе – на 50,3 % ( $p<0,05$ ), во II исследуемой группе – на 55,9 % ( $p<0,05$ ). Наиболее низкие значения показателя К в исследуемых группах (по отношению к сравниваемым), безусловно, свидетельствовали о выраженном лечебном действии назальных ингаляций препаратов морской воды.

### 5.7. Результаты наблюдения в отдаленном периоде

В течение года после проведенного лечения и выписки больных в исследуемых группах не зарегистрировано ни одного обострения ХГР.

За весь же период наблюдения (2 года после оказанного воздействия) рецидив воспалительного процесса в околоносовых пазухах зарегистрирован у 11 человек (30,6%) I исследуемой и у 10 человек (27,8%) II исследуемой группы.

В группах сравнения в течение первого же года, после проведенного противовоспалительного воздействия обострения ХГР зарегистрированы у 13 человек (54,2%) в I сравниваемой и у 12 человек (50,0%) во II сравниваемой группе. За весь двухлетний период наблюдения в I сравниваемой группе

отмечены 31 рецидив (у 7 наблюдавшихся – дважды и у 2 испытуемых – трижды), а во II сравниваемой группе – 29 случаев (у 8 наблюдавшихся – дважды) (Табл. 5.9).

Таблица 5.9. Частота рецидивов хронического гнойного риносинюита в разных группах больных в течение 2-х лет после окончания стационарного лечения (%)

Годы после окончания лечения	Группы			
	исследуемая I (n=36)	исследуемая II (n=36)	сравниваемая I (n=24)	сравниваемая II (n=24)
Первый год	0	0	54,2	50,0
Второй год	30,6	27,8	75,0	70,8

Результаты исследования выявляют четкое снижение распространенности ХГР в группах, участники которых получали в составе комплексного лечения эндоназальное воздействие препаратами морской воды, в сравнении с другими группами.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что эндоназальные ирригации препаратов морской воды при ХГР способствуют восстановлению нормальных характеристик физиологической активности слизистой оболочки полости носа и ОНП и ее мукоцилиарной системы, то есть, обеспечивают ее функциональную реабилитацию и восстановление высокого уровня антимикробной защиты.

## Резюме

1. Лечебные мероприятия, направленные на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком (I сравниваемая группа), увеличивают дыхательную функцию носа на 48,0 % ( $p<0,001$ ), уменьшают ринорею на 36,1 % ( $p<0,01$ ), уменьшают мукоцилиарное время на 20,7 % ( $p<0,05$ ). У больных этой группы в носовом секрете также снижается секреция IgA на 37,2 % ( $p<0,05$ ),

увеличивается содержание IgM на 67,3 % ( $p < 0,01$ ), уменьшается содержание IgG на 36,7 % ( $p < 0,05$ ), а концентрация лизоцима увеличивается на 41,3 % ( $p < 0,05$ ). Уровни sIgA и ЦИК при этом не изменяются. Характер фаций носового секрета у больных этой группы практически не изменяется;

2. Лечебные мероприятия, направленные на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком и включающие эндоназальные аппликации препаратов, содержащих сапонины цикламена (II сравниваемая группа), увеличивают дыхательную функцию носа на 52,8 % ( $p < 0,001$ ), уменьшают ринорею на 42,0 % ( $p < 0,01$ ), увеличивают на 15,0 % ( $p < 0,05$ ) pH носового секрета, уменьшают мукоцилиарное время на 31,2 % ( $p < 0,05$ ). У больных этой группы в носовом секрете также снижается секреция IgA на 42,1 % ( $p < 0,05$ ), увеличивается содержание IgM на 66,3 % ( $p < 0,01$ ), уменьшается содержание IgG на 24,0 % ( $p < 0,05$ ), а концентрация лизоцима увеличивается на 54,7 % ( $p < 0,05$ ). Уровни sIgA и ЦИК при этом не изменяются. Характер фаций носового секрета у больных этой группы практически не изменяется;

3. Лечебные мероприятия, направленные на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком и включающие эндоназальные орошения слизистой оболочки носа препаратами морской воды (I исследуемая группа), увеличивают дыхательную функцию носа на 64,7 % ( $p < 0,001$ ), уменьшают ринорею на 45,1 % ( $p < 0,01$ ), уменьшают мукоцилиарное время на 29,3 % ( $p < 0,01$ ). У больных этой группы в носовом секрете также снижается секреция IgA на 42,0 % ( $p < 0,01$ ), увеличивается содержание IgM на 81,0 % ( $p < 0,01$ ), уменьшается содержание IgG на 29,9 % ( $p < 0,05$ ), а концентрация лизоцима увеличивается на 60,7 % ( $p < 0,05$ ). Уровень sIgA увеличивается в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ), а концентрация ЦИК при этом снижается на 28,2 ( $p < 0,05$ ). Характер фаций носового секрета у больных этой группы восстанавливается до уровня незначительных изменений ( $p < 0,05$ );

4. Лечебные мероприятия, направленные на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком, включающие эндоназальные аппликации цикламена и орошения слизистой оболочки носа препаратами морской воды (II

исследуемая группа), увеличивают дыхательную функцию носа на 70,6 % ( $p < 0,001$ ), уменьшают ринорею на 47,7 % ( $p < 0,01$ ), увеличивают pH носового секрета на 16,0 % ( $p < 0,05$ ), уменьшают мукоцилиарное время на 38,6 % ( $p < 0,05$ ). У больных этой группы в носовом секрете также снижается секреция IgA на 43,8 % ( $p < 0,05$ ), увеличивается содержание IgM на 84,3 % ( $p < 0,01$ ), уменьшается содержание IgG на 32,9 % ( $p < 0,05$ ), а концентрация лизоцима увеличивается на 60,3 % ( $p < 0,05$ ). Уровень sIgA увеличивается в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ), а концентрация ЦИК при этом снижается на 33,7 ( $p < 0,05$ ). Характер фаций носового секрета у больных этой группы восстанавливается до уровня незначительных изменений ( $p < 0,05$ );

5. По данным изменения интегративного показателя тяжести состояния больных (К), терапевтические мероприятия, осуществляемые в I сравниваемой группе, к концу стационарного лечения уменьшают тяжесть состояния пациентов на 29,2 % ( $p < 0,05$ ), во II сравниваемой группе – на 32,9 % ( $p < 0,05$ ), в I исследуемой группе – на 50,3 % ( $p < 0,05$ ), во II исследуемой группе – на 55,9 % ( $p < 0,05$ );

6. После проведенного лечения в I и II сравниваемых группах рецидив заболевания к концу первого года наступает в 54,2 % и 50,0 % случаев соответственно, в исследуемых группах он не наступает. К концу второго года наблюдения в сравниваемых I и II группах рецидив заболевания возникает в 75,0 и 70,8 % случаев соответственно, а в I и II исследуемых группах в 30,6% и 27,8 % случаях;

7. Полноценное восстановление функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух достигается совокупностью лечебных мероприятий, применяемых во II исследуемой группе больных. Эндоназальные ирригации препаратов морской воды способствуют восстановлению мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при хроническом гнойном риносинусите.

Основное содержание этой главы нашло отображение в следующих печатных работах:

1. Крюк Ю.Я. Состояние местного иммунитета полости носа после эндо-назального применения препаратов морской воды и традиционного противовоспалительного лечения хронического гнойного риносинюита / Хомяков К.А. // Университетская клиника. - 2017. - Т.13, №2 – С.140-143.

Соискателем проведен отбор больных, их клиническое обследование и изучение показателей функционального состояния полости носа, анализ полученных результатов, их статистическая обработка и формулирование выводов.

2. Селезнев К.Г. Состояние морфотипа фаций носового секрета при различных формах риносинюита/ Берест И.Е., Хомяков К.А. // Ринологія.- 2012. - №4 – С.23-128.

Соискателем проведен отбор больных, их клиническое и функциональное обследование, забор биоматериала (смывов из полости носа и ОНП и носового секрета), приготовление фаций, изучение их морфологических особенностей, анализ и систематизация полученных данных, их статистическая обработка и формулирование выводов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очищение вдыхаемого воздуха в полости носа (мукоцилиарный клиренс) обеспечивается мукоцилиарным транспортом и происходит благодаря взаимодействию реснитчатого аппарата с носовым секретом [18, 25].

Мукоцилиарный клиренс является первым барьером на пути проникновения всех видов патогенов. До тех пор, пока защитная функция мукоцилиарного аппарата полости носа является достаточной, основная масса пылевых частиц и микроорганизмов задерживается в верхних отделах дыхательных путей и выводится со слизью.

