

На правах рукописи

Берест Ирина Евгеньевна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ НОСА**

3.1.3. – Оториноларингология

3.3.2. – Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Луганск, 2026

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Свт. Луки» Минздрава России

Научные консультанты:

Селезнёв Константин Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России.

Решетникова Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины, Образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта».

Официальные оппоненты:

Туровский Андрей Борисович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной хирургии ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Покровская Елена Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Туманова Елена Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста ИБПЧ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москвы.

Защита диссертации состоится « » 2026г., в .00 на заседании диссертационного совета 68.1.006.01 при ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2, 6 этаж, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ НМИЦО ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2 и на сайте www.otolar-centre.ru

Автореферат разослан « _____ » 2026г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 68.1.006.01

кандидат медицинских наук

Коробкин Артем Сергеевич

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Воспаление, возникающее в слизистой оболочке (СО) полости носа, в ответ на воздействие повреждающих факторов, характеризуется развитием альтеративно-дистрофических, сосудисто-экссудативных и пролиферативных реакций (П.Ф. Литвицкий, 2006). Среди повреждающих факторов, действующих на мукоцилиарную систему (МЦС) полости носа, особую актуальность в ЛОР-практике имеют патогенная флора и травма, в частности операционная (А.И. Крюков и соавт., 2017; А.С. Конопьев и соавт., 2013; Е.Л. Савлевич и соавт., 2021; Е.В. Носуля и соавт., 2021). Примерно у 10-15% больных острый риносинусит (ОРС) приобретает хроническое течение, которое связано с нарушением регенеративных процессов СО носа (М.А. Завалий, 2014; П.А. Шамкина и соавт., 2019; А.И. Крюков и соавт., 2017). В основе хронического воспаления – патологическая регенерация с нарушениями завершающей пролиферативной стадии воспаления в виде гипер- или гипорегенерации, задержки дифференцировки клеток, кистозной или бокаловидной трансформации МЭ, его метаплазии (А.С. Юнусов и соавт., 2024; Н.Л. Кунельская и соавт., 2012; А.Б. Туровский и соавт., 2025; Т.А. Алексанян и соавт., 2021).

В связи с развитием малоинвазивной хирургии актуальным также остается изучение характера патоморфологических изменений СО в процессе заживления, а также основные причины нарушения регенерации, способствующие стойкой морфологической трансформации СО. Одним из наиболее частых проявлений патологической регенерации после оперативных вмешательств в полости носа является замещение эпителия соединительной тканью с формированием синехий (Т.А. Алексанян и соавт., 2021; Lutfi Postalci et al., 2017).

Степень разработанности темы исследования

В литературе приводятся единичные работы, подтверждающие, что при повреждении СО необходимо назначение препаратов, регулирующих reparativeную регенерацию в очаге альтерации (Дворянчиков В.В. и соавт., 2024;

Н.Л. Кунельская и соавт., 2012; С.Б. Мосихин и соавт., 2007). При ОРС процессы нарушения регенерации с 5-го по 28-й день носят ещё обратимый характер, при отсутствии патогенетического лечения переходят в хронический процесс со склерозом и метаплазией эпителия (М.А. Завалий, 2014). На практике этот факт не учитывается, лечение пациента длится 7-10 дней, купируются клинические симптомы, а процессам восстановления МЭ и его функций не уделяется должного внимания. Лекарственные препараты, которые используются для стандартного лечения, могут и сами оказывать цилиотоксичное, угнетающее действие на МЭ, а использованию репарантов в лечении воспалительных заболеваний носа не придаётся особого значения. В клинических рекомендациях по лечению ОРС, разработанным Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов (2024 г.), репаранты в схемы лечения не включены. С другой стороны, существует мнение, что стимуляция клеточной пролиферации фармакологическими препаратами имеет риск неопластической трансформации клеток (Yuan, J. et al., 2010). Основываясь на сказанном, проблемы определения уровня действенности препаратов, регулирующих регенерацию, а также мониторинг их безопасности сохраняют свою актуальность.

В литературе отсутствуют данные детальных и целенаправленных работ по оценке регенерации МЭ при воспалительных заболеваниях полости носа. В основном, используются диагностические методы, основанные на оценке морфологии или косвенно по восстановлению функций эпителия (Е.А. Балакирева и соавт., 2015; М.А. Завалий и соавт., 2021). В настоящее время существует необходимость разработки комплекса неинвазивных методов экспресс-диагностики и объективизации оценки состояния регенерации МЭ, так как применение прижизненного морфологического исследования СО носа у пациентов травматично и ограниченность получаемых образцов не позволяет отследить динамику процесса.

Результаты исследований свидетельствуют о важной роли метаболизма оксида азота (NO) в поддержании структурной и функциональной целостности органов дыхательной системы (А.И. Крюков и соавт., 2023; А.Е. Абатуров и

соавт., 2016). В то же время вопросы формирования нитрозативного стресса, регуляции образования метаболитов NO, влияние их на регенерацию при воспалении СО носовой полости до сих пор остаются малоизученными. Таким образом, изучение метаболизма оксида азота и медикаментозная коррекция нарушений являются перспективным направлением в регуляции регенерации тканей.

В связи с указанными факторами разработка комплекса мероприятий по диагностике и коррекции нарушений репаративной регенерации актуальна для предупреждения развития патологической регенерации СО полости носа после альтерации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: повысить эффективность лечения острого риносинусита, результатов ринохирургических вмешательств путем разработки комплекса диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий, основанных на многофакторном анализе методологий терапевтической коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Разработать верифицированную рациональную модель экспериментального ринита для проведения морфологических и лабораторных исследований на доклиническом этапе разработок новых методов лечения, реабилитации и профилактики.
2. Изучить взаимосвязь морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций при воспалении, выявить предикторы нарушений репаративной регенерации в эксперименте.
3. Оценить исходы и частоту нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте.
4. Проанализировать эффективность репарантов с различными механизмами действия для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки на модели экспериментального ринита.

5. Разработать объективный показатель степени нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки на основании комплекса неинвазивных диагностических мероприятий у больных воспалительными заболеваниями полости носа.
6. Оценить клинико-функциональное состояние, частоту и степень тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом.
7. Оценить клинико-функциональное состояние, частоту и степень тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных после ринохирургических вмешательств.
8. Проанализировать клиническую эффективность репарантов с различными механизмами действия для коррекции нарушений репаративной регенерации у больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств.
9. Разработать комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий у больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа.

Научная новизна

1. Впервые на модели экспериментального ринита произведен анализ взаимосвязи морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций, выявлены предикторы перехода репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в патологическую.
2. Впервые на модели экспериментального ринита оценены исходы и частота нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа.
3. Впервые проанализирована эффективность репарантов с различными механизмами действия для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки на модели экспериментального ринита.
4. Впервые выявлены и детально описаны динамические изменения в риноцитограммах и фациях носового секрета у больных острым риносинуситом и

ринохирургических больных в процессе репаративной регенерации слизистой оболочки с градацией нарушений по степеням тяжести.

5. Впервые разработан результирующий объективный показатель степени нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа на основании клинической, морфологической и функциональной оценки состояния мукоцилиарной системы.

6. Впервые у больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств оценены частота и степень тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа, патогенетически обоснована возможность фармакологической коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа с уменьшением исходов в патологическую регенерацию.

7. Впервые у больных острым риносинуситом и ринохирургических больных проанализирована клиническая эффективность репарантов с различными механизмами действия для коррекции выявленных нарушений регенерации и цитопroteкции слизистой оболочки носовой полости в предоперационном периоде.

8. Впервые разработан комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий у больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе настоящего исследования данные могут служить основой для формирования современных представлений о патогенетических механизмах нарушений репаративной регенерации в очаге альтерации при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух (ОНП), а также об особенностях диагностического и лечебного подходов на всех этапах воспалительной реакции, эффективности применения репарантов с целью коррекции нарушений регенерации СО. Разработанный комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий

для больных с воспалительной реакцией СО полости носа, направленный на предотвращение развития патологической регенерации, может быть использован оториноларингологами как в условиях поликлинических отделений больниц, так и в условиях оториноларингологических отделений многопрофильных больниц. Диагностический подход к исследованию нарушений регенерации СО полости носа отличается простотой выполнения, неинвазивностью, необходимостью малого объема исследуемого материала, информативностью. Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит повысить эффективность лечения пациентов с воспалительными заболеваниями полости носа за счет своевременного выявления и коррекции нарушений регенерации СО. Практические результаты исследования могут быть рекомендованы для широкого применения в здравоохранении, внесения в клинические рекомендации по лечению больных ОРС, после ринохирургических вмешательств, для сравнения при проведении научных исследований, в процессе обучения и профессиональной подготовки не только врачей-оториноларингологов, но и врачей-специалистов смежных специальностей.

Методология и методы исследования

Экспериментальная часть работы была выполнена на 640 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах весом 250-300 г в условиях вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». В клиническое исследование были включены 415 пациентов воспалительными заболеваниями полости носа, проходившие лечение в поликлинике ГУ «Луганская республиканская больница №2» ЛНР и в отделении оториноларингологии ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР за период с июня 2021г. по февраль 2023г. Проведенное исследование основывается на анализе данных, полученных в результате применения экспериментального, клинико-инструментального, функционального, морфологического, цитологического, лабораторного, имmunогистохимического методов исследования. Все полученные в процессе настоящего исследования

данные были проанализированы с применением методов описательной и аналитической статистики.

Степень достоверности результатов

Достоверность информации об исследуемом предмете подтверждена всесторонним анализом выполненных ранее научно-исследовательских работ, применением методов экспериментального и клинического исследования, адекватным поставленным целям и задачам, результатами практической апробации, применением статистических методов. Клиническая эффективность предлагаемых методов лечения подтверждена результатами экспериментального исследования. Выборка клинического исследования репрезентативна, достаточная по размеру, составила 415 пациентов с воспалительными заболеваниями полости носа. Степень достоверности определяется применением современных методов рандомизации, включением в исследование интактной, контрольной групп и групп сравнения, сроками наблюдения, выбором адекватных методов исследования, использованием современных методов медицинской статистики.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на ежегодных научно-практических конференциях, проводимых ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Свт. Луки» Минздрава России (Луганск, 2022, 2023), на XX съезде оториноларингологов России (Москва, 2021), на XI, XII и XIII Петербургских форумах оториноларингологов России (СПб, 2022, 2023, 2024), IV, V и VI Всероссийских конгрессах Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (Казань, 2022; Сочи, 2023; Екатеринбург, 2024), Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Интеграция и инновации в оториноларингологии» (Самара, 2023), международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (Донецк, 2024), 35-м Европейском конгрессе патологии (Дублин, 2023), выездном заседании Бюро Секции клинической медицины Отделения медицинских наук РАН по специальности оториноларингология (г. Москва, 2025).

Апробация работы состоялась 23.09.2025г. на расширенном совместном заседании кафедр офтальмологии и оториноларингологии, патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Свт. Луки» Минздрава России (протокол № 3 от 23.09.2025г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику оториноларингологических кабинетов и отделений ГБУЗ «Луганская республиканская больница №2» ЛНР, ГБУЗ «Краснолучская городская многопрофильная больница «Известий» ЛНР, ГБУЗ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР, в учебно-педагогический процесс ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Свт. Луки» Минздрава России.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Экспериментальное исследование доказывает, что репаративная регенерация слизистой оболочки полости носа после воспаления длится более двух месяцев, даже при противовоспалительном лечении наблюдается высокий удельный вес проявлений патологической регенерации.
2. Недооценка значимости диагностики нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в очаге воспаления и отсутствие корrigирующего лечения является одной из причин развития патологической регенерации, приводящей к необратимым морфофункциональным нарушениям мерцательного эпителия, формированию хронического процесса.
3. Результирующий объективный показатель степени нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа имеет преимущества за счёт комплексной оценки клинического, морфологического и функционального состояния мукоцилиарной системы, позволяет прогнозировать исходы воспаления, изучать и сравнивать эффективность назначаемой терапии.
4. Назначение регенеративной терапии у больных воспалительными заболеваниями полости носа нормализует процессы регенерации, уменьшает

сроки морфофункционального восстановления мерцательного эпителия, снижает частоту проявлений патологической регенерации.

5. Назначение комбинации препаратов «репарант + антиоксидант» больным острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств путем коррекции нитрозативного стресса на ранних сроках воспалительной реакции улучшает эффективность регенерации мерцательного эпителия в очаге альтерации.

