

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гукасян Елена Леонидовна

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ
РИНОСИНУСИТА**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Д и с с е р т а ц и я

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Засл. врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.Г. Волков

Научный консультант:

Засл. врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Л.П. Сизякина

Ростов-на-Дону

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Современные особенности течения риносинуситов.....	10
1.2 Изменения иммунного статуса у больных риносинуситом.....	21
1.2.1 Цитокиновая регуляция воспалительного процесса при риносинусите при	23
1.3 Диагностика риносинуситов.....	31
1.3.1. Лабораторная диагностика.....	33
1.3.2 Исследования цитокинового профиля у больных риносинуситом.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
2.1. Материал исследования.....	43
2.2. Методы исследования.....	51
2.2.1 Клинические исследования.....	51
2.2.2 Лабораторные исследования.....	55
2.3 Обработка полученных результатов.....	56
ГЛАВА 3 . СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
Определение степени тяжести риносинусита.....	
3.1. Определение степени тяжести риносинусита по визуально- аналоговой шкале (данные субъективного исследования).....	58
3.2. Определения степени тяжести риносинусита по клиническим симптомам.....	59
ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
4.1. Динамика цитокинового профиля при различных вариантах течения риносинусита.....	70
ГЛАВА 5.СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
5.1. Дифференциальная диагностика катарального и гнойного риносинусита.....	91
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	105
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Острый риносинусит является одним из наиболее распространенных заболеваний верхних дыхательных путей, поражающий каждого восьмого пациента в год среди взрослого населения (Кривопапов А.А., 2015; Рязанцев С.В., 2016). Особенно существенный рост этой патологии отмечен в последние десятилетия. В общей структуре заболеваемости ЛОР органов поражения носа и околоносовых пазух (ОНП) прочно заняли первое место как по частоте обращаемости в поликлинику, так и в группе больных, проходящих лечение в стационарных условиях (Завалий А.А. и соавторы, 2016). Более того, в последнее время отмечается ежегодный рост заболеваемости на 1.5-2.0% (Янов Ю.К. и др., 2014; Лавренова Г.В. и соавт. 2015).

Сочетание неблагоприятных факторов в виде повышенной антигенной нагрузки, элементов эмоционального и физического стресса и генетической предрасположенности к заболеваниям создает неблагоприятные условия для функционирования иммунной системы, что проявляется в снижении или извращении защитных реакций иммунной системы (Азнабаева Л.Ф., 2016). Развитие воспалительных заболеваний ОНП происходит на фоне ослабления иммунной защиты организма, вне зависимости от природы фактора, его вызывающего (Лавренова Г.В., 2015; Стагниева И.В., Симбирцев А.С., 2016). В настоящее время признается существенная роль измененной иммунологической реактивности организма больного в патогенезе различных форм синуситов (Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., 2009; Камалова И.И., Щербаков Д.А., 2010; Федин А.В., 2013). Нарушения в иммунной системе приводят к снижению защитных сил организма, что повышает вероятность возникновения различных заболеваний, в том числе риносинуситов, способствует переходу острых процессов в хронические, часто рецидивирующие и вялотекущие, развитию осложнений (Тимчук Л.Э., 2007).

Изменения иммунного статуса у больных риносинуситом изучали многие авторы (Волков А.Г., Трофименко С.Л., 2012; Яценко М.И., 2005; Мельников О.Ф., 2006; Антонив В.Ф., 2007; Лавренова Г.В. и соавт., 2009; Семенюк Д.Ю. и соавт., 2013; Еременко Ю.Е., 2015). Накоплено много материалов о связи клинических признаков различных форм риносинуситов с изменением показателей иммунного статуса. Однако, на сегодняшний день, так и не проведена систематизация этих данных с целью их практического применения в ежедневной практике врача оториноларинголога для повышения эффективности диагностики риносинуситов.

Постановка правильного диагноза в значительной степени зависит от точности определения формы синусита и специфики воспалительного процесса в пазухах. Диагностика синуситов проводится комплексно и основывается на анализе жалоб больного, анамнезе заболевания, клинических симптомах, результатов инструментальных методов исследования. Следует отметить, что диагноз острого синусита продолжает оставаться клинико-рентгенологическим диагнозом (Волков А.Г., Пужаев С.И., 2014; Пискунов В.С., 2014), что не всегда позволяет определить характер и активность воспалительного процесса.

В настоящее время важной проблемой клинической практики является дифференциальная диагностика катарального и гнойного риносинусита. Это особенно актуально с точки зрения распространенности этих процессов: гнойное воспаление ОНП составляет 3-5% случаев, в остальных случаях это отечно-катаральная форма заболевания (Свистушкин В.М., 2014).

Дифференциальная диагностика острого катарального и гнойного риносинусита определяет дальнейшую тактику выбора метода лечения. «Классические» маркеры воспаления, такие как лейкоцитарная формула, СОЭ, показатели иммунограммы имеют низкую специфичность и недостаточно надежны для ранней и точной диагностики. Современные микробиологические тесты, в том числе и ПЦР, отличаются высокой

специфичностью, но время для получения результатов составляет 24-48 часов (Антонова С.С., 2008; Косяков С.Я., Анготоева И.Б., 2013).

Не менее важным является определение степени тяжести течения риносинусита (EPOS 2012; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; ICAR:RS, 2016). Определение степени тяжести риносинусита строится, как правило, на основании клинической картины заболевания, основываясь в значительном количестве случаев на субъективных симптомах заболевания (Рязанцев С.В., 2015), что приводит к недостаточной эффективности определения степени тяжести риносинусита.

В настоящее время клиническая картина риносинусита меняется. Классические симптомы синусита не всегда однозначны, что связано с изменением патогенной микрофлоры, экологией, влиянием бесконтрольного применения лекарственных средств, изменением иммунного статуса. Необходима разработка новых, эффективных, объективных методов диагностики риносинусита и определения тяжести заболевания. Прогнозирование тяжести течения заболевания необходимо для определения объема оказания медицинской помощи. В связи с этим представляется перспективным изучение различных критериев помогающих определить динамику данных дополнительных исследований, в частности цитокинового статуса пациента, при различных вариантах течения риносинусита. Поиск и усовершенствование таких методов диагностики и дифференциальной диагностики риносинусита является актуальной задачей оториноларингологии.

Цель исследования

Улучшение объективной диагностики риносинусита путем изучения цитокинового статуса больных.

Задачи:

1. Определить степень объективности и субъективности клинических признаков риносинуситов по данным ВАШ.
2. Изучить цитокиновый профиль больных с катаральной и гнойной формами риносинусита.
3. Разработать объективную методику определения тяжести течения риносинусита по данным некоторых лабораторных исследований.
4. Предложить способ дифференциальной диагностики катарального и гнойного риносинусита, позволяющий быстро и эффективно поставить диагноз.
5. Оценить эффективность объективных способов диагностики для определения степени тяжести заболевания и природы риносинуситов по уровню цитокинов.

Научная новизна

Впервые степень тяжести риносинусита определена с помощью определения уровня цитокинов IL-1 и IL-10.

Впервые предложен способ определения степени тяжести РС на основе иммунологического обследования (Патент РФ №2611389 Авторы: А.Г. Волков, И.В. Стагниева, Е.Л. Гукасян от 21.02.2017).

Впервые дифференциальная диагностика риносинусита проводилась с помощью определения уровня γ IFN и IL-6.

Впервые предложен способ дифференциальной диагностики катарального и гнойного РС с учетом индивидуальных иммунологических данных (Патент РФ №2617044 Авторы: А.Г. Волков, И.В. Стагниева, Е.Л. Гукасян от 19.04.2017).

Выделены критерии для определения степени тяжести РС и критерии определения катарального и гнойного РС.

Практическая значимость

Расширены функциональные возможности дифференциальной диагностики острого риносинусита за счет использования объективных

критериев оценки, позволяющих четко, быстро и однозначно диагностировать катаральный и гнойный риносинусит.

Повысилась эффективность определения степени тяжести риносинусита за счет использования объективных критериев оценки, позволяющих четко быстро и однозначно определить степень тяжести заболевания, что позволит выбрать оптимальную тактику лечения пациента.

Определен дополнительный параметр для назначения антибактериальной терапии.

Степень достоверности.

Высокая достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, продуманном методическом и методологическом подходе к выполнению исследования с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных методов исследования, сравнительном многофакторном анализе показателей, статистической обработке полученных данных с использованием пакетов прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel 2010», STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Апробация материалов диссертации.

Основные положения диссертации представлены на II, VI, V Петербургских форумах оториноларингологов России (2013, 2015, 2016); в материалах 67-й конференции молодых ученых РостГМУ с международным участием (2013); межрегиональных научно-практических конференциях оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск 2013, 2016); XII, XIII российских конгрессах оториноларингологов (Москва 2013, 2014); 63-ей и 64-ой научно-практической конференции молодых ученых оториноларингологов (СПб 2016, 2017); XIX конгрессе оториноларингологов России (Казань 2016); Заседании ростовского отделения национальной медицинской Ассоциации оториноларингологов 2016; Межрегиональном форуме «Клиническая

иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы» (Казань, 2016);

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

Анализ цитокинового профиля с определением уровней цитокинов IL-1 β и IL-10 может служить критерием объективной оценки степени тяжести риносинусита.

Дополнительным диагностическим критерием для определения природы риносинусита и выбора тактики лечения является соотношение IL-6 и γ IFN.

Шифр специальности:

14.01.03 Болезни уха, горла и носа

Формула специальности:

Болезни уха, горла и носа (оториноларингология, ЛОР) – область науки, занимающаяся методами профилактики, диагностики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа (воспалительные процессы, травмы, инородные тела, врожденные пороки развития уха, носа и его придаточных пазух, глотки, гортани, трахеи и пищевода, фониатрия и сурдология, профессиональные и онкологические заболевания ЛОР органов, заболевания вестибулярного аппарата, пластическая и реконструктивная, восстановительная хирургия ЛОР-органов, воспалительные, аллергические и септические осложнения ЛОР-заболеваний). Совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения ЛОР заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения, сокращению сроков временной нетрудоспособности и восстановлению трудоспособности.

Области исследований:

1. Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространению ЛОР-заболеваний.
2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний.

3. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику.
4. Разработка методов диспансеризации ЛОР-заболеваний.

Отрасль наук:

медицинские науки

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 143 страницах и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, трех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 256 источников, из них 200 отечественных и 56 иностранных.

Работа иллюстрирована 13 таблицами и 22 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Современные особенности течения риносинуситов

Риносинусит – воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП, характеризующееся двумя или более симптомами, один из которых назальная обструкция или выделения из носа, возможно сочетание с головной болью, давлением или болью в области лица, снижением или потерей обоняния и проявлениями интоксикации (Лопатин А.С., Варвянская А.В, 2014; Никифорова Г.Н., 2014). В европейских рекомендательных документах (EPOS 2012; ICAR: RS, 2016) риносинусит определяется двумя или более симптомами, включающими ещё и объективные данные: эндоскопические признаки (слизисто-гнойные выделения преимущественно из среднего носового хода, отек слизистой оболочки, преимущественно в среднем носовом ходе) и КТ признаки (изменения слизистой оболочки остиомеатального комплекса и/или околоносовых пазух). В настоящее время считается, что воспаление в ОНП всегда сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки полости носа, и в связи с общностью патогенеза ринита и синусита, их анатомической близостью в литературе используется термин «риносинусит», а не «синусит» (Лопатин А.С., 2009; Свистушкин В.М.,2012; Туровский А.Б., 2012; Семенюк Д.Ю., 2013; Свистушкин С.М., 2016).

Острый риносинусит является одним из наиболее распространенных заболеваний верхних дыхательных путей, поражающий каждого восьмого пациента в год среди взрослого населения (Кривопапов А.А., 2015). Особенно существенный рост этой патологии отмечен в последние десятилетия. В общей структуре заболеваемости ЛОР органов поражения носа и ОНП прочно заняли первое место как по частоте обращаемости в поликлинику, так и в группе больных, проходящих лечение в стационарных условиях (Пискунов Г.З., Пискунов С.З.,2006; Завалий А.А. и соавторы,

2016). Более того, в последнее время отмечается ежегодный рост заболеваемости на 1.5-2.0% (Янов Ю.К. и др., 2014; Лавренова Г.В. и соавт. 2015). Согласно статистике, в России риносинусит переносят около 10 миллионов человек в год, а в структуре ЛОР стационаров данное заболевание составляет от 15% до 36%. В США различными формами риносинусита страдает около 15 % взрослого населения (Свистушкин В.М, Шевчик Е.А., 2014). Практическое и социальное значение изучения вопросов патогенеза и лечения риносинусита обусловлено не только длительностью их клинического течения, но и вызванными ими тяжелыми орбитальными и внутричерепными осложнениями, частота которых неуклонно растет (Пискунов И.С., Пискунов В.С., 2011; Кривопапов А.А., 2015).

Острый риносинусит – это патология, которая оказывает огромное отрицательное влияние на качество жизни и профессиональную деятельность. RE Gliklich и соавт. (1995) говорят о том, что качество жизни больного острым риносинуситом хуже, нежели у больных с ишемической болезнью сердца. Важно подчеркнуть не только медико-биологическую, но и социально-экономическую значимость данной проблемы (Карпова Е.П., 2010).

В развитии острого риносинусита предрасполагающим фактором является нарушение архитектоники полости носа и ОНП, вследствие чего нарушается функционирование естественных соустьев и соответственно – вентиляция и естественная санация пазух (Рязанцев С.В. и соавт., 2015).

Также ведущую роль в развитии риносинуситов отводят аномалиям строения остиомеатального комплекса, формирующего латеральную стенку полости носа: *concha bullosa*, гипертрофия крючковидного отростка, особенности строения решетчатой кости. Искривление перегородки носа и гипертрофический ринит также способствуют развитию острого риносинусита (Семенюк Д.Ю., Артюшкин С.А., 2013).

К развитию риносинусита могут приводить некоторые врожденные заболевания (гранулематоз Вегенера, саркоидоз, муковисцидоз, синдром

Картагенера), дисфункция иммунной системы, заболевания эндокринной системы, зубная инфекция и анатомические девиации полости носа: аденоиды, полипы, опухоли полости носа и др. (Лопатин А.С.,2000; Бачинская Е.Н.,2002;; Brook L.,Frazier E.,2004).

Особое внимание в современной оториноларингологии уделяется изучению микрофлоры носа и ОНП. Проведенные исследования во второй половине XX и первой декаде XXI века говорят о том, что спектр возбудителей остается относительно постоянным и наиболее распространенными патогенами являются *Streptococcus pneumoniae* (48%), *Neisseria meningitidis* (12%)(Чергештов Ю.И. и соавт.,2015; Свистушкин В.М., 2016). Гораздо реже при остром риносинусите определяются *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* (Семенюк Д.Ю., Артюшкин С.А., Тимчук Л.Э. Симбирцев А.С.,2013; Никифорова Г.Н, 2014). Значение отдельных представителей микрофлоры в этиологии воспалительного процесса периодически пересматривается (Шеврыгин Б.В., 1997; Митин Ю.В. и соавт.,1999; Кондрашев П.А.,2004).

Острые риносинуситы по этиологическому фактору по данным Бабияк В.И., Накатис Я.А.,2005 делятся на:

- Моно- и полимикробные неспецифические синуситы (пневмококк, стрептококк, стафилококк и др.)
- Специфические микробные синуситы (сифилис, туберкулез и др.)
- Анаэробные синуситы
- Вирусные синуситы

Чаще всего говоря об остром риносинусите подразумевают бактериальный синусит вызываемый «классической триадой» бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*) (Крюков А.И. и соавт., 2011; Носуля Е.В.,2011). Однако микроорганизмы могут быть и атипичными: микоплазма, хламидии легионеллы (Нечаева С.В., Полякова Т.С., Чувиров Г.Н., 2002; Никифорова Г.Н. и соавт.,2017). Риносинуситы, вызванные этими возбудителями, чаще встречаются при сопутствующей

патологии нижних дыхательных путей, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, бронхиальная астма. Внутриклеточные организмы могут длительно персистировать и обуславливать более тяжелое течение заболевания (Лопатин А.С, Свистушкин В.М, 2009). Представители нормальной микрофлоры носоглотки, могут также вызвать гнойный риносинусит в условиях сниженной иммунорезистентности. К ним относятся анаэробы рода *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacteria*, *Veilonella* (Кондрашев П.А., 2004).

К вирусам наиболее часто вызывающим развитие риносинусита относятся аденовирус, коронавирус, вирус гриппа и парагриппа, энтеровирус, синтициальный респираторный вирус. В содержимом ОНП и мазках из средних носовых ходов были выделены рео- и аденовирусы в 49% случаев при катаральной форме острого риносинусита, в 44,4% и 51,1% случаев при гнойной (Волков А.Г., Кондрашев П.А., 2003; Мустафаев Д.Н., 2014). Вирусные инфекции, снижая активность макрофагов и Т-лимфоцитов, индуцируют супрессорные механизмы, сами способствуют развитию клеточного иммунодефицита и, как следствие, хронизации воспалительного процесса (Симбирцев А.С., 2013; Ярилин А.А., 1999).

В настоящее время преобладает тенденция к росту бактерио-бактериальных и бактерио-вирусных ассоциаций микроорганизмов, а также грибково-бактериальных (Козлов В.С. и соавт. 2003; В.Т. Пальчун и др., 2001). Возбудителями острого микоза ОНП являются условно-патогенные грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Mucor*, а также и патогенные грибы вызывающие глубокие микозы (Морозова О.В., Маланичева Т.Г., 2011; Кунельская В.Я., 2015). Микозы носа и ОНП встречаются в 14% по отношению к микозам других ЛОР органов (Крюков А.И. и соавт, 2011).

В рекомендательном документе EPOS 2012 года риносинусит разделен по этиологическому фактору на вирусный, поствирусный и бактериальный.

Позже, в Международном консенсусном заявлении по аллергии и ринологии (ICAR: RS, 2016) риносинусит по этиологическому фактору разделили только на вирусный и бактериальный, поствирусный исключили.

К острым риносинуситам ведут нарушения механического компонента защиты – мукоцилиарного транспорта. Состояние ОНП регулируется в первую очередь эффективной работой мукоцилиарного аппарата. Мукоцилиарный аппарат слизистой оболочки повреждается при вирусных и бактериальных инфекциях или других экзогенных воздействиях, вследствие чего микроорганизмы начинают колонизировать стерильные полости, интенсивно размножаются и становятся причиной развития острого риносинусита (Гуров А.В., 2008; Семенюк Д.Ю., 2013).

Время мукоцилиарного транспорта в разных регионах России меняется. В среднем оно составляет у здоровых лиц $15 \pm 3,5$ мин (Темникова И.В. и соавт. 2016), что связано с индивидуальной экологической обстановкой и влиянием климато-географических факторов. Так в Ростовской области время мукоцилиарного транспорта составляет $16,8 \pm 2,1$ мин (Волков А.Г и соавт., 2016).

С началом воспалительного процесса увеличивается число бокаловидных клеток, которые выделяют большое количество секрета и вместе с секретом, продуцируемым железами собственного слоя слизистой оболочки, образуют над ресничками большой слой слизи, чем в норме, что замедляет мукоцилиарный транспорт (Рязанцев С.В., 2007).

Снижение кислорода и повышение содержания углекислоты в пазухе ведет к снижению функции мерцательного эпителия, а затем к остановке деятельности ресничек, в пазухе создается пониженное давление, что ведет к венозному стазу, гиперсекреции железистого аппарата, транссудации жидкости в полость пазухи (Пискунов С.З., Пискунов Г.З., 1991).

Слизистая оболочка ОНП представлена послойным расположением ее структур – это поверхностный эпителий на базальной мембране и собственная соединительнотканная пластинка. Глубже расположен

железистый слой, затем слой кавернозных полостей и подлежащих надкостничных артерий, вен, лимфатических коллекторов и нервных стволов. Псевдомногослойный плоский эпителий состоит из мерцательных, бокаловидных и добавочных клеток (Kowalski M.L.1993; Пискунов С.З. и соавт., 2004). Гистологически слизистая оболочка ОНП сходна со слизистой оболочкой полости носа, но имеется ряд различий (Bachmann W, 2000). Слизистая оболочка ОНП иннервируется менее плотно, чем слизистая оболочка полости носа, и содержит значительно меньше пептидэргических нейронов (Tenovuo J., 1998; Knipping S, 2000). Эпителий слизистой оболочки пазух вырабатывает биологически активные вещества, выполняющие различные функции: бактериостатическую, расширение бронхов, сужение кровеносных сосудов (Lundberg J.O.N.,1995, Tenovuo J.1998, Clerico D.M.,2014). Слизистая оболочка ОНП бедна железами, особенно серозными; так, в слизистой оболочке верхнечелюстных пазух количество желез располагающихся вблизи естественного соустья, не превышает 50-100 в каждой пазухе, тогда как в слизистой полости носа их свыше 100000. Поскольку образование секреторных иммуноглобулинов связано в основном с функционированием серозных желез, их небольшое количество в слизистой оболочке ОНП при хорошей мукоцилиарной активности реснитчатого эпителия не дает основания рассчитывать на высокий уровень концентрации здесь секреторных иммуноглобулинов и соответственно высокую эффективность первой линии защиты.

В настоящее время известно, что течение воспалительного процесса определяется не только причинным фактором (микробным, токсическим и анатомическим) (Гофман В.Р.и соавт., 2000). Восприимчивость верхних дыхательных путей к инфекции зависит от возраста, физического развития, наличия хронических заболеваний, состояния иммунной системы (Симбирцев А.С., 2015). Сочетание неблагоприятных факторов в виде повышенной антигенной нагрузки, элементов эмоционального и физического стресса и генетической предрасположенности к заболеваниям создает

неблагоприятные условия для функционирования иммунной системы, что проявляется в снижении или извращении защитных реакций иммунной системы (Азнабаева Л.Ф., 2016).

Последовательное развитие патогенетических сдвигов при риносинусите сопровождается закономерным нарушением деятельности мукоцилиарного транспорта, быстрой микробной колонизацией слизистой оболочки носа, угнетением локального иммунитета, обусловленным снижением продукции и инактивацией sIgA. На этом фоне происходит каскадное нарастание миграции клеток, участвующих в воспалительной реакции и играющих активную роль в синтезе и секреции цитокинов. Кроме того в развитии воспалительного процесса участвуют лейкотриены и простагландины, являющиеся метаболитами арахидоновой кислоты. Под их воздействием развиваются микроциркуляторные нарушения, отек слизистой оболочки, окклюзия выводных соустьев пазух. Следствием перечисленных изменений становится прогрессирующая недостаточность аэрации и механизмов естественного самоочищения ОНП, в результате чего создаются условия для микробной колонизации слизистой оболочки и развития риносинусита (Тимчук Л.Э., Рязанцев С.В., 2009).

Различного рода нарушения местной защиты организма и угнетение иммунного ответа бактериями и респираторными вирусами при постоянном совместном воздействии приводят к развитию патофизиологического синдрома риносинусита (Stierna P., Westrin K.M., 1996; Choi J.Y., 2008). Вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа вызывают развитие иммунопатий, которые проявляются в дисбалансе популяций лимфоцитов, пролиферации В-лимфоцитов, гиперпродукции IgE (Стефани Д.В., 1996; Chiu I.M. 2013). Дальнейшие исследования показали, что в основе иммуносупрессивного действия внутриклеточных возбудителей лежит блокирование вирусами синтеза IL-1 в инфицированных клетках стромы тимуса (Кетлинский С.А., 1992). Начиная с 7 дня пораженные клетки снижают способность к продукции цитокина, а на 14 сутки – совсем

перестают синтезировать IL-1 (Hood V.C., 2000). Согласно результатам исследования Д.Н.Маянского (1991), имеется парадоксальный эффект, свидетельствующий о снижении резистентности к бактериальной инфекции на фоне активации Т-клеточных механизмов, направленных на элиминацию вирусов (Тараканова Е.Н, 2008). Неполноценность выведения патогена из организма выступает одним из обязательных компонентов, необходимых для реактивации возбудителя и, возможно, лежит в основе затяжного течения и хронизации гнойных риносинуситов.

Еще одним предрасполагающим фактором в развитии риносинусита является наличие атопии. Отек слизистой оболочки полости носа при аллергических реакциях вызывает блок естественных соустьев и, как следствие, застой секрета в ОНП (Лопатин А.С., 2011).

Независимо от того какие предрасполагающие факторы способствуют развитию воспаления в ОНП основными клиническими признаками риносинусита являются: головная боль, затруднение носового дыхания, выделения из носа, нарушение обоняния (Рязанцев С.В. и соавт.,2006).

Головная боль – один из ведущих признаков поражения ОНП. Появление головных болей объясняется воздействием на оболочки мозга воспалительным процессом вследствие анатомической близости ОНП к полости черепа, имеющих широких связей между сосудистой, нервной и лимфатической системами полости носа, ОНП и мозговых оболочек (Абдулкеримов Х.Т и соавт., 2014). Заболевания носа и ОНП, особенно воспалительного характера, сопровождаются многообразными болевыми ощущениями (лицевыми болями) как в проекции пазух, так и в зонах иррадиации (Волков А.Г., 2000). Головная боль носит постоянный характер, первоначально характеризующаяся как ощущение тяжести в голове. Чаще она локализуется в лобно-височной области, в области переносья. Далее, в зависимости от вовлечения в процесс пазух, головная боль приобретает более локализованный характер (Пискунов Г.З., Пискунов С.З., 2006).

При максиллярном синусите боль локализуется в области щеки, также могут наблюдаться боль в зубах и давление на глаз на пораженной стороне. При остром этмоидите боль локализуется в области корня носа и глазницы. Эти болевые симптомы зависят от раздражения чувствительных окончаний 1-ой и 2-ой ветвей тройничного нерва (Пальчун В.Т., 2001).

Локализация боли при сфеноидите чаще бывает в затылочной области и позади глазного яблока, что сопровождается чувством «вдавливания» глаза. Помимо боли для сфеноидита характерно слезотечение, светобоязнь, ограничение подвижности глазного яблока за счет вовлечения в патологический процесс глазодвигательных и зрительных нервов (Ашуров А.М., 2003).

При фронтитах головная боль локализована в области надбровья на стороне пораженной пазухи, что является ведущим признаком фронтита. Ощущение «прилива» в надбровной области является признаком острого или обострения хронического фронтита. При остром неосложненном фронтите наблюдается распирающая боль в лобной области, усиливающаяся при движении глазных яблок, наклонах головы вперед с ощущением тяжести за глазом, болью при движении глаз (Волков А.Г., 2000, 2009). Интенсивность боли меняется в течение суток, что связано с изменением условий оттока содержимого из пазух в зависимости от положения головы. Другим дифференциально-диагностическим тестом может служить ослабление болевого симптома после анемизации слизистой оболочки полости носа в результате улучшения оттока содержимого из пазухи.

Однако, болевой симптом у значительной части больных может отсутствовать (Волков А.Г., Стагниева И.В., 2006; 2012; 2016). С.Е.Попель (2005) доказал, что локальная головная боль при изолированном поражении лобной пазухи имеется у всех больных, а при вовлечении в процесс верхнечелюстных пазух она менее выражена и дольше сохраняется. Также А.Г.Волков, И.В.Стагниева в 2006 году в своей работе показали, что у значительной части больных локальная головная боль отсутствует. Головная

боль может отсутствовать при хорошем оттоке содержимого, несмотря на гнойное поражение одной или нескольких ОНП.

Выделения из носа – характерный признак риносинусита, особенно, если выделения появляются из одной половины носа. Однако, встречаются случаи, когда выделения из носа отсутствуют (Dale B.,1992). Затруднение носового дыхания возникает из-за отека и инфильтрации слизистой оболочки носовых ходов, при раздражении её патологическим отделяемым из воспаленной пазухи (Солдатов И.Б., 2001; Свистушкин В.М.,2014).

Проявлениями общей реакции на воспаление при риносинусите служит лихорадочное состояние и типичные изменения в крови (Янов Ю.К.и соавт., 2003). Согласно литературным данным показатели иммунологического исследования пациентов с острыми риносинуситами чаще всего соответствуют реакциям организма на острое воспаление, которые характеризуются лихорадкой, повышением в периферической крови лейкоцитов, в том числе лимфоцитов и моноцитов, увеличением СОЭ, сывороточных иммуноглобулинов классов G и M, циркулирующих иммунных комплексов, изменением состава белков крови (Земсков А.М и соавт. 2008; Goodmann D.M., 2013). Интоксикация организма оказывает модулирующее действие на характер и течение воспаления, обуславливая недостаточную эффективность воспаления как защитной реакции (Новиков Д.К. и соавт., 2006).

Мнение о весомости основных клинических признаках поражения ОНП (головная боль, выделения из носа, затруднение носового дыхания) часто дискутируются. Нередко встречаются случаи, когда, несмотря на обнаружение при операции большого количества гнойного содержимого в пазухах, жалоб на головную боль пациенты не предъявляют и, наоборот, когда при очень сильных болях в пазухах оказывается только утолщенная слизистая оболочка, это говорит о диссоциации клинических симптомов и объективной картины (Стагниева И.В., 2016).

Из-за сходства клинической картины острого риносинусита и острой вирусной инфекции бывает сложно разграничить эти два процесса, а также определить степень тяжести острого риносинусита.

