

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор  
**Селезнёв Константин Георгиевич**;

доктор медицинских наук, профессор  
**Решетникова Ольга Сергеевна**

Луганск – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1 Этиопатогенез и структурно-функциональные изменения слизистой оболочки при развитии воспалительной реакции в верхних дыхательных путях.....	19
1.1.1 Нитрозативный стресс, роль оксида азота в регуляции пролиферативных процессов в слизистой оболочке верхних дыхательных путей.....	25
1.2 Репаративная регенерация слизистой оболочки верхних дыхательных путей.....	30
1.3 Патологическая регенерация слизистой оболочки верхних дыхательных путей.....	34
1.4 Медикаментозная коррекция репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа при воспалении.....	36
1.5 Методы исследования регенерации слизистой оболочки верхних дыхательных путей.....	42
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Организация и методика проведения экспериментальной части исследования.....	48
2.1.1 Обоснование и характеристика модели экспериментального ринита.....	50
2.1.2 Характеристика групп экспериментальных животных.....	52
2.1.3 Методика забора слизистой оболочки полости носа у лабораторных животных.....	55
2.1.4 Перечень исследований и использованных методов в ходе экспериментального исследования.....	58
2.2 Организация и методика проведения клинической части исследования.....	61

2.2.1 Объект и организация исследования.....	61
2.2.2 Перечень исследований и использованных методов в ходе клинического исследования.....	67
2.3 Статистические методы анализа полученных данных.....	71
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПОСЛЕ ТРАВМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....</b>	<b>74</b>
3.1 Макроскопическая оценка состояния и исходов репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы и при воздействии регенеративной терапии.....	74
3.2 Микроскопическая оценка состояния и исходов репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы и при воздействии регенеративной терапии.....	86
3.3 Результаты мониторинга лабораторных показателей крови после травмы и при воздействии регенеративной терапии в эксперименте.....	122
3.4 Корреляционный анализ морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций воспаления слизистой оболочки полости носа у лабораторных животных, предикторы нарушений регенерации.....	131
3.5 Анализ эффективности назначения репарантов различных механизмов действия для коррекции нарушений репаративной регенерации на модели экспериментального ринита.....	136
<b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ РИНОСИНУСИТОМ.....</b>	<b>140</b>
4.1 Результаты динамической оценки клинических, функциональных и лабораторных данных состояния репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом.....	140

4.2 Результаты и анализ морфологического исследования фаций носового секрета у больных острым риносинуситом.....	158
4.3 Результаты и анализ исследования риноцитограмм у больных острым риносинуситом.....	170
4.4 Анализ клинической эффективности репарантов для коррекции нарушений репаративной регенерации у больных острым риносинуситом.....	187
<b>ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РИНОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....</b>	<b>194</b>
5.1 Результаты динамической оценки клинических, функциональных и лабораторных данных состояния репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных после ринохирургических вмешательств.....	194
5.2 Результаты и анализ морфологического исследования фаций носового секрета у больных после ринохирургических вмешательств.....	216
5.3 Результаты и анализ исследования риноцитограмм у больных после ринохирургических вмешательств.....	229
5.4 Анализ клинической эффективности репарантов для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных после ринохирургических вмешательств.....	249
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>257</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>285</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>289</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>291</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЖ – биологическая жидкость

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВР – вазомоторный ринит

ГК – гиалуроновая кислота

Д – Деринат

Де – декспантенол

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

ИДК – индекс деструкции клеток

ИЛ – интерлейкин

ИНП – искривление носовой перегородки

ИЦК – индекс цитолиза клеток

КД – клиновидная дегидратация

МЦК – мукоцилиарный клиренс

МЦС – мукоцилиарная система

МЦТ – мукоцилиарный транспорт

МЭ – мерцательный эпителий

НП – носовая перегородка

НС – носовой секрет

ОЛП – обобщенный логарифмический показатель

ОПН – околоносовые пазухи носа

ОРС – острый риносинусит

ПТНР – показатель тяжести нарушений регенерации

ПЭ – плоский эпителий

СО – слизистая оболочка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПД – средний показатель деструкции клеток

СРБ – С-реактивный белок

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Воспаление, возникающее в слизистой оболочке (СО) полости носа в ответ на воздействие разнообразных повреждающих факторов, является защитно-приспособительной реакцией организма, которая характеризуется развитием альтеративно-дистрофических, сосудисто-экссудативных и пролиферативных реакций [1]. Среди повреждающих факторов, действующих на мукоцилиарную систему (МЦС) полости носа, особую актуальность в ЛОР-практике имеют патогенная флора и травма, в частности операционная [2-6]. Наблюдаемая воспалительная альтерация мерцательного эпителия (МЭ), заканчивающаяся его десквамацией с появлением участков полного обнажения базальной мембранны – «облысение эпителия», является морфологической основой нарушений мукоцилиарного клиренса (МЦК) [7-12]. Ухудшение МЦК способствует увеличению времени контакта патогенных бактерий с эпителием и создает предпосылки для бактериальной колонизации, пролонгирования воспалительной реакции, в результате чего нарушаются физиологическая и репаративная регенерации МЭ, процесс переходит в хронический [13-16]. Примерно у 10-15% больных острый риносинусит (ОРС) приобретает хроническое течение, которое связано с нарушением регенеративных процессов СО носа [15, 17, 18]. 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 [15, 19 - 22].

В связи с развитием малоинвазивной хирургии актуальным также остается вопрос заживления СО после оперативных вмешательств. На сегодняшний день недостаточно изучен характер патоморфологических изменений СО в процессе заживления, а также основные причины нарушения регенерации, способствующие стойкой морфологической трансформации СО [23 - 26].

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.

### **Степень разработанности темы исследования**

В литературе приводятся единичные работы, подтверждающие, что при повреждении СО необходимо назначение препаратов, регулирующих репаративную регенерацию в очаге альтерации [27 - 30]. 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 [31]. 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 [32]. С другой стороны, существует мнение, что стимуляция клеточной пролиферации фармакологическими препаратами имеет риск неопластической трансформации клеток [33, 34]. Основываясь на сказанном, проблемы определения уровня действенности препаратов, регулирующих регенерацию, а также мониторинг их безопасности сохраняют свою актуальность.

При исследовании регенерации СО полости носа, в основном, используются методы, основанные на оценке морфологии или косвенно по восстановлению функций эпителия [24, 25, 30, 35 - 37]. Например, Е.А. Балакирева и др. (2015) оценивали регенерацию эпителия СО полости носа после перенесенного гриппа на основании нормализации выработки

секреторного IgA [35]. 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.

Перспективным направлением в решении данной проблемы является использование в медицине диагностического подхода – «морфология биологических жидкостей человека». В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2001) был теоретически обоснован процесс самоорганизации биологических жидкостей, происходящий при клиновидной дегидратации (КД) [38]. Данный метод визуализирует преобразование молекулярных процессов, протекающих в носовом секрете (НС), в структурные зоны в форме устойчивых твердофазных образований (фаций), что может служить основой для диагностики состояния регенерации МЭ. На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные детальных и целенаправленных работ по оценке регенерации МЭ при воспалительных заболеваниях полости носа путем выявления закономерностей структуризации НС при КД.

Результаты исследований свидетельствуют о важной роли метаболизма оксида азота (NO) в поддержании структурной и функциональной целостности органов дыхательной системы [39 - 45]. Роль NO в патогенезе воспалительных заболеваний респираторной системы реализуется за счет его биохимических превращений в высокореактивные метаболиты, способные изменять уровень нитрозилирующего стресса, секреции, микроциркуляции, регулировать программируемую гибель и пролиферацию клеток, ингибировать размножение патогенов [39]. Усиление продукции NO обеспечивает локальное расширение сосудов, что может служить основой развития отека слизистой оболочки, заложенности носа [43]. Резкое снижение продуктов NO приводит к ухудшению кровоснабжения, процессов регенерации, подавлению активности иммунных клеток и в итоге к затяжному течению воспалительного процесса

[40, 41, 44, 45]. 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.

**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 (подана заявка на изобретение «Способ оценки степени тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа» (заявка №2024136318/14 (080621) от 03.12.2024) Берест И.Е.).

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.

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

7. 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 (ОПН), 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 слизистой оболочки полости носа отличается простотой выполнения, неинвазивностью, необходимостью малого объема исследуемого материала (НС), 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, иммуногистохимического 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. Святителя Луки» Минздрава РФ (Луганск, 2022, 2023), на XX съезде оториноларингологов России (Москва, 2021г.), 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 оториноларингологического кабинета ГБУЗ «Луганская республиканская больница №2» ЛНР (акт внедрения от 17.06.2024г.), оториноларингологического отделения ГБУЗ «Краснолучская городская многопрофильная больница «Известий» ЛНР (акт внедрения от 20.05.2024г.), оториноларингологического отделения ГБУ ДНР «Республиканская клиническая больница им. М.И. Калинина» (акт внедрения от 19.02.2024г.). Также результаты диссертационного исследования внедрены в учебно-педагогический процесс ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава РФ, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава РФ при проведении практических занятий и лекций студентам, ординаторам, курсантам.

## **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 корригирующего 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 объём клинико-функциональных исследований у больных, осуществлён забор 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, диссидентская 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 35 печатных работ, в том числе 14 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Подана заявка на изобретение «Способ оценки степени тяжести нарушений репаративной регенерации

слизистой оболочки полости носа» (заявка на патент №2024136318/14 (080621) от 03.12.2024) Берест И.Е.).

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 318 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы, посвященной обзору 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.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Этиопатогенез и структурно-функциональные изменения слизистой оболочки при развитии воспалительной реакции в верхних дыхательных путях

Воспаление — это типовой патологический процесс, характеризующийся развитием альтеративно-дистрофических, сосудисто-эксудативных и пролиферативных реакций на патогенные воздействия [1].

Воспаление может вызвать любой чрезвычайный раздражитель (инфекционный, механический, физический, химический, психогенный). Местные механизмы характеризуются сосудисто-тканевыми реакциями: 1) альтеративно-дистрофическими, 2) сосудисто-эксудативными и 3) пролиферативными [1].

Первичная альтерация возникает при непосредственном действии повреждающего фактора. Недавние исследования выявили толл-подобные паттернрраспознающие рецепторы (toll-like receptors, TLR) на клетках эпителия верхних дыхательных путей, с помощью которых осуществляется первое распознавание возбудителя респираторной инфекции [46 - 48]. Активированная эпителиальная клетка таким образом становится первым источником провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов. Посредством цитокинов эпителий инициирует развитие немедленной воспалительной реакции и активирует лимфоидные клетки, тем самым принимая участие в инициации адаптивного иммунного ответа [46].

Вторичная альтерация является следствием первичной альтерации и возникает в результате выхода из клеток «медиаторов повреждения» — лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления (гистамин, простагландины, серотонин, ацетилхолин и др.), метаболитов [49]. Эти факторы поддерживают воспалительный процесс даже после окончания действия чрезвычайного

раздражителя. По данным французских ученых, ключевым патогенетическим звеном в механизме нарушения функции МЭ при воспалительном процессе является интерлейкин-13, способный изменять дифференцировку клеток в сторону увеличения секреторных клеток, а также подавлять двигательную активность мерцательных клеток [50].

Собственный слой СО играет большую роль в патофизиологических процессах. Микроорганизмы, способные проходить через мукоцилиарный барьер СО, подвергаются «иммунной элиминации» за счёт фагоцитоза, осуществляемого циркулирующими и тканевыми макрофагами. Клеточное звено специфической защиты СО полости носа составляют Т-лимфоциты, которые распознают антигенные детерминанты, и, секреции цитотоксические лимфокины, осуществляют иммунный цитолиз [46, 51 - 53].

В подслизистом слое расположен мукогланулярный барьер, представленный трубчато-ацинозными белково-слизистыми железами [53 - 57]. Среднее число подслизистых желез в полости носа 8,2 в 1  $\text{мм}^2$ , соотношение слизистых и серозных (белковых) клеток 40% к 60% соответственно [58]. Слизистые клетки расположены в проксимальных участках трубочек и ацинусов [55, 59, 60]. Серозные железы выделяют секрет с высоким уровнем белка, в нем содержатся лизоцим и лактоферрин, а также бактериолитические ферменты. В местах выводных протоков желез выделяют лимфоэпителиальный барьер СО полости носа [46, 53]. Под эпителием желез располагаются очаговые или диффузные лимфоидно-клеточные скопления – «MALT» (mucosa associated lymphoid tissue), представленные в основном CD 20-положительными В-лимфоцитами, которые трансформируются в большие или малые плазмоциты, синтезирующие неактивную форму IgA с дисульфидными (S-S) группами. Процесс активации происходит во время её прохождения по межклеточным пространствам между эпителиоцитами на поверхность выводных протоков путём расщепления дисульфидных (S-S) групп и образования сульфогидрильных (S-H) групп. Активная форма неспецифического IgA преципитирует или агглютинирует антигены микроорганизмов. Другие

авторы считают, что секреторный компонент IgA является продуктом эпителиальной клетки, которая «выставляет» его в качестве рецептора на своей базальной поверхности [61]. При повреждении МЭ отмечается снижение концентрации IgA в НС [35].

Железы иннервируются адренергическими, холинергическими и волокнами, содержащими различные нейропептиды. Парасимпатическая стимуляция увеличивает количество вырабатываемого сокрета, не изменяя его вязкости и эластичности. Бета-адренергическая стимуляция и субстанция Р повышают вязкость слизи, а в результате альфа-адренергической стимуляции вязкость сокрета снижается [62, 63]. Секреторная деятельность желез СО носа осуществляется асинхронно, что способствует постоянному адекватному поступлению сокрета на поверхность СО для обеспечения непрерывной работы МЦС [60]. На поверхности СО оседает примерно 60% микроорганизмов из вдыхаемого воздуха. При нормальной работе МЦС риск того, что бактериальная адгезия приведет к колонизации, развитию воспаления невелик, так как время контакта бактерии с эпителием до 0,1 с [12].

При катаральном воспалении СО в эпителиальном слое увеличивается число бокаловидных клеток, вследствие чего изменяется нормальное соотношение мерцательных и бокаловидных клеток. В некоторых участках эпителиального пласта поверхностный слой может состоять только из секретирующих клеток [31, 64, 65]. Начало воспалительного процесса в СО респираторного тракта сопровождается увеличением продукции слизи преимущественно железами подслизистого слоя. Вследствие этого в составе НС нарастает количество жидкости, что сопровождается уменьшением его вязкости и стимуляцией мукоцилиарного транспорта [66]. Однако по мере прогрессирования воспалительного процесса происходит увеличение продукции слизи бокаловидными клетками. Нарушаются реологические свойства НС, происходит скопление вязкого сокрета, образование слизистых пробок, что угнетает мукоцилиарный клиренс [66 - 69]. Отделяемое СО дыхательных путей у здоровых людей характеризуется наличием кислых

муцинов с большим содержанием сиаловой кислоты [70]. При гнойном воспалении в НС повышается уровень нейтральных муцинов [71 - 73].

Предполагают, что в повреждении мукоцилиарного транспорта в период воспаления более важное значение имеют количественные и качественные изменения состава секретов, включая тончайший слой перицилиарной жидкости, нежели умеренные структурные нарушения ресничек или вызванное медиаторами замедление скорости их колебаний [74 - 76].

Таким образом, можно утверждать, что качественно-количественный состав НС представляет собой один из самых динамичных и информативных индикаторов морфофункционального состояния МЦС, изучение которого открывает возможности диагностики репаративных процессов СО верхних дыхательных путей.

В настоящее время большой интерес вызывает функция тучных клеток (ТК) при воспалительных реакциях, при регенерации и новообразованиях, так как ТК рассматриваются в качестве инициатора фиброза. Синтез и секреция медиаторов (триптазы, химазы и катепсина G, гистамина, серотонина, гидролазы, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-16) инициирует выработку гиалуроновой кислоты фибробластами, приводя к изменениям соединительной ткани [77 - 79]. Благодаря синтезу и секреции биологически активных веществ, лаброциты поддерживают гомеостаз соединительной ткани, поддерживают стромально-сосудистый или интерстициальный барьер [53]. Лаброциты с апокриновым типом секреции выделяют гиалуроновую кислоту, которая увеличивает проницаемость сосудистой стенки, соединительной ткани, а также базальной мембранны эпителия. Лаброциты с мерокриновым типом секреции продуцируют и выделяют серотонин или гистамин. Лаброциты с голокриновым типом секреции синтезируют и выделяют фактор, активирующий тромбоциты, который усиливает сосудистую проницаемость, вызывает отек и стимулирует лимфоидно-клеточную инфильтрацию СО [53].

Существующие абсолютно разные в структурно-функциональном отношении барьеры в СО полости носа (мукоцилиарный, лимфоэпителиальный,

мукоглануллярный и стромально-сосудистый) обеспечивают защиту на разных уровнях. Нарушение функции или повреждение одного, более поверхностно расположенного механизма местной защиты, автоматически вызывает активацию другого. Поэтому для предупреждения развития воспалительной реакции в СО значимым является сохранение целостности эпителия, быстрейшее восстановление его функциональной активности.

Повреждение афферентного звена нервных волокон в эпителии приводит к появлению очага патологической импульсации, активация парасимпатической нервной системы стимулирует развитие «медиаторного воспаления» с последующей деградацией реснитчатого эпителия [80, 81].

В патогенезе воспалительной реакции также важную роль играют нарушения микроциркуляции вследствие действия медиаторов воспаления [82]. Ультраструктурные изменения в системе микроциркуляции приводят к гипоксическим повреждениям мембран клеток, нарушению кровообращения и капиллярной проницаемости СО полости носа. Для нормальной работы секреторных клеток необходимо активное функционирование кровеносных капилляров, снабжающих секреторные клетки жидкой частью крови [83]. В начальных стадиях воспаления происходит кратковременный спазм сосудов (ишемия) под влиянием норадреналина, освобождающегося за счет действия воспалительного агента. Затем происходит расширение сосудистого русла, кровоток в микрососудах замедляется, развивается цианоз. Впоследствии начинаются явления экссудации и миграции нейтрофилов и макрофагов из сосудов в ткань. Выраженное и распространенное расстройство микроциркуляции приводит к усиленной альтерации вплоть до формирования крупных очагов некроза. Морфологически в микрососудах регистрируется резкое набухание, деструкция, десквамация эндотелия, набухание, утолщение и расслоение базальных мембран, ведущее к нарушению транскапиллярного обмена, плазматическому пропитыванию и нейтрофильной инфильтрации стенок сосудов и периваскулярных пространств [84].

Очаговая десквамация эпителия при остром воспалении СО полости носа, увеличение наполнения за счет включения в кровообращение большого числа анастомозов усиливает всасывание продуктов распада СО, что усиливает эндогенную интоксикацию [85, 86].