6. Ринологическим больным в предоперационном периоде необходимо проведение цитопротекторной подготовки слизистой оболочки полости носа с целью уменьшения последствий воздействия повреждающих факторов.

Личный вклад автора

Диссидентом самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск, определены цель и задачи исследования, разработан дизайн экспериментального и клинического исследования, определены объем и методы исследований, выполнены планирование, организация и проведение исследований по всем разделам диссертации.

При проведении экспериментального исследования автор непосредственно участвовала в уходе, лечении, заборе СО полости носа, крови лабораторных животных, а также проводила контроль за соблюдением режима дозирования лекарственных препаратов, ухода и содержания лабораторных животных, выполнением дизайна исследования. При непосредственном участии автора проведено хирургическое, консервативное лечение и наблюдение за 415 пациентами с воспалительными заболеваниями полости носа. Автором полностью выполнен объем клинико-функциональных исследований у больных, осуществлен забор носового секрета (НС) для цитологического и морфологического исследования фаций. Диссидент разработала критерии оценки нарушений кристаллизации фаций НС, на основании анализируемых параметров предложила шкалу для оценки тяжести нарушений регенерации СО. Полученные данные самостоятельно проанализированы, статистически обработаны и

интерпретированы автором, изложены в публикациях. Автором не использовались научные результаты и идеи соавторов публикаций.

Соответствие диссертации паспорту специальности

В соответствии с формулой специальности 3.1.3. - Оториноларингология, диссертационная работа является научно-практическим исследованием, направленным на экспериментальную и клиническую разработку методов лечения воспалительных заболеваний полости носа и внедрение их в клиническую практику (пункт 3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику»). В процессе исследования определены предикторы перехода репаративной регенерации в патологическую при воспалении слизистой оболочки полости носа, разработан комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий у больных острым риносинуситом и после ринохирургических вмешательств для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа (пункт 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний» паспорта специальности 3.1.3. - Оториноларингология).

В соответствии с формулой специальности 3.3.2. - Патологическая анатомия получены данные о патогенезе, роли нитрозативного стресса в регенерации слизистой оболочки полости носа, проведена прижизненная диагностика и прогнозная оценка исходов при воспалительных заболеваниях полости носа, что соответствует пункту 2 «Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания, прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов». На основании изучения структурных механизмов развития воспалительной реакции у больных ОРС и после ринохирургических вмешательств обосновано применение регенеративной терапии, что соответствует пункту 3 «Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ

персонализированной патогенетической терапии и профилактики» паспорта специальности 3.3.2. - Патологическая анатомия.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 33 печатные работы, в том числе 14 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методической главы с описанием материала и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 155 отечественных и 96 зарубежных источников. Результаты исследований представлены в 30 таблицах. Работа иллюстрирована 110 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

На первом этапе была выполнена экспериментальная часть на 640 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах весом 250-300 г, которым путем механического травмирования СО полости носа моделировали острый ринит. В эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г, возраст менее 6 месяцев и более 1 года, с отклонениями в состоянии здоровья. Критерии исключения: в ходе исследования развитие различных гнойных осложнений нижних дыхательных путей, осложнения после наркоза, нанесение себе дополнительной травмы.

Все животные были рандомизированы по 80 особей в 8 экспериментальных групп. Группу №1 (проф. Д) составили крысы, которым до нанесения травмы в течение 14 дней закапывали в нос 0,25% раствор дезоксирибонуклеата натрия («Деринат», ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия) по 2 капли 3 р./д., после травмы не получали лечения. Животные группы №2 (без лечения) после травмы не получали лечения, в группе №3 (ст. лечение) получали стандартное лечение: амоксициллин внутрижелудочно в суточной дозе 20мг/кг массы тела животных ежедневно 2р./д. 5 дней, раствор секретолитика растительного происхождения внутрижелудочно

3р./д. в дозе 0,4 мл в сутки 10 дней, орошение носовой полости изотоническим раствором морской соли 2-3 капли в каждую ноздрю 3р./д. 14 дней, закладывание в нос 1р./д. 0,5% гидрокортизоновой мази 10 дней. Животным в группе №4 (Д) после травмы кроме стандартного лечения был назначен 0,25% раствор Дерината в нос по 2 капли 3 р./д. 14 дней, в группе №5 (Д+Дэ) дополнительно в полость носа вводили антиоксидант – 15% раствор диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилfosфоновой кислоты («Димефосфон», ОАО «Татхимпрепараты», Россия) по 2 капли 3 р./д. 7 дней. Животные в группе №6 (Де) получали стандартное лечение, к которому с 5-х суток после травмы вводили в полость носа 5% декспантеноловую мазь (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) 2р./д. 10 дней, а в группе №7 (О) вводили средство для СО полости носа, содержащее натрия гиалуронат («Олифрин», Гротекс, ООО, Россия), по 1 впр. 3р./д 10 дней. Контрольную группу составили 80 здоровых животных.

Выведение крыс из эксперимента проводилось по 10 особей на 2, 5, 10, 14, 21, 30, 42, 60-е сутки после моделирования экспериментального ринита.

Оценивали клиническое состояние животных и визуально проводили оценку макроскопических и микроскопических морфологических признаков воспаления СО полости носа и регенерации раневого дефекта. На срезах гистопрепаратов измеряли толщину эпителия и субэпителиального слоя, индекс толщины эпителия (ИТЭ), индекс толщины субэпителиального слоя (ИТС), процентное соотношение реснитчатых, бокаловидных и недифференцированных клеток на 100 мкм длины эпителиального пласта, процент пролиферирующих клеток с выраженной экспрессией белка Ki-67. Для иммуногистохимического исследования были использованы мышиные моноклональные антитела к Ki-67 (клон GM0010, ПраймБиоМед).

Забор крови осуществлялся из периферических вен хвоста крысы на 2, 5, 10, 14-е сутки после травмы. Проводился подсчёт лейкоформулы, суммарной концентрации стабильных метаболитов NO – нитратов и нитритов методом Грисса, содержания С-реактивного белка (СРБ) методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии.

На втором этапе было проведено клиническое исследование с участием 415 пациентов воспалительными заболеваниями полости носа обоего пола в возрасте 19-50 лет (средний возраст – $34,4 \pm 8,1$ года), распределенных на две группы в зависимости от фактора, вызвавшего воспаление (рисунок 1).

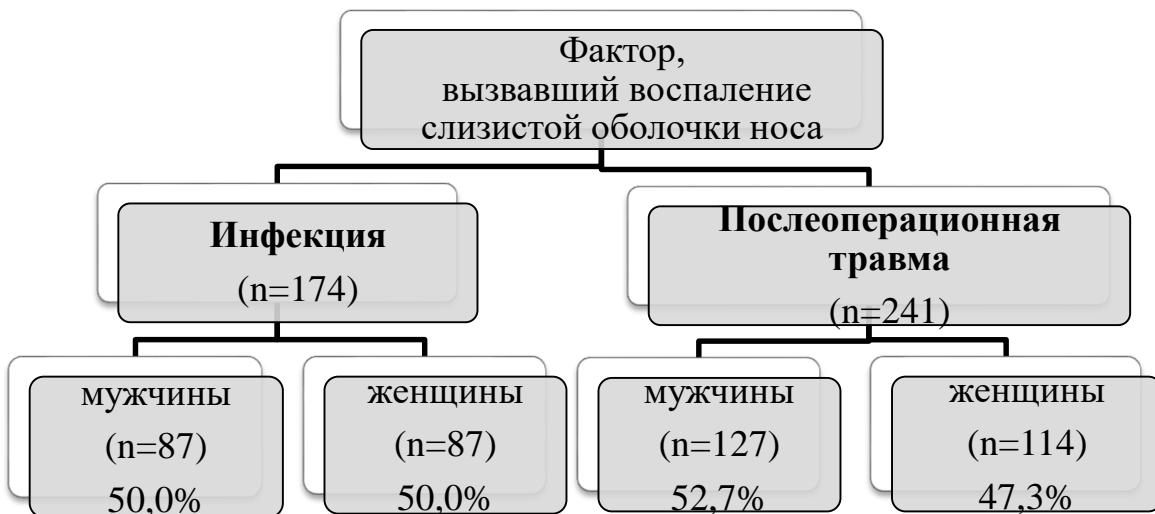


Рисунок 1. Распределение больных по группам в зависимости от фактора, вызвавшего воспаление слизистой оболочки полости носа

Больные с легкой степенью тяжести ОРС, аллергическими риносинуситами, наличием в анамнезе хирургических вмешательств в полости носа и ОНП, лица старше 50 лет и с наличием в анамнезе тяжелой сопутствующей соматической патологии не включались в исследование.

Все больные ОРС были распределены в зависимости от проводимой терапии на 5 клинических групп. Стандартное противовоспалительное лечение включало: антибактериальная терапия цефалоспоринами III-IV поколения, промывание пазух антисептическими растворами при пункциях или зондировании, элиминационно-ирригационная терапия, применение топических деконгестантов, муколитиков, антигистаминных препаратов. Больным ОРС в группах сравнения помимо стандартного лечения местно были назначены препараты-репаранты в течение 14 дней. Во группе №2 (Д) (n=36) – Деринат по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 р./д., в группе №3 (Д+Дэ) – Деринат и в течение 5 суток антиоксидант Димефосфон на турундах в каждый общий носовой

ход 2 р./д. на 15 минут с перерывом между препаратами не менее часа. В группе №4 (Де) (n=34) – туалет полости носа 2 р./д. 5% декспантеноловой мазью, в группе №5 (О) (n=34) – Олифрин по 1-2 впрыскивания в каждый носовой ход 3 р./д.

В группу послеоперационных больных вошли пациенты с искривлением носовой перегородки ($j = 34.2$) и вазомоторным ринитом ($j = 30.0$) после одномоментной септопластики и вазотомии нижних носовых раковин. Все больные после оперативного вмешательства были распределены на 6 клинических групп. Стандартный послеоперационный уход за носовой полостью в группе №1а (n=36) включал: антибактериальная терапия цефалоспоринами III поколения, анальгетики в течение 2-3 дней, орошение полости носа изотоническим раствором морской воды. В клинической группе №2а (Д) (n=44) больные после удаления тампонов на 2-е сутки закапывали Деринат по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 р./д. 14 дней. В группе №3а (Д+Дэ) (n=40) кроме Дерината был назначен Димефосфон на турундах в каждый общий носовой ход 2 р./д. на 15 минут 5 дней. В группе №4а (Де) (n=41) больным вводили в полость носа 2 р./д 5% декспантеноловую мазь, а в группе №5а (О) (n=45) был назначен Олифрин по 1-2 впрыскивания в каждый носовой ход 3 р./д. 14 дней. В клинической группе №6а (проф. Д) (n=35) в целях предоперационной подготовки за 14 дней до операции был назначен Деринат по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 р./д. В послеоперационном периоде комплекс лечения был стандартным. Контрольную группу (n=33) составили практически здоровые 16 мужчин (48,5%) и 17 женщин (51,5%), средний возраст – $35,4 \pm 6,8$ лет.

У всех больных по 10-балльной ВАШ оценивали жалобы, проводили объективную оценку риноскопической картины по шкале от 0 до 3 баллов. Результат оценивали как «легкая степень воспалительной реакции СО» полости носа, если общее число баллов составляло ≤ 6 , «средней степени» – 7 – 12 баллов, «тяжелой степени» – ≥ 12 баллов. Наблюдение за больными осуществляли при первичном обращении, на 5, 10, 21, 30, 42 и 60-е сутки, в группе №6а (проф. Д) дополнительно перед операцией после 14 дней использования Дерината.

У больных оценивали время мукоцилиарного транспорта (МЦТ) по данным сахаринового теста. Забор крови проводили при первичном обращении, на 5, 10, 21-е сутки наблюдения. Проводили клинический развернутый анализ крови, содержание СРБ в сыворотке крови определяли методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии. В НС определяли суммарную концентрацию стабильных метаболитов NO – нитратов и нитритов методом Грисса.

Всем больным выполнялась риноцитограмма для оценки удельного веса нейтрофильных и эпителиальных клеток, индекса деструкции клеток (ИДК), среднего показателя деструкции (СПД), индекса цитолиза клеток (ИЦК) по методу Л. А. Матвеевой (1986).