Согласно Европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальному полипозу (2012) риносинусит клинически делится на вирусный, поствирусный и бактериальный. Вирусный риносинусит это любые ринологические симптомы, возникающие на фоне ОРВИ, сохраняющиеся не более 10 дней, при отсутствии признаков бактериального риносинусита («обычная простуда»). Поствирусный риносинусит это заболевание сопровождающееся сохранением ринологической симптоматики более 10 дней или усиление симптомов заболевания после 5-го дня, но с общей продолжительностью менее 12 недель. При остром бактериальном риносинусите имеются такие симптомы как окрашенные выделения (больше с одной стороны) и гнойный секрет в полости носа, выраженная боль, чаще односторонняя в проекции ОНП, лихорадка более 38°C, изменения в анализах крови (повышение С-реактивного белка, повышение СОЭ), «две волны» – ухудшение состояния после исходно более лёгкой фазы заболевания. Диагноз острого бактериального риносинусита выставляется при наличии как минимум трех симптомов (EPOS 2012).

Не менее важным является определение степени тяжести течения риносинусита. Одним из способов определения степени тяжести заболевания является определение по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Согласно данному способу пациента просят показать на ВАШ, насколько его беспокоят симптомы риносинусита от 0 до 10 баллов, где легкая степень тяжести соответствует от 0 до 3 балла, средняя степень тяжести – 3- 7 баллов и тяжелая от 7 до 10 баллов (EPOS 2012).

Определить тяжесть течения риносинусита можно по клиническим признакам. Легкой степени тяжести соответствуют такие симптомы как отсутствие лихорадочной реакции, умеренно выраженные заложенность носа, выделения из носа, кашель, которые не влияют или незначительно

вливают на качество жизни пациента; отсутствие головных болей в проекции ОНП и отсутствие осложнений. Средней степени тяжести соответствуют симптомы: температура не выше 38°C, выраженные заложенность носа, выделения из носа и кашель, умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента; ощущение тяжести в проекции ОНП, возникающие при движении головой или наклоне головы, наличие осложнений со стороны среднего уха, отсутствие внутричерепных и орбитальных осложнений. Тяжелой степени тяжести соответствуют симптомы такие как температура выше 38°C, выраженные мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента; постоянная болезненность в проекции ОНП, усиливающаяся при движении и наклонах головы, перкуссии в проекции ОНП, наличие осложнений внутричерепных и орбитальных осложнений (Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014).

1.2. Изменения иммунного статуса у больных риносинуситом.

Эффективная защита поверхности верхних дыхательных путей обеспечивается благодаря взаимодействию механизмов врожденного и адаптивного иммунитета (Ярилин А.А., 2010; Brandtzaeg P., 1995,1998). Резистентность слизистых оболочек к микробному заражению путем уменьшения доступности рецепторов эпителия для патогенных факторов за счет блокирования их микробами сапрофитной флоры, антимикробными веществами секретов слизистой оболочки (лизоцим, секреторные антитела, лактоферрин и др.) и мукоцилиарного транспорта обозначают как «колониционный иммунитет» (Хаитов Р.М., 2014).

Особенности течения воспалительных заболеваний в ОНП определяются формированием иммунной системы в детском возрасте, поэтому лечение и профилактика заболеваний ОНП является одной из важных проблем начиная с детского возраста (Цветков Э.А., 2005). Большое

значение отдается изучению местного и системного иммунитета при данной патологии.

В настоящее время признается существенная роль измененной иммунологической реактивности организма больного в патогенезе различных форм риносинуситов (Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., 2009; Камалова И.И., Щербаков Д.А., 2010; Федин А.В., 2013). Нарушения в иммунной системе приводят к снижению защитных сил организма, что повышает вероятность возникновения различных заболеваний, в том числе риносинуситов (Тимчук Л.Э., 2007), способствует переходу острых процессов в хронические, часто рецидивирующие и вялотекущие, развитию осложнений.

Изменения иммунного статуса у больных риносинуситом изучали многие авторы, так Д.И. Заболотный, В.Ф. Антонив. (1998, 2007) показали, что острый риносинусит протекает на фоне повышения в секрете слизистой оболочки ОНП уровня секреторного иммуноглобулина А, IgG, Ig А, а уровни сывороточных IgG и Ig А не изменяются, при этом концентрация IgM повышается. Яценко М.И. (2005) доказал, что предрасполагающим фактором перехода острого процесса в хроническую форму является дисбаланс иммуноглобулинов, возникающий на фоне умеренного снижения концентрации Ig А в сыворотке крови и резкого снижения секреции sIg А, особенно в сочетании со сниженным уровнем противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IFN γ). Волков А.Г., Трофименко С.Л. (2001) при обследовании больных с хроническим инфекционно-аллергическим риносинуситом выявили дефицит по Т-клеточному звену, а также ослабление неспецифических факторов защиты – фагоцитарного звена иммунитета. По данным О.А. Коленчуковой (2005), у больных с хроническим риносинуситом наблюдается лейкоцитоз и увеличение процентного содержания CD22⁺-лимфоцитов в крови, а также снижение процентного и абсолютного содержания CD4⁺-лимфоцитов. По данным многих авторов, при воспалении ЛОР органов наблюдается увеличение содержания в сыворотке крови IL-1 β и

ФНО α (Ohshima G.,1992; Eun-Hwan, 1998; Третьякова И.Е.,2004; Журавлев А.С,2004). Также увеличение IL-1 β и IFN γ наблюдается в ротоглоточном секрете при риносинусите (Мельников О.Ф.,2006).

Г.В. Лавренова и соавт. (2009) также изучали особенности фагоцитарной активности фагоцитов в процессе формирования гнойного риносинусита. Было выявлено, что концентрация IL-8 между группами больных ОГРС и ХГРС выявлено не было, однако отмечалась тенденция к полуторократному повышению этого показателя в группе больных ОГРС по сравнению с больными хронической формой.

1.2.1. Цитокиновая регуляция воспалительного процесса при риносинусите.

В ходе специфического иммунного ответа Т-хелперы дифференцируются из CD4-клеток. Имеется несколько клонов Т-хелперов: Th-0, Th-1, Th-2, Th-9, Th-17, Th-22, др., количество которых постоянно дополняется новыми данными. Именно Т-хелперы продуцируют цитокины, регулирующие большинство иммунных реакций (Галактионов В.Г., 2004; Кетлинский С.А., 2008).

Вирусные антигены стимулируют макрофаги, которые продуцируя IL-12, способствуют дифференцировке Th-0 в Th-1, которые отвечают в основном за реакции клеточного иммунитета. Th-1 продуцируют цитокины, среди которых особое значение имеют IL-2, IFN- γ и TNF. IFN- γ стимулирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры (NK). NK-клетки также способны продуцировать IFN- γ , который, в свою очередь, вновь активизирует макрофаги к продукции IL-12 (Симбирцев А.С.,2002).

Th-2 лимфоциты отвечают за развитие гуморального иммунитета. Дифференцировка Th-0 в Th-2 происходит под влиянием IL-4. В то же время IL-4 подавляет продукцию IL-12, предотвращая пролиферацию Th-1. Th-2 отвечают за гуморальное звено иммунитета, а продуцируемые ими цитокины - IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 - принято относить к числу противовоспалительных

цитокинов. Вирусная инфекция и внутриклеточные бактерии активируют макрофаги к продукции IL-12 и к дифференцировке клеток-хелперов в Th-1, тогда как бактериальные антигены и аллергены - в Th-2 (Симбирцев А.С.,2002).

Цитокины – это эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, регулирующие развитие, ряд физиологических функций и поддержание нарушенного гомеостаза. Цитокины участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций. К цитокинам относятся интерфероны, интерлейкины, ростовые и колониестимулирующие факторы, хемокины, медиаторы из группы фактора некроза опухолей, трансформирующие ростовые факторы и некоторые другие молекулы (Ярилин А.А., 1997; Кетлинский С.А.,2008; Горин В.С. и соавт., 2012;).

Цитокины имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, отличающих их от других классов регуляторных молекул. Среди этих характеристик важнейшими считаются следующие: плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети. В связи с этим цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции, существующую на ряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза, причем все три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы (Симбирцев А.С., 2002, 2004; Егорова В.Н. и соавт., 2012).

Регуляция защитных реакций организма цитокинами происходит также путем организации защитных реакции на уровне целостного организма за счет регуляции практически всех сторон развития воспаления и иммунного ответа. Эта функция связана с защитой от инфекционных агентов и восстановлением поврежденных тканей. В первую очередь цитокины

регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эпителиев, эндотелия, соединительной ткани (Азаматова Э.К. и соавт.,2009). Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции с её классическими проявлениями: гиперемией, появлением болевого синдрома, развитием отека и нарушением функции (Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж,2009).

Синтез цитокинов начинается при проникновении в ткани патогенов или нарушении их целостности (Смирнов М.Н.,2000). Продукция цитокинов является составной частью клеточного иммунитета, связанного с распознаванием клетками миеломоноцитарного ряда сходных структурных компонентов различных патогенов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (Medzhtov R., Janeway C., 1997). Лейкоциты выделяют соответствующие паттерн-распознающие рецепторы, называемые Toll-like receptors (TLR) и специфические для определенных структур паттернов микроорганизмов (Brightbill H., Modlin R., 2000). После взаимодействия микроорганизмов или их компонентов с TLR начинается внутриклеточный каскад передачи сигнала, приводящий к усилению функциональной активности лейкоцитов и экспрессии генов цитокинов (Akira S., Takeda K.,2004; Beutler B., 2004).

Активация TLR приводит к синтезу основных групп цитокинов - провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа, главным образом IFN- α/β . Основным событием является синтез комплекса провоспалительных цитокинов из семейства IL-1, IL-6, TNF и хемокинов, стимулирующих большинство дальнейших событий в развитии воспалительной реакции, участвующих в поддержании и регуляции воспаления, включая все типы лейкоцитов, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты. Это обеспечивает последовательные этапы развития воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета (Козлов В.К.,2010). Второй механизм связан с интерфероном, который обеспечивает

реализацию противовирусной защиты (Симбирцев А.С., Кетлинский С.А. 2004, 2008).

Цитокины ответственны за развитие воспаления, а затем регенерацию тканей. При развитии системной воспалительной реакции (острофазового ответа) цитокины влияют практически на все органы и системы организма, которые участвуют в регуляции гомеостаза. Одно из первых проявлений системной воспалительной реакции заключается в подъеме температуры тела, связанное с действием цитокинов на терморегуляторный центр гипоталамуса, (Фрейдлин И.С.,1998). Повышение температуры является защитной реакцией, так как при повышении температуры снижается способность ряда бактерий к размножению, но, возрастает пролиферация лимфоцитов.

Под влиянием цитокинов в печени увеличивается синтез острофазовых белков, компонентов системы комплимента, нужных для борьбы с патогеном, но одновременно снижается синтез альбумина. Также при развитии системной воспалительной реакции происходит изменение ионного состава плазмы крови – снижение уровня ионов железа и повышения уровня ионов цинка.

Таким образом, при развитии системного воспаления цитокины проявляют огромный спектр биологической активности и влияют на работу практически всех систем организма. Однако ни одно из происходящих изменений не носит случайный характер - они нужны для непосредственной активации защитных реакций или требуются для переключения патогеном. На уровне целостного организма цитокины осуществляют связь между иммунной, эндокринной, нервной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в регуляцию единой защитной реакции. Цитокины являются той организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс защитных реакций организма при внедрении чужеродных веществ (Ярилин А.А., 1997;Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Ausstin P.S.,2010).

Сейчас описано более 200 цитокинов. Ряд цитокинов, играет наиболее важную роль в физиологической регуляции острой воспалительной реакции. IL-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма. Главными продуцентами этого цитокина являются макрофаги и эндотелиоциты (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 1998; Binshtok A.M, 2008). Продуцировать IL-1 могут также Т- и В-лимфоциты, фибробласты клетки эндотелия, натуральные киллеры и др. (Thornhill M.H., Haskard D.O.,1990; Butcher E.,1991; Lord P et al.,1991). Синтез IL-1 начинается в ответ на внедрение патогена, либо повреждение тканей. Он необходим для развития воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций - острофазового ответа (Потапнев М.П., Печковский Д.В., 1992; Doi S., Saiki O. et al., 1988). IL-1 не принимает участия в нормальных физиологических процессах, появляясь лишь в ответ на внедрение микроорганизмов, либо на повреждение тканей (Dinarello С.А.,1996). Однако, в незначительных количествах IL-1 продуцируется в органах, постоянно контактирующих с антигенами, таких как слизистые оболочки верхних дыхательных путей, лимфотические узлы, желудочно-кишечный тракт. (Cheng Y.K,2006). IL-1 действует локально, появляясь в системном кровотоке лишь при выраженном инфекционном процессе (Сао L.,2008). У IL-1 существует не менее 50 биологических функций, а мишенями для него служат клетки практически всех органов и тканей (Dinarello С.А.,1994). IL-1 активно участвует в регуляции функции эндотелия и системы свертывания крови, вызывает активацию нейтрофилов, усиливая хемотаксис, стимулирует выход нейтрофилов в очаг воспаления, дегрануляцию и продукцию супероксиданиона (Brandolini L., Serdgi R. et al., 1997). IL-1 проявляет свое действие опосредованно путем индукции синтеза других цитокинов, главным образом IL-8 (Конусова В.Г., 1993; Faciulli et al., 1990).

IL-1 может индуцировать собственный синтез (Симбирцев А.С.,1993, 2011), а также продукцию и секрецию других цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IFN

–а, IL-8, TNF-а). Он обеспечивает каскад иммунологических реакций в процессе иммунного ответа. IL-1 не обладает антимикробной активностью. Механизм его действия связан с активацией естественных защитных реакций путем стимуляции неспецифических и специфических звеньев иммунитета.

Системное действие IL-1 – активация нейроэндокринной системы, перестройка иммунопоэза и иммуностимуляция, изменение числа циркулирующих лейкоцитов, изменение синтеза острофазовых белков (Фрейдлин И.С., 1998).

Повышение температуры тела является одним из первых признаков распространения воспалительного процесса. Пирогенность – один из важных свойств IL-1. На местном уровне цитокины семейства IL-1 ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогенна: обеспечение его локализации и удаления, восстановления поврежденной структуры тканей. На системном уровне действие IL-1 проявляется в случае несостоятельности местных защитных реакций: воспаление продолжает развиваться, возрастает синтез цитокинов, они попадают в циркуляцию. Начинается следующий этап воспаления – системная воспалительная реакция или острофазовый ответ на уровне организма (Кетлинский С.А., 2008; Clark А.К., 2013).

IL-2 синтезируется Т-лимфоцитами в ответ на антигенную стимуляцию или под влиянием со стороны IL-1. IL-2 – ростовой фактор лимфоцитов. Его основной биологический эффект заключается в стимуляции пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, НК-клеток, тканевых макрофагоподобных клеток. IL-2 стимулирует клеточное деление Т-лимфоцитов хелперов, которые синтезируют его в ответ на антигенную стимуляцию, и Т-лимфоцитов киллеров, действуя по аутокринному и по паракринному типу. (Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1992, Ярилин А.А., 1999; Thomson А., Janeway С.А., 1992; Travers Р., Waldmann Т. 1997). В Т-лимфоцитах IL-2 стимулирует продукцию самого IL-2 и усиливает цитотоксические свойства, в В-лимфоцитах стимулирует синтез антител, в

NK-клетках – противоопухолевую активность, а в моноцитах – продукцию провоспалительных цитокинов, бактерицидность и фагоцитоз (Егорова В.Н. и соавт, 2008,2012). IL-2 способен восстанавливать нарушенные взаимоотношения между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток, таких как Th1 и Th2 лимфоцитами (Mossman T.,1991;Del Prete G., Maggi E., 1992; Carotti M.,1994), что регулирует баланс про- и провоспалительных цитокинов.

IL-4 является плейотропным цитокином с широким спектром биологического действия, охватывающей многие типы клеток, участвующих в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. IL-4, обеспечивает проявление хелперных функций Т-лимфоцитов по отношению к В-клеткам. Влияние IL-4 на В-лимфоциты связано с активацией и усилением пролиферации после распознавания антигена, а также с дифференцировкой определенных классов антител, участвующих в реакциях гуморального иммунитета и развитии аллергии (Dawes J.M.,2013). IL-4 является одним из главных регуляторов развития аллергических реакций и аллергического воспаления в тканях, так как помимо индукции синтеза указанных классов антител этот цитокин является ростовым фактором для базофилов, тучных клеток, эозинофилов (Кетлинский С.А., 2008).

IL-6 один из медиаторов межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Продукция гена IL-6 происходит под влиянием попадающих в организм бактерий, вирусов и их продуктов, а также провоспалительных цитокинов (De Oliveira С.М.,2011). Основными проявлениями биологической активности IL-6 в организме являются: активация пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов и усиление синтеза антител, активация пролиферации Т-лимфоцитов за счет индукции экспрессии рецепторов IL-2 и увеличение продукции IL-2, активация острофазового ответа, усиление функциональной активности Т-киллеров, а также пирогенное действие. IL-6 является главным активатором синтеза большинства острофазовых белков в печени, тогда как провоспалительные

цитокины IL-1 и TNF стимулируют лишь синтез отдельных белков и могут действовать опосредованно через IL-6 (Krook A.,2008).

IL-8 – цитокин воспаления. Он обеспечивает хемотаксис в зону воспаления различных типов клеток, таких как, нейтрофилы, моноциты, Т-клетки, эозинофилы. Продуцируется IL-8 макрофагами, эпителиоцитами, лимфоцитами, фибробластами под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, таких как TNF и IL-1. Повышенный уровень IL-8 характерен для хронических и острых состояний. IL-8 усиливает адгезивные свойства нейтрофилов изменяя экспрессию интегринов и других соединений с адгезивными свойствами (Dianzani C.,2001). IL-8 вызывает миграцию клеток и способствует их адгезии, что делает его активным участником острой воспалительной реакции в клетках проникновения патогена (Лавренова Г.В. и соавт., 2009).

IL-10 синтезируется активированными Th-2 и Th-1клетками, В-лимфоцитами, тучными клетками. Первичными мишенями IL-10 являются лимфоциты и АПК. IL-10 реализует свой иммуносупрессивный эффект действуя на Т-клетки и посредством АПК (Fiorentio D, et al.,1991;Steinbrick K. et al.,1997). IL-10 ингибирует синтез провоспалительных цитокинов; периферические моноциты крови чувствительны к IL-10. Он способен предотвратить дифференцировку моноцитов в тканевые макрофаги и дендритные клетки, которые важны для осуществления функции представления антигена Т-клетками (Bancherean J. et al.,2003). IL-10 супрессирует продукцию провоспалительных цитокинов и антигенпредставляющую функцию дендритных клеток и макрофагов (de Wall Malefyt K. et al.,1991; Fiorentino D. et al.,1991; Romagnani S.,1995). IL-10 является ингибитором клеточного иммунитета(Spits H., de Waal Malefyt R., 1992). IL-10 может вызвать изменение направленности иммунитета переводя его из Th1 в Th2 зависимый иммунный ответ. IL-10 влияет на В-клетки: предотвращает апоптоз и усиливает дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие Ig M(Levi Y., Brouet J.1994). IL-10

играет роль во включении синтеза иммуноглобулинов. IL-10 активирует NK-клетки, способствуя увеличению их цитотоксичности. Поэтому IL-10 нельзя считать полностью иммуносупрессивным цитокином.

Фактор некроза опухоли альфа является центральным медиатором иммунитета и воспаления. Фактор некроза опухоли регулирует многие иммунные процессы влияя на апоптоз иммуноцитов, нормальных и злокачественно перерожденных клеток (Ярилин А.А.,1999). Фактор некроза опухоли имеет ярко выраженные системные эффекты, которые на прямую зависят от концентрации в кровотоке. В результате высвобождения фактора некроза опухоли повышается проницаемость капилляров, повреждается эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз (Costa S.K., 2006). Существует три основных направления действия TNF: цитотоксическое, направленное на клетки опухоли или клетки, пораженные вирусами; иммуномодулирующее и противовоспалительное, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток (Козлов В.К., 2010).

1.3 Диагностика риносинуситов.

Постановка правильного диагноза в значительной степени зависит от точности определения формы риносинусита и специфики воспалительного процесса в пазухах. Диагностика риносинуситов проводится комплексно и основывается на анализе жалоб больного, анамнезе заболевания, клинических симптомах, результатов инструментальных методов исследования. Следует отметить, что диагноз острого риносинусита продолжает оставаться клинико-рентгенологическим диагнозом. В этой связи обзорная рентгенограмма ОНП является самым распространенным методом диагностики поражений ОНП (Зенгер В.Г.,2003; Пискунов С.З., Пискунов Г.З.,1993; Рязанцев С.В. и соавт., 2003). Стандартная рентгенография ОНП может производиться в носолобной и носоподбородочной проекциях.

Носолобная проекция используется для оценки состояния верхнечелюстных пазух и лобных пазух, а также клеток решетчатого лабиринта, носоподбородочная – для исследования лобных пазух и чешуи лобной кости. При подозрении на патологию лобной пазухи обязательно выполнение снимков в боковой проекции, а также в проекции по S.Wellin. Однако, значительно усложняют распознавание патологических процессов в лобных пазухах изменение или отсутствие межпазушной перегородки, асимметрия полостей и глубина пазух (Пужаев С.И., 2014). Рентгенограммы в полуаксиальной, боковой проекциях, по Резе, S.Wellin также могут стать источником ошибок (Волков А.Г., Ненахов М.И., 1998; Волков А.Г., Краснопольский О.В., 2002).

Достоверность рентгенографии в диагностике риносинуситов составляет около 76,4% (Кузнецов С.В., Накатис Я.А., 1994), а количество ошибочных данных от 50 до 74,9% (Терновой С.К., Араблинский А.В., 2004).

Диафаноскопия – метод исследования ОНП, патологических скоплений жидкости в полостях путем их просвечивания. Метод диагностики абсолютно безвредный и точный. При поражении ОНП каким-либо процессом, интенсивность свечения уменьшается (Волков А.Г., Грошков К.К., 2008).

Функциональное состояние полости носа определяется гемодинамикой в магистральном и микроциркуляторном руслах носовых раковин (Пискунов С.З., Пискунов Г.З., 1991).

Внедрение в практику рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) позволило значительно повысить качество диагностики заболеваний носа и ОНП (Крюков А.И. и соавт., 2012). РКТ является лидером среди лучевых методов диагностики риносинуситов (Киселев А.С., Руденко Д.В., 1999; Пискунов И.С., 2002). Основные преимущества РКТ состоят в том, что она дает пространственное отображение взаимоотношений внутриносовых структур и ОНП, позволяет судить о характере анатомических нарушений и их влиянии на развитие патологического процесса, оценить характеристику

тканей по их рентгенологической плотности. Чувствительность метода РКТ составляет 74-89%, а специфичность 76-88% (Терновой С.К. и соавт.,2004) РКТ исследование часто используется в трудных случаях дифференциальной диагностики.

Меньшее значение для диагностики синусита имеет магнитно-резонансная томография (МРТ), что обусловлено большой частотой гипердиагностики патологии ОНП (Овчинников Ю.М. и соавт.,2002). Результаты МРТ могут быть необъективными – это утолщение слизистой оболочки при физиологическом носовом цикле, катаральном воспалении. МРТ не выявляет точно наличие костных дефектов, поэтому метод МРТ является взаимодополняющим к РКТ.

1.3.1. Лабораторная диагностика риносинусита.

Для диагностики острого риносинусита «золотым стандартом» является выделение бактерий в высокой концентрации из клинического материала, полученного из пазухи (Rosenfeld R.M et al.,2007; Свистушкин В.М.,2016). Но пункция и/или зондирование ОНП – травматичные манипуляции, которые должны проводиться по строгим показаниям. Мазки из среднего носового хода всегда смешаны с микрофлорой полости носа, что часто не соответствует микрофлоре пазухи носа, а следовательно не пригодны для микробиологической диагностики источника риносинусита (Свистушкин В.М., Шевчик В.А., 2014).

В настоящее время важной проблемой клинической практики является дифференциальная диагностика катарального и гнойного риносинусита. Это особенно актуально с точки зрения распространенности этих процессов: гнойное воспаление ОНП составляет 3-5% случаев, в остальных случаях это катарально-отечная форма заболевания (Свистушкин В.М., 2014).

Один из способов дифференциальной диагностики - это микробиологическое исследование содержимого пазухи. При этом

исследовании образцы содержимого верхнечелюстных пазух для бактериологического исследования получают с помощью пункции или зондирования. Затем производят посев материала методом "тампон-петля" в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. на кровяной агар для выделения микроорганизмов (Пункт 1.5. «Микробиологические методы исследования отделяемого дыхательных путей» Приложения 1 к Приказу Минздрава СССР от 22 апреля 1985 г. N 535 "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений"). В результате бактериологического исследования определяют микроорганизмы. В этом исследовании есть недостатки: 1) инвазивность, т.к. для аспирации содержимого пазухи проводят пункционную гайморотомию или зондирование других пазух. Эти манипуляции являются инвазивными, требуют анестезии и могут вызвать ряд осложнений (Волков А.Г., Кондрашов П.А., 2015), а в ряде случаев при вирусном риносинусите такие манипуляции не показаны; 2) низкая эффективность, т.к. невозможно провести дифференциальную диагностику вирусного и поствирусного риносинусита, а результат исследования может быть получен не ранее 2-3 суток после забора материала.

ПЦР-диагностика обнаруживает наличие возбудителей инфекционных заболеваний тогда, когда другими методами это сделать невозможно. Метод ПЦР позволяет выявить единичные клетки вирусов или бактерий. Специфичность теста при использовании технологии ПЦР для всех вирусных, бактериальных, микоплазменных, хламидийных инфекциях достигает 100%. В сложных случаях исследуют мазок взятый из носа и зева, аспират из носа методом ПЦР. Единственный недостаток метода – срок выполнения 2 рабочих дня (Косяков С.Я., Анготоева И.Б., 2013).

Однако, ни один метод не является абсолютно достоверным. Любой результат дополнительного исследования надо рассматривать исходя из анамнеза, жалоб больного и эндоскопического исследования.

Риносинусит, как локальная инфекция может проявляться местными признаками и системной воспалительной реакцией. Лабораторными маркерами системного воспаления являются: лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг формулы влево, повышение СОЭ – при гнойном риносинусите, лимфоцитоз – чаще при катаральном процессе. К более современной диагностике воспаления относятся показатели С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ). СРБ – α -2-глобулин общепринятый острофазный маркер воспалительных процессов, синтезируется гепатоцитами под влиянием IL-6. СРБ относят к основным белкам острой фазы воспаления, т.к. в сыворотке крови он возрастает через 3-6 часов воспаления, и концентрация его изменяется при усилении или уменьшении тяжести воспаления. СРБ «узнает» инфекционные факторы, имеющие отношение к бактериям и вирусам, а также неинфекционные, такие как частицы некротизированной ткани и т.д. СРБ отражает изменение тяжести процесса, но не говорит о причинах (Вельков В.В., 2009). При повышении СРБ до 10-30 мг/л – интерпретируется как вирусная инфекция, метастазирование опухоли, вялотекущее хроническое и системное ревматологическое заболевание. СРБ возрастает до 40-100 мг/л при бактериальных инфекциях, повреждении тканей; до 300 мг/л и выше повышается СРБ при тяжелых генерализованных инфекциях, ожогах, сепсисе.

Прокальцитонин (ПКТ) – гликопротеин, предшественник гормона кальцитонина появляется в крови при воспалительном процессе. В норме их синтез осуществляется в С-клетках щитовидной железы, при генерализации бактериальной инфекции происходит активная выработка ПКТ в нейроэндокринных клетках легких, печени, поджелудочной железе, макрофагах и других тканях (Алибаева К.М., 2015). В норме уровень ПКТ в плазме составляет менее 0,05 нг/мл. При локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений уровень ПКТ повышается незначительно (0,3-1,5 нг/мл), при тяжелых вирусных инфекциях уровень ПКТ не увеличивается вообще или возрастает умеренно. Уровень ПКТ выше

2 нг/мл говорит об инфекционном процессе с системным воспалением. Уровни ПКТ выше 10 нг/мл возрастают у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком. При тяжелой генерализованной бактериальной, грибковой и паразитарной инфекции с наличием системных проявлений уровни ПКТ возрастают мгновенно и сильно. При воспалительном процессе уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6-12 часов. Существуют работы, доказывающие, что ПКТ помогает в дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной инфекции (Вельков В.В., 2008; Антонова С.С. и соавт. 2008; Старовойтова С.В., 2007).

1.3.2. Исследование цитокинового профиля у больных риносинуситом.

Действие цитокинов тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, нервной и эндокринной системы в ответ на стресс (J.Connon, J. Vander Meer et al., 1998; Галактионов В.Г., 2004). Усиление продукции определенных цитокинов воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда цитокинов также способно провоцировать заболевание (Козлов В.К., 2010). Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, целесообразно измерять их уровень в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов или в естественных жидкостях – слезе, смывах из полостей, моче, спинномозговой жидкости. Уровни цитокинов в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние иммунной системы, т.е. синтез цитокинов клетками организма *in vivo*. Определение уровней продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови (МПК) *in vitro* показывает функциональное назначение клеток. Спонтанная продукция

цитокинов МПК в культуре свидетельствует, что клетки уже инактивированы *in vivo*. Индуцированный синтез цитокинов отражает потенциальную, резервную способность клеток отвечать на антигенный стимул (на действие лекарственных препаратов). Сниженная индуцированная продукция цитокинов *in vitro* может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния (Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1998).

При оценке уровней цитокинов необходимо помнить, что цитокины являются антигеннеспецифическими факторами. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня тех или иных цитокинов невозможна. Тем не менее, изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе (Смолягин А.И. и соавт, 2002; Сибиряк С.В. и др., 2006). Определение уровней цитокинов используется при применении новых иммуномодулирующих препаратов на основе рекомбинантных цитокинов и их антогонистов для изучения фармакокинетики этих препаратов, а также их способности индуцировать синтез других цитокинов (Арефьева Н.А. и соавт, 2009; Сибиряк С.В. и др., 2006).