Слизистый секрет принимает участие не только в механическом очищении слизистой оболочки, но и выполняет функцию химического и биологического барьера, содержит неспецифические и специфические факторы защиты, обеспечивает протекание метаболических процессов в слизистой оболочке полости носа [4, 36].

Предполагают, что в повреждении мукоцилиарного транспорта более важны количественные и качественные изменения состава секрета, чем умеренные структурные нарушения ресничек или вызванное медиаторами замедление скорости их колебаний [41]. Только в тех случаях, когда показатели носового секрета соответствуют определенным значениям, может действовать эффективный механизм очищения. Если же они выходят за пределы нормальных значений – мукоцилиарный транспорт прекращается [18].

В связи с глобальным ухудшением экологии последнее положение с каждым днем становится все более актуальным, особенно для жителей промышленных и индустриальных регионов, которые характеризуются высоким уровнем загрязнения воздуха, загазованностью и значительным радиационным фоном окружающей среды. Пагубное влияние на мукоцилиарный аппарат и его активность оказывают также частицы бытовых химических средств, кондиционированный воздух жилых и рабочих помещений и вредные

производственные факторы (повышенные температура и сухость, сквозняки и т.д.).

В многочисленных исследованиях показано, что нарушения мукоцилиарного клиренса, обусловленные мукоцилиарной недостаточностью, занимают в патогенезе различных форм хронического риносинюита главенствующее место [22, 40]. Отмечается также, что использование антибактериальных препаратов, назальных кортикостероидов и деконгестантов при хроническом гнойном риносинюите (ХГР) сопровождается угнетением мукоцилиарного аппарата. Исходом же гнойного воспаления слизистой оболочки является формирование участков дисплазии, не способных осуществлять мукоцилиарный клиренс. В результате снижается защитная функция слизистой оболочки и ее способность противостоять негативным внешним воздействиям, что создает благоприятные условия для формирования хронических ринитов и синюитов при контакте с патогенами в дальнейшем [39].

Однако состояние мукоцилиарной системы (МЦС) при данной патологии изучено не в полной мере и не всегда учитывается при лечении риносинюита. Появившиеся относительно недавно в фармацевтическом арсенале назальные спреи препаратов морской воды дают возможность дополнить местное терапевтическое воздействие на воспалительный процесс слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) при риносинюитах. Появившиеся недавно на фармацевтическом рынке назальные спреи препаратов морской воды дают возможность дополнить местное терапевтическое воздействие на воспалительный процесс слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при риносинюитах. Но, хоть морская вода, благодаря своему минеральному и солевому составу, издавна известна, как средство элиминации патогена и облегчения эвакуации патологического секрета из полости носа и околоносовых пазух [1, 5, 20, 43, 51], ее роль в восстановлении функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух нуждается в дальнейшем изучении.

Возникновение и развитие нового направления в медицине – морфологии

биологических жидкостей человека – позволяет на новом уровне исследовать физиологическую эффективность современных методов воздействия на слизистую оболочку полости носа и ОНП при риносинюитах и оценить степень функциональной реабилитации ее МЦС [55].

В целом же патогенетическая роль нарушений дыхательной и секреторной функции, мукоцилиарного транспорта, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух в развитии хронического гнойного риносинюита нуждаются в более детальном освещении. Нуждаются в разработке методы оценки тяжести состояния больных и способы прогнозирования рецидивов хронического гнойного риносинюита. Эти методы нужны для совершенствования оценки эффективности терапии, разработки профилактических мероприятий, выработки критериев полного восстановления функции слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, поиска эффективных средств для этого восстановления.

Целью данной работы было – оценить значимость нарушений функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета в патогенезе, тяжести состояния, прогнозе рецидивов хронического гнойного риносинюита и определить эффективные пути восстановления мукоцилиарной системы слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при этом заболевании.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучить особенности расстройств физиологической активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета в острой стадии хронического гнойного риносинюита.
2. Разработать методы оценки тяжести состояния пациентов и прогнозирования частоты рецидивов при хроническом гнойном риносинюите.
3. Провести коррекцию нарушений функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с помощью стандартной терапии и дополнительного воздействия на слизистую оболочку этих структур препаратов морской воды;

4. Оценить эффективность и обосновать целесообразность применения препаратов морской воды для восстановления функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых путей при комплексном лечении хронического гнойного риносинусита.

При решении задач исследования в работе применены следующие методы: клинические (сбор жалоб и анамнеза, риноскопия), лучевые (рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух); функциональные (ринопневмометрия, рН-метрия, определение секреторной способности слизистой оболочки носа и скорости мукоцилиарного транспорта); морфологические (изучение характера фаций носового секрета); иммунологические (определение концентрации ЦИК, лизоцима, иммуноглобулинов основных классов – Е, А, М и sIgA в отделяемом из околоносовых пазух и носовом секрете); лабораторные (общие анализы крови и мочи); медико-статистический.

Субъективная и объективная клиническая картина всех лиц, включенных в исследование, соответствовала классическим признакам воспалительного процесса и отражала выраженное ухудшение самочувствия человека, значительно снижающего качество его жизни и трудоспособность.

Все обследованные указывали на головную боль разной степени интенсивности в лобной или лобно-теменной области и чувство тяжести в проекции пораженной пазухи. Более, чем в половине случаев (67 человек – 55,83%) боль irradiировала в орбиту и/или в зубы.

Резко выраженное затруднение носового дыхания (вплоть до отсутствия) на стороне поражения отмечалось примерно в трети случаев – у 37 человек (30,83%). На гнойный насморк, как ведущий симптом заболевания, указывали 89 обследованных (74,17%).

Риноскопически на стороне поражения отмечалась гиперемия (у 45 человек (37,5%) – с застойным оттенком) и отечность (инфильтрация) слизистой оболочки. Носовые ходы были резко суженными и у 73,33% обследуемых содержали обилие жидкого гнойного или слизисто-гнойного отделяемого. В 26,67% случаев при проведении передней риноскопии носовые ходы оказывались

свободными от какого-либо патологического отделяемого, и только после анемизации слизистой оболочки при активной аспирации в полость носа поступало патологическое отделяемое – гнойное или слизисто-гнойное.

В результате проведенного рентгенологического или компьютерного обследования ОНП окончательный диагноз моносинусита был выставлен у 76 человек (63,33%), а полисинусита – у 44 человек (36,67%).

По принципу рандомизации обследованные лица были разделены на четыре группы: две исследуемые и две сравниваемые.

В первой исследуемой (36 испытуемых) и первой сравниваемой (24 человека) группах санацию пораженных пазух проводили методом перемещения жидкости (антисептиков) по Проетцу [39], являющимся наиболее общепринятым в практике отоларингологов и относящимся к щадящим (не нарушающим целостность тканей) методам эвакуации патологического отделяемого и промывания слизистой оболочки (СО) носа и ОНП.

Во второй исследуемой (36 испытуемых) и второй сравниваемой группах элиминацию патологического отделяемого из ОНП осуществляли с помощью аппликаций на СО носа препаратов, содержащих в своей основе сапонины, полученные из высокоочищенного экстракта цикламена. Сапонины известны выраженным влиянием на тригеминальную активность и обладают широким спектром фармакологического действия: противовоспалительным, противоотечным, гипосенсибилизирующим, регулирующим водно-солевой обмен. Воздействие сапонинов непосредственно на СО полости носа ведет к активизации нервной системы, включению рефлекторной цепи и возникновению выраженной сосудистой реакции, и усилению деятельности мерцательного эпителия верхних дыхательных путей. Таким образом, эндоназальное их использование уменьшает воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки, восстанавливает проходимость естественных соустьев ОНП и стимулирует естественную эвакуацию патологического отделяемого из пазухи.

Абсолютно все включенные в исследование пациенты получали антибактериальные препараты широкого спектра действия (пенициллинового и

цефалоспоринового ряда), антигистаминные препараты, йогурты и назальные деконгестанты. Кроме этого в обеих исследуемых группах местное воздействие на воспаленную слизистую оболочку полости носа включало также ее эндоназальные орошения препаратами морской воды в виде стерильного изотонического раствора 6-8 раз в сутки.

Все препараты назначались в соответствующих возрастных дозировках и по стандартному, регламентированному инструкцией по применению каждого препарата, режиму приема.

В дальнейшем все лица, вошедшие в исследование, находились под наблюдением в течение 2-х лет: регистрировалось количество обострений воспалительного процесса в ОНП.