Для изучения морфологической картины НС использовался метод клиновидной дегидратации (В.Н. Шабалин и соавт., 2001). В фациях НС определяли наличие центральной, переходной и периферической зон, измеряли их относительные площади, выделяли 3 степени тяжести нарушений кристаллизации.

Для объективизации степени нарушений репаративной регенерации СО полости носа был разработан результирующий показатель тяжести нарушений репаративной регенерации (ПТНР), который оценивался в баллах на основании результатов клинического, морфологического и функциональных исследований (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии оценки степени тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа

Показатели	Баллы			
	0	1	2	3
Время мукоцилиарного транспорта, мин	< 15	15-20	21-30	>30
Нарушения кристаллизации фаций носового секрета	отсутствуют	минимальные	средней степени тяжести	тяжелые
Воспаление слизистой оболочки полости носа	отсутствует	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень
Параметры риноцитограммы				
Удельный вес мерцательного эпителия %	50-60%	35-49%	25-34%	<25%

Удельный вес плоского эпителия %	2-4%	5-9%	10-15%	>15%
Средний показатель деструкции мерцательного эпителия	0,60-0,85	0,86-0,99	1,0-1,3	>1,3
Индекс цитолиза клеток мерцательного эпителия	0,02-0,04	0,05-0,06	0,07-0,08	>0,08

Результат оценивали как «легкая степень нарушений регенерации», если общее число баллов составляло 2 – 7 баллов, «средней степени» – 8 – 14 баллов, «тяжелой степени» – >14 баллов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на компьютере при использовании программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Описание количественных данных проводили с помощью медианы ($Мe$), интерквартильного размаха [25 процентиль; 75 процентиль], качественных с помощью абсолютных и относительных частот. Различия считали статистически значимыми в случаях при $p \leq 0,05$. Анализ корреляционных связей проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для решения первой задачи была разработана и верифицирована пригодная для доклинического исследования рациональная экспериментальная модель острого ринита у лабораторных животных. Для решения второй задачи на модели воспаления СО полости носа, максимально приближённого к клиническому после ринохирургических вмешательств у больных, проводили анализ морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций. Выявлено, что в СО полости носа развивалось типичное воспаление в виде отёка и воспалительной инфильтрации, расширения межклеточных пространств, отмечалось снижение количества МЭ, рост удельного веса бокаловидных клеток, уменьшение индекса толщины эпителия за счёт наличия дефектов эпителиальной выстилки. На ранних сроках воспаления (2-10-е сутки) преобладали явления альтерации и экссудации над пролиферативными процессами. Наиболее длительная (до 30-ти суток) и активная воспалительная реакция отмечалась в группе №1 (без лечения): на 5-10-е сутки у 80,0% (8), на 21-

е сутки у 70,0% (7) животных определялось гнойное отделяемое в полости носа, был увеличен индекс толщины субэпителиального слоя за счёт отека, инфильтрации его клеточными элементами воспалительного ряда, отмечалось большее число дефектов эпителиальной выстилки (рисунок 2).

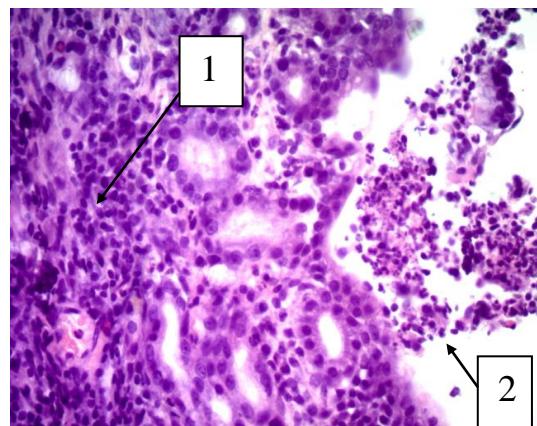


Рисунок 2. Микропрепараты слизистой оболочки носовой перегородки у крыс группы №1 (без лечения) после травмы на 2-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x400): 1 – нейтрофильная инфильтрация, 2 – десквамация эпителия

Клинические изменения коррелировали с лабораторными показателями: к 14-м суткам уровень СРБ оставался повышенным до 0,99 [0,72; 1,23] мг/дл в сравнении с контролем – 0,43 [0,35; 0,45] мг/дл ($p=0,001$), отмечался выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. К 14-м суткам в группах №№ 3-7, получавших противовоспалительную терапию, в отличие от групп №1 (без лечения) и №2 (проф. Д), лейкоформула и уровень СРБ уже не отличались от контрольных значений.

Изучение концентрации метаболитов NO в крови крыс подтвердило важную роль нитрозативного стресса в патогенезе воспаления. В результате травмы СО полости носа уже на 2-е сутки отмечалось повышение уровня метаболитов NO в крови животных во всех группах (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика изменений концентрации метаболитов оксида азота в сыворотке крови крыс экспериментальных групп

		Концентрация метаболитов NO в сыворотке крови исследуемых групп, Me [25%; 75%], мкМ							p
		Сроки исследования	Контрольная группа (n=40)	Группа №1 (без лечения) (n=40)	Группа №2 (проф. Д) (n=40)	Группа №3 (ст. лечение) (n=40)	Группа №4 (Д) (n=40)	Группа №5 (Д+Дэ) (n=40)	Группа №6 (Де) (n=40)
2 сутки	46,2 [37,6; 54,2]	52,3 [48,7; 58,2] [#]	50,4 [44,2; 56,2]	54,5 [48,7; 58,2] [#]	53,7 [49,5; 64,2] [#]	54,0 [49,2; 59,3] [#]	53,7 [49,3; 69,5] [#]	56,7 [53,1; 68,2] [#]	
5 сутки	42,0 [35,9; 44,7]	71,2 [68,9; 85,2] ^{**}	69,7 [65,2; 87,2] ^{**}	48,6 [47,2; 59,9] [#]	56,1 [44,3; 59,9] [#]	27,7 [23,0; 28,2] ^{**}	55,3 [48,6; 65,2] [#]	54,9 [44,8; 64,4] [#]	P₁-P₃, P₅-P_{1,4,6,7}, p=0,0001 P₁-P₄, p=0,002 P₁-P_{6,7}; P₂-P_{4,6,7}, p=0,01 P₂-P₃, p=0,001
		p=0,005	p=0,005			p=0,005			
10 сутки	41,6 [37,6; 48,6]	63,4 [55,5; 75,7] [#]	62,3 [55,5; 68,0] [#]	56,1 [42,9; 63,2] [#]	58,4 [43,2; 72,9] [#]	39,9 [28,6; 44,5] [*]	61,3 [52,9; 84,8] [#]	69,7 [49,4; 95,1] [#]	P₁-P₅, p=0,001 P₃-P₅, p=0,02 P₅-P_{2,7}, p=0,002 P₅-P_{4,6}, p=0,01
						p=0,01			
14 сутки	44,1 [37,6; 48,0]	45,3 [41,5; 53,1] [*]	45,0 [42,1; 52,3] [*]	43,5 [41,2; 47,2] [*]	42,4 [36,8; 56,3] [*]	43,1 [37,9; 48,8]	44,5 [38,2; 49,5]	42,9 [34,1; 48,3] [*]	
		p=0,01	p=0,01		p=0,03	p=0,04		p=0,04	

Статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия: * – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # – между исследуемой группой и контрольной группой

При корреляционном анализе установлено, что повышение концентрации метаболитов NO в крови сопровождалось выраженной воспалительной реакцией: увеличивалась концентрация СРБ в крови ($r=0,46$), нарастал сдвиг лейкоцитарной формулы влево ($r=0,25$), увеличивались толщина субэпителиального слоя ($r=0,33$),

число дефектов эпителиальной выстилки ($r=0,15$). Кроме того, замедлялись процессы регенерации: уменьшалась толщина эпителия ($r=-0,14$), снижался процент дифференцированных реснитчатых клеток ($r=-0,16$).

Установлено, что предикторами развития нарушений регенерации СО полости носа были длительные (более 10 суток) и выраженные изменения в крови (увеличение СРБ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня метаболитов оксида азота), что характеризовало пролонгацию воспалительной реакции, в результате чего увеличивались количество дефектов СО, воспалительная инфильтрация СО, удельный вес метаплазии, субэпителиального фиброза и синехий, количество бокаловидных, недифференцированных и пролиферирующих клеток, а количество реснитчатых клеток, наоборот, снижалось.

При решении третьей задачи установлено, что уже с 10-х суток в группах №1 (без лечения), №3 (стандартное лечение) отмечались нарушения регенерации в виде статистически значимого ($p\leq0,05$) увеличения степени выраженности субэпителиального склероза, уменьшения удельного веса МЭ и, напротив, роста числа бокаловидных клеток в сравнении с группами №№ 4-7, принимавших репаранты. В этих группах на 42-60-е сутки регистрировалась задержка дифференцировки клеток: оставался низкий удельный вес МЭ на фоне повышенного числа недифференцированных клеток. В группах, принимавших репаранты, уже с 14-х суток отмечалось статистически значимое ($p\leq0,05$) уменьшение числа дефектов эпителиальной выстилки, менее выраженный субэпителиальный фиброз, увеличение числа реснитчатых, недифференцированных и пролиферирующих клеток, что говорило об активной reparативной регенерации СО (рисунок 3).

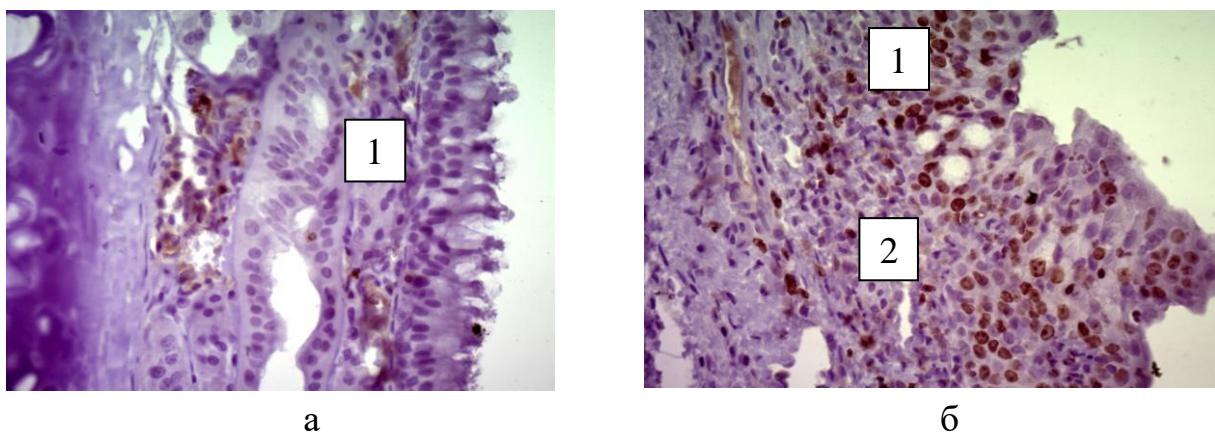


Рисунок 3. Уровень пролиферативной активности клеток реснитчатого эпителия у крыс (x400) контрольной группы (а) и у крыс экспериментальной группы №5 (Д+Дэ) на 21-е сутки (б): 1 – ядерная экспрессия Ki-67 в регенерирующих клетках реснитчатого эпителия; 2 – фоновое положительное окрашивание клеток воспалительного ряда

К 14-21-м суткам наблюдения при стандартном противовоспалительном лечении отмечалось клиническое выздоровление животных, однако при морфологическом исследовании СО полости носа даже на 60-е сутки после травмы в экспериментальных группах №№1-3 были выявлены признаки хронического воспаления, патологической регенерации СО (рисунок 4).

