


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Соколова Мария Владимировна

**Клинико-иммунологические особенности хронического риносинусита у
лиц пожилого и старческого возраста**

3.1.3 Оториноларингология

3.2.7. Иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Тарасова Наталья Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор

Белан Элеонора Борисовна

Волгоград - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Демографическая ситуация в стране.....	14
1.2 Структура и функции слизистой оболочки полости носа.....	15
1.3 Иммуитет слизистой оболочки полости носа и его возрастные изменения.....	19
1.4 Назальный микробиом, возрастные изменения и хронический риносинусит.....	21
1.5 Антибиотикорезистентность при хроническом риносинусите.....	30
1.6 Возрастные изменения иммунитета.....	31
1.7 Возрастные изменения врожденного и адаптивного иммунитета.....	33
1.8 Хронический риносинусит, микробиом и иммунитет.....	35
1.9 Хронический риносинусит 2 типа и микробиота.....	37
1.10 Хронический риносинусит не 2 типа и микробиота.....	38
1.11 Особенности возрастных изменений микробиома и иммунитета слизистой оболочки полости носа.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Клиническая характеристика групп исследования.....	45
2.2 Исследование функций слизистой оболочки полости носа.....	51
2.2.1 Исследование двигательной активности цилиарного аппарата.....	51
2.2.2 Исследование времени мукоцилиарного транспорта.....	52
2.2.3 Исследование всасывательной функции.....	52
2.2.4 Исследование дыхательной функции.....	53
2.3 Бактериологическое исследование микрофлоры полости носа.....	54
2.4 Исследование уровня цитокинов слизистой оболочки полости носа.....	56

2.5	Иммуногистохимическое исследование слизистой полости носа.....	56
2.6	Оценка качества жизни пациентов SNOT-22.....	60
2.7	Статистический анализ.....	62
	ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1	Результаты клинического обследования больных	64
3.1.1	Данные сбора жалоб, анамнеза.....	64
3.1.2	Данные эндоскопии полости носа и видеоэндоскопического исследования.....	65
3.2	Структурно–функциональные особенности слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста.....	67
3.3	Данные исследования дыхательной функции носа.....	69
3.4	Особенности цитокинового профиля в назальном смыве у лиц пожилого и старческого возраста.....	71
3.5	Уровень локального IgE в назальном секрете.....	83
3.6	Особенности микрофлоры слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста.....	84
3.7	Антибиотикорезистентность у лиц пожилого и старческого возраста.....	93
3.8	Иммуногистологические особенности слизистой оболочки полости носа.....	100
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	113
4.1	Обсуждение результатов исследований в группах пациентов без хронического риносинусита 60-74 и 75-90 лет.....	113
4.2	Обсуждение результатов исследований в группе пациентов с хроническим риносинуситом 45-59 лет.....	115
4.3	Обсуждение результатов исследований в группе пациентов с хроническим риносинуситом 60-74 лет.....	116
4.4	Обсуждение результатов обследования в группе пациентов с хроническим риносинуситом 75-90 лет.....	118

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Характерной особенностью последних десятилетий для всех развитых и развивающихся стран является прогрессивное старение населения [15, 17, 21].

По оценкам «Демографического ежегодника России» 2021г. около 30 млн людей в Российской Федерации - лица пожилого возраста, 14% населения России - лица 65 лет и старше, людей пенсионного возраста более 24% [19]. Рост доли лиц пожилого и старческого возраста опережает рост численности населения страны. За счет старения населения увеличивается средняя продолжительность жизни, в связи с этим существует острая необходимость улучшить качество жизни, сохранить здоровье и работоспособность данной категории людей [16, 54]. Учитывая, что лица в возрасте 65 лет и старше будут составлять 20% населения России к 2050 г., на первый план выступает необходимость в особых медицинских подходах, включая диагностику, лечение в условиях амбулатории и стационара, преобразование профилактических мероприятий [15]. Все это в совокупности будет целенаправленно уменьшать заболеваемость и риск инвалидизации.

Возрастные особенности течения острых и хронических заболеваний, связанные с патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата детально изучаются и периодически представляются в научной литературе. Исследования особенностей патогенеза и течения заболеваний носа и околоносовых пазух в геронтологическом аспекте представлены недостаточно широко [29, 60]. Поэтому проблема старения верхних дыхательных путей остается актуальной.

Клиницист часто задается вопросом: где заканчиваются варианты нормы и начинается патология? Для решения данной проблемы проводятся исследования инволютивных изменений систем организма, их непосредственного влияния на течение и лечение различной патологии, в том числе и заболеваний ЛОР-органов

[43]. Ответить на поставленный вопрос можно только при условии глубокого анализа и систематизации имеющихся научных данных [135].

В настоящее время в медицине норма является среднестатистическим вариантом. Это крайне важная, но недостаточно изученная категория, потому что под оптимальной жизнедеятельностью и здоровьем может скрываться достаточно обширный спектр изменчивости морфофункциональных показателей, а сам термин «норма старения» в некоторой степени дискуссионен. А.Розенберг, 1908г., и А.Оноди, 1922г., стояли у истоков изучения анатомии, вариантов развития, аномалий полости носа, их функционального и клинического значения. Далее С.З.Пискунов и Г.З.Пискунов стали лидерами в развитии современной Российской ринологии, их ученики продолжают углубленно изучать и преумножать знания в некоторых аспектах анатомии и физиологии носа [54].

Изучение особенностей анатомии полости носа, внутриносовых структур, околоносовых пазух и зависимостей их строения от размеров лицевого и мозгового скелета связано с работами И.В.Гайворонского, Н.В.Тарасовой, М.В.Маркеевой и др. Однако данные исследования не были посвящены вопросам анатомии и физиологии у лиц пожилого и старческого возраста [39, 48, 63, 66].

Под возрастными особенностями понимают комплекс структурных и функциональных изменений органов и систем организма, диктующих необходимость дифференцированного и индивидуального подхода к лечению пациентов в разные возрастные периоды [129]. Состояние ЛОР-органов у лиц пожилого и старческого возраста имеет свои анатомо-физиологические особенности.

Пресбианазалис — это термин, используемый для обозначения изменений в синоназальной анатомии и функции, которые являются частью нормального старения [12, 29]. Изучение научной литературы демонстрирует дефицит сведений о терапии хронических заболеваний полости носа и околоносовых пазух в возрастном аспекте. Данные о лечении больных с хроническим риносинуситом в период обострения или декомпенсации сопутствующих заболеваний отсутствуют.

Исходя из этого, присутствующие в отечественной и зарубежной литературе данные о нормальной и патологической анатомии и функции слизистой оболочки полости носа, об инволютивных состояниях иммунитета в данной возрастной группе становятся основанием для улучшения диагностики и разработки персонализированного подхода в лечении различных форм заболеваний полости носа у лиц пожилого и старческого возраста.

Указанная точка зрения определила выбор темы диссертационного исследования. Изучение возрастных особенностей позволит оптимизировать лечение заболеваний ЛОР органов у пожилых и поможет увеличить продолжительность жизни.

Степень разработанности темы исследования

Четко сформулирована цель исследования, установлена проблема отсутствия тактики ведения больных пожилого и старческого возраста с ХРС. Выполнено исследование, в соответствии с которым получены результаты диссертационной работы и выводы

Цель и задачи исследования

Цель исследования: усовершенствовать диагностику ХРС у лиц пожилого и старческого возраста путем комплексной оценки клинических, иммунологических и микробиологических данных.

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

1. В сравнительном аспекте определить особенности клинического течения ХРС у больных пожилого и старческого возраста, поступивших в оториноларингологическое отделение.

2. В сравнительном аспекте изучить морфогистохимические и функциональные особенности слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста.

3. В сравнительном аспекте исследовать локальный уровень интерлейкина-2,-4,-6,-8,-10, Ig E, sIL-2R, VEGF в назальном секрете у больных ХРС.

4. Проанализировать микробиоту полости носа у лиц пожилого и старческого возраста при ХРС.

Научная новизна

1. Впервые комплексно изучены клинические особенности течения хронического риносинусита у больных пожилого и старческого возраста.

2. Впервые, в сравнительном аспекте, исследован локальный уровень цитокина-2,-4,-6,-8,-10, Ig E, sIL-2R, VEGF и их роль в патогенезе ХРС.

3. Впервые посредством иммунофлуоресцентной микроскопии проанализирован субпопуляционный состав Т-лимфоцитов слизистой оболочки полости носа в пожилом и старческом возрасте при ХРС.

4. Впервые изучен количественный и качественный состав микробиоты полости носа старшей возрастной группы, его антибиотикорезистентность.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Изучение морфофункциональных особенностей слизистой оболочки полости носа у больных пожилого и старческого возраста вносит вклад в понимание патогенеза и способствует оптимизации диагностики и лечения ХРС в оториноларингологии и геронтологии.

2. Результаты изучения мукозального иммунитета и микробной обсемененности слизистой оболочки полости носа в возрастных группах позволят скорректировать этиотропное и патогенетическое лечение ХРС.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта ВолгГМУ № 2127-КО. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (справка №2024/238, заседание ЛЭК от 09.10.2024г.). В исследование включены пациенты, проходившие лечение в оториноларингологическом отделении ГБУЗ ВОКБ №1 за период с сентября 2020 по январь 2023 г., было обследовано 147 пациентов. Из числа пациентов сформированы следующие группы в зависимости от возраста, наличия или отсутствия патологии носа и околоносовых пазух: 1 группа (группа сравнения 1) – пациенты без ХРС 60-74 лет (28/147); 2 группа – пациенты без ХРС 75-90 лет (32/147); 3 группа (группа сравнения 2) – пациенты с ХРС 45-59 лет (32/147). 4 группа – пациенты с ХРС 60-74 лет (23/147); 5 группа – пациенты с ХРС 75-90 лет (32/147). Все пациенты прошли анкетирование по опроснику SNOT-22 и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения для лиц без ХРС: возраст 60-90 лет, без признаков воспаления носа и околоносовых пазух на момент исследования. Пациенты имели сопутствующие заболевания, не влияющие на выводы нашей работы.

Критерии включения для лиц с ХРС: возраст 45-90 лет с подтвержденным диагнозом ХРС в стадии обострения.

Критерии невключения для лиц без ХРС: возраст до 60 лет, ХРС, АР, первичный иммунодефицит, курение, онкологическое заболевание любой системы органов, хронический полипозный риносинусит, острые (обострение хронических) заболевания другой локализации, вакцинация или использование иммуностропных препаратов в течение 3 месяцев до начала исследования.

Критерии невключения для лиц с ХРС: возраст до 45 лет, АР, первичный иммунодефицит, курение, онкологическое заболевание любой системы органов, хронический полипозный риносинусит, острые (обострение хронических) заболевания другой локализации, вакцинация или использование иммуностропных препаратов в течение 3 месяцев до начала исследования [68].

Планирование и проведение экспериментальной части исследования базировалось на принципах надлежащей клинической практики и биоэтики. Выполнено исследование структурно-функциональных особенностей слизистой оболочки полости носа, уровень цитокинов в назальном секрете, бактериологическое исследование мазка из среднего носового хода и иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки средних носовых раковин.

Вторым этапом исследования проводился анализ доступной литературы и дана характеристика воспалительному процессу в слизистой оболочке полости носа при ХРС у больных пожилого и старческого возраста, поступивших в оториноларингологическое отделение для хирургического лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина ХРС у лиц пожилого и старческого возраста имеет патофизиологические возрастные аспекты.

2. У лиц пожилого и старческого возраста имеются морфо-функциональные изменения слизистой оболочки полости носа, влияющие на течение ХРС.

3. Максимальный уровень макрофагально-моноцитарных цитокинов (IL-6 и IL-8) и противовоспалительного IL-10 определяется в назальном смыве у пациентов старческого возраста.

4. Учитывая особенности микробиоты слизистой оболочки полости носа у пожилых, возможно уменьшить длительность заболевания и предотвратить осложнения за счет новых терапевтических подходов, нацеленных на иммунный ответ и микробные патогены.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Клинико-иммунологические особенности хронического риносинусита у лиц пожилого и старческого возраста» является законченным междисциплинарным исследованием, направленным на решение актуальной научной проблемы и полностью соответствует паспорту научных специальностей: специальности 3.1.3. Оториноларингология (медицинские науки) и направлению исследования: п. 1. Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР-заболеваний (воспалительные процессы; травмы; инородные тела; врожденные пороки развития уха, носа и околоносовых пазух, глотки, гортани; фониатрия и сурдология; профессиональные заболевания и новообразования ЛОР-органов; вестибулярные расстройства; реконструктивная и восстановительная хирургия ЛОР-органов; осложнения ЛОР-заболеваний), п.2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний, специальность 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и направлению исследования: п.2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии, п.6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Степень достоверности и апробация результатов

Существенный объем проведенных исследований на достаточном клиническом материале (147 пациентов), стандартизация оценки результатов и применение единых критериев включения в исследования и исключения из него подтверждает достоверность полученных результатов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, получены за счет фактических данных с высокой степенью достоверности, наглядно представленных в таблицах и рисунках. Обработка

полученных результатов выполнена с использованием современных программ статистического анализа.

Результаты исследования доложены на Весеннем консилиуме «Просто о сложном» г. Москва 15 марта 2023 г., на XII Петербургском форуме оториноларингологов 25-27 апреля 2023 г., г. Санкт-Петербург; на заседании Волгоградского областного медицинского общества оториноларингологов, 2023 г.; на межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО «Новые технологии в оториноларингологии», посвященной 100-летию со дня рождения Расула Гамзатова, 2023 г., г. Махачкала; на Аспиранских чтениях ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России май 2024 г.; на Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Южного федерального округа «Актуальные междисциплинарные аспекты в работе оториноларинголога» 19-20 сентября 2024 г., г. Волгоград; на XIV Петербургском форуме оториноларингологов 22-24 апреля 2025 г., г. Санкт-Петербург; на международной конференции в ОАЭ, Дубай International Conference on Global Healthcare and Medicine 2025, 8-9 мая 2025 г.

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах оториноларингологии, иммунологии и аллергологии, микробиологии с курсом вирусологии, на кафедре анатомии, гистологии, цитологии, эмбриологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Полученные результаты исследования используются в клинической практике во взрослом оториноларингологическом отделении в ГБУЗ ВОКБ №1, а также теоретическая часть работы нашла свое применение в обучении врачей-оториноларингологов, врачей-иммунологов, врачей патологоанатомов, врачей-геронтологов в ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России на курсах непрерывного медицинского образования.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в изучении и интерпретации актуальности и теоретическое описание проблемы, в заборе и подготовке назальных смывов для

иммуноферментного анализа, бактериологического исследования, в выполнении иммуногистохимического анализа, клинико-функциональных исследований. Анализ, обработка и систематизация полученных данных, внедрение в практику результатов работы выполнено автором исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 6 научных статей – в журналах из Перечня ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 7 публикаций – в сборниках материалов общероссийских и международных научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 листах компьютерного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы (177 источников, из которых 79 отечественных и 98 иностранных), приложения. Глава «Результаты собственных исследований» включает 8 разделов. Текст диссертации иллюстрирован 17 таблицами, 44 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Демографическая ситуация в стране

Старение населения в мире – неизбежная реальность, с которой сталкивается каждый врач, в том числе и оториноларинголог. Увеличение продолжительности жизни напрямую связано с материальным положением населения, степенью экономического развития страны, качеством медицинской помощи и пенсионного обеспечения. В 2019 году продолжительность жизни в России составила 73,3 года, что отвечает среднемировым данным. За последние 100 лет продолжительность жизни в мире увеличилась в 2 раза. В России с 1990 по 2019 год показатель вырос на 4 года [12].

Указ президента Российской Федерации В.В. Путина от 7 мая 2018 года «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» и государственная программа «Развитие здравоохранения», утвержденная постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»», ориентированы на увеличение продолжительности жизни населения России.

В 2019 году доля населения России в возрасте 65 и более лет достигла 15%, что более чем в два раза превышает минимальный порог шкалы демографического старения ООН (7%), определяемый как «старое население». Согласно статистическим сведениям, в начале 2023 года население России распределяется по возрастным категориям следующим образом: до 15 лет – 22190000 человек (15,2 %), 15-65 лет – 104865700 человек (71,8 %), старше 65 лет – 19027300 (13 %) [57].

Пожилой человек, помимо возрастных изменений органов и систем, имеет множественные хронические заболевания, по поводу которых он принимает в среднем от 5 до 7 препаратов ежедневно [45]. Препараты могут давать симптомы, которые ухудшают течение других заболеваний.

Врач-оториноларинголог должен учитывать все указанные аспекты при разработке схемы обследования и лечения ХРС у пожилого пациента, дополнительно принимать в расчет особенности его общего и локального иммунного статуса, состояния слизистой оболочки, микробиоты носа и околоносовых пазух.

Ключевыми видами развития хронического воспаления носа и околоносовых пазух на фоне инволютивных процессов, являются атрофические и воспалительные синуситы, характеризующиеся мучительными для пожилых людей симптомами: затрудненным носовым дыханием, головной болью, сухостью в носу, патологическими выделениями и корками в полостях носа и носоглотки [57]. Диагностика и лечение таких состояний допустимы только при условии четкого и глубокого понимания возрастной специфики морфологических и функциональных изменений лор-органов при данных заболеваниях.

Исходя из этого, существующие сведения о нормальной и патологической анатомии и функции полости носа в возрастном аспекте в отечественной и зарубежной литературе становятся основой для усовершенствования диагностики и создания оптимальных способов лечения различных форм патологии полости носа у данной категории пациентов.

1.2 Структура и функции слизистой оболочки полости носа

Слизистая оболочка полости носа является мишенью для вирусов, микроорганизмов, аллергенов, загрязняющих веществ и раздражителей, которые с частотой дыхательных движений (12-18 в минуту) поступают на слизистую оболочку полости носа. Эпителиальные клетки дыхательных путей имеют барьерную функцию, секретируют антимикробные медиаторы, взаимодействуют с клетками иммунной системы, а также способны к самоочищению при помощи МЦК [53].

В механизмах самоочищения слизистой оболочки полости носа участвуют слизистый секрет и реснички клеток мерцательного эпителия. Одним из значимых

элементов МЦК является МЦТ – однонаправленное (в полости носа – движение в сторону носоглотки, в нижних отделах дыхательных путей – движение в верхние отделы) передвижение инородных частиц вместе со слоем слизи за счет волнообразных движений ресничек. МЦТ работает за счет взаимодействия ресничек, клеток мерцательного эпителия (ответственных за транспорт слизи вдоль дыхательных путей), вязкой слизи (выделенной бокаловидными клетками) и жидкости серозного слоя (производимой железами слизистой оболочки). Реснички покрывают практически всю слизистую оболочку дыхательных путей и располагаются на апикальной поверхности клеток мерцательного эпителия. Они погружены в слой жидкости (слой золь), которая имеет консистенцию, на порядок превышающую вязкость воды, поверх которого находится более густой (с вязкостью, в 1000 раз превышающей вязкость воды) слой слизи (слой гель). Этот слой и перемещается вместе с патогенными частицами при МЦТ [8, 9].

С возрастом наблюдаются выраженные изменения в МЦК слизистой оболочки верхних дыхательных путей. У людей пожилого и старческого возраста значительно снижается скорость транспорта слизистого секрета. Это существенно влияет на развитие имеющегося воспаления, присоединения микробной флоры, активной персистенции, активации присутствующих колоний микроорганизмов. Развивается порочный круг, в итоге воспалительный процесс еще больше угнетает МЦТ. У 90% обследованных больных с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей обнаружены нарушения всасывательной и выделительной функций слизистой оболочки, а также морфологические изменения в виде укорочения ресничек до 5-6 мкм (в норме – до 8 мкм) [42].

Общая структура слизистой оболочки полости носа на завершающих этапах постнатального развития поддерживает послойное расположение компонентов и общность морфологической организации слоев. Организация сосудистого русла мукоперихондрия также не изменяет 3-х уровневую иерархию [42]. С возрастом эпителий слизистой оболочки полости носа подвергается десквамации, которая характеризуется полиморфизмом ядер эпителиоцитов и уменьшение высоты эпителия. На всем протяжении базальная мембрана представлена в виде

неоднородно окрашенной красителями полосы и на всем своем протяжении обладает не одинаковой толщиной. На гистологических срезах при окрашивании гематоксилином-эозином базальная мембрана имеет вид негетогенно окрашенной полосы. Наблюдается размытая линия разграничения базальной мембраны от собственной пластинки. Морфологическая организация всех слоев мукоперихондрия в правой и левой половинах полости носа одинаковая.

Собственная пластинка слизистой оболочки полости носа в возрастных категориях представлена волокнистой соединительной тканью. При этом характеризуется преумножением числа коллагеновых волокон. Кроме того, во всех анатомических структурах полости носа визуализируются макрофагальные и фибропластические компоненты, лимфоциты, тучные клетки, нейтрофилы, плазматические клетки. Также наблюдается неравномерное распределение и разряжение вышеперечисленных элементов в подэпителиальных зонах [42, 52].

Отмечается потеря структурности собственных желез, дольки становятся полиморфными, при микроскопии их концевые секреторные отделы извиты, удлинены, сужены и плохо визуализируются. У пациентов пожилого и старческого возраста наблюдается неравномерное распределение желез в перегородке носа, строме носовых раковин и сокращение их площади. Зафиксировано минимальное количество серозных желез, преобладают железы слизистого типа. Лишь в виде единичных экземпляров в перегородке носа в пожилом и старческом возрасте встречаются серозные железы [30, 42, 136]. С возрастом принцип зонального распределения железистых комплексов остается неизменным: в окружении слизистых желез в центре визуализируются серозные железы, но чаще они располагаются на поверхности железистых комплексов. Концевые отделы слизистых желез, как правило, рассматриваются подобно крупным комплексам.

Анализ научных источников показал дефицит исследований структурно-функционального состояния слизистой оболочки полости носа у лиц старших возрастных групп (пожилой и старческий периоды постнатального онтогенеза, долгожители) с ХРС. Существующие на сегодняшний день материалы об

анатомических и функциональных особенностях эндоназальных структур, иммуногистологических особенностях слизистой оболочки, о морфогенезе важнейших патологических процессов значительно усовершенствовали представление о функциональном значении полости носа в системе органов дыхания, тем не менее, клинические аспекты возрастной анатомии полости носа и околоносовых пазух остаются пока неизученными.

Снижение защитной функции слизистой оболочки полости носа у пожилых людей проявляются в изменении температурного режима на всех ее участках и в нарушении калориферной функции полости носа. Наблюдается сильная десквамация эпителия, что говорит о метаплазии цилиндрического эпителия в плоский.

У 30% пациентов пожилого и старческого возраста пропорционально степени атрофии снижается тактильная чувствительность слизистой оболочки полости носа [52].

Авторами изучены возрастные различия в структурных и функциональных свойствах первичных культур эпителия носа у здоровых детей и некурящих пожилых людей [146]. Клетки назального эпителия с поверхности слизистой оболочки использованы для изучения состава эпителиальных клеток, экспрессии муцина и свойств переноса ионов. Выявлено снижение количества цилиарных клеток и более высокие уровни экспрессии крупного гелеобразующего гликопротеина MUC5AC в культурах детей по сравнению с пожилыми людьми. Показаны внутренние возрастные различия в структуре и функции носового эпителия.

Исследование структурно-функциональных особенностей полости носа и клинических характеристик эндоназальных структур человека в пожилом и старческом возрасте на сегодняшний день является одним из самых значимых медико-социальных направлений, так как полученные данные могут послужить основой для усовершенствования лечебно-диагностической базы при предоставлении специализированной ЛОР-помощи пациентам старшей возрастной группы.

1.3 Иммуитет слизистой оболочки полости носа и его возрастные изменения

В последние десятилетия иммунитет слизистой оболочки полости носа стал предметом активного изучения, и доказано, что слизистая оболочка полости носа является активным участником врожденного иммунитета дыхательных путей. Как часть врожденной иммунной защиты, слизистая оболочка полости носа включает рецепторы для идентификации патогенных структур микроорганизмов, грибов и вирусов. Другими механизмами являются химические компоненты, такие как антимикробные пептиды, и клеточные компоненты, такие как нейтрофильные гранулоциты, макрофаги и дендритные клетки [5, 17].

Хотя патогены можно отличить от непатогенов, врожденный иммунитет относительно неспецифичен по сравнению с адаптивным иммунным ответом. Распознавание патогенов достигается с помощью рецептора распознавания образов (PRR) на поверхности слизистой оболочки, которые были впервые описаны Charles A Janeway Jr. Варианты белков, которые обнаруживают молекулы, типичные для патогенов – PRRs, можно разделить на три большие субъединицы, а именно на Toll-подобные рецепторы (TLRs), ген (RIG)-I-подобные рецепторы (RLRs) и нуклеотид-связывающие домены олигомеризации (NOD)-подобные рецепторы (NLRs).

TLR являются трансмембранными белками с экстра- и внутриклеточным доменом. Внеклеточный домен отвечает за регистрацию молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном (PAMPs). Цитоплазматический домен указывает на последующую передачу сигналов. PAMP однозначно экспрессируются у микробов, но не у позвоночных. Таким образом, после распознавания во время инфекции инициируется иммунный ответ. На сегодняшний день идентифицировано 10 различных TLR, которые можно разделить на две основные группы в зависимости от их локализации. Известно, что TLR 1, 2, 4, 5, 6 и 11 расположены на поверхности клетки и распознают PAMP, полученные из бактерий, грибов и простейших, тогда как TLR 3, 7, 8 и 9 экспрессируются исключительно в эндоцитарных компартментах и в первую

очередь распознают PAMP нуклеиновых кислот вирусов и определенных бактерий.

Интерфероны I типа связываются непосредственно с инфицированными клетками и инициируют транскрипцию множества генов, стимулируемых интерфероном, индуцируя противовирусное состояние во всех инфицированных клетках посредством изменения клеточных процессов. Это ингибирует репликацию вируса и индуцирует апоптоз инфицированных клеток. Кроме того, повышается литическая способность естественных клеток-киллеров, экспрессия молекул MHC класса I и активируется адаптивный иммунный ответ.

NLR – это внутриклеточные PRR, которые индуцируют иммунный ответ после обнаружения PAMPs или молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMPs). Активация NLRs проявляет различные функции, которые можно разделить на четыре основные категории: образование инфламмосом, сигнальная трансдукция, активация транскрипции и аутофагия. У людей известно 22 NLR, и нарушение связи с заболеваниями человека отражает их жизненно важную роль в защите организма. NLR способны распознавать различные лиганды патогенов. Однако некоторые из NLR не действуют как PRR, а вместо этого реагируют на цитокины, такие как интерфероны. Роль PRR в эпителиальной дисфункции имеет решающее значение. Это можно проиллюстрировать различными примерами. Известно, что ХРС, как правило, можно разделить на два основных фенотипа: хронический риносинусит с полипами (ХРСсП) и хронический риносинусит без полипов (ХРСбП). Хотя этиопатология все еще неясна, влияние лимфоцитов, особенно Т-клеток, на поддержание хронического воспаления в слизистой оболочке носа становится все более очевидным. ХРСбП характеризуется Т-хелперными Th-2 клетками, а ХРСсП - смешанным ответом Th-1- и Th-17-клеток. Кроме того, риносинусит, вызванный аллергией, характеризуется воспалением, вызванным эозинофилами, которое, как полагают, является вторичным по отношению к притоку CD4⁺ Th-2 клеток. Можно предположить, что эпителиальные клетки не только в значительной степени участвуют в опосредующих реакциях врожденной

иммунной защиты, но и влияют на последующую адаптивную иммунную защиту. Нельзя исключать, что этиология и патогенез ХРС основаны на первичных вариациях характера реакции эпителиальных клеток [5].

Имеются предположения о разнонаправленной функции ИЛ-2. Первое предполагает индукцию различных клеток в зависимости от дозы и продолжительности воздействия ИЛ-2. Так, эффекторныe клетки индуцируются в ответ на кратковременное воздействие высоких доз ИЛ-2, в то время как регуляторные клетки – в ответ стабильно низкое содержание. Описана и зависимость от кинетики экспрессии цитокиновых рецепторов. Поглощенный клеткой небольшой пул внутриклеточного ИЛ-2R β стандартных CD4⁺ Т-клеток не позволяет им поддерживать их длительную экспрессию. В то же время регуляторные Т-клетки, имеющие крупные внутриклеточные пулы рецепторных цепей, и, соответственно, способные осуществлять их экспрессию и в течение длительного времени могут представлять более устойчивое выделение ИЛ-2, чем другие популяции Т-лимфоцитов.

Кроме того, следует иметь в виду, что ИЛ-2 регулирует численность и активность других клеток лимфоидного ряда, включая НК- и врожденные лимфоидные клетки 2 типа. В одних случаях ИЛ-2 может увеличивать количество CD56⁺ НК-клеток, играющих значительную роль в подавлении микроокружения опухолей, в других — способствует пролиферации ILC2-клеток, промотирующих Th2-фенотип иммунного ответа и способствующих продукции ИЛ-5, с развитием эозинофилии и альтернативной активацией макрофагов. Кроме того, ИЛ-2 контролирует и другие содержащие CD25⁺ клетки, необходимые для поддержания тканевого гомеостаза.

1.4 Назальный микробиом, возрастные изменения и хронический риносинусит

В 2020 году группа международных экспертов, насчитывающая более 100 представителей со всего мира, дала определение термину “микробиота”.

Показано, что микробиота состоит из прокариот и эукариот, они активны в диапазоне микробных структур, метаболитов и подвижных генетических элементов. Whipr и др. впервые ввели в научную практику термин “микробиом” в 1988 году [133]. Микробиомы охватывают более широкий спектр, чем микробиота. Фаги, вирусы, плазмиды, свободная ДНК и ряд других, таких как прионы и вириды, не считаются членами микробиоты, но включены в микробиом [66].

Микробиота играет ключевую роль в развитии, образовании и функционировании иммунной системы как на местном, так и на системном уровне. В то время как микробиота дыхательных путей локально регулирует иммунную функцию, микробиота кишечника также может влиять на респираторный иммунитет через ось кишечник-легкие. Изменение микробиоты легких и кишечника наблюдалось при многих респираторных заболеваниях, однако ученым не удалось прийти к единому выводу о том, является возникающий дисбиоз причиной или следствием заболевания [38, 158].

Изменение состава микробиоты кишечника под влиянием диеты, применения антибиотиков, старения или заболеваний связано с изменением иммунных реакций и гомеостаза в дыхательных путях. Микробиота кишечника может влиять на развитие заболеваний любых органов, в том числе органов дыхания [38, 153]. Микробиоты дыхательных путей и кишечника влияют друг на друга и могут регулировать нашу восприимчивость к респираторным заболеваниям. Общее определение дисбиоза – это изменение состава и функций микробиоты, обусловленное рядом внешних и внутренних факторов, ведущее к нарушению равновесия микробной экосистемы. Методы лечения, направленные на микробиоту кишечника, такие как употребление пробиотиков, могут помочь уменьшить восприимчивость к респираторным инфекциям через укрепление оси кишечник-дыхательные пути или помочь в восстановлении организма после инфекции. Результаты нескольких исследований на мышах показали, что специфические пробиотики, вводимые до инфицирования вирусом гриппа, приводили к снижению накопления иммунных клеток в инфицированных тканях

дыхательных путей. Эти пробиотики также улучшали элиминацию вируса и общее состояние здоровья, уменьшая при этом изменения микробиоты кишечника [38, 140].

Было проведено множество исследований, касающихся кишечной микробиоты, с участием наиболее интенсивных и разнообразных микробных сообществ, которые представляют примерно 1,5 кг бактерий в кишечнике [38, 103]. PH кишечника, желчные кислоты и компоненты врожденной иммунной системы действуют сообща, отбирая и идентифицируя представителей кишечной микробиоты. Кишечная микробиота играет важную роль в четырех областях человеческого организма [38, 125]. Во-первых, кишечная микробиота может использовать пищевые волокна и непереваренные белки для обеспечения человеческого организма энергией и различными питательными веществами [89]. Во-вторых, кишечная микробиота может защищать кишечник, выделяя антимикробные пептиды, секреторный IgA и короткоцепочечные жирные кислоты. В-третьих, они также могут усиливать экспрессию белков плотных связей, тем самым улучшая структуру кишечника. В-четвертых, кишечник соединен с мозгом через кишечную нервную систему (ENS) и нейромедиаторы, вырабатываемые кишечной микробиотой, участвуют в работе различных нервных систем [97]. Недавно в различных исследованиях сообщалось, что изменения в микробиоме ЖКТ связаны с различными воспалительными заболеваниями, такими как болезнь Крона, гепатит С, болезнь Альцгеймера и депрессия [89].

Хотя соответствующие механизмы все еще изучаются, все больше свидетельств указывают на влияние кишечной микробиоты на иммунитет легких, которое называется осью кишечник-легкие [102]. Бактериальное сообщество в легких аналогично бактериальному сообществу во рту. Наиболее часто встречающимися родами являются *Streptococcus*, *Prevotella* и *Veronica* [117]. Считается, что компоненты легочной микробиоты переносятся из ротоглотки посредством микроингаляции и диффузии через слизистую оболочку с вовлечением соседних тканей [165]. Различные исследования показали, что изменения в микробиоте оказывают определенное влияние на иммунитет

слизистой оболочки нижних отделов дыхательных путей. Эозинофильное воспаление, экспрессия гена Th-17, нейтрофильное воспаление и маркеры аллергического воспаления – все это связано с различиями в составе микробиоты дыхательных путей [89, 96]. *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* являются распространенными родами бактерий при заболеваниях слизистой оболочки носа, таких как ХРС и АР [172]. В иммунной системе верхних дыхательных путей микробиота переносится из-за низкой реактивности иммунной системы хозяина [85], а дисбактериоз в микробиоме приводит к заболеваниям верхних дыхательных путей, аналогично заболеваниям других участков организма человека [137].

Слизистая оболочка носа человека является первым местом контакта с вдыхаемыми загрязнителями окружающей среды. Точно так же, как кишечная микробиота может защитить слизистую оболочку кишечника посредством иммунной регуляции [89], микробиота слизистой оболочки носа, вероятно, играет важную роль в иммунитете слизистой оболочки [59]. Роль микробиоты в слизистой оболочке полости носа человека и ее роль в иммунитете детально не изучалась, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Взаимосвязь микробной колонизации с особенностями иммунитета хозяина является существенным фактором становления как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что определяет готовность элиминации патогенных микроорганизмов и обеспечивает толерантность к собственной микробиоте [101].

Некоторые исследования показали корреляцию между микробиомом и различными заболеваниями, например, с нарушением метаболизма, желудочно-кишечными и инфекционными заболеваниями. Изучение микробиома в разных анатомических зонах при различных заболеваниях значительно расширило понимание физиологических и патологических взаимоотношений внутри симбиотических сообществ. Подавляющее большинство членов микробиома – симбионты, однако частью микробиома могут быть и потенциально патогенные микроорганизмы, которые играют роль в развитии хронических воспалительных заболеваний. Микроорганизмы могут вызывать эпителиальные реакции, такие как

ХРС. Взаимосвязь между воздушно-капельными аллергенами, такими как пыльца, споры грибов или перхоть домашних животных и респираторными аллергическими заболеваниями хорошо изучена. Существуют исследования, показывающие, что микробный состав может влиять на этиологию или прогрессирование ХРС. В исследовании М. Hoggard и соавт. (2017 г.) был изучен бактериальный профиль пациентов с ХРС. Определено, что дисбиоз мукозальной микрофлоры чаще встречался у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как астма и муковисцидоз. Бактериальный дисбактериоз может играть определенную роль в патогенезе или влиять на тяжесть ХРС [141]. Е.В Choi и его коллеги (2014 г.) смогли продемонстрировать измененный микробиом полости носа и снижение разнообразия бактериального состава, а также увеличение численности *S.aureus* у пациентов с ХРСбП [138].

Неправильная дифференцировка эпителия может быть вызвана как эндогенно, так и экзогенно. Разрушение барьера слизистой оболочки полости носа хроническим воспалением и связанные с этим изменения в гистологии и экспрессии таких белков, как TJ, играют значительную роль в неправильной дифференцировке эпителия. ХРС играет роль в индукции процесса, при котором эпителиальные клетки теряют полярность, нарушается регуляция соединительных белков, происходит реорганизация цитоскелета и получаются фенотипы мезенхимальных клеток (EMT), который отвечает за процессы ремоделирования слизистой оболочки дыхательных путей [85]. Врожденная иммуногенность эпителия полости носа, которая обеспечивается распознаванием патогенов на поверхности слизистой оболочки, приводит к каскаду высвобождения цитокинов и к изменению иммунного ответа, является ключевым фактором в патологии неправильной дифференцировки эпителия. Важными экзогенными факторами являются аллергены, а также микробиом [135, 144]. Этот обзор дает представление об очень сложном патологическом процессе, который еще не до конца изучен. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить этот увлекательный и сложный процесс.

Ученые из Университета Калифорнии в Сан-Диего (США) изучили, как можно определить возраст человека с помощью методики машинного обучения, разработанной в сотрудничестве с компанией IBM в рамках программы IBM AI Horizons, используя его образец микрофлоры. Исследование опубликовано в журнале *mSystems* [116]. Как рассказывают авторы исследования, микробиом кишечника изменяется со временем, при этом недостаточно изучена роль всего микробиома в организме и его возможность отражать возраст или влиять на этапы старения. Исследователи изучили этот фактор в контексте пожилых людей и микробиоты всего организма (кишечник, полость рта, кожа). В работе были использованы 1975 образцов микрофлоры кожи американцев и англичан, 2550 образцов слюны людей из США, Канады, Великобритании и Танзании и 4434 образца кала жителей США и Китая.

Всех участников обследования разделили на несколько групп, возраст варьировал от 18 до 90 лет, а индекс массы тела – от 18,5 до 30 кг. Все испытуемые были без воспалительных заболеваний кишечника и сахарного диабета, исключение антибиотикотерапии за месяц до сдачи анализов, кроме того, не участвовали беременные, инвалиды и тяжелобольные люди.

Полученные результаты продемонстрировали, что микроорганизмы кожи точно указывают на возраст человека; прогноз в конечном итоге оказался верным с точностью до 3,8 года. С точностью до 4,5 года продемонстрировали образцы микрофлоры, взятые с помощью мазка изо рта, а анализ кала на микрофлору кишечника показал результат в 11,5 года. Один из выводов указывал на разнообразие и многочисленность микроорганизмов полости рта или кишечника людей 18-30 лет, по сравнению с людьми 60 лет и старше.