Изучение состояния полости носа, ее слизистой оболочки и носового секрета проводили дважды: до начала медикаментозного воздействия и по регистрации клинических признаков купирования воспалительного процесса.

В начале исследования изучали характер расстройств дыхательной и секреторной функций слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, ее мукоцилиарного транспорта при риносинусите.

Функциональное состояние слизистой оболочки носа характеризовалось резким нарушением всех исследованных функций. Проподимость носа для дыхания отражал показатель состояния дыхательной функции носа. При этом зарегистрировано снижение на 41 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой проходимости носа в акте дыхания (до  $0,52 \pm 0,09$  л при норме  $0,88 \pm 0,035$  л). О состоянии секреторной функции судили по количеству отделяемого в полости носа за 1 минуту. У обследованных больных в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) возрастало количество выделяемого слизистой оболочкой полости носа за 1 минуту секрета ( $50,7 \pm 5,1$  мг/мин при нормальных показателях  $26,5 \pm 1,8$  мг/мин). Гиперсекреция сопровождалась сдвигом кислотно-щелочной реакции среды полости носа в кислую сторону на 15% (до  $6,1 \pm 0,4$  при показателе  $7,2 \pm 0,3$  у здоровых лиц,  $p < 0,05$ ) и заметным угнетением скорости мукоцилиарного клиренса. Мукоцилиарное транзитное транспортное время увеличивалось на 73 % (до

36,9±4,2 мин при референтных значениях 21,3±1,1 мин,  $p < 0,05$ ). Стойкое снижение рН и мукоцилиарного транспорта было обусловлено воспалительными изменениями эпителиального покрова. Возможно, при этом происходило увеличение числа бокаловидных клеток, плоскоклеточная метаплазия респираторного эпителия и/или атрофические изменения эпителия в условиях недостаточности регенераторного процесса. Наблюдаемая воспалительная альтерация покровного эпителия приводила к его десквамации, что также способствовало замедлению мукоцилиарного транспорта. При таком значительном нарушении носового дыхания человек рефлекторно переходит на дыхание через рот. И, в условиях нефизиологического «ротового» дыхания, в нижние дыхательные пути начинает поступать атмосферный воздух в неизменном виде: холодный, сухой, химически и биологически загрязненный. Обилие патологического носового секрета, заполняющего носовые ходы, не только еще более усугубляет затруднение носового дыхания, но и препятствует эффективной деятельности ресничек, не способных продвигать слишком большое количество тяжелого и вязкого гнойного отделяемого. Создаются условия для застоя секрета и вторичного инфицирования полости носа. Нарушение кислотно-щелочной реакции среды полости носа влечет за собой инактивацию реснитчатого аппарата и нарушение нормального течения биохимических процессов на СО полости носа.

Значительные изменения были выявлены не только со стороны количества и рН носового секрета организма, но и со стороны его иммунологического потенциала. В условиях обострения хронического гнойного воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах закономерно определялись отклонения всех исследуемых показателей местного иммунитета.

У всех испытуемых в смывах из полости носа отмечалось достоверное повышение в полтора раза содержания IgG – 0,212±0,07 г/л (при региональной норме 0,143±0,017 г/л,  $p < 0,05$ ). Основное биологическое и клиническое значение IgG – опсонизация и взаимодействие с компонентами системы комплемента [56]. Опсонизация ускоряет процесс фагоцитоза микробов при взаимодействии IgG с

поверхностными рецепторами нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и естественных киллеров [72, 79]. Повышение содержания IgG в смывах из полости носа указывало на активацию этих защитных механизмов местного иммунитета. Однако также отмечалось снижение на 48 % ( $p < 0,05$ ) уровня IgM, выявленного примерно у половины обследованных, –  $0,103 \pm 0,07$  г/л (при нормальном показателе  $0,195 \pm 0,009$  г/л). Такое снижение уровня IgM и повышение уровня IgG свидетельствовало о недостаточно эффективной защитной реакции В-клеточного звена иммунной системы при развившемся хроническом воспалительном процессе.

Наиболее резкий дисбаланс наблюдался по классу иммуноглобулинов группы А: при почти двукратном увеличении содержания IgA ( $0,711 \pm 0,13$  г/л при норме  $0,36 \pm 0,011$  г/л,  $p < 0,05$ ), отмечалось особенно выраженное (в пять раз,  $p < 0,05$ ) снижение уровня содержания секреторного IgA –  $0,366 \pm 0,21$  г/л (при нормальных значениях  $1,89 \pm 0,015$  г/л).

Снижение уровня sIgA подтверждало угнетение функциональной активности В-клеточного звена иммунной системы во всех отделах респираторного тракта, в частности ингибирование адгезии ряда бактерий к клеткам респираторного эпителия и препятствие массивному микробному заселению слизистых оболочек. Это приводило к увеличению риска прогрессии респираторных инфекций, ослаблению фагоцитоза, угнетению системы комплемента, NK-клеточной активности и антителозависимой клеточной цитотоксичности.

В смывах из полости носа также оказались достоверно значительно измененными и показатели местной неспецифической резистентности. Регистрировалось снижение на 42 % ( $p < 0,05$ ) местного содержания лизоцима – до  $2,03 \pm 0,04$  мкг/л (при норме  $3,36 \pm 0,07$  мкг/л), а содержание ЦИК было повышенным на 82 % ( $50,89 \pm 6,1$  ед.опт.пл.) по сравнению с нормой ( $28 \pm 4,6$  ед.опт.пл.,  $p < 0,05$ ). Эндоназальный и внутрипазушный лизоцим вырабатывается мононуклеарами и корригирует бактерицидную активность слизистой оболочки полости носа и ОНП [73]. Снижение уровня лизоцима в смывах из полости носа

указывала на снижение функции макрофагального звена неспецифической резистентности. ЦИК образуются при соединении антигенов с антителами и представляют собой комплексы, состоящие из антител, антигена, компонентов системы комплемента и антиглобулиновых факторов [3, 4]. Образование ЦИК – физиологический механизм защиты организма, приводящий к быстрому удалению эндогенных и экзогенных антигенов (вирусов, паразитов, бактерий, антигенов растений, пыльцы, пищевых продуктов) через ретикуло-эндотелиальную систему [18]. Большая часть ЦИК быстро элиминируется системой мононуклеарных фагоцитов. При неблагоприятных условиях, в частности при нарушении фагоцитарной активности макрофагов или при низком уровне антителообразования, иммунные комплексы длительно циркулируют в кровотоке и фиксируются в почечных клубочках, на стенках кровеносных сосудов и откладываются в тканях [39]. При значительных их отложениях наблюдаются функциональные и морфологические повреждения органов и тканей (так называемые «болезни иммунных комплексов») [73]. Повышение уровня ЦИК в смывах из полости носа у больных хроническим гнойным риносинуситом свидетельствовало, как об эффективно работающем механизме защиты, так и о патогенном влиянии на кровеносные сосуды организма, поскольку наблюдалось недостаточное образование Ig A и sIg A.

Описанные изменения соответствовали иммунологической картине воспалительного процесса. Не вызывало сомнения, что сниженные антибактериальные возможности местных факторов иммунитета полости носа и околоносовых пазух: секреторного иммуноглобулина A и лизоцима – являлись патогенетически неблагоприятными факторами в развитии хронического воспалительного процесса при риносинусите.

Морфотипы, полученные нами методом клиновидной дегидратации при обследовании пациентов с ХГР, оказались неоднородными. Они значительно отличались от морфотипа нормального секрета и имели свои специфические характеристики, отражающие патологические изменения, происходящие в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух при гнойном воспалении.

В фациях носового секрета при ХГР, как и в фациях при норме, отмечалось заметное разделение пленки на центральную и периферическую зоны. Однако наблюдалось четко выраженное увеличение площади периферической зоны до 30-60% и соответственно – уменьшение площади центральной зоны до 70-40% от общей площади фации. Промежуточная и переходная зоны были сформированы только у 7 пациентов (5,83% исследований), в связи с чем, их наличие оценено, как нетипичное для ХГР, и детальному изучению не подлежало. Радиальные трещины и аркады периферической зоны при ХГР теряли свою четкую радиальную направленность, свойственную аркадам нормального носового секрета, отклонялись под разным углом и принимали расположение, близкое к циркулярному. При этом симметричность аркад (размеры, правильность сектора окружности, ровность линии контура) заметно искажались, а часть аркад разрушалась на отдельные фрагменты в виде укороченных дуг.