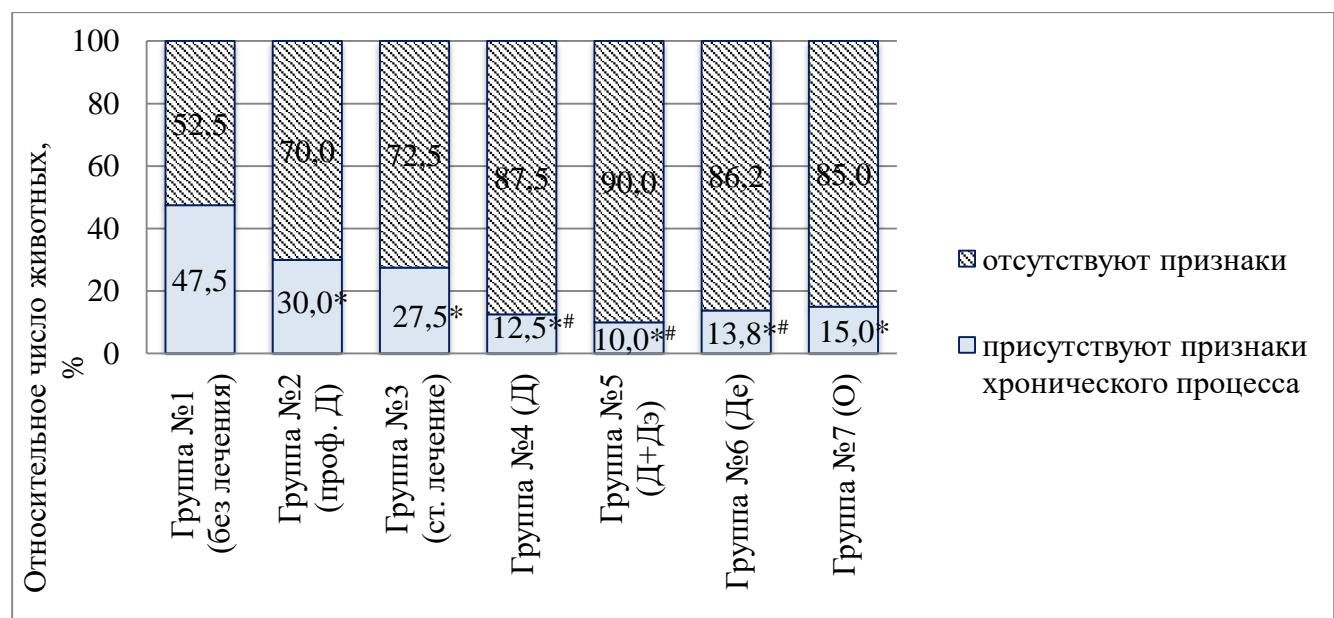


Рисунок 4. Относительное число животных с выявленными признаками формирования хронического воспаления слизистой оболочки полости носа за весь период наблюдения. Статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия: * – между исследуемой и группой №1 (без лечения); # – между исследуемой и группами №2 (проф. Д) и №3 (ст. лечение)

В группах №№ 2-7, принимавших репаранты, удельный вес животных с нарушениями регенерации СО был статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньшим, чем в группе №1 (без лечения), а в группах №№4-6 достоверно ниже, чем в группах №2 (проф. Деринат) и №3 (стандартное лечение).

Для решения четвёртой задачи мы провели сравнительный анализ схем лечения. Наилучший как противовоспалительный, так и регенеративный эффект был выявлен при использовании комбинации Дерината и антиоксиданта Димефосфона в группе №5 (Д + Дэ). К 14-м суткам только в этой группе у 100% (10) животных не выявлено гнойного отделяемого, воспалительная инфильтрация эпителия, концентрация СРБ, метаболитов NO и сдвиг лейкоцитарной формулы влево были статистически значимо менее выражены в сравнении с другими группами, у 100% (10) животных отмечалось полное заживление дефекта к 60-м суткам. Кроме того, на 5-е сутки отмечалось достоверное ($p \leq 0,05$) снижение уровня метаболитов NO в сравнении с другими группами и даже контрольной группой (таблица 2). Без назначения препаратов, влияющих на развивающийся нитрозативный стресс, показатели пришли в норму только на 14-е сутки, а при приёме антиоксиданта Димефосфона после снижения концентрации к 10-м суткам отмечалась нормализация показателей. Анализируя полученные данные, длительность приёма препарата с антиоксидантными свойствами Димефосфона не должна превышать 4–5 суток для избегания значительного снижения уровня метаболитов NO и ухудшения регенерации СО, что было учтено в клиническом исследовании при разработке схем лечения.

Регенеративный эффект Дерината также был подтверждён в группах №2 (проф. Д) и №4 (Деринат), где на фоне стихания клинической картины воспаления

уже с 10-х суток отмечались активные признаки заживления раневого дефекта с краёв раны, а к 30-м суткам соответственно у 40,0% (4) и 50,0% (5) животных уже отмечалось частичное заживление дефекта. Следует отметить, что в группах №5 (Деринат + Димефосфон) и №7 (Олифрин) на всех сроках наблюдения синехий в полости носа не было, что статистически значимо ниже, чем в экспериментальных группах №1 (без лечения) ($p=0,002$) и №3 (стандартное лечение) ($p=0,02$), где синехии отмечались у 11,3% (9) и 5,0% (4) животных соответственно.

В экспериментальной группе №2 (проф. Деринат) в микропрепаратах уже на 2-е сутки были отмечены признаки активной пролиферации и цитопротекции: увеличено число недифференцированных клеток до 5,4 [4,6; 6,5] % и пролиферирующих до 6,2 [5,4; 6,8] % клеток. На 5-14-е сутки признаки активной регенерации в группе №2 (проф. Деринат) отмечались на фоне продолжающегося воспаления из-за отсутствия противовоспалительного лечения после травмы, что отличало эту группу от групп №4 (Деринат), №5 (Деринат + Димефосфон), где также появились признаки активной пролиферации, но воспалительные явления постепенно уменьшались. В связи с этим положительный эффект от приёма Дерината в группе №2 (проф. Деринат) на дальнейших сроках наблюдения нивелировался, и в этой группе также регистрировались нарушения репаративной регенерации.

Анализируя удельный вес недифференцированных и пролиферирующих клеток, регенерирующий эффект репарантов активно проявлялся в группах №4 (Деринат), №5 (Деринат + Димефосфон) с 5-х суток, в группе №6 (Декспантенол) с 10-х суток. Удельный вес реснитчатых клеток был статистически значимо выше в этих группах с 21-х суток, а к 60-м суткам в группах №4 (Деринат) и №5 (Деринат + Димефосфон) уже не отличался от контрольной группы.

Следует отметить, что выраженный противоотечный эффект на 10-е сутки был выявлен в группе №7 (Олифрин), что вполне объяснимо осмотической активностью входящего в его состав гиалуроната натрия. В этой группе регистрировался менее выраженный регенерирующий эффект, но следует отметить помимо противоотёчного ещё и антисклеротический эффект: у

животных был менее выраженный субэпителиальный фиброз, отсутствовали синехии в полости носа.

Таким образом, при применении регенеративной терапии отмечалось снижение частоты перехода острого процесса в хронический в сравнении со стандартной терапией при назначении Дерината в 2,2 раза, при назначении Дерината с Димефосфоном в 2,8 раз, при использовании Декспантенола в 2,0 раза, Олифрина в 1,8 раз.

Результаты и выводы, полученные в ходе эксперимента, были учтены при разработке комплекса диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий лечения больных ОРС и после ринохирургических вмешательств.

В ходе решения пятой задачи был разработан результирующий объективный показатель степени нарушений репаративной регенерации СО полости носа у больных (таблица 1).

Для реализации шестой и седьмой задач оценивали клинико-функциональное состояние МЦС, частоту и степень тяжести нарушений репаративной регенерации СО полости носа у больных ОРС и после ринохирургических вмешательств.

Установлено, что даже к 60-м суткам наблюдения при отсутствии жалоб и видимых воспалительных изменений СО полости носа у больных ОРС в группе №1 (стандартное лечение) время МЦТ составляло 11,0 [10,0; 12,0] минут, что превышало ($p=0,02$) нормальные значения – 10,0 [9,0; 11,0] минут. В группах, принимавших репаранты, уже с 21-х суток отмечалось статистически значимое ($p\leq0,05$) улучшение МЦТ, а к 60-м суткам в группах №№2-4, где в схему лечения входили Деринат и декспантенол, время МЦТ уже не отличалось от значений в контрольной группе.

При анализе фаций НС были выявлены и описаны нарушения кристаллизации НС при воспалении СО полости носа по 3 степеням тяжести (рисунок 5).

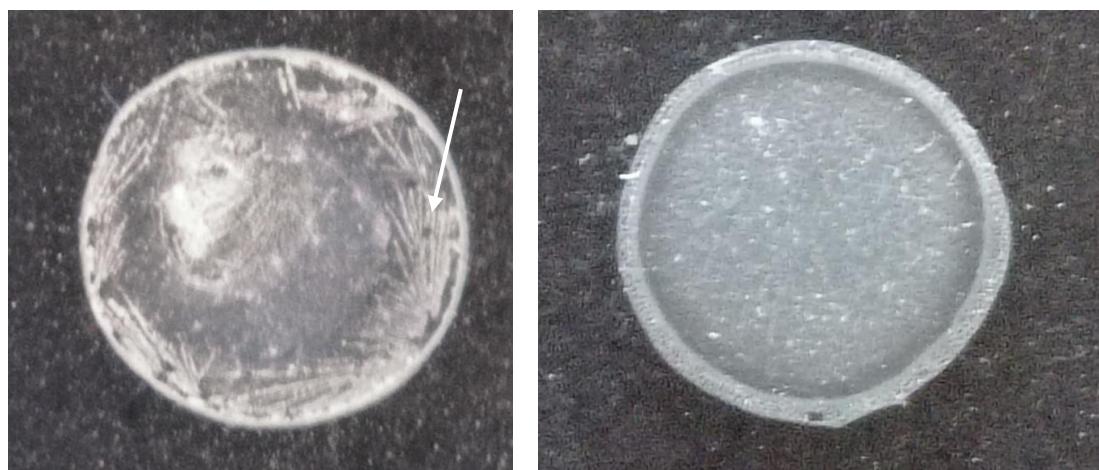


Рисунок 5. Фации носового секрета с выраженным нарушениями кристаллизации (х4): а – неразветвленные кристаллы смешены в переходную зону (отмечены стрелкой); б – в центральной зоне отсутствуют разветвленные кристаллы

При первичном осмотре и на 5-е сутки у больных ОРС преобладали средние и выраженные нарушения кристаллизации: отмечалось полное отсутствие центральных кристаллов или преобладали единичные неразветвленные кристаллы, уменьшалась относительная площадь центральной зоны за счёт увеличения площади переходной зоны. В структуре фаций НС выраженная положительная динамика в группах отмечалась с 21-х суток наблюдения, что отражало стихание воспалительной реакции СО и преобладание пролиферативных процессов над альтеративными. Даже на 60-е сутки наблюдения в группе №1 (стандартное лечение) в фациях НС у 38,2% (13) больных сохранялись легкие нарушения его кристаллизации. Через 2 месяца наблюдения в группах №№2-4, принимавших Деринат и декспантенол, отмечалось статистически значимое ($p \leq 0,05$) большее число больных, у которых уже была восстановлена нормальная картина фаций НС, в сравнении с группой №1 (стандартное лечение).

Цитологическое исследование также подтвердило наличие нарушений reparативной регенерации у больных ОРС. У больных ОРС при первичном обращении и на 5-е сутки отмечался нейтрофильный тип риноцитограммы с

уменьшением клеток эпителия, увеличением индексов деструкции МЭ. На 5-10-е сутки наблюдения в группах №№ 2-4, принимавших Деринат и декспантенол, отмечалось цитопротекторное действие: СПД МЭ был достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, чем в группе №1 (стандартное лечение). К 21-м суткам деструктивные процессы в клетках МЭ регрессировали, уменьшалось количество нейтрофилов, в группах №2 (Деринат), №3 (Деринат + Димефосфон) и №4 (Декспантенол) была выявлена активная пролиферация: увеличился удельный вес плоского эпителия (ПЭ), МЭ. В группе №1 (стандартное лечение) на 30-е сутки при нормальном количественном содержании клеток МЭ были повышенены их индексы деструкции в отличие от групп №№2-5, принимавших репаранты, что говорило о продолжающейся гибели поврежденных клеток в этой группе. А в группах, принимавших репаранты, восстановление нормального клеточного состава происходило не только за счёт роста и дифференцировки клеток, но и за счёт цитопротекторных свойств, так как повреждения 1 и 2 классов деструкции имеют обратимый характер и на фоне проводимого лечения часть клеток может восстанавливаться. К 60-м суткам удельный вес ПЭ в группах №№2-4 достоверно уменьшился в сравнении с 42-ми сутками: в группе №2 (Деринат) ($p=0,002$) и №4 (Декспантенол) ($p=0,004$) до 3,0 [2,0; 4,0] %, в группе №3 (Деринат + Димефосфон) ($p=0,004$) – до 3,0 [2,0; 3,0] %, а удельный вес МЭ, наоборот, увеличился и был достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем в группах №1 (стандартное лечение) и №5 (Олифрин), что говорило об активной дифференцировке клеток в этих группах. В группах №1 (стандартное лечение) и №5 (Олифрин) уровень МЭ на 60-е сутки не достиг контрольных значений. Кроме того, в группе №1 (стандартное лечение) отмечался рост клеток ПЭ, что говорило о задержке дифференцировки МЭ или возможной метаплазии.