В настоящее время придают важное значение оценке иммунорегуляторного звена. Соотношение числа CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови человека называют «иммунорегуляторным индексом». В зависимости от заболевания значение этого показателя могут изменяться в сторону повышения или уменьшения (Хаитов Р.М., 2009).

В США в 2007 году Ueno H. и соавторы ввели понятие «иммунологический компас» - соотношение между конкретной парой цитокина и его антогониста. Величина соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациента

свидетельствует об активности и выраженности системного воспаления (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

Изучение цитокинов проводится на различных уровнях в зависимости от поставленных задач. Имеются разные методы: методы оценки биологической активности цитокинов, иммунохимические методы и молекулярно-биологические. Чаще всего проводится определение уровней цитокинов в различных биологических средах с помощью ИФА. Эти тест-системы позволяют проводить количественный анализ содержания цитокинов в любых биологических жидкостях и обладают высокой чувствительностью для определения уровней цитокинов (Хаитов Р.М, 2009). На сегодняшний день самым современным методом для количественной оценки концентрации цитокинов является проточная цитофлуорометрия. Этот метод позволяет анализировать до 25 цитокинов. Для определения иммунологически значимых факторов стали прибегать к методу полимеразной цепной реакции. Оценить уровень экспрессии генов, в том числе кодирующих иммунологически значимые молекулы можно при использовании ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (Ярилин А.А., 2010).

В последние годы активизировались исследования цитокинов в области офтальмологии, гинекологии, хирургии, эндокринологии. М.В.Черешнева и соавт. (2002) изучали в динамике профиль цитокинов IL-4, IFN, TNF в сыворотке крови больных с различными видами воспаления глаз. Анализ изменения концентрации цитокинов в сыворотке крови выявил резкое увеличение количества IFN и повышение уровня TNF у больных с ранением глаз. О.С.Слепова и соавт. (2002) обследовали 197 больных с кератитами, кератоувеитами и увеитами различной этиологии. У большинства пациентов с активными увеитами и кератоувеитами наблюдали значительное повышение в сыворотке концентрации провоспалительных белков – TNF (63%), IL-1 (34%). Содержание IL-4 при этом было значительно ниже (34%). В слезной жидкости IL-4 выявляли чаще (50%), чем TNF и IL-1

(18%), но в низкой концентрации. Установлено, что гиперпродукция цитокинов, регулирующих воспаление, наиболее характерна для двусторонних, генерализованных увеитов, а длительное присутствие TNF и IL-1 в сыворотке повышает риск билатерализации процесса у больных с односторонними увеитами.

Л.И.Винницкий и соавт. (2002) при изучении медиаторов иммунной системы у хирургических больных сделали вывод, что изменение показателей цитокинового статуса может являться одним из лабораторных критериев оценки эффективности лечения у хирургических больных в послеоперационном периоде. К такому же выводу пришли А.И.Смолягин и соавт. (2002) при изучении иммунного и цитокинового статусов у больных при инфекционно-воспалительной тиреоидной патологии.

Проводились исследования при вирусных инфекциях. Результатами проведенных исследований О.Н.Поповцевым и соавт. (2002), показано, что определение провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6) и IFN как на системном, так и на локальном уровнях может быть использовано для оценки активности воспалительного процесса и прогнозирования его исходов при различных вирусных инфекциях, а также при дифференциальной диагностике вирусных заболеваний с другими видами патологии.

Исследование цитокинов в сыворотке крови является более универсальным методом исследования, так как позволяет проводить статистическую обработку данных у больных с различными формами риносинусита. Концентрация цитокинов при катаральной и гнойной форме риносинусита в секрете слизистой оболочки может значительно варьировать в связи с анатомическими особенностями, вовлеченности одной или более пазух, частотой «отсмаркивания» больного, другими индивидуальными особенностями. Кроме этого, невозможно выполнять универсальный забор материала при синуситах передней и задней группы пазух. Поэтому исследование цитокинов в плазме более предпочтительно.

В настоящее время попытки изучения выработки цитокинов широко предпринимаются в работах, посвященных возникновению и развитию, а также особенностям течения заболеваний в различных специальностях. Анализ обширных данных литературы демонстрирует существенные отличия цитокинового профиля в очаге гнойного воспаления и в циркуляции при различных формах воспаления ОНП. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, не поступают в кровоток, в сыворотке крови могут быть небольшие количества цитокинов, недостаточные для проявления системных эффектов (Чепель Э. и соавт., 2008; Арефьева Н.А., 2010). Только при патологии содержание в сыворотке крови цитокинов повышается. Так, при длительных воспалительных процессах в крови накапливаются провоспалительные цитокины: IL-1, IL-6, TNF α , а также повышается концентрация воспалительных цитокинов в очагах воспаления (Dudley M., Rosenberg S., 2003).

Для острого воспалительного процесса, локализующегося в слизистой оболочке носа и пазух, характерно повышение продукции провоспалительных цитокинов (Галкина О.В., 2001; Rudak С. и др. 1998). Результаты исследований свидетельствуют о ведущей роли IL-1 в патогенезе острого воспаления (Linden M., 1995; Roseler S., 1995; Rudack С и др. 1998). Особенно отмечается повышение продукции IL-8 при хроническом риносинусите (Roseler S., 1995; Bachert С., 1997; Rudack С., 1998; Катинас Е.Е., 2003).

Имеются также сведения о возрастании продукции и других провоспалительных цитокинов, авторы отмечают увеличение уровня TNF (Buehring I. и др., 1997).

Л.Э.Тимчук, С.В.Рязанцев (2009) в своей работе показали, что клиническое снижение уровней провоспалительных цитокинов характеризуется улучшением общего самочувствия, снижением температуры тела, уменьшением интенсивности головных болей, купированием воспалительной реакции в ОНП; М.С Плужниковым и соавт. (2008) было

изучено 135 пациентов с острыми гнойными риносинуситами и рецидивирующими гнойными риносинуситами. По данным их исследования концентрации IL-8 и TNF при остром гнойном риносинусите значительно превышали соответствующие показатели у больных с рецидивами заболевания. Выраженность местных признаков воспаления (гиперемия и отечность слизистой оболочки полости носа и пазух) у пациентов коррелировала с уровнем IL-8 и TNF в очаге воспаления; выявлены различия в реагировании иммунной системы у пациентов с острым и рецидивирующим гнойным риносинуситами проявляющиеся на локальном уровне.

В работах Л.Ф.Азнабаевой (2002, 2008, 2012, 2015) показано, что ключевую роль в патогенезе гнойных риносинуситов с нетипичным течением имеет недостаточность продукции IL-1 на системном уровне, которая обусловлена низкой способностью лейкоцитов периферической крови к продукции цитокина IL-1.

Накоплено много знаний о связи клинических признаков различных форм риносинуситов с изменением уровней цитокинов в сыворотке крови пациента. Однако, на сегодняшний день, так и не проведена систематизация этих данных с целью их практического применения в ежедневной практике врача оториноларинголога для повышения эффективности диагностики риносинуситов.

Таким образом, остается актуальным вопрос о правильном выборе тактики лечения острого риносинусита в зависимости от характера заболевания и степени тяжести его течения.

Анализ литературы показал, что в настоящее время клиническая картина риносинусита меняется. Классические симптомы синусита, описанные в учебниках и монографиях, не всегда проявляются, что связано с изменением патогенной микрофлоры, экологией, влиянием бесконтрольного применения лекарственных средств, изменением иммунного статуса. Определение степени тяжести риносинусита и его этиологии строится, как

правило, на основании клинической картины заболевания, основываясь на субъективных симптомах заболевания. Необходима разработка новых, быстрых, эффективных, а главное объективных методов диагностики и дифференциальной диагностики риносинусита. Прогнозирование тяжести течения заболевания необходимо для определения объема оказания медицинской помощи. Риносинусит легкой и средней степени тяжести можно лечить амбулаторно, что весьма актуально в условиях сокращения коечного фонда. В связи с этим представляется перспективным изучение цитокинового статуса пациента и его изменений при различных формах риносинусита. По данным литературы в настоящее время нет способов диагностики риносинусита, основанных на использовании анализа цитокинового статуса пациента. Поиск и усовершенствование таких методов диагностики и дифференциальной диагностики риносинусита является актуальной задачей оториноларингологии.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1. Материал исследования.

В основу работы положены результаты обследования 120 больных острым риносинуситом, находившиеся на лечении в клинике кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета на базе оториноларингологических отделений МБУЗ «Городская больница №1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону» в период с июня 2012 года по сентябрь 2014 года. Возраст больных: от 15 до 72 лет.

Критерии включения:

- 1) наличие острого воспалительного процесса в слизистой оболочке носа и ОНП

Критерии исключения:

- 1) полипы слизистой оболочки носа и ОНП,
- 2) одонтогенный риносинусит,
- 3) орбитальные и внутричерепные риносинусогенные осложнения,
- 4) сопутствующие заболевания ЛОР органов (хронический декомпенсированный тонзиллит, хронический ринит),
- 5) любые проявления атопии в анамнезе (аллергические риносинуситы, поллиноз, другие аллергические заболевания),
- 6) хронические соматические заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.).

Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=31) в возрасте 21-35 лет не имеющие жалоб на нарушение носового дыхания, без хронических заболеваний.

Распределение больных по гендерному типу показано в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных по гендерному признаку.

Пол	Группы больных		
	I	II	III
Мужчины	20 (38,5%)	20 (60,6%)	18 (51,4%)
Женщины	32(61,5%)	13 (39,4%)	17 (48,6%)
Всего	52	33	35

Распределение больных по возрастным группам дано в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных в группах по возрастным периодам.

Возраст	I группа		II группа		III группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
≥20	7	13,5	6	18,2	4	11,4
21-30	18	34,6	14	42,4	10	28,6
31-40	13	25	4	12,1	11	31,4
41-50	7	13,5	2	6,1	5	14,3
51-60	3	5,8	3	9,1	4	11,4
≤61	4	7,7	4	12,1	1	2,9
Всего	52		33		35	

Все группы больных были сформированы по принципу распределения по степени тяжести риносинусита.

I группу составили 52 больных с легким течением острого риносинусита.

Основные жалобы больных:

- заложенность носа,
- выделения из носа.

Данные симптомы беспокоили в течение 5-7 дней.

При обследовании:

- температура тела до 37⁰С,
- головная боль в проекции ОНП отсутствует.

При объективном исследовании:

-слизистая оболочка носа гиперемирована, отечна

-экссудат в полости носа:

- слизистый экссудат в общих носовых ходах у 23 больных с
- слизисто-гнойный экссудат в общих носовых ходах у 9 больных
- экссудат отсутствовал у 25 больных

На КТ ОНП выявлено:

- снижение прозрачности одной из ВЧП в виде утолщения слизистой оболочки и наличие жидкостного содержимого у 10 больных
- снижение прозрачности в обеих ВЧП в виде утолщения слизистой оболочки у 38 больных
- снижение прозрачности в нескольких ОНП с одной и обеих сторон у 4 больных.

При исследовании общего анализа крови:

- показатели в норме у 30 больных
- незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево у 22 больных.

При определении степени тяжести по ВАШ больными было отмечено от 0 до 3 баллов.

II группу составили 33 больных со средней степенью тяжести острого риносинусита.

Основные жалобами больных:

- заложенность носа
- выделения из носа
- ощущение тяжести в голове.

Данные симптомы беспокоили в течение 7-10 дней.

При обследовании:

- температура тела от 37.2⁰С до 38⁰С

-боль при пальпации и перкуссии передних стенок ОНП отмечали 13 больных,

При объективном исследовании:

- слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены,

-экссудат в полости носа

- слизисто-гнойный экссудат в общих носовых ходах отмечался у 25 больных
- полоска гноя в среднем носовом ходе была у 6 больных
- экссудат отсутствовал у 2 больных

На КТ ОНП выявлено:

-снижение прозрачности одной из ВЧП в виде утолщения слизистой оболочки и жидкостного содержимого у 3 больных

-снижение прозрачности в обеих ВЧП в виде отека слизистой оболочки и уровня жидкости у 21 больного риносинуситом

-снижение прозрачности в нескольких ОНП с обеих сторон в виде утолщения слизистой оболочки у 9 больных.

При исследовании общего анализа крови:

- сдвиг лейкоцитарной формулы влево у всех больных.

При определении степени тяжести по ВАШ больными было отмечено от 3 до 6 баллов.

III группу составили 35 больных с тяжелой степенью тяжести острого риносинусита.

Основные жалобы больных:

- головная боль,
- заложенность носа
- выделения из носа.

Данные симптомы беспокоили в течение 10-13 дней

При обследовании:

- повышение температуры тела от 38⁰С до 38,6⁰С
- боль при пальпации нижней стенки одной из лобных пазух отмечали 23 человека, боль при пальпации нижних стенок обеих лобных пазух отмечали 7 больных.

При объективном исследовании:

- слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, носовые ходы сужены,

-экссудат в полости носа:

- гнойный экссудат в средних носовых ходах у 27 больных
- экссудат отсутствовал у 8 больных

На КТ ОНП выявлено:

- полное снижение прозрачности в обеих ВЧП за счет содержания жидкостного содержимого у 15 больных
- Снижение прозрачности в нескольких ОНП, за счет отека и жидкостного содержимого у 20.

При исследовании общего анализа крови:

- сдвиг лейкоцитарной формулы влево у всех 35 больных.

При определении степени тяжести по ВАШ больными было отмечено от 7 до 10 баллов.

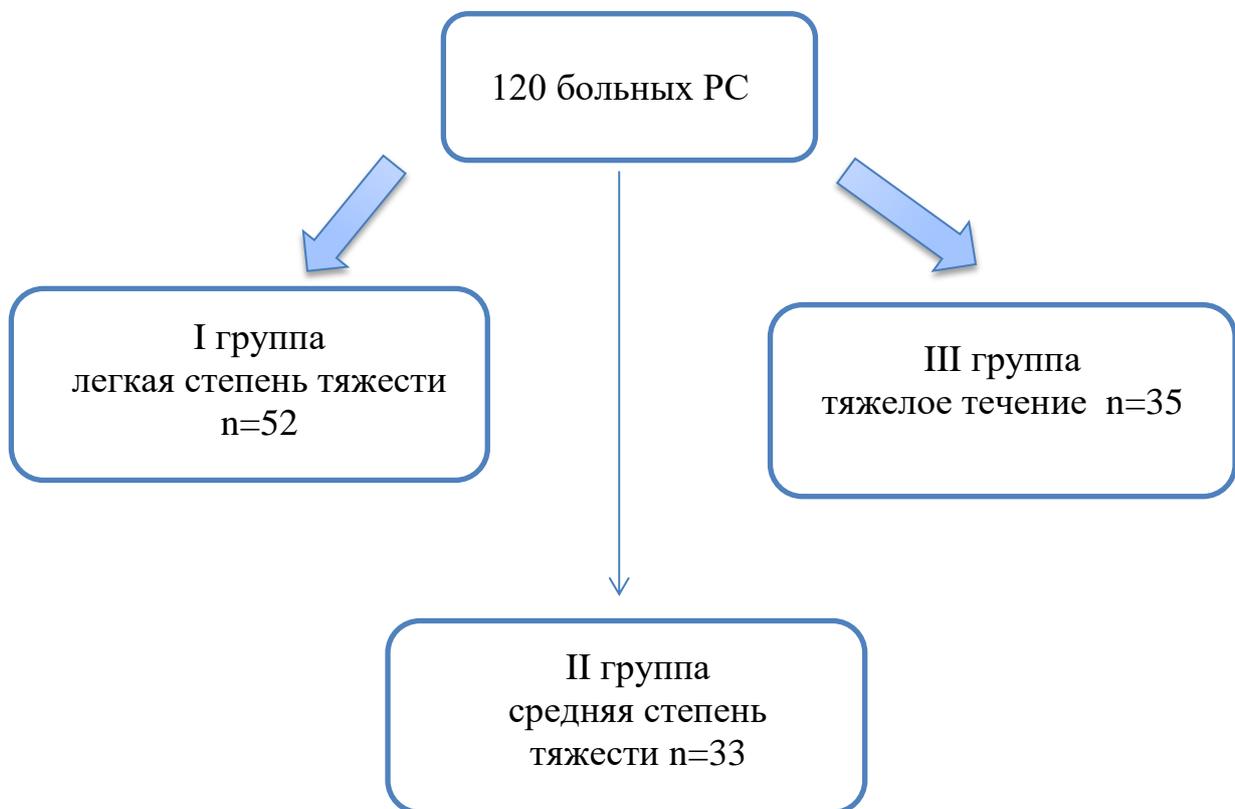


Рисунок 1 - Распределение больных на группы

В свою очередь каждая группа была распределена на две подгруппы по характеру воспалительного процесса. Больные с катаральным воспалительным процессом в слизистой оболочке носа и ОНП составили подгруппу «А», с гнойным воспалительным процессом – подгруппу «Б» (Рисунок 2).

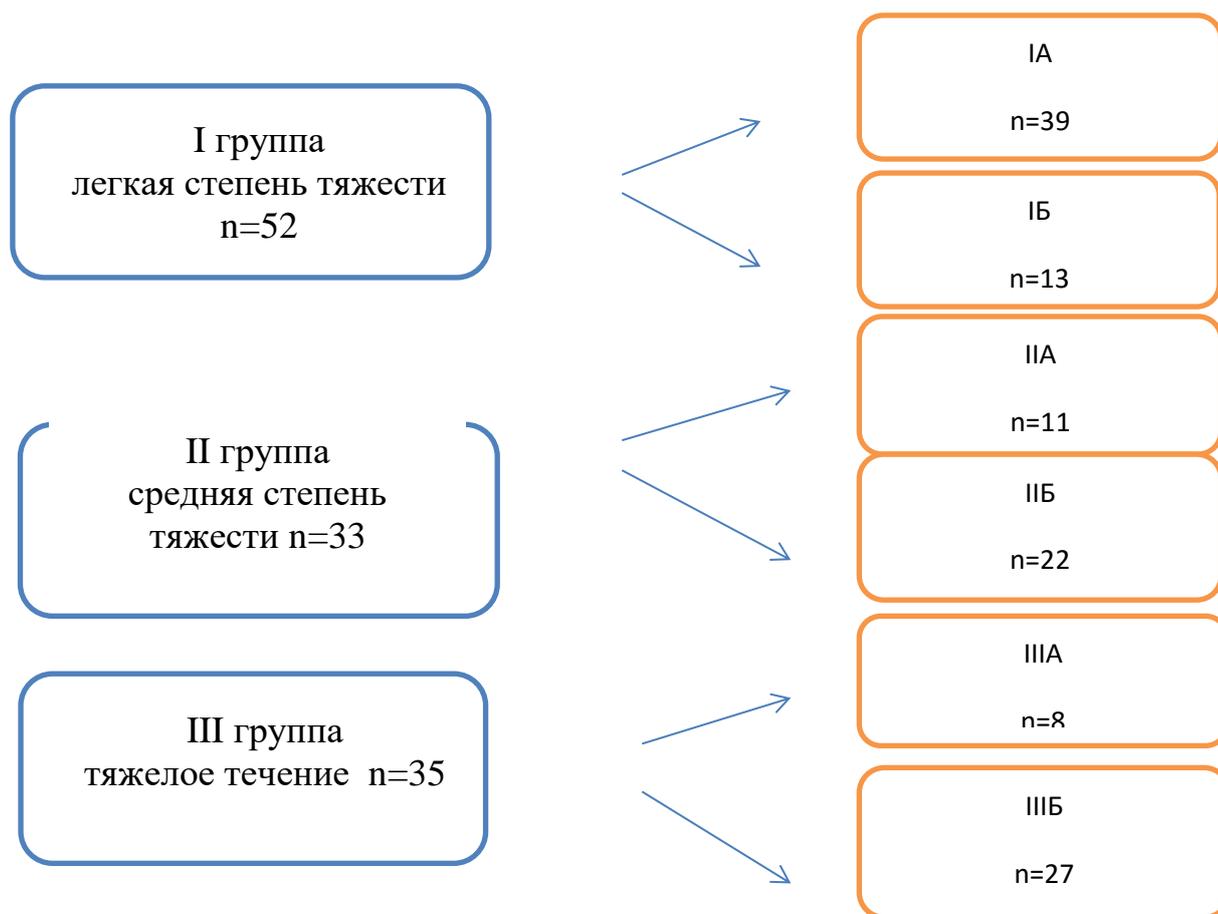


Рисунок 2 - Распределение больных на подгруппы

IA подгруппа состоит из 39 больных катаральным риносинуситом с легкой степенью тяжести, IB подгруппа – 13 больных гнойным риносинуситом с легкой степенью тяжести. Во IIA были включены 11 больных катаральным риносинуситом со средней степенью тяжести, во IIБ - 22 больных гнойным риносинуситом со средней степенью тяжести. III А - состоит из 8 больных катаральным риносинуситом с тяжелым течением, III Б – 27 больных гнойным риносинуситом с тяжелым течением(рис. 2).

Таким образом, в подгруппу «А» с катаральным процессом было включено 58 больных, в подгруппу «Б» - с гнойным риносинуситом – 62 больных

2.2 Методы исследования.

2.2.1 Клинические исследования.

Всем больным проведено полное клиническое обследование включающее сбор жалоб и анамнеза, осмотр, пальпацию, перкуссию доступных стенок ОНП, инструментальное исследование ЛОР органов, всем проводили эндоскопическое исследование полости носа с помощью жестких эндоскопов фирмы «Storz» с углом зрения 0° и 30°.

Для подтверждения диагноза проводили компьютерную томографию ОНП. КТ проводили в отделении компьютерной томографии «Городской больницы №1 им. Н.А. Семашко» города Ростова-на-Дону на аппарате Philips Ingenuity Core 128. Исследование выполнялось по специальной программе мультиспирального сканирования с толщиной среза 1,0 мм без контрастного усиления, с последующей реконструкцией через 1,5 мм.

Всем больным была проведена оценка степени тяжести заболевания двумя методиками: с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (по EPOS 2012) и по клиническим данным (жалобы, уровень повышения температуры, оценка общего состояния больного) и данным лабораторных исследований (Рязанцев С.В. и соавт., 2014).

Методика оценки ВАШ проводится следующим образом: пациента просят показать на визуально-аналоговой шкале, насколько его беспокоят симптомы риносинусита (Рис. 3).

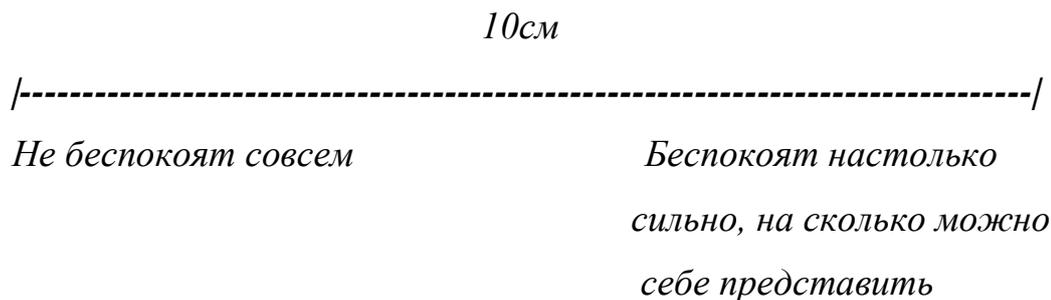


Рисунок. 3. Оценка степени тяжести по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, 0-10) (Fokkens W et al. EPOS 2012. Rhinology.2012.Suppl.23:1-298).

Степень тяжести риносинусита определяли следующим образом (Рис. 4):

- Легкий риносинусит = ВАШ 0-3 балла
- Средней степени тяжести = ВАШ >3-7 балла
- Тяжелый риносинусит = ВАШ > 7-10 баллов

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

На сколько баллов Вы оцениваете свою степень тяжести, если учитывать, что:

0 баллов – симптомы заболевания не беспокоят совсем,

10 баллов – симптомы заболевания беспокоят настолько сильно, насколько можно себе представить.

Рисунок 4 - Карточка с опросником ВАШ.

Определение степени тяжести риносинусита по клиническим признакам проводили по способу, описанному в методических

рекомендациях комиссии по стандартизации в оториноларингологии при Главном специалисте Минздрава «Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов» (Абдулкеримов Х.Т. и соавт.; под ред. Рязанцева С.В., 2014). Проводили обследование больного. При обследовании определяли наличие или отсутствие повышения температуры тела, степень выраженности симптомов риносинусита, таких как заложенность носа, выделения из носа, наличие или отсутствие локальной боли в проекции околоносовых пазух, др. признаки (Таблица 3).

Таблица 3 - Степень тяжести течения острого синусита

(Цитата из: «Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации» под ред. С. В. Рязанцева; 2014г,с.5)

Степень тяжести	Симптомы
Легкая	<p>Отсутствие лихорадочной реакции</p> <p>Умеренно выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель) не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность)</p> <p>Отсутствие головных болей в проекции околоносовых пазух.</p> <p>Отсутствие осложнений.</p>
Средне-тяжелая	<p>Температура не выше 38,0 °С.</p> <p>Выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель) умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность)</p> <p>Ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении головой или наклоне головы.</p> <p>Наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит)</p> <p>Отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений.</p>
Тяжелая	<p>Температура выше 38,0 °С.</p> <p>Выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель) умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность)</p> <p>Периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи.</p> <p>Наличие внутричерепных или орбитальных осложнений.</p>

2.2.2.Лабораторные исследования.

Общий анализ крови выполнялся по стандартной методике по образцу крови, взятой из дистальной фаланги четвертого пальца руки. Показатели общего анализа крови определяли с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 70 (ABX).

Биохимические исследования.

Уровень СРБ определяли в сыворотке крови при помощи наборов реактивов для количественного определения С-реактивного белка на анализаторах Roche/Hitachi cobas c.

Уровень ПКТ определяли в сыворотке крови при помощи электрохемилюминисцентного иммунотеста Elecsys BRAHMS PCT.

Иммунологические исследования. Иммунограмма: у больных определяли уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE), ЦИК, ФИ, ФЧ. Цитокиновый профиль: определение концентрации интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN) в сыворотке крови.

Материалом для иммунологического исследования являлась сыворотка крови. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16 («Сорбент», Москва)

Состояние гуморального иммунитета оценивали по уровню сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA, IgE), который определяли методом радиальной иммунодиффузии по G.Manchini et al.(1965) с использованием моноспецифических сывороток и стандартов ФГУП «НПО МИКРОГЕН» МЗ РФ.

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определяли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) (Гриневич Ю.А., Алферов А.Н.,1981).

Фагоцитарный индекс (процент фагоцитирующих нейтрофилов) и фагоцитарное число определяли во взвеси лейкоцитов со стандартными частицами латекса диаметром 1,35 мкм («Имуноскрин», Москва).

Концентрацию IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN определяли с помощью наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест-Юг» и ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Приготовление растворов стандартов, конъюгатов, промывочного и рабочего буфера проводили согласно инструкции к набору

2.3 Обработка полученных результатов.

Результаты исследований подвергались статистической обработке.

При формировании статистической выборки придерживались принципа стратифицированной рандомизации, учитывали распределение в выборке такого признака, как характер воспаления слизистой оболочки носа и ОНП.

После формирования групп (их 3), подгрупп больных (их 2) и в контрольной группе распределение всех изучаемых показателей было проверено на соответствие нормальному распределению. Информация о проверке на нормальность распределения всех показателей в семи группах использовалась в дальнейшем при основании выбора статистического критерия. В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины.

Достоверность различий средних величин независимых выборок (то есть между группами) оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни при отличии распределения показателей от нормального. Критическим считали уровень значимости $p=0,05$.

При проведении сравнения средних выборочных в трех и более подгруппах применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) при отличии распределения от нормального с последующей оценкой попарных

сравнений между подгруппами. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

ГЛАВА 3 . СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Определение степени тяжести риносинусита.

3.1.Определение степени тяжести риносинусита по визуальной аналоговой шкале (данные субъективного исследования).

Всем 120 больным была определена степень тяжести риносинусита по ВАШ. В таблице 4 отражена субъективная оценка больными степени тяжести своего заболевания. Согласно EPOS 2012 (Fokkens W.J. et al., 2012) легкая степень тяжести риносинусита определяется в случае оценки своего состояния больным от 0 до 3 баллов, средней степени тяжести от 3 до 7 баллов, тяжелой от 7 до 10 баллов, но так как в определении 2-х степеней тяжести (легкой и средней тяжести, средней тяжести и тяжелой), входит значение 3 балла и 7 баллов, мы отнесли 3 балла к легкой степени тяжести и 7 баллов к средней степени тяжести

Таблица 4 - Определение степени тяжести по ВАШ.

Степень тяжести	Легкая степень				Средняя степень				Тяжелая степень		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Баллы	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кол-во больных	2	11	17	27	12	13	11	12	11	4	0
%	1,7	9,2	14,2	22,5	10	10,8	9,2	10	9,1	3,3	0
Мужчины	1	5	8	11	7	10	4	5	6	2	0
Женщины	1	6	9	16	5	3	6	7	5	2	0

Согласно ВАШ, большинство больных отмечали легкую степень тяжести риносинусита - 57 больных с острым РС. Среднюю степень тяжести отметили 48 больных и тяжелое течение выявили у 15 больных с острым РС.

Таким образом, субъективно больные отмечают более легкое течение заболевания. По данным субъективного к легкой степени тяжести по ВАШ были отнесены больные со значениями от 0 до 3 баллов, что составило 57 больных (47,5%); к средней степени тяжести были отнесены больные со значениями от 4 до 7 баллов, что составило 48 больных (40%); к тяжелой степени тяжести - больные со значениями от 8 до 10 баллов, что составило 15 больных (12,5%).