На высоте обострения воспалительного процесса реснитчатые клетки слущиваются, и на базальной мемbrane остаются лишь базальные и вставочные эпителиоциты. Гибель клеток эпителия идет как по некротическому, так и по апоптическому путям [31, 40, 53, 54]. Встречаются участки полного обнажения базальной мембраны. Развивается вторичная цилиарная дискинезия — нарушение работы ресничек, ассоциированное с их ультраструктурными дефектами после перенесенного воздействия патогенных факторов. Наиболее частым морфологическим признаком при рините является потеря ресничек («облысение эпителия») [11, 87]. Изменения в этом случае локальны и полностью обратимы, но могут сохраняться до 12 недель после перенесенной острой респираторной инфекции [31, 88, 89]. Вместе с тем выявлено, что и в здоровой популяции приблизительно в 10% обследуемых образцов СО отмечают дискинетический тип бieniaия ресничек, ультраструктурные дефекты в норме были обнаружены у 5% ресничек [88].

Таким образом, наблюдаемая при воспалении десквамация поврежденного эпителия, нарушение его структуры являются морфологической основой транзиторного замедления времени мукоцилиарного транспорта (МЦТ). Время МЦТ по данным литературы после ОРС восстанавливается свыше 3-х недель [11, 31, 74]. Снижение скорости МЦТ способствует увеличению времени контакта патогенных бактерий с МЭ и создает предпосылки для бактериальной колонизации, хронизации процесса, нарушений его репаративной регенерации.

Наряду с альтеративными процессами в тканях при воспалении наблюдаются дистрофические расстройства. Первоначальные расстройства обмена веществ характеризуются стимуляцией метаболических процессов, усиливается потребление кислорода. При дефиците кислорода нарушается окисление глюкозы, накапливаются кислые метаболиты (лактат, пируват),

развивается ацидоз повреждения, повышается концентрация свободных радикалов, что приводит к оксидативному стрессу [13, 90, 91]. Оксидативный стресс – следствие нарушения баланса между продукцией свободных радикалов и степенью антиоксидантной защиты [92]. К нарушениям барьерных свойств липидного слоя мембранны приводит перекисное окисление липидов, которое индуцируется свободными радикалами ( $O_2^-$ ,  $NO^-$ ). Для обозначения механизмов развития воспаления, включающих повышенную генерацию активных форм азота и повреждение высокоактивными соединениями азота молекулярных компонентов клетки, в работах A. Hausladen, J. S. Stamler (1999), по аналогии с оксидативным стрессом (oxidative stress), предложен термин «нитрозативный стресс (nitrosative stress)» [93]. Изучение закономерностей нитрозативного стресса является сегодня одним из развивающихся научных направлений [39, 43, 94, 95].

### **1.1.1 Нитрозативный стресс, роль оксида азота в регуляции пролиферативных процессов в слизистой оболочке верхних дыхательных путей**

Результаты последних исследований свидетельствуют о важной роли NO в поддержании структурной и функциональной целостности органов дыхательной системы, в патогенезе многих заболеваний ЛОР-органов, доказана эффективность антиоксидантной терапии в их лечении [40 - 43, 95 - 101].

Роль NO в патогенезе воспалительных заболеваний респираторной системы осуществляется за счет его биохимических превращений в высокореактивные метаболиты, способных усиливать нитрозативный стресс, изменять секрецию, регулировать апоптоз и пролиферацию клеток, защищать от патогенов [40, 101 - 103].

Известно, что у здоровых людей наибольшая концентрация оксида азота (более 90%) образуется в полости носа и ОПН [104]. Определение

концентрации NO в выдыхаемом воздухе служит для диагностики функционального состояния СО пазух при лечении риносинуситов [104].

Обнаружено, что NO вырабатывается различными клетками организма – эндотелиоцитами, эпителиоцитами, миоцитами, лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, тучными клетками – и как внутриклеточный мессенджер контролирует в них многие функции и биохимические процессы [39]. Образование монооксида азота происходит в результате окисления атомом кислорода L-аргинина в присутствии специфического фермента NO-синтазы:  $2\text{L-аргинин} + 3\text{НАДФН} + 4\text{O}_2 + 3\text{H}^+ \rightarrow 2\text{L-цитруллин} + 2\text{NO} + 3\text{НАДФ} + 4\text{H}_2\text{O}$  [39, 105, 106].

В зависимости от структуры и локализации различают следующие изоформы NO-синтаз (NOS): эндотелиальные (eNOS), нейрональные (nNOS) и макрофагальные (mNOS), отличающиеся по механизму действия и биологическому значению для организма [39, 106]. Поэтому их подразделяют на конститутивную (cNOS) и индуцибельную (iNOS). Нейрональная NOS является только конститутивной, mNOS –индуцибельной формой, eNOS в 80% является конститутивной и в 20% – индуцибельной ферментативной формой.

Активность cNOS зависит от концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и кальмодулина. Под влиянием вазодилататорных агентов (ацетилхолина, аденоцина, брадикинина, гистамина и других) в цитозоле эндотелиальных клеток возрастает уровень  $\text{Ca}^{2+}$ , который соединяется с кальмодулином. Комплекс Са-кальмодулин выступает как кофактор, активирующий NOS. В результате активации на конечном этапе снижается проницаемость кальциевых каналов и падает уровень свободного  $\text{Ca}^{2+}$  в клетках. Это вызывает расслабление миофибрилл и является причиной снижения тонуса кровеносных сосудов, повышения их проницаемости [39, 107, 108]. iNOS появляется в клетках через 2 - 8 часов после индукции их бактериальными эндотоксинами и медиаторами воспаления (гамма-интерфероном, ИЛ-1, ИЛ-2, фактором некроза опухоли), активными формами кислорода, а также гормонами, которые воздействуют на синтез циклического аденоцимонофосфата (адреналин, глюкагон) [39, 109 - 113].

В развитие поздней фазы воспаления вносит вклад NO, продуцируемый с помощью iNOS, локализованной в лейкоцитах. На этой стадии воспалительного процесса NO стимулирует синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, лейкотриенов, хемокинов, которые, в свою очередь, стимулируют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. NOS контролирует биосинтез ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11 и ИЛ-13, которые относятся к противовоспалительным цитокинам [39, 114, 115].

Непрямой путь участия оксида азота в механизмах воспаления реализуется при помощи биохимических превращений метаболитов NO в реакциях воспаления [116, 117]. Около 85% от общего уровня NO-содержащих веществ в организме здорового человека составляют нитраты и нитриты и примерно 10% – S-нитрозосоединения, которые рассматриваются как депо NO [117 - 119]. Нитриты, будучи стабильными метаболитами аэробного окисления NO, отражают как продукцию NO (ферментативную и неферментативную), так и активность воспаления в дыхательных путях [117, 120 - 124].

Основные физиологические эффекты NO можно разделить на 3 вида: регуляторное влияние, защитное действие, повреждающее действие [95, 114].

Активные радикалы азота увеличивают продукцию муцина и эпителиальной слизи, влияют на движения ресничек МЭ, индуцируют активность апикальных анионных и базолатеральных калиевых каналов эпителиоцитов, способствуя механической элиминации инфекционных агентов, уменьшают межклеточную связь эпителия [101, 117, 124 - 129].

При цилиарной дискинезии, муковисцидозе наблюдается снижение содержания NO в выдыхаемом воздухе [101, 128]. NO оказывает непосредственное влияние на выраженность воспалительной экссудации в ОПН [130]. В настоящее время получены доказательства важности роли повышенного содержания NO в патогенезе хронических ринитов, синуситов, обструктивного бронхита и бронхиальной астмы [124, 125, 127, 128]. В частности, доказано, что метаболит нитрозилирующего стресса – 3-нитротиозин является маркером необратимого повреждения дыхательных

путей, его повышенное содержание ассоциировано с текущим воспалением, уменьшением высоты эпителия, снижением относительного объема желез, значительным увеличением толщины базальной мембранны и относительного объема соединительной ткани [117].

Ю.Б. Лепейко с соавт. (2014) проводил оценку активности NADPH-диафоразы, отражающую синтез NO в СО носа крыс, при длительном воздействии табачного дыма [131]. Было установлено, что значительное увеличение нитроксидергической активности служит основой гиперсекреции и нарушения состава и реологических свойств слизи [131, 132]. Кроме того, отмечено повышение активности NADPH-диафоразы в перивазальных нервных сплетениях, что отражает нарушения локальной гемодинамики в виде расширения сосудов, приводит к отёку СО носа [133, 134].

Расходятся мнения по поводу воздействия NO на двигательную активность ресничек МЭ. Так, А.И. Крюков с соавт. (2013) считают, что активация синтеза NO обуславливает уменьшение активности ресничек [135]. Другие авторы пишут, что экзогенное подведение L-аргинина (донатора азота) ведет к усилению колебательных движений ресничек носовой полости [98]. Возможно, полученные эффекты зависят от концентрации метаболитов NO.

Регуляторное и защитное действие NO обеспечивается за счет стабильных его концентраций, образующихся под влиянием cNOS. Повреждающее действие NO осуществляется его высокими концентрациями, связанными с активностью i-NOS [135]. Его нетоксические концентрации обладают выраженной антиапоптотической активностью за счет непосредственного нитрозилирования внутриклеточных цистеиновых протеаз (каспаз-3, -8) и других проапоптотических белков [39, 98, 136]. В этой ситуации NO обеспечивает выраженный антиапоптозный эффект в условиях гипоксии, травмы или воспаления за счет вазодилатации, а также, стабилизируя каспазы, препятствует их активации и блокирует Fas-индуцированный путь развития программированной гибели клеток [137, 138]. В больших концентрациях NO индуцирует апоптоз макрофагов. Повреждение ДНК активными радикалами

азота приводит к накоплению p53, которое считают индикатором NO-опосредованного апоптоза [39, 45]. Высокие концентрации NO вызывают цитотокическое, антибактериальное, противовирусное, противогрибковое действие, а также активируют воспалительный процесс [39, 44, 45, 139]. С одной стороны, повышенная продукция NO противостоит вазоконстрикторному действию медиаторов воспаления, замедляет дальнейшее выделение гистамина из тучных клеток и запускает апоптоз нейтрофилов. С другой стороны, высокие дозы NO приводят к прогрессированию эозинофильного воспаления, повреждению эндотелия и эпителия [40].

В литературе имеются данные об участии NO в процессе заживления ран. По данным M. Schaffer и соавт., NO активно вырабатывается в ране в фибробластах, в клетках роговицы и макрофагах, что способствует синтезу и накоплению коллагена в раневой зоне [140, 141]. Экспериментально доказано, что недостаток образования NO в ране приводит к замедлению ее заживления [142, 143].

Учитывая значительный вклад СО носа в синтез NO, исследование нитроксидергической функции данного отдела дыхательной системы при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов представляется актуальным для понимания патогенетических механизмов воздействия NO на репаративную регенерацию эпителия. Действие NO может оказывать как противовоспалительный, так и провоспалительный эффекты. При воспалении под влиянием iNOS уровень продукции NO резко возрастает, и его деструктивные эффекты преобладают. Следовательно, снижение активности фермента, нейтрализация свободных радикалов могут снижать активность воспалительной реакции, тем самым предотвращая нарушения репаративной регенерации.

## 1.2 Репаративная регенерация слизистой оболочки верхних дыхательных путей

Репаративная регенерация направлена на восстановление клеток и тканей вследствие их повреждения различными патогенными факторами [144].

В литературе много сведений о регенерации кожи, роговицы, эпителия бронхов и легких, но об основах заживления СО носа и ОПН известно мало [42, 123, 136, 140, 145 - 147].

После оперативного вмешательства на ОПН авторы выделяют 4 стадии заживления ран: гемостаз, воспаление, пролиферация, тканевое ремоделирование [9, 148, 149]. Гемостаз осуществляется за счёт активации каскада коагуляции, в результате которого образуется фибрин. В послеоперационной полости наблюдаются кровяные корки, которые исчезают через 2 недели [148, 150]. Затем развивается воспаление, наступает стадия альтерации, в процессе которой нарастают отёк, деструктивные процессы в клетках. Пролиферация является завершающей фазой развития воспаления, обеспечивающей репаративную регенерацию тканей на месте очага альтерации. Пролиферация и дифференцировка клеток развиваются с самого начала воспаления наряду с явлениями альтерации и экссудации. Стимуляторами пролиферации являются трофогены, фактор роста, раневые гормоны, цГМФ, ингибируют кейлоны. Они освобождаются из макрофагов, тормозят деление клеток и разрастание тканей. Эпителизация начинается сразу же после повреждения, и уже в течение первых суток образуются 2 - 4 слоя клеток базального эпителия. Эпителизация небольших ран осуществляется, в основном, за счет миграции клеток из базального слоя. Раны более крупные эпителизируются за счет миграции и митотического деления клеток базального слоя, а также дифференцировки клеток [9, 144, 151, 152].

Базальные клетки имеют овальную форму и тесно контактируют с нитевидными углублениями на базальной мемbrane, имеют множество кератиновых филаментов, связанных десмосомами с соседними клетками, и с

базальной мембраной, не выступают в просвет дыхательных путей. Их количество в зрелом пласте может достигать 20% [83]. Базальные клетки дают переходные, которые делятся путём митоза и дифференцируются в реснитчатые, бокаловидные и «щёточные» эпителиоциты. Однако некоторые авторы описывают прямой переход базальных клеток в бокаловидные или в реснитчатые клетки [10, 58]. Реснитчатые клетки не способны делиться, так как являются высокодифференцированными клетками. Однако некоторыми исследователями в восстановлении МЭ дыхательных путей отмечается роль и внутриклеточной регенерации (так называемой "регенерационной гипертрофии клеток" по Д.С. Саркисову) за счет вовлечения в этот процесс дифференцированных клеток [153]. Считается, что с возрастом интенсивность клеточной регенерации уменьшается, а доля внутриклеточного механизма возрастает. В эпителии трахеи взрослых крыс до 90 - 95% всех митозов приходится на долю базальных клеток, остальные 5 - 10% митозов встречаются в переходных клетках [17, 154 - 157]. Поэтому базальные клетки считаются наиболее важными стволовыми клетками верхних дыхательных путей, экспрессирующими транскрипционный фактор p63, кератин 5 (Krt5), Krt14, рецептор фактора роста нервов (NFGR) и маркер клеточной поверхности Pdpr [8, 158 - 161]. Молекулярные механизмы репарационной активности базальных клеток до конца не изучены, однако установлено, что для дифференцировки базальных клеток в бокаловидные, для предотвращения их метаплазии и гиперпродукции слизи необходимо участие Notch-сигналинга [162 - 164]. Реактивные формы кислорода активируют Notch-сигналинг через активацию транскрипторного фактора Nrf 2 [164].

Таким образом, базальные клетки представляют собой фракцию активно пролиферирующих стволовых клеток и являются основным источником пополнения популяции бокаловидных и реснитчатых клеток многорядного МЭ воздухоносных путей. Значительная часть базальных клеток находится в фазе покоя, благодаря чему СО обладает мощным пролиферативным потенциалом при репаративной регенерации.

Полная эпителилизация наступает в течение 11 - 14 недель после операции [37, 148 - 150]. Последний этап – ремоделирование: дифференцировка эпителия в специализированные клетки длится до 6 мес. По данным R. Khalmuratova и соавт. (2011) в эксперименте у крыс дифференцировка начиналась на 14-й день и восстанавливалась почти до нормального состояния на 28-й день [151]. При сохраненной базальной мемbrane эпителия регенерация происходит быстрее, при выраженной альтерации и глубоких поражениях СО эпителилизация может длиться месяцами [165]. Время обновления, которое базальный эпителиоцит в ходе дифференцировки затрачивает на достижение поверхности эпителия, по данным разных авторов, может составлять 4 - 8 недель [54, 153, 166 - 167]. Время полужизни МЭ, определённое прямым методом путём отслеживания судьбы конкретных клеток, составило для трахеи и бронхиол 6 и 17 месяцев соответственно [168].

Согласно Л.И. Волковой и соавт. (2001) по степени дифференцировки реснитчатые клетки подразделяются на несколько групп:

1-я группа – клетки, находящиеся в фазе формирования базальных телец и аксонем. Реснички в этой стадии отсутствуют, центриоли накапливаются в апикальных отделах клеток и формируются базальные тельца с аксонемами ресничек;

2-я группа – клетки, находящиеся в фазе умеренно выраженного цилиогенеза и роста ресничек. На клетках появляется небольшое количество коротких ресничек;

3-я группа – клетки, находящиеся в фазе активного цилиогенеза и роста ресничек. Апикальная поверхность таких клеток покрыта ресничками почти полностью;

4-я группа – клетки, находящиеся в фазе завершённого цилиогенеза и роста ресничек [169].

Для полноценного мукоцилиарного клиренса доля реснитчатых клеток в пласте должна составлять не менее 25-30% [54, 170 - 172].

Большое значение в регенерации придают эндотелию сосудов [149, 173 - 175]. Процессы репаративной регенерации в норме идут по типу неокапиллярогенеза, и дефекты СО замещаются не рубцовой соединительной тканью, а нормальной СО. Клетки, составляющие стенку мелких новообразованных сосудов, после распада сосудов входят в состав клеточных элементов сформированной межуточной ткани. Поэтому дисфункция эндотелия может служить триггером нарушения регенерации, приводить к склерозированию, формированию спаек сосудов [149, 173 - 176].

При выходе из сосудов молекулы фибриногена образуют каркас, по которому распределяются образующиеся фибробласты под воздействием факторов роста и цитокинов [176]. Только после внутренней структурно-функциональной перестройки фибробласты начинают синтезировать коллаген, эластин, коллагенассоциированные белки и протеогликаны. Фибробласты также производят кислые мукополисахариды (гиалуроновую кислоту, хондроитинсерную кислоту, глюкозамин, галактозамин). Затем дефект заполняется грануляционной тканью, богатой клетками и тонкостенными капиллярами, петли которых выступают над поверхностью ткани в виде гранул [177]. Грануляционная ткань переходит в рубцовую ткань с уменьшенным количеством сосудов, макрофагов, тучных клеток, фибробластов.

Таким образом, СО верхних дыхательных путей относится к тканям, клеточные элементы которых обладают активной пролиферацией, достаточной для полного восполнения дефекта структуры в зоне воспаления. Скорость и морфологическая картина заживления СО носа зависит от выраженности и глубины поражения при альтерации, нарушений патогенетических механизмов репаративной регенерации.

### 1.3 Патологическая регенерация слизистой оболочки верхних дыхательных путей

Примерно у 10–15% больных ОРС принимает хроническую форму, которая связана со стойкими морфологическими преобразованиями СО пазух [18, 19, 31]. Хроническое воспаление расценивается как ряд последовательно повторяющихся обострений при невозможности завершения острого воспаления полной регенерацией или при сохранении патогенетической основы для рецидивирования [11, 13 - 17, 178].