Оценка результирующего ПТНР показала, что на 5-е сутки состояние регенерации МЭ ухудшилось во всех группах (таблица 3).

Таблица 3 – Значения показателя тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом

Сроки наблюдения	Показатель тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом в группах исследования, Me [25%; 75%], баллы					p
	Группа №1 (ст. лечение) (n=34)	Группа №2 (Д) (n=36)	Группа №3 (Д+Дэ) (n=36)	Группа №4 (Де) (n=34)	Группа №5 (О) (n=34)	
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	
при обращении	11,0 [11,0;12,0]	12,0 [11,0;12,0]	12,0 [11,0;12,0]	11,0 [10,0;12,0]	11,0 [10,0;12,0]	
	12,0 [11,0;13,0]*	12,0 [11,0;13,0]*	12,0 [11,0;13,0]*	12,0 [11,0;13,0]*	12,0 [11,0;13,0]*	
5 сутки	p=0,0001	p=0,001	p=0,001	p=0,004	p=0,001	
	11,0 [10,0;12,0]*	10,0 [9,0;11,0]*	10,0 [9,0;11,0]*	10,0 [10,0;12,0]*	10,0 [9,0;11,0]*	P _{1-P_{2,3}} , p=0,001 P _{1-P₅} , p=0,02 P _{3-P₄} , p=0,01
10 сутки	p=0,001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
	7,0 [7,0;9,0]*	7,0 [6,0;8,0]*	7,5 [6,5;8,0]*	7,0 [7,0;9,0]*	7,5 [7,0;8,0]*	
21 сутки	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
	6,0 [5,0;7,0]*	4,0 [3,0;5,0]*	4,0 [3,0;6,0]*	4,0 [3,0;5,0]*	5,0 [4,0;5,0]*	P _{1-P_{2,4}} , p=0,0001 P _{1-P₃} , p=0,0002 P _{1-P₅} , p=0,004 P _{2-P₅} , p=0,02 P _{4-P₅} , p=0,03
30 сутки	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
	3,0 [2,0;4,0]*	2,0 [1,0;2,0]*	2,0 [1,0;2,0]*	2,0 [1,0;3,0]*	2,0 [1,0;3,0]*	P _{1-P₂} , p=0,02 P _{1-P₃} , p=0,01 P _{1-P_{4,5}} , p=0,03
42 сутки	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
	2,0 [1,0;3,0]*	1,0 [0,0;1,0]*	1,0 [0,0;1,0]*	1,0 [1,0;1,0]*	1,0 [1,0;2,0]*	P _{1-P₂₋₄} , p=0,0001 P _{1-P₅} , p=0,001 P _{5-P_{2,3}} , p=0,003
60 сутки	p=0,01	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,001	

Статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия: * – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

С 10-х суток ПТНР в группах №2 (Деринат), №3 (Деринат + Димефосфон), №5 (Олифрин) был достоверно ниже, чем в группе №1 (стандартное лечение). На 30-е сутки в группах №№ 2-5, принимавших репаранты, ПТНР и удельный вес пациентов со средней степенью нарушений были достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, чем в группе №1 (стандартное лечение) (рисунок 6).

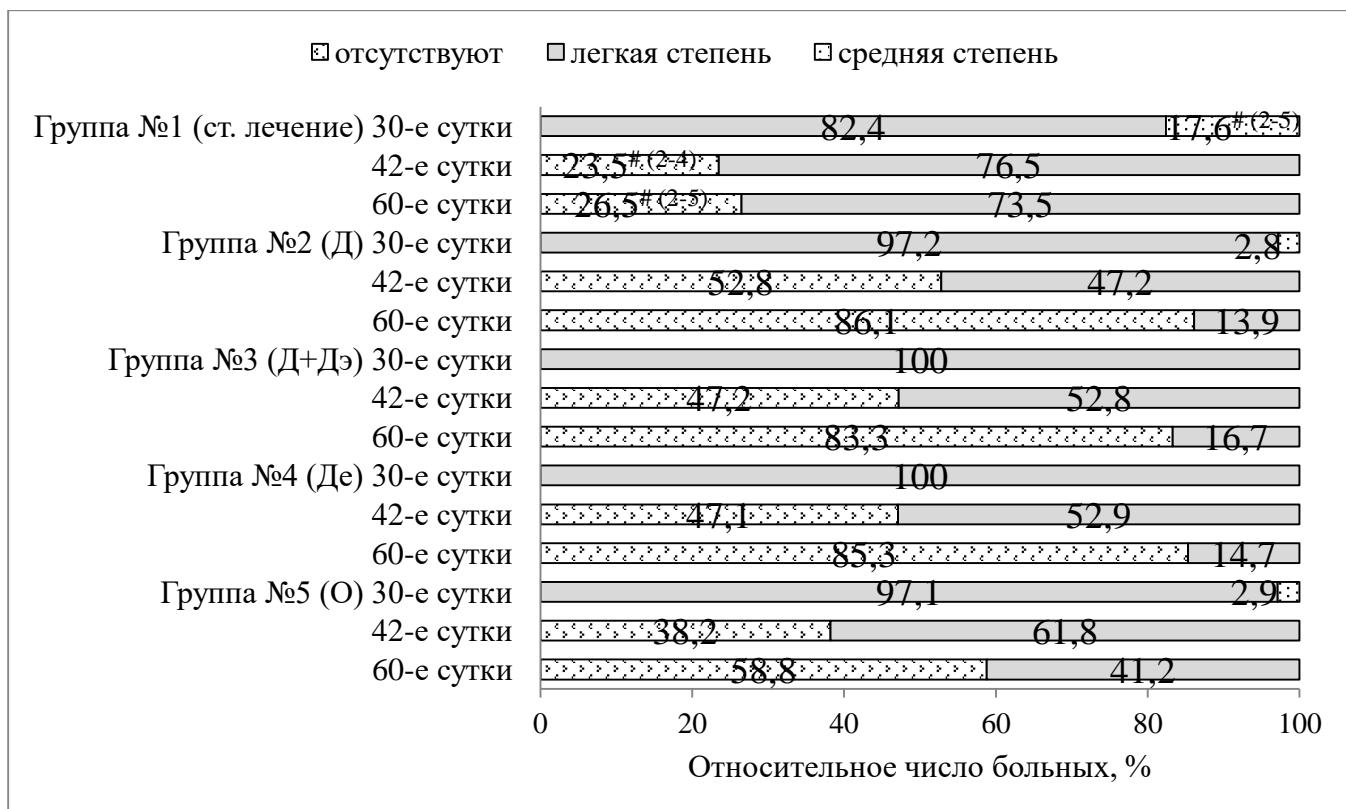


Рисунок 6. Распределение больных острым риносинуситом по степеням тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа на 30-60-е сутки наблюдения: ^{# (1-5)} – статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия между исследуемыми группами

Даже через 2 месяца после лечения в группе №1 (стандартное лечение) у 76,5% (26) больных сохранялась лёгкая степень нарушений регенерации СО полости носа.

При обследовании послеоперационных больных выявлено, что в послеоперационном периоде развивалась воспалительная реакция СО полости носа на механическое повреждение. Жалобы больных тесно коррелировали с данными осмотра, отображали динамику воспаления. К 30-м суткам послеоперационного периода все больные отмечали нормализацию секреции, уменьшение корок, значительное улучшение дыхания. Время МЦТ на 30-е сутки вернулось к дооперационным показателям только в группах №2а (Деринат), №3а (Деринат + Димефосфон). Через два месяца отмечалось достоверное улучшение

времени МЦТ во всех группах, принимавших репаранты, в сравнении с группой №1а (ст. лечение).

При анализе фаций НС у больных с ИНП и ВР до операции преобладали нарушения кристаллизации средней степени тяжести: в центральной зоне преобладали укороченные кристаллы с короткими осями, чаще в виде фигур с центром кристаллизации в виде «снежинок» (рисунок 7а).

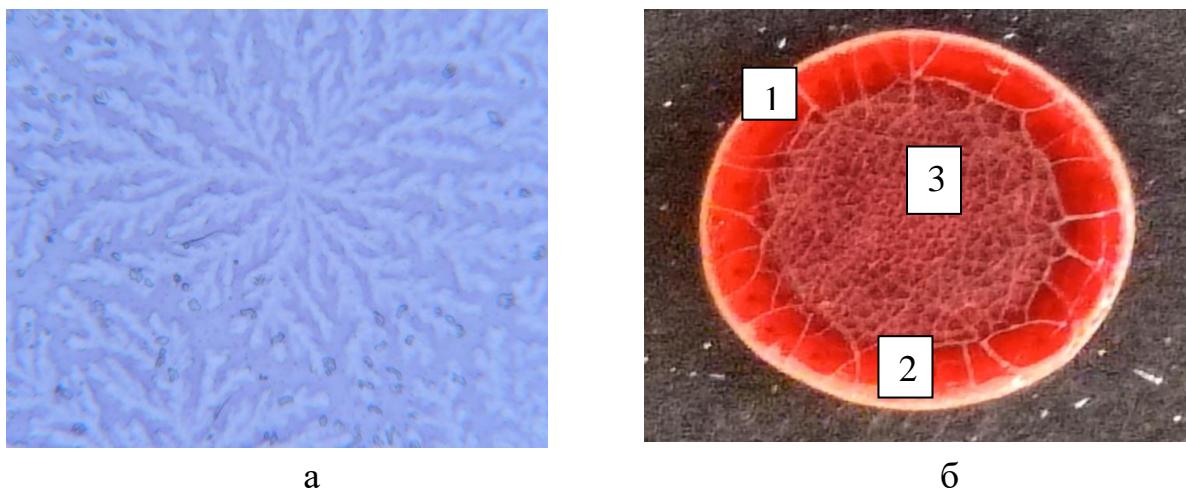


Рисунок 7. Фации носового секрета в группе №1 (ст. лечение): а – центральный кристалл в виде «снежинки» до операции (x40); б – на 2-е сутки послеоперационного периода (x4): 1 – периферическая зона, 2 – переходная зона, 3 – центральная зона

У больных в раннем послеоперационном периоде (2-10-е сутки) преобладали выраженные нарушения кристаллизации НС: вид фаций из-за геморрагического отделяемого имел схожесть с фациями сыворотки крови (рисунок 7б). Даже через 2 месяца в группах отмечались признаки нарушений регенерации СО носа: преобладали больные со средней степенью нарушений кристаллизации НС. Однако в группах №№ 2а-5а, где в схемы лечения входили репаранты, на 42-60-е сутки наблюдения отмечалось достоверно ($p \leq 0,05$) большее число больных с минимальными нарушениями или нормальной кристаллизацией НС.

В риноцитограммах у больных до операции были выявлены изменения количественной и качественной характеристик клеточного состава, характерные для хронического воспаления, дисфункции регенерации эпителия: снижение клеток МЭ и повышение клеток ПЭ, нейтрофилов в сравнении с контрольной группой, увеличение индексов деструкции клеток. На 5-е сутки после операции во всех группах в риноцитограммах выявлено усиление деструктивных процессов, но уже на 10-е сутки выявлены цитопротекторные и репарантные эффекты Дерината и декспантенола. Через 2 месяца выявлено, что репаративная регенерация на этом сроке была ещё не окончена, шли процессы дифференцировки эпителия, сохранялись признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, но отмечался положительный эффект от проведенного оперативного и терапевтического лечения.

В группе №6а (проф. Деринат) после предоперационной подготовки достоверно ($p=0,0001$) снизился ПТНР, и у 11,4% (4) больных была выявлена легкая степень нарушений, что было статистически значимо ($p\leq0,05$) выше, чем в остальных группах (таблица 4).