Состав микробиома кишечника зависел от пола. Помимо этого, микрофлора кишечника с возрастом изменялась индивидуально у каждого пациента, а микробиом кожи и рта перестраивался одинаково у всех. «Микроорганизмы играют важную роль в процессе старения и течения хронических заболеваний в данной возрастной категории, возможность установить корреляцию между микрофлорой человека и возрастом может способствовать будущим

исследованиям, позволит нам лучше тестировать препараты, которые замедляют старость и улучшают качество жизни пациентов при хронических заболеваниях». [174].

Золотым стандартом исследования микробиоты в настоящее время является секвенирование ДНК с использованием приборов для изучения аминокислотных последовательностей [69]. Оценка микробной концентрации проводится за счет изучения неповторимых участков в области кодирования рибосомной РНК микроорганизмов или при помощи биоинформатического анализа всего ДНК в образце (метагенома). На сегодняшний день банк микробиоты обновляется в нескольких международных базах: Human Microbiome, MetaHIT, Metagenomics of the Human Intestinal tract, MicroObes, Human Intestinal Microbiome in Obesity and Nutritional Transition, Data Analysis and Coordination Center и др. [65].

Микробиота пациентов пожилого и старческого возраста анализируется за счет программы ELDERMET. Благодаря приложению подтверждено снижение ее количества и видовой специфичности [155]. (Рисунок 1, 2).

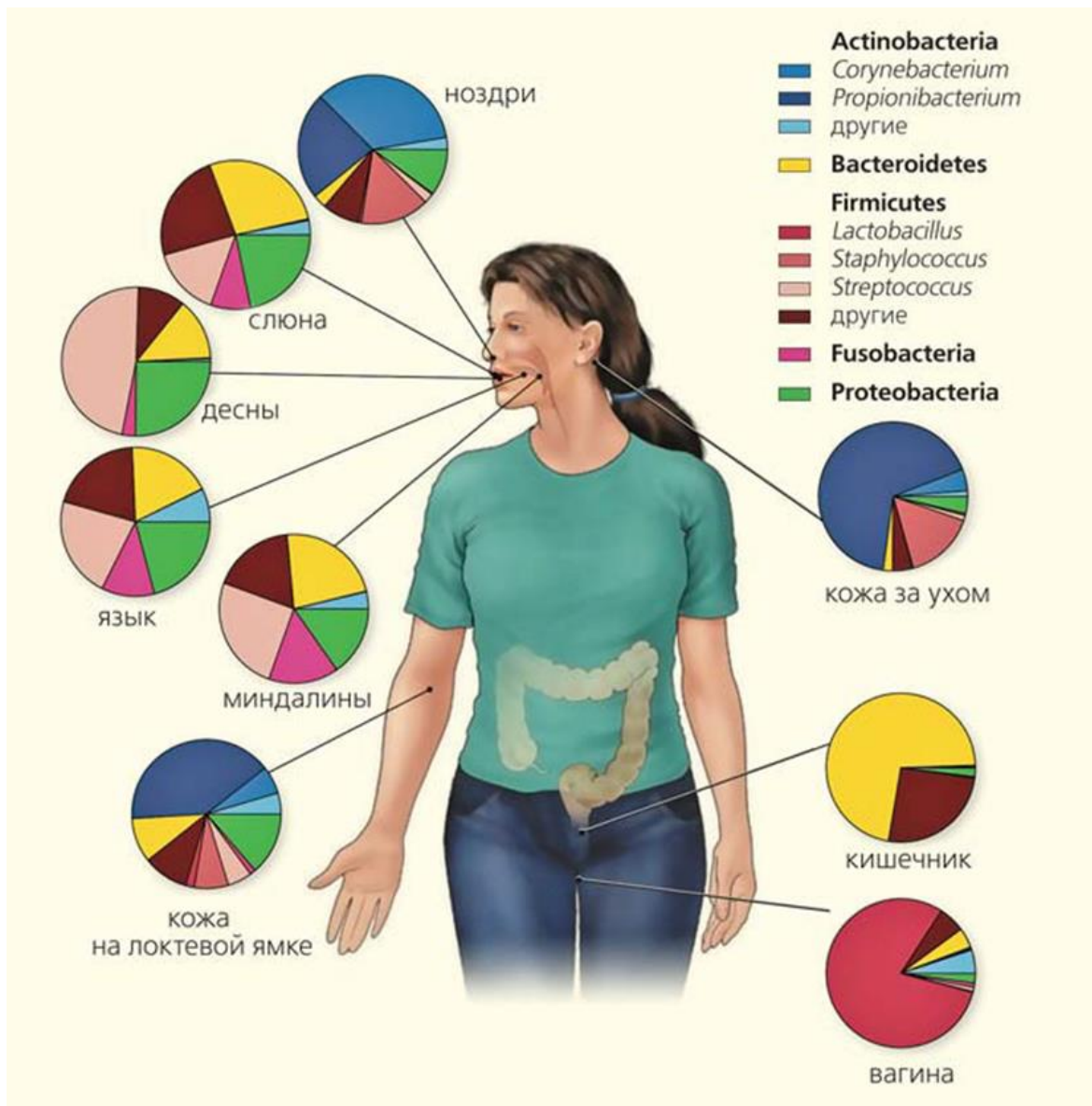


Рисунок 1 – Состав микробиоты в разных частях тела человека (А.Н. Суворов, 2017)

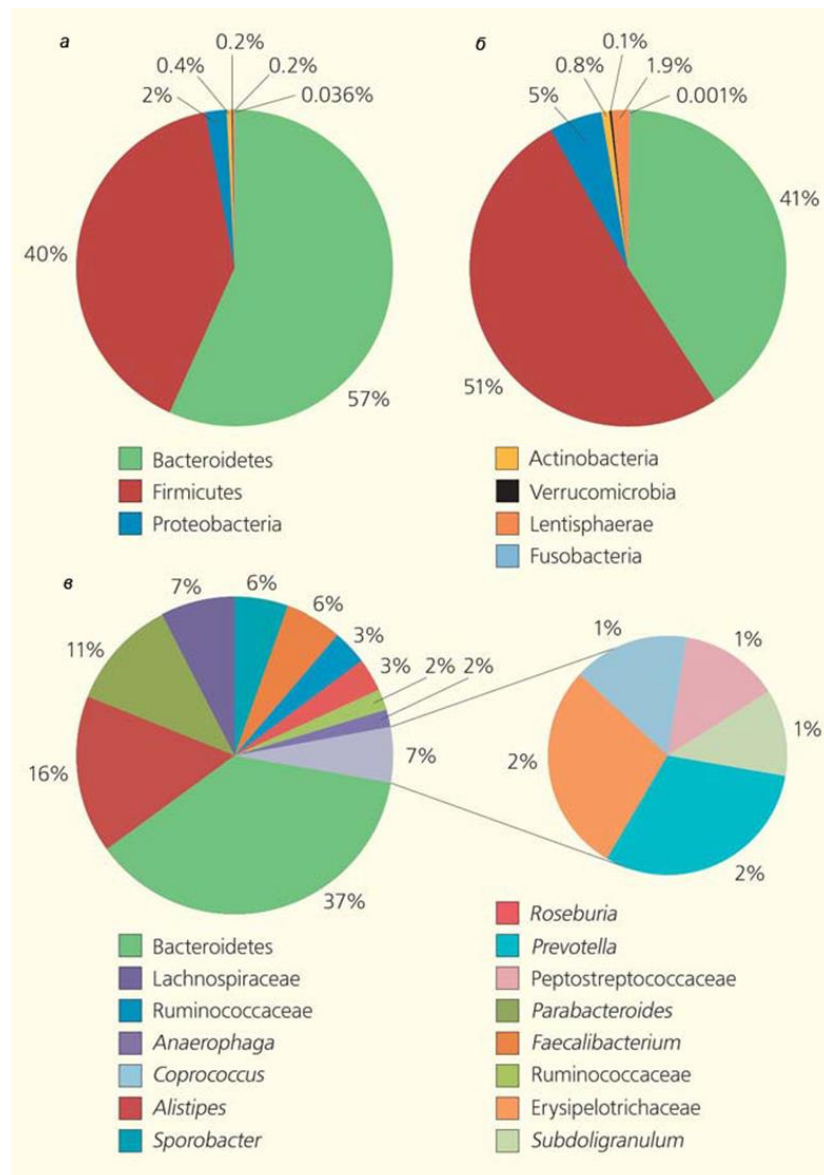


Рисунок 2 – Таксономические виды микроорганизмов у людей пожилого (а, в) и молодого возраста (б); на уровне типа бактерий (а, б) и на уровне рода (в) (А.Н. Суворов, 2017)

Преобразование микробного состава при дисбиозе во многом похоже на изменения, происходящие с возрастом. Если старость — это смертельная болезнь, то необходимо начинать ее лечение с нормализации микробиома.

Применение пре- и пробиотиков для восстановления микробного баланса кажется совершенно логичным. В настоящее время достаточно изучены пробиотики — препараты, содержащие живые молочнокислые бактерии (лактобациллы, лактококки и энтерококки). Нередко при дисбиозах в терапии используется именно микробные продукты. Отличный результат показали пробиотики на основе кисломолочных бактерий в лечении неспецифических

язвенных колитов, диареи, аллергозах; данная группа препаратов способствует восстановлению микробиоценозов кишечника. Пробиотики с *Escherichiacoli* оказались эффективными при болезни Крона, а на основе сахаромецетов *Bulardii* и сенной палочки – при энтеровирусных инфекции и любых других инфекционных дисбиозах. Пробиотики на основе энтерококков и лактобацилл часто назначают для терапии *Helicobacter pylori* и инфекциях ЖКТ. Стоит отметить, что в работах выявлена высокая эффективность терапии пробиотиками во всех возрастных группах. При применении пробиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста было зафиксировано изменение работы врожденного иммунитета за счет увеличения экспрессии противовоспалительных цитокинов. Нужно отметить тот факт, что вводимые с пробиотиком бактерии изменяли метаболизм не только конкретной системы, но и всего организма и микробиоты в целом [115].

1.5 Антибиотикорезистентность при хроническом риносинусите

Этиология ХРС была и остается предметом постоянных исследований. У больных старшей возрастной группы заболевание связано с различными причинными факторами, включая микробные агенты, анатомические вариации, приобретенные нарушения мукоцилиарного клиренса и эпителиального барьера, а также иммуноопосредованные причинные факторы, такие как гормональный дисбаланс, аутоиммунные расстройства и иммунодефицит. Несмотря на разнообразие потенциальных причинных факторов, все они приводят к воспалению как к общему механизму патогенеза.

ХРС является одной из наиболее распространенных причин назначения антибиотиков. При консервативном лечении часто требуется назначение системной антибиотикотерапии; также предоперационная антибиотикопрофилактика проводится перед хирургическим лечением в соответствии с клиническими рекомендациями. Поэтому очень важно

отслеживать чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, выделенных у пациентов с ХРС.

Наблюдение за антибиотикорезистентностью служит инструментом поправки рекомендаций по профилактике и эмпирическому лечению данной категорией лекарственных средств.

Под устойчивостью к антибиотикам понимают сохранение микроорганизмами способности к росту и размножению в присутствии концентрации антибактериальных препаратов, создаваемой при введении терапевтических доз препарата [3].

Поэтому несмотря на количество работ, посвященных данному вопросу, оценка антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов остается актуальной задачей для исследования. Особенно актуальна оценка устойчивости микроорганизмов, вызывающих ХРС, что определяется широкой распространенностью данного заболевания. Отслеживание структуры антибиотикорезистентности важно не только с эпидемиологических позиций, но и для клинической практики, поскольку позволяет адекватно скорректировать эмпирическую антибиотикотерапию. При этом для клинициста особый интерес представляет структура и распространение антибиотикорезистентности у пациентов, входящих в группы риска [3].

1.6 Возрастные изменения иммунитета

Иммуносенесценция – это термин, используемый для описания снижения функции иммунной системы с возрастом. Нарушаются как адаптивная, так и врожденная иммунные системы [74]. Считается, что снижение иммунного ответа способствует увеличению числа инфекций, аутоиммунных заболеваний, а также раковых заболеваний у пожилых людей.

Существует несколько эффектов иммуносупрессии в полости носа. IgA – это иммуноглобулин, который выделяется в дыхательном и желудочно-кишечном трактах, где он помогает нейтрализовать различные патогены. Alford (1968 г.)

продемонстрировал, что уровни IgA могут быть определены в назальной слизи и составляют приблизительно 38% белков у здоровых пациентов. Он показал, что уровни IgA в назальном секрете значительно снижаются с возрастом.

Уровень IgE также снижается с возрастом. A.Mediatyi, K.Neuber изучили 559 человек с atopическим дерматитом, аллергическим ринитом или астмой, а также с аллергией на насекомых. У всех пациентов старше 60 лет, за исключением больных с atopическим дерматитом, общий и специфический уровни IgE в сыворотке крови были значительно снижены по сравнению с показателями у более молодых людей. Они выдвинули гипотезу, что при atopическом дерматите или состояниях, приводящих к высокому уровню IgE в сыворотке крови, могут существовать более надежные механизмы, которые приводят к более стойкой реакции у этих пациентов. Кроме того, тип atopического заболевания и возраст начала заболевания могут влиять на уровни IgE [130].

Клинические последствия иммуностарения включают повышенную восприимчивость к инфекциям, злокачественным новообразованиям и аутоиммунным заболеваниям, снижение реакции на вакцинацию и нарушение заживления ран. Все это является пусковым механизмом для начала или осложнения имеющегося воспаления, прикрепления микробной флоры, активации колоний микроорганизмов и длительное их персистенция [129].

Кроме того, возрастное измененное представление антигена и снижение специфического ответа антител могут увеличить риск респираторных инфекций. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) усугубляют течение ХРС у пожилых пациентов и, возможно, играют роль в патогенезе данного заболевания. Профили цитокинов могут изменяться с возрастом, некоторые исследователи предполагают тенденцию к экспрессии цитокинов Th-2 [94]. Иммунное старение, скорее всего, играет важную роль в повышенной склонности к инфекциям, частоте злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний у пожилых людей. Пожилые люди с меньшим количеством признаков иммунного старения могут иметь более продолжительную жизнь [169]. И наоборот,

специфические особенности иммунного старения, включая нарушение пролиферации Т-клеток, увеличение числа CD8 + цитотоксических/супрессорных клеток и снижение числа CD4 + Т-клеток и CD19 + В-клеток, связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью [132]. Другим признаком иммуносенесценции является наличие хронического системного воспаления, называемого «воспалительным старением», характеризующегося повышением уровня IL-6 и TNF- α [94] в сыворотке крови и клинически проявляющегося более «слабыми» людьми [169].

1.7 Возрастные изменения врожденного и адаптивного иммунитета

Хотя количество нейтрофилов в периферическом кровотоке не меняется с возрастом, есть данные, что их хемотаксис и фагоцитирующие свойства, а также образование супероксида, могут изменяться. Сообщалось, что при старении наблюдается как измененный, так и нормальный хемотаксис. Нейтрофилы могут быть малочисленными при острых воспалительных реакциях из-за большего апоптоза, а присутствующие могут иметь сниженную антипатогенную активность, что приводит к более частым и более тяжелым респираторным инфекциям. В настоящее время очень мало сообщений о возрастных изменениях числа и функций эозинофилов. Однако оказывается, что старые эозинофилы могут иметь измененные эффекторные функции и быть менее важными в гиперреактивности дыхательных путей.

Инволюция тимуса является хорошо охарактеризованным признаком иммуносенесценции. К 70 годам тимопоэтическое пространство уменьшается примерно до 10% от общего объема тимуса. Есть несколько последствий инволюции тимуса. Во-первых, разнообразие TCR снижается примерно с 2×10^7 различных β -цепей TCR в пожилом возрасте до $200\,000 \times 10^7$ в старческом возрасте. Продукция тимуса нативных клеток CD4+CD45RO+ также снижается на >95% у пациентов 75-90 лет [104], при этом общее количество Т-клеток остается относительно постоянным благодаря выживанию клеток памяти.

Старение связано с хроническим провоспалительным состоянием, характеризующимся повышенным уровнем ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α , что может предсказывать заболеваемость и смертность у пожилых людей [124]. Однако влияние пожилого возраста на баланс между экспрессией лимфоцитов цитокинов типа 1 и типа 2 трудно определить, поскольку он может быть изменен многими факторами, включая наличие сопутствующих заболеваний. Хотя некоторые исследования предполагают повышенную секрецию интерферона- γ - (IFN- γ) активированными периферическими CD4⁺ и CD8⁺ клетками, другие авторы продемонстрировали сдвиг в сторону производства цитокинов типа 2 [122].

Одной из основных функций Т-клеток является распознавание специфического антигена в контексте антигенпрезентирующей клетки с последующей пролиферацией и секрецией цитокинов. Старение Т-клеток у людей обычно соответствует потере экспрессии CD28, вспомогательной молекулы для передачи сигналов TCR. Последствия потери CD-28 включают снижение секреции IL-2 и усиление апоптоза при активации [102].

У пожилых пациентов изменение количества Treg-клеток изучено меньше, и исследования на людях были ограничены периферической кровью. Некоторые исследователи показали увеличение CD4⁺CD25⁺ и CD4⁺Foxp3⁺ Т-клеток у здоровых пожилых людей по сравнению с более молодыми, тогда как другие группы не обнаружили существенных различий в количестве CD4⁺Foxp3⁺ Т-клеток [79].

Способность генерировать новые наивные В-клетки может уменьшаться с возрастом. В исследовании по данным 662 биопсий костного мозга пациентов в возрасте от 2 месяцев до 92 лет наблюдалось снижение числа предшественников В-клеток [163].

Таким образом, связанное с возрастом снижение разнообразия и качества антител, особенно в условиях воздействия нового антигена, может повлиять на способность элиминировать патогены и обеспечивать защиту от повторного воздействия патогена.

В процессах воспаления, сопровождающего старение, особое значение имеют провоспалительные цитокины. Так повышенное содержание ИЛ-6 и TNF- α в сыворотке крови пожилых людей напрямую связано с разными заболеваниями, инвалидизацией и смертью.

Общий баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет, по всей вероятности, решающую роль в процессах старения [129]. Предполагается, что долгожители, например, способны «справляться» с хроническим субклиническим воспалением посредством противовоспалительного ответа [162].

Исходя из вышесказанного, изучение особенностей локального цитокинового профиля может стать важным этапом для врачоториноларинголога при выборе противорецидивного лечения и послеоперационного ведения больных с различными формами хронических риносинуситов.

1.8 Хронический риносинусит, микробиом и иммунитет

Хронический риносинусит – хроническое воспалительное заболевание, возникающее в полости носа и околоносовых пазухах и поражающее 12% населения [150]. ХРС имеет значительное социальное и экономическое бремя, в основном, из-за частых посещений учреждений первичной медико-санитарной помощи, а также по причине увеличения использования лекарственных препаратов. Несмотря на высокую распространенность и заболеваемость ХРС, мало что известно о механизмах, лежащих в основе его развития. Патогенез ХРС, независимо от того, связан он с полипами или нет, очень сложен и включает, среди прочих механизмов, активацию миграцию клеток воспаления. Воспаление слизистой оболочки при ХРС характеризуется накоплением эффекторных Т-клеток памяти, но их иммунорегуляторный потенциал недостаточно изучен.

Наиболее важными факторами в патогенезе ХРС являются хроническая активация В-клеток как ключевого компонента адаптивного иммунного ответа.

Ряд исследований были посвящены экспрессии В- и Т-лимфоцитов, а также воспалительной инфильтрации у пациентов с полипозом носа или без него [162].

Генетические факторы, иммунная система и назальный микробиом играют важную роль в развитии ХРС. Однако точная этиология заболевания не ясна, и в патогенезе описаны различные иммунологические механизмы.

Более высокий процент CD-4 и активированных Т-хелперов в слизистой оболочке при ХРС свидетельствует об усилении воспаления независимо от наличия аллергии, результатов микробного посева или эозинофильной слизи. Снижение соотношения CD-4 по сравнению с активированными Т-хелперами при ХРС и уменьшение популяции CD-8 указывает на склонность к воспалению и неспособность контролировать заболевание слизистой оболочки [151].

Фенотипическая классификация ХРС в основном основана на наличии или отсутствии носовых полипов. ХРС можно разделить на ХРС с носовыми полипами и ХРС без носовых полипов. В отличие от фенотипа, эндотипическая классификация ХРС в основном отражает воспалительные механизмы возникновения патологии. Международный согласительный документ EPOS 2020 [164] выделяет 14 различных маркеров воспаления для иерархического кластерного анализа, чтобы определить предполагаемый воспалительный эндотип ХРС, и идентифицирует десять кластеров, включая эозинофилы и маркеры, связанные с Th-2, такие как IL-4 и IgE, нейтрофилы или провоспалительные медиаторы, такие как IL-1 β , IL-6, IL-8 и миелопероксидаза; маркеры Th17/Th22, такие как IL-17A, IL-22 и TNF- α ; и IFN- γ [87].

В исследованиях доказана роль микробиоты в поддержании здоровья иммунной системы человека; сообщалось, что различные воспалительные заболевания, такие как ХРС, связаны со значительным переходом микробиоты хозяина из здорового состояния в болезненное [145]. По сравнению с исследованиями других расстройств, таких как бронхиальная астма, исследования, касающиеся микробиоты и заболеваний носа, все еще находятся в зачаточном состоянии, и причинно-следственные связи, связанные с

существованием микробных сообществ и развитием ХРС, не могут быть легко объяснены [89, 105].

В верхних дыхательных путях здоровых взрослых людей присутствуют различные типы микробиоты. Если ранее считалось, что околоносовые пазухи у здоровых лиц стерильны, и целью лечения риносинусита была эрадикация патогенов, то в 2020-х годах было обнаружено, что околоносовые пазухи колонизированы микробной флорой как в норме, так и при заболеваниях, а эрадикация, наоборот, ведет к дисбиозу и развитию хронического воспаления околоносовых пазух [81] (Рисунок 3).

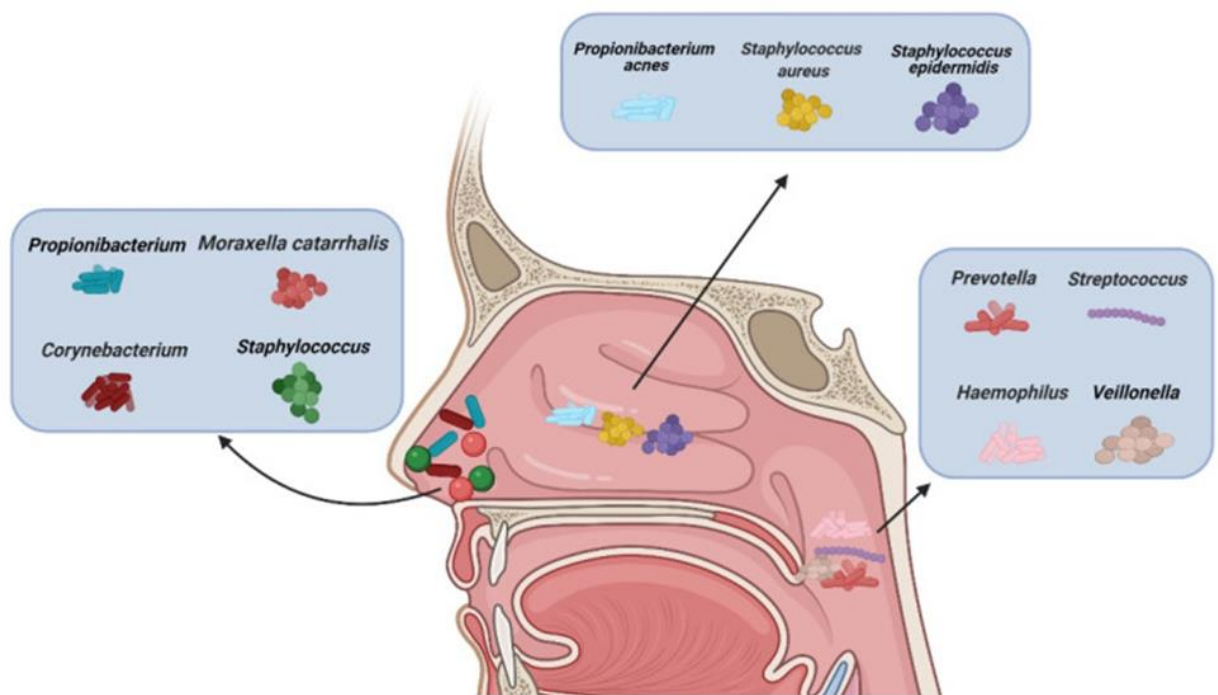


Рисунок 3 – Микробиота различных отделов полости носа у здоровых взрослых людей (Biorender.com)

1.9 Хронический риносинусит 2 типа и микробиота

Взаимосвязи между ХРС и различной микробиотой в различных локализациях полости носа и носоглотки изучались в течение многих лет [74, 84]. Дисбактериоз микробиоты считается важным биомаркером ХРС [93, 125, 164]. Недавние достижения в области новых методов обнаружения вызвали интерес к роли микробиоты при длительных заболеваниях, которые могут быть

использованы для идентификации ранее неузнаваемой, некультивируемой микробиоты. Количественная полимеразная цепная реакция, флуоресцентная гибридизация *in situ*, масс-спектрометрия и микрочипы ДНК использовались для идентификации микробиоты и визуализации биопленок в клинических образцах пациентов с ХРС [29, 89]. Изучение метаболического обмена между образцами микробиоты показало, что *Corynebacterium*, одна из распространенных бактерий в полости носа, подавляет рост *Streptococcus pneumoniae*, высвобождая триацилглицерин на поверхности кожи хозяина [83]. Авторы из Южной Кореи доказали, что использование антибиотиков может вызывать различия в секреторном протеоме в зависимости от состояния заболевания. Эти полученные результаты свидетельствуют о том, что использование антибиотиков следует рассматривать как осложняющий фактор в исследованиях протеомики [168].

На нормальной слизистой оболочке носа присутствуют различные виды микроорганизмов, такие как стафилококк, стрептококк, пропионибактерии и коринебактерии [114]. Однако тип и количество микробиоты значительно изменяются на слизистой оболочке у пациентов с ХРС. Изменения в микробиоте связаны с различными факторами. В дополнение к значительным различиям между пациентами, возраст и курение влияют на состав и распределение видов микробиоты [89, 126].

Частое применение антибиотиков также может вызывать нестабильность микробиоты. Нарушение микробного сообщества приводит к потере ключевых симбиотических видов. При нормальных обстоятельствах эти симбиотические виды могут предотвращать чрезмерный рост патогенов, а потеря разнообразия микробиоты при ХРС, по-видимому, является результатом тканевой эозинофилии и воспаления слизистых оболочек [152].

1.10 Хронический риносинусит не 2 типа и микробиота

ХРС не 2-го типа является гетерогенным заболеванием и включает острый риносинусит, который обычно вызывается вирусной инфекцией дыхательных

путей, а также бронхиальную астму, тонзиллит, бронхит, аллергический и неаллергический ринит, пневмонию и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [118].

Инвазия внешними патогенами индуцирует секрецию IL-6, IL-8 и TNF- α в эпителий полости носа, что может быть вызвано риновирусом [142], активирующим дендритные клетки. IL-8, секретируемый эпителиальными клетками, рекрутирует нейтрофилы, которые заставляют бокаловидные клетки пролиферировать и разрушать плотные соединения. D.Lal (2014 г.) и соавторы провели межпредметный микробиологический анализ 65 испытуемых. Они обнаружили, что разнообразие микробиоты у пациентов с ХРС не 2-го типа было ниже, чем в контрольной группе (здоровые люди и пациенты с АР) или у пациентов с ХРС 2-го типа. Фузобактерии, пропионибактерии, гемофильная палочка и стрептококк были основными бактериями у пациентов с ХРС не 2-го типа. Следовательно, можно предположить, что *Haemophilus* и *Streptococcus* могут быть вовлечены в секрецию IL-8 и рекрутирование нейтрофилов при ХРС не 2-го типа.

Таким образом, назальная микробиота играет важную роль в иммунитете против ХРС 2 и ХРС не 2 типов. Суперантигены, секретируемые *S. aureus* и грибковыми протеазами, могут приводить к высвобождению различных цитокинов при ХРС 2-го типа, а *Prevotella* может индуцировать высвобождение провоспалительных факторов. Авторами постулируется, что риновирус, гемофильная палочка и стрептококк могут быть вовлечены в иммунный процесс при ХРС не 2-го типа [160].

В заключение можно предположить, что изменения в микробиоте играют определенную роль в возникновении заболеваний верхних дыхательных путей. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить роль различной микробиоты в вовлеченных иммунных процессах.

1.11 Особенности возрастных изменений микробиома и иммунитета слизистой оболочки полости носа

Пожилые люди страдают от непропорционально большой заболеваемости и смертности, связанных с ОРВИ, которые обычно объясняются дефектами стареющей иммунной системы, в совокупности известными как иммуносенесценция. Хотя возрастное снижение адаптивной иммунной системы хорошо охарактеризовано, мало что известно о том, как старение влияет на основной очаг респираторной инфекции – назальный эпителий. В культурах клеток назального эпителия человека (HNEC), полученных от пожилых людей, исследователи обнаружили исходные или повышенные уровни цитокинов во время ОРВИ по сравнению с HNEC у более молодых людей. Однако HNEC у пожилых людей продемонстрировали снижение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) для нескольких ключевых белков, которые влияют на клиренс инфицированных клеток, включая МНС-I и транспортер, связанный с презентацией антигена (TAP). Эти результаты были подтверждены на уровне экспрессии белка. Исследования *in vivo* подтвердили различия *in vitro* в экспрессии генов МНС-I и TAP. Взятые вместе эти результаты указывают на то, что старение связано с важными изменениями в эпителии носа, включая презентацию антигенов и противовирусные пути, которые могут способствовать увеличению тяжести заболевания у пожилых людей из-за нарушения выведения инфицированных клеток [65, 74, 88, 143].

Анатомические изменения носа частично связаны с изменениями хрящевых структур, а также ослаблением прикрепления мягких тканей. Биохимический состав и механические свойства хряща меняются с возрастом, что приводит к его хрупкости. Например, с возрастом содержание гликозаминогликанов в хряще носовой перегородки снижается, что приводит к его жесткости при уменьшении потока жидкости через ткань. Кроме того, с возрастом, по-видимому, наблюдается небольшое увеличение содержания гидроксипролина. Эти изменения аналогичны тем, которые наблюдаются в суставном хряще в процессе

старения. Хотя физические нагрузки на суставной хрящ сильно отличаются от нагрузок на септальный хрящ, сходство их биохимических изменений может свидетельствовать о системном воздействии на хрящ с возрастом [155].

Практическое применение этих данных для оториноларинголога ведет к пониманию жалоб на сухость, раздражение и затруднение носового дыхания у пожилых людей, даже не имеющих в анамнезе хронических заболеваний носа и околоносовых пазух.

Наиболее частая жалоба пожилых пациентов является сухость носа. Это состояние может сопровождаться образованием корок, раздражением, частыми носовыми кровотечениями и затруднением носового дыхания. Такие изменения вызваны атрофическими процессами слизистой оболочки, сосудистыми изменениями, которые влияют на МЦТ и приемом препаратов (например, гипотензивных средств или антигистаминных препаратов первого поколения, которые подавляют холинергические реакции в полости носа). Структурные изменения в носу также могут способствовать возникновению турбулентного воздушного потока, который сушит слизистую оболочку полости носа.

Значительную атрофию эпителия у пожилых пациентов обнаружил A.J.Wood et al. (при выполнении биопсий средней носовой раковины у 40 пациентов разного возраста). Этот анализ выявил истончение эпителия, а также увеличение толщины базальной мембраны. Кроме того, отмечается уменьшение количества цилиарных клеток в назальном эпителии. Это соответствует тому, что мы наблюдаем клинически: более тонкий атрофический эпителий у пожилых людей при эндоскопическом исследовании полости носа [82].

Еще одно серьезное изменение, влияющее на этот симптом, связано с одной из основных функций носа: способностью согревать и увлажнять воздух. Двумя основными механизмами, приводящими к изменению способности носа к кондиционированию, являются изменения температуры слизистой оболочки носа и объема полости носа. Во время вдоха вода испаряется со слизистой оболочки полости носа, кондиционируя вдыхаемый воздух, что приводит к потере тепла и, следовательно, снижению температуры. Lindemann et al. обнаружили, что при

измерении температуры и влажности воздуха *in vivo* у носового клапана и области непосредственно перед средней носовой раковиной показатели температуры и влажности были значительно ниже у пожилых испытуемых (средний возраст 70 лет) по сравнению с более молодыми пациентами (средний возраст 27 лет) [139]. Кроме того, объем носа, по-видимому, был больше в старшей возрастной группе. Повышенная турбулентность воздушного потока может быть одним из причин, вызывающих ощущение заложенности носа, несмотря на большее пространство (парадоксальная заложенность носа). Объем полости носа действительно увеличен у пожилых пациентов. Это говорит о том, что есть способность к кондиционированию воздуха у пожилых нарушена. Таким образом, у возрастных пациентов может наблюдаться более низкая способность согревать и увлажнять воздух, что потенциально влияет на функцию нижних дыхательных путей. Это также может способствовать повышенной сухости полости носа у данной возрастной группы пациентов.

Вторая область измененной с возрастом физиологии полости носа – мукоцилиарный клиренс. В своих работах А.А.Молдавская, В.В.Петров, В.Э.Аведисян (2007) отметили снижение частоты биения ресничек в клетках назального эпителия *in vitro*, взятых у пациентов старше 60 лет [31, 36, 50]. G.M. Corbo также было обнаружено снижение назального мукоцилиарного клиренса с помощью теста на клиренс неочищенного сахарина и более чувствительного измерения частоты биения ресничек с помощью фотометрического теста [102]. Таким образом, если реснички двигаются не так быстро, это может привести к появлению симптомов скопления слизи, ринита, воспаления или инфекции из-за персистенции микроорганизмов и молекул, попавших в слой слизи. Следовательно, как структурные компоненты, так и функции эпителиальной оболочки носа у пожилых пациентов демонстрируют значительные изменения с возрастом, которые могут влиять на поток воздуха, качество и выработку слизи, а также мукоцилиарный клиренс.

Не стоит забывать, что многие лекарственные препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие, вызывая симптомы ХРС. Это может особенно

сказываться на пожилых людях, поскольку они часто принимают множество препаратов для контроля других сопутствующих заболеваний. Важно рассматривать полипрагмазию, как причину симптомов пациента и посмотреть, может ли помочь отмена лекарств, а не добавление новых. Аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обычно принимают пожилые люди, могут вызывать острое воспаление в носу у восприимчивых пациентов из-за ингибирования циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1). Расщеплению арахидоновой кислоты на липоксигеназный путь приводит к снижению уровня простагландина E₂ и увеличению уровня цистеиниллейкотриенов. Существуют также лекарства нейрогенного типа, такие как альфа- или бета-адренергические антагонисты, которые действуют за счет снижения симпатического тонуса. Это вызывает в первую очередь заложенность носа, но также и ринорею. К этой категории лекарств относятся такие лекарства, как клофелин и метилдопа. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, которые используются при эректильной дисфункции, как сообщается, могут воздействовать на вазомоторные ткани носа и были связаны с заложенностью носа и носовым кровотечением. Некоторые гипотензивные средства, психотропные средства и гормональные препараты, включая терапию эстрогенами, также могут вызывать ринит. Механизмы их действия до конца не выяснены. Наконец, медикаментозный ринит может поражать взрослых, которые злоупотребляют назальными противоотечными средствами, вызывая повторную заложенность носа.

Полипрагмазия часто является проблемой среди гериатрической популяции, и эти пациенты нуждаются в тщательном наблюдении на предмет лекарственного взаимодействия, а также неблагоприятных побочных эффектов.

Таким образом, особенности слизистой оболочки полости носа и развивающийся ХРС является актуальной проблемой в старшей возрастной группе. Изучение микробиоты полости носа, а также локального иммунитета в данных возрастных группах может помочь врачу-оториноларингологу определить оптимальный путь ведения возрастного пациента с ХРС для создания стойкой

ремиссии данного заболевания, и предложить комплекс лечебных мероприятий, наиболее соответствующий изменениям локального иммунитета и микробиома.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика групп исследования

Для решения поставленных задач диссертационной работы нами обследованы пациенты в возрасте 45-90 лет с ХРС и без патологии верхних дыхательных путей. Из числа пациентов, включенных в исследование (n=147), сформированы следующие группы: 1 группа (группа сравнения 1) – пациенты без ХРС 60-74 лет (28/147); 2 группа – пациенты без ХРС 75-90 лет (32/147); 3 группа (группа сравнения 2) пациенты с ХРС 45-59 лет (32/147); 4 группа – пациенты с ХРС 60-74 лет (23/147); 5 группа - пациенты с ХРС 75-90 лет (32/147).

Критерии включения в исследование для лиц без ХРС

В исследование включены пациенты 60-90 лет без ХРС. Лица, участвующие в исследовании, имели сопутствующие заболевания, не влияющие на выводы нашей работы. Все пациенты дали письменное информированное согласие на исследование.

Критерии включения в исследовании для лиц с ХРС

В исследование включены пациенты 45-90 лет с подтвержденным диагнозом «хронический риносинусит» в стадии обострения, давшие письменное информированное согласие на исследование.

Критериями невключения в исследование для лиц без ХРС были: возраст до 60 лет, хронический риносинусит, аллергический ринит, первичный иммунодефицит, курение, онкологическое заболевание любой системы органов, хронический полипозный риносинусит, острые (обострение хронических) заболевания другой локализации, вакцинация или использование иммуностропных препаратов в течение 3 месяцев до начала исследования, перенесенная COVID-19 менее 1 года.