К нарушению гомеостатических механизмов регуляции регенерации может привести длительно существующее воспаление, происходит извращение стереотипной кинетики процесса, развивается неадекватный фиброз. Процесс теряет защитно-приспособительный характер, наступает патологическая регенерация [14 - 17, 144]. Дисрегенерация может носить характер гипорегенерации (отсутствие заживления дефектов, задержка дифференцировки клеток, атрофия) или гиперрегенерации (метаплазия, бокаловидная трансформация эпителия, склерозирование тканей, образование спаек, рубцов). Недостаточность регенерации или патологическое заживление фокусов повреждения после воспаления лежит в основе многих тяжелых хронических заболеваний носа и ОПН [20 - 22, 36].

Среди патоморфологических изменений СО верхних дыхательных путей, возникающих на ранних этапах хронического воспаления, ведущее место занимают продуктивные (гиперрегенерационные) процессы: полипозная и кистозная трансформация, а также метаплазия эпителия в многослойный плоский и дисплазия легкой и средней степеней тяжести. В строме развивается лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток, нейтрофилов, склероз и гипертрофия желез, образование кист [14, 15]. В структуре эпителия отмечаются широкие межклеточные промежутки, клетки базального слоя не всегда имеют плотные контакты с базальной мембраной. Создаются благоприятные условия для активного проникновения продуктов

метаболизма и микроорганизмов вглубь, в соединительную ткань, чем поддерживается воспалительный процесс. После повторяющихся обострений обнаруживаются изменения в базальной мембране за счет внедрения в неё мигрирующих клеток. Толщина собственной пластиинки возрастает за счет отёка, мукоидного набухания коллагеновых волокон [179].

При хроническом воспалении СО обнаруживаются вторичные цилиарные изменения: объединенные реснички, мембранные нарушения, плоскоклеточная или микротубулярная метаплазия [15, 74]. Их выраженность отчетливо зависит от активности воспалительного процесса в дыхательных путях. При длительно протекающих и часто рецидивирующих гнойных синуситах компенсаторные возможности истощаются, что приводит к более деструктивным изменениям в клетках эпителия. Прогрессирующее течение воспалительного процесса приводит к атрофии МЭ СО бронхов и нарушению слизеобразования [180].

Описан комплекс специфических нарушений мукополисахаридного обмена с преобладанием кислых мукополисахаридов и гликозаминогликанов в поврежденном эпителии легких при длительном холодовом воздействии. Накопление гликозаминогликанов в межклеточном веществе рыхлой соединительной ткани приводит к склеротическим изменениям [179].

Дисфункция реснитчатых клеток СО, изменение свойств НС приводят к нарушению МЦК, что создает условия для проникновения и постоянного раздражения чужеродными агентами СО полости носа. Формируется порочный круг с дальнейшим повреждением клеток МЭ, что приводит к развитию хронических заболеваний [74, 89, 181]. В результате этого происходит снижение пролиферации клеток с образованием метаплазии реснитчатых клеток, а при длительной дисфункции – атрофия эпителия [15, 182 - 184]. В свою очередь в условиях хронического воспаления в эпителии из-за нарушения регенераторной способности, пролиферации и дифференцировки клеток не осуществляется МЦК [11, 58, 74].

Таким образом, при нарушениях стереотипной reparативной регенерации процесс теряет защитно-приспособительный характер, наступает

патологическая регенерация в виде гипо- или гиперрегенерации. Недостаточность регенерации или патологическое заживление воспаления, вызванного повреждением эпителия, лежит в основе хронического воспаления.

#### **1.4 Медикаментозная коррекция репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа при воспалении**

Несмотря на значительные достижения в изучении этиопатогенеза воспалительных заболеваний полости носа и ОПН, появление новых эффективных препаратов, удельный вес госпитализированных больных увеличивается ежегодно на 1,5 - 2% [17, 18]. Большинство используемых лекарственных средств не оказывают действия на непосредственно поврежденную структуру МЦС. Поэтому поиск новых препаратов, восстанавливающих клеточные элементы, способствующих активации репаративных процессов, остаётся актуальным.

Репаранты – лекарственные средства, регулирующие процессы регенерации. Общий механизм регенеративного действия заключается в стимуляции редупликации ДНК и деления клеток путем увеличения биосинтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, РНК, функциональных и ферментативных клеточных элементов [185].

С целью стимуляции регенерации эпителия ряд авторов проводили исследование эффективности различных препаратов. До сих пор остаётся дискутабельным вопрос о назначении стероидов для послеоперационного заживления СО полости носа. В исследованиях зарубежных авторов указывается, что применение системных и топических стероидов после функциональных эндосякопических операций улучшает риноскопические показатели, снижает количество рецидивов при хроническом полипозном синусите, уменьшает воспалительные явления, что приводит к более быстрому заживлению ран. Однако длительное применение системных стероидов может привести к множеству побочных эффектов [186, 187]. Дексаметазон при

изучении регенерации эпителия СО полости носа крыс после повреждения уменьшил отек на ранних стадиях, спайки и гиперплазию бокаловидных желез, но замедлил процесс дифференцировки, цилиогенеза эпителиальных клеток [151, 188].

Диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил), препарат пиридинового ряда, является одним из самых известных представителей в группе репарантов, входит в состав таких широкоприменяемых в оториноларингологии многокомпонентных мазей, как, например, Левомеколь, Левосин, Нетран [185, 189]. Метилурацил улучшает трофику тканей, процессы клеточной регенерации и пролиферации, грануляционное созревание ткани и эпителилизацию, обладает анаболической активностью, применяется при вязлозаживающих ранах.

С.Б. Мосихин (2007) приводит данные эффективности местного применения ксимедона при ОРС в экспериментальном исследовании на кроликах [30]. Отмечает увеличение количества случаев полного восстановления нормальной структуры СО и уменьшение явлений склероза, метаплазии эпителия, перестройки серозно-слизистых желез. Ускорение регенерации связывает с повышением активности ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и каталазы.

В.И. Кобылянским (2008) была исследована возможность влияния этилтиобензимидазола гидробромида (бемитил) на регенерацию бронхиального эпителия при хроническом бронхите [58]. Механизм действия препарата заключается в активации синтеза РНК и ферментных белков. Отмечает выраженное усиление пролиферативных процессов, но отсутствие влияния на дифференцировку клеток.

«Судьба и специфика воспалительного процесса определяются... состоянием барьерных систем организма» [190]. Поэтому с позиции профилактических мероприятий интересны разработки препаратов, оказывающих защитное цитопротекторное действие на эпителий, тем самым уменьшая последствия воздействия патогенного фактора.

Начало работ над созданием препарата дезоксирибонуклеата натрия («Деринат», ООО «ФЗ Иммунолекс») восходит к 1972 г., когда группе ученых Института биофизики Минздрава СССР под руководством кандидата технических наук Ю.Л. Вайнберга предложили разработать средство, уменьшающее воздействие радиационного излучения на организм человека. В качестве основы будущего препарата выбрали дезоксирибонуклеиновую кислоту из-за существенного влияния ДНК на восстановительные процессы организма облученных. В 1986 году было выделено биологически активное вещество из молок осетровых рыб. Препарата состоит из высокоочищенной натриевой соли дезоксирибонуклеиновой кислоты, деполимеризован ультразвуком и растворен в 0,1% водном растворе хлорида натрия. «Деринат» является мощным стимулятором клеточной регенерации и стабилизации гемопоэза, оказывает выраженное цитопротекторное и противовоспалительное действие, снижает токсичность антибиотиков.

Иммуномодулирующие свойства препарата выражаются в его способности связываться с патоген-распознающими рецепторами (TLR-9) на иммунокомпетентных клетках, в свою очередь приводит к стимулированию процессинга и активации как В-, так и Т-звена иммунного ответа, к усилению активности NK-клеток и фагоцитов, высвобождению цитокинов и компонентов лизосом [191]. Параллельно этому включаются механизмы опосредованного TLR-взаимодействия компенсаторной пролиферации клеток-предшественников эпителия и мезенхимальных клеток после повреждения [192, 193].

При восстановлении язвенных образований на СО при верхнечелюстном синусите под воздействием препарата происходило безрубцовое восстановление [194]. Другими авторами отмечено, что «Деринат» обладал высокими репаративными характеристиками уже на 1–2 сутки терапии назофарингеального синдрома ОРВИ [35]. Не обладает канцерогенным и тератогенным действиями.

Помимо репаративного действия «Деринат» проявляет еще и антиоксидантные, мембраностабилизирующие, детоксикационные свойства

[194]. Именно из-за наличия данных фармакологических эффектов Деринат зарегистрирован в двух фармакологических группах (и как иммуномодулятор, и как репарант). Согласно официальной инструкции, «Деринат» (0,25% раствор для местного и наружного применения) назначают детям и взрослым как для профилактики, так и для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Антиоксиданты занимают определенное место среди стимуляторов регенерации, что связано со значительной ролью свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов в раневом процессе [195]. В работах, где изучалось воздействие разных ингибиторов NO-синтаз на течениеuveита было установлено, что для получения эффекта необходимо учитывать стадию воспаления [96, 196, 197]. Так как резкое снижение продуктов NO приводит к ослаблению NO-зависимых процессов, ухудшению кровоснабжения, процессов регенерации, подавлению активности иммунных клеток и их адаптационных свойств и затяжному течению воспалительного процесса [123]. В работе В.С. Намаконовой (2018) приведены данные, что при воздействии холодом на крыс введение дигидрокверцетина (растительный антиоксидант) привело к активации процессов регенерации СО трахеи [154].

С целью уменьшения побочных эффектов и непосредственного воздействия на область повреждения, актуально местное применение антиоксидантов. С этой позиции интересен диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты («Димефосфон», ОАО «Татхимпрепараты», Россия). При местном применении оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и антисептическое действие, повышает защитные функции кожи и СО [198, 199]. Отличается также низкой токсичностью, повышает жизнеспособность и приживление кожного лоскута на питающей ножке в условиях недостаточности артериального кровоснабжения и венозного стаза [200, 201]. Согласно исследованиям Ш.М. Исмагилова с соавт. (2016) включение «Димефосфона» оказалось благоприятное воздействие на течение ОРС, сокращая время пребывания в стационаре на 1 - 2 дня [199].

Данных о местном применении «Димефосфона» при воспалении СО полости носа в литературе нет, что обусловило наш интерес к изучению эффективности препарата сначала в эксперименте при индуцированном воспалении СО носа, затем – в клинической практике.

В последние годы, особенно в зарубежной литературе, большое внимание уделяется местному применению гиалуроновой кислоты (ГК) после оперативных вмешательств на ЛОР-органах [27, 28, 202 - 204]. ГК обладает антимикробным и регенерирующим действиями, поэтому на основе её разработаны препараты для эффективной терапии поражений кожи, глаз, внутрисуставной терапии. Ряд авторов приводит данные, что низкомолекулярная ГК (менее 10 кДа) оказывает ангиогенное действие, тем самым снижая образование спаек и разрастание соединительной ткани, так же улучшает микроциркуляцию и снижает эффекты воспаления [205, 206]. Фракции ГК со средним молекулярным весом (от 50 до 100 кДа) также активно участвуют в репарации и регенерации, стимулируют деление клеток, миграцию клеток в рану, обеспечивают гидратацию тканей.

ГК минимализирует постоперационные проявления, такие как корки, быстрее восстанавливается дыхание, способствует заживлению в первые недели после оперативного вмешательства [27, 28, 202 - 204]. В работах других авторов отмечается, что ГК после операции способствует восстановлению эпителия, улучшает мукоцилиарный транспорт, но нет достоверных данных по уменьшению послеоперационного отека и такого осложнения как спайки. Проводили исследование регенерационной способности СО перегородки носа после травмы на кроликах, при использовании ГК не было достоверной разницы с контрольной группой [37].

Кроме того, ГК проявляет противовирусное действие за счет активации интерферона, стимуляции иммунных клеток, регулирует моноцитарную трансформацию в макрофаги, запускает аутолиз погибших нейтрофилов [207, 208]. Растворы ГК обладают высокой осмотической активностью, образуют каркас, к которому присоединяются сернистые протеогликаны. Такие

структуры улавливают большие количества воды и ионы, тем самым обеспечивая гидратацию тканей. Влияет на секрецию путем регуляции выработки эндотелина-1, который играет роль в вазомоторной иннервации муциновых и серозных желез [209, 210]. Считается, что гиалуронат натрия действует как защитный транспортный механизм, доставляя пептидные факторы роста и другие структурные белки к зоне повреждения. Затем он ферментативно расщепляется, и активные белки высвобождаются, чтобы способствовать восстановлению тканей [211].

В работах итальянских ученых отмечается, что при использовании ГК у больных хроническими риносинуситами уменьшалась выраженность воспалительной реакции, стимулировалась регенерация СО и снижалась частота обострений [204]. В других исследованиях доказано, что ГК эффективна у детей, страдающих рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, а также больных с муковисцидозом [212]. Противоотечный эффект со стороны СО полости носа был отмечен при нанесении геля «Антинаスマрк» (ООО «Инновационные технологии здоровья», Россия), состоящего из низкомолекулярного гликозаминогликанового полимера и ГК на кожный покров наружного носа и в зоне проекции ОПН [213].

Из отечественных препаратов, содержащих гиалуронат натрия, известно средство для СО носа «Олифрин» (Гротекс, ООО, Россия), которое рекомендуют для заживления и создания защитного барьера СО носа с 3-х летнего возраста. Также в состав средства входит рацемический альфатокоферола ацетат (Витамин Е), который за счет антиоксидантных свойств оказывает противовоспалительное действие. Препарат показал эффективность при лечении хронических ринитов [214, 215]. При остром рините статистически значимо уменьшались выделения из носа, сухость, жжение и корки в носу, число повторных эпизодов острого ринита [216].

Стимулятор reparации тканей – производное пантотеновой кислоты декспантенол входит как дополнительный компонент во многие деконгестанты и местные препараты – СептаНазал (АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения),

«Назик» (Клостерфрау Берлин ГмбХ, Германия), «Аква Марис плюс с декспантенолом» (Ядран-Галенски Лаб, Хорватия) и другие. Декспантенол стимулирует образование новых клеток, играет важную роль в метаболизме и синтезе мембранных липидов, уменьшает сухость СО носа [185]. Декспантенолсодержащие спреи и мази доказали свою эффективность при лечении поврежденной СО полости носа [25, 29, 217].

Несмотря на разнообразие методик и препаратов, применяемых в современной оториноларингологии для стимуляции репарации СО, интерес к данной проблеме не угасает. Нарушения механизмов элиминации, пролиферации могут привести к образованию опухоли, а чрезмерные экструзии могут инициировать инвазию и метастазирование клеток [218]. В связи с этим лечебные мероприятия, направленные на улучшение регенерации эпителия, не должны оказывать однонаправленного стимулирующего действия, а должны, учитывая сроки и стадийность патологического процесса, многогранно воздействовать на патогенетические аспекты, тем самым нормализуя регенерацию, предотвращая переход репаративной регенерации в патологическую.

### **1.5 Методы исследования регенерации слизистой оболочки верхних дыхательных путей**

Гистологическое исследование СО носовой полости является наиболее информативным и достоверным исследованием регенеративных процессов [14, 15, 19, 24, 30, 31, 37, 42, 83, 138]. Однако данный метод у пациентов является инвазивным, ограниченность получаемых образцов не позволяет отследить динамику процесса. Поэтому оптимальным является в экспериментальных исследованиях.

Достоверными методами определения активно пролиферирующих клеток являются прямой подсчет количества митозов в гистологическом препарате в фазе конденсации и расхождения хромосом или радиоавтография с

использованием меченого предшественника ДНК – 3Н-тимицина [219 - 222]. Основным недостатком радиографии считается необходимость строгого соблюдения норм радиационной безопасности.

Широкое распространение получили методы иммуногистохимического выявления экспрессии молекулярно-биологических маркеров пролиферации в препаратах, основанные на реакции специфического связывания маркированных антител с выявляемым агентом. Данный метод позволяет количественно по интенсивности окрашивания оценить пролиферацию клеток. В клинической и экспериментальной практике чаще используются три маркера пролиферативной активности – Ki-67, PCNA и BrdU [221 - 224].

Белок Ki-67 выявляется в клетке во всех фазах митотического цикла, кроме G0, что даёт основание использовать его в качестве универсального маркера пролиферирующих клеток. Экспрессия Ki-67 начинается в конце G1 фазы клеточного цикла и достигает максимума в его митотическую фазу, т.е. интенсивность ядерного окрашивания может быть весьма вариабельной. Белок Ki-67 в основном связан с хромосомами, выявляется в области теломер, центромер, в ядрышках. Иммуногистохимическое определение пролиферативного индекса является наиболее оптимальным способом, удачно сочетающим высокую информативность и минимальные экономические затраты. Кроме того, позволяет выявлять «скрытый» пролиферативный потенциал тканей, так как маркер выявляет не только клетки собственно в митозе, но и клетки, находящиеся в процессе подготовки к делению [225].

Ядерный антиген пролиферирующих клеток – PCNA больше используют для полного выявления пролиферирующих клеток в медленно обновляющихся тканях [219, 226]. 5-бром-2'-дезоксиуридин (BrdU) является специфическим маркером S-фазы, он включается в ДНК, замещая собой тимицин в процессе репликации ДНК, встраиваясь в новую молекулу ДНК. При экспериментальном исследовании производится интраперитонеальное или пероральное введение препарата с последующей гистохимической оценкой. BrdU токсичен и обладает

мутагенным эффектом, может приводить к возникновению точечных мутаций и /или блокировке репликации ряда генов [219, 227].

Метод иммуноцитохимии является альтернативным при невозможности получить достаточное для исследования количество ткани. Основным недостатком иммуноцитохимического метода считается невозможность использования архивного материала [228]. Методами иммуноцитохимии определяют такие маркеры пролиферативной активности, как FEN-1 (флэпэндонуклеаза-1) – фермент, принимающий участие в репликации и репарации ДНК, кроме того FEN-1 тесно взаимодействует с ядерным антигеном пролиферирующих клеток (PCNA) [219]. Данные методы являются достаточно дорогостоящими и трудоёмкими.