Отмечено несколько вариантов изменений не типичных для нормального носового секрета. По степени структурных нарушений все морфотипы фаций носового секрета можно дифференцировать как умеренные и выраженные. Они были тесно связаны с функциональными расстройствами слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом.

Таким образом, результаты изучения физиологической активности полости носа и ОНП, проведенные традиционными методами в период манифестации гнойного риносинусита, свидетельствовали о дезорганизации всех составляющих мукоцилиарной системы полости носа: количества секрета, химизма, иммунологической реактивности и двигательной способности реснитчатого аппарата.

Наши исследования подтверждают, что нарушения мукоцилиарного клиренса, обусловленные мукоцилиарной недостаточностью, в патогенезе ХГР занимают важное место. По сути, при обострении ХГР они являются ведущим механизмом его патогенеза. Вместе с ним все другие описанные патогенетические механизмы ХГР, говорили о замыкающемся порочном круге, о полной разлаженности физиологического состояния полости носа и ОНП, о превращении

совершенного защитного барьера слизистой оболочки в очаг хронической инфекции, источник патологической нервной импульсации и микробной сенсибилизации организма человека.

В дальнейшей нашей работе мы попытались оценить суммарную величину всех изученных патологических изменений на уровне функций носа и его слизистых оболочек и разработали метод оценки тяжести состояния больных ХГР. Для этого нами предложена балльная система. Каждый клинический показатель в этой системе имел величину оценки от 0 до 2 баллов. Общий балл тяжести состояния больных находили путем суммирования частных оценок клинических признаков болезни. Учет проводили по следующим клиническим признакам:

- по степени затруднения носового дыхания (0 – нормальное дыхание -  $\geq 0,9$  л; 1 – незначительное затруднение – 0,6 – 0,9 л; 2 – выраженное затруднение  $\leq 0,5$  л или отсутствие);
- по уровню ринореи (0 – отсутствие выделений, секреция  $\leq 27$  мг; 1 – незначительные выделения и умеренные выделения, секреция 28 – 50 мг; 2 – обильные выделения, секреция  $\geq 51$  мг);
- по состоянию транспортной функции слизистой оболочки полости носа с помощью сахаринового теста (0 – нормальная, время теста  $\leq 21$  мин; 1 – нарушение 1-й степени, 22 -36 мин; 2 – расстройство 2-й – 3-й степени,  $\geq 37$  мин);
- по состоянию pH секрета (0 – нормальное -  $\geq 7,2$ ; 1 – умеренное снижение – 6,1 – 7,2; 2 – выраженное снижение -  $\leq 6,0$ );
- по результатам содержания в секрете IgG: (0 – нормальное содержание –  $\leq 0,14$  г/л; 1 – умеренное повышение - 0,15 – 0,20 г/л; 2 – выраженное повышение -  $\geq 0,21$  г/л);
- по результатам содержания в секрете IgM: (0 – нормальное содержание –  $\geq 0,195$  г/л; 1 – умеренное снижение – 0,11 – 0,20 г/л; 2 – выраженное снижение -  $\leq 0,10$  г/л);
- по результатам содержания в секрете IgA: (0 – нормальное содержание –  $\leq$

0,36 г/л; 1 – умеренное повышение - 0,37 – 0,70 г/л; 2 – выраженное повышение -  $\geq 0,71$  г/л);

- по результатам содержания в секрете sIgA: (0 – нормальное содержание –  $\geq 1,90$  г/л; 1 – умеренное снижение – 1,89 – 0,37 г/л; 2 – выраженное снижение -  $\leq 0,36$  г/л);

- по результатам содержания в секрете лизоцима: (0 – нормальное содержание –  $\geq 3,36$  мкг/л; 1 – умеренное снижение – 2,03 – 3,35 мкг/л; 2 – выраженное снижение -  $\leq 2,02$  мкг/л);

- по результатам содержания в секрете ЦИК: (0 – нормальное содержание –  $\leq 28$  ед. опт. плотн.; 1 – умеренное повышение – 29,0 – 50,8 ед. опт. плотн; 2 – выраженное повышение -  $\geq 50,9$  ед. опт. плотн);

- по характеру морфотипов фаций носового секрета: 0 – не измененное; 1 – измененное по критериям «умеренно»; 2 – измененное по критериям «выраженно»

Общая оценка исходного статуса пациентов с ХГР на момент поступления во всех группах составила от 6 до 22 баллов. Наименьшим суммарным показателем у больных на момент поступления была величина 6, наибольшим – 22. Суммарная величина клинических проявлений у каждого конкретного больного указывала на величину индивидуальной оценки тяжести состояния больных.

При разработке метода прогнозирования частоты рецидивов в течение ближайших двух лет жизни больных мы провели ретроспективный анализ и разбили всю сравниваемую группу больных ( $n = 48$ ) по частоте рецидивов за этот период на 4 подгруппы. В первой подгруппе ( $n = 26$ ) рецидивов не было. Во второй подгруппе ( $n = 5$ ) регистрировали один рецидив. В третьей подгруппе ( $n = 15$ ) – 2 рецидива. В четвертой подгруппе ( $n = 2$ ) – 3 рецидива. Мы рассчитали суммарную величину балльной оценки тяжести состояния пациентов К при поступлении в стационар в четырех выделенных подгруппах. В этих подгруппах с учетом доверительного интервала «+2 m» следовало, что при значениях величины

$K < 12$ , рецидивы ХРС не возникают. При значениях  $12 < K < 17$  – возникает один рецидив ХРС. При значениях  $17 < K < 20,8$  – возникают 2 рецидива ХРС. При значениях  $20,8 < K < 22$  – возникают 3 рецидива ХРС.

Используя корреляционно-регрессионный анализ, мы получили регрессионное уравнение, описывающее зависимость частоты рецидивов (Y) от K:

$$Y = - 2,74 + 0,27 K, \quad (r = 0,75)$$

где: K – суммарная оценка тяжести состояния пациентов в баллах.

Для проверки точности прогнозирования рецидивов у больных ХГР проведено ретроспективное исследование, основанное на анализе историй болезни 10 пациентов, лечившихся в клинике в 2012 году. После окончания двухлетнего периода наблюдения проводили сравнение результатов точности прогноза и реального числа рецидивов. У 8 из 10 человек обнаружено полное совпадение результатов прогноза. На этом основании точность прогноза по тестируемому методу составила 80 %.

В дальнейшей части работы мы предприняли попытку обосновать эффективный путь восстановления физиологической активности слизистой оболочки, мукоцилиарного аппарата полости носа и околоносовых после гнойного риносинусита.

Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП) продемонстрировано нами на двух сравниваемых группах пациентов. Больным первой сравниваемой группы санацию пораженных пазух проводили методом перемещения жидкости (антисептиков) по Проетцу [39]. Больным второй сравниваемой группы эвакуацию патологического отделяемого из ОНП осуществляли с помощью аппликаций препаратов, содержащих в своей основе сапонины, полученные из высокоочищенного экстракта цикламена.

При проведении промывания полости носа и ОНП методом перемещения жидкости все пациенты I сравниваемой группы отмечали значительное снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение чувства тяжести в проекции

пазух и некоторое улучшение носового дыхания (непродолжительно – от 0,5 до 2-х часов). Однако, 9 человек (37,5%) отмечали неприятные ощущения в носу и непродолжительную головную боль сразу после процедуры.

Улучшение носового дыхания и уменьшение количества патологического отделяемого из носа отмечалось на 2-3 сутки. На 6-8 сутки необходимость проведения анемизации слизистой оболочки полости носа в I сравниваемой группе заметно уменьшалась и кратность инстилляций назальных деконгестантов снижалась до 1-2 раз в сутки.

В целом, лечебные мероприятия, направленные на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком (I сравниваемая группа), увеличивали дыхательную функцию носа на 48,0 % ( $p < 0,001$ ), уменьшали ринорею на 36,1 % ( $p < 0,01$ ), уменьшали мукоцилиарное время на 20,7 % ( $p < 0,05$ ). У больных этой группы в носовом секрете также снижалась секреция IgA на 37,2 % ( $p < 0,05$ ), увеличивалось содержание IgM на 67,3 % ( $p < 0,01$ ), уменьшалось содержание IgG на 36,7 % ( $p < 0,05$ ), а концентрация лизоцима увеличивалась на 41,3 % ( $p < 0,05$ ). Уровни sIgA и ЦИК при этом не изменялись. Характер фаций носового секрета у больных этой группы также практически не изменялся.