Критериями невключения для лиц с ХРС были: возраст до 45 лет, аллергический ринит, первичный иммунодефицит, курение, онкологическое заболевание любой системы органов, хронический полипозный риносинусит,

острые (обострение хронических) заболевания другой локализации, вакцинация или использование иммуностропных препаратов в течение 3 месяцев до начала исследования, перенесенная COVID-19 менее 1 года. [61]

В исследование включены 147 пациента. Возраст пациентов составлял:

в 1 группе – $68,92 \pm 0,82$ года, во 2 группе $79,67 \pm 0,77$ года, в 3 группе – $52,45 \pm 0,69$ года, в 4 группе – $67,1 \pm 0,56$ года, в 5 группе – $81,77 \pm 0,84$ года (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов в группах исследования

Показатели	Группы исследования									
	1 группа без ХРС 60-74 лет		2 группа без ХРС 75-90 лет		3 группа с ХРС 45-59 лет		4 группа с ХРС 60-74 лет		5 группа с ХРС 75-90 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	15	10,2	15	10,2	17	11,6	11	7,8	16	10,9
Женщины	13	8,8	17	11,6	15	10,2	12	8,2	16	10,9
Всего	28	19,0	32	21,8	32	21,8	23	15,6	32	21,8
	147 (100%)									

Диагноз ХРС устанавливался на основании критериев, отраженных в клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения» 2014 г под редакцией А.С.Лопатина [75]. Также учитывались клинические рекомендации «Острый синусит» 2021-2022-2023 (01.09.2021), утвержденные Министерством Здравоохранения Российской Федерации. Устанавливался следующий диагноз согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

Пациенты без ХРС 60-90 лет г – Н90.3, Н90.4 хроническая сенсоневральная тугоухость, Н60.0 диффузный наружный отит, Н66.1, Н66.2 хронический гнойный средний отит. Пациенты с ХРС 45-90 лет – J 32.0, J32.8, J32.9 – различные формы хронического риносинусита (Таблица 2).

Таблица 2 – Клиническая характеристика групп исследования

Показатели	Группы исследования																														
	1 группа (группа сравнения 1) без 60-74 лет						2 группа (группа сравнения 2) без ХРС 75-90 лет						3 группа (группа сравнения 3) ХРС 45-59 лет						4 группа с ХРС 60-74 лет						5 группа с ХРС 75-90 лет						
	Н90.3, Н90.4		Н60.0		Н66.1, Н66.2		Н90.3, Н90.4		Н60.0		Н66.1, Н66.2		J 32.0		J32.8		J32.9		J 32.0		J32.8		J32.9		J 32.0		J32.8		J32.9		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
Мужчины	4	2,7	5	3,4	6	4,1	8	5,4	4	2,7	3	2,0	7	4,8	5	3,4	5	3,4	5	3,4	4	2,7	2	1,4	7	4,8	3	2,0	6	4,1	
Женщины	5	3,4	3	2,0	5	3,4	10	6,8	4	2,7	3	2,0	6	4,1	6	4,7	3	2,0	3	2,0	4	2,7	5	3,4	4	2,7	8	5,4	4	2,7	
Всего	28 (19,0%)						32 (21,8%)						32 (21,8%)						23 (15,6%)						32 (21,8%)						
Итого	147 (100%)																														

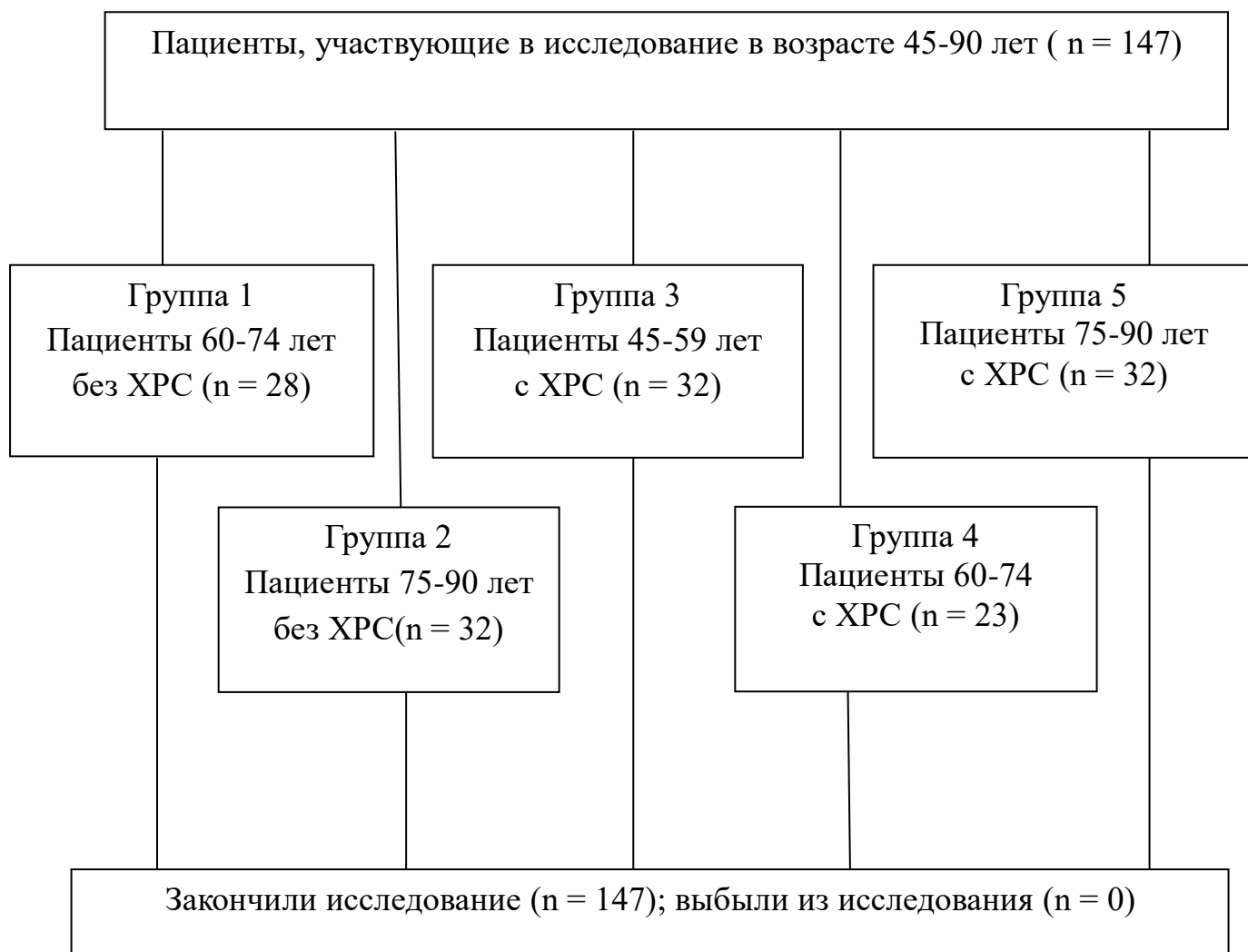


Рисунок 4 – Дизайн исследования

Всем пациентам выполнялись видеоэндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, обзорная рентгенография носа и околоносовых пазух в носоподбородочной проекции, больным с тяжелым течением выполнена компьютерная томограмма носа и околоносовых пазух.

Видеоэндоскопическое исследование полости носа выполнялось по разработанной методике [49]. Осмотр полости носа выполнялся жестким риноскопом Hopkins 0 градусов диаметром 4 мм в три этапа. Всем перед исследованием делали анемизацию слизистой оболочки нижних носовых раковин 0.01% раствором адреналина и анестезия 10% раствором лидокаина. Сначала выполнялся осмотр слизистой оболочки нижнего носового хода и нижней носовой раковины, оценивали количество и характер секрета на дне полости носа, далее анализировали объем задних концов носовых раковин, состояние слизистой

оболочки носоглотки и устьев слуховых труб. Затем выполнялся осмотр среднего носового хода, оценивали передний конец средней носовой раковины и крючковидный отросток. Следующим этапом выполнялась люксация узким распатором Киллиана средней носовой раковины, и эндоскоп вводился в средний носовой ход для осмотра воронки, отверстия верхнечелюстной пазухи, большого решетчатого пузырька, крючковидного отростка, лобного кармана и лобной апертуры. Далее исследовали верхний носовой ход и изучали состояние слизистой оболочки верхнего носового хода и верхней носовой раковины. Затем оценивали проходимость общего носового хода, состояние слизистой оболочки перегородки носа (Рисунок 4).



Рисунок 5 – Видеоэндоскопический осмотр полости носа у пациентки, включенной в исследование

Всем пациентам выполнен клинический анализ крови (КАК), где оценивалась лейкоформула и выполнялась корреляция с локальным уровнем цитокинов.

2.2 Исследование функций слизистой оболочки полости носа

У всех лиц, участвующих в исследовании, изучались следующие параметры функционального состояния слизистой оболочки полости носа: двигательная активность цилиарного аппарата (ДАЦА) и время мукоцилиарного транспорта (ВМТ).

2.2.1 Исследование двигательной активности цилиарного аппарата

ДАЦА слизистой оболочки полости носа исследовали на комплексе «Азимут» (Россия). По методике Н. Riechelmann и W. Mann при передней риноскопии особой ложечкой (длиной 10 см и диаметром рабочей поверхности ложки 2 мм) был сделан соскоб эпителия из полости носа (перегородка носа, средние и нижние носовые раковины) отступя 0,5 см от передних отделов. Полученный материал перемещали на стерильное предметное стекло с углублением для работы (глубина в центре 1,7 мм). Полость стекла была заполнена раствором Рингера-Локка. Далее биоптаты покрывали тонким покровным стеклом и перемещали под микроскоп ЛОМО «Микмед-2» со 100 – кратным увеличением и изучали при температуре 24 градусов Цельсия. В полученном препарате искали зоны с движущимися ресничками мерцательного эпителия. После распознавания зоны с движущимися ресничками на стекло помещали каплю иммерсионного масла и затем увеличивали разрешение микроскопа до $\times 900$, что дало возможность повысить четкость движения эпителиальных ресничек. Картина, которая была получена, перемещалась на плату видеозахвата в компьютер. Полученное изображение отображалось на экране компьютера в режиме реального времени. Длительность записи самого четкого фрагмента достигало 5 секунд. Благодаря компьютерной программе, которая была разработана специально для методики фирмой «Азимут», выполняли подсчет частоты биения ресничек. В каждом видеокadre

производилось не более 3-х измерений. Для исключения ошибки, результаты были проверены в ручном режиме, это было возможно за счет замедления скорости ресничек. Результаты ДАЦА, полученные в программе и при ручном режиме измерения были абсолютно одинаковые [78].

2.2.2 Исследование времени мукоцилиарного транспорта

Сахариновый тест (Марков Г.И., 1985) применяли для исследования ВМТ. Методика выполнения сахаринового теста: при передней риноскопии с помощью пинцета на слизистую оболочку медиальной поверхности нижней носовой раковины на 10 мм каудальнее ее переднего конца наносилась гранула пищевого сахарина фирмы «Hergestellt GmbH» (Германия) размером около 1 мм. Фиксировалось время от момента нанесения сахарина до ощущения пациентом сладкого вкуса во рту. Во время исследования пациенту необходимо было делать один глоток в минуту, пациента просили исключить наклоны головы, чихание, высмаркивание, прием пищи и курение. Пациент засекал время от момента нанесения сахарина до появления сладковатого вкуса во рту с использованием секундомера. При появлении явного сладкого вкуса во рту исследование прекращали. ВМТ – это время от помещения сахарина на слизистую оболочку полости носа до возникновения сладкого привкуса в полости рта.

2.2.3 Исследование всасывательной функции

По методу Б.М. Сагаловича каждому пациенту однократно смазывали слизистую оболочку полости носа 1% раствором атропина сульфата до момента начала расширения зрачка определяли функцию всасывания. Пациенты, имеющие повышенное внутриглазное давление и/или глаукому, не участвовали в исследовании.

2.2.4 Исследование дыхательной функции

Методом передней активной риноманометрии аппаратом «Ринолан» исследована дыхательная функция полости носа. Этот объективный метод исследования необходим для изучения функции носового дыхания за счет измерения сопротивления потока при определенном давлении [6, 19]. За счет графического рисунка воздушного потока правой и левой половины полости носа ПАРМ дает возможность лучше понять субъективное ощущение пациентами затруднения носового дыхания. Риноманометр одновременно фиксирует показатель объёмного воздушного потока, проходящего через нос до хоан, измеряемого в см³/сек; и сопротивление потока воздуха на вдохе и выдохе для правой и левой половин носа, измеряемое в Па*см³/сек. Величины определяются в следующих значениях давления: 75, 150, 300 Па. Полученные результаты интерпретируются программой прибора и на экране получается рисунок в виде параболы, отображающий экспираторную и инспираторную фазы цикла носового дыхания. Если наблюдается плоская кривая, значит, мы имеем высокое сопротивление (нарушение носового дыхания), крутая кривая отвечает за низкое сопротивление (нормальное носовое дыхание).

Исследование осуществлялось в положении пациента сидя. Поочередно обе половины полости носа обтурировали адаптером необходимого размера, далее устройство закрепляли к катетеру дыхательной маски риноманометра. Затем пациенту было необходимо сделать более четырех спокойных дыхательных движений через нос. Полученные результаты фиксировали инспираторную и экспираторную фазы дыхания в виде кривых. В точке установленного давления 150 Па всем пациентам анализировали суммарный объёмный поток и суммарное сопротивление (Рисунок 5). При ПАРМ показатель СС составляет в норме около 0,29 сПа/мл на вдохе и 0,28 сПа/мл на выдохе, СОП поток на вдохе в норме составляет около 524 мл/с, а на выдохе – 538 мл/с.



Рисунок 6 – Проведение ПАРМ на приборе «Ринолан»

2.3 Бактериологическое исследование микрофлоры полости носа¹

Проведен анализ 147 бактериологических исследований. Мазки получены из среднего носового хода стерильными назальными зондами. Далее в течение 24 часов полученные образцы отправлялись в лабораторию КДЛ Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России для проведения бактериологического исследования. Среда ЖСА использовалась для выделения стафилококков, агар Эндо применялся для выделения энтеробактерий, аэробную и микроаэрофильную флору выращивали на 5%-ном кровяном агаре. Грибы рода *Candida* выращивали на агаре Сабуро. Тиогликолевая среда использовалась для обогащения.

¹Выражаем благодарность Степаненко Ирине Семеновне, д.м.н., профессору, зав. кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, главному внештатному специалисту по специальности «Микробиология» комитета здравоохранения Волгоградской области, и сотрудникам лаборатории КДЛ Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России за помощь в проведении исследования.

Выделенные микроорганизмы идентифицировали с использованием бактериологического анализатора MicroTax (Австрия) [39] (Рисунок 6) и с использованием рутинных методов. Определяли род и вид, а также степень обсемененности возбудителями и антибиотикорезистентность (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Автоматический микробиологический (бактериологический) анализатор MicroScan WalkAway 40 Plus

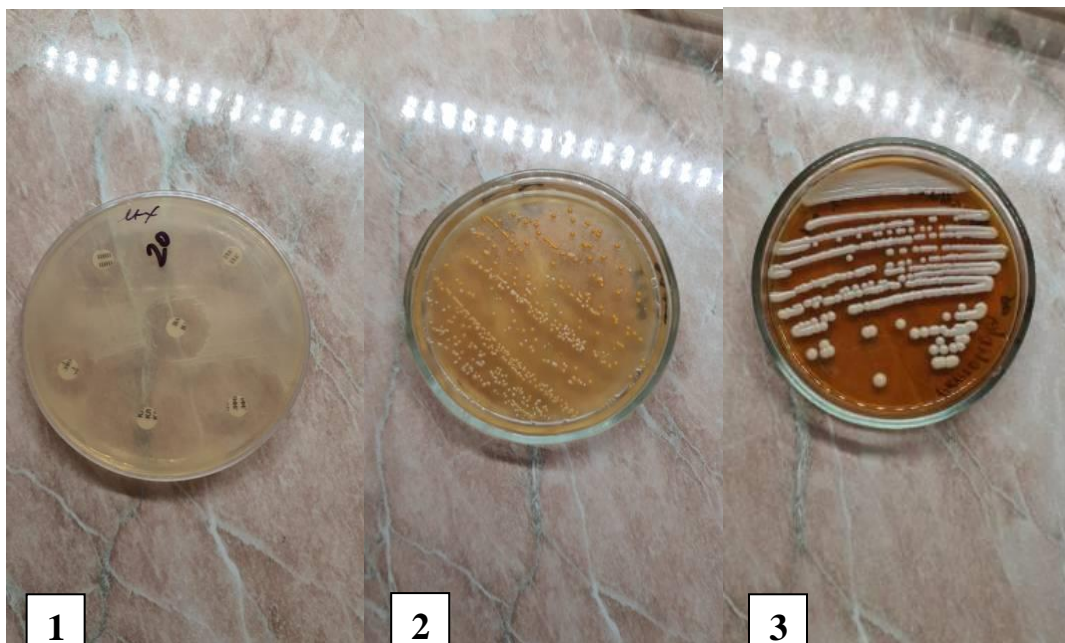


Рисунок 8 – 1) Тест на антибиотикочувствительность *S. aureus* 2) *S. aureus* среда ЖСА 3) Рост *Candida*

2.4 Исследование уровня цитокинов слизистой оболочки полости носа²

Для получения смыва больной должен сидеть с запрокинутой назад головой, далее в оба носовых хода попеременно одноразовым шприцем вливали по 5 мл стерильного изотонического раствора NaCl 0,9%. После этого в стерильные эппендорфы собирали всю полученную жидкость. Уровень цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 (реагенты ООО «Вектор Бест», Новосибирск, Россия) определяли методом иммуноферментного анализа [63]. Содержание sIL-2R, VEGF, IgE в пробах оценивали с помощью набора реагентов фирмы FineTest. Уровень определялся согласно методикам производителя. Измерение оптической плотности проб проводили на планшетном фотометре «Multiscan Accent» фирмы Thermo FS.

2.5 Иммуногистохимическое исследование слизистой полости носа³

Иммунофлуоресцентное и гистологическое исследование выполняли на биопсийном материале средних носовых раковин. Забор проводился во время эндоскопического вмешательства у больных с ХРС, давших письменное согласие на взятие биопсийного материала.

Исследовали 35 полученных материалов больных ХРС мужского и женского пола зрелого (45-59 лет) (n=14), пожилого (60-74 года) (n=15) и старческого возраста (75-90 лет) (n=6).

Для изучения выбрана средняя носовая раковина, как клинически значимая эндоназальная структура. Забор материала выполнялся в оториноларингологическом отделении ГБУЗ ВОКБ №1 в период с 2019 по 2023 годы. Иммунофлуоресцентную микроскопию выполняли на базе кафедры биологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

²Выражаем благодарность Белан Элеоноре Борисовне, д.м.н., профессору, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

³Выражаем благодарность Снигуру Григорию Леонидовичу, д.м.н., доценту, зав. кафедрой биологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ.

Ткань слизистой оболочки носовых раковин фиксировалась в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4), затем в течение 24 часов каждый биопсийный материал обрабатывали в соответствии со стандартными гистологическими методиками с заливкой в парафин. Из парафиновых блоков на роторном микротоме Microm HM 325 «Thermo Scientific» (США) изготавливали гистологические срезы толщиной от 3 до 5 мкм. Выполнялась окраска препаратов гематоксилином и эозином.

Для проведения иммунофлуоресцентной микроскопии парафиновые срезы монтировались на адгезивные стекла с поли-L-лизинем «Menzel» (Германия). После депарафинизации в водяной бане «Арехlab» (Россия) выполняли температурную демаскировку антигенов при 98°C с помощью буфера Dewax and HIER buffer L «Fisher Scientific» (США) в течении 30 минут. Блокировали неспецифическое фоновое окрашивание с помощью 10% нормальной сыворотки крови осла «Abcam» (Англия) во влажной камере на протяжении 60 мин. Для иммунофлуоресцентного исследования использовали кроличьи античеловеческие первичные поликлональные антитела против CD4, CD3d, CD3e и CD8a в концентрации 15 мг/мл, (Cloud-CloneCorp, США). В качестве вторичных антител против CD4 и CD3d использовали ослиные антикроличьи антитела, конъюгированные с флуорохромной меткой AlexaFluor 488 (зеленый сигнал) (Abcam, Англия), против CD3e и CD8a использовали ослиные антикроличьи антитела, конъюгированные с флуорохромной меткой AlexaFluor 647 (красный сигнал) (Abcam, Англия). Докраску ядер проводили DAPI (синий сигнал). Оценивали качество проведения иммунофлуоресцентной реакции с помощью негативных и позитивных первичных и вторичных антител. Иммунофлуоресцентное окрашивание проводили по протоколам, рекомендуемым фирмами производителями антител. Фотодокументирование и анализ полученных результатов проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (Германия), со штатной камерой Cool Cube 1 «MetaSystems» (Германия), при начальном увеличении x100, x200, x400 с использованием

программного обеспечения Isis «MetaSystems» (Германия) и блоков светофильтров Chroma (США) (Таблица 3, Рисунок 8, 9.)

Таблица 3 – Используемые в работе световые фильтры

Название фильтра	Характеристики возбуждающего фильтра (CWL/FWHM*)	Характеристики дихроичного зеркала (CWL)	Характеристики запирающего фильтра (CWL/FWHM*)	Визуализируемый флюорохром
49000 DAPI	350/50	400	460/50	DAPI (синий)
49303 Green#1 FISH	495/25	515	537/29	Alexa fluor 488 (зелёный)
49307 Far Red FISH	630/20	647	667/30	Alexa fluor 647 (красный)

Примечание: * – FWHM – пропускная способность, или полоса пропускания светового потока с соответствующими длинами волн. CWL – центр полосы пропускания, срединное значение FWHM

При иммунофлуоресцентном исследовании в микропрепаратах оценивали удельное количество позитивно окрашенных лимфоцитов (CD4, CD3d, CD3e и CD8a) по отношению ко всем лимфоцитам в поле зрения по следующим формулам:

$$N_{\text{уд.}CD4} = (N_{CD4} / N_{\text{общ}}) \times 100,$$

где $N_{\text{уд.}CD4}$ – удельное количество CD4-позитивных лимфоцитов, %; N_{CD4} – количество CD4-позитивных лимфоцитов, $N_{\text{общ}}$ – общее количество лимфоцитов.

$$N_{\text{уд.}CD3d} = (N_{CD3d} / N_{\text{общ}}) \times 100,$$

где $N_{\text{уд.}CD3d}$ – удельное количество CD3d-позитивных лимфоцитов, %; N_{CD3d} – количество CD3d-позитивных лимфоцитов, $N_{\text{общ}}$ – общее количество лимфоцитов.

$$N_{\text{уд.}CD3e} = (N_{CD3e} / N_{\text{общ}}) \times 100,$$

где $N_{\text{уд.}CD3e}$ – удельное количество CD3e-позитивных лимфоцитов, %; N_{CD3e} – количество CD3e-позитивных лимфоцитов, $N_{\text{общ}}$ – общее количество лимфоцитов.

$$N_{\text{уд.}CD8a} = (N_{CD8a} / N_{\text{общ}}) \times 100,$$

где $N_{\text{уд. CD8a}}$ – удельное количество CD8a-позитивных лимфоцитов, %; N_{CD8a} – количество CD8a-позитивных лимфоцитов, $N_{\text{общ}}$ – общее количество лимфоцитов.

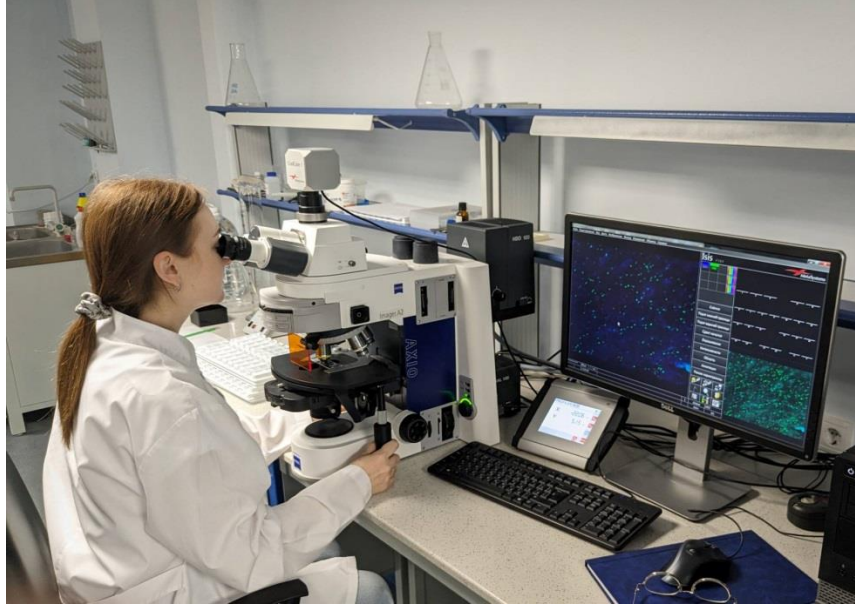


Рисунок 9 – Анализ полученных данных на флуоресцентном микроскопе Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (Германия), со штатной камерой Cool Cube 1 «MetaSystems» (Германия), с использованием программного обеспечения Isis «MetaSystems» (Германия) и блоков светофильтров Chroma (США)



Рисунок 10 – Проведение иммунного окрашивания микропрепаратов

2.6 Оценка качества жизни пациентов SNOT-22

Исследование качества жизни было выполнено в группах пациентов пожилого и старческого возраста с ХРС.

SNOT-22 – это показатель исхода конкретного заболевания при ХРС с пятью поддоменами: интра- и экстраназальные ринологические симптомы, слуховые или лицевые симптомы, нарушение сна и психологическая дисфункция. Полученные высокие баллы показатель тяжелого течения ХРС (Таблица 5). Каждый вопрос соответствует подшкале: физическая функция, телесная боль, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальная функция, роль эмоционального и психического здоровья.

Для анализа состояния пациента, ему предлагали ответить на ряд вопросов (Таблица 4). Для оценки интраназальных симптомов пациенты оценивали насморк, чихание, необходимость высмаркиваться. Анализ воспалительных изменений оценивали за счет наличия ощущения стекания, отделяемого по задней стенке глотки, кашель, заложенность в ушах, густые выделения из носа, боль в ушах, давление или боль в области пазух. Психоэмоциональное состояние оценивали посредством наличия следующих жалоб – нарушение сна, частые пробуждения во время сна, трудности при засыпании, ежедневное чувство усталости, неудовлетворенности, беспокойства, раздражительности, снижения работоспособности, перепады настроения. Если вышеперечисленные жалобы присутствовали, каждый симптом необходимо было оценить по шкале от 0 до 5, учитывая степень выраженности и с какой частотой данные жалобы беспокоили [58].

Таблица 4 – Тест оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух SNOT-22

	Не беспокоит	Незначительно беспокоит	Слегка беспокоит	Умеренно беспокоит	Значительно беспокоит	Выраженно беспокоит
Сморкание-высмаркивание	0	1	2	3	4	5
Чихание	0	1	2	3	4	5
Насморк	0	1	2	3	4	5

Продолжение Таблицы 4

Заложенность носа	0	1	2	3	4	5
Потеря обоняния и вкуса	0	1	2	3	4	5
Кашель	0	1	2	3	4	5
Затекание слизи по задней стенке глотки	0	1	2	3	4	5
Густые выделения из носа	0	1	2	3	4	5
Заложенность в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
Головокружение	0	1	2	3	4	5
Боль в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
Боль/давление в области лица	0	1	2	3	4	5
Трудно заснуть	0	1	2	3	4	5
Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5
Плохой ночной сон	0	1	2	3	4	5
Просыпаюсь уставшим	0	1	2	3	4	5
Хроническая усталость	0	1	2	3	4	5
Снижение производительности/активности	0	1	2	3	4	5
Снижение концентрации внимания	0	1	2	3	4	5
Подавленность	0	1	2	3	4	5
Уныние	0	1	2	3	4	5
Растерянность	0	1	2	3	4	5

Взято из статьи А. Влайкова, Д. Вичевой, П. Димова, В. Стоянова Оценка качества жизни пациентов с аллергическим ринитом. Российская ринология, 1, 2016, стр.38-42. [49].

Таблица 5 – Шкала оценки SNOT-22

Шкала	Оценка	Рекомендуемый следующий шаг
0-29	Не беспокоит – Незначительно беспокоит	Терапевтическое лечение
30-69	Слегка беспокоит – Умеренно беспокоит	Минимальное инвазивное вмешательство
70-100	Значительно беспокоит	Лечение назначается специалистом, возможно хирургическое лечение

2.7 Статистический анализ

Диссертационная работа выполнена в соответствии с решением Локального Этического Комитета ВолгГМУ (справка №2024/238, заседание ЛЭК от 09.10.2024г.) и Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Статистическая обработка результатов исследования уровня цитокинов проводилась с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0. Описательная статистика для переменных представлялась в виде среднего значения и стандартного отклонения в случае нормального распределения или в виде среднего значения, медианы и межквартильного интервала 25%-75% в случае ненормального распределения. Количественные и порядковые величины представлены в виде $M [m; q_{25}-q_{75}]$, где M – выборочное среднее значение, m – медиана выборки, $q_{25}-q_{75}$ – межквартильный размах (q_{25} – 25% квартиль, q_{75} – 75% квартиль). В случаях ненормального распределения для оценки различий между группами использовали непараметрические методы оценки: U-критерию Манна-Уитни для независимых групп и критерий Краскела-Уоллиса для сравнения трех или более выборок. Для оценки двух относительных показателей, которые имеют только два значения, мы использовали точный критерий Фишера. Корреляционные связи рассчитывались методом Спирмена при сравнении количественных переменных с непараметрическим распределением. Сила статистической взаимосвязи оценивалась согласно шкале Чеддока (слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1,0). Для оценки статистической значимости полученных результатов использовался уровень значимости $p < 0,05$.

Статистическая обработка результатов, полученных при иммуногистохимическом исследовании биопсий полости носа, проводилась с использованием программного обеспечения Prism 5 (Graph Pad Software Inc., США). Данные представлялись в виде среднего, медианы и интерквартильного

интервала. Проверка выборки на нормальность проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки вариабельности показателей указывался интерквартильный размах $[Q1; Q3]$, где $Q1$ – 25 перцентиль, $Q3$ – 75 перцентиль. Сравнение трех и более независимых выборок проводилось непараметрическим методом (критерий Краскела-Уоллиса с пост тестом Данна). Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты клинического обследования больных

3.1.1 Данные сбора жалоб, анамнеза

Пациенты с ХРС 45-90 лет (87 человек) предъявляли жалобы на заложенность носа легкой (0-29 баллов по SNOT22), средней (30-69 баллов по SNOT22) или тяжелой степени (70-100 баллов по SNOT22), выделения из носа гнойного характера, боль, тяжесть в области лица и головную боль, снижение обоняния. Температура тела составляла $37,8 \pm 1,2$ градусов шкалы Цельсия. Госпитализация в оториноларингологическое отделение для взрослых ГБУЗ «ВОКБ №1» происходила на 3-4 сутки от начала появления симптомов. Все пациенты отмечали, что развитие симптомов связывали с переохлаждением или с посещением места скопления людей (магазин, поликлиника). Все случаи ХРС зафиксированы в период с октября по апрель, то есть в период сезонных заболеваний верхних дыхательных путей. У 87 больных с ХРС период заболевания развивался на фоне постоянной заложенности носа и выделений из носа слизистого, слизисто-гнойного или гнойного характера на протяжении длительного периода времени – от 8 до 36 лет. У пациентов наблюдались обострения состояния разной степени тяжести в осенний, зимний или весенний периоды от 2 до 5 раз в год.

Степень заложенности носа во время настоящего заболевания была более выраженной у больных с ХРС 75-90 лет, заложенность носа средней степени (30-69 баллов по SNOT22) наблюдалась у 68% пациентов (n=22), остальные 32% пациентов (n=10) не отмечали никаких жалоб и не чувствовали влияние ХРС на качество жизни. Пациенты с ХРС 45-59 лет 78,26% (n=18) имели существенное воздействие ХРС на общее состояние (70-100 баллов по SNOT22). Больных 60-74 лет 60,87% (n=14) слегка беспокоили жалобы со стороны ЛОР органов (30-69

баллов по SNOT22), у 39,13% (n=19) из них присутствовали незначительные жалобы, которые никак не влияли на качество жизни.

3.1.2 Данные эндоскопии полости носа и видеоэндоскопического исследования

При передней риноскопии у больных ХРС 45-59 лет определяли типичные признаки воспаления слизистой оболочки: гиперемия и отек слизистой оболочки нижних и средних носовых раковин, увеличение нижних носовых раковин, сужение носовых ходов, наличие в общих и средних носовых ходах слизисто-гнойного или гнойного характера.

У пациентов 65-90 лет явления воспаления в полости носа имеют особенности. Исследование показало, что чем старше пациент, тем меньше выражена гиперемия слизистой оболочки полости носа на фоне обострения ХРС. Типичным является истончение слизистой оболочки, при видеоэндоскопическом осмотре она тусклая с сероватым оттенком в области нижних носовых раковин.

Обращает на себя внимание особенности патологической секреции у больных ХРС пожилого и старческого возраста. На слизистой оболочке в большинстве случаев определяется незначительное скопление секрета слизисто-гнойного или гнойного характера в общем и среднем носовых ходах, иногда с образованием корочек.

У больных ХРС 45-59 лет при эндоскопии ЛОР органов слизистая оболочка гиперемированна, влажная, достаточно обильное скопление слизисто-гнойного секрета. Больных с гипосмией не было, но пациенты зрелого возраста имели сильное затруднение носового дыхания и лицевые боли (Рисунок 10-13).

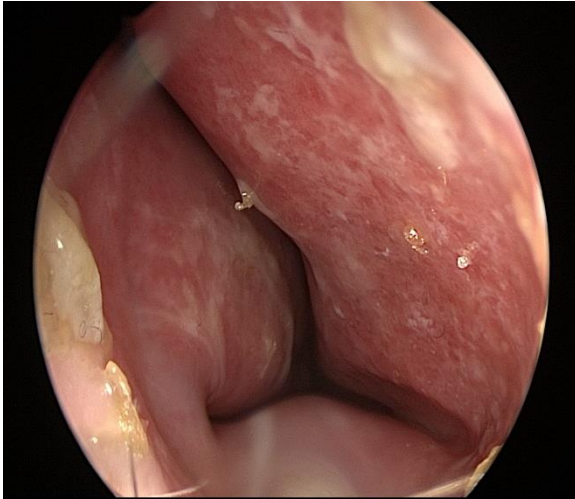


Рисунок 11 –
Видеоэндоскопическая картина
полости носа больного 45-59 лет.
Диагноз: хронический
двусторонний бактериальный
гнойный полисинусит средней
степени тяжести. Стадия
обострения



Рисунок 12 –
Видеоэндоскопическая картина
полости носа больного 60-74 лет.
Диагноз: Хронический
двусторонний бактериальный
гнойный гайморит, этмоидит
тяжелой степени тяжести. Стадия
обострения

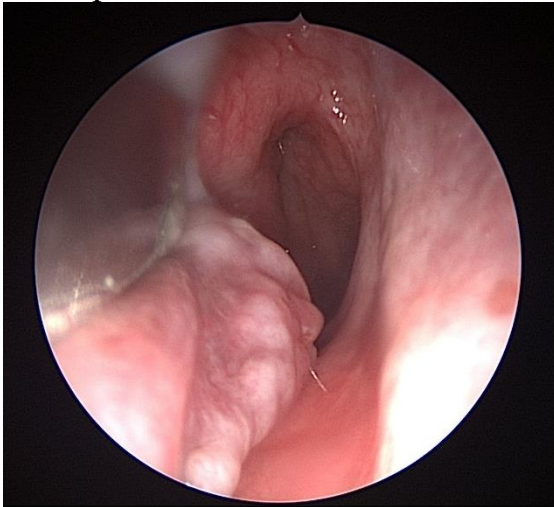


Рисунок 13 –
Видеоэндоскопическая картина
полости носа больного 75-90 лет.
Диагноз: Двусторонний
хронический гнойный
гайморэтноидит средней степени
тяжести. Хронический
ограниченный гипертрофический
ринит, гипертрофия задних концов
нижних носовых раковин

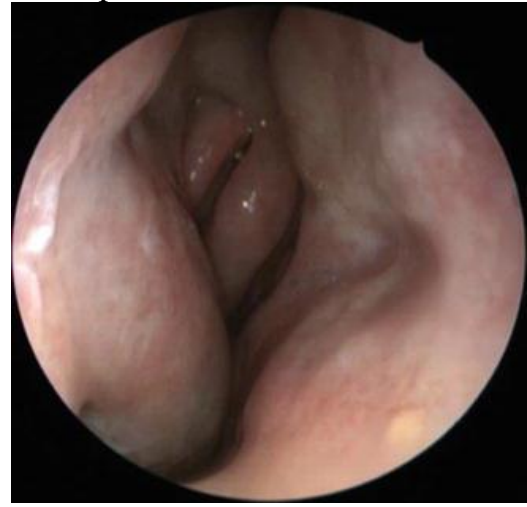


Рисунок 14 –
Видеоэндоскопическая картина
полости носа у больного 75-90 лет.
Диагноз: Хронический
двусторонний бактериальный
гнойный гайморит, этмоидит
средней степени тяжести. Стадия
обострения. Хронический
атрофический ринит легкой
степени тяжести. Искривление
перегородки носа

3.2 Структурно-функциональные особенности слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста

Нарушение всасывательной функции слизистой оболочки полости носа выявлено исключительно в старшей возрастной группе, что абсолютно логично и не противоречит развитию инволютивных дегенеративно-дистрофических изменений во всех органах и системах, включая и верхние дыхательные пути на всех этапах старения. У пациентов с ХРС 60-74 лет изменения всасывательной функции мукоперихондрия слизистой оболочки носа во время пробы с атропином были в конечном счете не существенными (разница с больными ХРС зрелого возраста не достоверна) и составляла 50-55 минут от времени нанесения атропина на слизистую оболочку полости носа до первого фармакологического эффекта – учащение ЧСС, у больных ХРС зрелого возраста 70-72 минуты. У пациентов без ХРС 60-74 лет время всасывания препарата достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась до 83-90 минут, по сравнению с контролем и больными старческого возраста. При этом мы обратили внимание, что всасывательная функция улучшалась у всех пациентов с ХРС, не зависимо от возраста.

Функция МЦА. Исследование показало, что функция МЦА с возрастом претерпевает инволюционные изменения. У пациентов 60-74 лет без ХРС ВМТ в среднем было 19-27 мин у 67,8% пациентов, остальные 32,2% больные имели значения в пределах 17-20 минут.

У пациентов 75-90 лет без ХРС ВМТ увеличивалось с повышением возрастного показателя. У пожилых пациентов без ХРС 60-74 лет ВМТ составляло 30-34 мин. ВМТ у больных ХРС 45-59 лет имело показатель 37 минут.