Поиск неинвазивных или малоинвазивных методик для получения достаточной информации о состоянии регенерации СО, выявления начальных признаков перехода репаративной регенерации в патологическую продолжает оставаться актуальной задачей. К числу малоинвазивных диагностических подходов следует отнести в первую очередь цитологическое исследование СО полости носа [35, 229-231]. Известен метод оценки процесса регенерации, основанный на исследовании цитологии раневого экссудата, так называемый «метод отпечатков» М.В. Покровской, М.С. Макарова в модификации Д.М. Штейнберга [233]. Однако при использовании метода «раневых отпечатков» исследованию подвергается только раневой экссудат. Стремясь возместить этот пробел, М.Ф. Камаев разработал метод поверхностной биопсии раны [234]. Техника этого метода отличается тем, что материал для исследования берется не путем прикладывания к ране предметного стекла, а посредством легкого соскоба поверхностного слоя раны специальным шпателем. Согласно разным срокам заживления ран выделяют 5 типов цитограмм: I – некротический тип (Н), II – дегенеративно-воспалительный (Д-В) тип, III – воспалительный тип (В), IV – воспалительно-регенераторный (В-Р) или регенераторно-воспалительный тип (в зависимости от преобладания того или иного компонента), V – регенераторный тип (Р). Недостатком данного

способа является низкая достоверность полученного результата, обусловленная тем, что количество нейтрофильных лейкоцитов и микрофлоры весьма вариабельны и не всегда отражают истинную картину в ране. Для оценки микробной обсемененности более информативно бактериологическое исследование, а количество нейтрофилов может свидетельствовать о прогрессировании воспалительного процесса, и, наоборот, об активации факторов неспецифической резистентности тканей.

Известен способ расчёта коэффициента репарации СО полости носа [35]. Авторы определяют концентрацию секреторного Ig A в носовых смывах, проводят цитологическое исследование по методу Л.А. Матвеевой с определением 5 классов деструкции плоского эпителия, высчитывают индекс деструкции клеток (ИДК), средний показатель деструкции (СПД), индекс цитолиза клеток (ИЦК) плоского эпителия и удельный вес нейтрофилов [232]. Авторы на основании полученных данных высчитывают обобщенный логарифмический показатель (ОЛП) коэффициента репарации, значения которого трактуются как «норма, удовлетворительная репарация» при 0 - 0,05, «активная репарация» при 0,05 - 2,0, «неудовлетворительная репарация» при 0,2 - 0,58, «срыв репарации» при ОЛП 0,5 - 1,0. Недостатком указанного метода является ограниченность учитываемых параметров, не учитываются клинические и функциональные данные восстановления СО полости носа. Кроме того, не совсем ясна трактовка значений ОЛП в пределах от 0,5 до 0,58, так как эти значения попадают в категории как «неудовлетворительная репарация», так и в «срыв репарации».

Перспективным методом для комплексной неинвазивной оценки степени восстановления эпителия, полноценности МЦК является морфология биологических жидкостей (БЖ), в частности НС [38]. Метод клиновидной дегидратации (КД) в настоящее время представляет собой основной способ исследования самоорганизации БЖ, он имеет неоспоримые преимущества: позволяет диагностировать различные заболевания человека на доклинической стадии, достаточно прост в исполнении, не требует сложного оборудования,

для исследования достаточно одной капли БЖ [38]. Название метода отражает сущность процесса – высушивание капли БЖ, которая на продольном срезе имеет клиновидную форму. При завершении КД получают твёрдую фазу (фацию) БЖ в виде плёнки, представляющую собой структурированные и расположенные в определенном порядке выпавшие в осадок минеральные и органические компоненты жидкости [38]. Таким образом, метод КД позволяет молекулярный (биохимический) уровень организации биологических систем перевести в визуальную область, тем самым делая возможным морфологическое исследование и для жидкостных сред. Структура фации БЖ несет в себе информацию об имеющихся в ней многослойных молекулярных взаимосвязях, которые переведены на макроскопический уровень.

И.В. Добытко (2010) оценивал данным методом динамику воспаления в процессе лечения параназальных синуситов у детей [235]. Большой вклад в изучение особенностей кристаллизации НС и надосадочной жидкости гомогената СО полости носа и ОПН в норме и при хроническом риносинусите внесла работа Г.П. Захаровой [74].

Таким образом, несмотря на широкий спектр предлагаемых методов оценки пролиферации, ряд методов обладает существенными недостатками и невозможностью применения в клинической практике. Следовательно, разработка и внедрение достоверных, объективных, экономически доступных и, в то же время, неинвазивных методов диагностики состояния регенерации СО полости носа остается актуальной проблемой современной оториноларингологии.

Обобщая литературные данные, можно сказать, что при воспалении СО полости носа многими авторами отмечается проблема перехода репаративной регенерации в патологическую, что приводит к различным морфологическим изменениям эпителия, нарушениям его основных функций, бактериальной колонизации СО и увеличению частоты перехода процесса в хронический. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза и механизмов

регуляции пролиферации до сих пор остаются спорными вопросы о роли нитрозативного стресса в поддержании воспаления и замедлении регенерации. Кроме того, существует необходимость разработки неинвазивных методов диагностики состояния регенерации МЭ, так как применение прижизненного морфологического исследования СО носа у пациентов травматично. В литературе приводятся лишь единичные работы, подтверждающие клиническую или экспериментальную эффективность назначения репарантов в очаге альтерации СО полости носа. Причём, по эффективности некоторых препаратов мнения авторов расходятся, не проводилась сравнительная характеристика эффективности репарантов различных механизмов действия. В связи с отсутствием достоверной доказательной базы в лечении воспалительных заболеваний СО полости носа назначению репарантов не придаётся особого значения.

Указанные обстоятельства определяют актуальность столь важной для практического здравоохранения проблемы разработки комплекса лечебно-реабилитационных, диагностических и профилактических мероприятий для больных с воспалительными заболеваниями полости носа, направленных на обеспечение полноценной репаративной регенерации мерцательного эпителия, и являются убедительным поводом для проведения данного диссертационного исследования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **2.1 Организация и методика проведения экспериментальной части 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». Животные на протяжении всего срока исследования содержались на стандартном рационе не более 5 особей в клетке в соответствии с правилами работы с лабораторными животными. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199 н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №1700-ст от 20 ноября 2014 г., ГОСТу 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986.

Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол № 3 от 09.06.2021г.).

Автор выражает благодарность руководителям и сотрудникам клинических и научно-педагогических коллективов, лабораторий, оказавших

содействие в организации, сборе, обработке экспериментального и клинического материала: кафедры нормальной физиологии (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Тананакина Т.П.), кафедры патологической анатомии и судебной медицины (зав. кафедрой – к.м.н., доцент Телешова О.В.), кафедры медицинской химии (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Бойченко П.К.) ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава РФ; оториноларингологического отделения ГБУЗ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР, отделения патогистологии и иммуногистохимии общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Молекулярная диагностика плюс» г. Луганска.

Перед началом эксперимента все животные были тщательно осмотрены, учитывался их вес, возраст, двигательная активность и состояние покрова шерсти. *Критерии включения:* на момент включения в исследование животные в группах были сопоставимыми по возрасту, полу, массе тела, отсутствию видимой патологии развития и признаков заболеваний. *Критерии невключения:* 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, а также не включались особи женского пола. *Критерии исключения:* в ходе исследования развитие различных гнойных осложнений нижних дыхательных путей, осложнения после наркоза, нанесение себе дополнительной травмы, что не позволило бы животному далее участвовать в эксперименте.

Предметами исследования являлись СО носовой перегородки в норме и при воспалении на разных его стадиях, а также кровь животных. Выбор животных обусловлен большим структурным органным средством на всех уровнях организации с человеком, а также рядом преимуществ перед другими лабораторными животными: у крыс более высокая приспособляемость и устойчивость к интеркуррентным инфекциям, СО менее чувствительна к механическим раздражителям и менее подвержена влиянию разного рода артефактов [8].

### **2.1.1 Обоснование и характеристика модели экспериментального ринита**

Среди повреждающих факторов, действующих на СО полости носа и вызывающих реактивное воспаление, особую актуальность в ЛОР-практике имеет травма, в частности операционная. Нами была разработана модель экспериментального посттравматического ринита для динамического исследования клинико-морфологических изменений при репаративной регенерации СО. Наиболее распространены способы моделирования экспериментальных риносинуситов путем введения в носовую полость и ОПН растворов формалина, нашатырного спирта, скипидара, винного спирта, взвеси бактерий [236 - 239]. Недостатком моделей воспаления СО после применения химических веществ, по нашему мнению, является её ожог, приводящий к сильным деструктивным изменениям, что не позволяет адекватно оценивать репаративные функции СО. Предложенная нами экспериментальная модель ринита у крыс легко воспроизводима, характер повреждений соответствует повреждениям при оперативных вмешательствах, патоморфологически верифицирована, дает возможность динамического наблюдения за эффективностью терапевтического воздействия на регенерацию СО носовой полости.

Травма СО полости носа наносилась под эфирным наркозом (из расчета 3 - 5 мл на 1 кг веса) через маску в смеси с атмосферным воздухом. Для травмирования СО полости носа использовали ушной однозубый изогнутый крючок №1, представленный на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. Крючок из набора для микроскопических операций на ухе

Инструмент вводили в каждую ноздрю на глубину до 1,5-1,8 см, развернув крючком к носовой перегородке, и производили линейный разрез на перегородке носа поступательным движением впереди (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2. Нанесение травмы слизистой оболочки полости носа лабораторного животного

После нанесения травмы у крыс отмечалось кратковременное необильное носовое кровотечение. Начиная с 3-4-х суток эксперимента у крыс наблюдались симптомы острого ринита в виде выделения из ноздрей слизистого или

слизисто-гнойного секрета, образования корок, чихания, хрюкания носом, что сопровождалось периодическим расчесыванием носа.

### 2.1.2 Характеристика групп экспериментальных животных

Для рандомизированного исследования использовали рекомендации CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials). Описание последовательности проведения рандомизированного исследования представлено на рисунке 2.3.

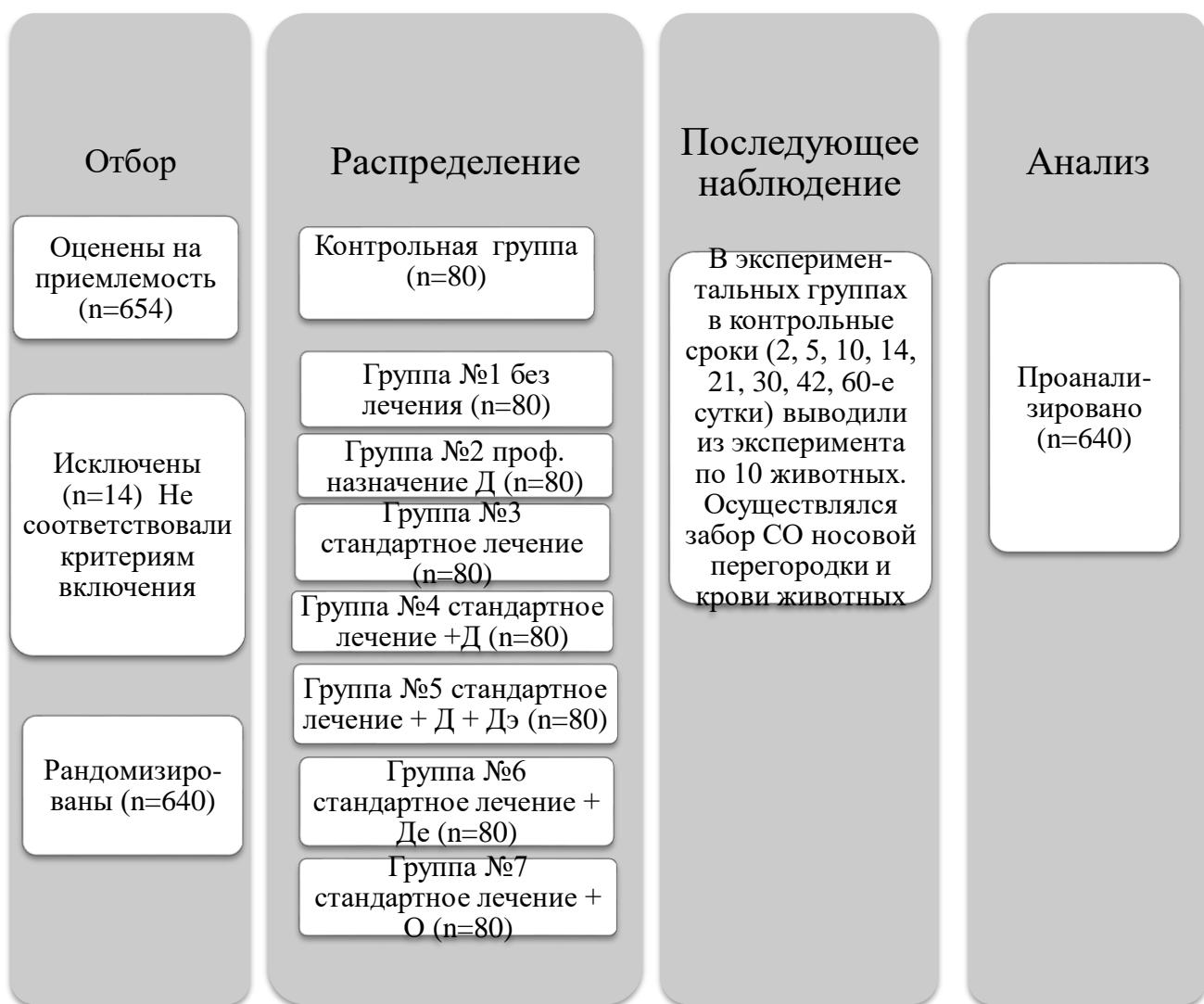


Рисунок 2.3. Дизайн проведения экспериментального исследования. Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин

Отбор животных осуществлялся при помощи метода модифицированной блочной рандомизации [240].

Контрольную группу составили 80 здоровых животных, у которых были определены показатели нормы по всем проведенным исследованиям.

Первую экспериментальную группу составили лабораторные крысы (n=80), 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 раза в день, после травмы не получали лечения. Животные второй группы (n=80) после травмы не получали лечения. Крысы в третьей группе (n=80) после травмы получали стандартное лечение: амоксициллин внутрижелудочно в суточной дозе 20мг/кг массы тела животных ежедневно 2р./д. в течение 5 дней, раствор секретолитика растительного происхождения внутрижелудочно 3р./д. в дозе 0,4 мл в сутки в течение 10 дней, орошение носовой полости изотоническим раствором морской соли 2-3 капли в каждую ноздрю 3 р./д. в течение 14 дней, закладывание в нос 1р./д. 0,5% гидрокортизоновой мази в течение 10 дней. Животным в четвёртой группе (n=80) после травмы кроме стандартного лечения был назначен Деринат в нос по 2 капли 3 раза в день в течение 14 дней. Крысы в пятой экспериментальной группе (n=80) получали стандартное лечение, местно в полость носа вводили «Деринат» по 2 капли 3 раза в день в течение 14 дней и препарат с антиоксидантными свойствами – 15% раствор диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты (Димефосфон, ОАО «Татхимпрепараты», Россия), по 2 капли 3 раза в день в течение 7 дней с перерывом между препаратами не менее часа. Животные в шестой группе (n=80) получали стандартное лечение, а с 5-х суток после травмы местно вводили в полость носа 5% декспантеноловую мазь 2р./д. в течение 10 дней. В последней седьмой группе (n=80) крысам с 5-х суток после травмы кроме стандартного лечения вводили средство для СО полости носа, содержащее натрия гиалуронат (Олифрин, Гротекс, ООО, Россия) по 1 впр. 3р./д в течение 10 дней.

Дозы вводимых препаратов рассчитывались в соответствии с коэффициентом межвидового перерасчета доз (формула 1):

Доза крысы = средняя терапевтическая доза для человека, мг/кг \*6,2, (1)  
где 6,2 – коэффициент межвидового переноса [236, 241].

Лекарственные средства выбирались для исследования на основании их фармакологической характеристики как средства, корректирующие репаративную регенерацию с различными механизмами действия:

1) 0,25% р-р дезоксирибонуклеата натрия («Деринат», ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия) для наружного применения состоит из высокоочищенной натриевой соли дезоксирибонуклеиновой кислоты, деполимеризован ультразвуком и растворен в 0,1% водном растворе хлорида натрия. «Деринат» является мощным стимулятором клеточной регенерации и стабилизации гемопоэза, оказывает выраженное цитопротективное и противовоспалительное действие, снижает токсичность антибиотиков. Регистрационный номер РН 002916/02 от 18.08.2008г.

2) диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты – «Димефосфон», производитель – ОАО «Татхимпрепараты» (Россия), выпускается в виде 15% раствора для приема внутрь и наружного применения. Обладает антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим, противовоспалительным, ранозаживляющим, иммунокорригирующим, бактериостатическим свойствами. Регистрационный номер: ЛП-003523 от 24.03.2016г.

3) средство для СО полости носа «Олифрин», спрей (Гротекс, ООО, Россия), в составе – 1,9 мг натрия гиалуронат, 0,1 мг альфа-токоферола ацетат рацемический (вит. Е), 0,6 мг эфирного масла лимона. Предназначено для ухода за полостью носа, средство увлажняет, устраняет симптоматические проявления сухости, способствует заживлению и создает защитный барьер СО полости носа за счет входящего в состав натрия гиалуроната. Регистрационное удостоверение №РЗН 2017/5437 от 27 февраля 2017 г.

4) декспантенол (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) в виде 5% мази. Декспантенол – производное пантотеновой кислоты. Оказывает регенерирующее, слабое противовоспалительное действие. Он способствует восстановлению уже поврежденных клеток и, таким образом, приводит к быстрому восстановлению раздраженной СО носа. Регистрационное удостоверение № ЛП-001016 от 18.10.2011г.

Выведение крыс из эксперимента проводилось на 2, 5, 10, 14, 21, 30, 42, 60-е сутки после моделирования экспериментального ринита. В соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22 сентября 2010г., животных эвтаназировали помещением в СО<sub>2</sub>-камеру в условиях постепенного заполнения камеры диоксидом углерода. Данный вид эвтаназии животных сопровождается минимумом боли, страдания и дистресса.

Во всех группах все животные завершили программу исследования с выполнением протокола исследования в полном объеме.

### **2.1.3 Методика забора слизистой оболочки полости носа у лабораторных животных**

После эвтаназии животных декапитировали большими ножницами. С помощью хирургических ножниц с черепа убирали шерсть с кожей, оставляя целостными мышцы, костные структуры и ноздри (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4. Отсепаровка шерсти с черепа лабораторного животного: а – в процессе работы, б – окончательный вид

На следующем этапе отрезали нижнюю челюсть, введя хирургические ножницы в ротовую полость над языком. Осторожно, избегая повреждения рук верхними резцами, производили поперечный разрез за глазами, отделяя тем самым препарат верхней челюсти (рисунок 2.5).



Рисунок 2.5. Препарат верхней челюсти лабораторного животного

Затем, введя ножницы в левую ноздрю, строго по центру вдоль спинки носа в сагиттальном направлении выполняли рассечение тканей (рисунок 2.6).