После проведения аппликаций препаратов цикламена на слизистую оболочку полости носа пациентов II сравниваемой группы начало активной эвакуации отделяемого через 3-5 минут наблюдалось у 11 (45,83%). В остальных случаях после нанесения препарата возникал приступ частого чихания на протяжении 30-60 минут с обильным отхождением отделяемого.

Улучшение носового дыхания сразу же по окончании первой процедуры отмечено у 17 человек (70,83%) II сравниваемой группы. Противоотечный эффект у этих пациентов сохранялся на протяжении 4-6 часов, в связи с чем в первые 2-3 суток они использовали деконгестанты 1-2 раза в день, а, начиная с 3-4 суток могли полностью отказаться от применения сосудосуживающих капель.

В целом, лечебные мероприятия, направленные на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком и включающие эндоназальные аппликации препаратов, содержащих сапонины цикламена (II сравниваемая группа),

увеличивали дыхательную функцию носа на 52,8 % ( $p < 0,001$ ), уменьшали ринорею на 42,0 % ( $p < 0,01$ ), увеличивали на 15,0 % ( $p < 0,05$ ) pH носового секрета, уменьшали мукоцилиарное время на 31,2 % ( $p < 0,05$ ). У больных этой группы в носовом секрете также снижалась секреция IgA на 42,1 % ( $p < 0,05$ ), увеличивалось содержание IgM на 66,3 % ( $p < 0,01$ ), уменьшалось содержание IgG на 24,0 % ( $p < 0,05$ ), а концентрация лизоцима увеличивалась на 54,7 % ( $p < 0,05$ ). Уровни sIgA и ЦИК при этом не изменялись. Характер фаций носового секрета у больных этой группы также практически не изменялся.

Признаки купирования обострения гнойного риносинюита зафиксированы на 8-13 сутки (в среднем  $9,7 \pm 1,1$  сутки) в I сравниваемой группе, во II сравниваемой группе выздоровление зарегистрировано на 7-11 сутки от начала лечения (в среднем  $8,2 \pm 1,3$  сутки).

Особенности восстановления функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП) после эндоназального применения препаратов морской воды продемонстрировано нами на исследуемых группах пациентов. Во всех исследуемых группах местное воздействие на воспаленную слизистую оболочку носа осуществляли путем ее орошения препаратами морской воды 6-8 раз в сутки. Кроме того, больным первой исследуемой группы, также, как и больным первой сравниваемой группы, санацию пораженных пазух носа проводили методом перемещения жидкости (антисептиков) по Проетцу [39]. Больным второй исследуемой группы, также, как и больным второй сравниваемой группы, эвакуацию патологического отделяемого из ОНП осуществляли с помощью аппликаций препаратов, содержащих в своей основе сапонины, полученные из высокоочищенного экстракта цикламена.

При использовании эндоназальных ирригаций препаратами морской воды у испытуемых больных отмечалось заметное облегчение самостоятельной эвакуации патологического отделяемого из носа, в связи с чем к 6-7 суткам они могли отказаться от использования деконгестантов.

В целом, лечебные мероприятия, направленные на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком и включающие эндоназальные орошения

слизистой оболочки носа препаратами морской воды (I исследуемая группа), увеличивали дыхательную функцию носа на 64,7 % ( $p < 0,001$ ), уменьшали ринорею на 45,1 % ( $p < 0,01$ ), уменьшали мукоцилиарное время на 29,3 % ( $p < 0,01$ ). У больных этой группы в носовом секрете также снижалась секреция IgA на 42,0 % ( $p < 0,01$ ), увеличивалось содержание IgM на 81,0 % ( $p < 0,01$ ), уменьшалось содержание IgG на 29,9 % ( $p < 0,05$ ), а концентрация лизоцима увеличивалась на 60,7 % ( $p < 0,05$ ). Уровень sIgA увеличивался в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ), а концентрация ЦИК при этом снижалась на 28,2 ( $p < 0,05$ ). Характер фаций носового секрета у больных этой группы восстанавливался до уровня незначительных изменений ( $p < 0,05$ ).

Во II исследуемой группе под воздействием орошений препаратами морской воды не было отмечено изменения реакции на аппликации гелевых форм сапонинов. Активное выделение гнойного экссудата через 3-5 минут наблюдалось у 15 (41,66%) испытуемых. В остальных случаях после нанесения экстракта цикламена возникали приступы интенсивного чихания с обильным отхождением отделяемого.

Улучшение носового дыхания сразу же по окончании первой процедуры отмечено у 25 человек (69,44%) этой группы. С 3 суток испытуемые II исследуемой группы не пользовались сосудосуживающими каплями для носа.

В целом, лечебные мероприятия, направленные на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком, включающие эндоназальные аппликации цикламена и орошения слизистой оболочки носа препаратами морской воды (II исследуемая группа), увеличивали дыхательную функцию носа на 70,6 % ( $p < 0,001$ ), уменьшали ринорею на 47,7 % ( $p < 0,01$ ), увеличивали pH носового секрета на 16,0 % ( $p < 0,05$ ), уменьшали мукоцилиарное время на 38,6 % ( $p < 0,05$ ). У больных этой группы в носовом секрете также снижалась секреция IgA на 43,8 % ( $p < 0,05$ ), увеличивалось содержание IgM на 84,3 % ( $p < 0,01$ ), уменьшалось содержание IgG на 32,9 % ( $p < 0,05$ ), а концентрация лизоцима увеличивалась на 60,3 % ( $p < 0,05$ ). Уровень sIgA увеличивался в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ), а концентрация ЦИК при этом снижалась на 33,7 ( $p < 0,05$ ). Характер фаций носового секрета у

больных этой группы восстанавливался до уровня незначительных изменений ( $p < 0,05$ ).

Признаки купирования обострения гнойного риносинусита зафиксированы на 7-11 сутки у пациентов I исследуемой группы (в среднем на  $8,0 \pm 1,2$  сутки), во II исследуемой группе выздоровление регистрировалось на 6-9 сутки от начала патогенетического воздействия (в среднем на  $7,7 \pm 1,9$  сутки).

Для комплексного учета тяжести состояния пациентов с хроническим гнойным риносинуситом с учетом всех изученных показателей функции слизистой оболочки носа и ОНП, состояния местного иммунитета, неспецифической резистентности и характера фаций носового секрета применена разработанная нами методика. Сравнивая величину показателя К до и после лечения, можно было объективизировать эффективность терапии. Терапевтические мероприятия, осуществляемые в I сравниваемой группе, к концу стационарного лечения уменьшали тяжесть состояния пациентов на 29,2 % ( $p < 0,05$ ), во II сравниваемой группе – на 32,9 % ( $p < 0,05$ ), в I исследуемой группе – на 50,3 % ( $p < 0,05$ ), во II исследуемой группе – на 55,9 % ( $p < 0,05$ ).

Результаты наблюдения в отдаленном периоде показали, что после проведенного лечения в I и II сравниваемых группах рецидив заболевания к концу первого года наступает в 54,2 % и 50,0 % случаев соответственно, в исследуемых группах он не наступает. К концу второго года наблюдения в сравниваемых I и II группах рецидив заболевания возникает в 75,0 и 70,8 % случаев соответственно, а в I и II исследуемых группах в 30,6% и 27,8 % случаях.

Таким образом, наиболее полноценное восстановление функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, включая мукоцилиарный клиренс, при хроническом гнойном риносинусите достигается совокупностью лечебных мероприятий, применяемых во II исследуемой группе больных.

Перспективным в дальнейшей работе представляется проследить и систематизировать корреляционные связи между характеристиками морфотипа фаций носового секрета и всеми показателями состояния мукоцилиарной системы

в комплексе. Это позволит разработать новый критерий оценки состояния мукоцилиарного клиренса. Наличие такого показателя позволит ввести функциональную оценку МЦС полости носа в норме и при патологии, аргументировано определять эффективность и достаточность терапевтических программ, вносить в них необходимую коррекцию, определять необходимость и направление реабилитационных мероприятий.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности эндоназальных ирригаций препаратами морской воды в отношении восстановления функциональной активности слизистой оболочки полости носа и ОНП при ХГР.

Совокупность мероприятий, применяемых у больных II исследуемой группы, определяет эффективную тактику ведения лиц с гнойным риносинуситом. Такая тактика приводит к восстановлению гомеостаза и функциональной активности слизистой оболочки и мукоцилиарного аппарата полости носа и может быть рекомендована для широкого использования в практическом здравоохранении.