Наибольшая вариабельность ВМТ обнаружена у больных ХРС 60-74 лет. У пациентов с ХРС 60-74 лет самый минимальный показатель ВМТ составлял 41 минуту и наблюдался у 3-х пациентов 60 и 63 лет, но у большинства пациентов более преклонного возраста имели ВМТ равное 47-49 минутам.

У всех больных ХРС 75-90 лет ВМТ составляло 35 минут (Рисунок 14).

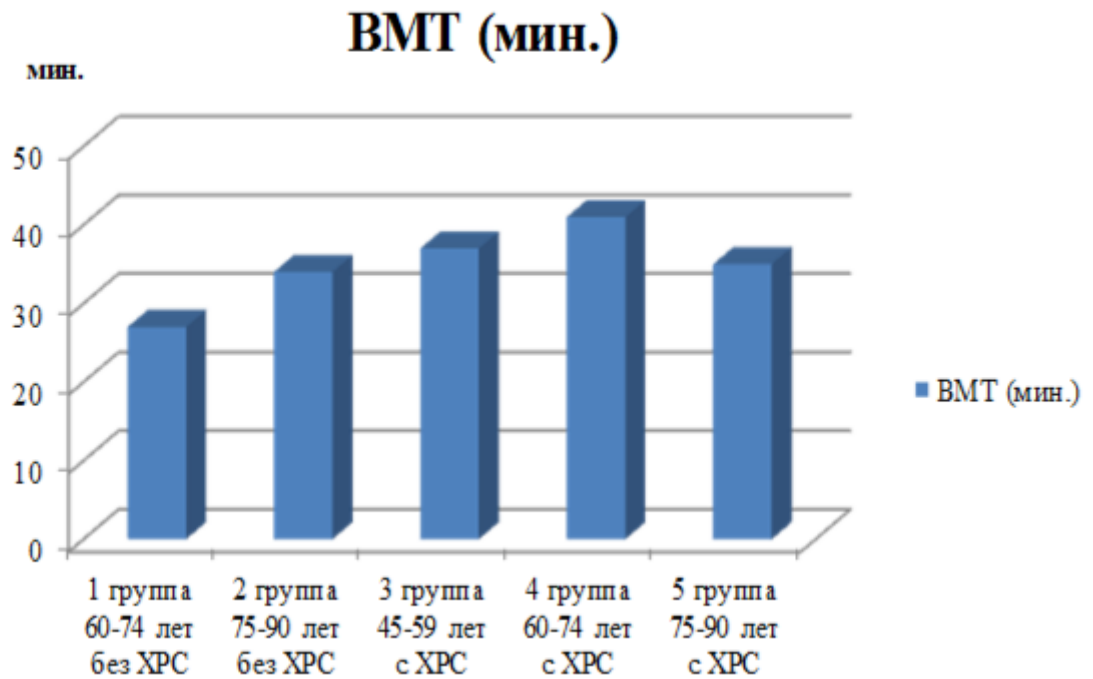


Рисунок 15 – Полученные результаты времени мукоцилиарного транспорта

При наличии ХРС пациенты пожилого возраста имели высокие показатели ДАЦА: на перегородке носа $4,7 \pm 0,18$ Гц; на нижних носовых раковинах $5,5 \pm 0,19$ Гц. У пациентов без ХРС 60-74 лет частота биения ресничек слизистой оболочки полости носа была меньше, чем у больных ХРС 45-59 лет: $4,6 \pm 0,15$ Гц – область перегородки носа и $5,1 \pm 0,1$ Гц – область нижних носовых раковин, полученная разница не достоверна. У больных ХРС 75-90 лет зарегистрировано достоверное снижение ДАЦА: $3,5 \pm 0,1$ Гц на перегородки носа; $4,0 \pm 0,21$ Гц на нижних носовых раковинах.

Инволютивные особенности функции МЦА слизистой оболочки полости носа у пациентов 60-74 лет при наличии ХРС носили выраженный регрессивный характер. У долгожителей с ХРС 75-90 лет диагностированы достоверно низкие показатели ДАЦА. Полученные нами результаты ярко характеризуют депрессию функциональных показателей слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста. В значительной мере наблюдается нарушение всасывательной функции и работы мукоцилиарного аппарата. Если оценивать показатели, полученные у больных с ХРС, то за счет «суммации» инволюционных

и существующих на данный момент патологических процессов в полости носа, пациенты имеют выраженные изменения функций слизистой оболочки полости носа.

Анатомические особенности в значительной мере послужили конкретным изменениям функционального состояния слизистой оболочки полости носа в данной когорте пациентов: снижение ВМТ и уменьшение ДАЦА в целом говорит о дисфункции всей мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа, ключевую роль в этом играет структурная модификация всего эпителиального пласта; понижение всасывательной функции и уменьшение секреторной активности происходит за счет возрастных особенностей собственной пластинки слизистой оболочки полости носа.

Благодаря полученным результатам можно понять влияние структурно-функциональных особенностей слизистой оболочки полости носа в пожилом и старческом возрасте на патогенез и течение ХРС, выбрать правильный и индивидуальный подход в тактике ведения конкретной формы данного заболевания. У больных с ХРС 60-90 лет выявлены стойкие нарушения функций слизистой оболочки полости носа. Тут можно предположить суммацию инволютивных изменений на фоне воспалительного процесса. Не так сильно страдала всасывательная функция полости носа, что нельзя сказать о МЦТ, все его показатели были ниже границы нормы.

3.3 Данные исследования дыхательной функции носа

При исследовании дыхательной функции с помощью ПАРМ, у больных ХРС зрелого возраста СОП – $490,09 \pm 4,68$ мл/с, пожилого возраста – $499,92 \pm 7,99$ мл/с и старческого возраста – $390,68 \pm 22,41$ мл/с, однако эти отличия не были достоверными. При этом СС (Па/мл/с) у пациентов без ХРС 60-74 лет $0,34 \pm 0,05$ Па/мл/с было достоверно выше, чем у больных с ХРС 75-90 лет $0,25 \pm 0,05$ Па/мл/с. (Таблица 6, Рисунок 15).

Таблица 6 – Результаты ПАРМ у всех исследуемых пациентов

Группы исследования	СОП (мл/с) M±m (min;max)	СС(Па/мл/с) M±m (min;max)
1 группа 60-74 лет без ХРС (n=28)	431,42±19,46(402,91;463,86)	0,34±0,05(0,21;0,48)
2 группа 75-90 лет без ХРС (n=32)	419,52±14,78(389,99;589,34)	0,49±0,09(0,38;0,61)
3 группа 45-59 лет с ХРС (n=32)	490,09±4,68(689,99;754,09)	0,37±0,19(0,30;0,56)
4 группа 60-74 лет с ХРС (n=23)	499,92±7,99(460,12;576,34)	0,25±0,05(0,11;0,48)
5 группа 75-90 лет с ХРС (n=32)	390,68±22,41(359,80;541,98)	0,27±0,09(0,13;0,35)
Уровень значимости	p= 0,91(1, 4 группа)	p<0,05(1, 4 группа)

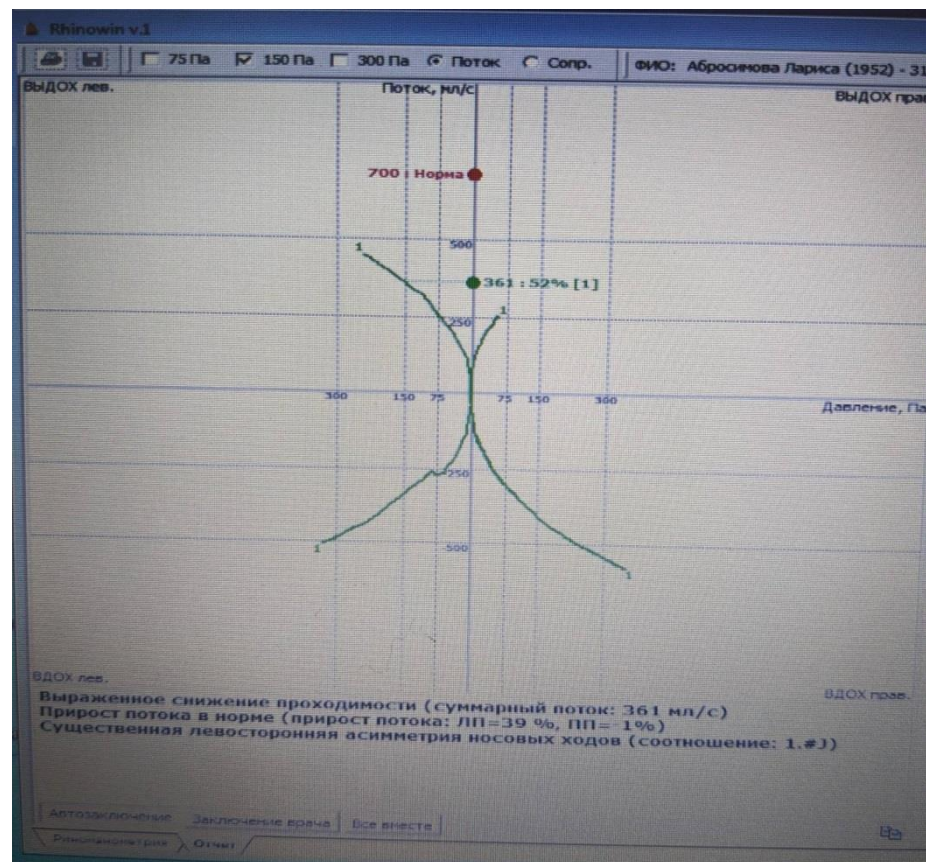


Рисунок 16 – Риноманометрическая картина у больного с ХРС 60-74 лет

3.4 Особенности цитокинового профиля в назальном смыве у лиц пожилого и старческого возраста

Старение как естественный физиологический процесс характеризуется соответствующими изменениями в иммунной системе, которые связаны с угасанием ее функции. Ослабление уровня иммунных реакций связывают с повышенной восприимчивостью пожилых людей к ряду заболеваний, в том числе инфекций верхних дыхательных путей [50].

Пациенты старческого возраста, страдающие ХРС, имеют менее выраженные признаки воспаления, чем больные ХРС 45-59 лет. Линейный анализ показателей СОП и СС дает основание говорить о том, что у людей наиболее преклонного возраста субъективная заложенность носа сопровождалась нормальными цифрами СОП ($390,68 \pm 22,41(359,80; 541,98)$ Па/мл/с) и СС ($0,27 \pm 0,09(0,13; 0,35)$ Па/мл/с). Длительность МЦТ составляло 35 минут. При этом у больных зрелого возраста показатель составил 37 мин, а у пожилых больных ВМТ составило 41 мин. У пациентов с ХРС 75-90 лет зарегистрировано снижение ДАЦА – в среднем $3,5 \pm 0,1$ Гц на перегородке носа; $4,0 \pm 0,21$ Гц на нижних носовых раковинах. Это достоверно меньше, чем у здоровых лиц старческого возраста ($p=0,03$) и у больных ХРС 45-59 лет ($p=0,045$).

Для оценки состояния иммунорегуляторных механизмов нами была изучена локальная продукция цитокинов, регулирующих воспалительный процесс при ХРС.

Данные об уровне цитокинов в назальном секрете при ХРС приведены в Таблице 7.

Уровень ранних провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), имеющих моноцитарно-макрофагальное происхождение, у пациентов без воспалительных явлений имел сопоставимый уровень в обеих возрастных группах. Для ХРС была характерна более высокая концентрация обоих цитокинов, однако для IL-6 данный факт был установлен только для возраста 75-90 лет, то для IL-8 – для

обеих возрастных групп, при этом более старший возраст ассоциировался с более высоким уровнем обоих цитокинов.

В нашем исследовании максимальное содержание IL-6 имело место в группе больных ХРС старческого возраста, при этом его уровень достоверно превышал показатель IL-6 пациентов как в группе сравнения соответствующего возраста ($p=0,042$), так у лиц зрелого возраста с ХРС ($p=0,04$), что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов старшей возрастной группы с ХРС [63] (Рисунок 16).

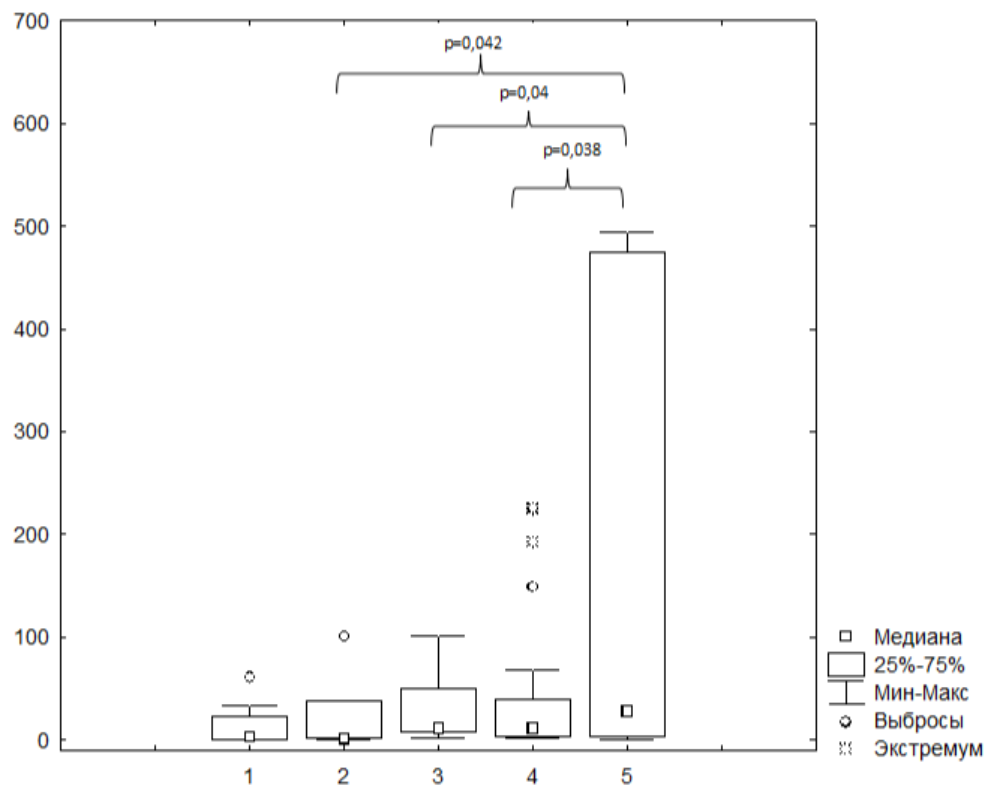


Рисунок 17 – Уровень IL-6 в назальном секрете

Уровень IL-8 был достоверно выше при наличии воспалительного процесса в обеих группах, при этом у пациентов с ХРС 75-90 лет значения показателя выше 600 пг/мл встречались в 3 раза чаще (90,9% vs 30,2%, $p=0,03$) (Рисунок 17).

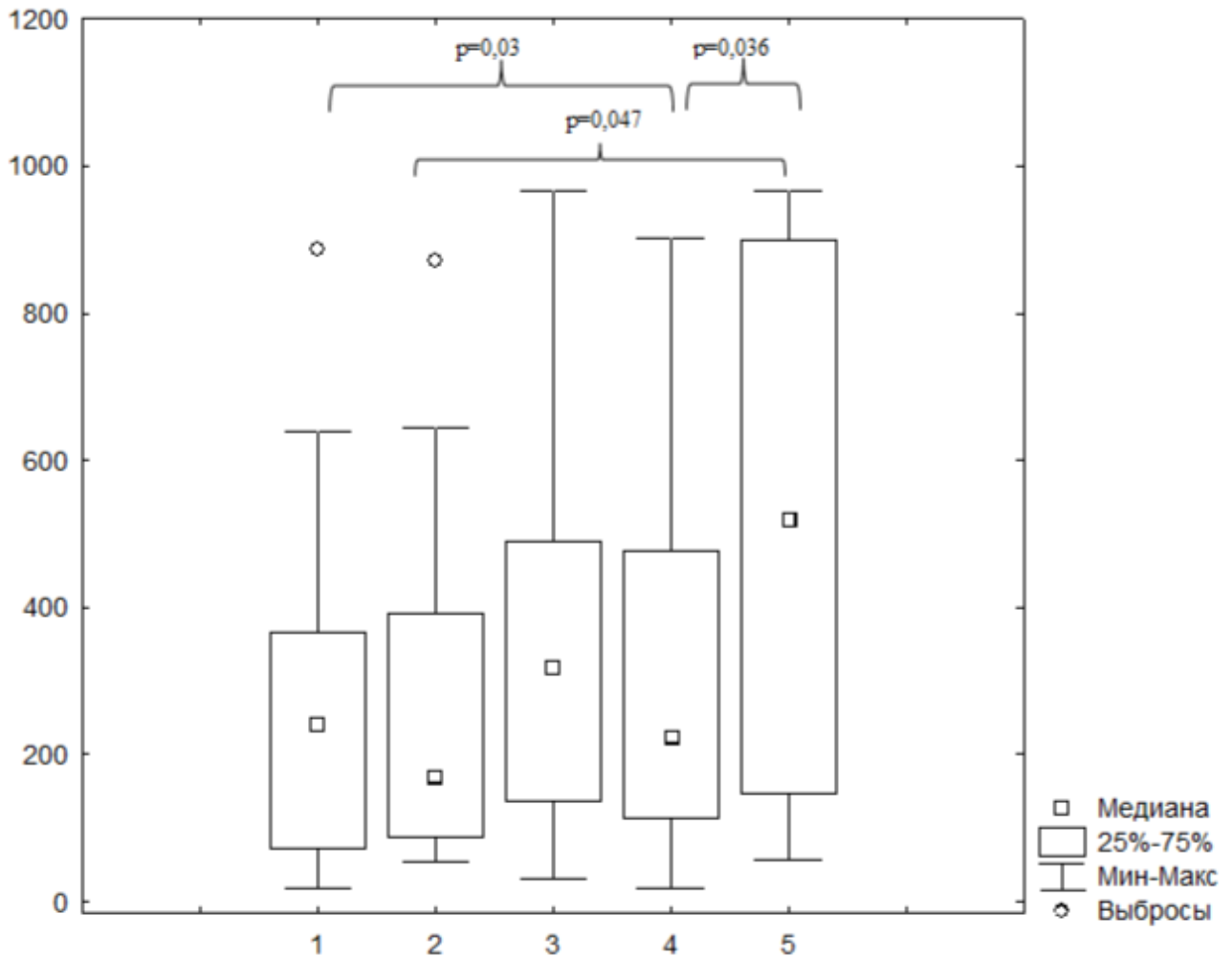


Рисунок 18 – Уровень IL-8 в назальном секрете

IL-6 и IL-8 играют ключевую роль у больных с ХРС 75-90 лет, их одновременная максимальная продукция свидетельствует о наибольшей активации механизмов врожденного иммунитета, возможно, в связи с ослаблением механизмов приобретенного иммунитета вследствие сенильного иммунодефицита [121].

Его отражением, продемонстрированным в настоящем исследовании, является возрастающая роль оппортунистической бактериальной флоры в микробном пейзаже слизистой носа у пациентов с ХРС в старческом возрасте, по сравнению с пожилыми, а её цитологический профиль характеризуется увеличением количества цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов (см. главу 3.8). Возможными причинами последнего может быть коинфекция вирусами и/или активация персистентной вирусной инфекции. Кроме того, нельзя исключить увеличение количества мутировавших клеток, иммунобиологический надзор за

которыми в условиях иммунокомпрометации снижается. Кроме того, имеются данные о возможной активации CD8⁺-лимфоцитов при некоторых видах бактериальной инфекции, актуальных у пациентов старшего возраста [175].

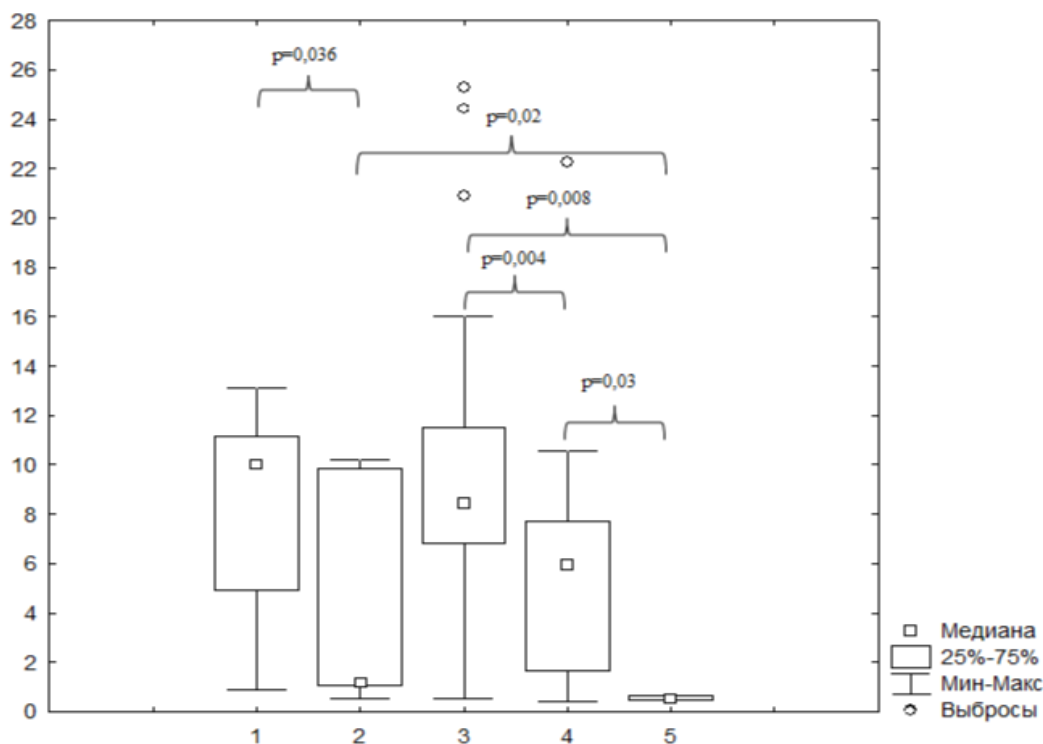


Рисунок 19 – Уровень IL-4 в назальном секрете

Со стороны Т-зависимых цитокинов показано изменение их синтеза с возрастом вне зависимости от наличия воспалительного процесса (Рисунок 18). При этом, у лиц старческого возраста с ХРС снижение показателя более выражено, чем у пациентов того же возраста в группе сравнения.

Это сопровождалось противоположной динамикой уровня IL-10. При сопоставимости значений у пожилых пациентов вне зависимости от наличия воспаления, при ХРС в возрасте 75-90 лет имело место достоверное нарастание локальной продукции цитокина. Можно предположить, что в основе этих изменений лежит смена фенотипа CD4⁺лимфоцитов в сторону ограничения Th2-фенотипа Т-лимфоцитов и увеличения количества иммуносупрессивных Treg-клеток.

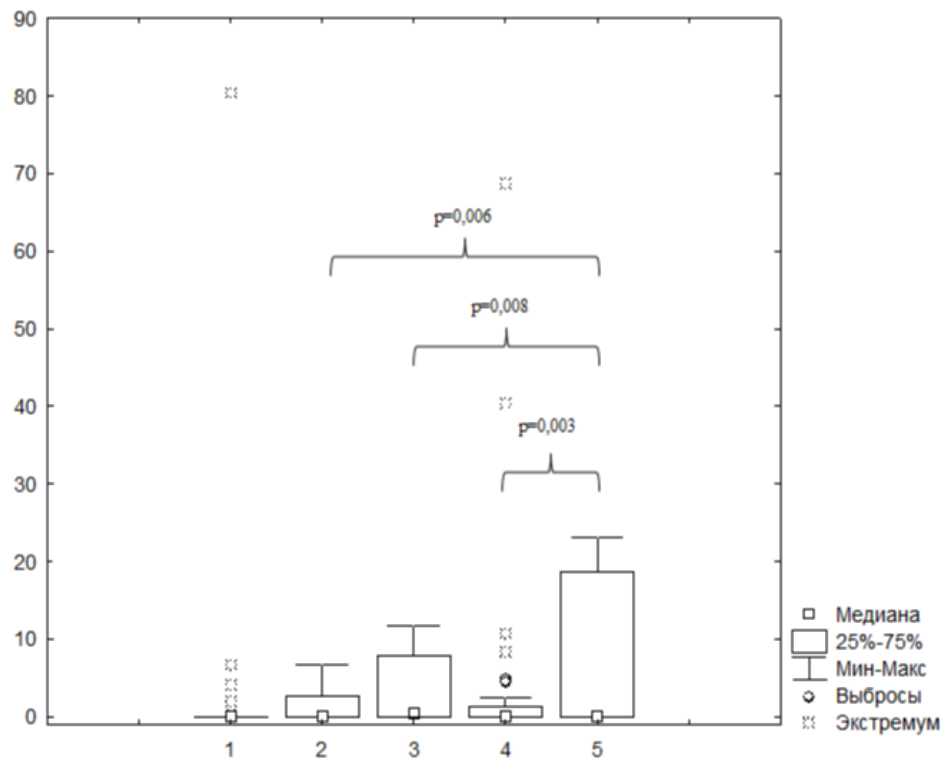


Рисунок 20 – Уровень IL-10 в назальном секрете

Универсальным индуктором CD4⁺-лимфоцитов является IL-2, уровень которого оставался неизменным во всех возрастных группах вне зависимости от наличия воспаления. Известно, что данный цитокин продуцируется активированными T-лимфоцитами (как CD4⁺, так и CD8⁺), дендритными клетками, естественными киллерами и представляет собой мономер с м.м.14-17 кДа. Биологическая активность IL-2 заключается в поддержании дифференцировки, пролиферации и помощи в выживании T-лимфоцитов, что играет важную роль в осуществлении и контроле иммунного ответа, и служит основанием для определения IL-2 как T-клеточного фактора роста (TCGF, T-cell growth factor) [34].

Помимо регуляции активности CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, IL-2 принимает важное участие и в поддержании функционирования Treg-клеток, осуществляющих иммуносупрессивную функцию, имеет решающее значение для развития и выживания Tregs, действуя через свой высокоаффинный IL-2R [171].

В настоящем исследовании значимых различий в локальной продукции IL-2 между группами нами выявлено не было (Рисунок 21).

Рецептор для IL-2 является одним из ранних активационных маркеров T-лимфоцитов, который в настоящее время изучается в качестве показателя активности воспаления [7].

sIL-2R представляет фрагмент рецептора для IL-2, который при активационных процессах отщепляется от клеточной мембраны T-лимфоцитов и макрофагов [89]. Установлено, что высокие значения показателя ассоциируются с более тяжелым течением аутоиммунных и онкогематологических заболеваний, а у детей с АтД – с повышенным риском респираторной аллергии и развития бронхиальной астмы к школьному возрасту [7].

Требуется дальнейшего изучения неизменность уровня IL-2 у больных как пожилого и старческого возраста при нарастании концентрации sIL-2R, ассоциирующегося с интенсивностью воспалительной реакции. Возможно, усиление образования sIL-2R маскирует более высокую продукцию IL-2 путём его связывания (Рисунок 20). Это может быть рассмотрено с позиций ограничения активности Treg-лимфоцитов, когда растворимая форма рецептора связывает цитокин и предотвращает дальнейшую активацию, не допуская его контакта с клеткой-мишенью. Этот момент представляется важным, поскольку, учитывая наличие инволютивных возрастных изменений иммунной системы, избыточная активация Treg-клеток может привести к более тяжелому и осложненному течению ХРС [84]. Таким образом, усиление «смывания» sIL-2R с поверхности Treg-лимфоцитов может вести к менее активному поддержанию Treg-зависимой иммуносупрессии и более активному ответу, направленному на разрешение воспалительного процесса при ХРС [140, 171].

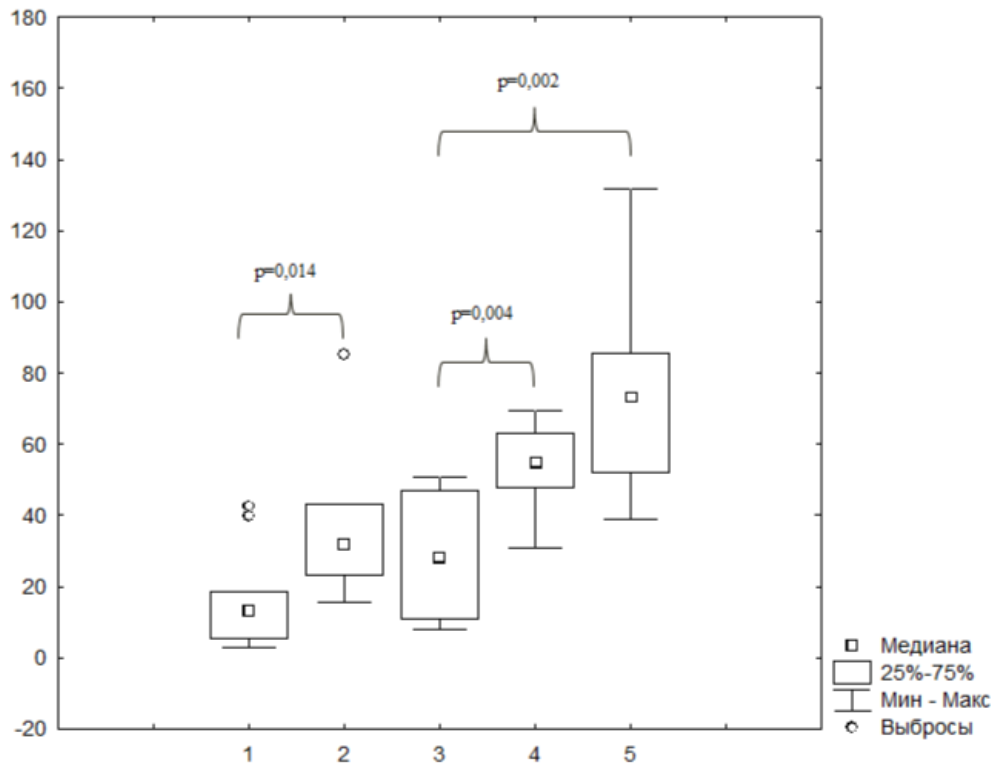


Рисунок 21 – Уровень sIL-2R в назальном секрете

Таблица 7 – КАК и уровень цитокинов в назальном смыве у пациентов 45-90 лет

Показатель, единица измерения	Референтный интервал	1 группа (n=28)	2 группа (n=32)	3 группа (n=32)	4 группа (n=23)	5 группа (n=32)	P
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5-5,2	4,01[3,9; 4,61]	4,08[3,77; 4,32]	4,17[3,9; 4,66]	4,3[4,1; 4,89]	4,4[4,08; 5,01]	$p^{1-4}=0,06$ $p^{3-5}=0,08$
Гемоглобин, г/л	110-150	120,5[115; 130]	122 [118; 131]	124,5[117; 131]	127[125; 142]	134[121; 151]	$p^{1-5}=0,09$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	150-400	178[163; 204]	186 [185; 220]	248[191; 270]	204[167; 246]	246,5[208; 299]	$p^{1-3}=0,02$ $p^{4-5}=0,05$ $p^{2-5}=0,01$ $p^{4-5}=0,05$
Лейкоциты $\times 10^9/л$	3,8-8,6	5,9[5,1; 7,8]	5,4[4,8; 7,9]	6,8[6,3; 7,7]	6,4[5,8; 9,2]	7,7[6,7; 7,9]	$p^{1-4}=0,06$
Нейтрофилы $\times 10^9/л$	1,8-7,7	3,7[2,9; 4,3]	4,4[3,3; 4,9]	4,2[3,3; 5,4]	4,1[3,1; 4,8]	4,6[3,9; 5,3]	
Лимфоциты $\times 10^9/л$	1,0-4,5	1,7[1,1; 2,3]	2,0[1,5; 2,5]	2,2[1,4; 2,8]	2,2[1,6; 2,8]	2,3[1,5; 2,6]	
Моноциты $\times 10^9/л$	0-0,8	0,3[0,2; 0,4]	0,3[0,2; 0,5]	0,4[0,1; 0,5]	0,3[0,1; 0,5]	0,2[0,2; 0,3]	
Эозинофилы $\times 10^9/л$	0-0,5	0,09[0,06; 0,21]	0,2[0,1; 0,3]	0,2[0,1; 0,3]	0,1[0,09; 0,4]	0,1[0,1; 0,3]	
Базофилы $\times 10^9/л$	0-0,2	0,09[0,07; 0,09]	0,05[0,05; 0,05]	0,1[0,09; 0,2]	0,17[0,06; 0,29]	0,07[0,04; 0,1]	$p^{1-3}=0,06$

Продолжение Таблицы 7

Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2-12	17[13; 24]	11,5 [8; 16]	18[10; 25]	14[10; 19]	15[9; 35]	$p^{1-2}=0,06$ $p^{2-5}=0,04$ $p^{3-4}=0,06$ $p^{2-5}=0,04$
IL-2, пг/мл	2,0	14[4; 20]	12[4;16]	8[4; 24]	12[4;40]	14[12;16]	
IL-4, пг/мл	0,4	10[4,9; 11,1]	1,2[1,1;9,8]	8,4[6,8;11,5]	5,9[1,6;7,7]	0,5[0,4;0,6]	$P^{1-2}=0,036$ $p^{2-5}=0,02$ $p^{3-5}=0,008$ $p^{3-4}=0,004$ $p^{4-5}=0,03$
IL-6, пг/мл	0,5	3,1[0,6; 18,2]	1,9[0,9; 32,8]	8[0;38,7]	3,9[1,4; 25,1]	27,8[3,3; 473,9]	$p^{2-5}=0,042$ $p^{3-5}=0,04$ $p^{4-5}=0,038$
IL-8, пг/мл	2,0	240,8[71,9; 365,9]	169,3[87,1; 392,1]	316,5[137,9; 489,1]	224,3[113,7; 477,2]	519,6[146,6; 899,5]	$p^{1-4}=0,03$ $p^{2-5}=0,047$ $p^{4-5}=0,036$
IL-10, пг/мл	1,0	4,2[1,3; 6,7]	4,0[2,5; 5,4]	7,9[5,0; 8,3]	1,9[1,0;6,7]	19[18,7;21,2]	$p^{2-5}=0,006$ $p^{3-5}=0,008$ $p^{4-5}=0,003$
sIL-2R	93,7-6000	13,2[10,2;13,4]	43[35;46]	32,2[28;45,5]	72,9[57,2; 79]	79[65;99]	$P^{1-2}=0,014$ $p^{3-4}=0,004$ $p^{3-5}=0,002$
VEGF	0-2000	145,4 [80,1; 284,2]	147,4[68,5; 158,9]	164,5 [160; 169,1]	177,[94,1; 289,0]	181,1[79,2; 210,5]	
IgE Ед/мл	20-120	39[14;133]	42[42; 42,3]	39[38; 116]	225[62; 378]	71[28;139]	

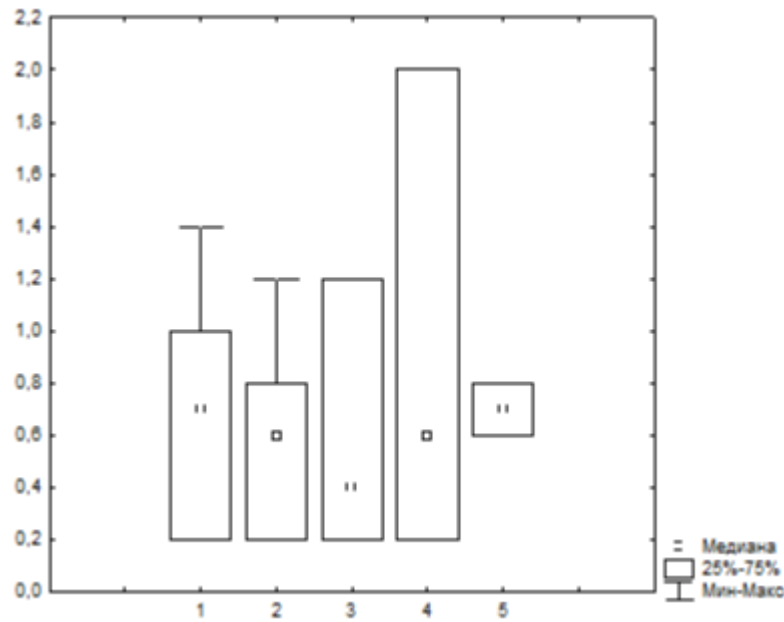


Рисунок 22 – Уровень IL-2 в назальном секрете

Согласно мнению некоторых авторов, старение ассоциируется с неким парадоксом: состояние усиление реакций аутоиммунитета и воспаления сосуществующих с состоянием иммунодефицита [121]. При наличии воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух между больными ХРС 45-59 лет и больными ХРС пожилого возраста четко прослеживается вышеописанная тенденция и далее резкий всплеск иммунной активности у больных ХРС 75-90 лет за счет подъема уровня IL-8, IL-10 (Таблица 7, Рисунок 22), падения уровня IL-4 связано с IL-8, так как эти цитокины часто выступают в роли антагонистов, или возможна смена фенотипа Th-2 на Treg.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является представителем большого семейства цитокинов, способствующий развитию аллергического воспаления и ремоделингу дыхательных путей [154]. VEGF – важный медиатор воспаления и ангиогенеза. Он участвует в регуляции позднего иммунного ответа при АР, промотируя пролиферацию и миграцию в очаг воспаления эндотелиальных клеток, эозинофилов, тучных клеток и нейтрофилов и усиливая проницаемость сосудистой стенки. VEGF индуцируется взаимодействием IgE и высокоаффинного рецептора для IgE на тучной клетке [173].

Обращает внимание, что в пожилом и старческом возрасте с ХРС зарегистрированы самые высокие цифры VEGF (Таблица 7).

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста с иммунологическая реактивность слизистой носа при обострении ХРС накладывается на возрастные инволютивные процессы. Полученные данные показывают, что возрастные изменения у лиц пожилого и старческого возраста характеризуются прогрессирующим ослаблением Th2-зависимого иммунного ответа и нарастанием активности Treg-клеток. Известно также, что иммунное старение характеризуется снижением чувствительности к стимулирующему действию IL-2 [128].

Возможно, что в условиях менее выраженной воспалительной реакции у пациентов 5 группы, повышение уровня sIL-2R не столько отражает воспалительный процесс, сколько, «перехватывая» молекулу IL-2, препятствует избыточной активации Т-лимфоцитов.