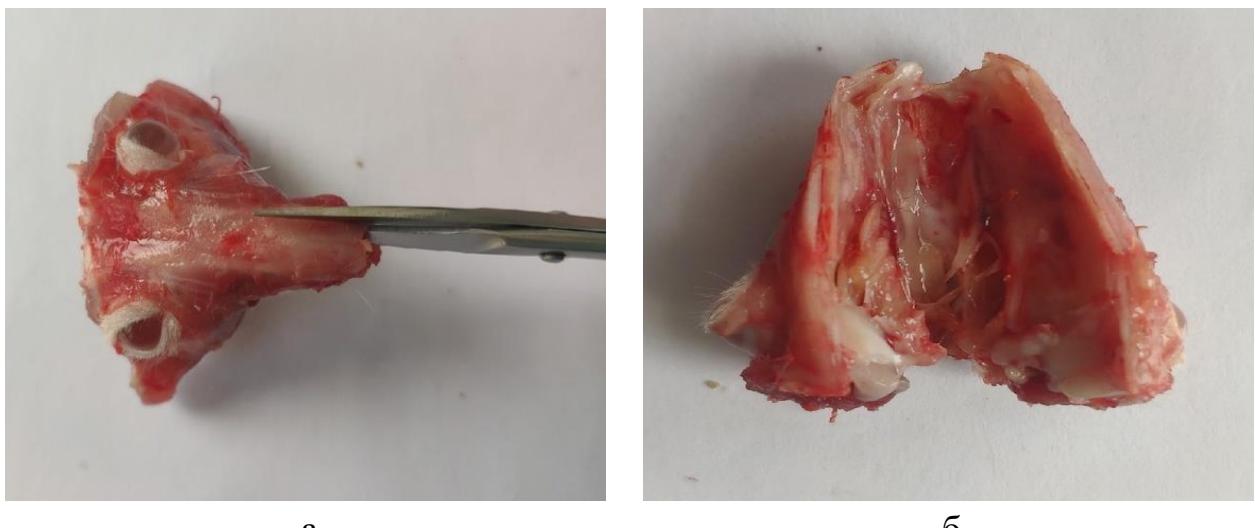


Рисунок 2.6. Этапы срединного разреза: а – бранши ножниц в левой ноздре, б – раскрытие полости носа

На полученном препарате четко визуализируется носовая перегородка (НП) с покрывающей её СО, состоящая из хрящевой в переднем отделе и костной частей в задних отделах (рисунок 2.7).



Рисунок 2.7. Носовая перегородка лабораторного животного

Для её выделения острым скальпелем делали разрезы вдоль верхнего и нижнего края и аккуратно извлекали при помощи распатора, начиная с задних отделов (рисунок 2.8).



Рисунок 2.8. Выделение задних отделов носовой перегородки лабораторного животного

При этом важно следить, чтобы СО с противоположной стороны не отслаивалась от носовой перегородки. Полученный препарат помещали в гистологическую кассету для дальнейшего исследования.

#### **2.1.4 Перечень исследований и использованных методов в ходе экспериментального исследования**

На первом этапе оценивали клиническое состояние животных и визуально проводили оценку макроскопических морфологических признаков воспаления СО полости носа (характер НС, гиперемия и отёк СО) и регенерации раневого дефекта. В заживлении раневого дефекта выделяли 3 стадии: начальные признаки в виде заживления с краёв раны, частичное заживление и полное закрытие дефекта. Регистрировали частоту наличия синехий между НП и латеральной стенкой полости носа.

Линейные размеры выделенного препарата СО полости носа измеряли штангенциркулем, после чего препарат фиксировали в растворе забуференного 10% нейтрального формалина. Затем осуществляли проводку в спиртах с возрастающей концентрацией и заливку в парафин. С каждого блока с тканью

СО носовой полости животного изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

На втором этапе проводили полу количественным методом оценку степени выраженности от 0 до 3 баллов микроскопических морфологических признаков воспаления и нарушений регенерации СО полости носа (инфилтрация СО воспалительными клеточными элементами, отёк и расширение межклеточных пространств, развитие субэпителиального фиброза, наличие дефектов эпителиальной выстилки), определяли удельный вес метаплазии [243]. На срезах гистопрепаратов измеряли морфометрические показатели: толщину эпителия и субэпителиального слоя, индекс толщины эпителия (ИТЭ), индекс толщины субэпителиального слоя (ИТС), процентное соотношение ресниччатых, бокаловидных и недифференцированных клеток на 100 мкм длины эпителиального пласта, процент пролиферирующих клеток с выраженной экспрессией белка Ki-67.

Индекс толщины эпителия (ИТЭ) – соотношение среднего значения высоты эпителия после повреждения к среднему значению высоты неповрежденного эпителия в контрольной группе. ИТЭ равнялся 1,0 на неповрежденной СО в контрольной группе, >1,0 при гипертрофии эпителия. Индекс толщины субэпителиального слоя (ИТС) – соотношение среднего значения высоты субэпителиального слоя после повреждения к среднему значению высоты неповрежденного субэпителиального слоя в контрольной группе. ИТС равнялся 1,0 на неповрежденной СО в контрольной группе, >1,0 при отёке, утолщении [37].

Для иммуногистохимического исследования были использованы мышиные моноклональные антитела к Ki-67 (клон GM0010, ПраймБиоМед). Для характеристики экспрессии Ki-67 долю пролиферирующих клеток вычисляли по окрашенным ядрам методом «точечного счёта» на 100 мкм длины эпителиального пласта. Микроскопическое исследование выполнялось при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 400$  с помощью микроскопа «Primo Star» (Carl Zeiss, ФРГ). Для фиксации образцов ткани использовали 10% забуференный

нейтральный формалин, для восстановления антигенных детерминант применяли тепловое демаскирование антигенов в достаточном объеме буферного раствора для депарафинизации и высокотемпературной обработки эпитопов L (рН 6,0) при температуре плюс 110°С в течение 10 мин.

Морфологические и иммуногистохимические исследования были проведены в отделении патогистологии и иммуногистохимии общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Молекулярная диагностика плюс» г. Луганска.

Биохимические анализы крови крыс были проведены в научно-исследовательской лаборатории кафедры медицинской химии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (зав. кафедрой – проф., д.м.н. Бойченко П.К.). Забор крови осуществлялся из периферических вен хвоста крысы на 2, 5, 10, 14-е сутки после травмы. Проводился подсчёт лейкоформулы на гематологическом анализаторе MINDRAY BC-2800 VET (Китай). Определяли суммарную концентрацию стабильных метаболитов NO – нитратов и нитритов в сыворотке крови, для чего содержащиеся в ней нитрат-анионы восстанавливали с помощью «сухого восстановителя» (цинковая пыль и сернокислый марганец) до нитритов и определяли последние реакцией диазотирования с добавлением реактива Грисса на фотометре 5010 V5+ ROBERT RIELE GmbH&Co KG (Германия). Метод Грисса основан на способности нитритных ионов давать интенсивно окрашенные диазосоединения с первичными ароматическими аминами, которые в результате реакции с сульфаниловой и альфа-нафталамином (реактив Грисса) окрашивают раствор в красный цвет. Интенсивность окрашивания пропорциональна содержанию нитритов в крови.

Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии. При реакции антиген-антитело между СРБ в пробе и анти-СРБ антителами, которые сенсибилизированы на частичах латекса, происходит агглютинация. Эта агглютинация измеряется как изменение абсорбции (572 нм), величина

изменения которой пропорциональна количеству СРБ в пробе. Актуальная концентрация затем определяется интерполяцией по калибровочной кривой, построенной по калибраторам с известной концентрацией. Для калибровки использовали набор CORMAY CRP ULTRA CALIBRATORS (Польша). Измерения производили на фотометре 5010 V5+ ROBERT RIELE GmbH&Co KG (Германия) (свидетельство о поверке №1/300 от 17.02.2021).

## **2.2 Организация и методика проведения клинической части исследования**

### **2.2.1 Объект и организация исследования**

Для решения поставленных задач нами было обследовано 415 пациентов воспалительными заболеваниями полости носа, из них 214 мужчин (51,7%), 201 женщина (48,3%) в возрасте 19-50 лет, средний возраст –  $34,4 \pm 8,1$  года. Отбор обследуемых лиц осуществлялся на амбулаторном приеме в поликлинике ГУ «Луганская республиканская больница №2» ЛНР и в отделении оториноларингологии ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР. Все исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 г.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующих положений ВООЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.). Каждый участник подписал информированное согласие пациента на участие в исследовании. Соответствие всем этическим требованиям проведенной исследовательской работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол № 3 от 09.06.2021 г.).

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от фактора, вызвавшего воспаление (рисунок 2.9). Факторы были выбраны с учетом

высокого удельного веса обращений пациентов с ОРС и для плановых оперативных вмешательств в полости носа [18].



Рисунок 2.9. Распределение больных по группам в зависимости от фактора, вызвавшего воспаление слизистой оболочки полости носа

Диагнозы «острого риносинусита» выставляли согласно отечественных клинических рекомендаций и Европейского согласительного документа EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps).

Больные с легкой степенью тяжести ОРС, аллергическими риносинуситами, наличием в анамнезе хирургических вмешательств в полости носа и ОПН, лица старше 50 лет в связи с возрастными изменениями СО полости носа, с наличием в анамнезе тяжелой сопутствующей соматической патологии не включались в исследование. Критериями исключения были невозможность дальнейшего наблюдения за больным, респираторные и другие интеркуррентные заболевания, развившиеся в течение периода наблюдения (60 дней), которые могли повлиять на результаты исследования.

В зависимости от вида ОРС больные были распределены следующим образом (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение больных в зависимости от вида острого риносинусита

Вид острого риносинусита	Частота встречаемости видов острого риносинусита	
	n	%
Острый верхнечелюстной синусит односторонний	47	27,0
Острый верхнечелюстной синусит двухсторонний	43	24,7
Острый фронтальный синусит односторонний	18	10,3
Острый фронтальный синусит двухсторонний	14	8,1
Острый этmoidальный синусит двухсторонний	14	8,1
Острый пансинусит	9	5,2
Другой острый синусит	29	16,6

Все больные ОРС были распределены в зависимости от проводимой терапии на 5 клинических групп (рисунок 2.10).

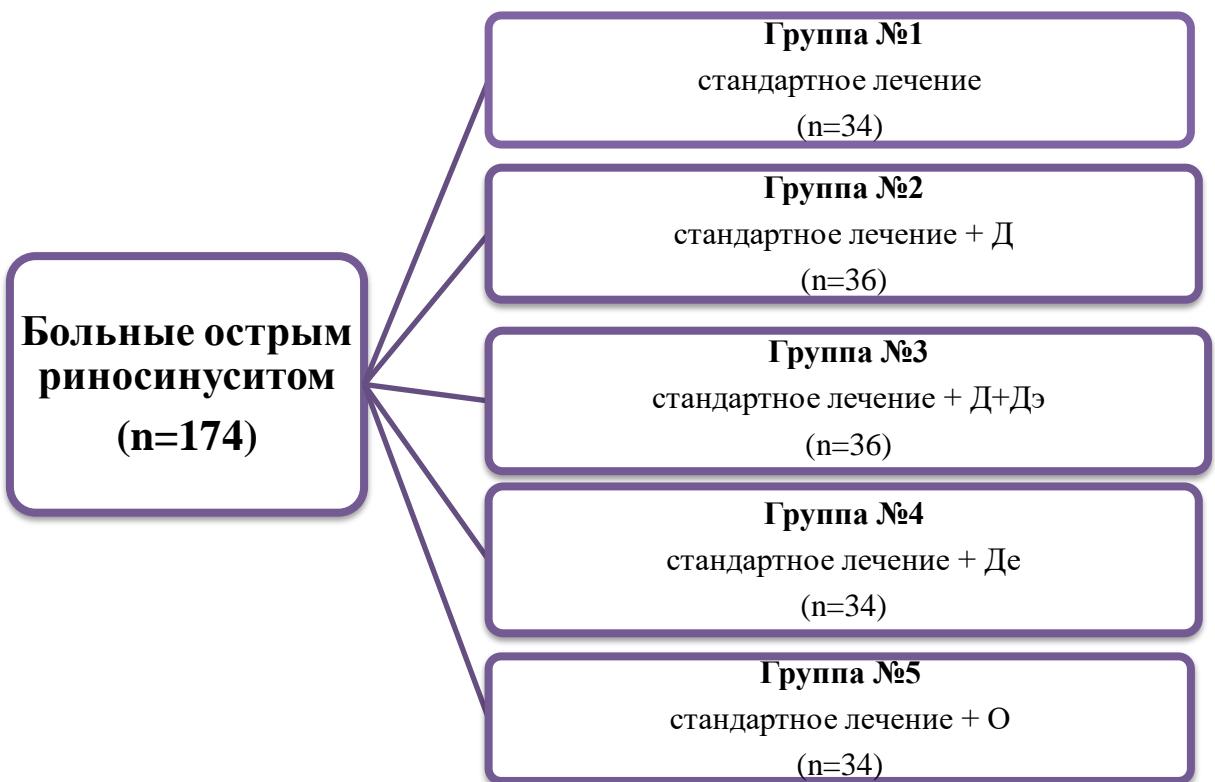


Рисунок 2.10. Распределение больных острым риносинуситом по клиническим

группам. Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин

Средние сроки заболевания до включения в исследование составляли –  $6,7 \pm 1,6$  дней.

Средний возраст в клинической группе № 1 (ст. лечение) составил –  $35,6 \pm 7,9$  лет, по половому признаку из 34 больных 19 (55,9%) мужчин и 15 (44,1%) женщин. В клинической группе №2 (Д) средний возраст –  $33,8 \pm 7,6$  года, из 36 больных 17 (47,2%) мужчин, 19 (52,8%) женщин. Средний возраст в клинической группе №3 (Д+Дэ) –  $35,7 \pm 8,0$  лет, из 36 больных 18 (50,0%) мужчин, 18 (50,0%) женщин. Клиническая группа № 4 (Де) – 34 больных (19 (55,9%) мужчин, 15 (44,1%) женщин), средний возраст –  $35,7 \pm 8,2$  лет. В клинической группе № 5 (О) – средний возраст –  $33,8 \pm 7,2$  года, из 34 больных 14 (41,2%) мужчин, 20 (58,8%) женщин.

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. В группах сравнения помимо стандартного лечения местно были назначены препараты-репаранты в течение 14 дней. Во второй группе (n=36) – Деринат по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 раз в сутки, в третьей группе Деринат и в течение 5 суток препарат с антиоксидантными свойствами Димефосфон на турундах в каждый общий носовой ход 2 раза в сутки на 15 минут с перерывом между препаратами не менее часа. В четвёртой группе (n=34) – туалет полости носа 2 раза в день 5% декспантеноловой мазью, в пятой клинической группе (n=34) – Олифрин по 1-2 впрыскивания в каждый носовой ход 3 раза в сутки.

В группу послеоперационных больных вошли пациенты с сочетанной патологией – искривлением носовой перегородки (j34.2) и вазомоторным

ринитом (ВР) (j30.0) после одномоментной септопластики и вазотомии нижних носовых раковин.

Послеоперационные больные были распределены на 6 клинических групп в зависимости от проводимой терапии (рисунок 2.11). Для отличия с группами больных ОРС в нумерации групп использовался дополнительный символ "а".

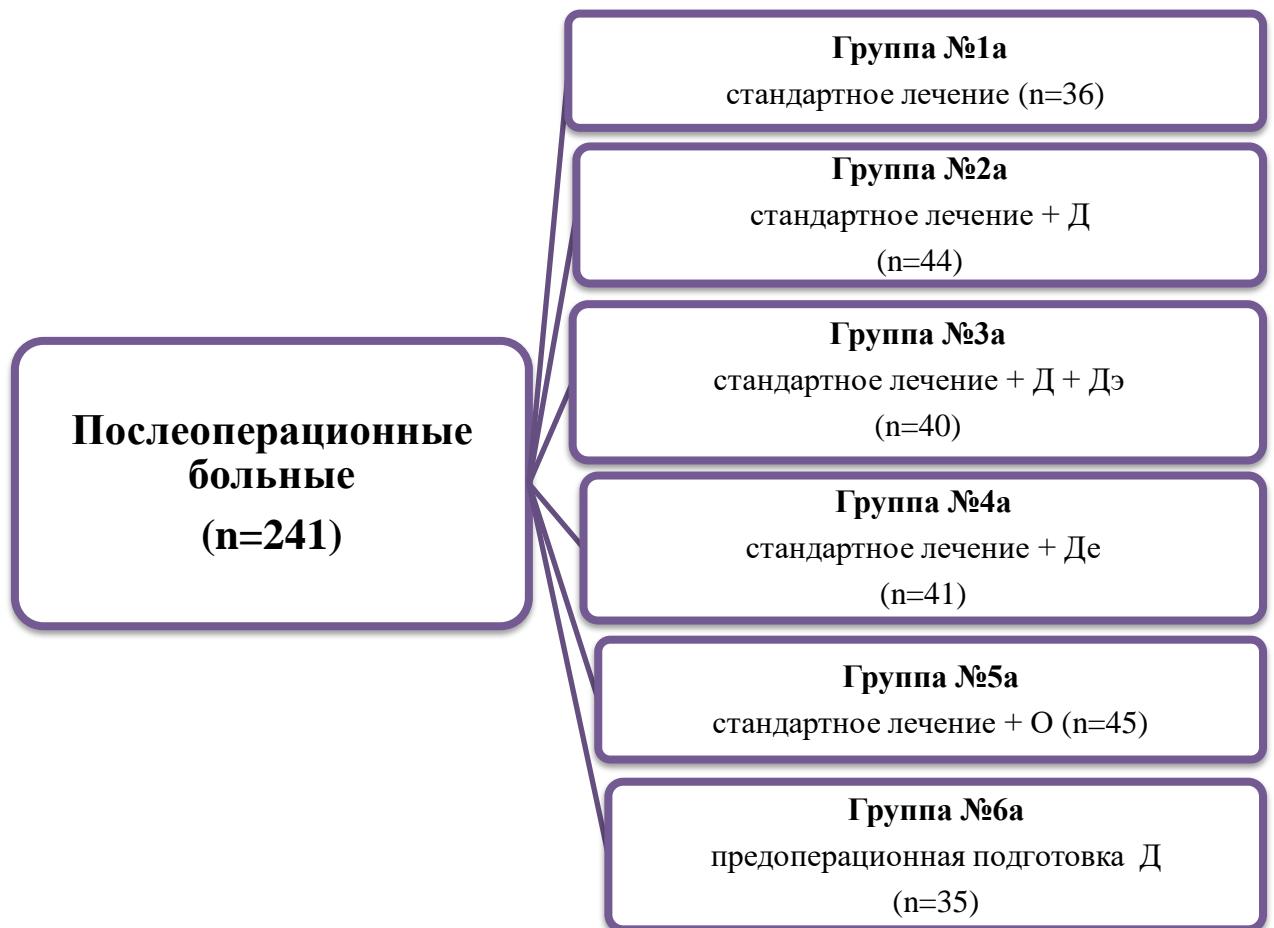


Рисунок 2.11. Распределение послеоперационных больных по клиническим группам. Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин

Средний возраст в клинической группе № 1а (ст. лечение) составил  $35,7 \pm 8,2$  лет, из 36 больных было 19 (52,8%) мужчин, 17 (43,4%) женщин. В группе №2а (Д) средний возраст –  $33,8 \pm 7,7$  года, из 44 больных 24 (54,5%) мужчины, 20 (45,5%) женщин. Клиническая группа №3а (Д+Дэ) – из 40

больных 21 (52,5%) мужчина, 19 (47,5%) женщин, средний возраст –  $34,1 \pm 9,3$  года. В клинической группе №4а (Де) – из 41 больного 22 (53,7%) мужчин, 19 (46,3%) женщин, средний возраст –  $34,2 \pm 9,2$  года. Клиническая группа №5а (О) – из 45 больных 22 (48,9%) мужчины, 23 (51,1%) женщины, средний возраст –  $33,0 \pm 8,5$  года. В клинической группе №6а (проф. Д) средний возраст –  $36,7 \pm 6,8$  лет, из 35 больных 19 (54,3%) мужчин, 16 (45,7%) женщин.