## ВЫВОДЫ

В диссертации дано теоретическое обобщение и новое решение научной задачи – на основе изучения расстройств физиологической активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета проведена оценка значимости этих нарушений в патогенезе, тяжести состояния, прогнозе рецидивов хронического гнойного риносинюита и определены основные пути восстановления мукоцилиарной системы слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при этом заболевании.

1. Степень нарушения функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера твердой фазы носового секрета являются определяющими в патогенезе, тяжести состояния и прогнозе рецидивов хронического гнойного риносинюита. Полноценное восстановление функциональной активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух достигается совокупностью лечебных мероприятий, направленных на санацию пораженных околоносовых пазух антисептиком и дополнительно включающих эндоназальные аппликации цикламена и орошения слизистой оболочки носа препаратами морской воды. Эндоназальные ирригации препаратов морской воды способствуют восстановлению мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при хроническом гнойном риносинюите.
2. При хроническом гнойном риносинюите на 41% ( $p < 0,05$ ) уменьшается проходимость носа, в 1.9 раза ( $p < 0,05$ ) увеличивается секреция и на 15 % ( $p < 0,05$ ) снижается кислотность среды и секрета, на 73 % ( $p < 0,05$ ) уменьшается мукоцилиарный клиренс. Расстройства в звеньях местного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух проявляются в увеличении на 48 % ( $p < 0,05$ ) продукции IgG, снижении на 48 % ( $p < 0,05$ ) образования IgM, увеличения производства IgA на 97 % ( $p < 0,05$ ) с одновременным снижением продукции sIgA в 5,2 раза ( $p < 0,05$ ). Угнетение

неспецифической резистентности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух выражается в снижении концентрации лизоцима на 42 % ( $p < 0,05$ ) и в увеличении содержания ЦИК на 82 % ( $p < 0,05$ ).

3. Фации носового секрета, образуемые в результате перехода жидкой части секрета в твердую, отражают физико-химические его свойства и активность мукоцилиарного аппарата полости носа и околоносовых пазух больных. По степени структурных нарушений все морфотипы фаций носового секрета можно дифференцировать как умеренные и выраженные. Они тесно связаны с функциональными расстройствами слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом.
4. Разработанный метод оценки состояния пациентов при хроническом синусите, на основе суммарной балльной оценки, определяемой по нарушению функций слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, местного иммунитета и характера морфотипов фаций носового секрета (показатель К), отражает тяжесть состояния больных хроническим гнойным риносинуситом и позволяет прогнозировать частоту рецидивов заболевания. Балльная оценка показывает, что при  $K < 12$  в течение последующих 2 лет жизни больных рецидивов болезни не будет. При значениях  $12 < K < 17$  – возникает один рецидив хронического гнойного риносинусита. При значениях  $17 < K < 20,8$  – возникают 2 рецидива болезни. При значениях  $20,8 < K < 22$  – возникают 3 рецидива хронического гнойного риносинусита.
5. Терапевтические мероприятия, включающие в себя санацию пораженной пазухи методом перемещения жидкости, по данным показателя К, к концу стационарного лечения уменьшают тяжесть состояния пациентов на 29,2 % ( $p < 0,05$ ), при использовании аппликаций препаратов, содержащих в своей основе сапонины, – на 32,9 % ( $p < 0,05$ ), при санации пораженной пазухи методом перемещения и эндонозальном орошении слизистой полости носа препаратами морской воды в виде стерильного изотонического раствора – на 50,3 % ( $p < 0,05$ ), при санации пораженной околоносовой пазухи с использованием аппликаций препаратов, содержащих в своей основе

сапонины и эндонозальном орошении слизистой полости носа препаратами морской воды в виде стерильного изотонического раствора – на 55,9 % ( $p < 0,05$ ).

6. После проведенного лечения рецидив заболевания к концу первого года наступает в 54,2 % при включении в терапевтические мероприятия санацию пораженной пазухи методом перемещения и в 50,0 % случаев при использовании в терапевтических мероприятиях аппликаций препаратов, содержащих сапонины. У больных, в терапевтические мероприятия которых включены препараты на основе морской воды, рецидивов заболевания в течении года не наступило. К концу второго года наблюдения рецидив заболевания возникает в 75,0% случаев у больных, в терапевтические мероприятия которых включена санация пораженной пазухи методом перемещения и в 70,8 % случаев при использовании в терапевтических мероприятиях аппликаций препаратов, содержащих сапонины. При санации пораженной пазухи методом перемещения и использование орошения слизистой полости носа препаратами на основе морской воды к концу второго года наблюдения рецидив заболевания отмечен в 30,6% и 27,8 % случаях при использовании аппликации сапонинов и препаратов на основе морской воды.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акулич И.И. Оценка эффективности применения препарата «Аква Марис» после хирургических вмешательств в полости носа / И.И. Акулич, А.С. Лопатин // Российская ринология. – 2003. – №1. – С. 43-46.
2. Антибактериальная терапия. Практическое руководство: Под. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Фармединфо, 2000. 190 с.
3. Белоцкий С.М. Факторы естественной резистентности при инфекциях / С.М. Белоцкий, А.П. Суслов, В.И. Литвинов // Иммунология инфекционного процесса. М., 2014. – С. 72-90.
4. Беляков И.М. Иммунная система слизистых / И.М. Беляков // Иммунология. – 2013. – N4. С. 7 - 13.
5. Бобачева Т.Ю. Предварительные результаты по влиянию препарата Аква Марис на реснитчатый эпителий носа / Т.Ю. Бобачева, И.Б. Анготоева, Г.З. Пискунов // Российская ринология. – 2007. – N 2. – С. 5.
6. Бобров В.М. Лечение воспалительных заболеваний лобных пазух / В.М. Бобров // Вестн. оторинолар. 2002. - N1. – С. 27 - 30.
7. Богданов М.Б. Алгоритм и организация антибио–тикотерапии. / М.Б. Богданов, Т.В. Черненькая. – М., 2004. – 223 с.
8. Богомильский М.Р. Элиминационная терапия в лечении аденоидита у детей с острым синуситом / М.Р. Богомильский, Т.И., Гаращенко, Е.В. Шишмарева // Вестник оториноларингологии. – 2004. – №4. – С. 46-49.
9. Будяков С.В. Иммунные и оксидантные нарушения у больных острыми и обострением хронических воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух / С.В. Будяков, А.И. Конопля, Н.А. Конопля // Курский науч.–практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2009. – № 1. С. – 73-80.
10. Будяков С.В. Иммунные нарушения в условиях первичного острого воспаления верхнечелюстных пазух / С.В. Будяков, Н.А. Конопля // Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2 (И), № 2–3. С. 274.
11. Будяков С.В. Иммуномодулирующая терапия острого гнойного

- верхнечелюстного синусита / С.В. Будяков, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля // Курский науч.–практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2008. – №4. – С. 30–37.
12. Будяков С.В. Наш опыт лечения пациента с обострением двухстороннего хронического гнойно–полипозного гайморитом с осложнением гнойным менингитом с использованием антиоксидантов и иммуномодуляторов / С.В. Будяков, В.И. Шутов, А.Е. Шаповалова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 9. – С. 45–46.
13. Будяков С.В. Новые подходы к оценке состояния иммунной и антиоксидантной систем у больных хроническим верхнечелюстным синуситом / С.В. Будяков, А.Е. Шаповалова, В.И. Шутов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 5. – С. 102–103.
14. Будяков С.В. Предпосылки возникновения и рецидивирования верхнечелюстного синусита / С.В. Будяков, А.Е. Шаповалова, В.И. Шутов // Успехи современного естествознания. – 2009. – К 4. – С. 18–19.
15. Будяков С.В. Путь к повышению эффективности лечения больных с хроническим синуситом / С.В. Будяков, В.И. Шутов // Современные наукоёмкие технологии. – 2008. – № 8. – С. 54–55.
16. Будяков С.В. Состояние иммунного статуса у больных острым верхнечелюстным синуситом / С.В. Будяков, А.Е. Шаповалова, В.И. Шутов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – №5. – С. 101–102.
17. Будяков С.В. Состояния иммунного статуса у больных хроническим гайморитом в стадии обострения / С.В. Будяков, А.И. Конопля, Н.А. Конопля // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 175–176.
18. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // Рос. ринология. 1993. – №1. – с. 40–45.
19. Васина Л.А. Роль ирригационной терапии в комплексном лечении острого