ВАШ – субъективный метод исследования, не совпадающий с клиническими данными.

3.2 Определение степени тяжести по клиническим симптомам.

Для объективного определения степени тяжести риносинусита всем 120 больным мы провели подробное клиническое обследование, включающее осмотр, пальпацию и перкуссию доступных стенок околоносовых пазух, переднюю и заднюю риноскопию, эндоскопическое исследование полости носа при помощи эндоскопа 0-30⁰ Storz. Всем больным производили КТ ОНП.

Из анамнеза выяснено, продолжительность заболевания не менее 5 дней.

Все больные предъявляли жалобы на заложенность носа, выделения из носа. На головную боль различного характера жаловались 59 (49%) больных. 35 (29%) больных отмечали ощущение тяжести в голове, 26 (22%) отмечали головную боль, усиливающуюся при наклонах головы.

Температура тела повышалась не выше 38⁰С у 33 (28%) больных, выше 38⁰С у 25(21%) больных, у 62 (52%) больных температура была от 36.6⁰С до 37,2⁰С.

При визуальном осмотре изменений в области проекции ОНП не было. При пальпации и перкуссии в проекции ОНП 7 (6%) больных отмечали боль в проекции одной из ВЧП, 14 (12%) – в проекции одной из лобных пазух.

При передней риноскопии у всех 120 больных отмечена гиперемия слизистой оболочки полости носа; экссудат отмечен у 83 (69%) больных, из них слизистый у 23 (28%) больных, слизисто-гнойный у 34 (41%) больных, гнойный у 26 (31%) больных. У 37 (31%) больных из 120 экссудата в полости носа нет. Искривление перегородки носа отмечено у 86 больных, при этом у 23 больных - резкое искривление перегородки носа. Увеличение нижних носовых раковин в полости носа обнаружено у 92 больных.

Всем больным производилась КТ ОНП. Было обнаружено: у 37 больных определялось жидкостное содержимое в ВЧП, у 24 отмечено утолщение слизистой оболочки ВЧП, у 13 больных гиперплазия слизистой оболочки ВЧП и наличие экссудата. У 6 больных определялось утолщением слизистой оболочки лобных пазух, у 3 – с наличием жидкостного содержимого у 8 больных отмечено утолщение слизистой оболочки основных пазух, у 2 из них с пузырьками воздуха. У 13 больных отмечено жидкостное содержимое в обеих ВЧП и лобных пазухах. У 8 больных утолщение слизистой оболочки в ВЧП, лобной, основной и решетчатой с одной стороны. У 8 больных отмечено гиперплазия слизистой оболочки и наличие жидкостного содержимого в ВЧП, лобных и основных с обеих сторон).

По результатам КТ ОНП определили 74 больных с двусторонним максиллярным синуситом, 9 больных с фронтитом. 29 больных с сочетанными и комбинированными формами риносинусита (Рис.5,6).

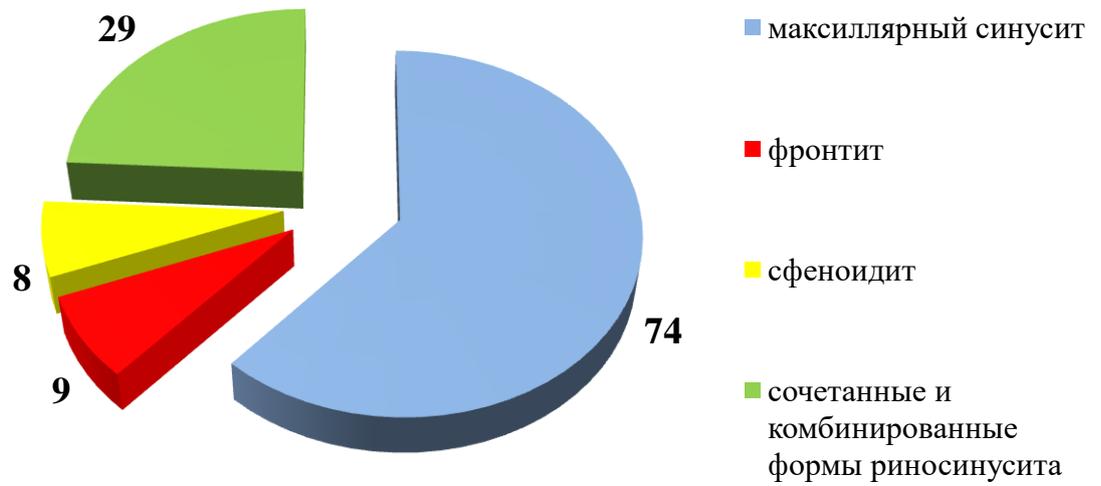


Рисунок 5 - Распределение по нозологическим формам.

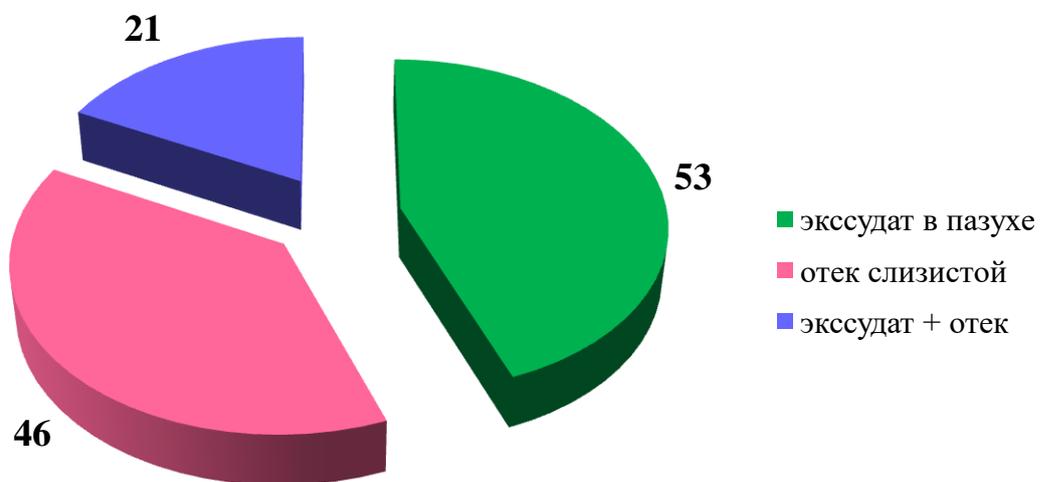


Рисунок 6 - Данные КТ пазух.

Для распределения больных на три группы по тяжести воспалительного процесса был использован метод стратифицированной рандомизации. При стратифицированной (послойной) рандомизации учитывались признаки, которые могут повлиять на результаты исследования и должны быть максимально равномерно распределены между испытуемыми.

Такими признаками у нас были: наличие или отсутствие повышения температуры тела; степень выраженности симптомов синусита (заложенности носа, выделений из носа); наличие или отсутствие локальной боли в проекции околоносовых пазух; степень выраженности системной воспалительной реакции по лабораторным показателям (лейкоцитоз, повышение СОЭ, уровень С-реактивного белка); оценка качества жизни пациента по ВАШ (Таблица 5).

Таблица 5 - Распределение больных по клиническим группам.

	I группа	II группа	III группа	Контр. группа
Количество больных	52	33	35	31
Температура тела	36,6±0,08	37,6±0,06	38,1±0,05	36,6±0,01
р по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
р по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001			
Затруднение носового дыхания	++	+++	+++	-
Выделения из носа	+	++	+++	-
Локальная боль	-	++	+++	-
Кол-во лейкоцитов, 10⁹/л	7,4±0,09	10,3±0,089	13,6±0,07	6,20±0,12
р по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
р по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001			
СОЭ	8,2±1,03	10,4±2,03	24,0±3,6	5,5±0,7
р по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
р по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001			
СРБ	27±3,6	32±2,7	64,2±5,6	6,5±2,0
р по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
р по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001			
ВАН	1,5±0,5	5,5±0,9	8,1±0,6	0
р по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
р по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001			

Легкую степень определили у 52 больных (20 мужчин и 32 женщины), возраст группы составил от 16 до 67 лет. Максиллярный синусит выявили у

42 больных, фронтит у 1 больного, сфеноидит у 2, сочетанные формы синусита у 7 больных.

Основные жалобы больных:

- заложенность носа
- выделения из носа.

Данные симптомы беспокоили в течение 5-7 дней.

При обследовании:

- температура тела от 36.6⁰С до 37⁰С
- головная боль отсутствует

При осмотре при помощи эндоскопа 0⁰ Storz:

- слизистая оболочка носа гиперемирована, отечна, носовые ходы сужены

Экссудат в полости носа:

- у 39 больных с максиллярным синуситом отмечался слизистогнойный экссудат в общих носовых ходах, у 13 определялась полоска гноя в среднем носовом ходе

- у 3 больных с максиллярным синуситом экссудата в полости носа нет

- 1 больного с фронтитом экссудат гнойный в среднем носовом ходе слева;

- у 2 больных со сфеноидитом экссудат в полости носа не обнаружен, отмечалось стекание экссудата по боковой стенке глотки;

- у всех больных с сочетанной и комбинированной формой риносинусита имелся экссудат: у 5 полоска гноя в среднем носовом ходе, у 2 среднем и верхнем носовом ходе.

Искривление перегородки носа:

- у 44 больных – без нарушения носового дыхания,

- у 8 больных – с нарушением носового дыхания.

На КТ ОНП выявлено:

- у 28 больных снижение прозрачности обеих ВЧП за счет утолщения слизистой оболочки,

- у 14 – снижение прозрачности одной ВЧП, за счет жидкостного содержимого;
- 1 больной с утолщением слизистой оболочки в правой лобной пазухе;
- 2 больных с гиперплазией слизистой оболочки левой основной пазухи;
- 2 больных с утолщением слизистой оболочки в обеих ВЧП и правой лобной пазухе,
- 2 с жидкостным содержимым правой ВЧП и отеком в решетчатой и лобной пазухах справа,
- 1 с гиперплазией слизистой оболочки обеих лобных пазух,
- 2 с жидкостным содержимым в обеих ВЧП, гиперплазией слизистой оболочки решетчатых пазух и утолщение слизистой оболочки правой лобной пазухи.

В общем анализе крови: лейкоциты от $6,6 \cdot 10^9/\text{л}$ до $8,1 \cdot 10^9/\text{л}$, палочко-ядерные от 1 до 7%, СОЭ от 4 мм/ч до 12 мм/ч, СРБ от 12,1 до 40,3 мг/л. ПКТ 0,1-0,2 нг/мл.

Среднюю степень тяжести определили у 33 больных (20 мужчин и 13 женщины), возраст группы составил от 15 до 72 лет. Максиллярный синусит определили у 21 больного, фронтит у 3, сфеноидит у 2 больных, сочетанные и комбинированные формы синусита у 7 больных.

Основные жалобы больных:

- заложенность носа,
- выделения из носа,

Данные симптомы беспокоили в течение 7-10 дней.

При обследовании:

- повышение температуры тела от $37,4^{\circ}\text{C}$ до 38°C ,
- головная боль в виде ощущения тяжести в висках, затылке, усиливающаяся при наклонах и поворотах головы.

При осмотре при помощи эндоскопа 0° Storz:

-слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, определяется отечность в области выходного отверстия ВЧП.

Экссудат в полости носа:

- у 19 больных с острым максиллярным синуситом отмечался гнойный экссудат в средних носовых ходах,
- у 2 больных с острым максиллярным синуситом экссудата в полости носа нет;
- у 2 больных с острым фронтитом гнойный экссудат в среднем носовом ходе, у 1 – экссудата в полости носа не было;
- у 1 больного со сфеноидитом определялся отек и гнойный экссудат в области выводного отверстия, у 1 - экссудат в полости носа не обнаружен;
- у больных с сочетанной и комбинированной формой риносинусита: у 4 гнойный экссудат в среднем носовом ходе, у 1 в среднем и верхнем носовом ходе, у 2 больных экссудата в полости носа не было.

Искривление перегородки носа:

- у 26 больных – без нарушения носового дыхания,
- у 6 больных – с нарушением носового дыхания.

На КТ ОНП выявлено:

- у 20 больных снижение прозрачности в области обеих ВЧП за счет утолщения слизистой оболочки,
- у 1 – снижение прозрачности одной ВЧП за счет жидкостного содержимого;
- у 2 больных утолщение слизистой оболочки правой лобной пазухи,
- у 1 больного гиперплазия слизистой оболочки обеих ВЧП, заполняющая практически весь просвет пазух;
- у 2 больных гиперплазия слизистой оболочки основной пазухи наполовину ее заполняющая;
- у 3 снижение прозрачности за счет отека слизистой обеих ВЧП и жидкостным содержимым в них, гиперплазией слизистой оболочки лобной пазухи,

- у 3 уровень жидкости в ВЧП и лобной пазухе, отек решетчатой пазухи с одной стороны,

- у 1 уровень жидкости в обеих ВЧП, гиперплазия слизистой оболочки лобной и решетчатой пазух.

В общем анализе крови: лейкоциты от $8,4 \cdot 10^9/\text{л}$ до $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, палочко-ядерные от 3 до 11 %, СОЭ от 8 мм/ч до 24 мм/ч, СРБ от 25,21 до 68,05 мг/л, ПКТ 0,2-0,5 нг/мл.

Тяжелую степень определили у 35 больных (18 мужчин и 17 женщин), возраст группы составил от 15 до 63 лет. Все больные были с острым процессом. Максиллярный синусит определили у 8 больных, фронтит у 5 больных, сфеноидит у 4 больных, сочетанные и комбинированные формы риносинусита у 18 больных.

Основные жалобы больных:

- резкая головная боль в проекции ОНП, усиливающаяся при наклонах головы и пальпации передней стенки ОНП,

- заложенность носа,

- выделения из носа.

Данные симптомы беспокоили в течение 10-13 дней.

При обследовании:

- температуры тела от $37,8^{\circ}\text{C}$ до $38,6^{\circ}\text{C}$.

При осмотре при помощи эндоскопа 0° Storz:

- слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, носовые ходы сужены, определяется отечность в области всех выводных отверстий ОНП

Экссудат в полости носа:

- у 8 больных с острым максиллярным синуситом отмечался гнойный экссудат в среднем и общих носовых ходах;

- у 3 больных с острым фронтитом полоска гноя в среднем носовом ходе, у 2 – экссудата в полости носа не было;

- у 2 больных со сфеноидитом гнойный экссудат в верхнем носовом ходе, у 2 слизисто-гнойный экссудат стекает по боковой стенке глотки;

- у больных с сочетанной и комбинированной формой риносинусита: у 7 гнойный экссудат в виде полоски гноя в среднем носовом ходе, у 4 в среднем и верхнем носовом ходе, у 7 больных экссудата в полости носа не было.

Искривление перегородки носа:

- у 24 больных – без нарушения носового дыхания,

- у 11 больных – с нарушением носового дыхания.

На КТ ОНП выявлено:

- у 8 больных уровень жидкости в обеих ВЧП;

- у 3 больных гиперплазия слизистой оболочки обеих лобных пазух с наличием жидкостного содержимого,

- у 2 – жидкостное содержимое в правой лобной пазухе;

- у 3 гиперплазия слизистой оболочки основной пазухи занимающая весь ее объем,

- у 1 – гиперплазия слизистой оболочки обеих основных пазух, занимающая 2/3 объема;

- у 6 жидкостное содержимое обеих ВЧП, гиперплазия слизистой оболочки обеих лобных пазух;

- у 2 уровень жидкости в ВЧП, лобной пазухи с наличием пузырьков, пристеночное утолщение слизистой оболочки решетчатой и основной пазух с одной стороны;

- у 3 жидкостное содержимое в обеих ВЧП и гиперплазией в лобной пазухе;

- у 5 гиперплазия слизистой оболочки с наличием жидкости в обеих ВЧП, уровень жидкости в лобной пазухе, гиперплазия обеих решетчатых пазух;

- у 2 жидкостное содержимое в обеих ВЧП, гиперплазией слизистой оболочки лобной пазухи, заполняющие ее на 2/3, пристеночное утолщение

слизистой обеих решетчатых пазух, гиперплазия слизистой оболочки основной пазухи.

В общем анализе крови: лейкоциты от $10,4 \cdot 10^9/\text{л}$ до $16,4 \cdot 10^9/\text{л}$, палочко-ядерные от 2 до 14 %, СОЭ от 14 мм/ч до 45 мм/ч, СРБ от 41,06 до 92,4 мг/л, ПКТ 0,5-0,8 нг/мл.

Таким образом, анализ субъективных данных, полученных с помощью сбора жалоб и анамнеза, а также ВАШ оценки больными степени тяжести своего заболевания, свидетельствует о значительной субъективности определения тяжести риносинусита. В данном случае определение степени тяжести риносинусита основано на субъективных ощущениях больного, который может неправильно оценить свое состояние.

Определение степени тяжести той или иной формы риносинусита по клиническим симптомам заболевания не всегда эффективно и требует динамического наблюдения за больными.

Глава 4.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

4.1. ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ РИНОСИНУСТА.

Определение степени тяжести риносинусита строится, на основании клинической картины заболевания, основываясь в значительном количестве случаев на субъективных симптомах (EPOS 2012; Рязанцев С.В., 2015; ICAR RS 2016), что не всегда приводит к полноценности определения степени тяжести заболевания в связи с отсутствием четких числовых параметров оценки.

Тяжесть риносинусита зависит от степени выраженности системной воспалительной реакции, которая в свою очередь обусловлена иммунным ответом. Иммунная регуляция на уровне дифференцировки Th-1 и Th-2 хелперов позволяет реализовывать различные варианты воспалительной реакции. Цитокиновый баланс определяет выраженность системного воспаления (Черешнев В.А., 2015).

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови было проведено в зависимости от тяжести воспалительного процесса.

В I группе пациентов (с легкой степенью тяжести) цитокиновый баланс смещен в сторону противовоспалительных цитокинов (Таблица 6, рисунок 7).

Таблица 6 - Уровни цитокинов в сыворотке крови пациентов I группы.

Цитокины	М±m, пг/мл	Контрольная группа М±m, пг/мл	Достоверность отличий
IL-1β	15,1±3,81	3,36±0,4	p<0,001
IL-4	2,54±1,42	1,91±0,1	p>0,05
IL-6	16,24±2,4	7,06±0,6	p<0,01
IL-8	12,48±2,5	8,77±1,9	p>0,05
IL-10	32,56±4,18	3,22±0,3	p<0,001
γIFN	24,1±1,2	5,98±0,5	p<0,001

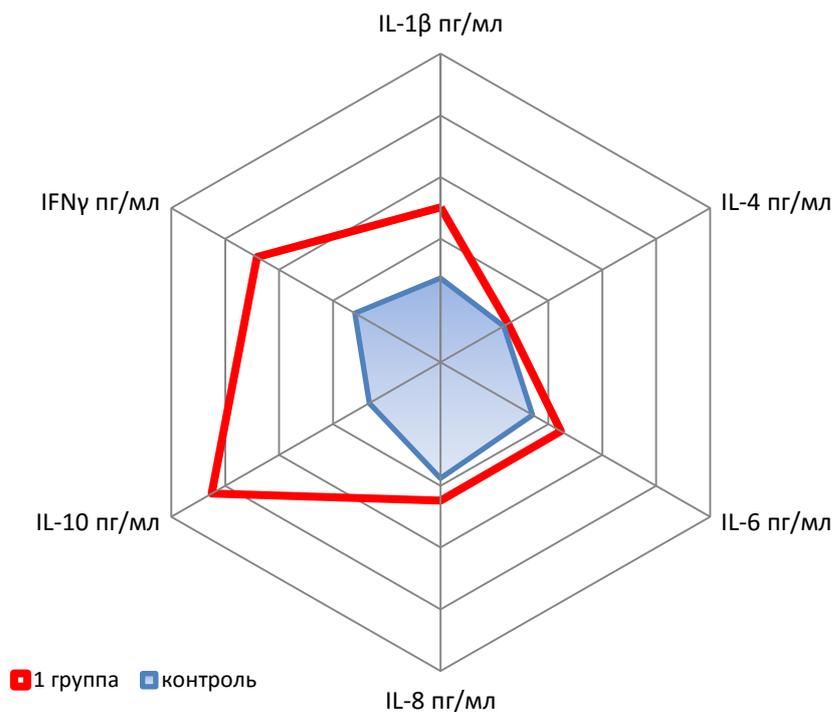


Рисунок 7 - Цитокиновый баланс в I группе пациентов

Во II группе пациентов (средняя степень тяжести) отмечена активация как провоспалительного звена, так и противовоспалительного (Таблица 7). Цитокиновый баланс практически не смещен (Рисунок 8).

Таблица 7 - Уровни цитокинов сыворотке крови пациентов II группы.

Цитокины	M±m, пг/мл	Контрольная группа M±m, пг/мл	Достоверность отличий
IL-1β	31,07±4,9	3,36±0,4	p<0,001
IL-4	18,42±2,5	1,91±0,1	p<0,001
IL-6	19,51±1,9	7,06±0,6	p<0,001
IL-8	18,9±2,61	8,77±1,9	p<0,01
IL-10	21,31±4,31	3,22±0,3	p<0,001
γIFN	16,5±2,5	5,98±0,5	p<0,01

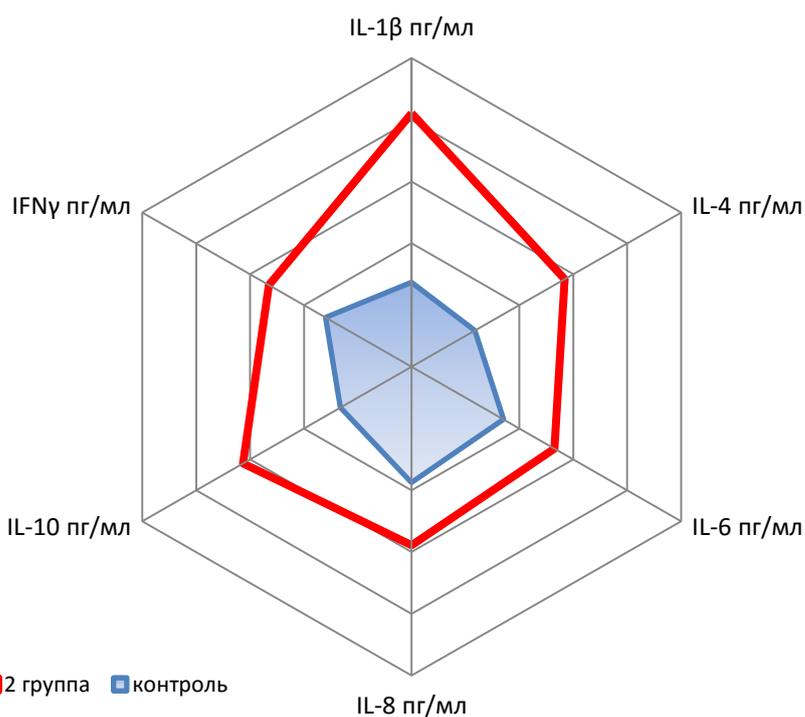


Рисунок 8 - Цитокиновый баланс во II группе пациентов

В III группе пациентов (с тяжелой степенью) увеличены концентрации провоспалительных цитокинов на фоне достаточно низких значений противовоспалительных (Таблица 8). Цитокиновый баланс смещен в сторону провоспалительных цитокинов (рисунок 9).

Таблица 8 - Уровни цитокинов сыворотке крови пациентов III группы.

Цитокины	М±m, пг/мл	Контрольная группа М±m, пг/мл	Достоверность отличий
IL-1β	68,21±7,5	3,36±0,4	p<0,0001
IL-4	12,06±1,28	1,91±0,1	p<0,001
IL-6	40,16±6,4	7,06±0,6	p<0,001
IL-8	26,4±2,53	8,77±1,9	p<0,001
IL-10	12,25±2,26	3,22±0,3	p<0,001
γIFN	14,27±0,74	5,98±0,5	p>0,05

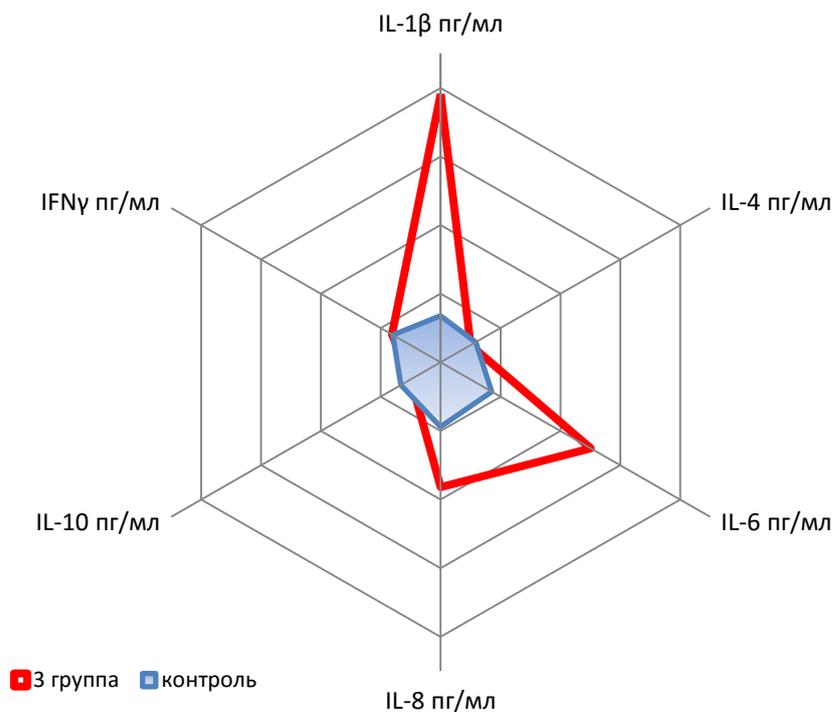


Рисунок 9 - Цитокиновый баланс в III группе пациентов

При проведении сравнения средних выборочных в группах больных с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой попарных сравнений достоверные отличия в группах пациентов были найдены в отношении IL -1β и IL-10 (Таблица 9).

Таблица 9 - Уровни цитокинов в зависимости от степени тяжести риносинусита.

Цитокины	I группа (n=52)	II группа (n=33)	III группа (n=35)	Контроль (n=31)
IL-1β	15,1 \pm 3,81	31,07 \pm 4,9	68,21 \pm 7,5	3,36 \pm 0,4
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,0001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001			
IL-4	2,54 \pm 1,42	18,42 \pm 2,5	12,06 \pm 1,28	1,91 \pm 0,1
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,01	
p по ср. с контрольной гр.	p>0,05	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,1			
IL-6	16,24 \pm 2,3	19,51 \pm 1,9	40,16 \pm 6,4	7,06 \pm 0,6
p по сравнению с 1 гр.		p<0,01	p<0,001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,05	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,1			
IL-8	12,48 \pm 2,5	18,9 \pm 2,61	26,4 \pm 2,53	8,77 \pm 1,9
p по сравнению с 1 гр.		p<0,01	p<0,001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,01	
p по ср. с контрольной гр.	p>0,05	p<0,01	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,1			
IL-10	32,56 \pm 4,18	21,31 \pm 4,31	12,25 \pm 2,26	3,22 \pm 0,3
p по сравнению с 1 гр.		p<0,001	p<0,001	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,001	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001			
γIFN	24,1 \pm 1,2	16,5 \pm 2,5	14,27 \pm 0,74	5,98 \pm 0,5
p по сравнению с 1 гр.		p<0,01	p<0,05	
p по сравнению с 2 гр.			p<0,01	
p по ср. с контрольной гр.	p<0,05	p<0,01	p>0,05	
Множествен. сравнение	p<0,5			

IL -1 β инициирует и регулирует воспалительную реакцию, а IL-10 является его антагонистом. Величина соотношения провоспалительных и

противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови свидетельствует об активности системного воспаления (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.).

Соотношение провоспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-10 отражает степень выраженности воспалительной реакции. Нами была изучена взаимосвязь этого показателя с различной степенью тяжести риносинусита.

В I-й группе пациентов было отмечено превалирующее повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10, по сравнению со всеми группами сравнения: II-й, III-й и контрольной ($p < 0,001$). Уровень провоспалительного цитокина IL-1 β был значительно ниже, чем во II-й, III-й и контрольной группах ($p < 0,001$). При этом системная воспалительная реакция, соответствовала легкой степени тяжести (Таблица 9).

Во II-й группе больных уровни обоих цитокинов были повышены по сравнению со всеми группами сравнения: I-й, III-й и контрольной ($p < 0,001$) (Таблица 9). Воспалительная реакция, проявленная клинически у больных второй группы, соответствовала средней степени тяжести заболевания.

В III-й группе больных было отмечено превалирующее повышение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β ($p < 0,001$), который инициирует и регулирует иммунный ответ, активизирует системную воспалительную реакцию. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 был резко снижен по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$), что подтверждало активность воспаления (Таблица 9).

Абсолютные значения уровней цитокинов в исследуемых группах имели значительный разброс, тогда как преобладание про- или противовоспалительного звена имело четкую направленность. Статистический анализ полученных показателей выявил наиболее значимые отличия в отношении IL-1 β и IL-10. Поэтому, для анализа степени активности воспалительного процесса при РС была использована величина соотношения уровней этих цитокинов. Поскольку именно соотношение уровней цитокинов, а не их абсолютные значения, наиболее полно отражают

направленность иммунной реакции и активность воспаления и могут быть использованы в качестве критериев определения степени тяжести воспаления при РС.

В I-й группе больных величина соотношения IL-1 β /IL-10 составила менее 1,3; во II-й группе больных величина соотношения IL-1 β /IL-10 составила от 1,3 до 5,5, включительно; в III-й группе величина соотношения IL-1 β /IL-10 составила более 5,5 (Рисунок. 10).