Контрольную группу (n=33) составили 16 мужчин (48,5%) и 17 женщин (51,5%), средний возраст –  $35,4 \pm 6,8$  лет. Критериями отбора контрольной группы были отсутствие каких-либо жалоб со стороны ЛОР-органов, ИНП, воспалительных заболеваний полости носа на момент осмотра и в течение последних трёх месяцев.

Статистически значимых отличий по полу и возрасту в клинических группах и между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ).

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 (n=44) больные в послеоперационном периоде после удаления тампонады носа на 2-е сутки закапывали Деринат по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 раза в сутки в течение 14 дней. В группе №3а (n=40) местно кроме Дерината был назначен Димефосфон на турундах в каждый общий носовой ход 2 раза в сутки на 15 минут в течение 5 дней. В группе №4а (n=41) больным вводили в полость носа 2 раза в день 5% декспантеноловую мазь, а в группе №5а (n=45) был назначен Олифрин по 1-2 впрыскивания в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 14 дней. В клинической группе №6а (n=35) в целях превентивной предоперационной подготовки за 14 дней до операции был назначен Деринат по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 раза в сутки. В послеоперационном периоде комплекс лечения был стандартным.

## 2.2.2 Перечень исследований и использованных методов в ходе клинического исследования

1) Клинико-инструментальные методы исследования. У всех больных ОРС по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) оценивали такие жалобы как затруднение носового дыхания, количество и характер отделяемого в полости носа, головные боли. У постоперационных больных оценивали жалобы на затруднение носового дыхания, количество отделяемого и наличие корок в полости носа, боль в носу. Помимо этого, при каждом визите проводили объективную оценку риноскопической картины полости носа (количество, характер секрета, выраженность отёка СО, цвет СО, наличие корок, синехий) по шкале от 0 до 3 баллов. Результат оценивали как «легкая степень воспалительной реакции СО» полости носа, если общее число баллов составляло  $\leq 6$ , «средней степени» – 7 – 12 баллов, «тяжелой степени» –  $>12$  баллов. Наблюдение за больными ОРС осуществляли при первичном обращении, на 5, 10, 21, 30, 42 и 60-е сутки, за операционными больными при первичном обращении, в группе №6а (проф. Д) после превентивной подготовки, на 2, 5, 10, 21, 30, 42 и 60-е сутки послеоперационного периода.

2) Лучевые методы исследования. Всем больным ОРС с диагностической целью выполнялась рентгенография или КТ ОПН, в план послеоперационного обследования всех больных также входила КТ ОПН.

3) Функциональные методы исследования. Для получения достоверных данных сахаринового теста исследование проводилось в кабинете с соблюдением показателей зоны комфорта ( $t=18 - 20^{\circ}\text{C}$ , относительная влажность по Астману 45 - 56%). На поверхность нижней носовой раковины, отступая на 1 см от её переднего конца, во время задержки дыхания помещалась не более 1-1,5 мм крупинка сахара. Пациенту выдавали секундомер и предлагали выполнять одно глотательное движение в минуту. При появлении сладкого вкусового ощущения в полости рта секундомер останавливали. Время от нанесения крупинки на СО нижней носовой раковины

до момента появления ощущения сладкого в полости рта принималось за время мукоцилиарного транспорта (МЦТ). Результат оценивали в баллах: меньше 15 минут – 0 баллов, 15 - 20 минут – 1 балл, 21 - 30 минут – 2 балла, более 30 минут – 3 балла.

4) Лабораторные методы исследования. У всех лиц исследуемых групп проводили развернутый клинический анализ крови, общий анализ мочи, сахар крови, анализ крови на RW, HBS- и HCV- антигены, ВИЧ, биохимический анализ крови, коагулограмму, определяли группу крови и резус-принадлежность согласно клиническим рекомендациям. А также больным с ОРС проводили анализ крови на IgE для исключения аллергического ОРС.

Клинический развернутый анализ крови проводили на гематологическом анализаторе «Sysmex K-1000» (Япония).

Содержание СРБ в сыворотке крови определяли методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии. Измерения производили на фотометре 5010 V5+ ROBERT RIELE GmbH&Co KG (Германия). Забор крови для клинических и биохимических исследований проводили при первичном обращении, на 5, 10, 21-е сутки наблюдения.

В носовом секрете определяли суммарную концентрацию стабильных метаболитов NO – нитратов и нитритов, для чего содержащиеся в нём нитрат-анионы восстанавливали с помощью «сухого восстановителя» (цинковая пыль и сернокислый марганец) до нитритов и определяли последние реакцией diazotирования с добавлением реактива Грисса на фотометре 5010 V5+ ROBERT RIELE GmbH&Co KG (Германия).

5) Морфологические и цитологические методы исследования. Всем больным ОРС выполнялись цитологические мазки-отпечатки с поверхности нижней носовой раковины, послеоперационным больным с раневой поверхности для оценки деструктивных изменений эпителия по методу Л.А. Матвеевой [232]. Забор мазка осуществлялся ватным тампоном, смоченным в стерильном физиологическом растворе, врацательными

движениями без надавливания наносили мазки на обезжиренные стекла, высушивали, фиксировали и окрашивали по Романовскому - Гимзе. При увеличении (окуляр 10 x объектив 100) определяли удельный вес цилиндрического и плоского эпителия (ПЭ), нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов и эритроцитов. Для нейтрофильных и эпителиальных клеток оценивали показатели клеточной деструкции: индекс деструкции клеток (ИДК), средний показатель деструкции (СПД), индекс цитолиза клеток (ИЦК) по формулам 2-4 [232].

$$\text{ИДК} = (n_1+n_2+n_3+n_4) / 100, \quad (2)$$

$$\text{СПД} = (1*n_1+2*n_2+3*n_3+4*n_4) / 100, \quad (3)$$

$$\text{ИЦК} = n_4 / (n_0+n_1+n_2+n_3+n_4), \quad (4)$$

где  $n_0$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $n_4$  — количество клеток соответствующего класса.

Номер класса деструкции определялся следующим образом: 0 — нормальная структура цитоплазмы и ядра клетки; 1 — не более половины деструкции цитоплазмы при нормальной структуре ядра; 2 — значительная, но неполная деструкция цитоплазмы, частичная деструкция ядра; 3 — полная деструкция цитоплазмы, значительная, но неполная деструкция ядра; 4 — полная деструкция с распадом цитоплазмы и ядра.

Для изучения морфологической картины носового секрета использовался метод клиновидной дегидратации (КД), разработанный В.Н. Шабалиным, С.Н. Шатохиной (2001) [31]. Зabor НС для фационного исследования осуществляли по следующей методике: в полость носа на уровне средней носовой раковины вводилась тонкая полоска стерильного поролона длиной 3 см, шириной 0,6 см и толщиной 0,4 см на 10-20 минут в зависимости от скорости пропитывания материала. После этого полоска поролона, впитавшая в себя секрет, удалялась и помещалась в 2-х граммовый шприц с предварительно вынутым поршнем. Затем поршнем выдавливалось отделяемое, впитавшееся в поролон, и аспирировалось дозатором. На обезжиренное предметное стекло,

расположенное строго горизонтально, наносилась полуавтоматическим дозатором капля секрета объемом 10 мкл, диаметром 5 - 7 мм, угол наклона поверхности капли 25 - 30°. При температуре 20°C и относительной влажности воздуха 65 - 70% образец высушивался в герметически закрытом шкафу в течение 6 часов. При завершении дегидратации получали фацию НС, которая представляла собой высушеннную пленку.

Для анализа зон фации полученные препараты фотографировали на морфометрическом комплексе, который состоял из микроскопа Olympus – BX41, цифрового фотоаппарата Olympus 5050Z. Качественную оценку давали в режиме (объектив  $\times 4$ ,  $\times 10$ ; приближение: zoom-18,5). В основе выявления и анализа зон фации лежал принцип изучения ее морфологических характеристик (наличие и характер распределения кристаллов по всей площади высушенной капли и их соотношение к её общей площади). Определяли наличие трёх зон: центральной, переходной и периферической и измеряли относительные площади зон с помощью программы Universal Desktop Ruler. Работа проводилась на кафедре нормальной физиологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (зав. кафедры – проф., д.м.н. Тананакина Т.П.).

Биохимические анализы крови, цитологические исследования НС больных были проведены в научно-исследовательской лаборатории кафедры медицинской химии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (зав. кафедрой – проф., д.м.н. Бойченко П.К.).

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 2.2).

Таблица 2.2 – Критерии оценки степени тяжести нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа

Показатели	Баллы			
	0	1	2	3
Время муколилиарного 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.

### 2.3 Статистические методы анализа полученных данных

Для проведения статистического анализа данных определяли их тип, что позволило оценить правомерность использования способа представления данных и статистического метода анализа. В экспериментальной части работы использовались количественные непрерывные (ширина и длина НП, толщина эпителия, толщина субэпителиального слоя, СРБ, концентрация метаболитов НО в сыворотке крови, СОЭ), качественные относительные (доля клеток в структуре эпителия, удельный вес пролиферирующих клеток, лейкоформула крови, ИТЭ, ИТС), качественные порядковые (степень выраженности воспаления и патологической регенерации в микропрепаратах), качественные

бинарные (наличие или отсутствие слизистого, гнойного или геморрагического отделяемого, синехий в носу, восстановления целостности СО, метаплазии). Для характеристики клинических групп использовались количественные непрерывные (возраст, длительность заболевания, время МЦТ, ИДК, СПД, ИЦК, количество лейкоцитов в клиническом анализе крови, СОЭ, СРБ, концентрация метаболитов NO в НС), качественные относительные (удельный вес клеток в риноцитограмме, относительные площади зон фаций НС, лейкоформула крови), качественные порядковые (степень выраженности жалоб, воспалительной реакции, нарушений кристаллизации НС и нарушений репаративной регенерации СО), качественные бинарные (пол, наличие или отсутствие жалоб, признаков воспалительной реакции СО, нарушений кристаллизации НС и репаративной регенерации СО).

Затем проводили анализ соответствия вида распределения количественного признака закону нормального распределения посредством вычисления критериев Шапиро-Уилки. Уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Описание количественных данных отличного от нормального распределения проводили с помощью медианы ( $Мe$ ), интерквартильного размаха [25 процентиль; 75 процентиль]. Описание качественных признаков проводили с помощью абсолютных и относительных частот, вычисленных с помощью кросstabуляционных таблиц.

С помощью критерия Краскела-Уоллиса были выявлены различия между группами. Далее, для выяснения между какими из групп эти различия существуют, проводили апостериорные сравнения. Различия между количественными параметрами независимых групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (для количественных данных), Кси-квадрата ( $\chi^2$ ) Пирсона (для качественных данных), между зависимыми группами – критерия Вилкоксона (для количественных данных), проверка нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами (для качественных данных). Различия считали

статистически значимыми в случаях, когда  $p \leq 0,05$ , при множественных сравнениях учитывали поправку Бонферрони.

Анализ корреляционных связей проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена:  $r \leq 0,25$  – слабая корреляция;  $0,25 < r < 0,75$  – умеренная корреляция;  $r \geq 0,75$  – сильная корреляция [243 - 245].

Соответственно выбранным методам исследования основные данные обрабатывались с помощью модулей системы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США).

# ГЛАВА 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПОСЛЕ ТРАВМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

### **3.1 Макроскопическая оценка состояния и исходов репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы и при воздействии регенеративной терапии**

Полученные данные при морфологическом исследовании свидетельствуют, что у крыс в контрольной и экспериментальных группах СО полости носа имеет характерное для неё строение, описанное в литературе [8, 236]. Носовая перегородка (НП) крыс состоит из двух отделов: хрящевой и костной, морфометрические данные НП представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Морфометрические данные носовой перегородки у лабораторных животных экспериментальных групп

Параметр	Величины параметров в группах исследования, Me [25%; 75%], см							
	Контроль n=80	Группа №1 (без лечения) n=80	Группа №2 (проф. Д) n=80	Группа №3 (ст. лечение) n=80	Группа №4 (Д) n=80	Группа №5 (Д+Дэ) n=80	Группа №6 (Де) n=80	Группа №7 (О) n=80
Длина	2,8 [2,6; 2,9]	2,7 [2,6; 2,8]	2,7 [2,6; 2,8]	2,7 [2,6; 2,9]	2,7 [2,6; 2,8]	2,7 [2,5; 2,8]	2,7 [2,5; 2,8]	2,7 [2,6; 2,8]
Ширина	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,3 [1,1; 1,7]	1,2 [1,0; 1,4]

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин

Статистически значимой разницы по морфометрическим данным НП у крыс между группами выявлено не было.

СО перегородки носа в норме была розовая, без отёка, влажная, покрыта прозрачным слизистым секретом, местами отчётливо просматривался сосудистый рисунок (рисунок 3.1).



Рисунок 3.1. Макропрепарат носовой перегородки у крыс контрольной группы

При исследовании макропрепараторов НП крыс экспериментальных групп визуально на 2-е сутки после травмы отличий выявлено не было: в полости носа отмечалось мутное геморрагическое отделяемое, сгустки крови, СО перегородки носа была с кровоизлияниями, выраженной инъекцией сосудов, отечна, с геморрагическим экссудатом, определялся линейный дефект НП (рисунок 3.2).

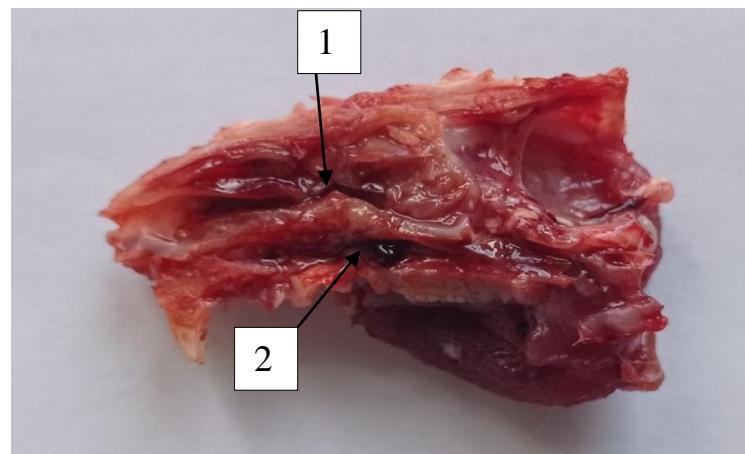


Рисунок 3.2. Макропрепарат носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) на 2-е сутки после травмы: 1 – линейный дефект; 2 – геморрагический экссудат

Начиная с 3-4-х суток эксперимента во всех экспериментальных группах у животных наблюдались симптомы острого ринита в виде выделения из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чихания, хрюкания носом, что сопровождалось периодическим расчёсыванием носа. СО носовой полости была гиперемирована, отёчна (рисунок 3.3).

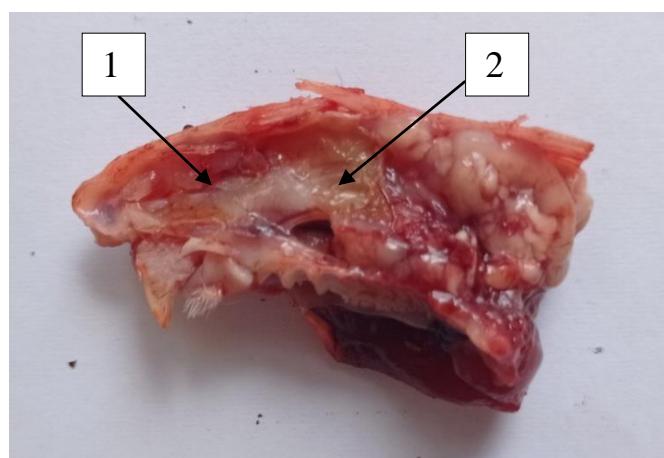


Рисунок 3.3. Макропрепарат носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) на 5-е сутки после травмы: 1 – линейный дефект, 2 – слизисто-гнойное отделяемое

На 5-й день эксперимента в полости носа крыс экспериментальных групп №№ 2-5 по характеру секрета отмечалась статистически значимая ( $p \leq 0,05$ ) разница с экспериментальной группой №1 (без лечения): в первой группе у 80,0% (8) животных отмечался гнойный характер НС, в группе №2 (проф. Д) и группе №3 (ст. лечение) только у 30,0% (3) животных, в группе №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) у 20,0% (2) животных (рисунок 3.4).