Это сопровождается усилением продукции макрофагальных IL-6 и IL-8, причем усиление продукции первого наблюдается только при воспалительном процессе в старшей возрастной группе, а второго – при наличии воспаления в целом с максимальной выраженностью в старшей возрастной группе у пациентов с ХРС. Не исключено, что усиление механизмов врожденного иммунитета при это является попыткой компенсировать недостаточность адаптивного иммунитета вследствие супрессии Th2-ответа.

Вместе с тем, остается неясным, какими клетками синтезируются регуляторные цитокины – мигрирующими или эпителиальными клетками слизистой после индукции инфекционным агентом, что представляет интерес для последующего изучения.

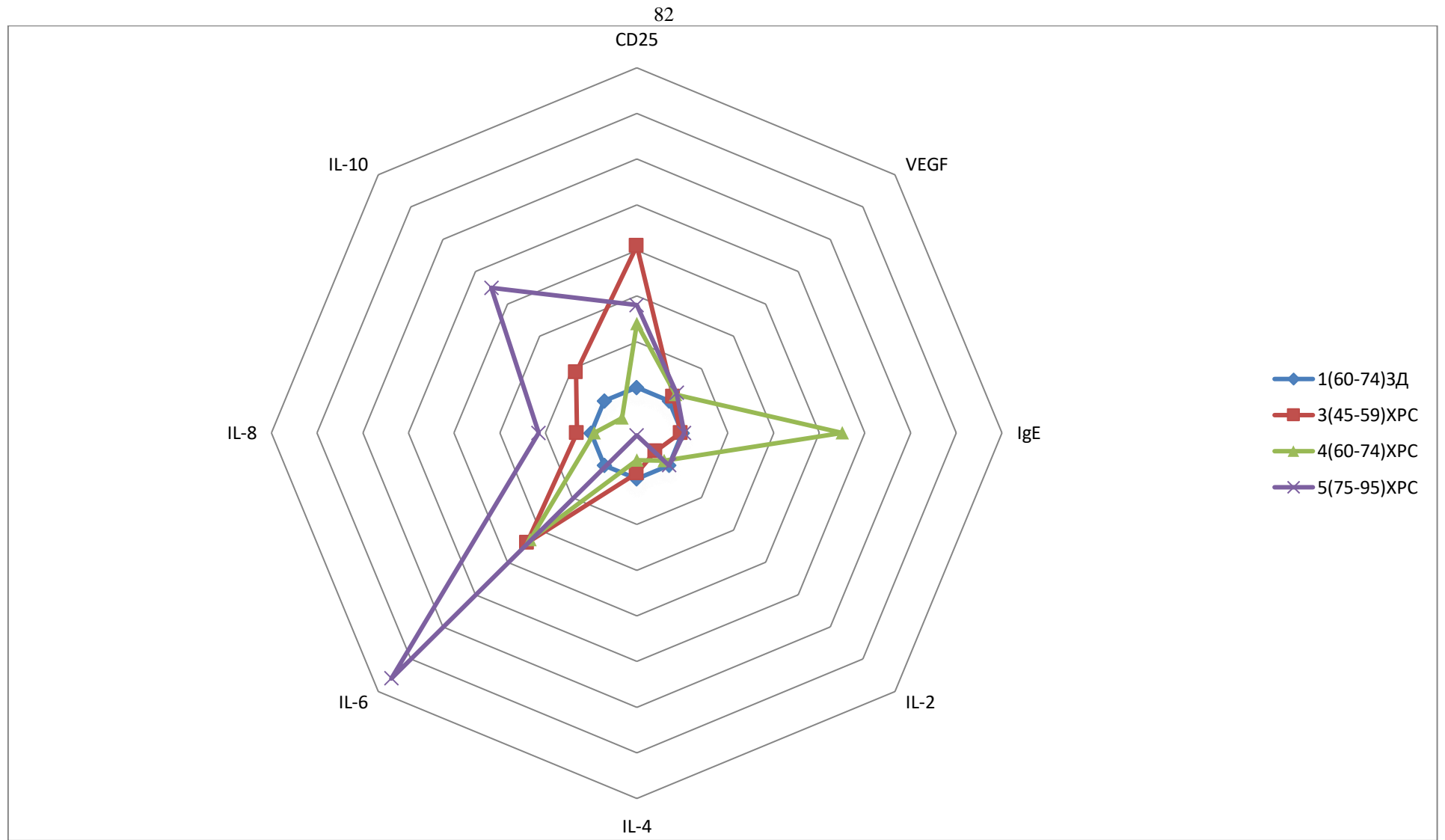


Рисунок 23 – Локальный уровень цитокинов у пациентов 45-90 лет

3.5 Уровень локального IgE в назальном секрете

В общей сложности, уровень IgE имел определяемые значения у 43/147 пациентов, при этом достоверно значимых отличий в группах не было зарегистрировано ($p > 0,05$) (Таблица 7, Рисунок 23). Максимальные значения получены у больных ХРС 45-59 лет и старше 75 лет (> 100 МЕ/мл).

Результаты исследования заслуживают внимания, так как, во-первых, в настоящее время отсутствуют границы нормы диапазона уровня IgE в назальном секрете. Эта информация интересна для диагностики АР, а конкретно его локальной формы. Во-вторых, при обзоре литературы стало известно, что в Нижнем Поволжье только около 30% населения поставлен диагноз АР, на лицо гиподиагностика заболевания, либо его путают с другими нарушениями носового дыхания [69, 106]. Поскольку из групп обследованных исключены пациенты с АР, существует необходимость в тщательной диагностике ХРС, о чем говорилось выше. Мы предполагаем, что существует коморбидность ХРС и АР, за счет широкого распространения аллергического процесса на слизистую оболочку носа с образованием блока слизи в остиомеатальном комплексе [145]. В нашем исследовании отсутствие клинико-anamnestических сведений касательно АР соответствует имеющимся данным о том, что интенсивность атопии (количество аллергенов, коморбидность) не ассоциируется с прогрессированием АР до ХРС [155].

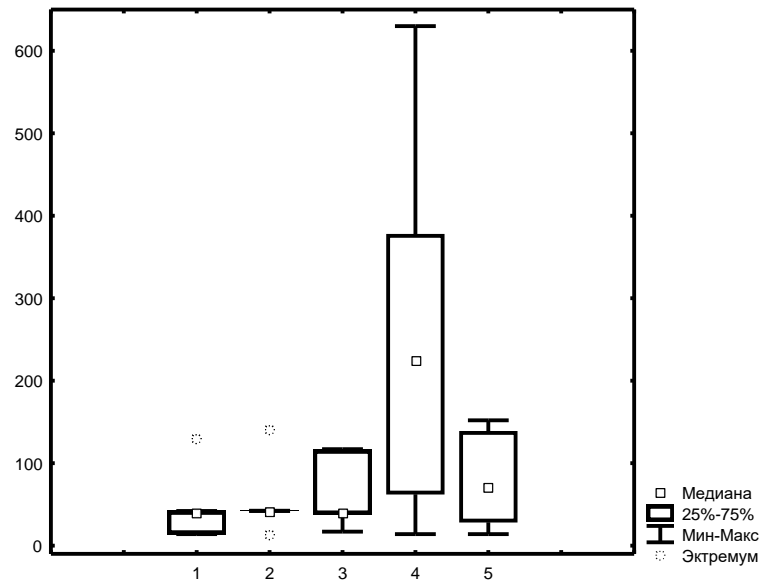


Рисунок 24 – Уровень IgE в назальном секрете

К тому же, нужно учитывать, что с возрастом по мере прогрессирования инволюционных процессов в иммунной системе, наличие IgE при воспалительных заболеваниях может являться признаком иммунной недостаточности, во время которой физиологические механизмы не в состоянии справиться с имеющейся нагрузкой [109].

3.6 Особенности микрофлоры слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста

В верхних дыхательных путях здоровых взрослых представлены разные типы микроорганизмов [22, 42].

В ходе исследования установлена морфология полученной микробиоты слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста. Кокковая флора и палочковидные бактерии выделены во всех группах больных. Грибковая флора обнаружена только у больных с ХРС 60-74 лет [39]. Выявлено преобладание кокковой микрофлоры над палочковидной во всех группах больных. Максимальный перевес кокковых микроорганизмов наблюдается у пациентов 75-90 лет без ХРС – 85%. У лиц старческого возраста на слизистой

оболочке полости носа создаются условия для персистенции кокковых микроорганизмов из рода *Staphylococcus* и *Enterococcus*. У людей пожилого возраста кокковая микрофлора составляет 77,5% микробного ландшафта. При хроническом воспалительном заболевании носа и околоносовых пазух кокковая микрофлора составляет 70% и 75% у больных пожилого и старческого возраста соответственно, то есть при ХРС в микробиоме слизистой оболочки носа и околоносовых пазух все большее значение приобретают представители палочковидной микрофлоры, что может указывать на этиологический фактор развития ХРС у лиц пожилого и старческого возраста. У лиц старческого возраста палочковидные бактерии составляют 1/3 от всей выявленной микрофлоры.

По количеству палочковидных бактерий достоверная разница получена между пациентами 60-74 лет без ХРС и больными с ХРС 45-59 лет ($p=0,03$). В других группах различия не достигали уровня статистической значимости.

Таблица 8 – Морфологические виды микроорганизмов слизистой оболочки полости носа у лиц 45-90 лет

Морфология выделенного микроорганизма	1 группа 60-74 лет без ХРС n=28		2 группа 75-90 лет без ХРС n = 32		3 группа 45-59 лет с ХРС n = 32		4 группа 60-74 лет с ХРС n = 23		5 группа 75-90 лет с ХРС n = 32	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кокковая флора	18,0	77,5	17,0	85,0	16,0	75,0	13,0	70,0	16	75,0
Палочковидные бактерии	6,0	22,5	3,0	15,0	5,0	25,0	4,0	15,0	5,0	25,0
Грибковая флора	0	0	0	0	0	0	2	10,0	0	0

Общие данные по микроорганизмам с обильным ростом в полости носа у пациентов 45-90 лет в Таблицах 8 и 9 и Рисунках 24 и 25.

У всех пациентов было идентифицировано 6 групп бактерий, среди которых *Staphylococcus* spp. (73,4%) и *Enterococcus* spp. (12,0%) были основными представителями у пациентов 45-90 лет (таблица 7, диаграмма 26). *Staphylococcus*

spp. являются наиболее распространенными микробiotипами в синоназальном микробиоме и преимущественным родом у пациентов с ХРС.

В среднем носовом ходе у пациентов без ХРС 60-90 лет и больных с ХРС 45-90 лет наиболее многочисленной микробиотой были *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*.

Виды бактерий *Staphylococcus aureus* (44,5%), *Staphylococcus haemolyticus* (18,0%) и *Enterococcus faecalis* (9,6%) были тремя доминирующими типами во всех возрастных группах (Рисунок 25).

Таблица 9 – Бактериальная колонизация слизистой оболочки полости носа у лиц 45-90 лет

Род	Вид	1 группа 60-74 лет без ХРС n=28		2 группа 75- 90 лет без ХРС n = 32		3 группа 45-59 лет с ХРС n = 32		4 группа 60-74 лет с ХРС n = 23		5 группа 75-90 лет с ХРС n = 32	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Staphylococcus	Staphylococcus aureus	16	57,2	24	75,0,	10	31,2	10	52,2	14	43,8
	Staphylococcus haemolyticus	6	21,5	4	12,5	8	25	3	11,11	0	0
	Staphylococcus epidermidis	0	0	0	0	2	6,25	0	0	5	15,6
	Staphylococcus hominis	0	0	0	0	0	0	2	5,56	0	0
	Staphylococcus saprophyticus	0	0	0	0	4	12,5	0	0	0	0
Enterococcus	Enterococcus faecalis	2	7,1	4	12,5	4	12,5	0	0	0	0
	Enterococcus faecium	2	7,1	0	0	0	0	3	14,48	5	15,6
Enterobacterales	Klebsiella pneumoniae	0	0	0	0	1	3,15	0	0	8	25,0
	Klebsiella oxytoca	2	7,1	0	0	2	6,25	0	0	0	0
Bacillales	Bacillus cereus	0	0	0	0	1	3,15	0	0	0	0
Pseudomonadales	Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0	0	0	3	11,11	0	0
Candida	Candida parapsilosis	0	0	0	0	0	0	2	5,56	0	0

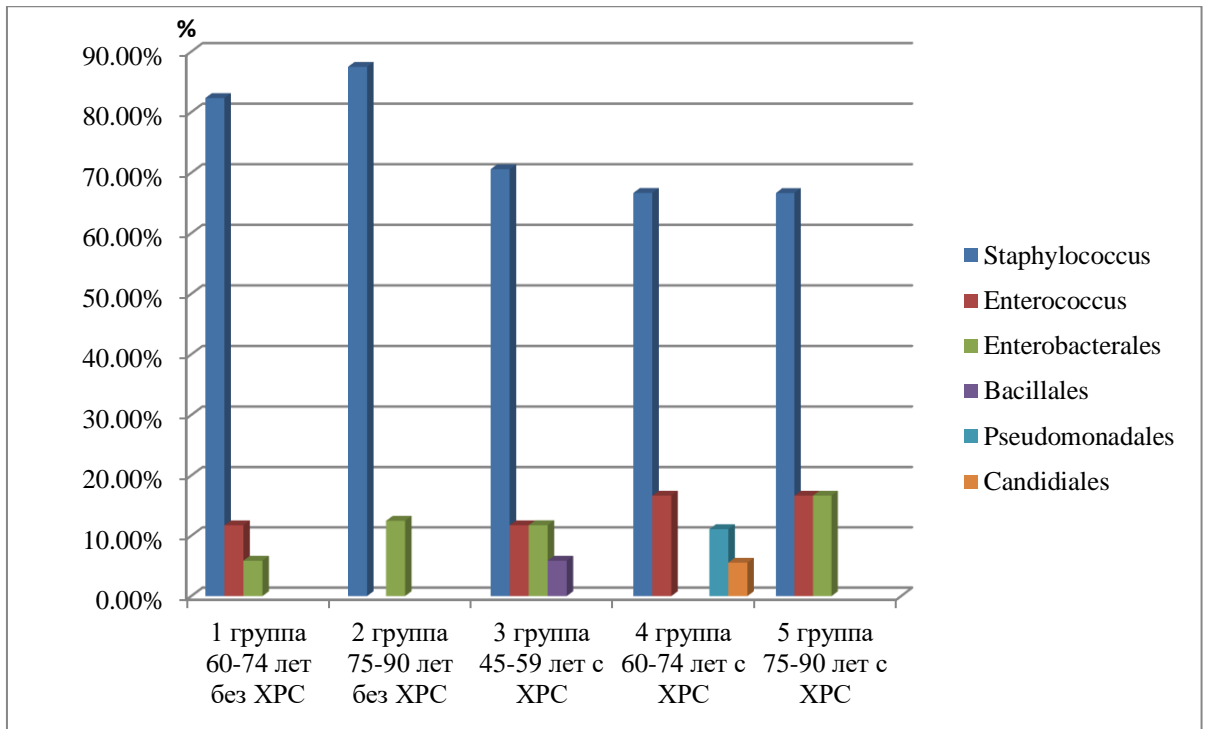


Рисунок 25 – Бактериальная колонизация слизистой оболочки полости носа у лиц 45-90 лет

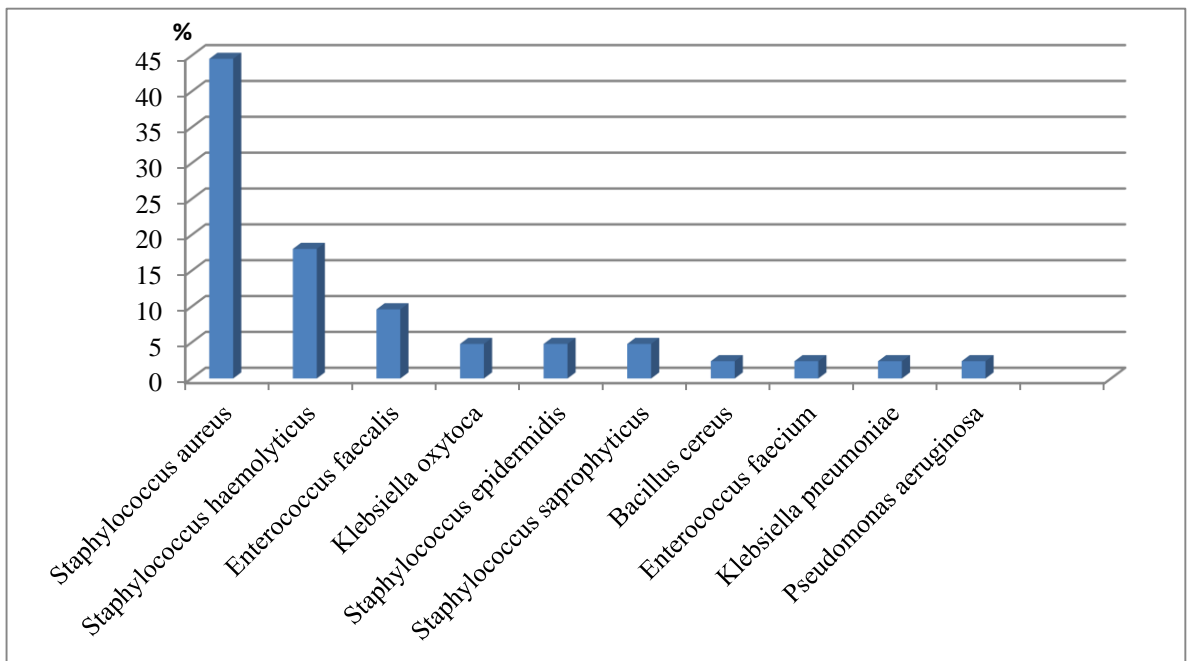


Рисунок 26 – Бактериальная колонизация слизистой оболочки полости носа у лиц 45-90 лет

При сравнительном анализе количественного спектра микроорганизмов, достоверно преобладание представителей рода *Staphylococcus* над остальными

бактериями, колонизирующими слизистую оболочку полости носа ($p < 0,05$). Максимальный рост *Staphylococcus* был выявлен у пациентов без ХРС 75-90 лет. Во всех группах *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriales*, *Enterococcus* spp. были тремя доминирующими, тогда как у пациентов 60-74 лет с ХРС, помимо вышеперечисленных групп *Staphylococcus* spp. (66,6%), *Enterococcus* spp. (16,6%) были высеяны представители групп *Pseudomonadales* (11,1%), *Candidiales* (5,5%) (Рисунок 26).

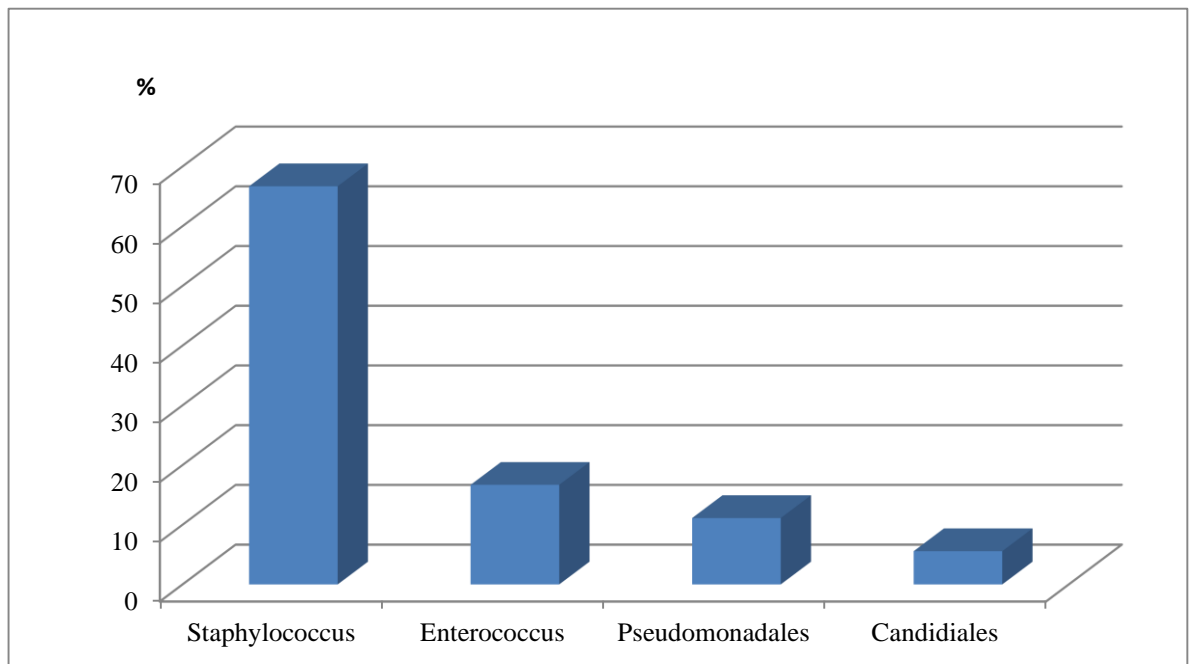


Рисунок 27 – Бактериальная колонизация слизистой оболочки полости носа у больных ХРС 60-74 лет

Хотя вид *Staphylococcus aureus* был самым значимым во всех группах, достоверно самая меньшая концентрация определена у больных ХРС 45-59 лет. В группе больных ХРС 60-74 лет идентифицированы патогенные микроорганизмы с обильным ростом- *Pseudomonas aeruginosa* (Рисунок 27, 28).

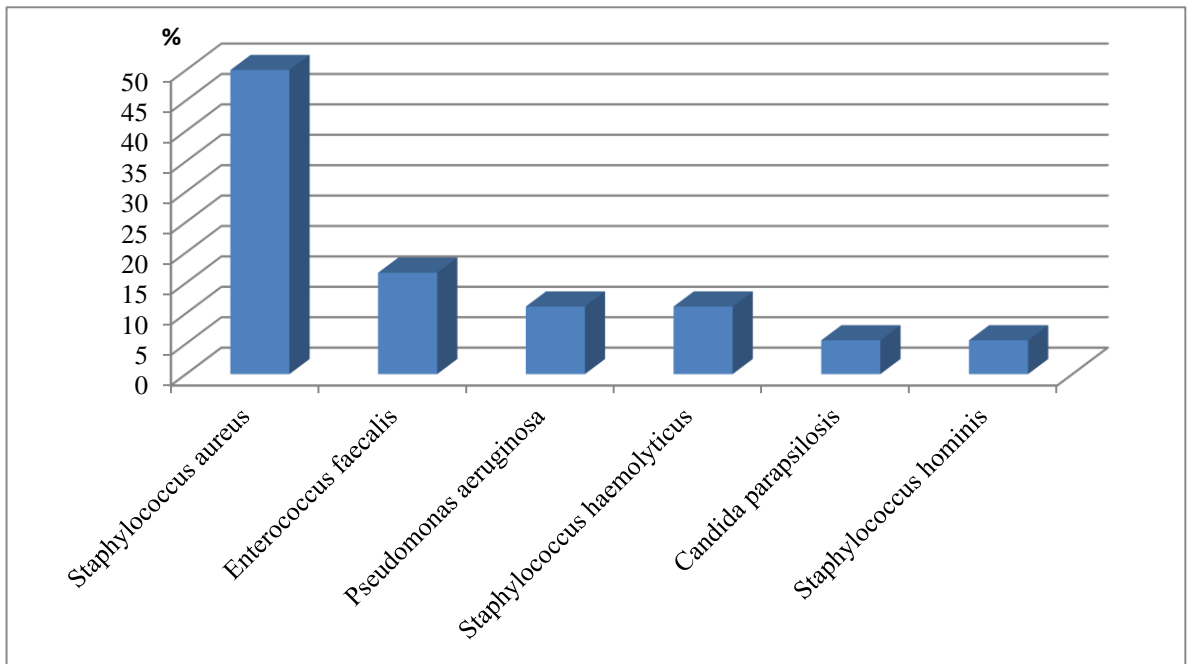


Рисунок 28– Бактериальная колонизация слизистой оболочки полости носа у больных ХРС 60-74 лет

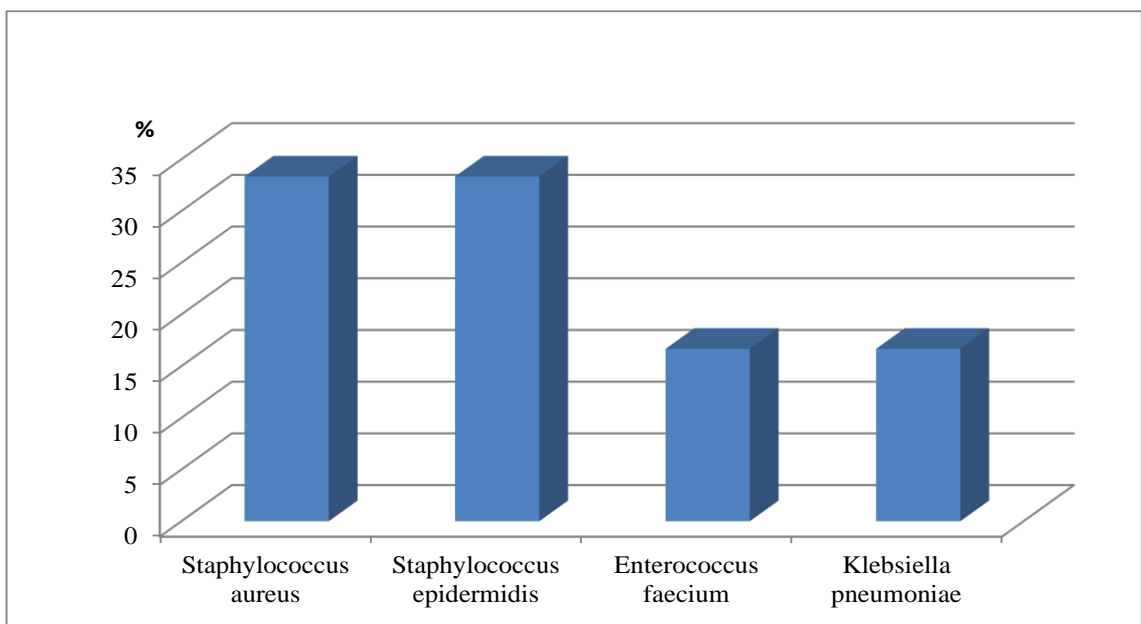


Рисунок 29 – Бактериальная колонизация слизистой оболочки полости носа у больных ХРС 75-90 лет

У больных ХРС 45-59 лет значимую численность продемонстрировали *Staphylococcus* (70,5%) (Рисунок 29).

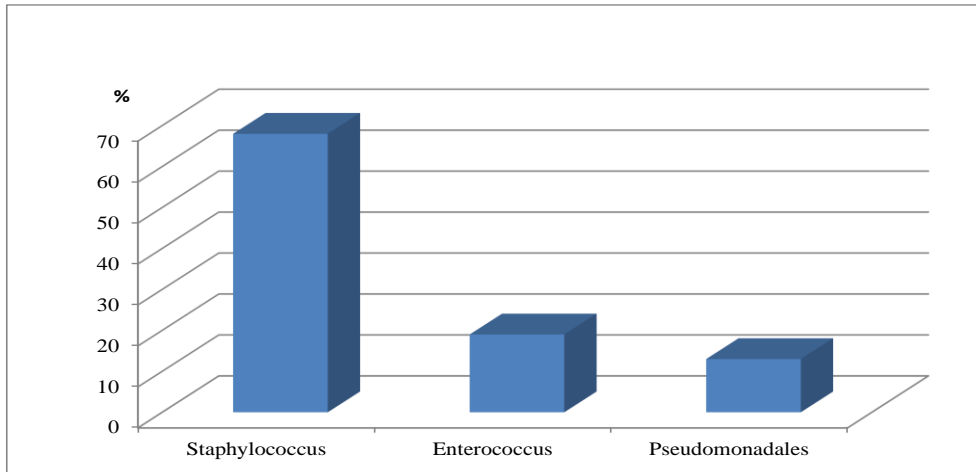


Рисунок 30 – Типы микроорганизмов, выявленные при бактериологическом исследовании у больных ХРС 45-59 лет

Род *Klebsiella* (представители рода – *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*) был идентифицирован у всех, кроме пациентов с ХРС 60-74 лет.

Полученные данные о микрофлоре больных ХРС 45-59 лет показали, что значительную численность продемонстрировали представители *Staphylococcus* spp. (Рисунок 29, 30).

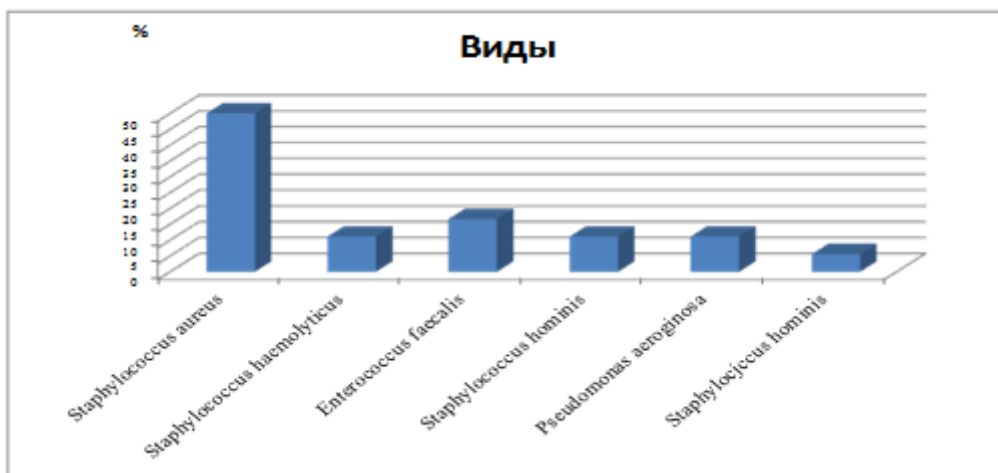


Рисунок 31 – Бактериальная колонизация слизистой оболочки полости носа у больных ХРС 45-59 лет

Виды бактерий *S.aureus*, *S.haemolyticus* и *E.faecalis* были тремя доминирующими видами у пожилых пациентов.

Роды *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. принадлежат к типу Firmicutes и являются представителями комменсальной микрофлоры [32, 93]. Высокий

уровень условно-патогенных микроорганизмов идентифицирован у лиц 60-90 лет с ХРС.

Присутствие *Enterobacteriales* и *Pseudomonadales* свидетельствует о высокой вероятности частых инфекционных заболеваний носа и околоносовых пазух [170]. В группе больных ХРС 60-74 лет высеяны представители рода *Candidiales*, вероятной причиной роста может быть длительная антибиотикотерапия и дисбиоз, без последующего восстановления нормофлоры [121, 167].

Виды бактерий *S.aureus*, *S.haemolyticus* и *E.faecalis* были тремя доминирующими видами у больных ХРС 45-59 лет. Заслуживает внимание тот факт, что относительная частота *S.aureus*, *S.haemolyticus* и *S.epidermidis* независимо от наличия хронического заболевания носа и околоносовых пазух у пациентов старческого возраста была выше, чем у пациентов пожилого возраста, полученные данные могут говорить об уменьшении воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа с возрастом [98].

Результаты нашего исследования демонстрируют важную роль бактериальной микробиоты в патогенезе ХРС. При назначении лечения больным с ХРС 60-90 лет необходимо учитывать особенности микробной концентрации, что может способствовать более быстрому выздоровлению и дальнейшему улучшению качества жизни. Сбалансированный межмикробный обмен участвует в противовоспалительных взаимодействиях с хозяином, поэтому необходимо учитывать возрастные факторы, которые могут повлиять на микробиоту слизистой оболочки полости носа у пациентов с ХРС.

Тип *Actinobacteria* у пожилых пациентов с ХРС показал достоверно значимый рост, чем у больных зрелого возраста.

Наличие *Staphylococcus epidermidis* у пациентов 60-90 лет вне зависимости от наличия ХРС указывает на длительность воспалительного процесса. Штаммы данного микроорганизма имеют адгезины, токсины и ферменты, которые позволяют «прятаться» данной микрофлоре от воздействия иммунной системы хозяина и вызывать локальный воспалительный процесс [159].

Род *Klebsiella* обнаружен исключительно у больных ХРС 45-59 лет. При определенных условиях представители данного рода могут быть причиной серьезных нозокомиальных, внебольничных инфекций и являются главным фактором развития атрофических и субатрофических процессов в полости носа [107, 111].

Полученные результаты указывают на изменения с возрастом качественного и количественного состава микробиоты слизистой оболочки полости носа независимо от вида воспалительного процесса. У пациентов старшей возрастной группы выявлено снижение количества нормофлоры, что может привести к дисбиозу микробиоты слизистой оболочки полости носа и развитию длительного и тяжелого течения ХРС.

3.7 Антибиотикорезистентность у лиц пожилого и старческого возраста

В результате исследования у пациентов 60 - 90 лет с ХРС было выделено и изучено 8 штаммов микроорганизмов. Соотношение таксономических видов микроорганизмов представлено на Рисунке 31.

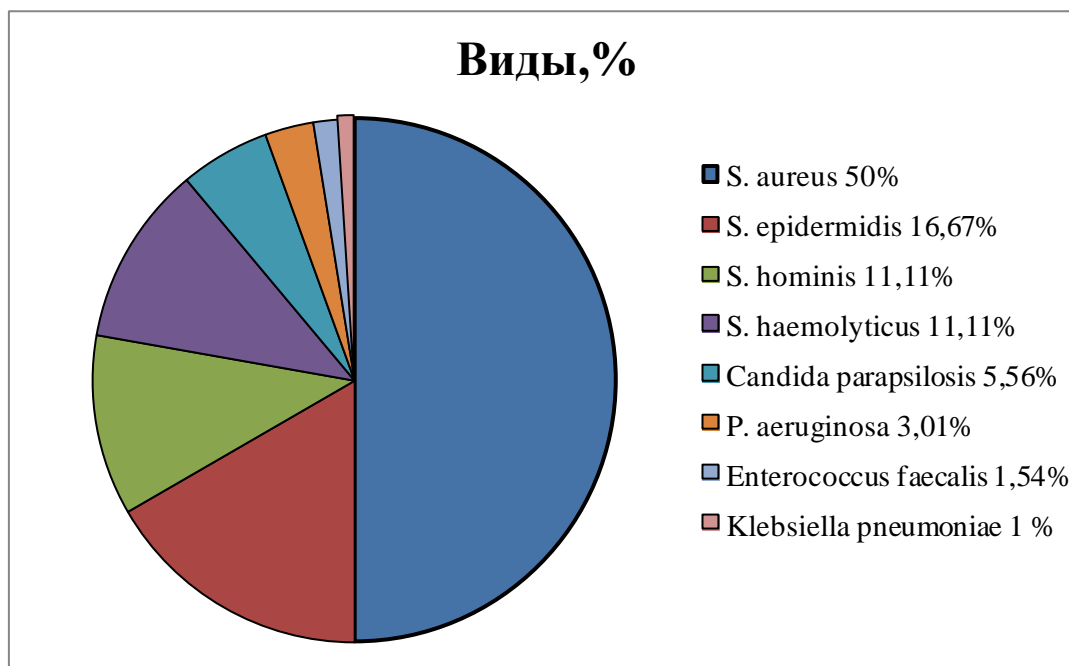


Рисунок 32 – Таксономические виды микроорганизмов у больных ХРС 60-90 лет

В исследуемом материале антибиотикорезистентные штаммы обнаружены среди всех возбудителей, выделенных в качестве ведущих. Так *S. aureus* резистентны перед цефокситином – 44,44%, перед гентамицином – 44,44%, перед норфлоксацином – 55,56%, перед эритромицином – 77,78%. Резистентность *S. haemolyticus* перед цефокситином – 50%, перед эритромицином – 50%, перед гентамицином – 50%, обращает на себя внимание тот факт, что резистентность *S. hominis* составляет перед цефокситином – 100%, перед клиндамицином – 100%, перед эритромицином – 100%, перед гентамицином – 100%, перед норфлоксацином – 100% (Рисунок 32).

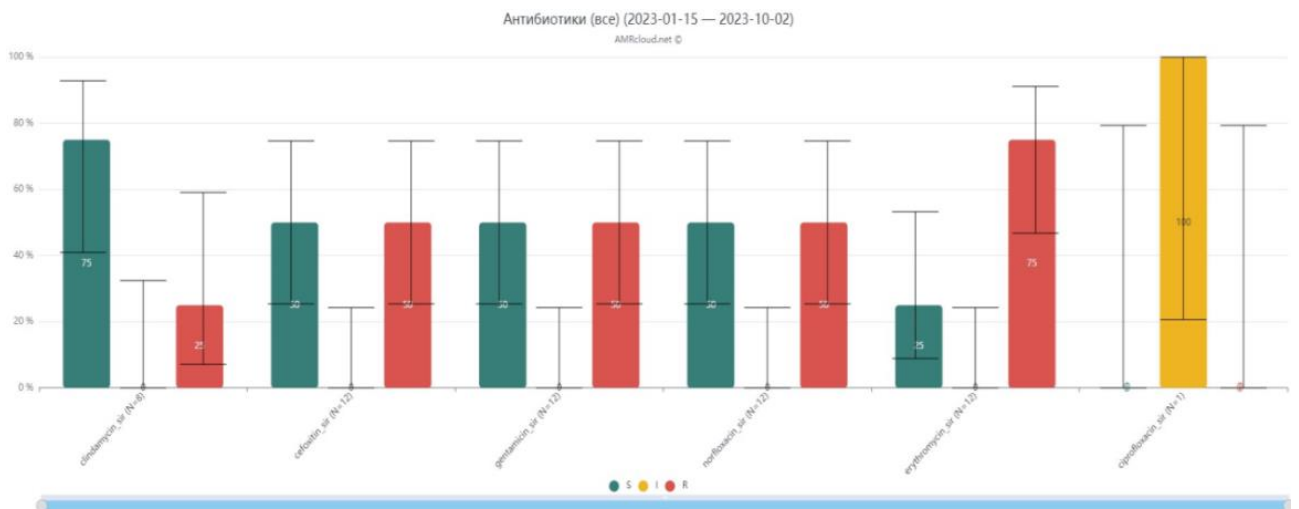


Рисунок 33 – Оценка распределения категорий чувствительности к клиндамицину, цефокситину, гентамицину, норфлоксацину, эритромицину, ципрофлоксацину среди изолятов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*

Процентное соотношение резистентных штаммов от общего числа исследованных на чувствительность к каждому конкретному препарату штаммов *Enterococcus faecalis* составляет перед ампицилином – 0%, перед нитрофурантоином – 0%, перед норфлоксацином – 0%, перед ванкомицином – 0%, перед имипенемом – 33,33%, перед гентамицином – 100%, перед линезолидом – 100%, перед тигециклином – 100%.

Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* характеризуются еще более выраженной антибиотикорезистентностью: перед амикацином – 100%, перед азтреонамом – 100%, перед цефепимом – 100%, перед цефтазидимом – 100%, для ципрофлоксацином – 100%, перед имипенемом – 100% (Таблица 10).

Таблица 10 – Резистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* в процентах от общего числа

Diff_disc	Микроорганизм	%R:0-20%	%R:21-50%	%R:51-100
Точность результата <80%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (100%; 2/2)	meropenem_sir (100%;2/2)	ticarcillin-clavulanic_acid (50%;2/2)	amikacin_sir (100%;2/2) aztreonam_sir (100%;2/2) cefepime_sir (100%;2/2) ceftazidime_sir (100%;2/2) ciprofloxacin_sir (100%;2/2) imipenem_sir (100%;2/2)

Обнаруженные штаммы *Klebsiella pneumoniae* также обладают высоким уровнем резистентности перед азтреонамом – 100%, перед цефепимом – 100%, перед имипенемом – 100%, перед триметропимом сульфаметоксазола – 100%.

Главными представителями микробиоты полости носа у пациентов с ХРС 45-59 лет были *Staphylococcus spp.* (78,45%) и *Enterococcus spp.* (16,45%) (Рисунок 33).

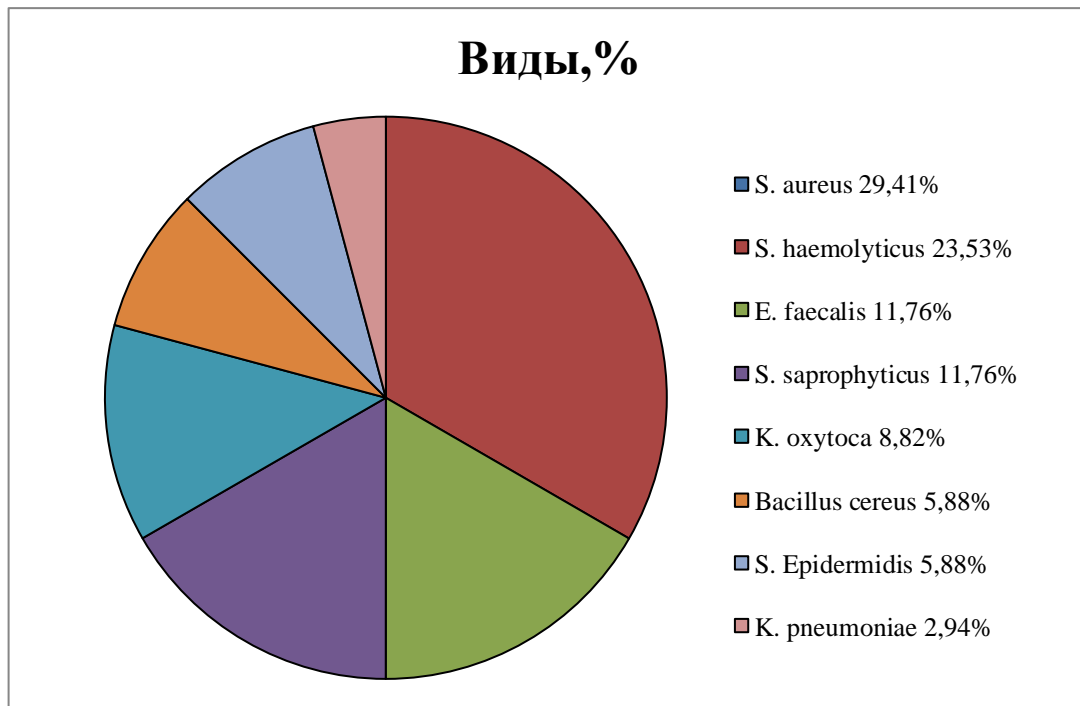


Рисунок 34 – Таксономические виды микроорганизмов у больных ХРС 45-59 лет

Staphylococcus aureus в 60,0 % случаев (4 штамма из 6) резистентны к эритромицину, ципрофлоксацину, в 50% случаев к гентамицину. У *Staphylococcus haemolyticus* отмечена резистентность перед ципрофлоксацином – 100%. У штамма *Staphylococcus saprophyticus* выявлена резистентность перед клиндамицином – 50%, перед цефокситином – 50%, перед гентамицином – 75%, перед норфлоксацином – 75%, перед эритромицином – 100% (Таблица 11).

Таблица 11 – Резистентные штаммы рода *Staphylococcus* в процентах от общего числа

Diff_disc	Микроорганизм	%R:0-20%	%R:21-50%	%R:51-100
Точность результата <80%	<i>Staphylococcus aureus</i> (41,67%; 10/24)	norfloxacin_sir (10%; 1/10) clyndamicin_sir (20%; 1/5)	cefoxitin_sir (30%; 3/10) gentamicin_sir (50%; 5/10)	erythromycin_sir (60%; 6/10)
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (33,33%; 8/24)		clyndamicin_sir (37,5%; 3/8) cefoxitin_sir (50%; 4/8) gentamicin_sir (50%; 4/18) norfloxacin_sir (50%; 4/8)	erythromycin_sir (62,5%; 5/8) ciprofloxacin_sir (100%; 1/1)

Продолжение Таблицы 11

	Staphylococcus saprophyticus (16,67%; 4/24)		cefoxitin_sir (50%; 1/12) clyndamicin_sir (50%; 2/4)	erythromycin_sir (100%; 4/4) norfloxacin_sir (75%; 3/4) gentamicin_sir (75%; 3/4)
	Staphylococcus epidermidis (8,33%; 2/24)	norfloxacin_sir (0%; 0/2) clyndamicin_sir (0%; 0/2)		cefoxitin_sir (100%; 2/2)

К.оxyтоса и К.рneumoniae оказались резистентны к действию цефепима – 33,33%, для амоксицилина клавуланата – 66,67%, ампицилина – 100%, гентамицина – 100%, ципрофлоксацина – 100% (Таблица 12).

Таблица 12 – Резистентные штаммы рода Klebsiella в процентах от общего числа

Diff_disc	Микроорганизм	%R:0-20%	%R:21-50%	%R:51-100
Точность результата <80%	Klebsiella oxytoca	ceftazidim_sir (0%; 0/3) ciprofloxacin_sir (0%; 0/3) meropenem_sir (0%; 0/3)	cefepime_sir (33,33%; 1/3)	amoxicillin-clavulanic acid_sir (66,67%; 2/3) ampicillin-sir (100%; 3/3) gentamicin_sir (100%; 3/3)
	Klebsiella pneumoniae	amoxicillin-clavulanic acid_sir (0%; 0/1) cefepime_sir (0%; 0/1) ceftazidim_sir (0%; 0/1) meropenem_sir (0%; 0/1) gentamicin_sir (0%; 0/1)		ampicillin-sir (100%; 1/1) ciprofloxacin_sir (100%; 1/1)

У пациентов 1 и 2 групп (60-90 лет без ХРС) количественно больше представителей рода *Staphylococcus* (82,35%), далее следуют представители *Enterococcus* (11,76%) и *Enterobacterales* (5,88%) (рисунок 34).

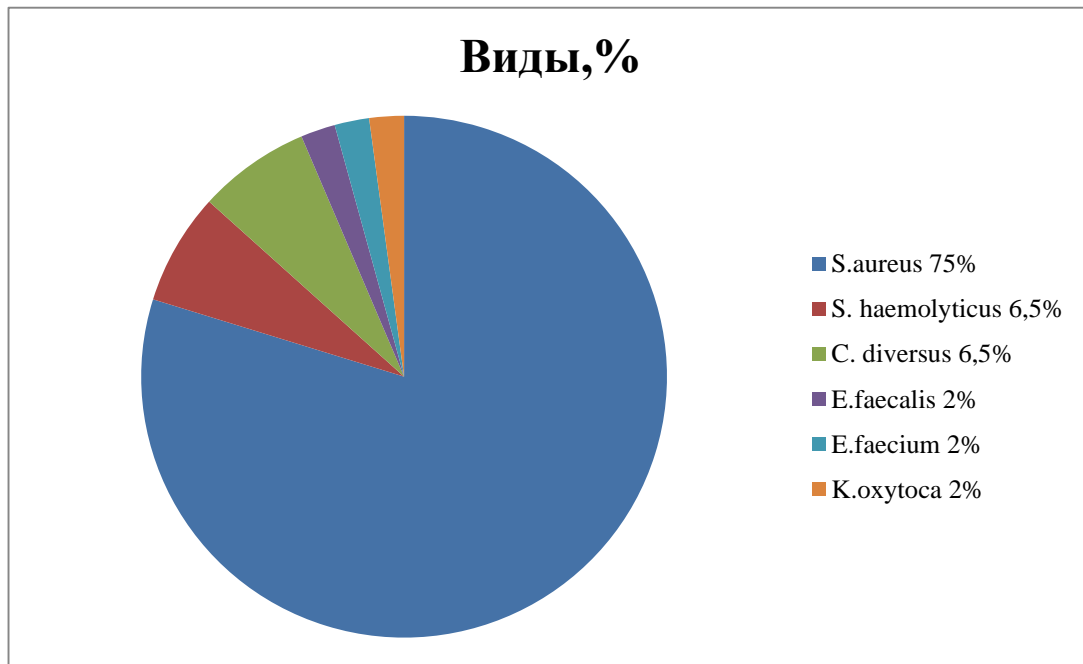


Рисунок 35 – Таксономические виды микроорганизмов у пациентов без ХРС 60-90 лет

Процентное соотношение резистентных штаммов от общего числа исследованных на чувствительность к каждому конкретному препарату штаммов *Staphylococcus aureus* перед цефокситином – 20%, перед гентамицином – 40%. Штамм *Staphylococcus haemolyticus* резистентный перед клиндамицином – 0%, перед гентамицином – 25%, перед норфлоксацином – 25%, перед цефокситином – 50%, перед эритромицином – 75% (Таблица 13).

Таблица 13 – Резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus haemolyticus* в процентах от общего числа

Diff_disc	Микроорганизм	%R:0-20%	%R:21-50%	%R:51-100
Точность результата <80%	<i>Staphylococcus aureus</i> (71,43%;10/14)	ceftaxim_sir (20%; 2/10) erythromycin-sir (0%;0/10) norfloxacin_sir (20%;2/10) clindamycin-sir (12,5%; 1/8)	gentamicin_sir (40%; 4/10)	

Продолжение Таблицы 13

	Staphylococcus haemolyticus (28,5%; 4/14)	clindamycin-sir (0,5%; 0/4)	gentamicin_sir (25%; 1/4) norfloxacin_sir (25%; 1/4) gentamicin_sir (40%; 4/10) ceftaxim_sir (50%; 2/4)	erythromycin-sir (75%; 3/4)
--	---	-----------------------------	--	-----------------------------

Штамм *Klebsiella oxytoca* характеризуется выраженной антибиотикорезистентностью перед гентамицином – 100% и ампицилином – 100%.

Род *Enterococcus* резистентны к гентамицину – 100%, к норфлоксацину – 100%, к тигециклину – 100%, к имипенему – 100%. (Таблица 14).

Таблица 14 – Резистентные штаммы *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* в процентах от общего числа

Diff_disc	Микроорганизм	%R:0-20%	%R:21-50%	%R:51-100
Точность результата <80%	<i>Enterococcus faecalis</i> (50%; 1/2)	ampicillin-sir (0% ; 0/1) imipenem (0% ; 0/1) imezolit_sir (0% ; 0/1) vancomycin-sir (0% ; 0/1) norfloxacin_sir (0% ; 0/1)		gentamicin_sir (100%; 1/1)
	<i>Enterococcus faecium</i> (50%; 1/2)	ampicillin-sir (0% ; 0/1) imezolit_sir (0% ; 0/1) vancomycin-sir (0% ; 0/1) norfloxacin_sir (0% ; 0/1)		imipenem (100% ; 1/1) Tigecyclin_sir (100%:1/1)

Естественным процессом в микроэволюции является появление резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Вместе с тем антибиотики, как фактор отбора, запускают селекцию. В современном мире, в условиях устойчивости к антибиотикам поиск новых препаратов признан малоперспективным, необходима альтернатива классической антибиотикотерапии.

Полученные данные указывают на достаточно высокую долю антибиотикорезистентных штаммов. При этом чаще всего обнаруживается резистентность 100% к цефалоспорином I поколения, аминогликозидам и фторхинолонам.

Представители рода *Staphylococcus* более чувствительны к антибактериальным препаратам у пациентов без ХРС 60-90 лет, при этом штаммы *Klebsiella*, *Enterococcus* 100% резистентны к основному спектру антибиотиков.

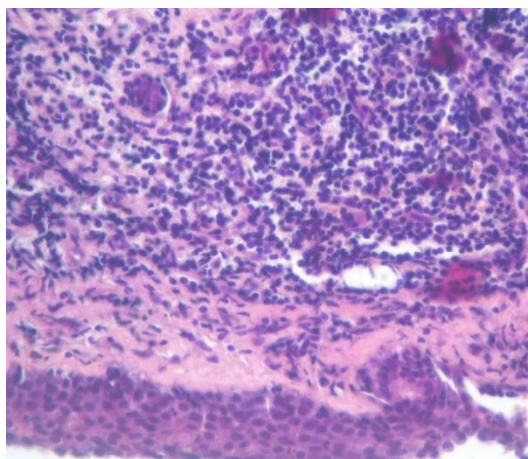
Штамм *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* у больных ХРС 60-90 лет 100% резистентны к амикацину, к цефепиму, к цефтазидиму, к ципрофлоксацину, к имипенему, к триметропиму сульфаметоксазолу, при этом у больных с ХРС 45-59 лет *Klebsiella oxytoca* и *Klebsiella pneumoniae* оказались резистентны к действию цефепима – 33,33%.

Устойчивость к антибактериальным препаратам дополнительно усложняет течение заболевания у пациентов возрастной группы и может способствовать неблагоприятному прогнозу и исходу. На основании полученных данных антибиотики группы цефалоспоринов, фторхинолонов не следует рассматривать как препараты эмпирического выбора для лечения ХРС у пациентов пожилого и старческого возраста.

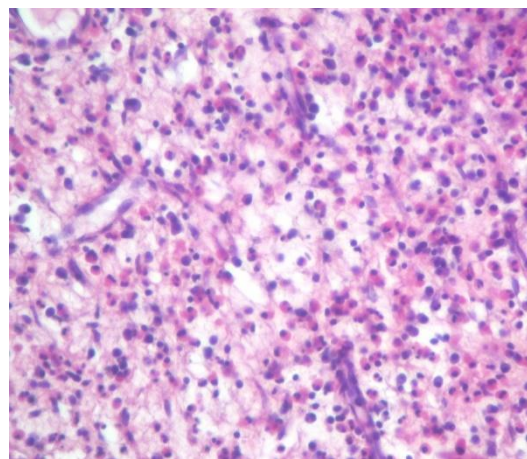
3.8 Иммуногистологические особенности слизистой оболочки полости носа

При гистологическом исследовании микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, во всех возрастных группах визуализировалась диффузная лейкоцитарная инфильтрация стромы разной степени выраженности,

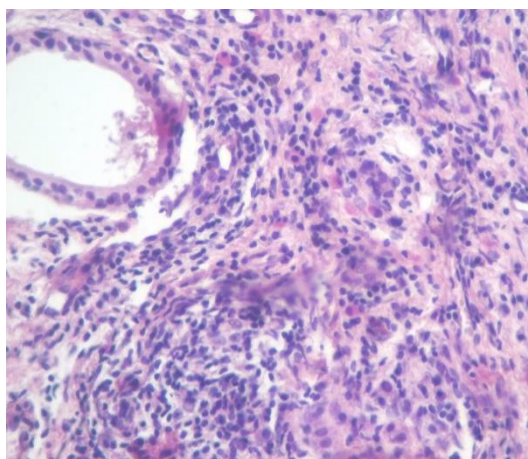
отек, очаговый склероз, полнокровие кровеносных сосудов и очаговые диапедезные кровоизлияния. В составе инфильтрата преобладали сегментоядерные нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты (Рисунок 37). У отдельных больных ХРС 45-59 лет инфильтрат был преимущественно представлен лимфоцитами с формированием единичных лимфоидных фолликулов со светлыми центрами (Рисунок 35).



А



Б



В

Примечание: А – Группа 3 (45-59 лет с ХРС), Б – Группа 4 (60-74 лет с ХРС), В - Группа 5 (75-90 лет с ХРС). Окраска гематоксилином и эозином. Ув x400

Рисунок 36 – Гистологическая картина слизистой оболочки полости носа больных ХРС 45-90 лет

При иммунофлуоресцентном исследовании во всех группах в составе инфильтрата определялось умеренное (++) цитоплазматическое свечение клеток с

антителами против CD4, CD3d, CD3e и CD8a (Рисунок 39, 40, 41, 42). Иммунопозитивные клетки располагались в инфильтрате равномерно. У больных ХРС 45-59 лет отмечалось достоверное увеличение удельного количества CD3d и CD3e лимфоцитов по сравнению с данными, полученными в группе пациентов 60-74 лет с ХРС (Рисунок 37, Таблица 15). В микропрепаратах у больных ХРС 60-74 лет было выявлено достоверное снижение удельного количества CD8a-позитивных лимфоцитов по сравнению с данными пациентов 75-90 лет с ХРС (Рисунок 36, Таблица 15). В слизистой оболочке носовых раковин достоверно с возрастом увеличивалось количество CD3d-позитивных и CD3e-позитивных лимфоцитов (Рисунок 37, Таблица 15).

При анализе иммунофенотипического профиля лимфоцитарного инфильтрата между группами пациентов из разных возрастных групп, только у больных ХРС 45-59 лет было обнаружено статистически значимое снижение CD8a-позитивных лимфоцитов по отношению к CD3e-позитивным лимфоцитам (Рисунок 38, Таблица 15).

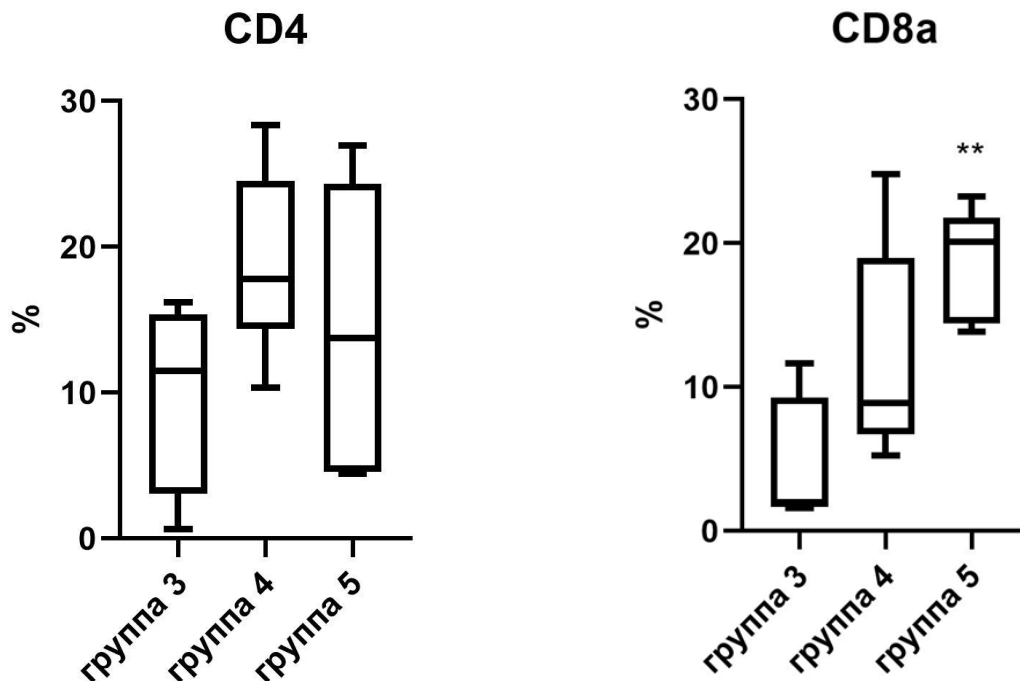
Таблица 15 – Морфометрическая характеристика удельного количества иммунопозитивных лимфоцитов (CD4, CD3d, CD3e и CD8a), %

Иммунопозитивные лимфоциты	Возрастные группы		
	3 группа 45-59 лет с ХРС n = 32	4 группа 60-74 лет с ХРС n = 23	5 группа 75-90 лет с ХРС n = 32
CD4	11,52 [3,059; 15,35]	16,89 [11,31; 23,31]	13,77 [4,57; 24,30]
CD3d	13,68 [8,95; 21,32]##	7,64 [6,19; 9,54]	15,86 [12,09; 21,78]
CD3e	26,97 [11,51; 34,81]#	9,73 [7,46; 11,84]	18,07 [15,39; 37,54]
CD8a	1,99 [1,68; 9,26]	8,88 [6,70; 18,96]**	20,09 [14,45; 21,79]
Примечание:** – p=0,003 – различия достоверны по сравнению с 5 группой по CD8a-позитивным лимфоцитам, # – p=0,01 – различия достоверны по сравнению с 4 группой по CD3e-позитивным лимфоцитам, ## – p=0,0002 – различия достоверны по сравнению с 4 группой по CD3d-позитивным лимфоцитам, ^^ – p=0,0003 – различия достоверны по сравнению с 4 группой по CD3e-позитивным и CD3d-позитивным лимфоцитам. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3])			

Таблица 16 – Иммунофенотипический профиль больных ХРС

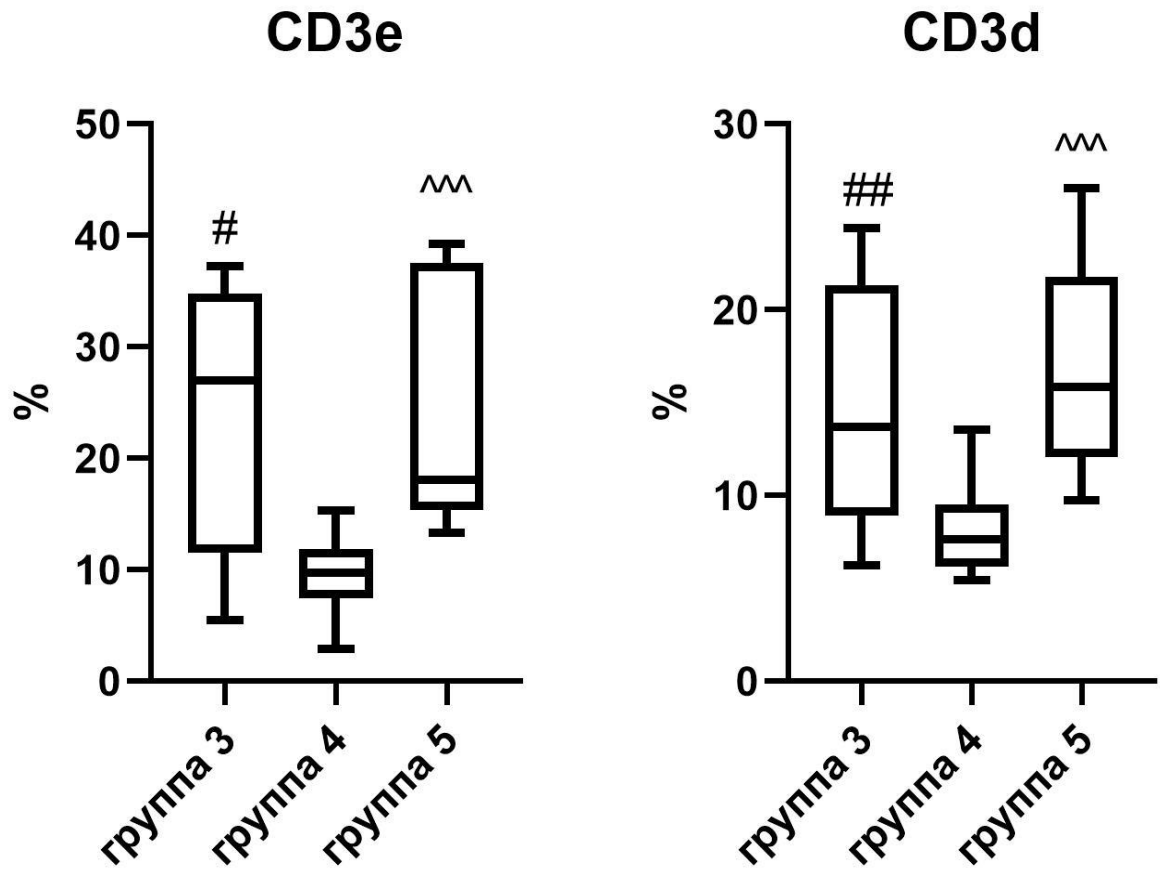
Группы больных	Удельное количество иммунопозитивных лимфоцитов, %			
	CD4	CD8a	CD3e	CD3d
3 группа 45-59 лет с ХРС n = 32	11,52 [3,06; 15,35]	1,99 [1,68; 9,26]*	26,97 [11,51; 34,81]	13,68 [8,95; 21,32]
4 группа 60-74 лет с ХРС n = 23	16,89 [11,31; 23,31]	8,88 [6,70; 18,96]	9,73 [7,46; 11,84]	7,64 [6,19; 9,54]
5 группа 75-90 лет с ХРС n = 32	13,77 [4,57; 24,30]	20,09 [14,45; 21,79]	18,07 [15,39; 37,54]	15,86 [12,09; 21,78]

Примечание: * – $p=0,01$ – различия достоверны по сравнению с CD3e. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3])



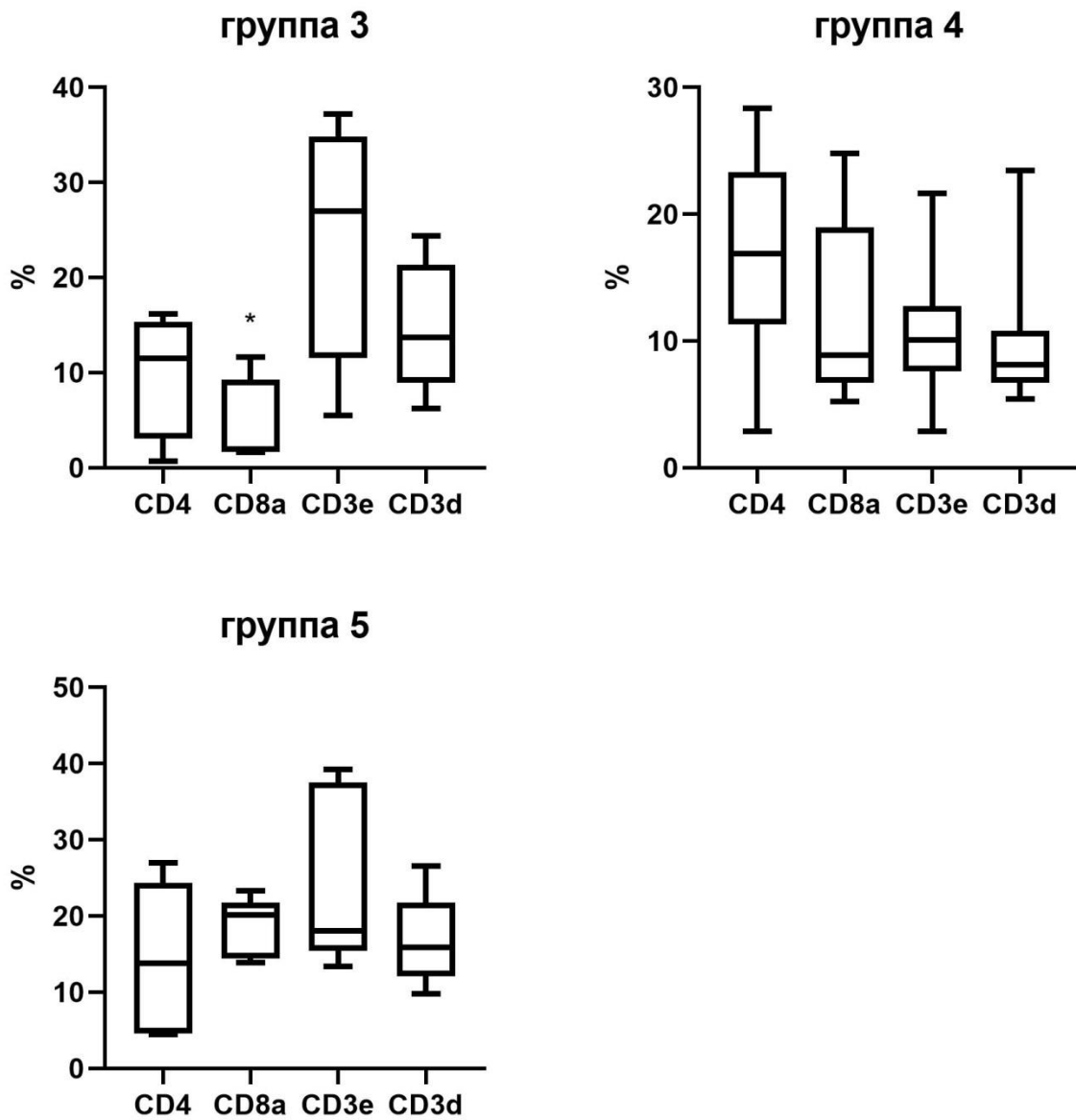
Примечание: ** – $p=0,003$ – различия достоверны по сравнению с 3 группой. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3])

Рисунок 37 – Удельное количество иммунопозитивных лимфоцитов CD4 и CD 8a (Me [Q1; Q3])



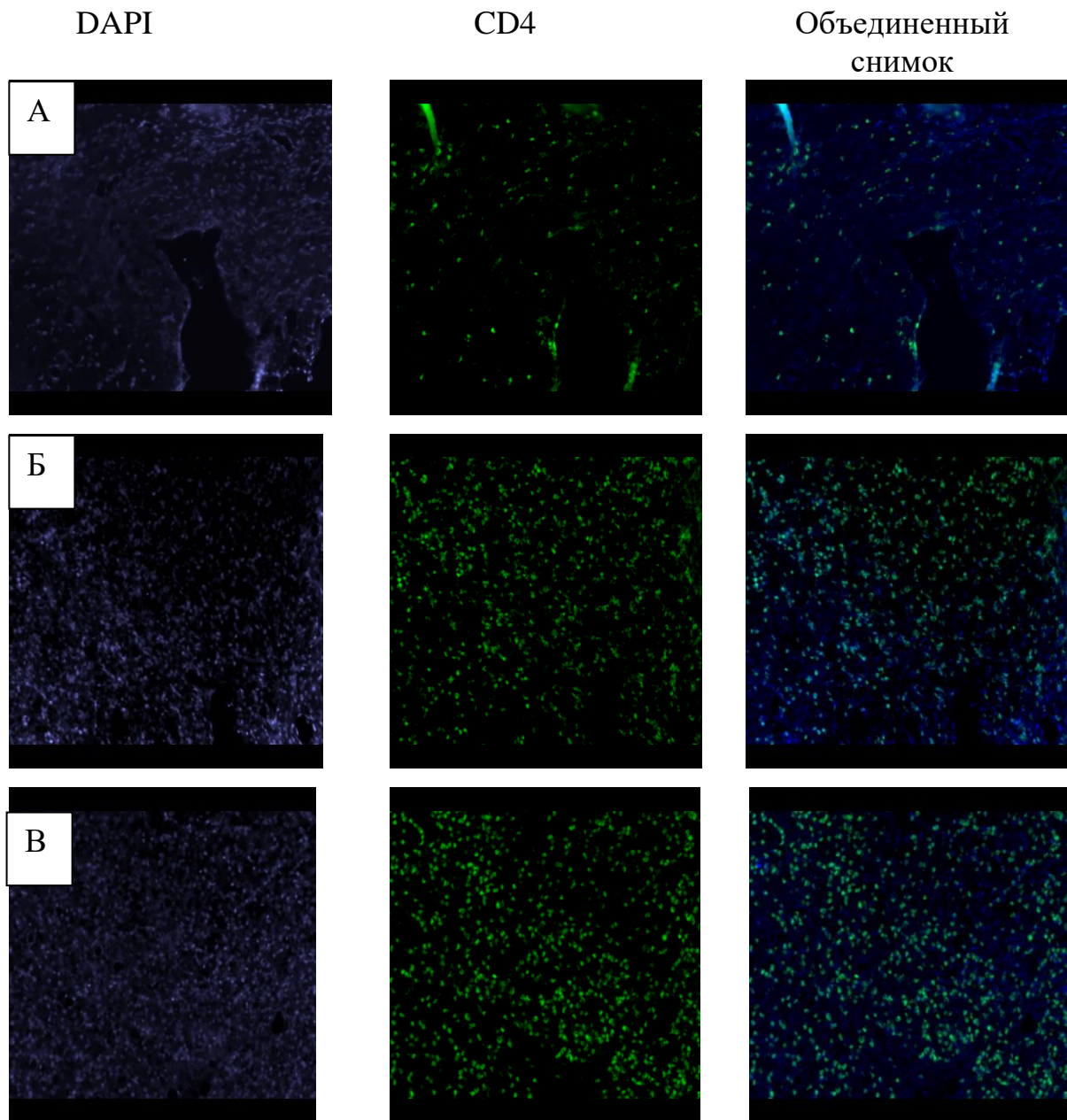
Примечание: # – $p=0,01$ – различия достоверны по сравнению с 4 группой, ## – $p=0,0002$ – различия достоверны по сравнению с 4 группой, ^^ – $p=0,0003$ – различия достоверны по сравнению с 4 группой. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3])

Рисунок 38 – Удельное количество иммунопозитивных лимфоцитов (Me [Q1; Q3])



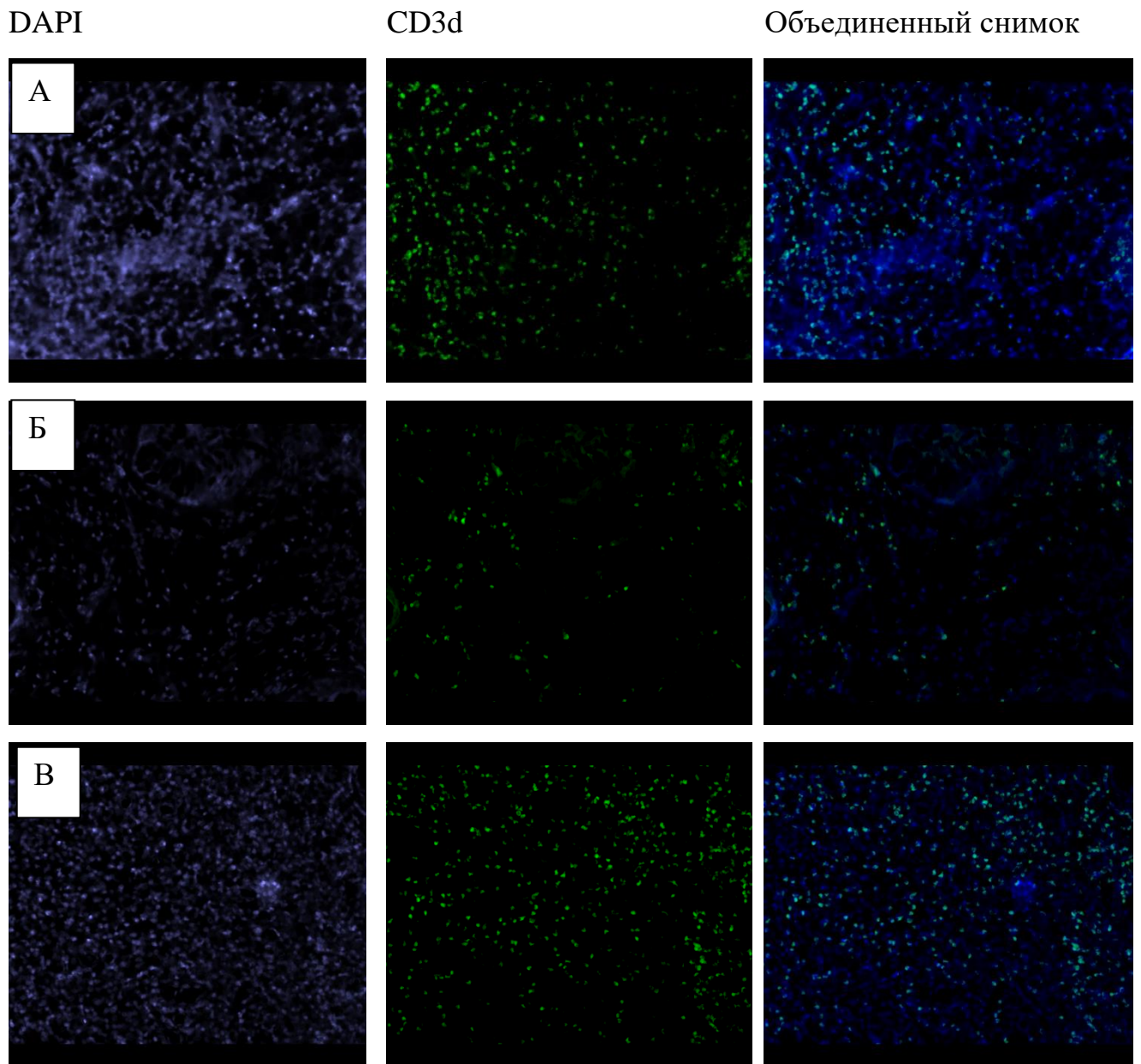
Примечание:* – $p=0,01$ – различия достоверны по сравнению с CD3e. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3])

Рисунок 39 – Удельное количество иммунопозитивных лимфоцитов CD4, CD8a, CD3e, CD 3d (Me [Q1; Q3])