Таблица 4 – Значения показателя тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа у послеоперационных больных

Сроки наблюдения	Показатель тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки у послеоперационных больных в группах исследования, Ме [25%; 75%], баллы						p
	Группа №1а (ст. лечение) (n=36)	Группа №2а (Д) (n=44)	Группа №3а (Д+ДЭ) (n=40)	Группа №4а (Де) (n=41)	Группа №5а (О) (n=45)	Группа №6а (проф. Д) (n=35)	
P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆		
до операции	11,0 [11,0;12,0]	11,0 [10,0;11,5]	11,0 [10,0;11,5]	11,0 [9,0;12,0]	11,0 [10,0;12,0]	11,0 [10,0;12,0]// 9,0 [8,0;10,0]*	$P_6-P_{1-5}, p=0,0001$
						$p=0,0001$	
5 сутки	16,0 [15,0;16,0]*	16,0 [15,0;16,0]*	16,0 [15,0;16,5]*	16,0 [15,0;17,0]*	16,0 [15,0;17,0]*	14,0 [13,0;15,0]*	$P_6-P_{1-5}, p=0,0001$
	$p=0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	
10 сут	14,0 [13,0;14,5]*	14,0 [13,5;15,0]*	14,0 [13,5;15,0]*	14,0 [13,5;15,0]*	14,0 [13,5;15,0]*	13,0 [12,0;13,0]*	$P_{1,3}-P_6, p=0,001$
							$P_{2,4,5}-P_6, p=0,0001$

	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
21 сутки	12,0 [11,0;12,0]*	12,0 [11,0;13,0]*	11,5 [10,0;12,0]*	12,0 [11,0;13,0]*	12,0 [11,0;13,0]*	10,0 [10,0;11,0]*	P₁-P₆, p=0,0002 P₆-P_{2,4,5}, p=0,0001 P₃-P₆, p=0,01
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
30 сутки	10,5 [9,0;11,0]*	10,0 [9,0;10,5]*	9,0 [8,0;11,0]*	10,0 [9,0;11,0]*	10,0 [9,0;11,0]*	9,0 [8,0;10,0]*	P₁-P₃, p=0,02 P₁-P₆, p=0,001 P₂-P₆, p=0,03 P₃-P₅, P₄-P₆, p=0,01 P₅-P₆, p=0,0003
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
42 сутки	9,0 [8,0;10,0]*	7,0 [6,5;8,0]*	7,0 [6,0;8,0]*	7,0 [7,0;8,0]*	8,0 [7,0;9,0]*	8,0 [7,0;8,0]*	P₁-P_{2,4,6}, P₃-P₅, p=0,0001 P₁-P₅, p=0,003 P₂-P₅, p=0,02 P₃-P₅, p=0,003
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
60 сутки	7,0 [6,0;8,0]*	5,0 [4,0;6,0]*	5,0 [4,0;6,0]*	5,0 [4,0;6,0]*	6,0 [5,0;7,0]*	6,0 [5,0;7,0]*	P₁-P_{2,4}, P₃-P₅, p=0,0001 P₁-P₅, p=0,001 P₆-P_{1,3}, p=0,0004 P₂-P₅, p=0,003 P₆-P_{2,4}, p=0,01 P₄-P₅, p=0,004
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	

Примечание. // – дооперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д). Статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия: * – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

На 5-е сутки после операции состояние регенерации МЭ ухудшилось во всех группах, но в группе №6а (проф. Деринат) ПТНР и удельный вес больных с выраженной степенью нарушений регенерации МЭ оставались статистически значимо ($p \leq 0,05$) ниже, чем в остальных группах. К 42-60-м суткам во всех группах, принимавших регенеративную терапию, отмечался достоверно более низкий уровень ПТНР, меньший удельный вес больных с выраженным нарушениями регенерации СО (рисунок 8).

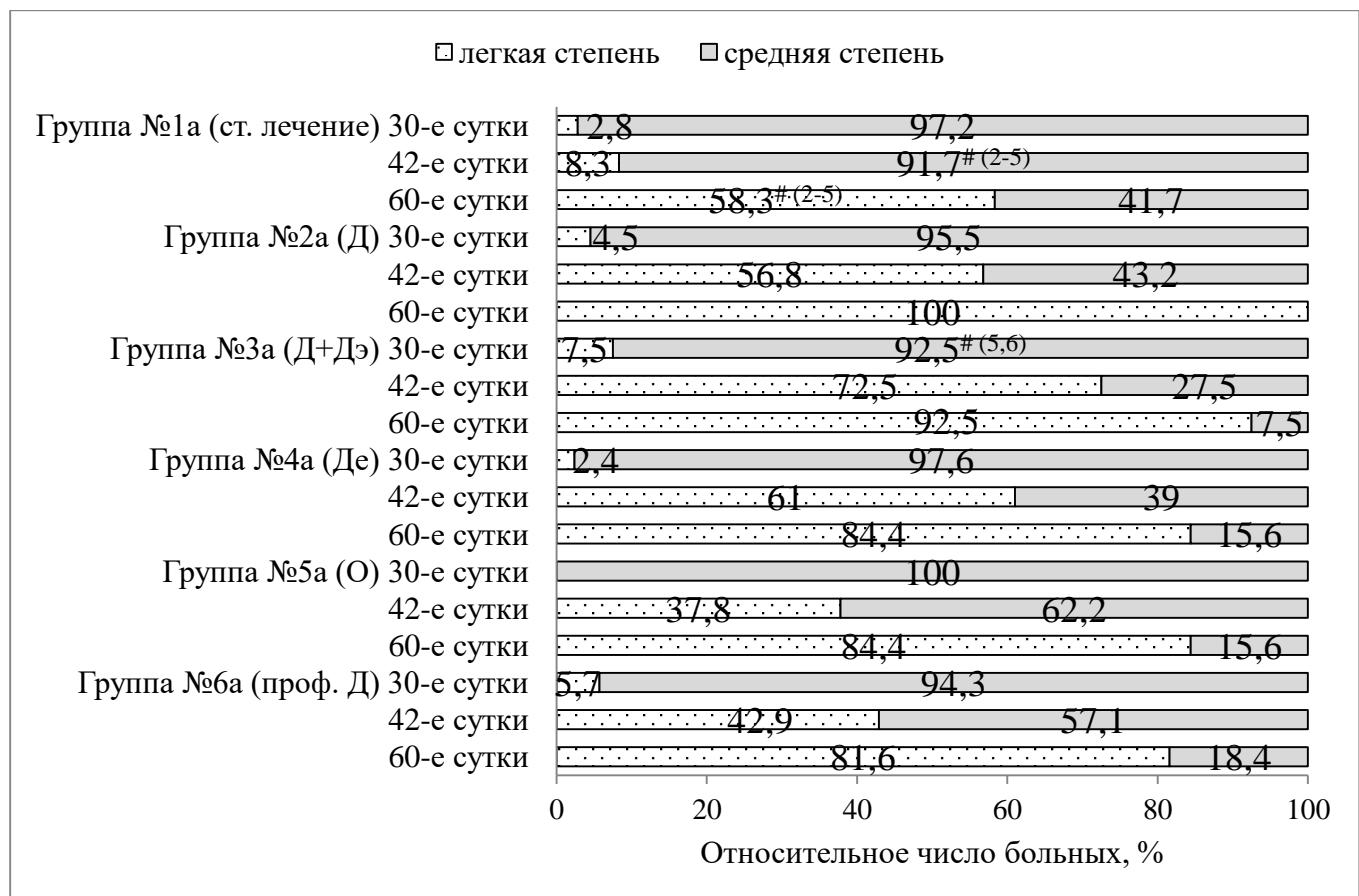


Рисунок 8. Распределение послеоперационных больных с нарушениями регенерации слизистой оболочки полости носа на 30-60-е сутки наблюдения: [#](1-6) – статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия между исследуемыми группами

В группе №1а (стандартное лечение) даже через 2 месяца почти у половины больных – 41,7% (15) – регистрировалась средняя степень нарушений регенерации МЭ.

Для решения восьмой задачи был проведен сравнительный анализ эффективности предложенных схем лечения в клинических группах.

У больных ОРС была выявлена ранняя положительная динамика в группах №2 (Деринат) и №3 (Деринат + Димефосфон). Уже на 5-е сутки отмечалось статистически значимое в сравнении с другими группами уменьшение гнойного отделяемого в носовой полости, более низкие индексы деструкции МЭ в риноцитограммах. С 10-х суток в этих группах отмечалось статистически значимое улучшение времени МЦТ, регистрировалось большее число больных с

легкой степенью выраженности воспалительной реакции СО, тогда как в других группах преобладали больные со средней степенью тяжести. Выявлен иммуностимулирующий эффект Дерината: статистически значимое увеличение лимфоцитов, макрофагов в крови и риноцитограммах.

В группе №3 (Деринат + Димефосфон) активная пролиферация регистрировалась уже с 10-х суток, что стало возможным из-за быстрого купирования первых фаз воспаления – альтерации и экссудации. Было установлено, что у больных ОРС на ранних сроках наблюдения отмечался рост концентрации метаболитов NO в НС с последующим истощением нитросидергической системы и снижением концентрации ниже контрольных значений, что может приводить к нарушениям регенерации. Только в группе №3 (Деринат + Димефосфон) отмечалось более раннее (уже на 5-е сутки) снижение концентрации метаболитов NO, отсутствие снижения их концентрации на 21-е сутки ниже контрольных значений.

В группе №5 (Олифрин) также отмечалось регенеративное действие препарата, но менее выраженное, чем у Дерината и декспантенола. Кроме того, были выявлены противоотечное и секретолитическое действие Олифрина.

Подводя итог результатам наблюдения, у всех больных ОРС после курса лечения на 10-14 сутки наступало клиническое выздоровление. Однако морфологически структура СО при ОРС даже через 2 месяца в группе №1 (стандартное лечение) была еще не восстановлена, не осуществлялся полноценный мукоцилиарный клиренс. Выявлены нарушения в reparативной регенерации СО в виде снижения пролиферативной активности МЭ, задержки его дифференцировки, повышения индексов деструкции клеток. В группах наблюдения, в схему лечения которых входили репаранты, отмечалось снижение ПТНР, уменьшался удельный вес больных с выявленными нарушениями регенерации при назначении Дерината в 3,3 раза, при назначении Дерината с Димефосфоном в 3,2 раза, при использовании Декспантенола в 3,1 раза, Олифрина в 2,2 раза.

Анализируя клиническую эффективность репарантов у ринохирургических больных, следует отметить клинические эффекты в группе №6а (проф. Д), где больным была проведена превентивная подготовка СО топическим раствором Дерината: отмечалось улучшение времени МЦТ с 19,0 [16,0; 23,0] до 16,0 [15,0; 19,0] минут ($p=0,01$), в крови снижение уровня СРБ с 4,3 [3,6; 5,8] до 3,4 [2,4; 3,9] мг/л ($p=0,001$), повышение уровня метаболитов NO с 879,4 [743,9; 1023,5] до 985,3 [867,3; 1093,3] мкМ ($p=0,003$) в НС в сравнении с другими группами, где у больных до операции отмечалась пониженная концентрация. В риноцитограммах отмечался рост ПЭ и МЭ, снижение индексов деструкции клеток МЭ, снижение удельного веса нейтрофилов и их индексов деструкции, рост лимфоцитов. Данные изменения указывают на противовоспалительный, иммуностимулирующий и цитопротекторные эффекты Дерината. В раннем послеоперационном периоде (2-5-е сутки) эффективность предоперационной подготовки МЭ была подтверждена статистически значимыми различиями с другими группами: отмечался меньший удельный вес больных с тяжелой степенью воспалительной реакции СО полости носа, регистрировались менее выраженные изменения в крови, времени МЦТ, низкие индексы деструкции клеток в риноцитограмме, на 10-е сутки отмечалось меньшее число больных с выраженным нарушениями кристаллизации фаций НС в сравнении с группой №1а (стандартное лечение).

В группе №3а (Деринат + Димефосфон) отмечалась наиболее выраженная положительная динамика за счёт активного уменьшения воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде, что подтверждалось как клиническими, так и лабораторными анализами. В этой группе на 5-е сутки после операции регистрировались наименьшие проявления нитрозативного стресса. К 21-м суткам в других группах после стимуляции выработка метаболитов NO регистрировалось снижение концентрации, что может провоцировать переход воспалительного процесса в хронический, вялотекущий, замедлять и извращать репаративную регенерацию.

В группе №5а (Олифрин) отмечался наименьший регенеративный эффект, но регистрировался секретолитический эффект: больные отмечали меньшее

количество корок в полости носа, быстрее улучшалось время МЦТ, восстанавливалась нормальная картина фаций НС.