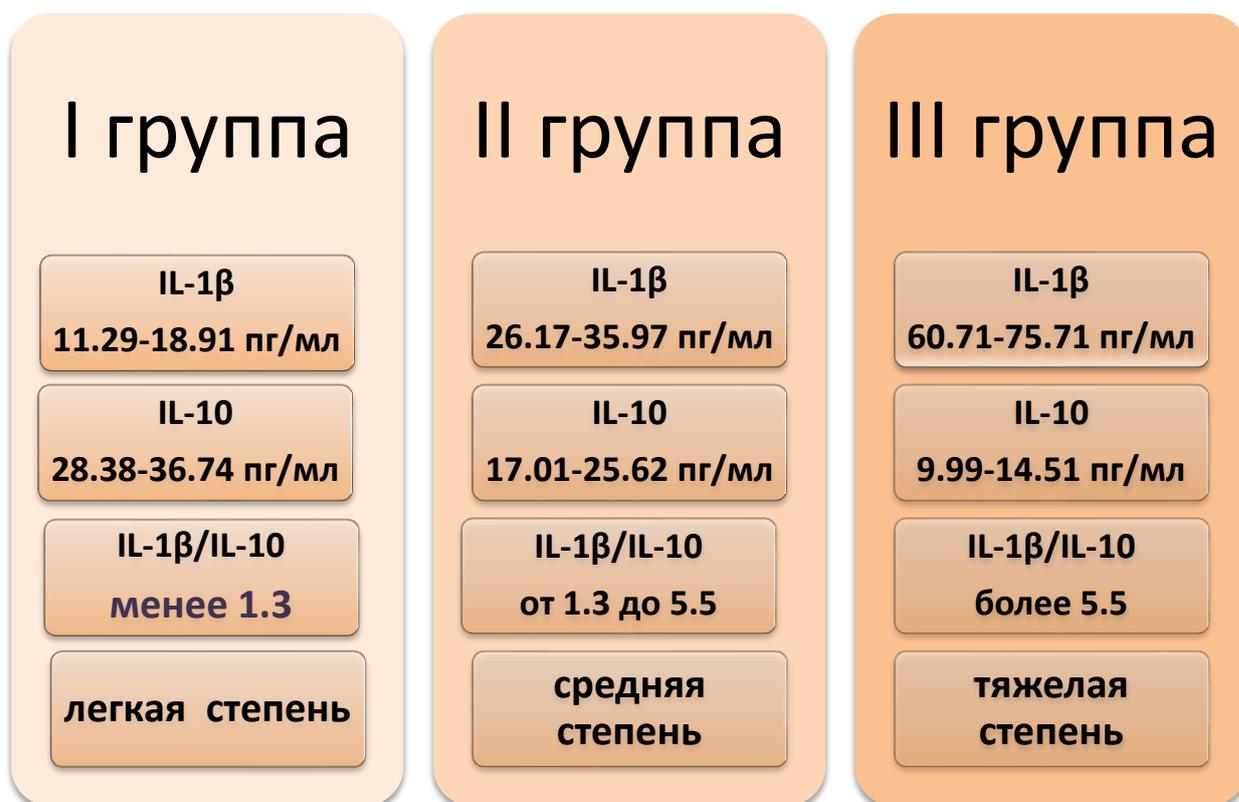


Рисунок 10 - Величина соотношения IL-1 β /IL-10 в группах пациентов.

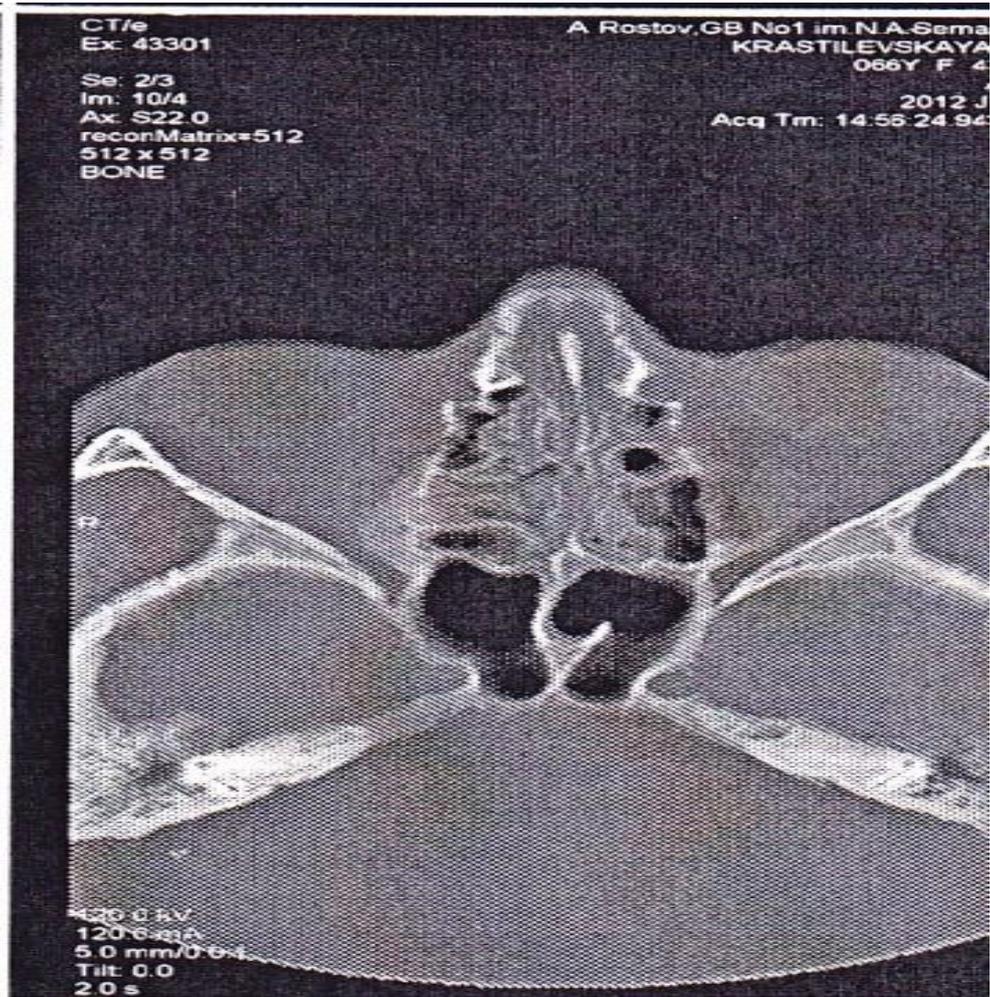
Таким образом, величина соотношения IL-1 β /IL-10 менее 1,3 – соответствовала легкой степени тяжести РС. Величина соотношения IL-1 β /IL-10 от 1,3 до 5,5 – соответствовала средней степени тяжести РС. Величина соотношения более 5,5 - соответствовала тяжелой степени тяжести РС.

На данный способ определения степени тяжести риносинусита получен Патент РФ № 2611389 от 21.02.2017 г. (в соавт. Волков А.Г., Стагниева И.В.)

Использование данного способа определения степени тяжести риносинусита может быть иллюстрировано примерами из клинической практики.

Пример 1.

Больная К., 44 лет, история болезни № 247 обратилась в 1-е оториноларингологическое отделение МБУЗ ГБ№1 г. Ростова-на-Дону с жалобами на затруднение носового дыхания, слизистые выделения из носа. Температура тела 36,6⁰С. Больна 2 дня. При передней риноскопии определили, что слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, слизистая оболочка нижних носовых раковин инфильтрирована, общие носовые ходы сужены, в просвете носовых ходов слизистый экссудат. Перегородка носа незначительно искривлена вправо. На компьютерной томограмме (Рисунок 11) определялось снижение прозрачности в проекции верхнечелюстных пазух.



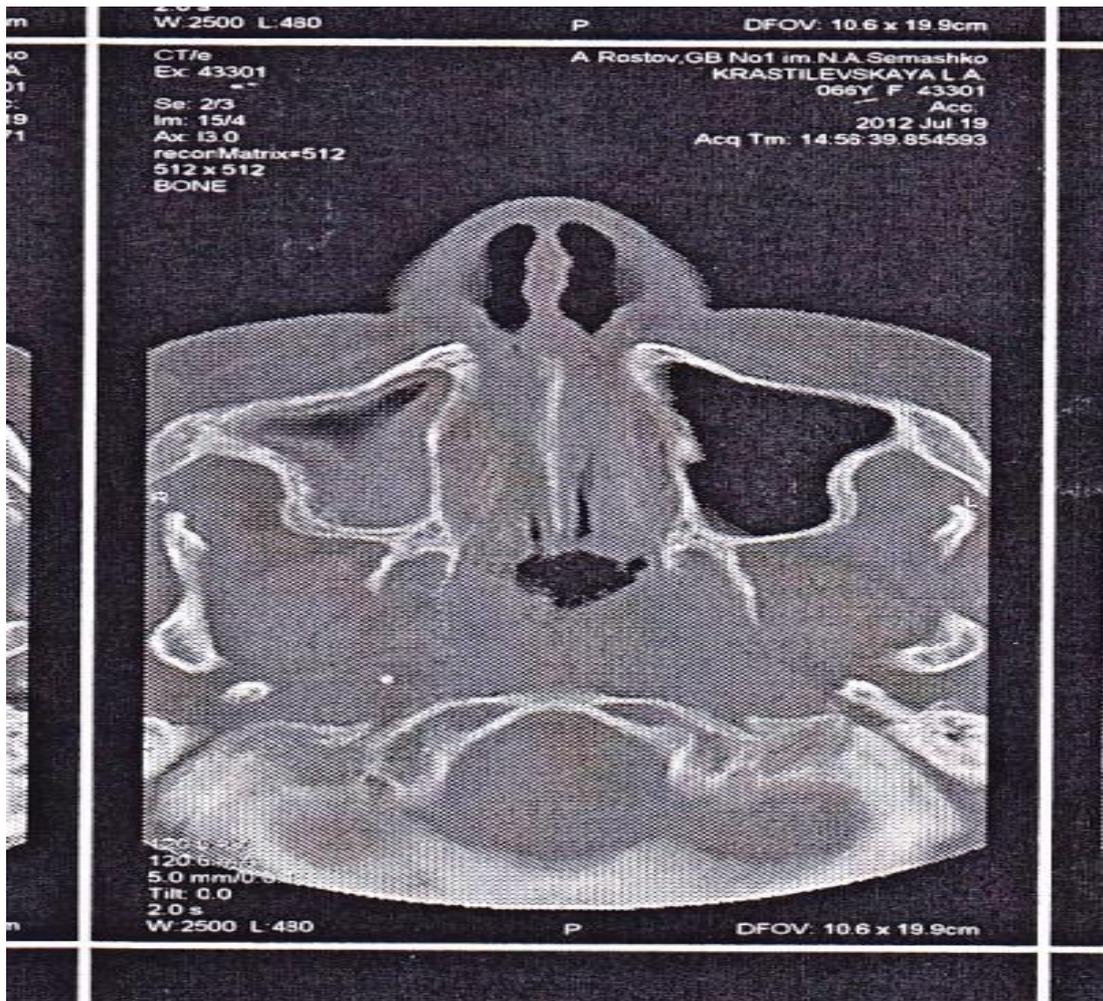


Рисунок 11- КТ больной К., 44 лет.

Данные лабораторных исследований: общий анализ крови – эритроциты $5,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 139 г/л, лейкоциты $7,5 \times 10^9/л$, эозинофилы 3%, палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 56 %, лимфоциты – 30 %, моноциты 8 %, СОЭ 8,1 мм/ч. СРБ - 29,28 мг/л

Тестирование по ВАШ – 2 балла (Рисунок 12).

Бессная К.

		✓								
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

На сколько баллов Вы оцениваете свою степень тяжести, если учитывать, что:

0 баллов – симптомы заболевания не беспокоят совсем,

10 баллов – симптомы заболевания беспокоят настолько сильно, насколько можно себе представить.

Рисунок 12 - ВАШ больной К., 44 лет.

Диагноз – острый правосторонний максиллярный синусит, этмоидит.

Больной К. было проведено определение степени тяжести риносинусита по соотношению IL-1 β к IL-10 . В сыворотке крови больной Т. до начала лечения определили уровни цитокинов IL-1 β и IL-10, которые составили соответственно 11,4 пг/мл и 19,2 пг/мл. Соотношение этих цитокинов составило 0,6, и, поскольку его величина была менее 1,3, степень тяжести риносинусита определяли как легкую. Больная в госпитализации не нуждалась, было назначено адекватное лечение, согласно определению степени тяжести. Больная выздоровела через 5 дней, что было подтверждено при повторном осмотре.

Пример 2.

Больной Н., 25 лет, история болезни № 689, поступил в 1-е оториноларингологическое отделение МБУЗ ГБ№1 г. Ростова-на-Дону с жалобами на затруднение носового дыхания, ощущение тяжести в области надбровья. Болен несколько дней, ранее не лечился. Температура тела 37,4⁰С.

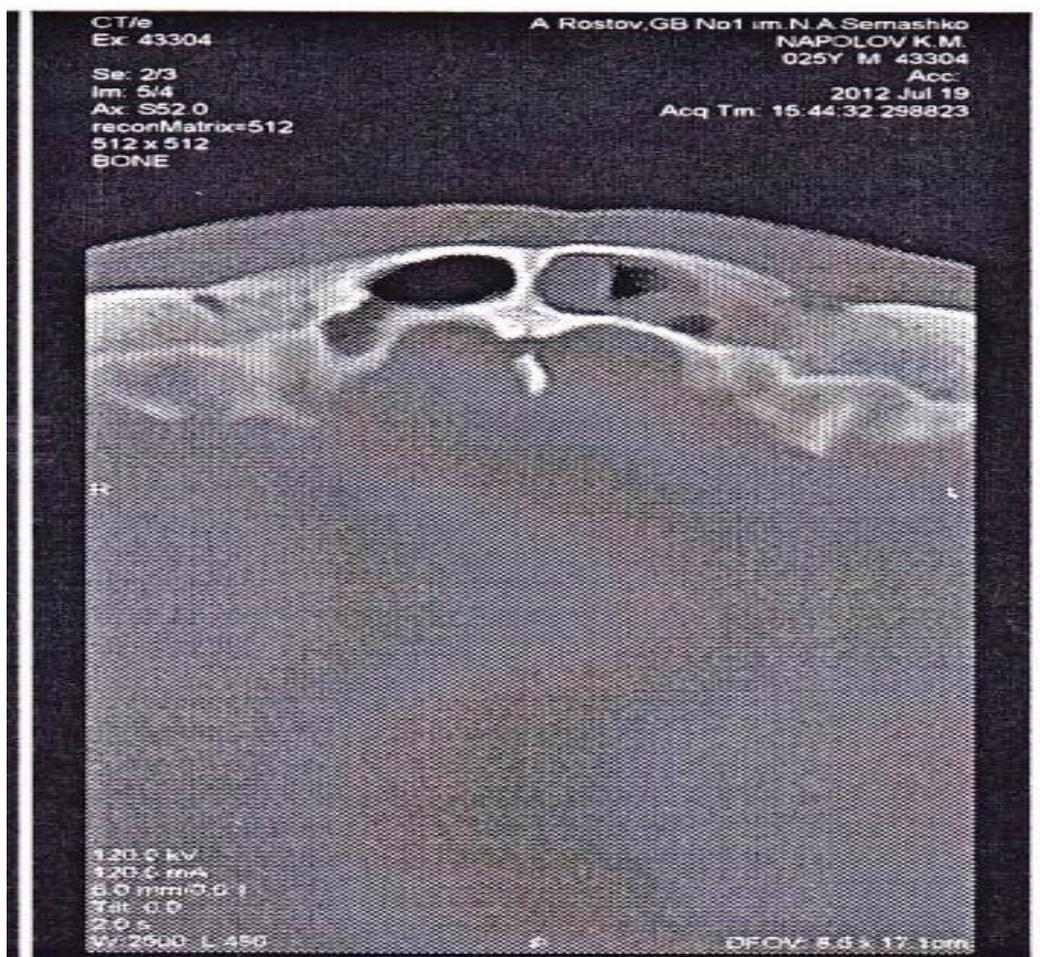


Рисунок 13- КТ больного Н., 25 лет.

Данные лабораторных исследований: общий анализ крови – эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин $145г/л$, лейкоциты $9,8 \times 10^9 /л$, эозинофилы 4%, палочко-ядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 52%, лимфоциты - 36%, моноциты 5%, СОЭ 12,7 мм/ч. СРБ -49,07мг/л

Тестирование ВАШ – 4 балла (Рисунок 14).

Большой Н.

				✓						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

На сколько баллов Вы оцениваете свою степень тяжести, если учитывать, что:

0 баллов – симптомы заболевания не беспокоят совсем,

10 баллов – симптомы заболевания беспокоят настолько сильно, насколько можно себе представить.

Рисунок 14 - ВАШ больного Н., 25 лет.

Диагноз – острый двусторонний максиллярный синусит, левосторонний фронтит.

Больному Н. было проведено определение степени тяжести риносинусита по соотношению IL-1 β к IL-10. В сыворотке крови больного Н. до начала лечения определили уровни цитокинов IL-1 β и IL-10, которые составили соответственно 18,4 пг/мл и 6,3 пг/мл. Соотношение этих цитокинов составило 2,9, и, поскольку его величина была от 1,3 до 5,5, включительно, степень тяжести риносинусита определяли как среднюю. Больной получал адекватное лечение, согласно определению степени тяжести риносинусита, в условиях дневного стационара. После проведенного лечения больной выписан с выздоровлением на 5 день после госпитализации.

Пример 3.

Больной Ч., 39 лет, история болезни № 964, поступил в 1-е оториноларингологическое отделение МБУЗ ГБ № 1 с жалобами на сильную головную боль в лобной области, затруднение носового дыхания, общую

слабость. Температура тела 38,5⁰ С. При передней риноскопии было выявлено: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отёчна, носовые ходы сужены, в просвете носовых ходов экссудат отсутствовал; перегородка носа искривлена вправо. Пальпация и перкуссия левой надбровной области - умеренно болезненна. На компьютерной томографии определялся экссудат в лобных, верхнечелюстных и клиновидных пазухах (Рисунок 15).



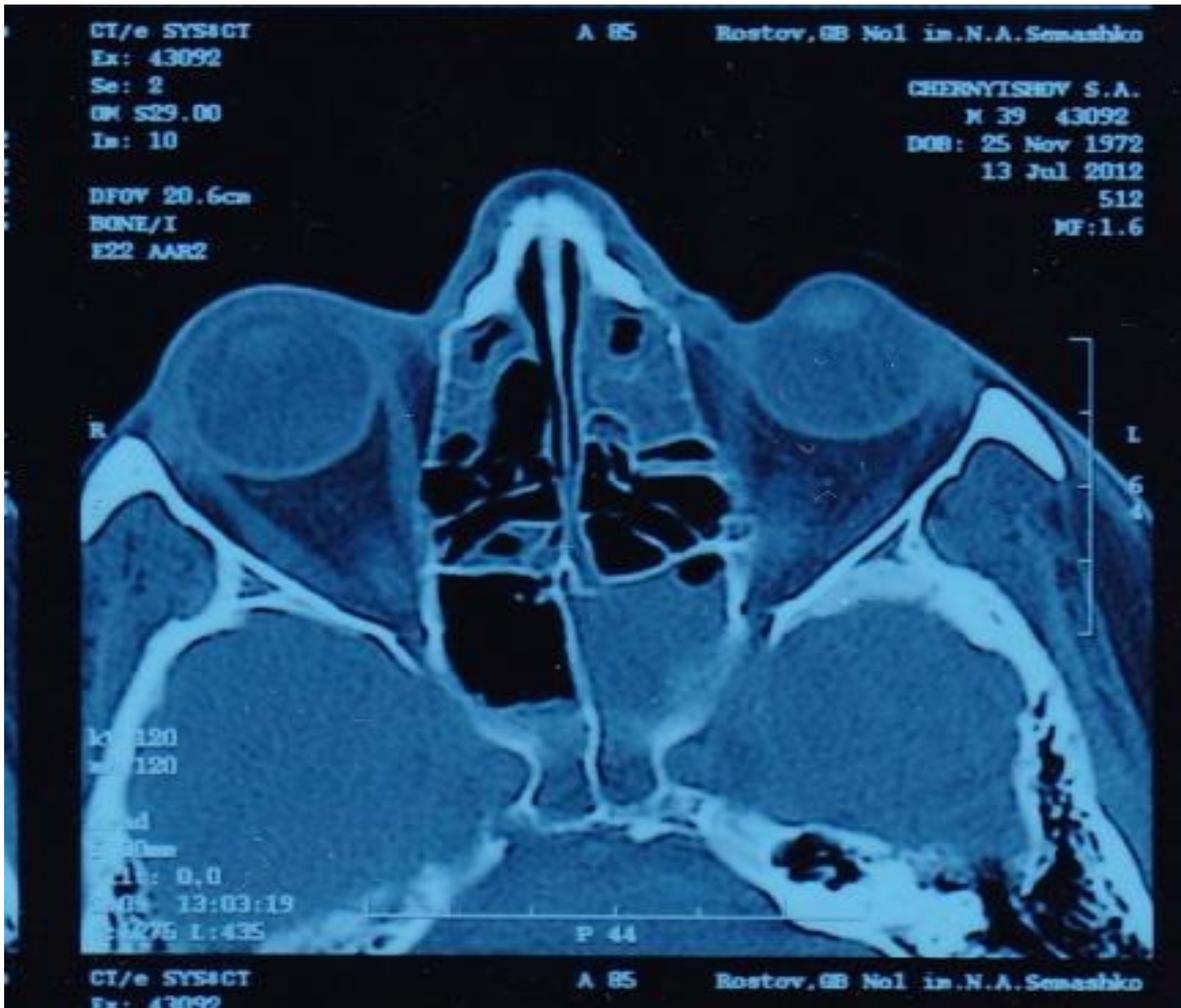




Рисунок 15 - КТ больного Ч, 39 лет.

В анализе крови – эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 145 г/л, лейкоциты $10,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 66%, лимфоциты 24%, базофилы 10%, эозинофилы 0. СРБ – 54,06мг/л.

Тестирование ВАШ – 8 баллов (Рисунок 16).

Диагноз – острый двусторонний максиллярный синусит, двусторонний фронтит, этмоидит, левосторонний сфеноидит

Больному Ч. было проведено определение степени тяжести риносинусита по соотношению IL-1 β к IL-10. В сыворотке крови больного Ч. до начала лечения определили уровни цитокинов IL-1 β и IL-10, которые составили соответственно 24,6 пг/мл и 3,23 пг/мл.

Больной Ч.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

На сколько баллов Вы оцениваете свою степень тяжести, если учитывать, что:

0 баллов – симптомы заболевания не беспокоят совсем,

10 баллов – симптомы заболевания беспокоят настолько сильно, насколько можно себе представить.

Рисунок 16 - ВАШ больного Ч., 39 лет.

Соотношение этих цитокинов составило 7,6 , и, поскольку его величина была более 5,5, степень тяжести риносинусита определяли как тяжелую. Больной получил лечение, согласно определению степени тяжести риносинусита, в условиях стационара. После проведенного лечения больной выписан с выздоровлением на 8 день после госпитализации.

В зависимости от тяжести заболевания больных с риносинуситом можно лечить либо в условиях дневного стационара, либо амбулаторно, либо в условиях стационара. Правильное и быстрое определение степени тяжести заболевания позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и обеспечить наиболее эффективное лечение.

Повышение эффективности определения степени тяжести риносинусита за счет использования объективных критериев оценки, позволяет четко быстро и однозначно определить степень тяжести заболевания.

Первым в защитную реакцию организма при действии патогенных факторов включается IL-1 β (Серебренникова С.Н., 2009). Это многофункциональный цитокин с широким спектром действия,

продуцируется Th-1 клетками и играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. IL-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы и др. цитокинов (Тимчук Л.Э., 2007).

Антагонистом IL-1 β является IL-10, который продуцируется Th-2 клетками. IL-10 подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1 β . IL-10 является противовоспалительным цитокином (Чепель Э., 2008).

Поэтому именно IL-1 β и IL-10 были взяты для определения степени тяжести РС.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что вычисление соотношения уровня провоспалительного IL-1 β к противовоспалительному IL-10, позволяет более точно определить степень тяжести РС, а следовательно выбрать более адекватную терапию.

Величина соотношения IL-1 β /IL-10 менее 1,3 – соответствует легкой степени тяжести риносинусита. Величина соотношения IL-1 β /IL-10 от 1,3 до 5,5 – соответствует средней степени тяжести риносинусита. Величина соотношения более 5,5 - соответствует тяжелой степени тяжести риносинусита.

ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КАТАРАЛЬНОГО И ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА.

Дифференциальная диагностика острого катарального и гнойного РС определяет дальнейшую тактику выбора метода лечения. «Классические» маркеры воспаления, такие как лейкоцитарная формула, СОЭ, показатели иммунограммы имеют низкую специфичность и недостаточно надежны для ранней и точной диагностики (Gendrel D. Et al., 1999). Современные микробиологические тесты отличаются высокой специфичностью, но время для получения результатов требуется 24-48 часов (Антонова С.С., 2008).

Более «надежными» маркерами тяжести воспалительной реакции являются уровни С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). Время измерения концентрации этих белков составляет от 30 минут до 2 часов. Нормальные значения концентрации СРБ и ПКТ в плазме находятся ниже уровня 0,5 нг/мл (Старовойтова Е.В., 2007; Вельков В.В., 2008). При локальных воспалительных процессах, к которым можно отнести и острые риносинуситы, уровень ПКТ составляет 0,5 – 2,0 нг/мл, уровень СРБ – 10 – 100 мг/л (Вельков В.В., 2009; Бакрадзе М.Д., 2013). Такие незначительные отличия этих показателей от нормы требуют высокой надежности исследований. Дифференциальная диагностика вирусного и бактериального воспаления построена на возрастании уровней этих белков в плазме крови и требует высокой чувствительности методов измерения их концентраций (Вельков В.В., 2013).

Синтез белков острой фазы зависит от пикового повышения уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, γ IFN, TNF α . Цитокины модулируют направленность дифференцировки Th-лимфоцитов, обеспечивая различные варианты воспалительной реактивности (Симбирцев А.С., 2002). Дифференцировка Т-клеток-хелперов в Th-1 лимфоциты происходит при

катаральном процессе, при гнойном воспалении в Th-2. Основными цитокинами Th-1-опосредованного иммунного ответа являются γ IFN, TNF- α , IL-2, которые стимулирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры. Основными маркерами Th-2-опосредованного иммунного ответа являются IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2001). Абсолютные значения уровней этих цитокинов не позволяют произвести дифференциальную диагностику. А вот преобладание цитокинов Th-1-пути или цитокинов Th-2-пути может свидетельствовать о развитии катарального или гнойного процесса.

Для поиска маркеров дифференциальной диагностики острого катарального и гнойного риносинусита больные всех трех групп (Рисунок 1) были разделены на 2 подгруппы (А и Б) (Рисунок 2) по показателям клинического и дополнительных методов исследования: А – с катаральным риносинуситом и Б – с гнойным риносинуситом.

У всех больных определили «классические» маркеры воспалительного процесса по данным гемограммы и иммунограммы. Дополнительно определяли уровни СРБ и ПКТ, для сравнительного анализа полученных данных. В полученных группах исследовали уровни цитокинов.

В I группе больных легкой степени преобладали пациенты с катаральным воспалительным процессом - 39 больных (75%), с гнойным - 13 больных (25%) (таблица 10).

Таблица 10 - Показатели гемограммы и иммунограммы в I группе.

Показатель	Ia подгруппа n=39 Интервал (min-max)	Iб подгруппа n=13 Интервал (min-max)	Контрольная группа M±m
Лейкоциты, 10^9 /л	6,6-8,1	6,8-9,1	4,5±0,5
Эозинофилы, %	0-5	0-5	1,5±0,5
П/яд.нейтрофилы, %	2-5	3-7	1,2±0,5
С/яд.нейтрофилы, %	56-63	50-58	58,2±2
Лимфоциты, %	30-38	21-29	41,6±2
Моноциты, %	2-4	2-8	1,5±1
СОЭ, мм/час	4-7	6-12	4,3±1
CD 3+, %	50-61	62-78	61,3±3
CD 3+, 10^9 /л	1,3-1,7	1,3-1,7	1,1±0,1
CD 4+, %	33-40	35-49	37,4±2
CD 4+, 10^9 /л	0,4-0,6	0,4-0,7	0,8±0,1
CD 8+, %	17-29	28-36	26,3±2
CD 8+, 10^9 /л	0,3-0,4	0,3-0,4	0,7±0,1
CD 16+, %	12-24	16-29	15,1±2
CD 16+, 10^9 /л	0,4-0,6	0,3-0,8	0,4±0,1
CD 20+, %	6-18	12-26	11,5±3
CD 20+, 10^9 /л	0,2-0,4	0,3-0,6	0,3±0,1
Ig A, г/л	1,5-3,6	1,5-3,6	1,1±0,2
Ig G, г/л	8,4-13,01	9,4-16,2	8,1±1,5
Ig M, г/л	1,3-2,2	1,3-2,7	0,9±0,1
ЦИК, ед.	26-112	40-134	40,8±10
СРБ, мг/л	12,1-22,3	24,2-40,1	6,5±2,0
ПКТ, нг/мл	0,1-0,2	0,3-0,5	0,01±0,01

Уровни белков острой фазы в I группе незначительно отличались от группы здоровых лиц (рисунок 17).