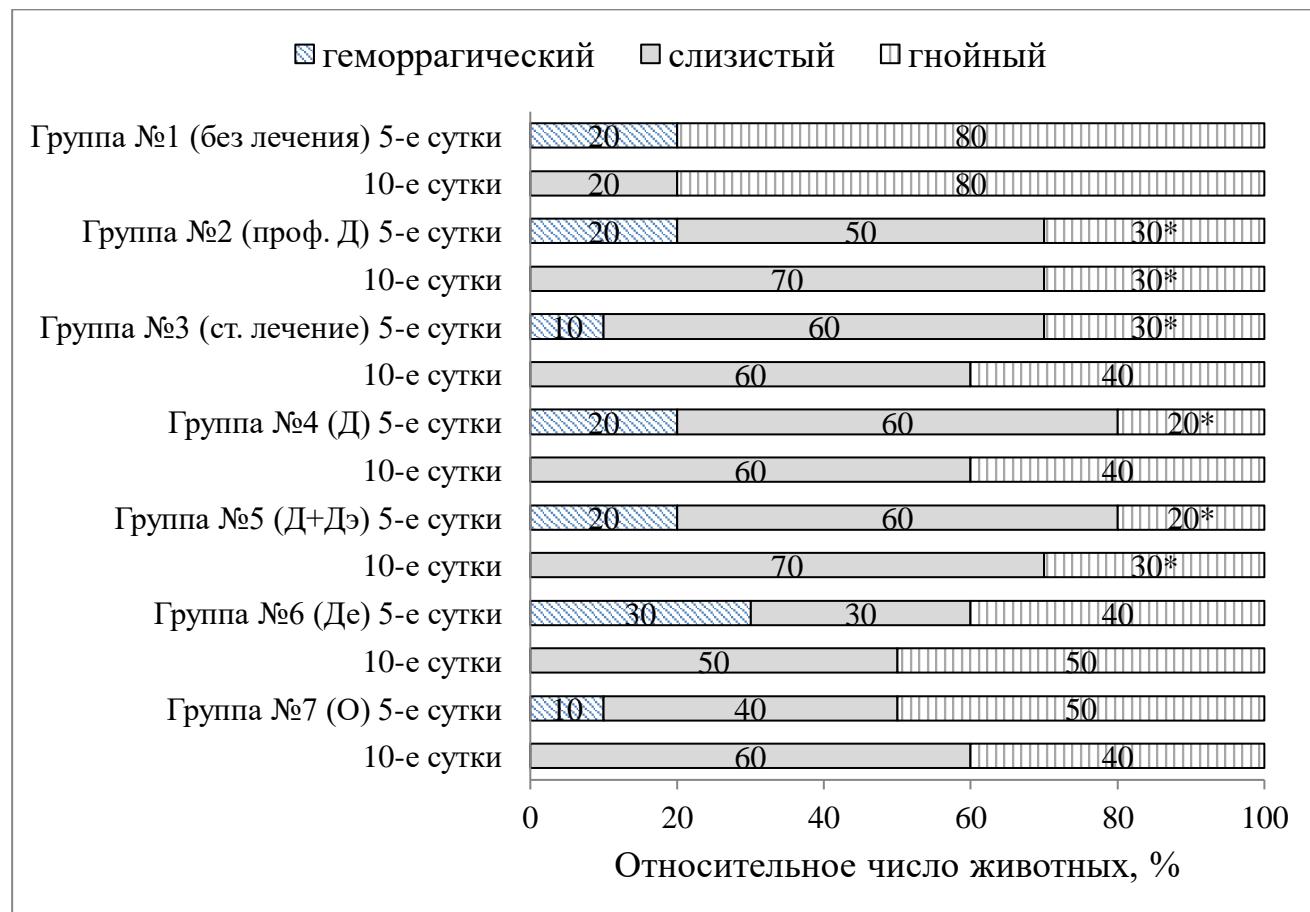


Рисунок 3.4. Распределение животных по характеру носового секрета в экспериментальных группах на 5-10-е сутки эксперимента: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия с экспериментальной группой №1 (без лечения)

Геморрагическое отделяемое на 5-е сутки уже отмечалось в единичных случаях: в группах №1 (без лечения), №2 (проф. Д), №4 (Д), №5 (Д+Дэ) – у 20,0% (2) животных, в группах №3 (ст. лечение) и №7 (О) – у 10,0% (1) животного, в группе №6 (Де) – у 30,0% (3) животных.

На 10-й день клинические симптомы ринита сохранялись во всех группах, дефект на перегородке носа за счёт уменьшения отёка выглядел более чётким, СО в сравнении со 5-ми сутками была более бледная, дефект очищался от детрита (рисунок 3.5).

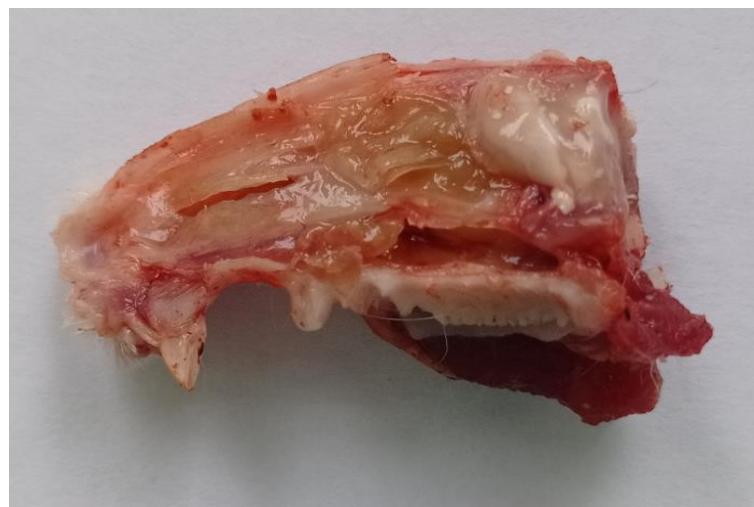


Рисунок 3.5. Макропрепарат носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) на 10-е сутки после травмы

На 10-е сутки после травмы в полости носа крыс экспериментальных групп №2 (проф. Д) и №5 (Д+Дэ), где животным был назначен Деринат, отмечалась гнойное отделяемое только у 30,0% (3) животных, что было статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) меньше, чем в экспериментальной группе №1 (без лечения) – у 80,0% (8) животных (рисунок 3.4).

Кроме того, в группе №2 (проф. Д), №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) уже на этом сроке отмечалась заживление дефекта с краёв раны – у 20,0% (2), 10,0% (1) и 10,0% (1) животного соответственно (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Макроскопическая оценка заживления дефекта носовой перегородки у крыс экспериментальных групп

Заживление в сроки наблюдения		Частота встречаемости признака в экспериментальных группах, n / %							p
		Группа №1 (без лечения) (n=80)	Группа №2 (проф. Д) (n=80)	Группа №3 (ст. лечение) (n=80)	Группа №4 (Д) (n=80)	Группа №5 (Д+ДЭ) (n=80)	Группа №6 (Де) (n=80)	Группа №7 (О) (n=80)	
	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	P <sub>7</sub>		
10 сутки	Краевое	-	2 / 20,0%	-	1 / 10,0%	1 / 10,0%	-	-	
14 сутки	Краевое	2 / 20,0%	3 / 30,0%	1 / 10,0%	2 / 20,0%	3 / 30,0%	2 / 20,0%	2 / 20,0%	
21 сутки	Краевое	5 / 50,0%	6 / 60,0%	6 / 60,0%*	8 / 80,0%*	8 / 80,0%*	6 / 60,0%	7 / 70,0%*	
				<b>p=0,03</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,01</b>		<b>p=0,01</b>	
30 сутки	Частичное	-	-	-	1 / 10,0%	-	-	-	
	Краевое	8 / 80,0%	6 / 60,0%	7 / 70,0%	5 / 50,0%	2 / 20,0%	7 / 70,0%	8 / 80,0%	P <sub>1</sub> .P <sub>5</sub> , <b>p=0,02</b> P <sub>3</sub> .P <sub>5</sub> , <b>p=0,01</b> P <sub>5</sub> .P <sub>6</sub> , <b>p=0,01</b> P <sub>5</sub> .P <sub>7</sub> , <b>p=0,01</b>
	Частичное	2 / 20,0%	4 / 40,0%	3 / 30,0%	5 / 50,0%	6 / 60,0%	3 / 30,0%	2 / 20,0%	
42 сутки	Полное	-	-	-	-	2 / 20,0%	-	-	
	Краевое	2 / 20,0%*	1 / 10,0%*	1 / 10,0%*	-	-	-	-	
		<b>p=0,02</b>	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,01</b>					

	Частичное	6 / 60,0%	6 / 60,0%	6 / 60,0%	5 / 50,0%	4 / 40,0%	7 / 70,0%*	-	
	Полное	2 / 20,0%	3 / 30,0%	3 / 30,0%	5 / 50,0%	6 / 60,0%	4 / 40,0%	3 / 30,0%	
60-е сутки	Частичное	4 / 40,0%	3 / 30,0%	3 / 30,0%	1 / 10,0%	-	2 / 20,0%	3 / 30,0%	
	Полное	6 / 60,0%	7 / 70,0%	7 / 70,0%	9 / 90,0%	10 / 100%*	8 / 80,0%	7 / 70,0%	
						<b>p=0,01</b>			

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

Распределение характера носового секрета у крыс экспериментальных групп на 14 - 21-е сутки эксперимента представлено на рисунке 3.6.

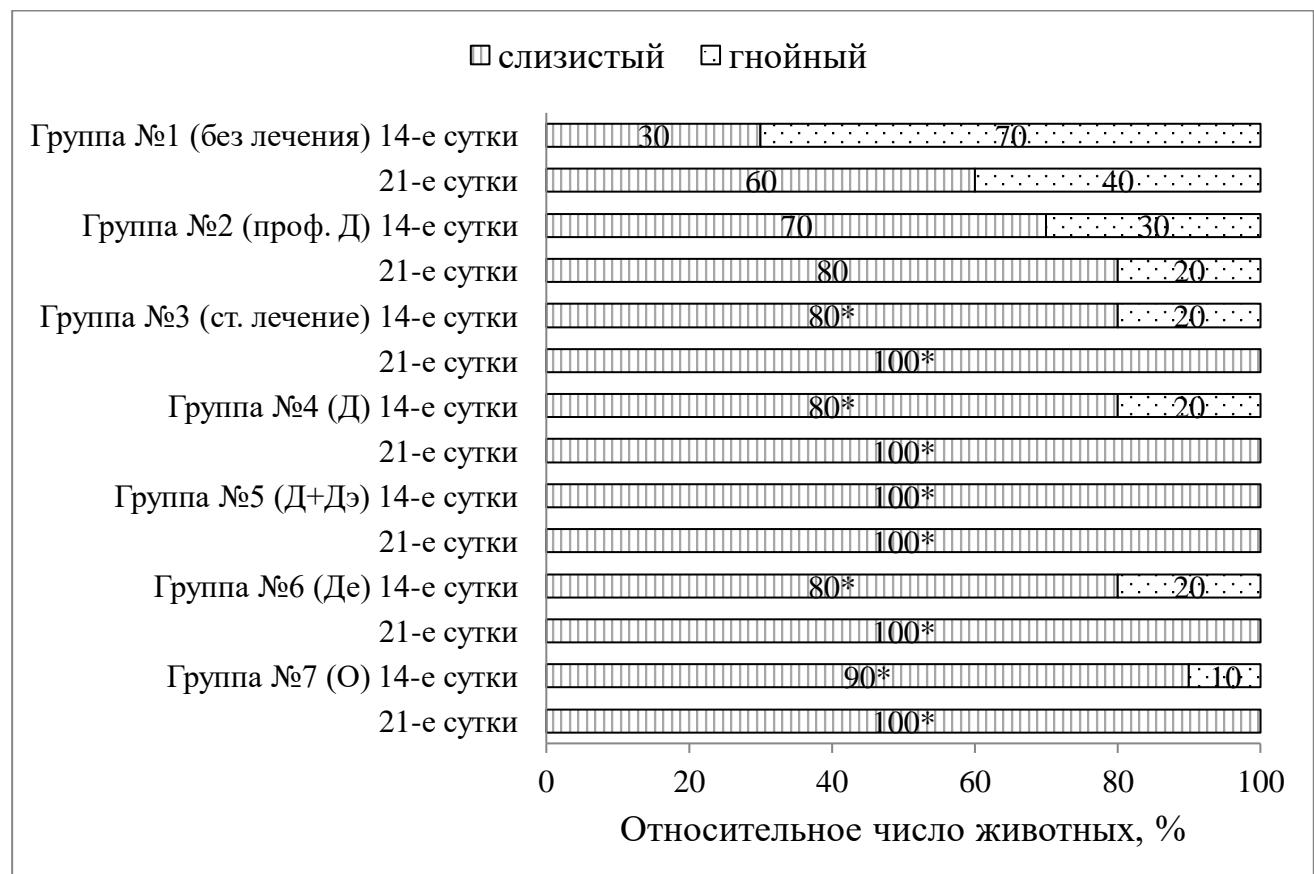


Рисунок 3.6. Распределение характера носового секрета у крыс экспериментальных групп на 14 - 21-е сутки эксперимента: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия с экспериментальной группой №1 (без лечения)

На 14-е сутки НС у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) был мутный, гнойного характера у 70,0% (7) животных, на макропрепаратах сохранялся умеренный отёк СО, полнокровие сосудов, края дефекта чётко визуализировались, заживление отмечалось с краёв раны у 20,0% (2) животных.

В группах №№ 3-7, получавших противовоспалительное лечение, регистрировалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение гнойного отделяемого в полости носа в сравнении с экспериментальной группой №1 (без лечения). Следует отметить, что в группе №5 (Д+Дэ) уже к 14-му дню гнойного отделяемого не наблюдалось ни у одного животного, отмечалось

катаральное воспаление со слизистым характером отделяемого у 100% (10) животных.

На 14-е сутки во всех группах отмечалось только краевое заживление раны без статистически значимой разницы ( $p>0,05$ ) между исследуемыми группами (таблица 4.2).

На 21-е сутки после травмы у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) сохранялась инъекция сосудов СО, у 60,0% (6) животных НС был слизистого, у 40,0% (4) животных гнойного характера. Отмечалось заживление с краёв раны у 50,0% (5) животных (рисунок 3.7).

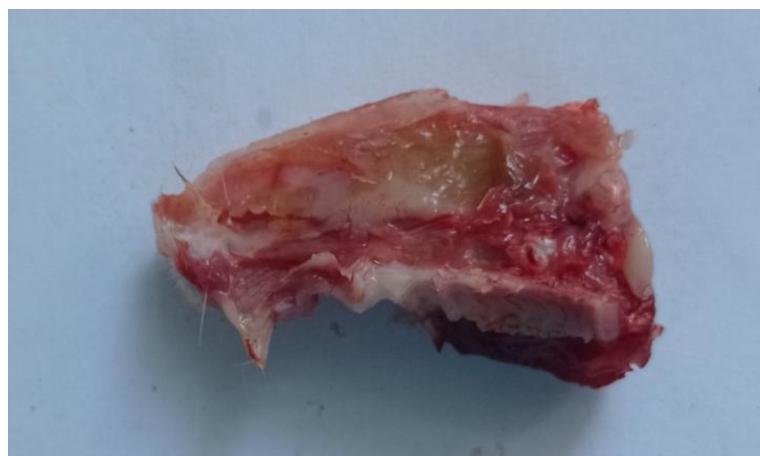


Рисунок 3.7. Макропрепарат носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) на 21-е сутки после травмы: заживление дефекта с краёв раны

На 21-е сутки воспалительная реакция СО была менее выражена ( $p\leq 0,05$ ) в экспериментальных группах №№ 3-7 в сравнении с группой №1 (без лечения), где не проводилось противовоспалительное лечение. Характер НС в этих группах уже к 21-м суткам у всех 100% (10) животных был слизистый в отличие от группы №1 (без лечения), где у 40,0% (4) животных сохранялось гнойное отделяемое в полости носа (рисунок 3.6).

В экспериментальной группе №4 (Д) уже на 21-е сутки у 10,0% (1) животных отмечалось почти полное заживление дефекта (рисунок 3.8).



Рисунок 3.8. Макропрепарат носовой перегородки у крысы экспериментальной группы №4 (Д) на 21-е сутки после травмы: частичное заживление дефекта носовой перегородки

На 30-е сутки после травмы у всех животных экспериментальной группы №1 (без лечения) НС в полости носа был слизистого характера, на макропрепаратах у 80,0% (8) животных заживление дефекта только начиналось с края раны, и только у 20,0% (2) животных раневой дефект был почти полностью закрыт. Следует отметить, что в экспериментальной группе №5 (Д+Дэ) регистрировалось активное заживление дефекта, был выявлен статистически значимый ( $P_1-P_5, p=0,02; P_1-P_{3,6,7}, p=0,01$ ) результат: на 30-е сутки в этой группе было отмечено полное заживление дефекта у 20,0% (2) животных, преобладало частичное восстановление – у 60,0% (6) животных, и только у 20,0% (2) животных наблюдались начальные признаки заживления с краёв раны (таблица 3.2).

К 42-м суткам у крыс всех групп СО была бледно-розового цвета, без признаков гнойного воспаления, в области заживления дефекта отмечалось некоторое утолщение СО, усиление её васкуляризации. На 42-е сутки в группах №№ 4-7, принимавших репаранты, у животных преобладали частичное и полное заживление дефекта, в то время как в группах №№ 1-3 отмечалось более длительное заживление дефекта: у 20,0% (2) животных в группе №1 (без лечения) и у 10,0% (1) животного в группах №2 (проф. Д) и №3 (ст. лечение) заживление только начиналось с краёв раны (таблица 3.2).

Через 2 месяца после травмы в группе №1 (без лечения) у 40,0% (4) животных отмечалось частичное заживление, края дефекта были значительно утолщены, бледного цвета – «омозолелые края», а у 60,0% (6) животных полное заживление (рисунок 3.9).

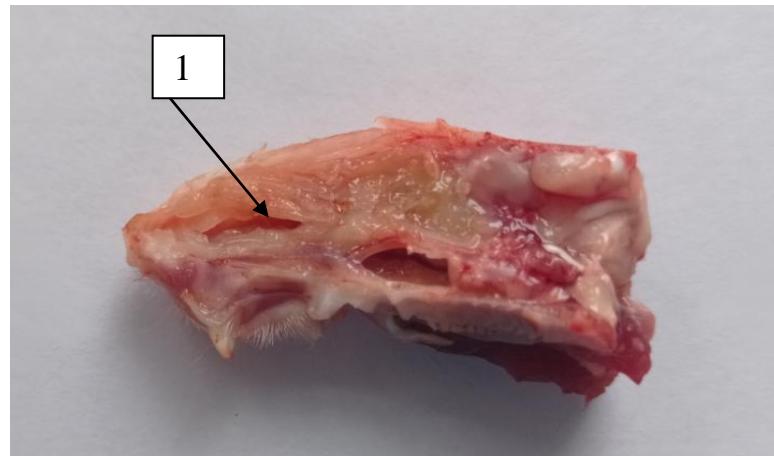


Рисунок 3.9. Макропрепарат носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) на 60-е сутки после травмы: 1 – «омозолелые» края у дефекта

К 60-м суткам полное заживление дефекта НП у всех 100% (10) крыс было зарегистрировано только в экспериментальной группе №5 (Д+Дэ), что статистически значимо ( $p_{1-5}=0,04$ ) отличалось от экспериментальной группы №1 (без лечения).