Таким образом, даже через 2 месяца после операции репаративная регенерация СО была ещё не окончена, шли процессы дифференцировки эпителия, сохранялись признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, но отмечался положительный эффект от проведенного оперативного и терапевтического лечения. Подводя итог, при применении регенеративной терапии у ринохирургических больных отмечалось снижение ПТНР, уменьшался удельный вес больных с выявленными нарушениями регенерации СО полости носа при профилактическом назначении Дерината в 1,4 раза, при послеоперационном назначении в 1,7 раза, при назначении Дерината с Димефосфоном в 1,6 раза, при использовании декспантенола и Олифрина в 1,4 раза.

В связи с полученными в ходе экспериментального и клинического исследования данными, подтверждающими наличие и необходимость коррекции нарушений репаративной регенерации СО полости носа после воспаления, нами был предложен комплекс диагностических, профилактических, лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий репаранты, для обеспечения полноценной репаративной регенерации МЭ, что являлось девятой задачей нашего исследования (рисунок 9).

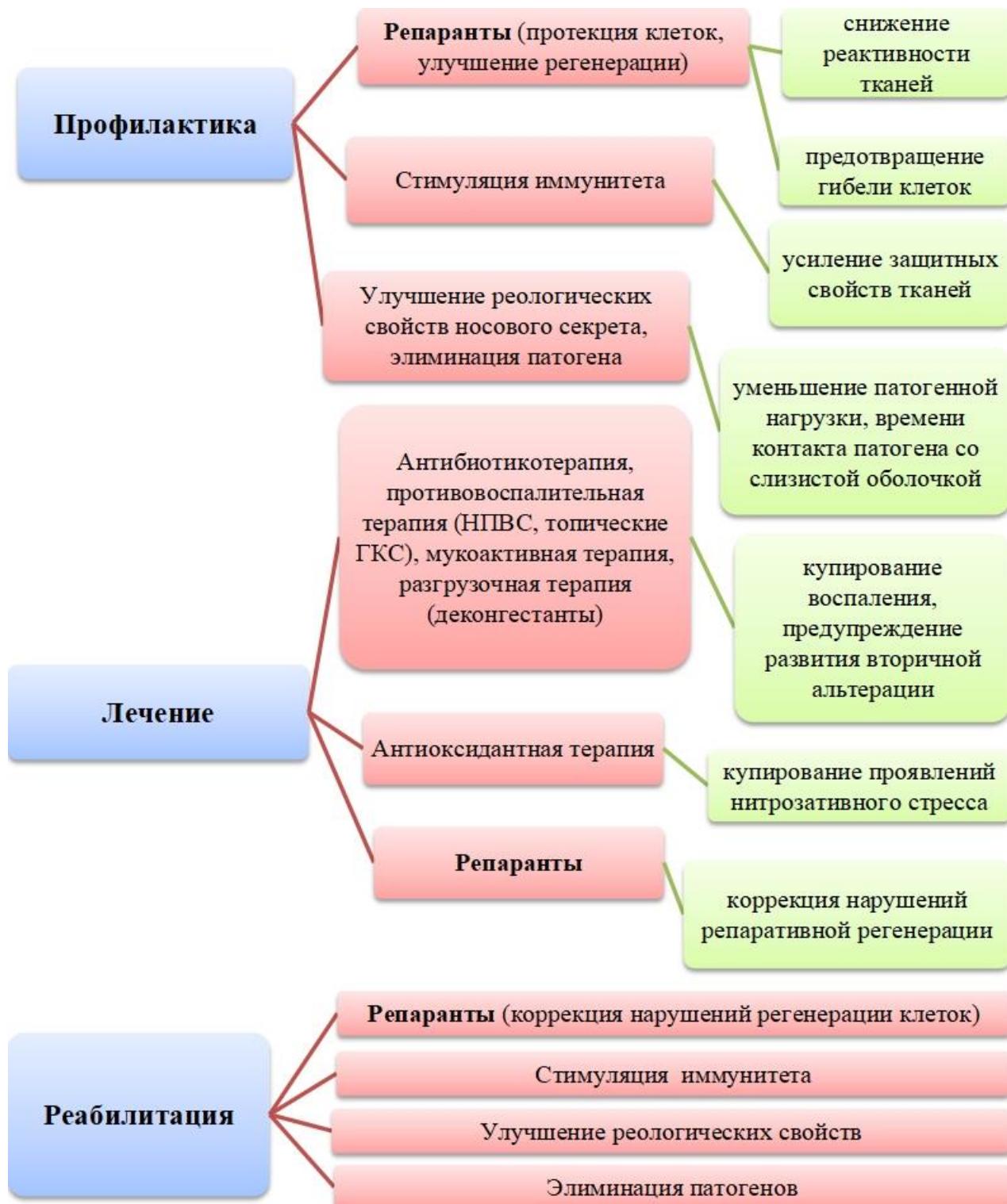


Рисунок 9. Комплекс профилактических, лечебно-реабилитационных мероприятий для профилактики и коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных воспалительными заболеваниями носа

Назначение репарантов у больных ОРС, ринохирургических больных патогенетически обосновано на всех этапах ведения больных: профилактики, лечения и реабилитации.

Регенерация обеспечивает тканевой гомеостаз в физиологических условиях и восстановление нарушенных функций при их повреждении, поэтому эффективность проводимой терапии должна определяться течением репаративных процессов. Диагностика нарушений репаративных процессов должна осуществляться как можно раньше и на основании комплекса диагностических мер. Направления фармакотерапии больных с воспалительными заболеваниями полости носа должны быть комплексными, включая защиту от повреждающего фактора до и после лечения, этиопатогенетическое лечение, направленное на уменьшение явлений альтерации и экссудации, протекцию клеток, нормализацию регенерационных процессов до полноценного восстановления эффективности МЦК.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке новых диагностических методов нарушений регенерации СО не только носа, но других ЛОР-органов, изучении возможности повышения терапевтической эффективности репарантов путем их комбинирования с немедикаментозным (физиотерапевтическим и др.) воздействием на очаг воспаления.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная и верифицированная рациональная модель экспериментального ринита на лабораторных крысах является адекватной для проведения морфологических и лабораторных исследований на доклиническом этапе разработок новых методов лечения, реабилитации и профилактики.
2. В эксперименте установлено, что предикторами развития нарушений регенерации СО полости носа были длительные (более 10 суток) и выраженные изменения в крови (увеличение СРБ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня метаболитов оксида азота). Повышение концентрации метаболитов NO в крови сопровождалось выраженной воспалительной реакцией:

увеличивалась концентрация СРБ в крови ($r=0,46$), нарастал сдвиг лейкоцитарной формулы влево ($r=0,25$), увеличивалась толщина субэпителиального слоя ($r=0,33$) за счёт воспалительной инфильтрации, возрастало число дефектов эпителиальной выстилки ($r=0,15$). Кроме того, замедлялись процессы регенерации: уменьшалась толщина эпителия ($r=-0,14$), снижался процент дифференцированных реснитчатых клеток ($r=-0,16$). Выявлены сильная положительная корреляционная связь между числом дефектов эпителиальной выстилки и удельным весом выявленной метаплазии ($r=0,75$), положительная умеренная с удельным весом субэпителиального фиброза ($r=0,34$) и синехий ($r=0,46$).

3. За весь период наблюдения в экспериментальной группе №1 (без лечения) у 47,5% (38) животных выявлены признаки патологической регенерации, что было статистически значимо выше, чем в остальных группах: в группе №2, получавшей Деринат до моделирования ринита, у 30,0% (24) животных ($p=0,02$), в группе №3 (стандартное лечение) – у 27,5% (22) животных ($p=0,01$), в группе №4 (Деринат) – у 12,5% (10) животных ($p=0,0001$), в группе №5 (Деринат + Димефосфон) у 10,0% (8) животных ($p=0,0001$), в группе №6 (Декспантенол) – у 13,8% (11) животных ($p=0,0001$), в группе №7 (Олифрин) – у 15,0% (12) животных ($p=0,0001$). Удельный вес животных с признаками патологической регенерации был статистически значимо в группах №4 (Деринат) ($p=0,02$), №5 (Деринат + Димефосфон) ($p=0,01$), №6 (Декспантенол) ($p=0,03$) ниже, чем в группе №3 (стандартное лечение).

4. При применении регенеративной терапии отмечалось снижение частоты перехода острого процесса в хронический в сравнении со стандартной терапией при назначении Дерината в 2,2 раза, при назначении Дерината с Димефосфоном в 2,8 раз, при использовании Декспантенола в 2,0 раза, Олифрина в 1,8 раз. Добавление в схему лечения помимо препаранта с антиоксидантными свойствами Димефосфона уменьшило явления альтерации в раннем периоде за счёт нейтрализации свободных радикалов и предотвращения вторичного повреждения МЭ, что в конечном итоге значительно улучшило исходы воспаления. При назначении Олифрина отмечался мягкий регенерирующий

эффект, улучшение результатов лечения за счёт выраженного противоотёчного и антисклеротического действия.

5. Разработанный результирующий объективный показатель степени нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа на основании комплекса неинвазивных диагностических мероприятий, оценивающих клиническое, морфологическое и функциональное состояние мукоцилиарной системы, позволяет прогнозировать исходы воспаления, изучать и сравнивать эффективность назначаемой терапии.

6. У больных ОРС к 10-21-м суткам наблюдения при стандартном противовоспалительном лечении отмечалось клиническое выздоровление, нормализация показателей крови, однако время МЦТ оставалось выше нормальных значений ($p=0,001$), отмечались различной степени тяжести нарушения репаративной регенерации СО полости носа. Даже к 60-м суткам наблюдения отсутствовали нарушения регенерации только у 26,5% (9) больных, а у 73,5% (25) больных ОРС сохранялась легкая степень нарушений. В группе №2 (Деринат) на 60-е сутки наблюдения относительное число больных, у которых отсутствовали нарушения регенерации СО полости носа, составляло – 86,1% (31) больных ($p=0,0001$), в группе №3 (Деринат + Димефосфон) – 83,3% (30) больных ($p=0,0001$), в группе №4 (Декспантенол) – 85,3% (29) больных ($p=0,0001$), в группе №5 (Олифрин) – 58,8% (20) больных ($p=0,01$), что было статистически значимо выше в сравнении с группой №1 (стандартное лечение).

7. Ринохирургические больные при стандартном послеоперационном уходе к 30-м суткам отмечали нормализацию секреции, уменьшение корок, значительное улучшение дыхания, однако время МЦТ составляло 23,0 [21,0; 26,5] минуты, что было статистически значимо ($p=0,04$) выше дооперационных значений. Через 2 месяца после оперативного лечения выявлено, что репаративная регенерация на этом сроке была ещё не окончена, шли процессы дифференцировки эпителия, почти у половины больных – 41,7% (15) – регистрировалась средняя степень нарушений регенерации МЭ. На 60-е сутки в группах, принимавших репаранты, статистически значимо было выше число больных с легкой степенью нарушений

регенерации: в группе №2а (Деринат) – 100% (44) больных ($p=0,0001$), в группе №3а (Деринат + Димефосфон) – 92,5% (37) больных ($p=0,001$), в группе №4а (Декспантенол) – 84,4% (38) больных ($p=0,001$), в группе №5а (Олифрин) – 84,4% (38) больных ($p=0,01$), в группе №6а (проф. Деринат) – 81,6% (31) больных ($p=0,04$) в сравнении с группой №1 (стандартное лечение).

8. У больных ОРС уменьшался удельный вес больных с выявленными нарушениями регенерации при назначении Дерината в 3,3 раза, при назначении Дерината с Димефосфоном в 3,2 раза, при использовании Декспантенола в 3,1 раза, Олифрина в 2,2 раза. У ринохирургических больных уменьшался удельный вес больных с выявленными нарушениями регенерации СО полости носа при профилактическом назначении Дерината в 1,4 раза, при послеоперационном назначении в 1,7 раза, при назначении комбинации Дерината и Димефосфона в 1,6 раза, при использовании Декспантенола и Олифрина в 1,4 раза.