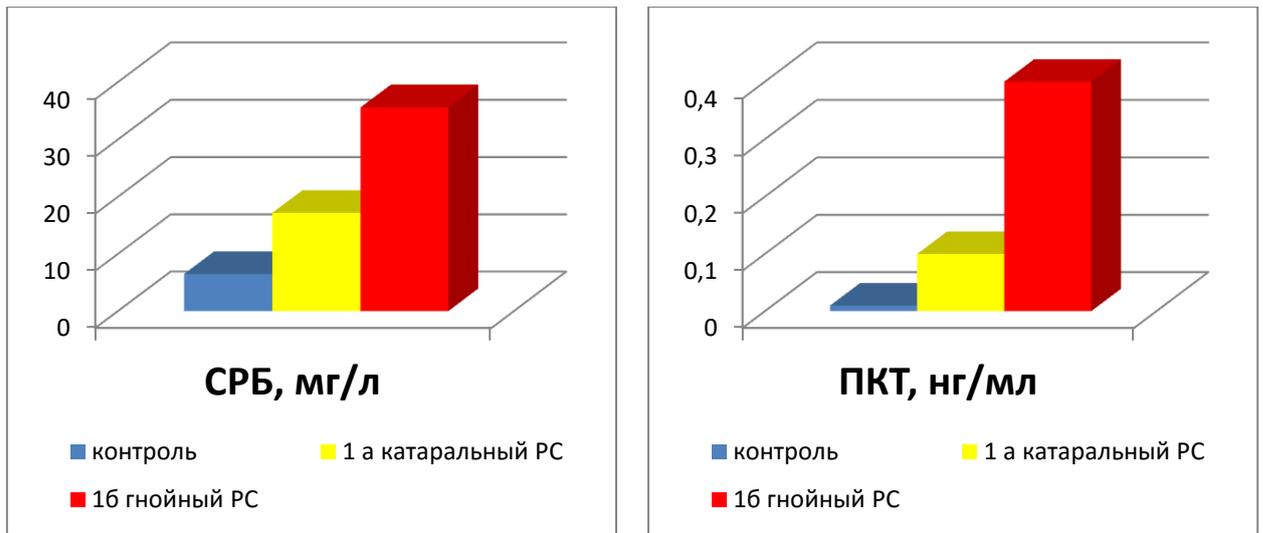


Рисунок 17 - Уровни белков острой фазы у больных I группы.

Во II группе больных со средней степенью риносинусита преобладали пациенты с гнойным воспалительным процессом – 22 больных, что составило 6,7%, с катаральным -11 больных (33,3%) (таблица 11).

Таблица 11 - Показатели гемограммы и иммунограммы во II группе.

Показатель	Па группа n=11 интервал (min-max)	Пб группа n=22 интервал (min-max)	Контрольная группа M±m,пг/мл
Лейкоциты,10 ⁹ /л	8,4-9,6	10,5-12,3	4,5±0,5
Эозинофилы,%	2-6	2-6	1,5±0,5
П/яд.нейтрофилы,%	3-10	4-11	1,2±0,5
С/яд.нейтрофилы,%	54-62	57-64	58,2±2
Лимфоциты,%	23-32	26-30	41,6±2
Моноциты,%	2-6	2-6	1,5±1
СОЭ, мм/час	8-18	16-24	4,3±1
CD 3+,%	54-61	58-62	61,3±3
CD 3+, 10 ⁹ /л	0,8-1,3	0,8-1,2	1,1±0,1
CD 4+,%	22-31	32-39	37,4±2
CD 4+, 10 ⁹ /л	0,2-0,5	0,1-0,5	0,8±0,1
CD 8+,%	24-32	26-34	26,3±2
CD 8+, 10 ⁹ /л	0,2-0,5	0,2-0,5	0,7±0,1
CD 16+,%	9-16	15-23	15,1±2
CD 16+, 10 ⁹ /л	0,6-0,9	0,6-0,9	0,4±0,1
CD 20+,%	18-25	11-17	11,5±3
CD 20+, 10 ⁹ /л	0,4-0,7	0,4-0,6	0,3±0,1
Ig A, г/л	0,4-1,1	0,6-2,8	1,1±0,2
Ig G, г/л	4,3-10,2	7,2-11,4	8,1±1,5
Ig M, г/л	0,8-1,5	0,9-1,4	0,9±0,1
ЦИК, ед.	53-87	62-112	40,8±10
СРБ(мг/л)	24,4-35,6	36,2-68,5	6,5±2,0
ПКТ(нг/л)	0,3-0,5	0,6-0,9	0,01±0,01

Уровни белков острой фазы во II группе имели достоверные отличия между собой и от группы здоровых лиц (рисунок 18).

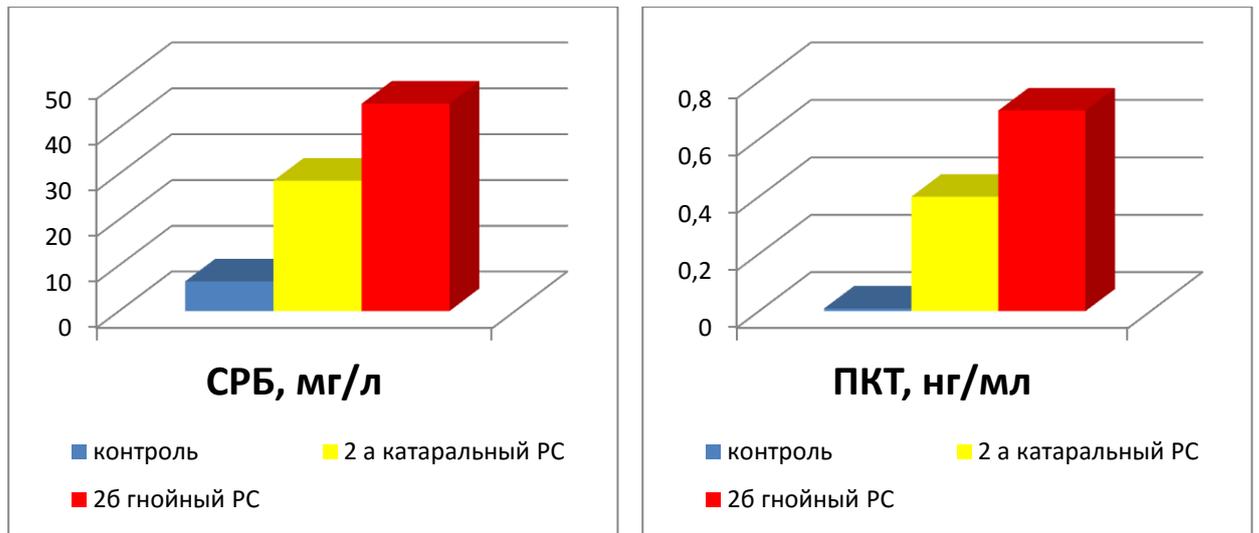


Рисунок 18 - Уровни белков острой фазы у больных II группы

III группу больных с тяжелым риносинуситом составили больные с гнойным воспалительным процессом - 27, что составило 77,1%, с катаральным - 8 больных (22,9%) (таблица 12).

Таблица 12 - Показатели гемограммы и иммунограммы в III группе.

Показатель	IIIa группа n=8 интервал (min-max)	IIIб группа n=27 интервал (min-max)	Контрольная группа M±m,пг/мл
Лейкоциты,10 ⁹ /л	10,4-11,5	11,7-16,4	4,5±0,5
Эозинофилы,%	1-5	1-6	1,5±0,5
П/яд.нейтрофилы,%	2-8	6-14	1,2±0,5
С/яд.нейтрофилы,%	46-48	39-45	58,2±2
Лимфоциты,%	38-42	35-41	41,6±2
Моноциты,%	1-5	1-6	1,5±1
СОЭ, мм/час	14-24	24-45	4,3±1
CD 3+,%	44-52	46-58	61,3±3
CD 3+, 10 ⁹ /л	0,8-1,2	0,8-1,1	1,1±0,1
CD 4+,%	15-22	18-25	37,4±2
CD 4+, 10 ⁹ /л	0,1-0,5	0,1-0,5	0,8±0,1
CD 8+,%	21-28	20-26	26,3±2
CD 8+, 10 ⁹ /л	0,1-0,4	0,1-0,5	0,7±0,1
CD 16+,%	16-24	32-41	15,1±2
CD 16+, 10 ⁹ /л	0,3-0,6	0,6-0,9	0,4±0,1
CD 20+,%	11-22	18-29	11,5±3
CD 20+, 10 ⁹ /л	0,8-1,2	0,9-1,5	0,3±0,1
Ig A, г/л	0,7-1,3	1,2-1,6	1,1±0,2
Ig G, г/л	11,2-14,2	7,1-11,5	8,1±1,5
Ig M, г/л	1,1-1,8	1,0-1,5	0,9±0,1
ЦИК, ед.	50-90	100-140	40,8±10
СРБ(мг/л)	41,5-58,4	66,8-92,4	6,5±2,0
ПКТ(нг/л)	0,4-0,7	0,9-1,4	0,01±0,01

Уровни белков острой фазы в III группе имели достоверные отличия между собой и от группы здоровых лиц и отражали тяжесть течения воспалительного процесса (рисунок 19).

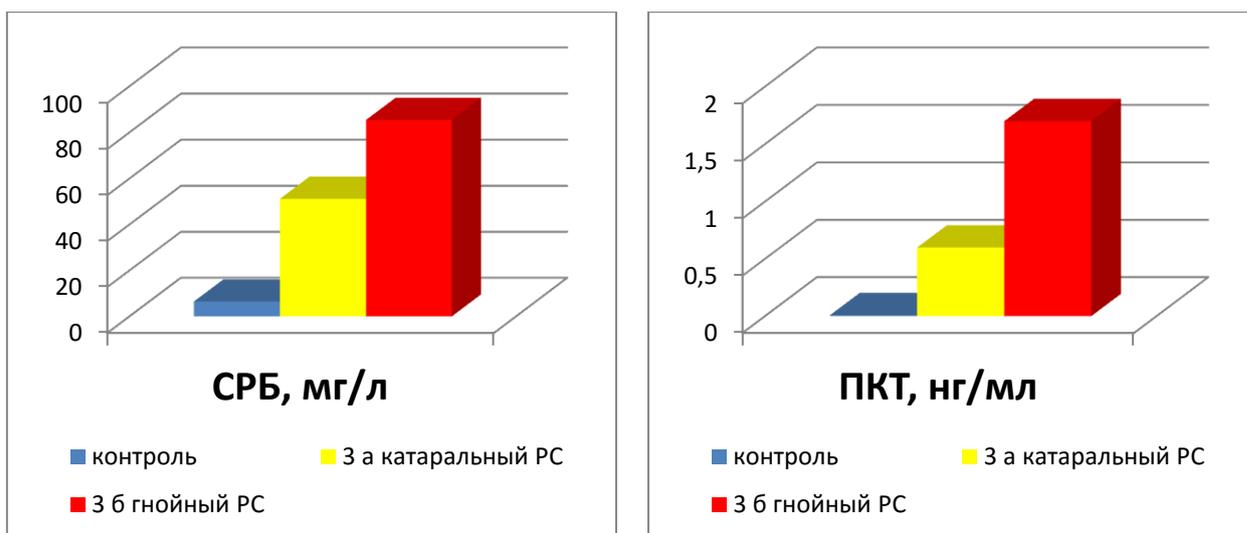


Рисунок 19. Уровни белков острой фазы у больных III группы.

В подгруппе А пациентов было отмечено превалирующее повышение уровня γ IFN= $59,1 \pm 1,2$ пг/мл, по сравнению с подгруппой Б и контрольной ($p < 0,001$). Уровень провоспалительного цитокина IL-6 был достоверно ниже, чем в подгруппе Б группы ($p < 0,001$). (Таблица 13). Высокие значения уровня γ IFN свидетельствуют о Th-1-опосредованной иммунной реакции, развивающейся при катаральном воспалительном процессе (Viviano E. et al., 2012).

Таблица 13 - Уровень цитокинов в зависимости от характера воспалительного процесса.

Цитокины	Подгруппа А (n=58)	Подгруппа Б (n=62)	Контроль (n=32)
IL-1β	32,04 \pm 7,5	62,05 \pm 3,2	3,36 \pm 0,4
р по сравнению с 1 гр.		p<0,1	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,1		
IL-4	10,03 \pm 2,3	13,28 \pm 1,4	1,91 \pm 0,1
р по сравнению с 1 гр.		p<0,1	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,01	p<0,01	
Множествен. сравнение	p<0,1		
IL-6	28,12 \pm 4,3	56,8 \pm 5,5	7,06 \pm 0,6
р по сравнению с 1 гр.		p<0,001	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001		
IL-8	24,6 \pm 2,5	28,3 \pm 1,2	8,77 \pm 1,9
р по сравнению с 1 гр.		p>0,5	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,01	p<0,01	
Множествен. сравнение	p>0,05		
IL-10	23,05 \pm 3,28	17,4 \pm 2,5	3,22 \pm 0,3
р по сравнению с 1 гр.		p<0,01	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,01	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,01		
γIFN	59,1 \pm 3,2	12,5 \pm 4,5	5,98 \pm 0,5
р по сравнению с 1 гр.		p<0,001	
р по ср. с контрольной гр.	p<0,001	p<0,001	
Множествен. сравнение	p<0,001		

В подгруппе Б больных было отмечено превалирующее повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 (p<0,001), который является фактором дифференцировки В-клеток, способствуя созреванию В-

лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. Высокие значения уровня IL-6 свидетельствуют о Th-2-опосредованной иммунной реакции (Чепель Э. и соавт., 2008). IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы, концентрация которых достоверно выше в подгруппе Б. При этом уровень γ IFN был достоверно ниже, чем в подгруппе А ($p < 0,001$), что (Таблица 14).

Статистический анализ полученных показателей выявил наиболее значимые отличия в отношении IL-6 и γ IFN. Абсолютные значения уровней цитокинов в исследуемых группах имеют значительный разброс, тогда как преобладание IL-6 или γ IFN имеет четкую направленность в группах с катаральным и гнойным воспалительным процессом. Поэтому, для анализа направленности иммунной реакции при риносинусите нами была использована величина соотношения уровней этих цитокинов. Именно соотношение уровней цитокинов, а не их абсолютные значения, наиболее полно отражают преобладание цитокинов Th-1-пути при катаральном воспалении или цитокинов Th-2-пути при гнойном процессе.

Таким образом, соотношение цитокинов IL-6 / γ IFN позволяет провести дифференциальную диагностику катарального и гнойного риносинусита.

В подгруппе А больных величина соотношения IL-6 / γ IFN составила 1,4 и менее; в подгруппе Б больных величина соотношения IL-6 / γ IFN составила более 1,4 (Рисунок 21).

Дифференциальным диагностическим значением стала величина соотношения IL-6 / γ IFN равная 1,4.

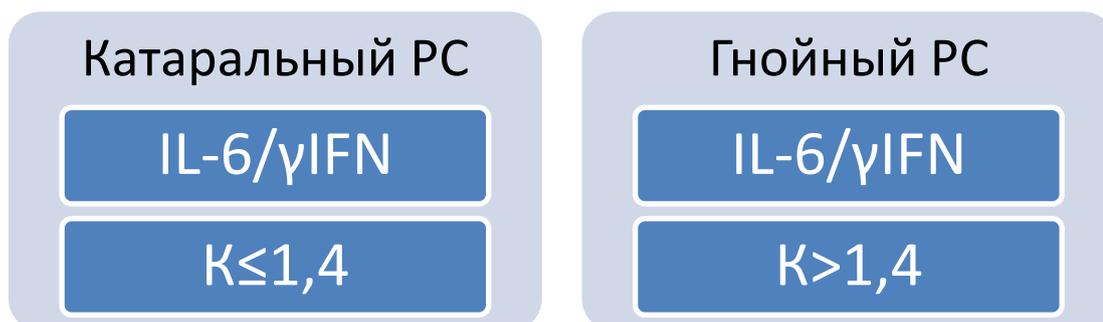


Рисунок 20 - Дифференциальная диагностика риносинусита.

На данный способ дифференциальной диагностики риносинусита получен Патент РФ №2617044 от 19 апреля 2017г (соавторы Волков А.Г., Стагниева И.В.).

Использование предложенного способа позволяет быстро провести дифференциальную диагностику острого риносинусита, что крайне важно для своевременного рационального назначения антибактериальной терапии. Отечественные и ведущие иностранные рекомендательные документы (EPOS 2012, Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации /Х.Т. Абдулкеримов / однозначно подчеркивают необходимость применения системных антибактериальных препаратов в лечении острого гнойного риносинусита. Назначение их при отсутствии клинических доказательств природы риносинусита не рекомендовано. Таким образом, использование метода дифференциальной диагностики острого риносинусита с помощью баланса цитокинов IL-6 / γ IFN является дополнительным диагностическим критерием для определения показаний к антибактериальной терапии и может расширить возможности лабораторной диагностики.

Иллюстрируем использование способа дифференциальной диагностики риносинусита следующими примерами из клинической практики.

Пример 4.

Больной Ф., 32 лет, история болезни № 1264, поступил в 1-е оториноларингологическое отделение муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 1 г. Ростова на Дону» (МБУЗ ГБ № 1). Ростова-на-Дону с жалобами на затруднение носового

дыхания, ощущение тяжести в области надбровья. Болен несколько дней, ранее не лечился. Температура тела 37,4 °С. При передней риноскопии определили, что слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, слизистая оболочка нижних носовых раковин инфильтрирована, общие носовые ходы сужены, в просвете носовых ходов экссудата нет. Перегородка носа незначительно искривлена в обе стороны. На компьютерной томограмме определялось снижение прозрачности в проекции верхнечелюстных пазух, лобных и клиновидной (рисунок 21).

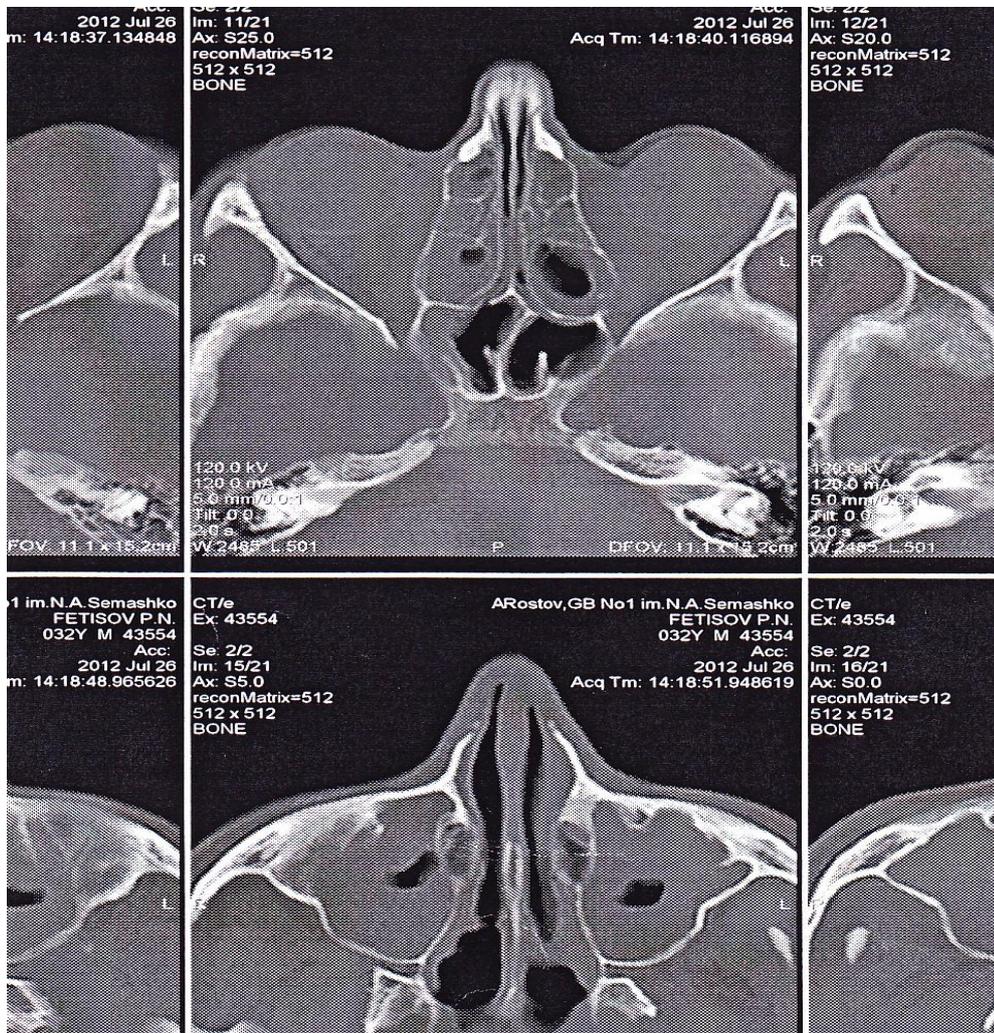


Рисунок 21 - КТ Больного Ф., 32 лет.

Данные лабораторных исследований: общий анализ крови – эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 125г/л, лейкоциты $11,8 \times 10^9$

/л, эозинофилы 4%, палочко-ядерные нейтрофилы 8%, сегменто-ядерные нейтрофилы 62%, лимфоциты - 24%, моноциты 2%, СОЭ 10,7 мм/ч. СРБ – 52 мг/л, ПКТ – 1,1 нг/мл. Диагноз - острый гнойный двусторонний максиллярный синусит, этмоидит. Больному Ф. была проведена дифференциальная диагностика острого риносинусита согласно заявленному способу. В сыворотке крови больного Ф. до начала лечения определили уровень цитокинов IL-6 и γ IFN, который составил соответственно 37,11 пг/мл и 6,24 пг/мл. Вычислили коэффициент диагностики K по формуле $K = IL-6 / \gamma IFN$, получили значение 5,9. Согласно условию способа при $K > 1,4$ у больного был диагностирован острый бактериальный риносинусит. Больному с первого дня лечения была назначена антибактериальная терапия, согласно стандартам. После проведенного лечения больной выписан с выздоровлением на 6 день после госпитализации.

Пример 5.

Больная К., 17 лет, история болезни № 1167, поступила в 1-е оториноларингологическое отделение МБУЗ ГБ№1 г с жалобами на сильную головную боль в лобной области, затруднение носового дыхания, общую слабость. Температура тела $38,1^{\circ}$ С. При передней риноскопии было выявлено: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отёчна, носовые ходы сужены, в просвете носовых ходов экссудат отсутствовал; перегородка носа искривлена влево. Пальпация и перкуссия левой надбровной области - умеренно болезненна. На компьютерной томографии определялся экссудат в верхнечелюстных пазухах (рисунок 22).



Рисунок 22 - КТ Больной К., 17 лет.

В анализе крови – эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 128 г/л, лейкоциты $9,1 \times 10^9 /л$, нейтрофилы 68%, лимфоциты 29%, базофилы 2%, эозинофилы 1%, СОЭ- 25 мм/ч, СРБ- 14 мг/л, ПКТ – 0,01 нг/мл. Диагноз - острый двусторонний максиллярный синусит, отечно-катаральная форма. Больной К. была проведена диагностика острого риносинусита согласно заявленному способу. В сыворотке крови больного М. до начала лечения определили уровень цитокинов: IL-6= 9,23 нг/мл и γ -IFN = 63,6 нг/мл. Вычислили коэффициент диагностики K по формуле $K=IL-6/\gamma IFN$, получили значение 0,1. Согласно условию способа при $K \leq 1,4$ у больной был диагностирован острый катаральный риносинусит. Больная получила лечение без назначения антибактериальных препаратов. После проведенного лечения больная выписана с выздоровлением на 5 день после госпитализации.

В настоящее время мало известно методов, позволяющих проводить дифференциальную диагностику риносинусита, поэтому разработка эффективного способа дифференциальной диагностики острого риносинусита стала актуальной задачей ринологии, так как правильная постановка диагноза определяет тактику лечения. Окончательный диагноз бактериального или вирусного синусита можно поставить только после микробиологического исследования содержимого пазух. Это исследование инвазивно, т.к. для аспирации содержимого пазухи проводят эндоскопическую манипуляцию или пункцию пазухи. Пункции ВЧП требуют анестезии и могут вызвать ряд осложнений (Волков А.Г., 2015). Длительность исследования составляет 2-3 суток. Клинические доказательства гнойного риносинусита, описанные в рекомендательных документах, такие как: ухудшения состояния после исходно более легкой фазы заболевания, наличие или отсутствие окрашенных и/или гнойных выделений из носа, локальный болевой симптом, лихорадка, носят описательный, а иногда и субъективный характер.

Нами предложен дополнительный лабораторный критерий дифференциальной диагностики острого риносинусита, основанный на соотношении цитокинов IL-6 / γ IFN.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Острый риносинусит одно из наиболее распространенных заболеваний верхних дыхательных путей. В общей структуре заболеваемости ЛОР органов поражения носа и ОНП прочно заняли первое место как по частоте обращаемости в поликлинику, так и в группе больных, проходящих лечение в стационарных условиях (Пискунов Г.З., Пискунов С.З., 2006; Завалий А.А. и соавт., 2016). За последние десятилетия отмечен огромный прогресс в диагностике и лечении различных форм риносинусита, однако, ни лекарственные препараты, ни высокотехнологичная хирургия, не уменьшили процент заболеваемости риносинуситом и его осложнений.

В настоящее время известно, что течение воспалительного процесса определяется не только причинными факторами (токсическим, микробным и анатомическим) (Гофман В.Р. и соавт., 2000), но и происходит на фоне ослабления иммунной защиты организма, вне зависимости от природы фактора, его вызывающего (Лавренова Г.В., 2015; Стагниева И. В., Симбирцев А.С., 2016). Накоплено много сведений об изменениях иммунного статуса у больных риносинуситом (Ященко М.И., 2005; Мельников О.Ф., 2006; Антонив В.Ф., 2007; Лавренова Г.В. и соавт., 2009; Семенюк Д.Ю. и соавт., 2013; Еременко Ю.Е., 2015), но так и не проведена систематизация этих данных с целью их практического применения в ежедневной практике врача-оториноларинголога для повышения эффективности диагностики риносинуситов. Следует также отметить, что диагноз острого синусита продолжает оставаться клинико-рентгенологическим (Волков А.Г., Пужаев С.И., 2014; Пискунов В.С., 2014), что не всегда позволяет определить характер и активность воспалительного процесса. Постановка правильного диагноза в значительной степени зависит от точности определения формы риносинусита и специфики воспалительного процесса в ОНП. Диагностика риносинуситов проводится комплексно и основывается на анализе жалоб больного, анамнезе заболевания,

клинических симптомах, результатов инструментальных методов исследования.

Из-за сходства клинической картины острого гнойного риносинусита и острой вирусной инфекции бывает сложно разграничить эти два процесса, определить степень тяжести заболевания и меры воздействия на процесс.

В настоящее время дифференциальная диагностика катарального и гнойного риносинусита является важной проблемой клинической практики. Это особенно актуально с точки зрения распространенности этих процессов: гнойное воспаление ОНП составляет 3-5% случаев, в остальных случаях это отечно-катаральная форма заболевания (Свистушкин В.М., 2014).

Целью нашей работы было улучшение объективной диагностики риносинусита путем изучения цитокинового статуса больных.

Для работы были использованы материалы исследований 120 больных острым риносинуситом, находившиеся на лечении в клинике кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета на базе оториноларингологических отделений крупной городской больницы в период с июня 2012 года по сентябрь 2014 года. Основным критерием включения стало наличие острого воспалительного процесса в слизистой оболочке носа и ОНП. Так как основным предметом изучения стал иммунопатогенез, из исследования были исключены больные с любыми проявлениями атопии в анамнезе (аллергические риносинуситы, поллиноз, другие аллергические заболевания), с полипами слизистой оболочки носа и ОНП, с одонтогенным риносинуситом, с орбитальными и внутричерепными риносинусогенными осложнениями. Больные с хроническими заболеваниями ЛОР органов, такими как хронический тонзиллит, хронический ринит, хроническими соматическими заболеваниями (ИБС, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), также не включались в исследование.

Все больные были разделены на три группы по степени тяжести риносинусита.

I группу больных составили 52 больных с легкой степенью тяжести острого риносинусита.

II группу больных составили 33 больных со средней степенью тяжести острого риносинусита.

III группу больных составили 35 больных с тяжелой степенью острого риносинусита.

В свою очередь каждая группа была распределена на две подгруппы: больные с катаральным воспалительным процессом составили подгруппу «А», с гнойным процессом – подгруппу «Б».

При сравнении субъективных данных, полученных с помощью сбора жалоб и анамнеза, а также оценки ВАШ больными степени тяжести своего заболевания, и данных объективного обследования, нами выявлена определенная *диссоциация*. Субъективно больные оценивали свое состояние как более легкое, чем выявлялось при их объективном обследовании. Поэтому определение степени тяжести риносинусита по клиническим симптомам заболевания, которые, как правило, неспецифичны и носят описательный характер, *недостаточно эффективно* и требует дополнительного динамического наблюдения за больным.

Тяжесть риносинусита зависит от степени выраженности системной воспалительной реакции, которая в свою очередь обусловлена иммунным ответом. Иммунная регуляция на уровне дифференцировки Th-1 и Th-2 хелперов позволяет реализовывать различные варианты воспалительной реакции (Черешнев В.А., 2015). Исходя из этого положения определение уровня цитокинов в сыворотке крови было проведено в зависимости от тяжести воспалительного процесса.

При сравнении средних выборочных значений в группах больных с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой

попарных сравнений достоверные отличия в группах пациентов были найдены в отношении IL-1 β и IL-10.