- риносинусита //Российская ринология. – 2009. N 1. – С. 8–11.
20. Васина Л.А. Влияние препарата Аква Марис на цилиарную активность мерцательных клеток слизистой оболочки носа у больных полипозным риносинуситом / Л.А. Васина, Г.С. Карабаева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008.–№1.–С. 13–15.
  21. Волков А. Г. Лобные пазухи. – Ростов–н/Д.: Феникс, 2011. –512 с.
  22. Геппе Н.А. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов / Н.А. Геппе, И.В. Озерская, У.С. Малявина // РМЖ. – 2012. – №24. – С. 12-22.
  23. Гланц С.А. Медико–биологическая статистика: пер. с англ. Ю.А. Данилова / под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 462 с.
  24. Гришина Т. П. Клиническая иммунология: Руководство для врачей // Под ред. Е. П. Соколова. М.: Медицина, 2009. – С. 57 –78.
  25. Изотова В.Г. Цилиарная активность клеток слизистой оболочки носа у курящих людей / В.Г. Изотова, Г.С. Карабаева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008.–№1.–С.15–16
  26. Иммунореабилитация обострения хронического верхнечелюстного синусита / С.В. Будяков, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля и др. // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 333.
  27. Иммунокорректирующая и антиоксидантная терапия больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита / С.В. Будяков, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля и др. // Аллергология и иммунология. –2009. –Т. 10, №2. – С. 211.
  28. Иммунокорректирующая и антиоксидантная эффективность дерината у больных с первично острым верхнечелюстным синуситом / С.В. Будяков, Н.А. Конопля, В.И. Шутов, А.Е. Шаповалова // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 210.
  29. Иммунокорректирующая эффективность полиоксидония в лечении больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом / С.В. Будяков, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля и др. // Российский аллергологический журнал. –

- 2009.–№ 3. – С. 233.
30. Иммунология инфекционного процесса // Под ред. Покровского В. И., Гордиенко С. П., Литвинова В. И. М., 1994. – 308 с.
  31. Иммуномодулирующая и антиоксидантная терапия обострения хронического гнойного верхнечелюстного синусита / С.В. Будяков, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 1100–1103.
  32. Иммуномодуляторы в лечении больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом / С.В.Будяков, В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля и др. // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4–5. – С. 479.
  33. Карабаева Г.С. Влияние Бронхомунала на течение хронических заболеваний глотки у работников энергетической промышленности Узбекистана // Матер.науч.–практ.конф.: Вятский медицинский вестник. – 2008.–№2.–С.71–72.
  34. Карабаева Г.С. Дисфункция в гуморальном звене иммунитета при хронических заболеваниях носа и околоносовых пазух у работников энергетической промышленности // Тез.докл. IV междунар. конф. по иммунотерапии: Аллергология и иммунология. – 2016. – Т.9, №3.–С. 29.
  35. Карабаева Г.С. Оценка гуморальных факторов иммунитета у работников энергетической промышленности с ЛОР патологией // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2006.–№ 4.–С.69–73.
  36. Карабаева Г.С. Состояние мукоциллиарного транспорта слизистой оболочки полости носа у работников энергетической промышленности // Российская оториноларингология. – 2008. – №3. –С. 123–125.
  37. Карабаева Г.С. Сравнительная оценка состояния ЛОР органов у работников энергетической промышленности // Матер. VI Всероссийской конф. оторинолар.: Вестник оториноларингологии . – Москва, 2015.–№5.– С.–11.
  38. Кашкин К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность. Клинич. лаб. д–ка. – № 11. – 2015. – С. 21–32.

39. Кеннеди В. Руководство по лечению хронического синусита / В. Кеннеди, Р. Янгс // Лечащий врач. – 1999. – № 2–3. – С. 46–51.
40. Кобылянский В.И. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы / В.И. Кобылянский, Е.Ю. Окунева // Терапевтический архив. – 2006. – № 3. – С. 74–84.
41. Кобылянский В.И. Сравнительный анализ некоторых подходов к исследованию и методов оценки мукоцилиарного клиренса (аналитический обзор) // РМЖ. – 2011. – №8. – С. 484
42. Лебедев К.А. Иммунограмма в клинической практике. / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // М., 2015. – 224 с.
43. Лопатин А.С. Ирригационная терапия в ринологии // Российская ринология. – 2004. – №3. – С. 25–30.
44. Лучихин Л. А. Пре- и пост-септальные орбитальные риносинусогенные осложнения / Л. А. Лучихин, К. С. Гилязетдинов, А.Э. Завгородний // Вестн. оторино-лар. – 2000. – №2. – С. 23–27.
45. Лучихин Л.А. Комплекс «ДОЛФИН» в лечении воспалительных заболеваний носа и ОНП /Л.А. Лучихин, М.М. Магомедов, М.В. Андрианова // Российская оториноларингология. – 2007 (приложение). – С. 317–322.
46. Лучихин Л.А. Оптимизация послеоперационного ведения больных, перенёвших эндоназальные вмешательства, ирригацией полости носа раствором соли «АХИЛЛЕС» / Л.А. Лучихин, М.М. Магомедов, М.В. Андрианова // Вестник оториноларингологии. – 2006. – №5 (приложение). – С. 245–246.
47. Магомедов М. М. Хирургические подходы в лечении больных с хроническим гнойно-гиперпластическим риносинуситом. / М.М. Магомедов, Е.Б. Владимирова // Вестн. оторинолар. 2002. – №1. – с. 50 – 52.
48. Манукян Д. Э. Стафилококковые риносинуситы. Диагностика, клинические особенности, лечение: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Ставрополь, 1995. – 20 с.
49. Московченко Н.А. Изменение содержания сывороточных и секреторных

- иммуноглобулинов, а также активности церулоплазмينا в процессе лечения больных острыми риносинуситами / Н.А. Московченко, Л.Д. Тондий, Н.И. Никонов // Жур. ушн., нос. и горл. бол. – 2013. – №3. – с. 12 – 17.
50. Нарушения иммунного статуса и их коррекция у больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита / С.В. Будяков, Н.А. Конопля, В.И. Шутов, А.Е. Шаповалова // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство». – С. 47.
51. Овчинников А.Ю. Опыт применения препарата «Физиомер» для лечения заболеваний носа //Материалы Всероссийской научно–практической конференции «Проблема реабилитации в оториноларингологии». – Самара, 2003. – С.8–9.
52. Окунь О.С. Эпидемиологический анализ хронического гнойного гайморита / О.С. Окунь, А.Г. Колесникова // Российская ринология. 1997. –№1. – с. 17 – 26.
53. Пальчун В.Т. Неврологические осложнения в оториноларингологии. / В.Т. Пальчун, С.И. Каплан, Н.Л. Вознесенский // М., 1977. – 198 с.
54. Пальчун В.Т. Современные принципы диагностики и лечения орбитальных риносинусогенных осложнений / В.Т. Пальчун, Л.А. Лучихин, А.Э. Завгородний // Вестник оториноларингологии. – 2001. – №2. – С. 4 – 7.
55. Патогенетические подходы к фармакотерапии воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух / С.В. Будяков, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля и др. // Материалы III Всероссийской конференции молодых ученых, организованной ВГМА им. Н.Н. Бурденко и КГМУ / под. ред. проф. И.Э. Есауленко и проф. В.А. Лазаренко. – Воронеж, 2009. – Т. I. – С. 93–95.
56. Петров Р.В. Оценка состояния практически здоровых лиц с помощью иммунологических показателей / Р.В. Петров, А.А. Михайлов // Иммунология. 1990. –№1. –с. 60–64.
57. Пискунов С.З. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Принципы щадящей функциональной хирургии. / С.З. Пискунов, Г.З. Пискунов. – М., 2011. – 48 с.