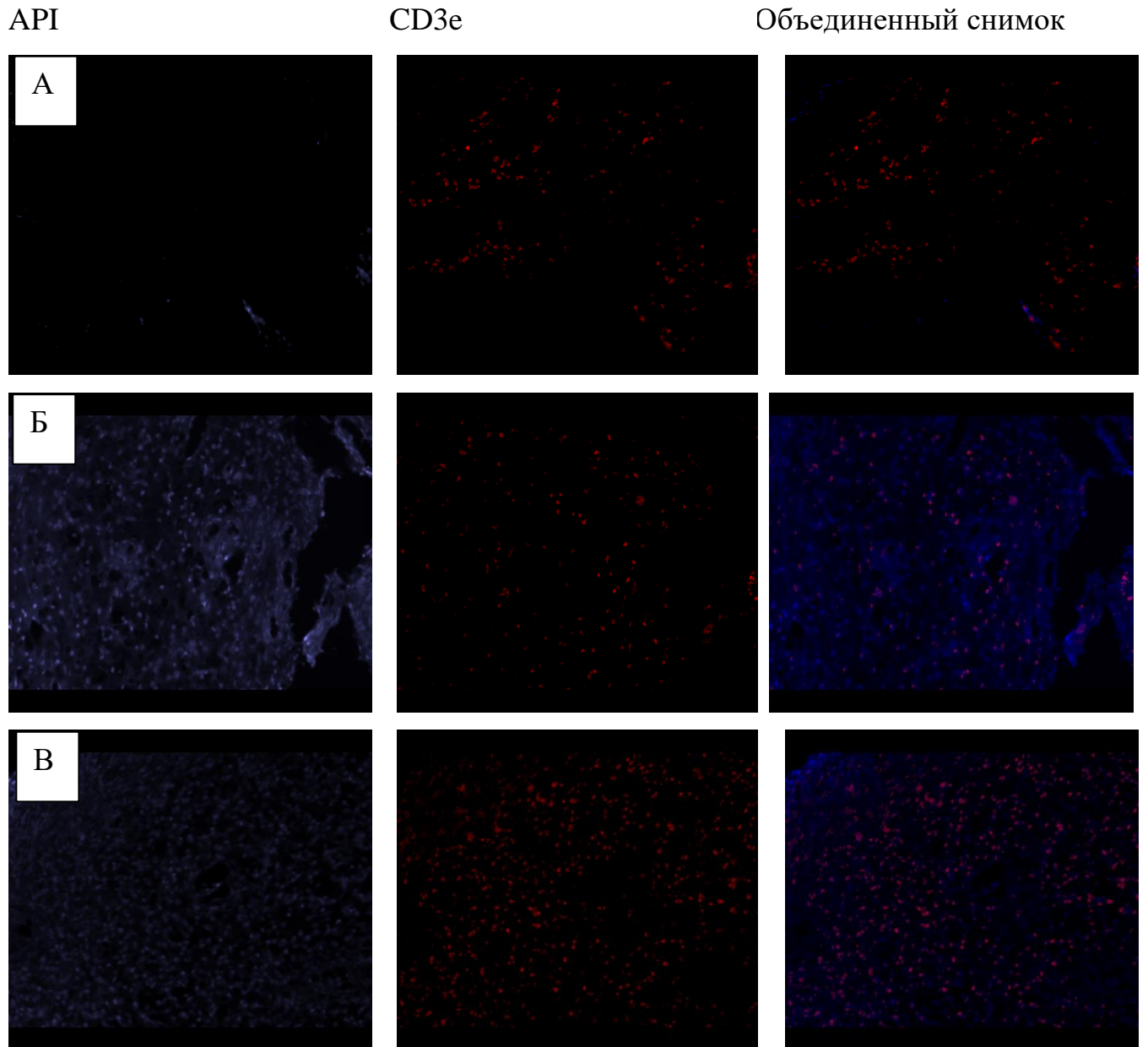
Примечание: А – 3 группа; Б – 4 группа, В – 5 группа. Ув. x200

Рисунок 40 – Иммунофлуоресцентная микроскопия с первичными антителами против CD4, вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 488 (зеленый сигнал), докраска ядер DAPI (синий сигнал)



Примечание: А – группа 3, Б – группа 4, В - группа 5. Ув x200

Рисунок 41 – Иммунофлуоресцентная микроскопия с первичными антителами против CD3d, вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 488 (зеленый сигнал), докраска ядер DAPI (синий сигнал)



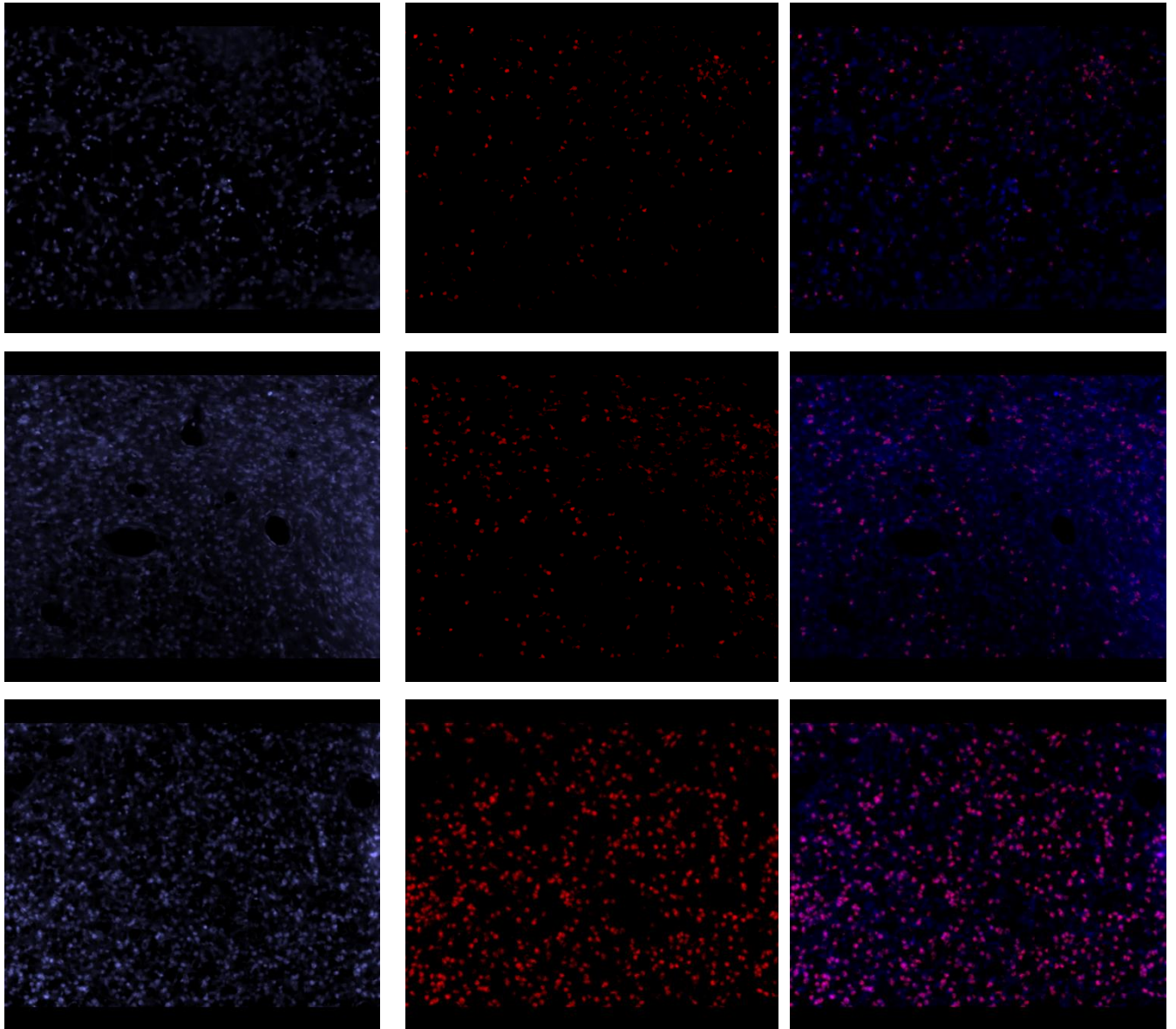
Примечание: А – группа 3, Б – группа 4, В - группа 5 . Ув x200

Рисунок 42 – Иммунофлуоресцентная микроскопия с первичными антителами против CD3e, вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 647 (красный сигнал), докраска ядер DAPI (синий сигнал)

DAPI

CD8a

Объединенный снимок



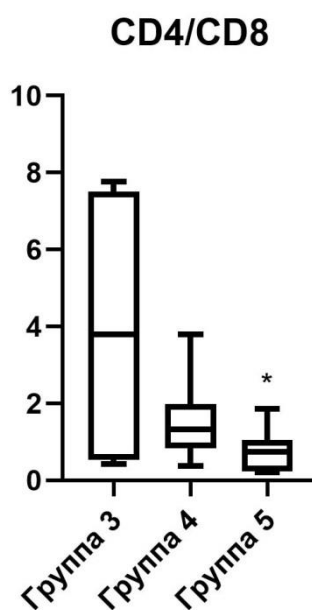
Примечание: А– группа 3, Б – группа 4, В – группа 5. Ув. x200

Рисунок 43 – Иммунофлуоресцентная микроскопия с первичными антителами против CD8a, вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 647 (красный сигнал), докраска ядер DAPI (синий сигнал)

Соотношение CD4/CD8-позитивных лимфоцитов снижалось с возрастом пациентов. Достоверное снижение отмечалось у больных ХРС 75-90 лет по сравнению с больными ХРС 45-59 лет с 0,53 [0,42; 3,79] до 0,23 [0,21; 0,74] соответственно (Таблица 17, Рисунок 43).

Таблица 17 – Соотношение CD4/CD8 лимфоцитов

Соотношение	Группы пациентов		
	3 группа 45-59 лет с ХРС n = 32	4 группа 60-74 лет с ХРС n = 23	5 группа 75-90 лет с ХРС n = 32
CD4/CD8a	0,53 [0,42; 3,79]	0,82 [0,37; 1,32]	0,23 [0,21; 0,74]*
Примечание: * – p=0,02 – различия достоверны по сравнению с Группой 3. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3])			



Примечание: * – p < 0,02 – различия достоверны по сравнению с Группой 3. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3])

Рисунок 44 – Соотношение CD4/CD8 лимфоцитов (Me [Q1; Q3])

В зарубежной литературе хорошо изучены особенности цитокинового профиля и субпопуляции Т-лимфоцитов в плазме крови пациентов с ХРС. По данным ряда исследований уровень CD8-позитивных Т-клеток повышается при ХРС [165]. Описана взаимосвязь повышенного количества CD4-позитивных лимфоцитов с увеличением уровня IL-10 в плазме крови [165]. Значительное увеличение в периферической крови IL-4+CD4-позитивных, IL-4+CD8-позитивных субпопуляций Т-лимфоцитов отмечается у пациентов с эозинофильным ХРС, чем у пациентов с другими формами ХРС (Рисунок 36).

Данные изменения могут характеризовать отдельные этапы патогенеза эозинофильного хронического риносинусита [166]. У больных ХРС 45-90 лет отмечалась эозинофильная инфильтрация различной степени выраженности, что может указывать на наличие аллергического компонента воспалительного процесса.

Однако в современной научной литературе встречаются немногочисленные исследования по изучению и интерпретации результатов биопсийного материала слизистой оболочки полости носа при ХРС на предмет выявления различных субпопуляций Т-лимфоцитов [141]. Изучение состава субпопуляций периферических лимфоцитов в воспалительном инфильтрате и их взаимосвязь с уровнем цитокинов в назальном секрете играет важную роль в понимании патогенеза различных хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости носа [141, 166].

В современной литературе имеются данные, указывающие на ведущую роль различных интерлейкинов в развитии ХРС. Однако их патогенетическая роль в регуляции тканевого ремоделирования остается не конца выясненной. В исследовании Xiaohong Chen et al (2018) изучались клеточное происхождение и функции некоторых цитокинов и была установлена их роль в развитии ХРС. Основным источником тканевого происхождения цитокинов являлись CD8-положительные цитотоксические Т-лимфоциты. Однако достоверных различий в уровне цитокинов в периферической крови у пациентов исследуемых групп по сравнению со слизистой оболочкой носа обнаружено не было [175].

По данным P. Lambrou et al. (2007) [177], исследование, проведенное на 44 пациентах, выявило увеличение количества CD4-позитивных Т-лимфоцитов в слизистой оболочке носа у пациентов с ХРС по сравнению с пациентами контрольной группы, что согласуется с данными нашего исследования. Изменения количества CD8+ лимфоцитов в изучаемых группах авторы не выявили. Однако в ходе проведения нашего исследования было установлено, что с возрастом происходит снижение удельного количества CD8a-позитивных лимфоцитов.

Высокое удельное количество субпопуляций CD3-позитивных Т-лимфоцитов у больных ХРС 45-59 лет и последующее их снижение в более старших возрастных группах может свидетельствовать об изменении функционального состояния лимфоцитов в инфильтрате с возрастом. Выявленное в нашем исследовании прогрессивное снижение соотношения CD4:CD8 лимфоцитов в исследуемых группах подтверждает нарушения местного иммунитета, что согласуется с данными исследований О.Д. Байдик (2011) [5].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное всестороннее многофакторное исследование состояния слизистой оболочки полости носа у больных ХРС пожилого и старческого возраста показало ряд существенных отличий от такового у людей 60-90 лет без ХРС и от состояния слизистой оболочки полости носа у больных ХРС 45-59 лет. Эти различия выявлены при клиническом исследовании (эндоскопии и видеоэндоскопии полости носа), при исследовании функционального состояния слизистой оболочки (время мукоцилиарного транспорта, двигательная способность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа, всасывательная способность слизистой оболочки), при оценке врожденного и адаптивного иммунитета слизистой оболочки полости носа, при оценке ее микробиоты и иммуногистохимического анализа.

4.1 Обсуждение результатов исследований в группах пациентов без хронического риносинусита 60-74 и 75-90 лет

Интерес представляет особенность слизистой оболочки у лиц 60-90 лет, которые не имели хроническую патологию носа и околоносовых пазух. В данных группах пациенты предъявляли жалобы на ощущение постоянной сухости в носу, вместе с этим выделения из носа прозрачные и густые, которые стекают в носоглотку и плохо эвакуируются. Степень проявления этих жалоб более выражены у больных 75-90 лет, о чем свидетельствовали данные SNOT-22 – 20-31 балл у 40% больных, у остальных явления характеризовались 10 баллами и не причиняли больным беспокойство. В группе больных ХРС 60-74 лет сухость в полости носа также присутствовала, однако только 15% имели 22-33 балла по SNOT-22. У остальных больных сухость в носу не беспокоила, но присутствовала трудно отделяемая слизь в носоглотке.

Описанные симптомы сопровождалась типичными изменениями слизистой оболочки при видеоэндоскопии полости носа – это небольшая бледность

слизистой оболочки полости носа, ее сероватый оттенок в области нижних носовых раковин, истончение слизистой оболочки полости носа. У 2/3 больных ХРС 75-90 лет отмечалась тусклость слизистой оболочки полости носа в переднем отделе. Носовое дыхание у больных 60-90 лет было свободным субъективно, однако при ПАРМ было выявлено снижение СОП $-431,42 \pm 19,46$ мл/с у лиц 60-74 лет и $419,52 \pm 14,78$ мл/с у лиц 75-90 лет. Наблюдается дисбаланс между клинической картиной и данными ПАРМ. При осмотре выявлены широкие носовые ходы, а данные ПАРМ указывают на снижение потока воздуха через нос. Это может быть связано не с обструкцией носовых ходов, а с уменьшением экскурсии грудной клетки и уменьшением объема вдыхаемого воздуха.

Всасывательная способность слизистой оболочки полости носа у больных ХРС 60-90 лет низкая и составляет до 83-90 минут, что соответствует представлению о естественных возрастных инволютивных изменениях в данных возрастных группах.

В группе больных ХРС 60-74 лет ВМТ в среднем было 19-27 мин у 67,8% пациентов, остальная 1/3 больных имела значения в пределах 17-20 минут. У пациентов 75-90 лет время МЦТ повышалось с увеличением возраста.

Показатели двигательной активности ресничек эпителиоцитов полости носа также свидетельствуют об инволютивных изменениях слизистой оболочки в пожилом и старческом возрасте. У пациентов без ХРС 60-74 лет частота биения ресничек слизистой оболочки полости носа – $4,6 \pm 0,15$ Гц – область перегородки носа и $5,1 \pm 0,1$ Гц – область нижних носовых раковин, у лиц старческого возраста эти показатели снижаются.

При исследовании микробиоты слизистой оболочки полости носа пациентов без ХРС пожилого и старческого возраста выявлено преобладание кокковой микрофлоры над палочковидной, причем в группе пациентов 75-90 лет перевес кокковых микроорганизмов над палочковидными максимален и составляет 85% по сравнению с группой пациентов 60-74 лет – 77,5% микробного ландшафта.

У пациентов 59-90 лет без ХРС выявлена тенденция к снижению уровня цитокинов в назальном секрете с увеличением возраста: в группе пациентов 60-74

лет без ХРС локальный уровень IL-4 составляет в среднем 10 пг/мл [4,9;11,10], в группе пациентов 75-90 лет без ХРС – в среднем 1,2 пг/мл [1,1;9,8]. В обеих группах наблюдается наиболее низкий уровень IL-6 – 3,1 пг/мл [0,6;18,2]. Эти показатели выше референтных значений, но существенно ниже, чем при хроническом воспалении.

Уровень IL-8 в назальном секрете у пациентов 60-74 лет без ХРС 240,8 пг/мл [71,9;365,9], что в 120 раз больше референтного значения, в группе пациентов 75-90 лет без ХРС - 169,3 пг/мл [87,1;392,1], что в 80 раз больше нормы. Такой высокий уровень IL-8 может свидетельствовать об отравлении тканей продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (преимущественно кокковой микрофлоры), колонизирующими слизистую оболочку полости носа.

В назальном секрете у лиц старческого возраста продукция sIL-2R достоверно выше, чем у лиц пожилого возраста (Me 13,2[10,2;13,4] пг/мл vs Me 43[35;46] пг/мл, $p=0,014$), при этом у пациентов 60-74 лет все значения не превышали 20 пг/мл. Полученные данные позволяют предположить, что в старческом возрасте активационные способности иммунитета исчерпываются, что соответствует существующим представлениям об особенностях возрастного иммунитета.

4.2 Обсуждение результатов исследований в группе пациентов с хроническим риносинуситом 45-59 лет

При эндоскопическом осмотре пациентов с ХРС 45-59 лет определены типичные признаки воспаления слизистой оболочки полости носа с обильным гнойным отделяемым. Именно пациенты зрелого возраста имели сильное затруднение носового дыхания. Пациенты с ХРС 45-59 лет 78,26% (n=18) имели существенное воздействие ХРС на общее состояние (70-100 баллов по SNOT-22).

Локальная продукция IL-4 у пациентов с ХРС 45-59 лет имеет максимальные значения и падает с возрастом независимо от наличия хронического воспаления.

В нашем исследовании достоверно минимальное содержание IL-6 имело место у пациентов зрелого возраста с ХРС, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов старшей возрастной группы с ХРС.

IL-6 рассматривается как не прямой ангиогенный фактор и может функционировать как ингибитор роста. Цитокин коррелировал с локальным количеством VEGF в группе пациентов с ХРС 45-59 лет ($p=0,02$), что указывает на сложное не прямое ангиогенное действие IL-6.

Локальный уровень IgE у пациентов с ХРС 45-59 лет имел максимальное значение (>100 МЕ/мл), при том условии, что мы исключили пациентов с АР и хроническим полипозным риносинуситом.

Микробиота полости носа у пациентов с ХРС 45-59 лет отличалась большим разнообразием и ростом *Staphylococcus spp.*

4.3 Обсуждение результатов исследований в группе пациентов с хроническим риносинуситом 60-74 лет

Слизистая оболочка полости носа у больных с ХРС в возрасте 60-74 года имеет ряд существенных особенностей, которые влияют на течение воспалительного процесса в носу и околоносовых пазух в данной возрастной группе.

Для клинического течения ХРС для больных 60-74 лет характерна заложенность носа преимущественно средней степени тяжести (78,3%), для остальных – легкой степени тяжести. Вне периода обострения пациенты отмечали в 100% случаев заложенность носа легкой степени тяжести и трудноотделяемые выделения из носа гнойного и слизисто-гнойного характера, стекающими по носоглотке. Гиперемия и отек слизистой оболочки у больных 70 лет менее выражены и чем старше возраст при ХРС, тем больше уменьшался объем полости носа вследствие отека слизистой оболочки. Менее выраженный отек слизистой оболочки полости носа при воспалении у данной возрастной категории давал

небольшое снижение СОП-499,52±7,99 мл/с, что сопоставимо с данными, полученными в группе сравнения. Однако СС воздушной струи носовые структуры создавали меньше (0,25±0,05 Па/мл/с), чем в группе пациентов с ХРС 45-59 лет (0,37±0,19 Па/мл/с), и было несколько выше, чем у в группе пациентов без ХРС 60-74 лет (0,34±0,05 Па/мл/с).

Наибольшая вариабельность ВМТ обнаружена в группе пациентов с ХРС 60-74 лет. Самый минимальный показатель ВМТ составлял 41 минуту и наблюдался у 3-х пациентов 60 и 63 лет, а большинство пациентов более преклонного возраста имели ВМТ равное 47 - 49 минутам. Эти показатели в 2,5 -3 раза больше нормальных показателей ВМТ.

У больных ХРС пожилого возраста имели высокие показатели ДАЦА по сравнению с данными у здоровых пожилых людей.

Инволютивные особенности функции МЦА слизистой оболочки полости носа у пациентов 60-74 года при наличии ХРС носили выраженный регрессивный характер.

Микробиота слизистой оболочки полости носа у больных ХРС пожилого возраста помимо доминирующих на слизистой оболочке полости носа *Staphylococcus aureus* (33,3%) и *Staphylococcus epidermidis* (33,3%) имела рост *Pseudomonas aeruginosa* (11,1%) и *Candida parapsilosis* (5,56%).

Присутствие *Enterobacterales* и *Pseudomonadales* свидетельствует о высокой вероятности частых инфекционных заболеваний носа и околоносовых пазух [159]. В группе больных ХРС 60-74 лет высеяны представители рода *Candidiales*, вероятной причиной роста может быть длительная антибиотикотерапия и дисбиоз, без последующего восстановления нормофлоры [114, 157].

Уровень IL-4 в 16 раз превышал референтные значения в группе пациентов с ХРС 60-74 лет, однако это существенно меньше, чем в группах сравнения. Это приводит к таким клиническим эффектам как заложенность носа, кровоизлияния в слизистой оболочке, язвообразование. Однако свою роль IL-4, направленную на повышение эффективности Т-клеток, при ХРС у больных возрастом 60-74 лет выполняет.

Уровень IL-2 в 6 раз превышал референтные значения, что практически на уровне показателей у здоровых людей, но выше, чем у больных контрольной группы. Это значит, что локальный иммунитет слизистой оболочки полости носа функционирует адекватно.

IL-6 достоверно не отличается от показателя у здоровых пациентов, но выше относительно нормы. Показатель может свидетельствовать о иммуносенсенции – наличие хронического системного воспаления, называемого «воспалительным старением», характеризующегося повышением уровня IL-6 и TNF- α в сыворотке крови с возрастом.

Уровень IL-10 был в пределах нормы, но ниже в 4 раза, чем в группах сравнения. Высокое содержание данного цитокина сопровождается увеличением супрессорных клеток и, как следствие, торможение воспалительного процесса.

4.4 Обсуждение результатов обследования в группе пациентов с хроническим риносинуситом 75-90 лет

У больных с ХРС 75-90 лет наблюдались случаи сильной заложенности носа в 2/3 случаев. Это отличает группу пациентов с ХРС старческого возраста от пациентов других групп. Выраженная заложенность носа сопровождается отсутствием отека слизистой оболочки нижних носовых раковин и более широкими носовыми ходами по сравнению с группами сравнения.

Тяжелая и средней степени тяжести заложенность носа сопровождалась выраженным снижением СОП воздуха через нос – средняя его величина $390,68 \pm 22,41$ мл/с. Это минимальные цифры, полученные среди всех обследованных пациентов. Однако линейный анализ показателей СОП и СС дает основание говорить о том, что у людей наиболее преклонного возраста субъективная заложенность носа сопровождалась нормальными цифрами СОП и СС. Минимальные цифры СС воздуху также зафиксированы среди больных старческой группы, и эти показатели сопровождалась сильной заложенностью носа. Парадоксальный дисбаланс между субъективным ощущением тяжелой

заложенности носа с данными СОП и СС у больных ХРС старческой группы связан не только с изменением работы рецепторов полости носа, атрофическим процессом слизистой оболочки полости носа, усилением процессов перекисного окисления в слизистой оболочке, но и со снижением функции общего дыхания.

У долгожителей с ХРС диагностированы достоверно низкие показатели ДАЦА. Инволютивные изменения слизистой оболочки полости носа имели все пациенты с ХРС 75-90 лет, что объясняется выраженным удлинением ВМТ. Длительность МЦТ составляло 35 минут. У пациентов с ХРС 75-90 лет зарегистрировано достоверное снижение ДАЦА – в среднем $3,5 \pm 0,1$ Гц на перегородке носа; $4,0 \pm 0,21$ Гц на нижних носовых раковинах. Это достоверно меньше, чем у здоровых лиц старческого возраста и у больных ХРС 45-59 лет.

Интересен тот факт, что во время обострения воспалительного процесса всасывательная способность у больных с ХРС 75-90 лет улучшалась.

Микробиота пациентов с ХРС 75-90 лет имеет низкое количество *Staphylococcus aureus* (43,8%), что более чем в 2 раза меньше, чем у здоровых долгожителей. В этой возрастной группе преобладает *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, а также высеян представитель рода *Enterobacterales* – *Klebsiella pneumoniae*.

В нашем исследовании в старческом возрасте при ХРС наблюдается резкий всплеск иммунной активности за счет подъема уровня IL-6, IL-8, IL-10 (Таблица 1). Падение уровня IL-4 и IgE связано с IL-8, так как они часто выступают в роли антагонистов или возможна смена фенотипа Th-2 на Treg; они, в свою очередь, играют важную роль в поддержании иммунной толерантности и ограничении иммунного ответа [14]. Анализ возрастных особенностей рецептора у лиц с ХРС указывает на то, что уровень sIL-2R у больных зрелого возраста сопоставим с показателем у лиц пожилого и старческого возраста соответственно и демонстрирует увеличение продукции sIL-2R с возрастом.

Таким образом, стало возможным всесторонне охарактеризовать особенности слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста в норме и при развитии ХРС. Это в свою очередь является основанием

для создания более эффективного алгоритма лечения больных ХРС в зависимости от возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение населения является одним из наиболее важных демографических процессов современного мира и представляет собой комплексную многофакторную медико-социальную проблему [107].

Распространенность ХРС в России составляет около 16,4% и значительно варьирует по данным разных исследователей [60].

Учитывая, что лица в возрасте 65 лет и старше будут составлять 20% населения России к 2050 г., пожилые и престарелые люди нуждаются в особых медицинских подходах, включая диагностику и лечение воспалительных заболеваний. Следует признать, что крайне мало работ, посвященных возрастным особенностям течения и диагностики воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. И это не только медицинская, но и экономическая проблема, которая остается недооцененной. В клинических рекомендациях по ХРС есть особенности терапии детей и пациентов среднего возраста, и на сегодняшний день отсутствуют алгоритм диагностики и лечения лиц пожилого и старческого возраста. Данная проблема остается без внимания, в силу коморбидной патологии и достаточного количества применяемых одним пациентом 60-90 лет препаратов, стандартное лечение может привести не только к снижению качества жизни, но и к развитию осложнений.

Поэтому нужна углубленная диагностика состояния слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста, в дальнейшем разработка алгоритма лечения ХРС у лиц пожилого и старческого возраста и внесение их в нормативно-правовые документы.

В рамках настоящей работы мы попытались оценить локальные изменения, происходящие в полости носа за счет воспалительного процесса в пожилом и старческом возрасте.

В настоящем диссертационном исследовании нами изучено течение ХРС у больных пожилого и старческого возраста на основе иммуногистохимических особенностей слизистой оболочки полости носа, локального уровня цитокинов,

микрофлоры полости носа и патологических изменений слизистой оболочки полости носа.

По результатам работы и клиническим наблюдением за пациентами с ХРС пожилого и старческого возраста мы определили важность оценки состояния слизистой оболочки полости носа у данной категории пациентов для рационального и индивидуального подхода в лечении с учетом всех особенностей течения ХРС. Исследование функциональных особенностей слизистой оболочки, локального уровня цитокинов и микрофлоры полости носа позволят определить степень изменения и возможности предупредить дальнейшее развитие болезни, дать пациенту четкие рекомендации в лечении ХРС с позиции имеющейся коморбидной патологии.

Впервые углубленно изучено состояние слизистой оболочки у геронтологической группы пациентов. Для этого мы проанализировали гистологические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста. Изучили функциональные особенности слизистой оболочки полости носа в пожилом и старческом возрасте в норме и при ХРС. Во всех группах исследовали локальный уровень IL-2,-4,-6,-8,-10, Ig E, sIL-2R, VEGF в назальном секрете. Изучили микробиоту полости носа у больных зрелого возраста и у лиц пожилого и старческого возраста при ХРС. На основе полученных данных дали характеристику воспалительному процессу в слизистой оболочке полости носа при ХРС у больных пожилого и старческого возраста. Исследование проводилось на базе оториноларингологического взрослого отделения ГБУЗ ВОКБ №1 с 2019 по 2023 годы при поддержке внутривузовского гранта ВолгГМУ; лабораторные исследования ИФА выполнены в ФГУП Научно-исследовательский институт гигиены токсикологии и профпатологии Федерального медико-биологического агентства России; иммунофлуоресцентную микроскопию выполняли на базе кафедры биологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ; бактериологическое исследование – в лаборатории КДЛ Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

В диссертации представлены данные обследования 147 человек:

– 1 группа сравнения - 28 человек 60-74 года (средний возраст $68,92 \pm 0,82$ года), не имеющих на момент обследования признаков острой или хронической патологии верхних дыхательных путей.

– 2 группа сравнения- 32 человек 75-90 года (средний возраст $79,67 \pm 0,77$ года), не имеющих на момент обследования признаков острой или хронической патологии верхних дыхательных путей.

– 3 группа сравнения - 32 человека 45-59 лет (средний возраст $52,45 \pm 0,69$ года), имеющие признаки ХРС;

– 4 группа - 23 человека 60-74 лет (средний возраст $67,1 \pm 0,56$ года), имеющие признаки патологии носа и околоносовых пазух;

– 5 группа - 32 человека 75-90 лет (средний возраст $81,77 \pm 0,84$ года), имеющие признаки патологии носа и околоносовых пазух;

Согласно полученным нами данным, в проведенном диссертационном исследовании у пациентов без ХРС симптомы коррелировали с типичными изменениями слизистой оболочки полости носа. Наблюдается дисбаланс между клинической картиной и данными ПАРМ.

Парадоксальный дисбаланс между субъективным ощущение тяжелой заложенности носа с данными СОП и СС у больных ХРС старческой группы связан не только с изменением работы рецепторов полости носа, атрофическим процессом слизистой оболочки полости носа, усилением процессов перекисного окисления в слизистой оболочке, но и со снижением функции общего дыхания.

При исследовании микробиоты полости носа у лиц данной возрастной категории на слизистой оболочке полости носа создаются условия для персистенции кокковых микроорганизмов из рода *Staphylococcus* и *Enterococcus*.

Микробиота слизистой оболочки полости носа у больных ХРС пожилого возраста помимо доминирующих на слизистой оболочке полости носа *Staphylococcus aureus* (33,3%) и *Staphylococcus epidermidis* (33,3%) имела рост *Enterococcus faecium*(16%) и *Klebsiella pneumoniae* (16%).

Микробиота пациентов с ХРС 75-90 лет имеет низкое количество *Staphylococcus aureus* (33%), что более чем в 2 раза меньше, чем у здоровых долгожителей.

При исследовании локального уровня цитокинов в назальном смыве наблюдается тенденция к иммуносупрессии, которая характеризуется снижением IL-4, IL-6, IL-8. При воспалительном заболевании носа и околоносовых пазух вышеописанная тенденция прослеживается от зрелого к пожилому возрасту, затем резкий всплеск иммунной активности за счет подъема уровня IL-6, IL-8, IL-10, падения уровня IL-4. Обращает на себя внимание тот факт, что даже при условии исключения пациентов с аллергическим фоном, локальный уровень IgE присутствует во всех группах, без исключения. Его максимальный уровень зарегистрирован у пациентов пожилого возраста с ХРС, и он коррелирует с показателями IL-4 и IL-8. Старческий возраст ассоциируется с более высоким уровнем продукции sIL-2R вне зависимости от наличия воспаления.

Полученные результаты иммуногистохимического исследования биопсии полости носа указывают на присутствие аллергического компонента в данном воспалительном процессе за счет присутствия эозинофильной инфильтрации. Так же происходит изменение функционального состояния лимфоцитов, с достоверным уменьшением их количества с возрастом. Все вышеперечисленные результаты говорят об нарушении местного иммунитета независимо от наличия хронического очага инфекции.

Таким образом, стало возможным всесторонне охарактеризовать особенности слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста в норме и при развитии ХРС. Это в свою очередь является основанием для создания более эффективного алгоритма диагностики и лечения больных ХРС в зависимости от возраста.

Впервые нами были проанализированы данные локальной продукции биологически активных веществ, в том числе цитокинов, именно их местный уровень может помочь в решении проблем с ведением пациентов с ХРС данной возрастной группы.

ВЫВОДЫ

1. Структурные и иммуногистохимические изменения слизистой оболочки полости носа в пожилом и старческом возрасте при ХРС носят регрессивный характер. При ИГХ исследовании наблюдается снижение удельного количества CD8a-позитивных лимфоцитов с возрастом, так же вывлены возрастные изменения функционального состояния лимфоцитов в инфильтрате.

2. Морфо-функциональные изменения полости носа в пожилом и старческом возрасте ассоциируются с более тяжелым течением ХРС. Линейный анализ показателей СОП и СС дает основание говорить о том, что у людей наиболее преклонного возраста субъективная заложенность носа сопровождалась нормальными цифрами СОП и СС. ВМТ у больных пожилых пациентов в 2,5-3 раза больше нормальных показателей. Больные ХРС старческого возраста имели высокие показатели ДАЦА по сравнению с данными у пациентов без ХРС 75-90 лет. Всасывательная способность в группе больных с ХРС 75-90 лет улучшилась во время обострения воспалительного процесса.

3. Максимальный уровень макрофагально-моноцитарных цитокинов (IL-6 и IL-8) и противовоспалительного IL-10 определяется в назальном смыве у пациентов старческого возраста.

4. У лиц пожилого и старческого возраста изменение локального уровня IgE и IL-4 ассоциируется с персистенцией кокковых микроорганизмов из рода *Staphylococcus*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты исследований структурно-функциональных особенностей слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста следует использовать в оториноларингологии и гериатрии для правильной постановки диагноза и четкой дифференцировки возрастной нормы и воспалительных заболеваний.

2. Данные об особенностях всасывательной, дыхательной и транспортной функции полости носа, уровня цитокинов и микробной концентрации должны применяться при проведении функциональных обследований в пожилом и старческом возрасте, в постановке диагноза и лечении различных форм ХРС в данной возрастной группе пациентов.

3. Полученные показатели можно применять при диспансеризации и в амбулаторной практике для комплексной оценки функционирования верхних дыхательных путей.

4. Данные, полученные в ходе исследования необходимы для разработки консервативной и патогенетической терапии ХРС, с целью уменьшения длительности заболевания и предотвращения осложнений.

5. Протокол обследования пациентов с ХРС пожилого и старческого возраста должен включать в себя оценку местного иммунитета, что позволит прогнозировать течение пред- и послеоперационного периодов при планировании и выполнении ринохирургических вмешательств.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В дальнейшем планируется разработка рекомендаций по терапии ХРС у лиц пожилого и старческого возраста с последующим внесением их в нормативно-правовые документы. Оптимизация обследования и лечения пациентов данной возрастной группы с патологией носа и околоносовых пазух.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР	–	аллергический ринит
АтД	–	атопический дерматит
БАВ	–	биологически активные вещества
ВМТ	–	время мукоцилиарного транспорта
ДАЦА	–	двигательная активность цилиарного аппарата
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЖСА	–	желточно-солевой агар
КАК	–	клинический анализ крови
мРНК	–	матричная рибонуклеиновая кислота
МЦК	–	мукоцилиарный клиренс
МЦТ	–	мукоцилиарный транспорт
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
ООН	–	Организация объединенных наций
ОРВИ	–	острая респираторная вирусная инфекция
ПАРМ	–	передняя активная риноманометрия
СОП	–	суммарный объем потока на выдохе
СС	–	суммарное сопротивление
ТАР	–	транспортер, связанный с презентацией антигена
ХРС	–	хронический риносинусит
ХРСбП	–	хронический риносинусит без полипов
ХРСсП	–	хронический риносинусит с полипами
ЦОГ-1	–	циклооксигеназа 1
DCs	–	дендритные клетки
sIL2Ra	–	альфа-субъединица рецептора интерлейкина-2
DAMPs	–	молекулы молекулярного паттерна, связанные повреждением

EMT	–	процесс, при котором эпителиальные клетки теряют полярность, нарушается регуляция соединительных белков, происходит реорганизация цитоскелета и получаются фенотипы мезенхимальных клеток
ENP	–	эозинофильная форма ХРСсП
ENS	–	кишечная нервная система
FISH	–	флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
HNEC	–	клетки назального эпителия человека
IgE	–	секреторный иммуноглобулин А
IgE	–	иммуноглобулин Е
IL	–	интерлейкин
IL-2	–	интерлейкин 2
IL-4	–	интерлейкин 4
IL-6	–	интерлейкин 6
IL-8	–	интерлейкин 8
IL-10	–	интерлейкин 10
ILC2s	–	врожденные лимфоидные клетки 2-го типа
IFN	–	интерферон
IFN- γ	–	интерферон- γ
LGP2	–	рецептор группы RIG-I
MHC-I	–	главный комплекс гистосовместимости 1 типа
MUC5AC	–	крупный гелеобразующий гликопротеин
NENP	–	неэозинофильная форма ХРСсП
NGS	–	секвенирование нового поколения
NLR	–	внутриклеточные PRR
NLRs	–	рецепторы нуклеотид-связывающие домены олигомеризации
NOD	–	нуклеотид-связывающие домены олигомеризации
PAMPs	–	молекулы молекулярного паттерна, ассоциированные с патогеном

PH	–	водородный показатель
PRR	–	рецептор распознавания образов
PRRs	–	варианты белков, которые обнаруживают молекулы, типичные для патогенов
qPCR	–	количественная полимеразная цепная реакция
RIG	–	ген ретиноевой кислоты
RIG-I	–	индуцируемый ретиноевой кислотой ген I
RLRs	–	рецепторы гена ретиноевой кислоты
<i>S. aureus</i>	–	<i>Staphylococcus aureus</i>
SEB	–	стафилококковый энтеротоксин В
TCR	–	T-клеточных рецепторов
TCGF	–	T-клеточный фактор роста
Th-1	–	T-хелперы 1
Th 2	–	T - хелперы 2
TJ	–	белки плотных соединений
TLRs	–	Toll-подобные рецепторы
TNF- α	–	фактор некроза опухоли- α
Treg-T	–	регуляторные T- клетки
Tregs	–	регуляторные T- клетки
T-RFLP	–	полиморфизм длины терминального рестрикционного фрагмента
TSLP	–	тимусный стромальный лимфопоэтин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергический ринит : Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J30.1, J30.2, J30.3, J30.4 Возрастная группа : дети/взрослые / Н. Г. Астафьева, А. А. Баранов, А. В. Жестков [и др.]. – Москва : Без издательства, 2024. – 88 с.
2. Анализ полиморфизма генов цитокинов в развитии хронического риносинусита / А. С. Левченко, А. А. Воробьева, О. Ю. Мезенцева [и др.] // Российская ринология. – 2019. – Т. 27. – № 2. – С. 77-81.
3. Антибиотикорезистентность микрофлоры дыхательных путей у пожилых людей / В. М. Бросалов, В. Л. Мельников, Л. Н. Афтаева, Н. Н. Митрофанова // Вестник Пензенского государственного университета. – 2016. – № 2(14). – С. 57-63.
4. Артеменков, А. А. Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека / А.А. Артеменков // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 1005-1016.
5. Байдик, О. Д. Иммуногистохимический и морфометрический анализ слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при выведении пломбирочных материалов в полость синуса / О. Д. Байдик, П. Г. Сысолятин // Эндодонтия Today. – 2011. – № 4. – С. 14-19.
6. Бахерт, К. Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины / К. Бахерт // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 9. – С. 430-440.
7. Белан, Э. Б. Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита у детей / Э. Б. Белан, М. А. Чуева, Т. Л. Садчикова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 4(71). – С. 36-41.
8. Буравков, С. В. Телеморфология: практические аспекты использования эксперимента в научных исследованиях / С. В. Буравков, В. И. Сороковой, И. А. Кирпич // Телемедицина и проблемы передачи изображений :

тезисы докладов третьего ежегодного Московского международного Симпозиума по телемедицине, Москва, 14-15 декабря 2000. – Москва, 2000. – С. 15-16.