В I-й группе больных было отмечено превалирующее повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 ($32,56 \pm 4,18$), во II-й группе больных уровни обоих цитокинов были повышены (IL-1 β - $31,07 \pm 4,9$; IL-10 - $21,31 \pm 4,31$), в III-й группе больных было отмечено превалирующее повышение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β ($68,21 \pm 7,5$), что не противоречит данным литературы. Первым в защитную реакцию организма при действии патогенных факторов включается IL-1 β , который играет ключевую роль в развитии иммунитета, и инициирует иммунные процессы, стимулирует синтез белков острой фазы и цитокинов (Серебренников С.Н., 2009), это подтверждается и нашими исследованиями: у больных с тяжелым течением (III группа) именно этот цитокин имеет повышенные значения. В то же время наши данные указывают на то, что в группе с легким течением (I группа) превалирует цитокин IL-10, т.к. IL-10 является антагонистом IL-1 β , противовоспалительным цитокином.

Нами была изучена взаимосвязь соотношения провоспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-10, так как по исследованиям Симбирцева А.С. (2008), она отражает степень выраженности воспалительной реакции.

Наши исследования показали, что абсолютные значения уровней цитокинов в исследуемых группах имели значительный разброс, тогда как преобладание про- или противовоспалительного звена имело четкую направленность. Статистический анализ полученных показателей выявил наиболее значимые отличия в отношении IL-1 β и IL-10. Соотношение уровней цитокинов, а не их абсолютные значения, наиболее полно отразило направленность иммунной реакции и активность воспаления. Этот фактор был использован в качестве критерия определения степени тяжести воспаления при риносинусите:

1) В I-й группе больных величина соотношения IL-1 β /IL-10 составила менее 1,3;

2) Во II-й группе больных величина соотношения IL-1 β /IL-10 составила от 1,3 до 5,5, включительно;

3) В III-й группе величина соотношения IL-1 β /IL-10 составила более 5,5.

Нами доказано, что величина соотношения IL-1 β /IL-10 менее 1,3 – соответствовала легкой степени тяжести риносинусита, величина соотношения IL-1 β /IL-10 от 1,3 до 5,5 – средней степени тяжести, величина соотношения более 5,5 – тяжелой степени тяжести риносинусита. Полученные данные указывают на возможность лечения больного с легкой степенью тяжести амбулаторно, со средней степенью тяжести в дневном стационаре, с тяжелой степенью тяжести РС в условиях стационара.

Данный способ определения степени тяжести риносинусита признан оригинальным и нами получен Патент РФ № 2611389 от 21.02.2017 г. (в соавт.).

Последнее время дифференциальная диагностика катарального и гнойного воспаления построена на возрастании уровней С-реактивного белка и прокальцитонина в плазме крови и требует высокой чувствительности методов измерения их концентраций (Вельков В.В., 2013). В своей работе определение С-реактивного белка и прокальцитонина мы использовали как контроль, так как синтез белков острой фазы зависит от пикового повышения уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, γ IFN, TNF α (Симбирцев А.С., 2002). Дифференцировка Т-клеток-хелперов в Th-1-лимфоциты происходит при катаральном процессе, при гнойном воспалении – в Th-2. Для определения направленности иммунной реакции по Th-1 или Th-2 пути мы использовали определение уровней цитокинов: для Th-1 - γ IFN, TNF- α , IL-2, для Th-2 - IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2001).

В то же время абсолютные значения уровней этих цитокинов не позволяют произвести дифференциальную диагностику. По нашим данным только преобладание цитокинов Th-1-пути или цитокинов Th-2-пути, позволяет судить о развитии катарального или гнойного процесса.

Для определения характера воспалительного процесса больные всех трех групп были разделены нами на 2 подгруппы (А и Б) по данным клинического и дополнительных методов исследования.

IA подгруппа состояла из 39 больных катаральным риносинуситом легкой степени тяжести, IB подгруппа – 13 больных гнойным риносинуситом легкой степени тяжести. Во IIA были включены 11 больных катаральным риносинуситом средней степени тяжести, во IIB – 22 больных гнойным риносинуситом средней степени тяжести. III A – состояла из 8 больных катаральным риносинуситом с тяжелой степенью тяжести, III B – 27 больных гнойным риносинуситом тяжелой степенью тяжести.

У всех больных определяли «классические» маркеры воспалительного процесса по данным гемограмм и иммунограмм. Дополнительно определяли уровни СРБ и ПКТ. В полученных группах исследовали уровни цитокинов.

В подгруппе А пациентов было отмечено превалирующее повышение уровня γ IFN = $59,1 \pm 8,2$ пг/мл, по сравнению подгруппой Б и контрольной ($p < 0,001$). Уровень провоспалительного цитокина IL-6 был достоверно ниже ($28,12 \pm 4,3$), чем в подгруппе Б ($p < 0,001$). Высокие значения уровня γ IFN свидетельствуют о Th-1-опосредованной иммунной реакции, развивающейся в случае катарального воспаления, что в основном совпадает с данными E. Viviano et al. (2012).

В подгруппе Б больных было отмечено превалирующее повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 ($56,8 \pm 5,5$) ($p < 0,001$), который является фактором дифференцировки В-клеток, способствуя созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. Высокие значения уровня IL-6 отмечаются при Th-2-опосредованной иммунной реакции. IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы (Хаитов Р.М., 2014), концентрация которых достоверно выше в подгруппе Б. При этом уровень γ IFN был достоверно ниже, чем в подгруппе А ($p < 0,001$).

Статистический анализ полученных показателей позволил выявить наиболее значимые отличия в отношении IL-6 и γ IFN. Абсолютные значения

уровней цитокинов в исследуемых группах имеют значительный разброс, тогда как преобладание IL-6 или γ IFN имеет четкую направленность в группах с катаральным и гнойным воспалительным процессом. Поэтому, для более объективного анализа направленности иммунной реакции при риносинусите нами была использована величина соотношения уровней этих цитокинов. Соотношение уровней цитокинов, а не их абсолютные значения, наиболее полно отражают преобладание цитокинов Th-1-пути или цитокинов Th-2-пути, и могут свидетельствовать о развитии катарального или гнойного процесса, что в конечном итоге подтверждает нашу гипотезу (Гукасян Е.Л., 2016).

Так, в подгруппе А больных величина соотношения IL-6 / γ IFN составила 1,4 и менее.

В подгруппе Б больных величина соотношения IL-6 / γ IFN составила более 1,4.

Дифференциальным диагностическим значением стала величина соотношения IL-6 / γ IFN равная 1,4.

Данный способ дифференциальной диагностики риносинусита признан оригинальным и нам выдан Патент РФ №2617044 от 19 апреля 2017г.

Использование предложенного нами способа позволяет быстро провести дифференциальную диагностику острых катарального и гнойного риносинуситов, что важно для своевременного рационального назначения адекватной терапии. Рекомендательные документы (EPOS 2012, IKAR RS 2016) подчеркивают необходимость применения системных антибактериальных препаратов в лечении острого гнойного риносинусита, назначение их при отсутствии клинических доказательств природы риносинусита не рекомендовано.

Предложенный нами метод дифференциальной диагностики острого риносинусита с помощью баланса цитокинов IL-6/ γ IFN дает дополнительный

диагностический критерий для определения показаний к антибактериальной терапии и позволяет расширить возможности лабораторной диагностики.

В настоящее время не так много способов, позволяющих проводить дифференциальную диагностику риносинуситов, поэтому разработка ещё одного способа стала актуальной задачей ринологии, так как правильная постановка диагноза определяет тактику лечения. Окончательный диагноз гнойного или катарального синусита можно поставить совместно с микробиологическими исследованиями содержимого ОНП, однако этот метод инвазивен и результат может быть получен через 2-3 суток. Клинические доказательства бактериальной природы риносинусита, описанные в рекомендательных документах (EPOS 2012), такие как: ухудшения состояния после исходно более легкой фазы заболевания, наличие или отсутствие окрашенных и/или гнойных выделений из носа, локальный болевой симптом, лихорадка, носят описательный, а иногда и субъективный характер.

Предложенный дополнительный лабораторный критерий дифференциальной диагностики острого риносинусита, основанный на соотношении цитокинов IL-6 / γ IFN, позволяет расширить функциональные возможности дифференцирования острого риносинусита за счет использования объективных критериев оценки заболевания.

Таким образом, при оценке результатов клинических и иммунологических исследований нами представлена схема объективного определения степени тяжести риносинусита и схема дифференциальной диагностики острого катарального и гнойного риносинуситов.

ВЫВОДЫ.

1. Данные субъективной оценки состояния больных (ВАШ) не всегда соответствуют выраженности признаков синусита, наибольшая диссоциация характерна для больных риносинуситом средней степени тяжести.
2. Цитокиновый профиль больных с различными формами риносинусита имеет статистически достоверные отличия, которые позволяют использовать его в их дифференциальной диагностике.
3. Вычисление соотношения уровня провоспалительного IL-1 β к противовоспалительному IL-10 служит диагностическим критерием определения степени тяжести риносинусита. Величина соотношения IL-1 β /IL-10 менее 1,3 – соответствует легкой степени тяжести риносинусита, от 1,3 до 5,5 – средней степени тяжести, более 5,5 - тяжелой степени тяжести.
4. Определение соотношения IL-6/ γ IFN у больных риносинуситом является диагностическим критерием в дифференциальной диагностике катарального и гнойного воспалительного процесса в ОНП. При значении соотношения IL-6/ γ IFN 1,4 и менее определяется катаральный риносинусит, при его значениях более 1,4 диагностируют гнойный процесс.
5. Оценка клинической эффективности способов определения степени тяжести риносинусита и дифференциальной диагностики риносинусита позволяет считать данные исследования объективными критериями диагностики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения степени тяжести РС рекомендовано определение уровней цитокинов IL-1 β и IL-10 в сыворотке крови больного. Далее необходимо вычислить соотношение IL-1 β /IL-10. При значении менее 1.3 определяют риносинусит легкой степени тяжести, при значении от 1.3 до 5.5 – средней степени тяжести, более 5.5 – тяжелой степени тяжести РС.
2. Для определения природы РС рекомендовано определение в сыворотке крови больного IL-6 и γ IFN. Далее вычисляют значение соотношения IL-6 / γ IFN. При величине 1.4 и менее определяют катаральный РС, более 1.4 – гнойный.
3. При определении значения соотношения IL-6/ γ IFN более 1.4 в схему лечения РС рекомендовано включать антибактериальную терапию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЧП – верхнечелюстная пазуха

СРБ – С-реактивный белок.

КТ – компьютерная томография

ОНП – околоносовые пазухи

IL-1 β – интерлейкин -1 β

IL-2 - интерлейкин - 2

IL-4 - интерлейкин - 4

IL-5 – интерлейкин - 5

IL-6 - интерлейкин - 6

IL-8 - интерлейкин - 8

TNF α – фактор некроза опухоли - α

IFN γ – интерферон- γ

Th – Т-лимфоцит хелпер

CD – кластер детерминации

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ПКТ – прокальцитонин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкеримов Х.Т. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Гаращенко Т. И., Кошель В. И., Рязанцев С. В., Свистушкин В. М. //СПб.: Полифорум Групп, 2014. – 40с.
2. Азаматова Э.К. Цитокиновый статус крови и небных миндалин у детей с хроническим тонзиллитом /Хараева З.Ф., Мальцева Г.С.//Российская оториноларингология № 4(41).- 2009.-с.3-7
3. Азнабаева Л.Ф. патогенетические особенности течения гнойного воспаления верхних дыхательных путей (риносинусита) в зависимости от генетического контроля продукции интерлейкина 1 β / Л.Ф. Азнабаева, Э.Р. шарипова, Н.А. Арефьева, А.С. Симбирцев, Т.В. Викторова, А.Г. Зайнулина // Цитокины и воспаление. 2011. Е.10. №2. С.50-55
4. Алибаева К.М. Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией / Бердиярова Н.А., Мухамеджанова Н.К., Маймакова А.М., Нурахова А.Д.//Вестник проблем биологии и медицины.2015. Т.3. №2. С. 257-263
5. Антонова С.С. Дифференциальная диагностика бактериального и вирусного лимфаденита у детей /Ботвиньева В.В., Ситников И.Г.// Вопросы современной педиатрии. 2008. Т.7. №3. С. 76-78
6. Антонив В.Ф. Изменения общего и местного иммунитета у больных с острыми и хроническими гнойными синуситами под воздействием регионарной лимфотропной иммуностимулирующей терапии / Кравченко Д.В., кравченко А.В. и др. // Вестник оториноларингологии. – 1998. - №3. – с.28-30

7. Арефьева Н.А. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии / Н.А.Арефьева, Ю.А.Медведев, Р.М.Фазлыева. – Уфа, 1997. -120с
8. Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты оториноларингологии / Н.А.Арефьева, Ю.А.Медведев // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1997. - №4. – с.3-9
9. Арефьева Н.А. Иммуноцитологические исследования в оториноларингологии / Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева // Российская оториноларингология. – Приложении- 2010.- №2. – С.222-225
- 10.Арефьева Н.А. Иммунные реакции слизистой оболочки носа: цитологическая диагностика, методы лечения //Азнабаева Л.Ф. // Consilium Medicum. 2009. Т.11. с. 30-33
- 11.Арефьева Н.А. Интерлейкин -1β в патогенезе и лечении рецидивирующего гнойного риносинусита / Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р. // Вестник оториноларингологии. 2012. - №6. – с.51-52
- 12.Арефьева Н.А. Механизмы реализации иммунного в зависимости от способа введения беталейкина больным риносинуситом / Н.А.Арефьева, Л.Ф.Азнабаева // Съезд оторинолар. «Современные проблемы оториноларингологии»: Тез. докл. – М.:2002. – с.14-15
- 13.Арефьева Н.А. Применение беталейкина в лечении больных риносинуситом / Н.А.Арефьева, Л.Ф.Азнабаева, А.С.Симбирцев // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2001. -№2(26). – с.175-178
- 14.Бабияк В.И. Клиническая оториноларингология: Руководство для врачей / В.И.Бабияк, Я.А.Накатис. –СПб.: Гиппократ, 2005. -800с. –(ил)
- 15.Бакрадзе М.Д. Как отличить бактериальную инфекцию от вирусной, и чем её лечить / чащина И.В., Таточенко В.К., Митюшин И.Л. // педиатрическая фармакология. 2013. Т10. №4. С.139-144
- 16.Безрукова Е.В. Изучение уровня цитокинов в носовом секрете больных различными формами риносинусита / Е.В.Безрукова, А.С. Симбирцев,

- Е.В. Кондратьева, О.В. Калашникова // Цитокины и воспаление. 2012. Е. 11. №2. С.63-67
- 17.Белякова Л.В. Иммунная система слизистых//Тер. Архив. – 1998. –Т.60, №10. – с.60-63
- 18.Благовещенская Н.С. МРТ в диагностике параназальных синуситов / Н.С.Благовещенская // Вестн. оторинолар. – 1990. - №1. – с.41-43
- 19.Богомильский М.Р. Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста в фармакотерапии болезней Лор-органов /М.Р.Богомильский, Л.С.Страчунский. – М.: Медицина, 2001. – 211с.
- 20.Бойко Н.В. Цитокины в диагностике заболеваний верхних дыхательных путей / Н.В. Бойко, А.С. Бачурина, О.С. Оксенюк, Т.С. Колмакова // Российская рингология. – 2017. – Т.25. - №4. – С.43-47
- 21.Бойко Н.В. Лечение послеоперационного воспаления после тонзиллэктомии у детей / Н.В. Бойко, А.С. Бачурина, О.С. Оксенюк, Т.С. Колмакова // Педиатрия.Журнал им.Г.Н Сперанского. – 2016., Т95,№1. – с.93-96
- 22.Бондаренко А.П. Риносинуситы. Этиология, опыт бактериологических диагностических исследований / А.П.Бондаренко, Д.Е. Смышляев //Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. - №10(10). – с. 100-104
- 23.Бродовская О.Б. Клинико - иммунологическая оценка эффективности местного лечения хронического тонзиллита рекомбинантным интерлейкином - ИВ (Беталейкином): автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Б.Бродовская. - СПб., 2004. - 22с.
24. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум». 2009. №1. С. 34-48
- 25.Вельков В.В. Дифференциальная диагностика и мониторинг системных воспалений и сепсиса / Медицинский алфавит. 2013. Т.1. №3. С.28-34

26. Винницкий Л.И. Особенности состояния медиаторов иммунной системы у хирургических больных//Инварева Е.В., Бунятян К.А./ Цитокины и воспаление.-Т.1.-№2.- 2002.-с.44-45
27. Волков А.Г. Влияние климато-географических и экологических факторов на мукоцилиарный клиренс жителей ростовской области / Кондрашев П.А., Синельников Р.И. //В сборнике: Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии» под общей редакцией Блоцкого А.А., 2016., с.96-98
28. Волков А.Г. Дополнительные возможности для уменьшения ошибок в рентгеновской диагностике фронтитов / А.Г.Волков. О.Н.Краснопольский / Сб.матер.мед.науч.-практ. Конф., посв. 80-летию горбольницы №1. – Ростов н/Д, 2002. – с.31
29. Волков А.Г. «Лобные пазухи» /Феникс-2000.-с.412
30. Волков А.Г. Предпосылки формирования фронтита. Диагностик и лечение заболевания: Автореф. дисс. ... докт. Мед.наук / А.Г.Волков. – СПб., 1992. – 272с
31. Волков А.Г. Пункция верхнечелюстной пазухи: история, показания, техника выполнения и возможные осложнения. Учебное пособие. - Ростов н/Д:Изд-во РостГМУ, 2015. – 45с
32. Волков А.Г. Роль вегетативной дисфункции в патогенезе заболеваний Лор органов / А.Г.Волков, В.В.Киселев, Т.В.Золотова, В.Б.Трушин // Российская оторинолар. – 2004. - №3(10). – с.15-18
33. Волков А.Г. Современные высокоточные технологии в диагностике параназальных синуситов / А.Г.Волков, К.К.Грошков //Российская ринология. – 2007. - №2. – с.45-46
34. Волков А.Г. Современный подход к диагностике и лечению неосложненных фронтитов /Гюсан А.О./ Успехи современного естествознания №12.- 2004.-с.12

35. Волков А.Г. Течение и лечение экссудативных фронтитов на Северном Кавказе / А.Г.Волков, А.О.Гюсан //Фундаментальные исследования. – 2005. - №2. – с.115-116
36. Волков А.Г., Трофименко С.Л. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР органов/ Москва.- 2007.-с.5-21
37. Волков А.Г. Хронические синуситы / А.Г.Волков – Оториноларингология. Национальное руководство. – М.: 2008. – с.476-496
38. Галактионов В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. – 523 с.
39. Галкина О.В. Местная цитокиновая терапия при гнойных синуситах / О.В.Галкина, Е.Б.Катинас, Г.В.Лавренова, Н.А.Буравцова, А.С.Симбирцев, А.А.Тотолян //Медицинская иммунология. – 2001. – 33. – с.311-312
40. Галкина О.В. Иммуноглобулиновые профили биологических жидкостей организма в норме и при патологии: Автореф. дисс. ... канд. биол. Наук. – СПб., 2002. – 21с
41. Горин В.С. Роль иммунной системы в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний пазух/ Матвеева И.В., Дремова И.Р., Попова Ж.Ю., Чернякина О.Ф.//Сибирский медицинский журнал.-2012.- №1.-с.6-8
42. Гофман В.Р., Смирнов В.С. Состояния иммунной системы при острых и хронических заболеваниях Лор органов //Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С.Смирнова и И.С.Фрейдлин. –СПб., 2000.- с.163-187
43. Гукасян Е.Л. Иммунная недостаточность в патогенезе риносинусита/ Е.Л. Гукасян // Современные тенденции развития науки и технологий. 2016. №11-5. С.25-28

44. Гукасян Е.Л. Возможности дифференциальной диагностики острого риносинусита по соотношению цитокинов IL-6/IFN / Е.Л. Гукасян // Вестник научных конференций. 2016. № 6-4(10). С. 40-42
45. Гукасян Е.Л. Дифференциальная диагностика острого риносинусита /Е.Л. Гукасян // Научный альманах. 2016. №6-2(19). С. 342-345
46. Гукасян Е.Л. Значение цитокинового профиля в диагностике риносинусита /Е.Л. Гукасян // Российский аллергологический журнал №3. Е.2., 2016. С67-68
47. Гукасян Е.Л. Диагностика острого риносинусита с использованием баланса цитокинов IL-6 и γ IFN / Е.Л. Гукасян // Тенденции науки и образования в современном мире. 2016. №20-4. С.8-9
48. Гуломов З.С. Клиническая эффективность и иммунологические особенности при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей препаратом «Беталейкин» /Симбирцев А.С., Янов Ю.К. // Вестник КГМА им. И.К.Ахумбаева. 2015. - №1(1). – с.144-148
49. Гуров А.В. Микробиологическая диагностика /Оториноларингологическое национальное руководство.- 2008.- с.39-43
50. Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / Черешнев В.А. // Медицинская иммунология. – Е.14. – 2012. - №1-2, С.9-20
51. Дайняк Л.Б. Нос и околоносовые пазухи / Л.Б.Дайняк // Руководство по оториноларингологии. – М: Медицина, 1997. – с. 200-283
52. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике/ Котов А.Ю., Симбирцев А.С.// Цитокины и воспаление.-Т.2.-№3.-2003.-с.20-35
53. Добротин В.Е. Расхождение данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии при диагностике заболеваний околоносовых пазух / В.Е. Добротин, Е.В. Тютинина // Тр.Всерос. конф., Посвященной 80-летию акад. И.Б. Солдатов « Проблема реабилитации в оториноларингологии»: - Самара, 2003. – С.240-241

- 54.Егорова В.Н. Интерлейкин-2:обобщенный опыт клинического применения/ Попович А.Н., Бабченко И.В., Серебряная Н.Б., Смирнов М.Н.-2012.-с.97
- 55.Егорова В.Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике/ Бабченко И.В., Дегтярева М.В., Попович А.М.//Монография.- Санкт-Петербург.-2008.-с.44
- 56.Егорова В.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2 человека / В.Н.Егорова, М.Н.Смирнов // Terra medica. – 1999. - №2. – с.15-18
- 57.Еременко Ю.Е. Иммунологические показатели у пациентов, страдающих хроническими полипозными риносинуситами //Сибирское медицинское обозрение. 2015. №1(91). С. 43-47
58. Журавлев А.С. продукция иммуноцитоклинов-интерлейкина 1d(ИЛ-1 α) и фактора некроза опухоли α (ФНО α), а также их динамика в зависимости от вида проведенной терапии у больных с гнойными формами верхнечелюстного синусита / Сидоренко Н.Н. // Ринология. – 2004. - №3. – с.17-21
- 59.Забавина Н.И. Рентгенологические методы в диагностике хронических воспалительных заболеваний околоносовых пазух/ дис.кан.мед.наук .- Н.Новгород.-2009.- с.140
- 60.Заболотный Д.И. Динамика изменений содержания защитных белков в ротоглоточном секрете больных острым гнойным риносинуситом / Кононенко Е.И., Мельников О.Ф. // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2007. - №3С. – с.105
- 61.Завалий А.А. Изменения уровня неспецифических протеиназ и их ингибиторов у больных острым риносинуситом /Кубышкин А.В, Жукова А.А // Практическая медицина. 2016. Т.2. №2(94). С.5-8
- 62.Земсков А.м., Клиническая иммунология: учебник // Земсков В.М., Караулов А.В. //М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432с.
- 63.Зенгер В.Г. Хронический гайморит/Лечащий врач №8.-2003

- 64.Зиборова Н.В. Микробная микрофлора верхнечелюстных пазух при различных формах синусита/Макаев Х.М., Шеврыгин Б.В.// 16 съезд оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетия»:Тез.докл.-М., 2001.-с.585-589
- 65.Иванова М.А. Лечение рецидивирующих воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух/ Автореф. дис. канд.мед.наук/ Москва.-2008
- 66.Иммуногенетика и иммунология /Р.М.Хаитов, В.М.Манько, Л.П.Алексеев и др. – Ташкент: Изд-во Ибн Сины., 1991. – 456с.
- 67.Камалова И.И. Информативность показателей клинического анализа крови и общей иммунограммы у пациентов с хронической патологией Лор органов / Щербаков Д.А. // Российская оториноларингология. 2010. №1. С.42-45
- 68.Карпова Е.П. Ринит в детском возрасте//Лечащий врач.- 2010.- №1
- 69.Катинас Е.Б.Клинико-иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантных интерлейкина-1 бета и интерлейкина-2 в лечении острых гнойных синуситов/ Автореф. дис.канд.мед.наук/Е.Б.Капитанас.- СПб., 2003. – 24с.
- 70.Кетлинский С.А. Цитокины/ Симбирцев А.С./ Фолиант.- 2008.- с.552
- 71.Кетлинский С.А.Эндогенные иммуномодуляторы/ С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев,А.А.Воробьев. – СПб.:Гиппократ, 1992. – 256с.
- 72.Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета/ С.А.Кетлинский, Н.М.Калинина// Иммунология. – 1995.- №3.- с.30-44
- 73.Козлов В.С. Синуситы: современный взгляд на проблему/Шиленкова В.В., Шиленков А.А//Consilium-medicum.-2003.-Т.55.-№4.-с.212-218
- 74.Козлов В.С. Цитокиноterapia:: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность/ Руководство для врачей.-Санкт-Петербург.- Альтер Эго.- 2010.-с.148

75. Коленчукова О.А. Особенности иммунного статуса у лиц с хроническим гайморитом / Чижмотря Н.М., Парилова О.В. // Медицинская иммунология. – 2005. – Т.7, №2-3. – с. 250-261
76. Конусова В.Г., Симбирцев А.С. Влияние беталейкина на функциональную активность нейтрофилов человека // Медицинская иммунология. – 2000. – Т.2, №2. – с.221-222
77. Кривополов А.А. Осложненные формы острого бактериального риносинусита у взрослых: этиология, патогенетические принципы и организация лечения // Медицинский совет. 2015. №4. С. 20-25
78. Крюков А.И. Микотические поражения ЛОР органов / Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. // Лечебное дело- 2011.- №3.- с.10-16
79. Крюков А.И. Синусит в опыте врача общей практики // Туровский А.Б., Талалайко Ю.В. // Русский медицинский журнал №7.-2010
80. Крюков А.И. Лечение острого синусита // Туровский А.Б., Изотова Г.И., Талалайко Ю.В. / Русский медицинский журнал №9.-2012
81. Козлов В.С. акустическая ринометрия и передняя активная риноманометрия в исследовании носового цикла // В.С.Козлов, Л.Л.Державина, В.В.Шиленкова // Росс. Ринология. – 2002. - №1. – с. 4-10
82. Козлов В.С. Современный взгляд на проблему / В.с.Козлов, В.В.Шиленкова, А.А.Шиленков // Consilium medicum. – 2003.- №4. – с.212-218
83. Козлов С.Н. Фармакотерапия острого синусита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования Козлов/ С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2004.- №13(2).- с.32-38
84. Кондрашев П.А. Микробный спектр возбудителей острого синусита / Кондрашев П.А. // Межрегиональная научно-практическая конференция оториноларингологов ЮФО: Тез. докл. – Ростов-на-Дону.- 2004. – с 64-65

85. Косенко И.М. Местная иммунокорригирующая терапия при тонзиллитах и фарингитах у детей /Российская оториноларингология №5(48).-2010.- с.107-115.
86. Косяков С.Я. Острые респираторные инфекции в практике оториноларинголога / Анготоева И.Б. // Медицинский совет. 2013. №7. С.26-31
87. Крюков А.И. Возможности антибактериальной терапии затянувшихся и рецидивирующих форм риногенного синусита, а также синусита с наличием коморбидного фона / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, А.В. Гуров, Г.Н. Изотова, М.А.Юшкина, О.А.Киселева //Медицинский совет. – 2016. - №6. – с.12-17
88. Кузнецов В.П. Динамика цитокинов при инфекциях: можно ли дать прогноз?/ Маркелова Е.В., Беляев Д.Л., Силич В.В., Бабаянц А.А., Лазанович В.А., Колесникова Н.В., Кузнецова С.Ю.//Цитокины и воспаление .-Т.1.-№2.-2002.-с.118
89. Кунельская Н.Л. Коррекция местного иммунитета в ЛОР-практике /Изотова Г.Н, Лучшева Ю.В., Шадрин Г.Б., Кравчук А.П. // Медицинский совет. 2015. №3. С.40-44
90. Кунельская Н.Л. Роль топических антибиотиков в лечении заболеваний, сопровождающихся ринофарингеальной симптоматикой / Н.Л.Кунельская, А.Б.Туровский, Ю.В.Лучшева, Р.Б.Хамзалиева, Г.Н.Изотова // Лечебное дело. – 2018. - №1. – с.60-65
91. Лавренова Г.В. Алгоритм диагностики и лечения риносинуситов /Куликова О.А. //русский медицинский журнал. 2015. Т.23. №28. С.1697-1700
92. Лавренова Г.В. О роли фагоцитов в неспецифическом клеточном иммунитете у больных гнойным риносинуситом/Симбирцев А.С., Тараканова Е.Н.//Российская оториноларингология №3(40).-2009.-с.76-80.