58. Пискунов С.З. Исследование мукоциллиарной транспортной системы слизистой оболочки носа у здоровых лиц / С.З. Пискунов, Ф.Н. Завьялов, Л.Н. Ерофеева // Рос. ринол. 2015. – N3–4. – с. 60 – 62.
59. Поляк М. С. Принципы рационального применения антимикробных лекарственных средств. М., 1996. – 179 с.
60. Разиньков, С.П. Изучение иммуномодулирующей активности гуморальных факторов содержимого верхнечелюстных пазух у больных экссудативным гайморитом / С.П. Разиньков, Н.А. Конопля, С.В. Будяков // Материалы научно–практической конференции «Современные вопросы аудиологии и ринологии». – Курск, 2000. – С. 298–299.
61. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
62. Рихельман Г. Мукоциллиарный транспорт: экспериментальная и клиническая оценка // Рос. ринология. 1994. N4. – с. 33 – 47.
63. Селезнёв К.Г., Берест И.Е. Роль изменений мукоциллиарной системы в патогенезе вазомоторного ринита // Матеріали ХІ з'їзду оториноларингологів України, м. Судак, 17-19 травня, 2010. – С. 183.
64. Селезнёв К.Г., Берест И.Е. Оценка информативности морфологического исследования носового секрета для диагностики состояния мукоциллиарной системы // Журнал вушних , носових і горлових хвороб. – 2010. – № 5-с. – С. 108.
65. Селезнёв К.Г., Берест И.Е. Сравнительная оценка результатов фационного исследования носового секрета в норме и у больных вазомоторным ринитом // Журнал вушних , носових і горлових хвороб. – 2011. – № 3-с. – С. 199-200.
66. Селезнёв К.Г., Окунь О.С., Берест И.Е., Макни Мохамед. Твердая фаза носового секрета в диагностике патологических состояний полости носа // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – № 5-с. – С. 118-119.
67. Сергеев Д. В. Этиология острых риносинуситов в Северо–Западном регионе // Российская оториноларингология. – 2004. –№ 1. – С. 89–93.
68. Солдатов И.Б. Оториноларингология. / Солдатов И.Б., Гофман В.Р. –СПб.

- :ЭЛБИ, 2000. –472 с.
69. Состояние дыхательной функции носа при свежих травмах по данным передней активной риноманометрии / Ю.Ю. Русецкий, И.О. Чернышенко, М.А. Попов, С.Л. Иванов, А.П. Мирошниченко // Вестник оториноларингологии. – 2007. – №5. – С.25–29.
  70. Тарасов Д.И. Влияние различных концентраций растворов антибиотиков на функцию мерцательного эпителия / Д.И. Тарасов, Г.З. Пискунов, В.А. Клевцов // Вестн. оторинолар. – 2012. – №4. – с. 17 – 20.
  71. Теодор И.Л. Цитологическая диагностика заболеваний ЛОР–органов. / И.Л. Теодор, Ф.И. Чумаков, С.Н. Шатохина, Г.Е. Михайлова. – М., 2015. – С.13–22.
  72. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. – СПб.: Наука. – 2011. – 390 с.
  73. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М., ВИНТИ РАН, 2001. – 224 с.
  74. Халафян А.А. Статистический анализ данных. М.: Бином, 2007. – 508 с.
  75. Шварцман Я.С. Местный иммунитет. / Я.С. Шварцман, Л.Б. Хазенсон. – Л., 2007. –223 с.
  76. Шеврыгин Б. В. Руководство по детской оториноларингологии. М, 1988. –254 с.
  77. Шкала оценки тяжести состояния у больных воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух / С.В. Будяков, А.И. Конопля, Н.А. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 589–594.
  78. Янов Ю.К. Современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии острого бактериального риносинусита / Ю.К. Янов, Л.С. Страчунский, Н.Н. Науменко, Д.В. Сергеев // Российская оториноларингология. – 2004. –№ 3. –С. 124–128.
  79. Armenaka M. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis: evidence for decreased IgGs levels / M. Armenaka, J. Grizzanti,

- D.L. Rossenstreich // *Ann. Allergy*. 2014. – Vol. 76, N6. – p. 507 – 514.
80. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress. // *Am. J. Med.* 2000. –Vol. 109. – Nl. –p. 33 –44.
81. Braiman A. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating / A. Braiman, Z. Priel // *Respir Physiol Neurobiol.* 2008, Nov 30; 163 (1–3): 202–207.
82. Brook I. Bacteriology of acute and chronic frontal sinusitis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* –2002. –Vol. 128, N5. –P. 583–585.
83. Engels E.A. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis / E.A. Engels, N. Terrin, M. Barza et al. // *J. Clin. Epidemiol.* –2000. –Vol. 53. –P. 852–862.
84. Howie V.M. Eradication of bacterial pathogens from middle ear infection // *Clin. Infect. Dis.* –2012. –Vol. 14, Suppl.2. – P. 209–210.
85. Karadag A. Nasal saline for acute sinusitis // *Pediatrics.* –2002.– Vol. 109. –P. 165.
86. Mall M. A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008, Mar; 21 (1): 13–24.
87. Matthews B.L. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis / B.L. Matthews, R.I. Kohut, D.R. Edelstein et al. // *South. Med. J.*– 1993. –Vol. 86. –P. 329–333.
88. McCormick D.P. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children / D.P. McCormick, S.D. John, L.E. Swischuk et al. // *Clin. Pediatr. (Phila.)*. –2016. –Vol. 35. –P. 457–460.
89. Meitzer E.O. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis / E.O. Meitzer, H.A. Orgel, J.W. Backhaus et al. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* –1993. –Vol. 92. –P. 812–823.
90. Mevio E. Sinus infection in intensive care patients / EMevio, M. Benazzo, S. Quagliari et al. // *Rhinology.* –1996. –Vol. 34. –P. 232–236.
91. Min Y.G. Paranasal sinusitis after long-term use of topical nasal decongestants / Y.G. Min, H.S. Kim, S.H. Suh et al. // *Acta. Otolaryngol.* –1996. –Vol. 116–P.

- 465–471.
92. Norlander T. The inflammatory response of the sinus and nasal mucosa during sinusitis: implications for research and therapy / T. Norlander, K.M. Westrin, P. Stierna // *Acta. Otolaryngol. Suppl.* –1994. –Vol. 515. –P. 38–44.
  93. Pankey G.A. Contemporary diagnosis and management of sinusitis. / G.A. Pankey, C.W. Gross, M.G. Mendelsohn. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 1997. –P. 150.
  94. Penttila M. Bacterial findings in acute maxillary sinusitis European study / M. Penttila, S. Savolainen, H. Kiukaanniemi et al. // *Acta. Otolaryngol. Suppl.*–1997.– Vol. 529. –P. 165–168.
  95. Piccirillo J.F. Impact of first–line vs second–line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis / J.F. Piccirillo, D.E. Mager, M.E. Frisse et al. // *J.A.M.A.* –2001. –Vol. 286, № 15. –P. 1849–1856.
  96. Popa V. Immediate hypersensitivity in adults with IgG deficiency and recurrent respiratory infections / V. Popa, S.M. Nagy // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* –1999. –Vol. 82. –P. 567–573.
  97. Savolainen S. Do simple laboratory tests help in etiologic diagnosis in acute maxillary sinusitis? / S. Savolainen, H. Jousimies–Sommer, J. Karjalainen et al. // *Acta. Otolaryngol. Suppl.*–1997. –Vol. 529. –P. 144–147.
  98. Spector S.L. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis / S.L. Spector, I.L. Bernstein, J.T. Li et al. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* –1998. –Vol. 102.– P. 107–144.
  99. Stalman W.A. Determinants for the course of acute sinusitis in adult general practice patients / W.A. Stalman, G.A. Essen, Y. Graaf // *Postgrad. Med. J.* –2001.– Vol. 77. –P. 778–782.
  100. Stammberger H. An endoscopic study of tubal function and the diseased ethmoid sinus. // *Arch Otorhinolaryngol* 1986– 243 (4): 254–259.
  101. Stankiewicz J. Chronic sinusitis // *Infections diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat.* Ed. by Johnson J.T., Yu V.L. 1–st. –1997. –P. 333–340.
  102. Stannard W. Ciliary function and the role of cilia in clearance / W. Stannard, C.

- O'Callaghan // *J Aerosol Med.* 2006, Spring; 19 (1): 110–115.
103. Sugita R. A clinicobacteriologic study on clavulanic acid/amoxicillin in pediatric sinusitis / R. Sugita, N. Komatsu, K.A. Deguchi et al. // *Jpn. J. Antibiot.*– 1999. – Vol. 52. –P. 613–627.
104. Talbot G.H. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis / G.H. Talbot, D.W. Kennedy, W.M. Scheld et al. // *Clin. Infect. Dis.* –2001. –Vol. 33. –P. 1668–1675.
105. Wald E.R. Management of acute sinusitis in children // *Infections diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat.* Ed. by Johnson J.T., Yu V.L. 1–st–1997. –P. 333–340.
106. Wormald P.J. Treating acute sinusitis // *Aust. Prescr.* –2000.– Vol. 23. –P. 39–42.
107. Ylikoski J. The bacteriology of acute maxillary sinusitis / J. Ylikoski, S Savolainen, H. Jousimies–Sommer // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* –2015.– Vol. 51, N3. –P. 175–181.