9. Быкова, В. П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей / В. П. Быкова // Российская ринология. – 1993. – № 1. – С. 40-46.

10. Быкова, В. П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В. П. Быкова // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 5-9.

11. Возможности цитологических исследований в дифференциальной диагностике ринитов / Т. А. Крылова, О. В. Карнеева, М. А. Завалий [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13. – № 4. – С. 444-451.

12. Воробьев, Р. В. Аналитический обзор проблемы здорового старения в странах европейского региона ВОЗ и Российской Федерации / Р. В. Воробьев, А. В. Короткова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2016. – № 5(51). – С. 3.

13. Гилицанов, Е. А. Функциональная характеристика слизистой оболочки носа человека при однократном приеме алкоголя / Е. А. Гилицанов, В. С. Каредина, Н. М. Горбик // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 2(20). – С. 41-42.

14. Глобальная стратегия и план действий по проблеме старения и здоровья / Документационный центр Всемирной организации здравоохранения. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2017. – URL: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/zdorove-licz-starshego-vozrasta/2741.html> (дата обращения: 15.02.2025). – Текст : электронный.

15. Горбунова, В. В. Старение населения и его влияние на социально-экономическое развитие современного российского общества / В. В. Горбунова // Научное обозрение. Экономические науки. – 2019. – № 1. – С. 11-15.

16. Горошко, Н. В. Ожидаемая продолжительность здоровой жизни в условиях старения населения: глобальные тенденции эпохи COVID-19 / Н. В. Горошко, Е. К. Емельянова, С.В. Пацала. – Текст : электронный // Социальные аспекты здоровья населения : электронный научный журнал. – 2021. – Т. 67. – №

2. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1251/30/lang.ru>. – Дата публикации: 12.05.2021.

17. Горошко, Н. В. Старение населения России: страна на фоне мира, регионы на фоне страны / Н. В. Горошко, С. В. Пацала. – Текст : электронный // Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. – 2020. – № 3(22). июль–сентябрь. – URL: <http://e-journal.omgau.ru/images/issues/2020/3/00852.pdf>. – Дата публикации: 30.09.2020.

18. Григорьева, А. А. Лечение и реабилитация пациентов с травматическим повреждением околоносовых пазух и носа : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.01.03 / Григорьева Алла Александровна. – Москва, 2019. – 275 с.

19. Демографический ежегодник России. 2021 : статистический сборник / Е.М. Андреев, Л.А. Вологирова, О.Д. Воробьева [и др.]. – Москва : Росстат, 2021. – 256 с.

20. Державина, Л. Л. Морфо-физиологические особенности полости носа в норме и при ее функциональных нарушениях по данным методов передней активной риноманометрии и акустической ринометрии : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук : 03.00.13 Физиология / Державина Лариса Леонидовна. – Ярославль, 2002. – 26 с.

21. Доброхлеб, В. Г. Типологизация и социально-экономические аспекты формирования демографического старения населения регионов России / В. Г. Доброхлеб, Н. А. Кондакова // Проблемы развития территории. – 2022. – Т. 26. – № 4. – С. 98-110.

22. Донцов, В. И. Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения / В. И. Донцов, В. Н. Крутько // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130. – № 1. – С. 3-19.

23. Донцов, В. И. Старение: системный подход / В. И. Донцов, В. Н. Крутько // Труды Института системного анализа Российской академии наук. – 2017. – Т. 67. – № 1. – С. 104-112.

24. Елизарьев, В. В. Усовершенствование хирургии перегородки носа с сохранением морфологической целостности : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 3.1.3 / Елизарьев Владислав Вячеславович. – Уфа, 2024. – 125 с.

25. Заболотнева, М. В. Особенности состояния слизистой оболочки полости носа у лиц пожилого и старческого возраста / М. В. Заболотнева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 24-27 апреля 2019 года. – Волгоград, 2019. – С. 167.

26. Завалий, М. А. Сравнительная гистология и физиология мерцательного аппарата респираторного эпителия / М. А. Завалий // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 46-52.

27. Захарова, Г. П. Диагностика и коррекция нарушений мукоцилиарного транспорта при хронических воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей / Г. П. Захарова, Л. В. Юрченко, В. В. Шабалин // Российская ринология. – 1998. – № 2. – С. 76.

28. Ираклионова, Н. С. Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините / Н. С. Ираклионова, Э. Б. Белан // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 35-43.

29. Карпищенко, С. А. Стареющий нос (*presbynasalis*) в практике оториноларинголога / С. А. Карпищенко, Г. В. Лавренова, П. И. Гаськова // Успехи геронтологии. – 2022. – Т. 35. – № 2. – С. 308-314.

30. Кицера, А. А. Измерение и оценка дыхательной функции носа (ринопневмометрия) / А. А. Кицера, А. А. Борисов, Ю. Г. Рыбачук // Вестник оториноларингологии. – 1986. – № 2.- С. 78-81.

31. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А. А. Кожевников, К. В. Раскина, Е. Ю. Мартынова [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – № 17. – С. 1244-1247.

32. Коагулирующие и фибринолитические свойства назального секрета у больных хроническими риносинуситами / Н. Н. Цыбиков, Е. В. Егорова, М. О. Иванов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 4. – С. 87-93.

33. Кобылянский, В. И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы / В. И. Кобылянский // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 73 -76.

34. Компьютерное моделирование экспериментальных аутоиммунных реакций как способ выяснения механизмов идиотипической регуляции и активации аутореактивных лимфоцитов / Абишева Н.Н., Чалый И.А., Фролов М.Л. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 10-79.

35. Кравченко, П. Н. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы / П. Н. Кравченко, Е. К. Олейник // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2013. – № 3. – С. 18-30.

36. Лопатин, А. С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Часть I / А. С. Лопатин, И. С. Азизов, Р. С. Козлов // Российская ринология. – 2021. – Т. 29. – № 1. – С. 23-30.

37. Лопатин, А. С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Часть II / А. С. Лопатин, И. С. Азизов, Р. С. Козлов // Российская ринология. – 2021. – Т. 29. – № 2. – С. 81-89..

38. Микробиота. Дипломатический иммунитет / Б. Уэлланс, Т. Де Вульф, Л. Салиберто [и др.] ; Biocodex Microbiota Institute. – Текст : электронный. – URL: https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/2022-01/TF%20Immunity%20%20Microbiota_RU_021221_VF.pdf (дата обращения: 28.02.2025).

39. Микробная колонизация слизистой оболочки полости носа у пожилых людей с хроническим риносинуситом / Н. В. Тарасова, Э. Б. Белан, И. С. Степаненко, М. В. Соколова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2024. – Т. 20. – № 2. – С. 121-126.

40. Молдавская, А. А. Возрастные аспекты морфо-функциональных исследований в клинической ринологии / Молдавская А. А., Петров В. В.,

Юлдашов Д. С. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2007. – № 12-2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4278> (дата обращения: 15.02.2025).

41. Молдавская, А. А. Зональные особенности слизистой оболочки полости носа в пожилом и старческом периодах онтогенеза / Молдавская А.А., Петров В.В., Юлдашов Д.С. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2007. – № 12-2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4275> (дата обращения: 22.02.2025).

42. Молдавская, А. А. Зональные особенности слизистой оболочки полости носа в пожилом и старческом периодах онтогенеза / Молдавская А. А., Петров В. В., Аведисян В. Э. – Текст : электронный // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 12-2. – С. 388-389. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4275> (дата обращения: 15.02.2025).

43. Молдавская, А. А. Морфометрические показатели слизистой оболочки перегородки носа в пожилом и старческом возрасте / Молдавская А. А., Петров В. В., Юлдашов Д. С. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2007. – № 12-2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4277> (дата обращения: 15.02.2025).

44. Молдавская, А. А. Морфометрические показатели слизистой оболочки перегородки носа в пожилом и старческом возрасте / Молдавская А. А., Петров В. В., Юлдашов Д. С. – Текст : электронный // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 12-2. – С. 390-391. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4277> (дата обращения: 15.02.2025).

45. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе хронического риносинусита / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Н. В. Воробьева [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. – № 6. – С. 105-112.

46. Нейтрофильные внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза хронического риносинусита без полипов / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Б. В. Пинегин [и др.] // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – № 9. – С. 587-593.

47. Опыт промывания полости носа большим объемом жидкости в послеоперационном периоде у больных тяжелой формой полипоза носа / Н. В. Тарасова, Э. Б. Белан, М. В. Соколова, О. В. Абдурахманова // РМЖ. – 2025. – № 1. – С. 43-48.

48. Особенности микробиоты зрелого и пожилого возраста в норме и при хроническом риносинусите / Н. В. Тарасова, И. С. Степаненко, Э. Б. Белан [и др.] // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2024. – Т. 30. – № 1. – С. 87-94.

49. Оценка качества жизни пациентов с аллергическим ринитом / Влайков А., Вичева Д., Димов П., Стоянов В. // *Российская ринология*. – 2016. – Т. 24. – № 1. – С. 38-42.

50. Пайганова, Н. Э. Перспективы применения антимикробных пептидов в оториноларингологии в условиях растущей антибиотикорезистентности / Н. Э. Пайганова, А. П. Ястремский // *Вестник оториноларингологии*. – 2021. – Т. 86. – № 3. – С. 104-109.

51. Пайганова, Н. Э. Слизистая оболочка полости носа в пожилом возрасте: особенности, современные подходы к терапии воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух / Н. Э. Пайганова, А. П. Ястремский // *Вестник оториноларингологии*. – 2021. – Т. 86. – № 5. – С. 103-108.

52. Пальчун, В. Т. Оториноларингология : руководство для врачей / В. Т. Пальчун, А. И. Крюков. – Москва : Медицина, 2001. – 616 с. : ил. – ISBN 5-225-04612-6.

53. Петров, В. В. Особенности морфологии слизистой оболочки полости носа при некоторых формах патологии / В. В. Петров, В. Э. Аведисян // *Современные наукоемкие технологии*. – 2007. – № 3. – С. 56-57.

54. Пискунов, Г. З. Клиническая ринология / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. – 3-е издание, дополненное. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 750 с. – ISBN 978-5-89481-991-4.

55. Преимущества промывания полости носа большим объемом жидкости в послеоперационный период у больных тяжелым полипозом носа перед

закапыванием в нос / Н. В. Тарасова, Э. Б. Белан, М. В. Соколова, О. В. Абдурахманова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 7-12.

56. Пристром, М. С. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему / М. С. Пристром, С. Л. Пристром, И. И. Семененков // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – № 5-6(28). – С. 40-64.

57. Руководство по геронтологии и гериатрии : в 4-х т. / под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т. I. Основы геронтологии. Общая гериатрия. – 720 с. : ил. – ISBN 978-5-9704-1687-7.

58. Сапин, М. Р. Анатомия человека : в 2-х кн / М. Р. Сапин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Высшая школа, 1996. – Кн. 1. – 463 с. – ISBN 5-06-003105-5.

59. Свистушкин, В. М. Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей у пожилых людей: особенности развития и медикаментозного лечения / В. М. Свистушкин // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5. – № 12. – С. 686-690.

60. Сергеев, С. В. Некоторые особенности лечения хронического фронтита у лиц пожилого возраста и старческого возраста / С. В. Сергеев, В. Г. Зенгер // Геронтология и гериатрия. – 2001. – № 1. – С. 280-283.

61. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2018. – 512 с. – ISBN 978-5-93929-283-2.

62. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с аллергическим ринитом / Н. Г. Астафьева, А. А. Баранов, А. В. Жестков [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2024. – Т. 21. – № 4. – С. 320-343.

63. Содержание интерлейкинов 4, 6, 8, 10 в назальном смыве при хроническом риносинусите у лиц пожилого и старческого возраста / Н. В. Тарасова, Э. Б. Белан, М. В. Соколова, А. В. Горшенин // Аспирантский вестник Поволжья. – 2024. – Т. 24. – № 1. – С. 20-24.

64. Соколова, М. В. Особенности микробиома и уровня цитокинов у лиц пожилого и старческого возраста при хроническом риносинусите / М. В. Соколова // Научно-практическая конференция для аспирантов и соискателей «Аспирантские чтения»: сборник статей, Волгоград, 23 апреля 2024 г. / под ред. О. Ю. Голицыной. – Волгоград, 2024. – С. 51-53.

65. Суворов, А. Н. Микробиота пожилых: истоки долголетия / А. Н. Суворов // Природа. – 2017. – № 1(1217). – С. 22-29.

66. Тарасова, Н. В. Микробиом слизистой оболочки полости носа при хроническом риносинусите в старшей возрастной группе / Н. В. Тарасова, И. С. Степаненко, М. В. Соколова // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2023. – Т. 29. – № 4. – С. 51-56.

67. Тарасова, Н. В. Назальный микробиом при хроническом риносинусите у лиц пожилого и старческого возраста / Н. В. Тарасова, И. С. Степаненко, М. В. Соколова // Новые технологии в оториноларингологии : сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО с международным участием посвященной 100-летию со дня рождения Расула Гамзатова, Махачкала, 23 июня 2023 года. – Махачкала, 2023. – С. 202-209.

68. Тарасова, Н. В. Отличительные особенности течения хронического риносинусита у лиц пожилого и старческого возраста / Тарасова Н. В., Соколова М. В. // Весенний консилиум. Просто о сложном : сборник тезисов научно-практической конференции памяти Ю. М. Овчинникова (г. Москва, 15 марта 2023 г.). – Москва, 2023. – С. 102.

69. Тарасова, Н. В. Уровень общего IgE в назальном смыве при хроническом риносинусите у взрослых / Н. В. Тарасова, М. В. Соколова // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2023) : сборник статей по материалам IX Международной научной конференции , Пенза, 28-29 сентября 2023 года. – Пенза, 2023. – С. 82-84.

70. Татаурщикова, Н. С. Рациональная фармакотерапия патологии иммунитета слизистой оболочки носа у больных с аллергическим ринитом / Н. С. Татаурщикова // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 5. – С. 93-97.

71. Уровень общего IgE в назальном смыве при хроническом риносинусите у взрослых / Н. В. Тарасова, Э. Б. Белан, М. В. Соколова, А. В. Горшенин // Новые технологии в оториноларингологии : сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО с международным участием посвященной 100-летию со дня рождения Расула Гамзатова, Махачкала, 23 июня 2023 года. – Махачкала, 2023. – С. 198-202.

72. Хавинсон, В. Х. Пептидная регуляция старения = Peptide regulation of ageing / В. Х. Хавинсон ; Российская акад. наук, Геронтологическое о-во, Российская акад. мед. наук, Северо-Западное отд-ние, Санкт-Петербургский ин-т биорегуляции и геронтологии ; Научно-производственный центр реабилитации и здоровья. – Издание 3-е, исправленное. – Санкт-Петербург : Наука, 2015. – 47, [3] с. – ISBN 978-5-02-038404-0.

73. Характеристика клеточного звена иммунитета и ферментативной активности лимфоцитов при хроническом риносинусите и хроническом болевом синдроме / О. В. Смирнова, А. Н. Маркина, А. А. Синяков, О. В. Парилова // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21. – № 3. – С. 22-27.

74. Харченко, В. В. Структурно-функциональные особенности различных зон слизистой оболочки полости носа человека в норме и при некоторых формах воспалительной патологии автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.00.02 - анатомия человека / Харченко, Владимир Васильевич. – Волгоград, 2004. – 34 с.

75. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения : Клинические рекомендации / Н. А. Арефьева, В. В. Вишняков, О. А. Иванченко [и др.] ; под ред. А. С. Лопатина ; Российское общество ринологов. – Москва : Практическая медицина, 2014. – 64 с. – ISBN 978-5-98811-288-4.

76. Шабалин, В. В. Диагностика нарушений мукоцилиарного транспорта при хронических воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей / В. В. Шабалин // Геронтология и гериатрия. – 2022. – № 1. – С. 120-126.

77. Шачнев, К. Н. Прогнозирование клинического течения и определение тактики ведения больных полипозным риносинуситом : диссертация на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук : 3.1.3 / Шачнев Константин Николаевич. – Москва, 2023. – 151 с.

78. Этиопатофизиологический механизм общей и местной аллергической сенсибилизации в развитии хронического ринита и хронического риносинусита / И. Н. Григорьева, И. В. Манина, А. Ю. Сергеев, В. И. Попадюк // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87. – № 3. – С. 85-91.

79. Юлдашов, Д. С. Структурно-функциональные особенности полости носа и их клиническое значение в пожилом и старческом возрасте : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.00.02 / Юлдашов Довранбек Сейтмуратович. – Москва, 2009. – 126 с.

80. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS) / Mahdavinia M., Keshavarzian A., Tobin M. C. [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. – 2016. – Vol. 46. – № 1. – P. 21-41.

81. A systematic review of the sinonasal microbiome in chronic rhinosinusitis / Anderson M., Stokken J., Sanford T. [et al.] // American Journal of Rhinology and Allergy. – 2016. – Vol. 30. – № 3. – P. 161-166.

82. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines / Rea I. M., Gibson D. S., McGilligan V. [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 586.

83. Age-associated changes in the respiratory epithelial response to influenza infection / Chason K. D., Jaspers I., Parker J. [et al.] // Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences. – 2018. – Vol. 73. – № 12. – P. 1643-1650.

84. Age-related changes of inflammatory cytokines in nasal secretion of patients with chronic rhinosinusitis / Chen F., Yu C., Zhang T. [et al.] // Respiratory Medicine. – 2025. – Vol. 241. – P. 108082.

85. Age-related differences in structure and function of nasal epithelial cultures from healthy children and elderly people / Balázs A., Millar-Büchner P., Mülleder M. [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 822437.

86. Altered immune regulation of dendritic cells and enhanced cytokine production of t cells in the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis /

Kawakami K., Miyasaka T., Ohno I. [et al.] // International Archives of Allergy and Immunology. – 2021. – Vol. 182. – № 6. – P. 535-545.

87. Anterior Nares Diversity and Pathobionts Represent Sinus Microbiome in Chronic Rhinosinusitis / De Boeck I., Wittouck S., Martens K. [et al.] // mSphere. – 2019. – Vol. 4. – № 6. – P. e00532-19.

88. Antibiotic-dependent relationships between the nasal microbiome and secreted proteome in nasal polyps / Kim Y. S., Han D., Mo J. H. [et al.] // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2021. – Vol. 13. – P. e46.

89. Association between microbiota and nasal mucosal diseases in terms of immunity / Tai J., Han M. S., Kwak J., Kim T. H. // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 9. – P. 4744.

90. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly / Harris T. B., Ferrucci L., Tracy R. P. [et al.] // The American Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 106. – № 5. – P. 506-512.

91. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers / Mastrafitsi S., Vrioni G., Bakakis M. [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 16. – P. 4639.

92. Bacteriology of endoscopically normal maxillary sinuses / Jiang R. S., Liang K. L., Jang J. W., Hsu C. Y. // The Journal of Laryngology & Otology. – 1999. – Vol. 113. – № 9. – P. 825-828.

93. Belkaid, Y. Role of the microbiota in immunity and inflammation / Belkaid Y., Hand T.W. // Cell. – 2014. – Vol. 157. – P. 121-141.

94. Busse, P. J. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation / Busse P. J., Mathur S. K. // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2010. – Vol. 126. – № 4. – P. 690-701.

95. CD45 isoforms expression on CD4+ and CD8+ T cells throughout life, from newborns to centenarians: implications for T cell memory / Cossarizza A., Ortolani C., Paganelli R. [et al.] // Mechanisms of Ageing and Development. – 1996. – Vol. 86. – № 3. – P. 173-195.

96. Chalermwatanachai, T. The microbiome of the upper airways: focus on chronic rhinosinusitis / Chalermwatanachai T., Velásquez L. C., Bachert C. // *World Allergy Organization Journal*. – 2015. – Vol. 8. – № 1. – P. 3.
97. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study / Wikby A., Maxson P., Olsson J. [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 1998. – Vol. 102. – № 2-3. – P. 187-198.
98. Chiu, W. K. Generation and growth of CD28nullCD8+ memory T cells mediated by IL-15 and its induced cytokines / Chiu W. K., Fann M., Weng N. P. // *The Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 177. – № 11. – P. 7802-7810.
99. Cho, D. Y. The Microbiome and Chronic Rhinosinusitis / Cho D. Y., Hunter R. C., Ramakrishnan V. R. // *Immunology and allergy clinics of North America*. – 2020. – Vol. 40. – № 2. – P. 251-263.
100. Christofi, F. L. TRPV1 sensory neurons and enteric glia in ENS link tachykinins to neuroinflammation and nociception / Christofi F. L. // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 6. – P. 354-355.
101. Chronic rhinosinusitis and the evolving understanding of microbial ecology in chronic inflammatory mucosal disease / Hoggard M., Wagner Mackenzie B., Jain R. [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2017. – Vol. 30. – № 1. – P. 321-348.
102. Chronic rhinosinusitis: potential role of microbial dysbiosis and recommendations for sampling sites / Copeland E., Leonard K., Carney R. [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 57
103. Clades of huge phages from across Earth's ecosystems / Al-Shayeb B., Sachdeva R., Chen L. X. [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 578. – № 7795. – P. 425-431.
104. Correlating genotype with phenotype using CFTR-mediated whole-cell Cl⁻ currents in human nasal epithelial cells / Noel S., Servel N., Hatton A. [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2022. – Vol. 600. – № 6. – P. 1515-1531.
105. *Corynebacterium accolens* releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols / Bomar L., Brugger S. D., Yost B. H. [et al.] // *mBio*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. e01725-15.

106. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age / Stearns J. C., Davidson C. J., McKeon S. [et al.] // *The ISME Journal*. – 2019. – Vol. 9. – № 5. – P. 1246-1259. – Published correction appears in *ISME J*. 2015 May;9(5):1268.

107. Cytokine patterns in nasal secretion of non-atopic patients distinguish between chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps / König K., Klemens C., Haack M. [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 12. – P. 19.

108. Cytokine signature and involvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / Carsuzaa F., Béquignon É., Dufour X. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 23. – № 1. – P. 417.

109. De Steenhuijsen Piters, W. A. A. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease / de Steenhuijsen Piters W. A. A., Sanders E. A., Bogaert D. // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. – 2015. – Vol. 370. – P. 20140294.

110. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis / Choi E. B., Hong S. W., Kim D. K. [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – № 4. – P. 517-526.

111. Delineation of T cell subsets in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / Zahran A. M., El-Badaway O., Elsayh I. K. I., Osman M. M. // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. – 2022. – Vol. 42. – № 5. – P. 441-449.

112. Effects of Wnt signaling on epithelial to mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyp / Bae J. S., Ryu G., Kim J. H. [et al.] // *Thorax*. – 2020. – Vol. 75. – № 11. – P. 982-993.

113. Elevated levels of myeloperoxidase, pro-inflammatory cytokines and chemokines in naturally acquired upper respiratory tract infections / Bachert C., van Kempen M. J., Höpken K. [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2001. – Vol. 258. – № 8. – P. 406-412.

114. Eosinophilic infiltration in the nasal mucosa of rhinitis patients: is it affected by the presence of asthma or the allergic status of the patients? / Lambrou P.,

Zervas E., Oikonomidou E. [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2007. – Vol. 98. – № 6. – P. 567-572.

115. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP / Fokkens W. J., De Corso E., Backer V. [et al.] // *Rhinology*. – 2024. – Vol. 62. – № 3. – P. 287-298.

116. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis / Hoggard M., Biswas K., Zoing M. [et al.] // *International Forum of Allergy and Rhinology*. – 2017. – Vol. 7. – P. 230-239.

117. Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption / Eloie-Fadrosch E. A., Brady A., Crabtree J. [et al.] // *mBio*. – 2015. – Vol. 6. – P. e00231-15.

118. Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation / Lages C. S., Suffia I., Velilla P. A. [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2008. – Vol. 181. – № 3. – P. 1835-1848.

119. Global strategy and action plan on ageing and health / World Health Organization. – Switzerland, 2017. – 56 p. – ISBN 978-92-4-151350-0. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/329960/9789241513500-eng.pdf> (accessed 15.02.2025). – Text : electronic.

120. Gollwitzer E. S. Microbiota abnormalities in inflammatory airway diseases - Potential for therapy / Gollwitzer E. S., Marsland B. J. // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 141. – № 1. – P. 32-39.

121. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights / Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S. [et al.] // *Nutrition Health & Aging*. – 2018. – Vol. 4. – № 4. – P. 267-285.

122. Harmsen, H. J. The human gut microbiota / Harmsen H. J., de Goffau M. C. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 902. – P. 95-108.

123. High CD4 + T-Cell/B-Cell Ratio in the Paranasal Sinus Mucosa of Patients with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis / Inoue A., Tanaka Y., Ohira S. [et al.] // *International Archives of Otorhinolaryngology*. – 2021. – Vol. 25. – № 3. – P. e416-e420.

124. Hooper, L.V. Interactions between the microbiota and the immune system / Hooper L. V., Littman D. R., Macpherson A. J. // *Science*. – 2012. – Vol. 336. – P. 1268-1273.
125. Human skin, oral, and gut microbiomes predict chronological age / Huang S., Haiminen N., Carrieri A. P. [et al.] // *mSystems*. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. e00630-19.
126. Immune cell residency in the nasal mucosa may partially explain respiratory disease severity across the age range / Winkley K., Banerjee D., Bradley T. [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 15927.
127. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry / McKenna R. W., Washington L. T., Aquino D. B. [et al.] // *Blood*. – 2001. – Vol. 98. – № 8. – P. 2498-2507.
128. Inborn errors of immunity in adulthood / Wang J. J. F., Dhir A., Hildebrand K. J. [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 20. – № 1. – P. 6.
129. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans / Franceschi C., Capri M., Monti D. [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2007. – Vol. 128. – № 1. – P. 92-105.
130. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity / Minciullo P. L., Catalano A., Mandraffino G. [et al.] // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. – 2016. – Vol. 64. – № 2. – P. 111-126.
131. Inflammatory signatures for eosinophilic vs. neutrophilic allergic pulmonary inflammation reveal critical regulatory checkpoints / Bogaert P., Naessens T., De Koker S. [et al.] // *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2011. – Vol. 300. – № 5. – P. L679-L690.
132. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? / Wood A. J., Antoszewska H., Fraser J., Douglas R. G. // *International Forum of Allergy and Rhinology*. – 2011. – Vol. 1. – № 2. – P. 95-100.

133. Jervis Bardy, J. Next generation sequencing and the microbiome of chronic rhinosinusitis: a primer for clinicians and review of current research, its limitations, and future directions / Jervis Bardy J., Psaltis A. J. // *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. – 2016. – Vol. 125. – № 8. – P. 613-621.

134. Kim, M. The microbiome: an emerging key player in aging and longevity / Kim M., Benayoun B. A. // *Translational Medicine of Aging*. – 2020. – Vol. 4. – P. 103-116.

135. Kirkwood, T. B. A systematic look at an old problem / Kirkwood T. B. // *Nature*. – 2008. – Vol. 451. – № 7179. – P. 644-647.

136. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice / Belkacem N., Serafini N., Wheeler R. [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 9. – P. e0184976.

137. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects / Lal D., Keim P., Delisle J. [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2017. – Vol. 7. – № 6. – P. 561-569.

138. Measurement of nasal mucociliary clearance / Corbo G. M., Foresi A., Bonfitto P. [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 1989. – Vol. 64. – № 4. – P. 546-550.

139. Mediaty, A. Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis / Mediaty A., Neuber K. // *Immunity & Ageing*. – 2005. – Vol. 2. – № 1. – P. 9.

140. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges / Berg G., Rybakova D., Fischer D. [et al.] // *Microbiome*. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. 103. – Erratum in: *Microbiome*. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. 119.

141. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection / Ichinohe T., Pang I. K., Kumamoto Y. [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – Vol. 108. – № 13. – P. 5354-5359.

142. Microbiotyping the sinonasal microbiome / Bassiouni A., Paramasivan S., Shiffer A. [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 137.

143. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage / Yan M., Pamp S. J., Fukuyama J. [et al.] // *Cell Host & Microbe*. – 2013. – Vol. 14. – № 6. – P. 631-640.

144. Otto, B. A. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / Otto B. A., Wenzel S. E. // *Current opinion in otolaryngology and head and neck surgery*. – 2008. – Vol. 16. – № 3. – P. 270-274.

145. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation / Van Crombruggen K., Zhang N., Gevaert P. [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 128. – № 4. – P. 728-732.

146. Pathogenic and protective roles of B cells and antibodies in patients with chronic rhinosinusitis / Tan B. K., Peters A. T., Schleimer R. P., Hulse K. E. // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141. – № 5. – P. 1553-1560.

147. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report / Papadopoulos N. G., Bernstein J. A., Demoly P. [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – № 5. – P. 474-494.

148. Ramakrishnan, V. R. Microbiome in patients with upper airway disease: Moving from taxonomic findings to mechanisms and causality / Ramakrishnan V. R., Frank D. N. // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 142. – № 1. – P. 73-75.

149. Reduced IL-2 response from peripheral blood mononuclear cells exposed to bacteria at 6 months of age is associated with elevated total-IgE and allergic rhinitis during the first 7 years of life / Wang N., Schoos A. M., Larsen J. M. [et al.] // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 43. – P. 587-593.

150. Renteria, A. E. Do aging factors influence the clinical presentation and management of chronic rhinosinusitis / Renteria A. E., Mfuna Endam L., Desrosiers M.

// Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery. – 2017. – Vol. 156. – № 4. – P. 598-605.

151. Rotter, V. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects / Rotter V., Nagaev I., Smith U. // The Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278. – № 46. – P. 45777-45884.

152. Saraswati, S. Aging and the human gut microbiota — from correlation to causality / Saraswati S., Sitaraman R. // Frontiers in Microbiology. – 2015. – Vol. 5. – P. 764.

153. Scadding, G. K. Recent advances in the treatment of rhinitis and rhinosinusitis / Scadding G. K. // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2003. – Vol. 67. – № Suppl 1. – P. S201-204.

154. Sedaghat, A. R. Atopy and the development of chronic rhinosinusitis in children with allergic rhinitis / Sedaghat A. R., Phipatanakul W., Cunningham M. J. // The journal of allergy and clinical immunology: in practice. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 689-691.e2.

155. Sencio, V. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. / Sencio V., Machado M. G., Trottein F. // Mucosal Immunology. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – P. 296-304.

156. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases / Shibuya M. // Journal of Biochemistry. – 2013. – Vol. 153. – № 1. – P. 13-19.

157. Taylor, S. L. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections / Taylor S. L., Wesselingh S., Rogers G. B. // Cellular Microbiology. – 2016. – Vol. 18. – № 5. – P. 652-662.

158. Tc17/IL-17A up-regulated the expression of MMP-9 via NF-κB pathway in nasal epithelial cells of patients with chronic rhinosinusitis / Chen X., Chang L., Li X., [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 2121.

159. The association between disease severity and microbiome in chronic rhinosinusitis / Rom D., Bassiouni A., Eykman E. [et al.] // *Laryngoscope*. – 2019. – Vol. 129. – P. 1265-1273.

160. The association of premorbid diseases with chronic rhinosinusitis with and without polyps / Lam K., Hirsch A. G., Tan B. K. // *Current opinion in otolaryngology and head and neck surgery*. – 2014. – Vol. 22. – № 3. – P. 231-241.

161. The effect of cigarette smoking on the oral and nasal microbiota / Yu G., Phillips S., Gail M. H. [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 3.

162. The influence of age on T cell generation and TCR diversity / Naylor K., Li G., Vallejo A. N. [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2005. – Vol. 174. – № 11. – P. 7446-7452.

163. The interaction between respiratory viruses and pathogenic bacteria in the upper respiratory tract of asymptomatic aboriginal and non-aboriginal children / Moore H. C., Jacoby P., Taylor A. [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 540-545.

164. The janus head of T cell aging – autoimmunity and immunodeficiency / Goronzy J. J., Li G., Yang Z., Weyand C. M. // *Frontiers in Immunology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 131.

165. The microbiome and the respiratory tract / Dickson R. P., Erb-Downward J. R., Martinez F. J., Huffnagle G. B. // *Annual Review of Physiology*. – 2016. – Vol. 78. – P. 481-504.

166. The microbiome of the maxillary sinus and middle nasal meatus in chronic rhinosinusitis / Ivanchenko O. A., Karpishchenko S. A., Kozlov R. S. [et al.] // *Rhinology*. – 2019. – Vol. 54. – № 1. – P. 68-74.

167. The microbiome of the middle meatus in healthy adults / Ramakrishnan V. R., Feazel L. M., Gitomer S.A. [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 30. – № 8. – P. e85507.

168. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease / Kumpitsch C., Koskinen K., Schöpf V., Moissl-Eichinger C. // *BMC Biology*. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 87.

169. The origins of age-related proinflammatory state / Ferrucci L. Corsi A., Lauretani F. [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105. – № 6. – P. 2294-2299.
170. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases / Ipci K., Altıntoprak N., Muluk N. B. [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2017. – Vol. 274. – № 2. – P. 617-626.
171. The role of cytokine interleukin-2, transcription factor of FoxP3 in the Immunological Regulation of Allergic Rhinitis / Resi Utomo B. , Hatta M. , Sirait R. [et al.] // *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2018. – Vol. 7. – № 1. – P. 7-19.
172. USA 300 Staphylococcus aureus persists on multiple body sites following an infection / Read T. D., Petit R. A. 3rd, Yin Z. [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2018. – Vol. 5. – № 18. – P. 206.
173. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / Melincovici C. S., Boşca A. B., Şuşman S. [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2018. – Vol. 59. – № 2. – P. 455-467.
174. Vitamin D metabolites and the gut microbiome in older men / Thomas R. L., Jiang L., Adams J. S. [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 5997.
175. Yang, N. J. Bacterial signaling to the nervous system through toxins and metabolites / Yang N. J., Chiu I. M. // *Journal of Molecular Biology*. – 2017. – Vol. 429. – № 6. – P. 587-605.
176. Yu, X. Reduced CD4+T Cell CXCR3 expression in patients with allergic rhinitis / Yu X., Wang M., Cao Z. // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 581180.
177. Zissu, D. Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals / Zissu D. // *Journal of Applied Toxicology*. – 1995. – Vol. 15. – № 3. – P. 207-213.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Опросник SNOT – 22

Каждый вопрос предназначен для выявления одной жалобы пациента (симптома). На каждый из вопросов пациент может дать ответ, оценив его от 0 до 5 баллов в зависимости от того, насколько сильно его беспокоит данный симптом: 0 – не беспокоит, 5 – очень сильно беспокоит. В конце подсчитывают сумму баллов по всем вопросам.

Данным опросником можно оценить жалобы, связанные с нарушением носового дыхания, выделениями из носа, околоносовыми пазухами (головная и лицевая боль и др.), нарушениями сна, психическими и социальными проблемами.

Порог клинической значимости составляет 9 баллов. В популяции здоровых респондентов, как правило, медиана значений находится на уровне 7 баллов.

	Не беспокоит	Незначительно беспокоит	Слегка беспокоит	Умеренно беспокоит	Значительно беспокоит	Выраженно беспокоит
Сморкание- высмаркивание	0	1	2	3	4	5
Чихание	0	1	2	3	4	5
Насморк	0	1	2	3	4	5
Заложенность носа	0	1	2	3	4	5
Потеря обоняния и вкуса	0	1	2	3	4	5
Кашель	0	1	2	3	4	5

Затекание слизи по задней стенке глотки	0	1	2	3	4	5
Густые выделения из носа	0	1	2	3	4	5
Заложенность в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
Головокружение	0	1	2	3	4	5
Боль в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
Боль/давление в области лица	0	1	2	3	4	5
Трудно заснуть	0	1	2	3	4	5
Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5
Плохой ночной сон	0	1	2	3	4	5
Просыпаюсь уставшим	0	1	2	3	4	5
Хроническая усталость	0	1	2	3	4	5
Снижение производительности/активности	0	1	2	3	4	5
Снижение концентрации внимания	0	1	2	3	4	5
Подавленность	0	1	2	3	4	5

Уныние	0	1	2	3	4	5
Растерянность	0	1	2	3	4	5