- 93.Лазаревич И.Л. Острый риносинусит: диагностика, лечение /Козлов В.С. //Вестник оториноларингологии . - 2013. - №5. – с.92-96
94. Лопатин А.С. Острый и хронический риносинусит: принципы терапии /Варвянская А.В// Медицинский совет. 2014. №3. С.24-27
- 95.Лопатин А.С. Острый и хронический риносинусит: новые теории и прежние вопросы / Иванченко О.А. //Медицинский совет. 2011. №9-10. С.52-57
- 96.Лопатин А.С. Риносинусит в России. Современный взгляд на проблему/ архив газеты.- 2007.-№33(418).-с.10-14
- 97.Лопатин А.С. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. / Свистушкин А.М // Клинические рекомендации. – М. – 2009. – 26с.
- 98.Лопатин А.С. Эффективность предоперационной профилактики цефтриаксоном при хирургических вмешательствах в полости носа и на околоносовых пазухах/ Георгиевский И.В., Косяков С.Я.// Consilium-medicum/-2004.-Т.6.-№10.-с.785-788
- 99.Местная терапия ринолейкином гнойных синуситов: Метод. рекомендации / М.С.Плужников, Г.В. Лавренова, Е.Б.Катинас и др. – СПб., 2003. – 42с
100. Мордвинов В.А. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека/ Фурман Д.П.//Вестник ВОГиС. – 2009. – Т.13. - №1. – с.53-67
101. Морозова О.В. Иммунотерапия хронических риносинуситов, ассоциированных с грибковой инфекцией/ Маланичева Т.Г.//Цитокины и воспаление.- 2011.-№3
102. Нечаева С.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция у больных хроническим риносинуситом /С.В. Нечаева, Т.С.Полякова, Г.Н. Чувиров // Съезд отоларинг. «Современные проблемы оториноларингологии»6Тез. докл. – М.: 2002. – с.24-25

103. Никифорова Г.Н. Алгоритм использования фитопрепаратов в лечении риносинуситов / Свистушкин В.М.// Русский медицинский журнал. 2014. Т.22. №9. С.650-654
104. Никифорова Г.Н. Цефдиторен в лечении гнойный риносинуситов / Г.Н.Никофорова, В.М. Свистушкин, Д.М.Пшонкина //Медицинский совет. - №16. – 2017. – с. 15-17
105. Новиков Д.К. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей: Руководство для врачей /Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д., Смирнова О.В., Янченко В.В // М.: ООО «медицинское информационное агентство», 2006. – 512с.
106. Носуля Е.В. Клинические аспекты антибиотикотерапии острого синусита/Лечащий врач.-2011.-№9
107. Носуля Е.В. Физиология носового дыхания / Е.В.Носуля // Иркутск, 2000. – с.19
108. Пальчун В.Т. Гомеостаз верхнечелюстной пазухи и параназальный синусит: современный взгляд на проблему /В.Т.Пальчун, М.М.Магомедов, П.В.Петухова//Вестн. оториноларингологии. – 2002. - №6. – с.54-58
109. Пальчун В.Т. Синусит / В.Т.Пальчун, Л.А.Лучихин. –М.: Здоровье, 2001. -75с
110. Пискунов Г.З. значение аэродинамики в полости носа и околоносовых пазух для формирования воспаления их слизистой оболочки / Г.З.Пискунов, Р.Г.Марамян // Российская ринология. -2007. - №2. –с.9
111. Пискунов Г.З. Клиническая ринология / Г.З.Пискунов, С.З.Пискунов /- М.: Миклош, 2002.- 390с.
112. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология /Руководство для врачей /2-е издание, исправленное , дополненное/ МИА.-2006.-с. 272

113. Пискунов И.С. Диагностика и лечение риносинусогенных орбитальных осложнений / И.С.Пискунов, Ф.Н.Завьялов, В.С.Пискунов, М.В.Кузнецов //Курск. – 2004. – 112с
114. Пискунов И.С. Компьютерная томография в диагностике заболеваний полости носа и околоносовых пазух / И.С.Пискунов //Курск, 2002. -191с.
115. Пискунов С.З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух / С.З.Пискунов, Г.З.Пискунов. – Воронеж: Изд-во ВГУ., 1991. – 184с
116. Пискунов С.З. О физиологической роли околоносовых пазух / С.З.Пискунов, Г.З.Пискунов // Российская ринология. – 1997. -№1. – с.16-17
117. Пискунов С.З. Функциональная анатомия и хирургия носа и околоносовых пазух / С.З.Пискунов, Г.З.Пискунов, В.В.Харченко, А.А.Должиков / Курск. – 2004.- 116с.
118. Плужников М.С. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с компьютерной обработкой изображения в дифференциальной диагностике заболеваний околоносовых пазух / М.С.Плужников, Ю.К.Янов, А.Л.Дударев и др. // Folia otorinolaringol. et Patol. Resp. – 2002. – N.1. – 56р
119. Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Пути развития гуморальных иммунных реакций слизистых оболочек при различных патологиях Лор органов // Медицинская иммунология. – 2000. – Т.2, №2. – с.190
120. Полевщиков А.В. Риносинуситы: Механизмы развития воспаления слизистых оболочек и местная антимикробная терапия / А.В.Полевщиков //Клиническая фармакология и терапия. – 2002. - №11(1). – с.43-47
121. Попель С.Е. Новые возможности в лечении больных фронтитом трепанопункцией: Автореф. дисс. канд. мед. наук / С.Е.Попель. – Ростов-на-Дону, 2005. – 23с

122. Попов Н.Н. Характер иммунных расстройств у лиц с ЛОР патологией и способы их коррекции / Огнивенко Е.В.//Вестник Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина. Серия Медицина. 2010. №19(898).с. 88-96
123. Поповцева О.Н. Диагностическое значение определения цитокинов при вирусных инфекциях/Юдина С.М., Стародубова Н.И., Степаненко И.В., Надаф О.С.//Цитокины и воспаление.-Т.1.-№2.- 2002.- с.125
124. Продукция провоспалительных цитокинов клетками крови (in vitro) и очага воспаления (in vivo) у больных хроническим гнойным риносинуситом при различных способах лечения беталейкином / Л.Ф.Азнабаева, Н.А.Арефьева, Ф.А.Кильсенбаева и др.// Мед.иммунология. – 2000. – Т2, №2. – с.207
125. Прозоровская К.Н. Основные принципы иммунокоррекции в оториноларингологии / К.Н.Прозоровская, Е.В.Завгородняя, Н.Д.Челидзе // вестник оториноларингологии. – 1998. -31. – с.48-50
126. Пужаев С.И. Применение денситометрии при диагностике состояний околоносовых пазух пациентов // российская оториноларингология. 2014. - №1. - с. 187-190
127. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов / Метод. рекомендации / С.В.Рязанцев, Н.Н.Навуменко, Г.П.Захарова. – СПб.: ООО «РИА-АМИ», 2003. – 40с
128. Рязанцев С.В. Противовоспалительная терапия острых риносинуситов с использованием препарата на основе кетопрофена лизиновой соли / Коноплев О.И., Кривопапов А.А., Шаталов В.А. // Медицинский совет. 2015. №15. С.8-11
129. Рязанцев С.В. Роль слизистой оболочки в защите Лор органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов /С.В.Рязанцев, Н.М.Хмельницкая, Е.В.Тырнова // Вестник оторинолар. – 2000. - №3.- с.60-64

130. Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в комплексном лечении острых и хронических синуситов / С.В.Рязанцев // Мед. Панорама. – 2007. - №3. – с.85-87
131. Савватеева Д.М., Свистушкин В.М. Современные тенденции в лечении пациентов с острым риносинуситом // РМЖ. 2016. Т. 24. № 4. С. 251-254.
132. Свистушкин В.М. Острый риносинусит – современный взгляд на проблему / Е.А.Шевчик // Русский медицинский журнал. 2014. Т.22. №9. С. 643-646
133. Свистушкин В.М. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус?/И.А.Гринев, О.У. Стецук, И.В. Андреева// Лечащий врач. 2012. №11. С.90
134. Свистушкин В.М. Проблема антибактериальной резистентности при инфекциях ЛОР-органов: возможно ли решение ? /В.М.Свистушкин, Д.М.Мустафаев //РМЖ. Оториноларингология. 2016.№4 с.212-216
135. Свистушкин В.М. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы рациональной терапии / В.М.Свистушкин, Д.М.Мустафаев //РМЖ. Оториноларингология. 2014.№26 с.1897-1902
136. Семенюк Д.Ю. Иммуногенетические и иммунологические маркеры в иммунопатогенезе хронического риносинусита / С.А.Артюшкин, Л.Э. Тимчук, А.С.Симбирцев // Российская оториноларингология. 2013. №6.(67). С.155-164
137. Сергеев М.М. Барьерная роль слизистой оболочки и её лечение при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей/ Краснодар 2004.-с.4-2
138. Серебренникова С.Н. Влияние цитокинов на клетки очага воспаления/Семинский И.Ж.//Проблемы и перспективы современной науки.- 2009.-Т.2

139. Сибиряк С.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений / С.В.Сибиряк, В.А.Черешнев, А.С.Симбирцев и др. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 160с.
140. Сизякина Л.П. Дискордантность параметров адаптивного и врожденного иммунного ответа при заместительной терапии у больных X-сцепленной агаммаглобулинемией / Л.П.Сизякина, И.И.Андреева // Иммунология. - №2. – 2014. – с.89-91
141. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1. Биологические свойства и перспективы применения в клинике / А.С.Симбирцев //Вестн. оторинолар. – 1997. - №4.- с.10-16
142. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А.С.Симбирцев // Иммунология. – 1998. - №3.-с.9-17
143. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1. Биологические свойства и перспективы применения в клинике // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1997. - №4(12). –с.10-16
144. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. / Монография. СПб. - 2011
145. Симбирцев А.С. Новые подходы к клиническому применению рекомбинантного интерлейкина-1 бета / А.С.Симбирцев // Мед. иммунология. – 1999. –Т.1, №1-2. –с.141-146
146. Симбирцев А.С. Механизмы иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 / А.С.Симбирцев. // Мед. иммунология. -1999. –Т.1,№3-4. – с.133-134
147. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология. -1999. -№4. –с.9-14
148. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику / А.С.Симбирцев //Мед. иммунология. -2001. –Т.3, №3.-с.431-438
149. Симбирцев А.С. Интерлейкин -1 Физиология. Патология. Клиника / А.С. Симбирцев. – СПб: ФОЛИАНТ, 2011. – 480с

150. Симбирцев А.С. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета / Громова А.Ю., Рыдловская А.В. // Медицинский академический журнал. 2006. – Е.6. - №1. – с.144-150
151. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9 – 17.
152. Симбирцев А.С., Чернушевич И.И. Рекомбинантный интерлейкин 1-бета (беталейкин) в лечении хронического гнойного среднего отита // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999.- №3(19). – с.58-61
153. Слепова О.С. Нарушение продукции и баланса цитокинов при воспалительных заболеваниях глаз/Быковская Г.Н, Катаргина Л.А., Кушнир В.Н., Ловпаче Д.Н.//Цитокины и воспаление.-Т1 №2.-2002.- с.50-51
154. Смолягин А.И. Особенности иммунного и цитокинового статусов при инфекционно-воспалительной тиреоидной патологии/ Чайникова И.Н., Калинина Т.Н., Попова Е.В., Михайлова И.В., Тарасенко В.С., Барышева Е.С., Утенина Е.В.// Цитокины и воспаление.-Т.1.-№2.- 2002.- с.129
155. Современные принципы лечения рецидивирующего риносинусита / Г.З.Пискунов, С.Я.Косяков, И.Б.Анготоева и др.// Consilium medicum. – 2004. –Т.6,№10. –с.780-785
156. Стагниева И.В. Роль факторов иммунной реактивности в патогенезе клинических проявлений риносинусита /Симбирцев А.С., Волков А.Г. // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratorae. 2016. – Е.22. - №2. – с.4-11
157. Стагниева И.В. Значение цитокинового профиля в проявлении болевого симптома при риносинусите / И.В. Стагниева, А.С. Симбирцев // цитокины и воспаление. 2015. Т. 14. №4. С. 29-34

158. Стагниева И.В. Иммуномодулирующая терапия у больных риносинуситом с латентным течением / И.В. Стагниева, А.С. Симбирцев // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № S (Спец.выпуск). С.423
159. Стагниева И.В. Оценка болевого симптома при заболеваниях носа и околоносовых пазух // И.В. Стагниева, Е.Л. Гукасян // Медицинский вестник Юга России. 2015. №1. С.82-85
160. Стагниева И.В. Значение определения цитокинового профиля при назначении персонифицированного лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Обзор литературы / И.В. Стагниева, Н.В. Бойко, Е.Л. Гукасян, А.С. Бачурина // Российская оториноларингология. №3(88). 2017. С. 56-64
161. Стагниева И.В. Значимость клинических симптомов при латентном течении синуситов / И.В. Стагниева, Е.Л. Гукасян // Вестник оториноларингологии. – 2012. - №5ю – Приложение. С.209-210
162. Стагниева И.В. Прогнозирование течения воспалительного процесса при риносинуситах /И.В. Стагниева, Е.Л. Гукасян // Вестник оториноларингологии. №5. (Приложение). 2013. С.156-158
163. Стагниева И.В. Значение цитокинового профиля для определения тяжести течения риносинуситов / И.В. Стагниева, Е.Л. Гукасян // Вестник оториноларингологии №5. 2014. С.106-107
164. Стагниева И.В. Нарушение нейроиммунной реактивности у больных риносинуситом / И.В.Стагниева, Е.Л. Гукасян, А.Б. Сагакянц // Российская ринология. – 2015. – Е.23. - №1. – с.25-28
165. Старовойтова Е.В. Значение маркеров бактериального воспаления при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей / Бакрадзе М.Д., Ботвиньева В.В., Таточенко В.К., Федоров А.М., Чащина И.Л.// Детские инфекции.2007.Т6.№2. с.17-23

166. Структура этиологического фактора в возникновении острого гнойного синусита / В.Т.Пальчун, Н.Л.Кунельская, В.И.Карабак и др.// Съезд оторинолар. «Современные проблемы оториноларингологии»: Тез. докл. –М. – 2002.- с.26-27
167. Тараканова Е.Н. Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения гнойного синусита / Дис.кан.мед.наук / Е.Н.Тараканова – СПб., 2008г. – 133с
168. Терновой С.К. Диагностика заболеваний полости носа, придаточных пазух и верхней челюсти при помощи компьютерной и магнитно-резонансной томографии/Араблинский А.В., Арцыбашева М.В.//Радиология.- Практика №4.- 2007.-с.4-12
169. Темникова И.В. Мукоцилиарный транспорт и микробиота полости носа, околоносовых пазух при хроническом риносинусите, ассоциированном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Онучина Е.В., Субботина М.В. // Acta Biomedica Scientifica. 2016.Т.1.№3-2(109).с.78-81
170. Тимчук Л.Э. Иммунопатогенетические особенности гнойных риносинуситов и современные подходы к их лечению / Рязанцев С.В.// Российская оториноларингология. 2009. №5. С.156-163
171. Тимчук Л.Э. Роль функционального полиморфизма генов IL – 1бета и IL-1RA в иммунопатогенезе и лечении хронического гнойного риносинусита / Автореф. канд. мед. наук / Л.Э.Тимчук. – СПб., 2007г. – 20с
172. Третьякова И.Е. состояние секреторной функции нейтрофилов в норме и в условиях гнойного раневого процесса / Долгушин И.И. // Иммунология. -2004. - №5. – с.260-263
173. Трофименко С.Л., Волков А.Г. Аллергические заболевания носа и околоносовых пазух/г.Ростов-на-Дону ЗАО Книга.-2001.-с.9-13
174. Туровский А.Б. Лечение и меры профилактики рецидивирующего бактериального синусита/автореф.дис.док.мед.наук.-Москва.-2009

175. Туровский А.Б Острый бактериальный риносинусит проблемы и их решения /Талалайко Ю.И., Семкина О.В. // Медицинский совет. 2012. №8. С.104-109
176. Федин А.В. Роль оценки иммунного статуса в определении критериев в хронизации бактериального риносинусита // Российская ринология. 2013. Т.21. №2. С.82
177. Федин А.В. Иммунологические аспекты патогенеза острого бактериального риносинусита: выявление критериев хронизации процесса / А.В. Федин, Н.И. Баранова, Т.А. Дружинина, Н.К. Починина //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. - №4. – с. 56-60
178. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети / И.С.Фрейдлин //Иммунология. – 1995.-№3.-с.44-47
179. Хаитов Р.М. Основные задачи клинической иммунологии по изучению функциональной активности фагоцитирующих клеток / Р.М.Хаитов, Б.В. Пипегин // Иммунология. – 1995.- 33. – с.6-10
180. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей/ Пинегин Б.В., Ярилин А.А. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352с.
181. Цыбиков Ц.Н. Уровень уитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови и назальном секрете при хроническом полипозном риносинусите // Ц.Н.Цыбиков, Е.В. Егорова, Е.В.Пруткина, Р.П. Свирский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. - №1. – с.67-69
182. Чергештов Ю.И. Сравнительный анализ эффективности антибактериальных и фитопрепаратов в комплексном лечении верхнечелюстного синусита при проведении щадящей и радикальной синусотомии /Мануйлов Б.П., Ромащенко В.В., Воропаева Е.А., Садовский В.В., Пивоваров И.А. // Институт стоматологии. 2015.№3(68). С.54-55

183. Черешнев В.А. Системное воспаление – миф или реальность? /Гусев Е.Ю., Юрченко Е.И. // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т74. -№3. – С.219-227
184. Черешнев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. - 2001. – Т3. – с.361-368
185. Черешнев В.А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В.А. Черешнев, М.В. Черешнева //Медицинская иммунология. 2001. – Т13. - №6. – с.557-568
186. Черешнев В.А. Патопфизиология:Учебник /Юшков Б.Г. // М.:Веде. – 2001
187. Черешнев В.А. иммунологические и патопфизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14. м- №1-2. – с.9-20
188. Черешнева М.В. Исследование цитокинов в сыворотке крови больных с воспалительными заболеваниями глаз/Бахметьев Б.А., Сидоров Д.В., Дианова Д.Г.// Цитокины и воспаление.-Т1.-№2.-2002.- с.135
189. Чепель Э. Основы клинической иммунологии /Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. // Перевод с англ. -5-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416с.
190. Чернушевич И.И. Рекомбинантный интерлейкин - ip (Беталейкин) в лечении хронического среднего отита / И.И. Чернушевич, А.С. Симбирцев // Новости оториноларингологии и логопатологии. - 1999. - №3.-С. 58-61.
191. Шиленкова В.В Двухмерная ультразвуковая диагностика околоносовых пазух: учебное пособие / Козлов В.С., Барыхина В.В. //Ярославль, 2006, - 58с.

192. Шляга И.Д. Анализ микобиоты верхних дыхательных путей у пациентов гомельского региона /Редько Д.Д., Осипов В.А., Жаворонок С.В.//Проблемы медицинской микологии – 2008.-Т.10.-№3.-с.12-14
193. Шадыев Т.Х. Острый риносинусит / Т.Х. Шадыев, Г.Н. Изотова, А.А. Седикин // РМЖ, 2013. – Т.21. - №11. – с.567-572
194. Эффективность препаратов рекомбинантных интерлейкинов в терапии острых гнойных синуситов / М.С.Плужников, Г.В.Лавренова, Е.Б.Катинас и др. // Съезд отоларинг. « Современные проблемы оториноларингологии» : Тез. докл. – М., 2002. – с.19-20
195. Ягубян Р.С. Эффективность специфической иммунотерапии у больных интермиттирующим аллергическим ринитом с синдромом вторичной иммунной недостаточности / Р.С.Ягубян, Л.П.Сизякина // Цитокины и воспаление. – Т.9. - №1. – 2010. – с.57-60
196. Янов Ю.К. Исследование эффективности синуфорте в режиме монотерапии при лечении больных острым и хроническим риносинуситом в стадии обострения/ Рязанцев С.в., Тимчук Л.Э.// Вестник оториноларингологии.- 2007.-№4.- с.49-51
197. Янов Ю.К. Современные возможности оптимизации медикаментозной терапии острых синуситов / Российская оториноларингология. – 2004. - №4(11). – с.10-15
198. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / Ярилин А.А. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752с.
199. Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов /А.А Ярилин// Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2.- №1. – с.3-13
200. Яценко М.И. Иммунологические аспекты хронических синуситов / Зеленьков Н.В., Журавлев А.С. // X съезд оториноларингологов Украины, Судак, 11-15 травня 2005р.: тези допов. – К., 2005. – с. 64-65

201. Austin P.J. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines / P.S. Austin, G. Moalem-Taylor // *J.N Immunol.* – 2010. - № 229. – P. 26-50
202. Bachmann W. Obstructed nasal breathing / W. Bachmann // www.atmosmed.de.2000. – 31p
203. Bachert C. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis / C. Bachert, P.B.Van Cauwenberge // *Acta Otorhinolaringol.Belg.*- 1997.- Vol. 51(4)/ - p.209-217
204. Bachert C. The role cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis / C. Bachert, M. Wagenmann, C. Rudack // *Allergy.* – 1998. – Vol. 53(1). – P.2-13
205. Baraniuk J.N., Lundgren J.D., Goft J. et al Gastrin-releasing peptide in human nasal mucosa. *Jclin invest* 1990; 85:4:998-1005
206. Baraniuk J.N., Silver P.B., Kaliner M.A. et al. Perennial rhinitis subjects have altered vascular glandular and neural responses to bradykinin nasal pravocation. *Int Arch Allrgy Immunol* 1994; 103:2: 202-208
207. Benninger M.S. The development of the rhinosinusitis disability index / M.S.Benninger, B.A. Senior // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1997. – Vol 123/ - P. 1175-1179
208. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.* – 2004, Vol. 40, p. 845-859
209. Binshtok A.M. Nociceptors are interleukin-1 β sensor / A.M. Binshtok, H. Wang, K.J. Zimmermann et al. // *Neurosci.* 2008. - №28.- P.14062-14073
210. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N., Haraldsen G. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratorae.* – 1996. – Vol.2, №1-2.- P.22-31

211. Brandtzaeg P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryng* 1995; 252: Suppl 1:8-21
212. Brandtzaeg P., Inger N. Farstad et al Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. *Immunology Today* 1999, 20:267-277
213. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N. et al. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratorae* 1998; 4:1-2 :74-83
214. Brook I. Microbiology of recurrent acute rhinosinusitis / I.Brook, E.H. Frazier // *Laryngoscope*. – 2004. – Vol.114(1). – P.129-131
215. Eun-Hwan. Amniotic Fluid Inflammatory Cytokines and Intrauterine Infection on Preterm Labor with Intact Membranes /Jeong M.D. // *Korean J. Obstet. Gynecol.* - 1998: - Vol. 41(2). – P.545-558
216. Gendrel D., Raymond J., Coste J. et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections // *Pediatr Infect. Dis.J.* – 1999.- V.18. №10 – P.875-881
217. Dawes J.M. Chemokines as peripheral pain mediators / J.M. Dawes, S.B. Mc Mahon // *Neurosci. Lett.* – 2013. - № 557. – P.1-8
218. De Oliveira C.M. Cytokines and pain / C.M. De Oliveira, R.K. Sakata, A.M. Issy [et al.] // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2011. - № 61(2). P.255-260
219. Del Prete G., Maggi E., Romagnani S. Human Th 1 and Th2 cells: functional properties, mechanism of regulation and role in disease // *Lab. Invest.* 1992. Vol 70. p. 299-306
220. Dinzani C. Priming effects of substance P on calcium changes evoked by interleukin – 8 in human neutrophils / C. Dianzani et al. // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. - № 69. – P.1013-1018
221. Dinarello C., Wolff S. The role of interleukin-1 in disease / C. Dinarello, S.Wolff // *N.Engl. J.Med.*, 1993.- Vol.328.- P.106-115

222. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // *Blood*.- 1996.- Vol.87,№6.- P. 2095-2140
223. Dudley M., Rosenberg S. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer // *Nat. Rev. Cancer*. – 2003, vol. 3, p.666-675
224. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012; 50; Suppl 23:1-329
225. Gliklich RE, et al. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113 (1):104-9
226. Goodmann D.M. Adult sinusitis / D.M. Goodmann, C. Lynn, E.L. Livingston // *JAMA – 2013/ - № 309(8)/ - p.837*
227. Iton Y., Kobayashi R., Suzuki M.A. Comparative analysis of nasal secretions from subjects with and without acute rhinitis and its application to forensic medicine. *Nippon Hoigaku Zasshi*. 1993: 47:2: 85-92
228. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology. The Immune system in Health and Disease (3d ed.) current biology Limited / Garland Publishing Inc. – 1997
229. Knipping S. Electron microscopy studies of innervation of nasal mucosa glands in humans / S. Knipping, H.J. Helzhausen, P.A. MirSalim // *Laryngorhinootologie*. -200. – V.79(3). – P.146-150
230. Kowalski M.L., Sliwinska-Kowalska M., Jgaraschi Y. et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *Jallergy Clin Immunol* 1993;91:2:580-598
231. Krook A. IL-6 and metabolism – new evidence and new questions / A. Krook // *Diabetologia*. – 2008. – Vol.51, №7. – P.1097-1099
232. Carotti M. Soluble interleukin-2 receptor in sera and synovial fluids of rheumatoid patients: Correlations with disease activity / M. Carotti, F. Salaffi,

- G.F. nFtraccioli // *Rheumatology International*. – 1994. – V.14 - №2. – P.47-52
233. Cao L. CNS-infiltration of CD-4+T lymphocytes contribute to murine spinal nerve transection – induced neuropathic pain / L.Cao, J.A.De Leo // *Eur J. Immunol.* -2008. – Vol.38. – P.448-458
234. Clark A.K. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives / A.K. Clark, E.A. Old, M. J. Malcangio // *Pain Res.* 2013. N 6. P. 803-814
235. Clerico D.M. An experimental study of pain upon stimulation of the nasal and sinus cavities / D.M. Clerico // *American journal of Otolaryngology Head and Neck Medicine and Surgery*/ -2014/ - V/35/ Is.3. – P.300-304
236. Choi J.Y. Symptomatic SUNCT syndrome associated with ipsilateral paranasal sinusitis / J.Y. Choi [et al.] // *Headache.* 2008. – Vol.48(10)/ - P/1527-1530
237. Cheng Y.K. Increased prevalence of interleukin – 1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with chronic rhinosinusitis / Y.K. Cheng, C.D. Lin, W.C. Chang [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2006. –№ 132(3). – P. 285-290
238. Chiu I.M. Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation / I.M. Chiu et al.// *Nature.* – 2013. - №501. P.52-57
239. Costa S. K. Pivotal role of endogenous tachykinins and the NK 1 receptor in mediating leukocyte accumulation, in the absence of oedema formation, in response to TNF alpha in the cutaneous microvasculature / S.K. Costa, L. M. Yshii, R.N. Poston [et al.] // *J.Neuroimmunol.* – 2006/ - Vol.171. – P.99-109
240. Linden M., Greiff L., Sjidersson M. et al. Nasal Cytokines in common cold and allergic rhinitis *Clin. Exp. Allergy.* – 1995. – Vol.25. – № 2.- P.166-172
241. Lundberg J.O.N. Airborne nitric oxide: Inflammation marker and aerochrome in man. *Acta Physiol Scand* 1995; 157: Suppl 633

242. McMahon S.B. Crosstalk between the nociceptive and immune systems in host defence and disease / S.B.McMahon, F.L. Russa, D.L. Bennett D.L. // Nat. Rev. Neurosci. 2015. Vol.16. N.17. P. 389-402
243. Mazza J.M. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: asystematic review / J.M. Mazza., S.Y. Lin // Int Forum Allergy Rhinol. 2016. Vol.6. № 10. P.1029-1033
244. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. Curr. Opin. Immunol. – 1997.9. 4-9
245. Halderman A. Genetic and Immune Dysregulation in Chronic Rhinosinusitis / A. Halderman, Lane A.P. // Otolaryngol Clin North Am . 2017. Vol.50. N.1. P.13-28
246. Hood V.C. Differential role of neurokinin receptors in human lymphocyte and monocyte chemotaxis / V.C. Hood, S.C. Cruwys, L. Urban, B.L. Kidd // Regul. Pept. – 2000. - № 96. – P.17-21
247. Oppenheim J. Cytokine Reference / J. Oppenheim, M.Feldmann. – Academic Press, London, 2000. – 2015pp
248. Roseler S., Holtappels G., Wagenmann M., Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral sinusitis // Eur. Arch. Arhinolaryngol. Suppl.- 1995.- Vol 1.- P.61-63
249. Ren K. Role of interleukin 1 β during pain and inflammation / K.Ren, R. Torres // Brain Research Reviews. 2009. Vol. 60. N.1. P.57-64
250. Rosenfeld R.M. Clinical practice guideline: adult sinusitis / Andes D., Bhattacharyya N. et al. // Otolaryngol Head Neck Surg. 2007. Vol. 137. P.1-31
251. Rudack C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis / C. Rudack, N.Stoll, C. Bachert // Am. J.Rhinol.- 1998. – Vol. 12.- №6.- P. 383-388
252. Suzuki A., Suko T., Sakamoto N., Mogi G. Clinical features and characteristics of paranasal sinus effusion in allergic sinusitis // Nippon Jibinkoka Gakkai kaiho. – 1999. – Vol. 101. - №6. – P.821-828

253. Tenovuo J. Nonimmunoglobulin defense factors in human saliva. *Human Saliva: Clinical chemistry and Microbiology*. Boca Raton, CRC Press Inc 1998; 2: 55-78
254. Thomson A. (Ed.) *The Cytokine Handbook*. London: Acad. Press., 1992, P.418
255. Tsabouri S. Omalizumab for the Treatment of Inadequately Controlled Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / S.Tsabouri, X. Tseretopoulou, K. Priftis, E.A.Ntzani // *J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol.2. Is.3. P. 332-340
256. Waldmann T.A. The IL-2 recep for system: a target for rational immune intervention. *Immunol Today*, 14: 264-270, 1993