9. Разработанный комплекс диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных ОРС способствовал уменьшению числа больных с выявленными нарушениями регенерации в 2,2 - 3,3 раза, у ринохирургических больных отмечалось увеличение числа пациентов с легкой степенью нарушений в 1,4 - 1,7 раза. Эффективность комплекса обусловлена своевременной неинвазивной диагностикой нарушений регенерации, предоперационной протекцией СО, уменьшением проявлений нитрозативного стресса, регуляцией регенерационных процессов до полноценного восстановления структуры эпителия с эффективным мукоцилиарным клиренсом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная модель экспериментального ринита может быть использована для проведения морфологических исследований на доклиническом этапе разработок новых методов лечения, реабилитации и профилактики.
2. Диагностика нарушений репаративной регенерации при воспалительных заболеваниях полости носа должна проводиться на разных этапах лечения для своевременной коррекции нарушений репаративной регенерации. Рекомендовано

для объективизации оценки использовать расчёт разработанного в ходе исследования результирующего показателя тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа. Диагностику больным ОРС рекомендовано проводить при первичном обращении, через 2 недели после начала заболевания, при необходимости на более поздних сроках. Послеоперационным больным через 2 недели, 1, 2 месяца после операции, при необходимости на более поздних сроках.

3. С целью цитопротекторного воздействия на СО в предоперационном периоде ринологическим больным рекомендуется местное применение Дерината по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 раза в сутки в течение 14 дней.

4. Больным ОРС и ринохирургическим больным рекомендуется назначение антиоксидантной терапии в раннем периоде (2 - 5-е сутки) для уменьшения проявлений нитрозативного стресса, предотвращения развития патологической регенерации. Препарат с антиоксидантными свойствами Димефосфон имеет преимущества за счёт возможности топического применения: на турундах в каждый общий носовой ход 2 раза в сутки на 15 минут. Длительность приёма не должна превышать 4-5 суток для избегания значительного снижения уровня метаболитов NO и ухудшения регенерации СО.

5. При выявлении средней (8-14 баллов) и тяжелой (более 14 баллов) степеней нарушений регенерации МЭ больным ОРС и ринохирургическим больным рекомендовано назначение репарантов. В ходе нашего исследования подтверждена высокая эффективность как Дерината, так и декспантенола, однако, учитывая субъективные ощущения больных, мазевая форма декспантенола более предпочтительна у послеоперационных больных. Больным ОРС рекомендовано как можно более раннее назначение репарантов, послеоперационным больным на следующий день после удаления тампонов. Длительность приёма репарантов должна составлять минимум 14 дней. При диагностике ПТНР средней и тяжелой степеней тяжести у больных ОРС и ринохирургических больных в отдаленном периоде (более 1 месяца) необходимо продолжение назначения препаратов-репарантов.

6. Показаниями к назначению Олифрина у больных ОРС являются наличие средней и легкой степеней нарушений регенерации МЭ в раннем периоде (2 - 5-е сутки заболевания), а также в случае выраженного отёка, наличии густого гнойного отделяемого в полости носа в связи с выраженным секретолитическим, противоотёчным эффектами этого препарата. У ринохирургических больных Олифрин рекомендован в отдаленном периоде (более 1 месяца) при диагностике легкой степени нарушений регенерации, так как, по результатам нашего исследования, обладает мягким репарантным действием, но выраженным увлажняющим, антисклеротическим действиями.

7. Положительным терапевтическим эффектом у больных ОРС считать улучшение ПТНР в процессе лечения, отсутствие у больных после лечения на 30-е сутки средней степени нарушений регенерации СО полости носа (ПТНР более 8 баллов).

8. Положительным терапевтическим эффектом у ринохирургических больных считать улучшение ПТНР в процессе лечения, в отдаленном периоде (30-60-е сутки) отсутствие нарушений регенерации или наличие легкой степени тяжести нарушений регенерации СО полости носа.

9. Рекомендовано включить назначение регенеративной терапии в разделы лечение, медицинская реабилитация и профилактика клинических рекомендаций по ведению больных ОРС, а также больным после ринохирургических вмешательств.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Берест, И.Е. Репаративная терапия в оториноларингологии (обзор литературы) / И.Е. Берест // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2021. – №1 (27). – С. 30-40.
2. Берест, И.Е. Репаративная терапия слизистой оболочки полости носа у больных с постоперационными ринитами / И.Е. Берест, К.Г. Селезнёв //

Материалы XX съезда оториноларингологов России (Москва, 6-9 сентября 2021г.). – С. 286-287.

3. **Берест, И.Е.** Репаративная терапия слизистой оболочки полости носа у больных с постоперационными ринитами: оценка эффективности гиалуроната натрия / И.Е. Берест, К.Г. Селезнёв // Материалы международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (Донецк, 11-12 ноября 2021г.). – С. 36-37.
4. **Берест, И.Е.** Оценка регенерации мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа у больных острыми риносинуситами / И.Е. Берест // Материалы XI Петербургского форума оториноларингологов России (СПб, 26-28 апреля 2022г.). – С. 131-132.
5. **Берест, И.Е.** Оценка разработанной методики забора мерцательного эпителия носовой перегородки у лабораторных крыс / И.Е. Берест, Т.П. Тананакина, О.В. Телешова, Р.А. Паринов, С.С. Кризская // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – №2 (12). – С. 13-20.
6. **Берест, И.Е.** Фации носового секрета как маркер состояния регенерации слизистой оболочки полости носа у больных с постоперационными ринитами / И.Е. Берест // Материалы IV Всероссийского конгресса Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (Казань, 1-3 ноября 2022г.). – С. 77-78.
7. **Берест, И.Е.** Диагностика нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа при посттравматическом воспалении / И.Е. Берест // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2022. - №3 (28). – С. 29-40.
8. **Берест, И.Е.** Оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторных крыс: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование / И.Е. Берест, Т.П. Тананакина, О.В. Телешова, Е.В. Бургело, Р.А. Паринов, А.В. Корецкий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – № 30(1). – С. 78-87.

9. **Берест, И.Е.** Оценка регенерации мерцательного эпителия полости носа после травмы носа в эксперименте / **И.Е. Берест** // Материалы Всероссийского форума оториноларингологов с международным участием «Интеграция и инновации в оториноларингологии» (Самара, 23-25 марта 2023г.). – С. 10-11.
10. **Берест, И.Е.** Маркер пролиферативной активности Ki-67 при оценке регенерации мерцательного эпителия полости носа после травмы полости носа в эксперименте / **И.Е. Берест** // Материалы XII Петербургского форума оториноларингологов России (СПб, 25-27 апреля 2023г.). – С. 120-121.
11. **Берест, И.Е.** Макроскопическая оценка регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы (экспериментальное исследование) / **И.Е. Берест** // Уральский медицинский журнал. – 2023. – №4 (22). – С. 69-76.
12. Кризская, С.С. Морфологическая оценка слизистой оболочки носовой перегородки у здоровых лабораторных крыс / С.С. Кризская, **И.Е. Берест**, Р.А. Паринов // Материалы XXIV съезда физиологического общества им. И.П. Павлова (СПб, 12-14 сентября 2023г.). – С. 175.
13. Malysheva, A. Post-traumatic proliferative activity of the nasal epithelial cells under experimental injury and repair therapy conditions / A. Malysheva, O. Reshetnikova, **I. Berest**, O. Teleshova, E. Burgelo // Virchows Archiv. Abstracts of 35th European Congress of Pathology (Dublin, 9 – 13 September 2023.). – №1 (483). – P. 291.
14. **Берест, И.Е.** Нарушение регенерации мерцательного эпителия полости носа после травмы в эксперименте / **И.Е. Берест** // Материалы V Всероссийского конгресса Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (Сочи, 1-3 ноября 2023г.). – С. 80-81.
15. Тананакина, Т.П. Исследование морфологии слизистой оболочки полости носа лабораторных крыс в норме и после травмы в эксперименте / Т.П. Тананакина, **И.Е. Берест**, Р.А. Паринов, С.С. Кризская // Фундаментальная и клиническая медицина. Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. – 2023. – №1 (2). – С. 172-176.

16. Берест, И.Е. Оценка эффективности назначения репарантов у больных острыми риносинуситами / И.Е. Берест // Российская оториноларингология. – 2023. – №22 (6). – С. 8-15.
17. Берест, И.Е. Цитологическое исследование слизистой оболочки полости носа у ринологических больных в послеоперационном периоде / И.Е. Берест // Аспирантский вестник Поволжья. – 2024. – №24 (1). – С. 9-14.
18. Берест, И.Е. Маркер пролиферативной активности Ki-67 при оценке регенерации мерцательного эпителия после травмы носа в эксперименте / И.Е. Берест // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2024. - №30 (1). – С. 43-50.
19. Берест, И.Е. Коррекция нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте / И.Е. Берест // Уральский медицинский журнал. – 2024. - №23 (2). – С. 98-105.
20. Берест, И.Е. Оценка эффективности антиоксидантной терапии при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа / И.Е. Берест // Материалы XIII Петербургского форума оториноларингологов России (СПб, 24-26 апреля 2024г.). – С. 162.
21. Берест, И.Е. Оценка изменений кристаллизации фаций носового секрета как индикатора нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа / И.Е. Берест // Материалы XIII Петербургского форума оториноларингологов России (СПб, 24-26 апреля 2024г.). – С. 163.
22. Берест, И.Е. Оценка жалоб больных острым риносинуситом по 10-балльной визуально-аналоговой шкале / И.Е. Берест // Материалы XIII Петербургского форума оториноларингологов России (СПб, 24-26 апреля 2024г.). – С. 164.
23. Берест, И.Е. Оценка тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях полости носа / И.Е. Берест // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии» (Екатеринбург, 6-8 ноября 2024г.). – С. 49-50.
24. Берест, И.Е. Морфологические особенности репаративной регенерации при воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа после

травмы: экспериментальное исследование / И.Е. Берест // Российская ринология. – 2024. - №32 (4). – С. 254–261.

25. Берест, И.Е. Предоперационная протекторная подготовка слизистой оболочки полости носа ринологических больных / И.Е. Берест // Вестник оториноларингологии. – 2024. - №89 (5). – С. 23-28.

26. Берест, И.Е. Сравнительная характеристика эффективности репарантов у больных острым риносинуситом / И.Е. Берест // Материалы VIII Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 25-26 ноября 2024г.). – С. 109.

27. Берест, И.Е. Корреляционный анализ клинико-морфологических и лабораторных показателей состояния репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у лабораторных животных / И.Е. Берест // Материалы VIII Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 25-26 ноября 2024г.). – С. 107-108.

28. Берест, И.Е. Предоперационная защита слизистой оболочки полости носа у ринохирургических больных / И.Е. Берест // Материалы XIV Петербургского форума оториноларингологов России (СПб, 22-24 апреля 2025г.). – С. 156-157.

29. Берест, И.Е. Цитологическое исследование слизистой оболочки полости носа больных с искривлением носовой перегородки, вазомоторным ринитом / И.Е. Берест // Материалы XIV Петербургского форума оториноларингологов России (СПб, 22-24 апреля 2025г.). – С. 157-158.

30. Берест, И.Е. Оценка жалоб больных после септопластики с вазотомией нижних носовых раковин / И.Е. Берест // Материалы XXIII Московской научно-практической конференции с международным участием «Оториноларингология: традиции и современность» (Москва, 14-15 мая 2025г.). – Вестник оториноларингологии. – 2025. – Т. 90. – №4. – С.127.

31. Берест, И.Е. Цитологическое исследование слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом при назначении регенеративной (восстанавливающей) терапии / И.Е. Берест, О.С. Решетникова, К.Г. Селезнёв // Лечебное дело. – 2025. – №1. – С. 25-31.

32. Берест, И.Е. Сравнительная характеристика эффективности репарантов различного механизма действия у больных после ринохирургических вмешательств / И.Е. Берест, К.Г. Селезнёв, О.С. Решетникова // Вестник оториноларингологии. – 2025. – №90 (3). – С. 35-39.
33. Берест, И.Е. Антиоксидантная терапия для коррекции нитрозативного стресса при воспалительных заболеваниях полости носа / И.Е. Берест, К.Г. Селезнёв, Т.П. Тананакина, О.С. Решетникова // Российская ринология. – 2025. - №33 (3). – С. 191-196.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВР – вазомоторный ринит

Д – Деринат

Де – декспантенол

Дэ – Димефосфон (диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты)

ИДК – индекс деструкции клеток

ИНП – искривление носовой перегородки

ИЦК – индекс цитолиза клеток

МЦК – мукоцилиарный клиренс

МЦС – мукоцилиарная система

МЦТ – мукоцилиарный транспорт

МЭ – мерцательный эпителий

НС – носовой секрет

О – Олифрин

ОНП – околоносовые пазухи носа

ОРС – острый риносинусит

ПТНР – показатель тяжести нарушений регенерации

ПЭ – плоский эпителий

СО – слизистая оболочка

СПД – средний показатель деструкции клеток

СРБ – С-реактивный белок