Появление в носу синехий между НП и латеральной стенкой носа расценивалось как проявления патологической регенерации СО. Синехии в носу были обнаружены в группе №1 (без лечения) уже на 30-е сутки у 20,0% (2) животных (рисунок 3.10).

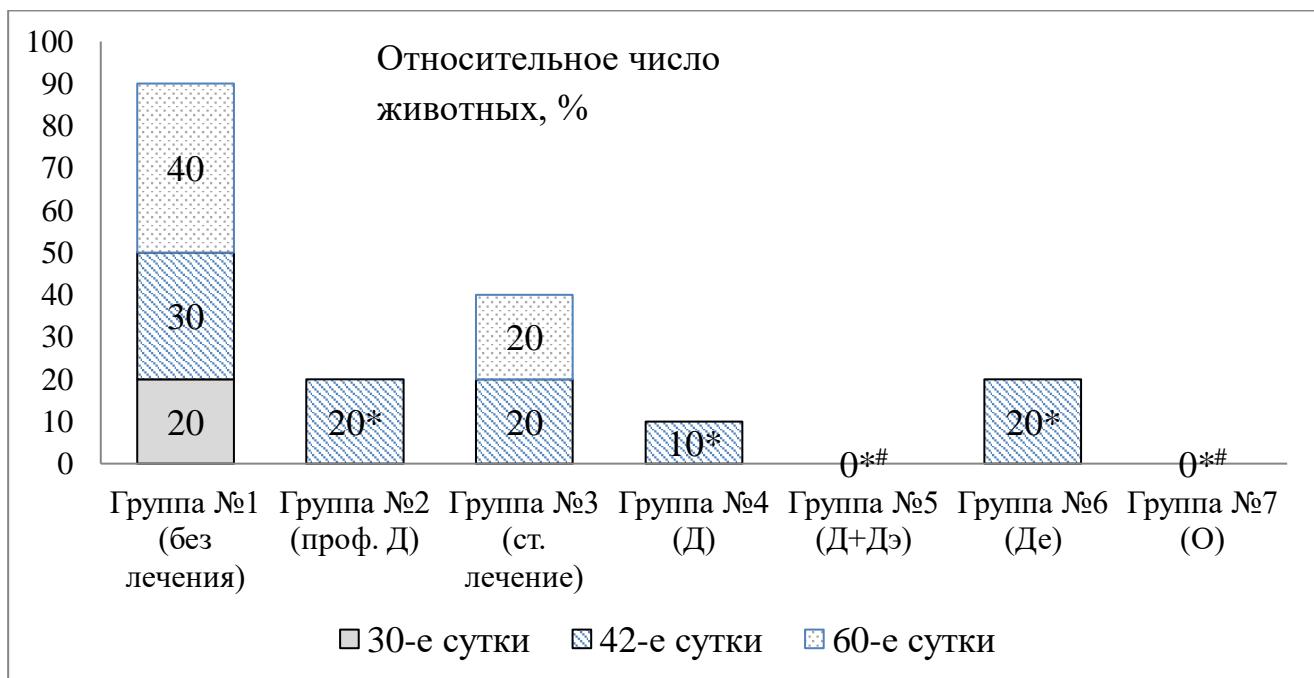


Рисунок 3.10. Частота встречаемости синехий в полости носа у крыс экспериментальных групп за весь период наблюдения. Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой группой и группой №1 (без лечения); # – между исследуемой группой и группой №3 (ст. лечение)

В носовой полости крыс групп №5 (Д+Дэ) и №7 (О) на всех сроках наблюдения синехий отмечено не было, что статистически значимо ( $P_1.P_{5,7}, p=0,002$ ;  $P_3.P_{5,7}, p=0,04$ ) было ниже, чем в экспериментальных группах №1 (без лечения) – у 11,3% (9) животных и №3 (ст. лечение) – у 5,0% (4) животных. В экспериментальной группе №4 (Д) спаечный процесс был обнаружен у 1,3% (1) животного ( $P_1.P_4, p=0,01$ ), в группе №2 (проф. Д) и №6 (Де) – у 2,5% (2) животных ( $P_1.P_2, P_1.P_6, p=0,02$ ), что также статистически значимо меньше, чем в группе №1 (без лечения).

Таким образом, после травмы СО полости носа на 4-5-е сутки при оценке клинической картины и макропрепараторов были выявлены характерные симптомы ринита: приступы чихания и хрюкания у животных, расчёсывание носа, слизисто-гнойное отделяемое из носа, насыхание корок, гиперемия и отёк СО. Более выраженная и длительная воспалительная реакция (до 30 суток), высокий

удельный вес синехий (у 11,3% (9) животных) отмечались в экспериментальной группе №1 (без лечения), где животным не проводилось противовоспалительное лечение. Наилучший как противовоспалительный, так и регенеративный эффект был выявлен при использовании комбинации Дерината и антиоксиданта Димефосфона в группе №5, так как у животных наступало более раннее (на 14-е сутки) очищение носовой полости от гнойного отделяемого, кроме отсутствия синехий у всех животных отмечалось полное заживление дефекта к 60-м суткам. Регенеративный эффект Дерината также подтвержден в группах №2 (проф. Д) и №4 (Д), где на фоне стихания клинической картины воспаления уже с 10-х суток отмечались активные признаки заживления раневого дефекта с краёв раны, а к 21-м суткам у большинства животных уже отмечалось частичное заживление дефекта. Следует отметить, что в группах №5 (Д+Дэ) и №7 (О) на всех сроках наблюдения синехий в полости носа отмечено не было, что статистически значимо ( $P_1-P_{5,7}$ ,  $p=0,002$ ;  $P_3-P_{5,7}$ ,  $p=0,04$ ) было ниже, чем в экспериментальных группах №1 (без лечения) и №3 (ст. лечение), где синехии отмечались у 11,3% (9) и 5,0% (4) животных соответственно.

С целью подтверждения положительного терапевтического воздействия предложенных схем лечения препаратами-репарантами различного механизма действия проводилось дальнейшее детальное изучение микроскопических морфологических изменений в СО.

### **3.2 Микроскопическая оценка состояния и исходов репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы и при воздействии регенеративной терапии**

При микроскопическом исследовании СО НП крыс контрольной группы не отмечалось признаков её воспаления, травмы: определялся целый реснитчатый эпителий на всём протяжении с чётко визуализированными реснитчатыми, базальными и бокаловидными клетками, базальной мембраной и собственной соединительнотканной пластинкой (рисунок 3.11).

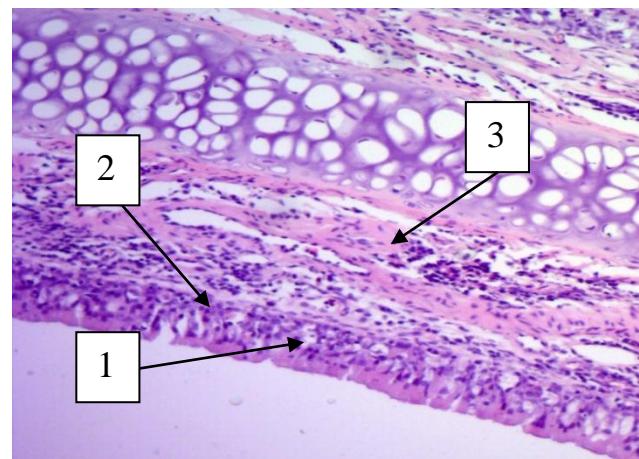


Рисунок 3.11. Микропрепарат носовой перегородки у крыс контрольной группы, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x100): 1 – мерцательный эпителий; 2 – базальная мембрана; 3 – собственная соединительнотканная пластинка

Собственная пластинка состояла из рыхлой волокнистой соединительной ткани с расположенными в ней сосудами микроциркуляторного русла, клетками соединительной ткани.

Толщина эпителия на всех сроках наблюдения в контрольной группе не имела статистически значимых отличий ( $p>0,05$ ) и составляла 51,8 [43,1; 58,0] мкм. В составе эпителия преобладали реснитчатые клетки, удельный вес которых достигал 50,1 [48,4; 51,2] %. Значительное место в структуре эпителия занимали бокаловидные клетки – 11,3 [10,4; 12,4] %, количество недифференцированных клеток составляло 4,2 [3,9; 4,8] %, доля пролиферирующих – 4,9 [4,4; 5,1] % (рисунок 3.12).

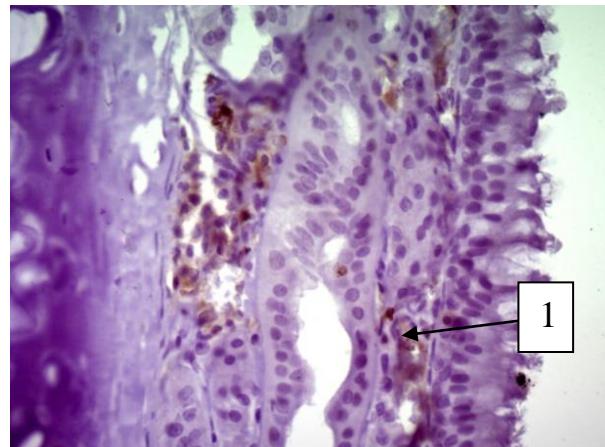


Рисунок 3.12. Уровень пролиферативной активности клеток реснитчатого эпителия у крыс контрольной группы (x400): 1 – иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67

Статистически значимой разницы между структурой клеточного состава СО у крыс контрольной группы на разных сроках исследования не выявлено ( $p>0,05$ ).

На основании вышеизложенного можно заключить, что клеточный состав эпителия в группе интактных животных имел типичный план строения, описанный в литературе [8, 59, 237, 247].

В микропрепаратах всех экспериментальных групп на 2-е сутки после травмы СО определялись десквамация и некроз эпителия, кровоизлияния, утолщение субэпителиального слоя за счёт отёка и нейтрофильной инфильтрации (рисунок 3.13).

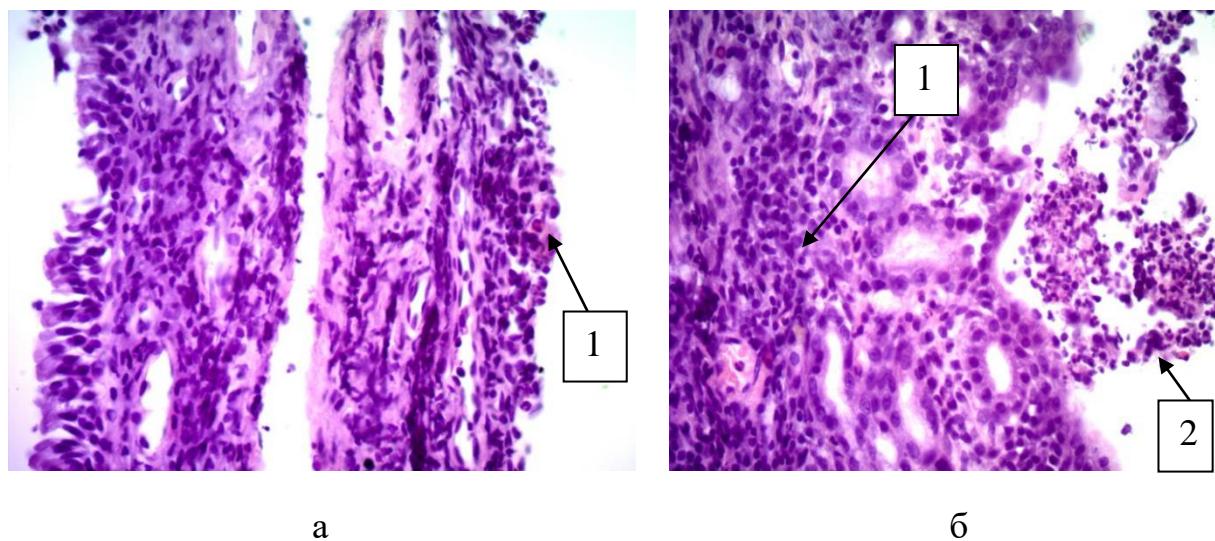


Рисунок 3.13. Микропрепараты носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) после травмы на 2-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция: а (x100): 1 – диапедезное кровоизлияние; б (x400): 1 – нейтрофильная инфильтрация, 2 – десквамация эпителия

Наблюдались очаги с обнажением базальной мембранны, отмечалось расширение межклеточных пространств.

Дефекты эпителиальной выстилки оценивались на 2-е сутки во всех группах на максимальные 3,0 [3,0; 3,0] балла (рисунок 3.14).

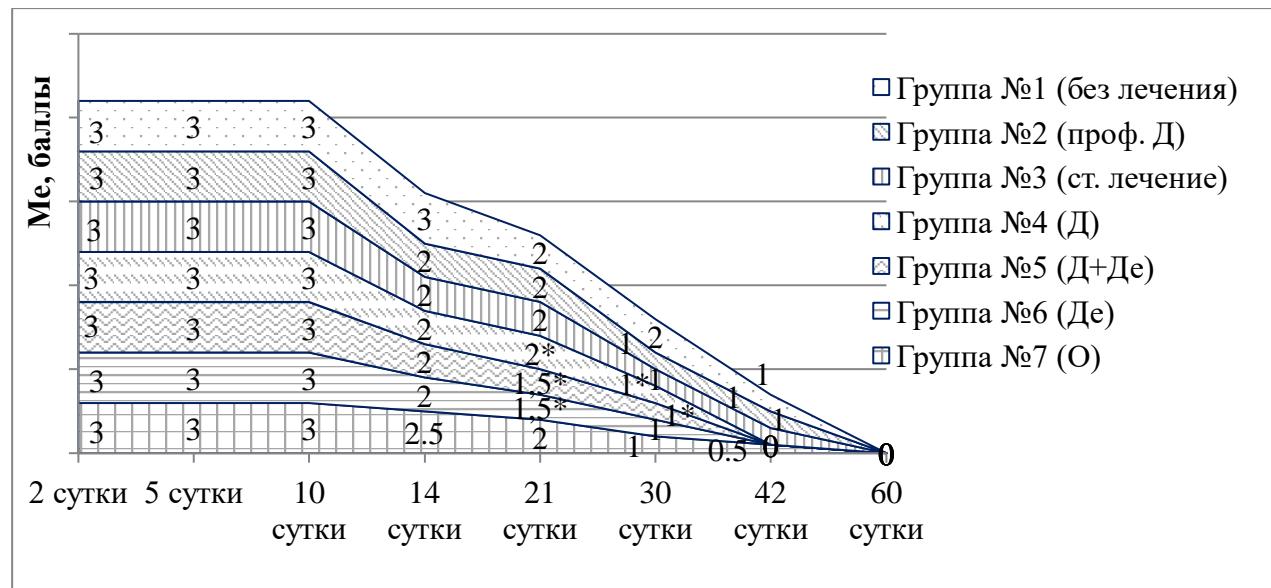


Рисунок 3.14. Оценка количества дефектов эпителия в экспериментальных группах на разных сроках лечения в баллах. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой группой и группой №1 (без лечения)

Инфильтрация воспалительными клеточными элементами в группе №1 (без лечения), №6 (Де) и №7 (О) составила 2,0 [2,0; 3,0] балла, в группе №2 (проф. Д), №3 (ст. лечение), №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) – 2,0 [2,0; 2,0] балла (рисунок 3.15).

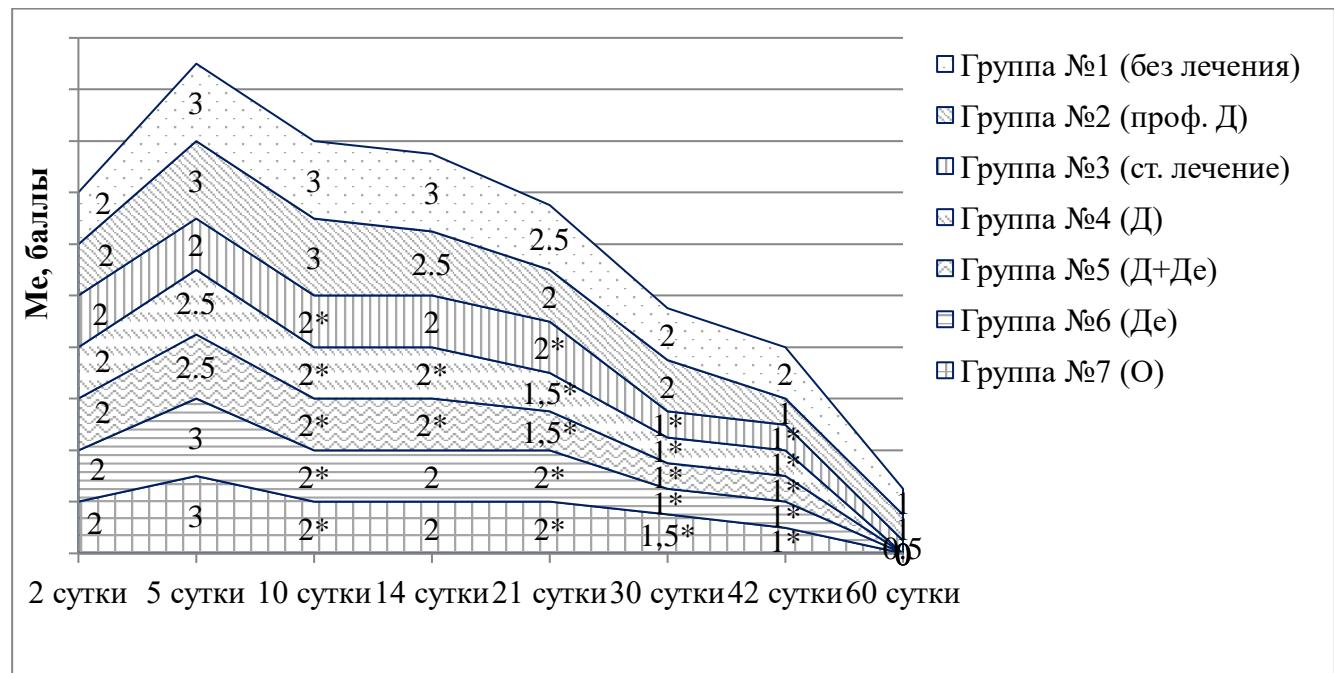


Рисунок 3.15. Оценка степени инфильтрации эпителия воспалительными клеточными элементами в экспериментальных группах на разных сроках лечения в баллах. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой группой и группой №1 (без лечения)

Отёк и расширение межклеточных пространств оценивались в группе №1 (без лечения) на 3,0 [2,0; 3,0] балла, в группе №2 (проф. Д), №3 (ст. лечение), №5 (Д+Дэ) и №6 (Де) – на 2,0 [2,0; 3,0] балла, в группе №4 (Д) – на 2,0 [2,0; 2,0] балла, в группе №7 (О) – на 2,5 [2,0; 3,0] балла (рисунок 3.16).

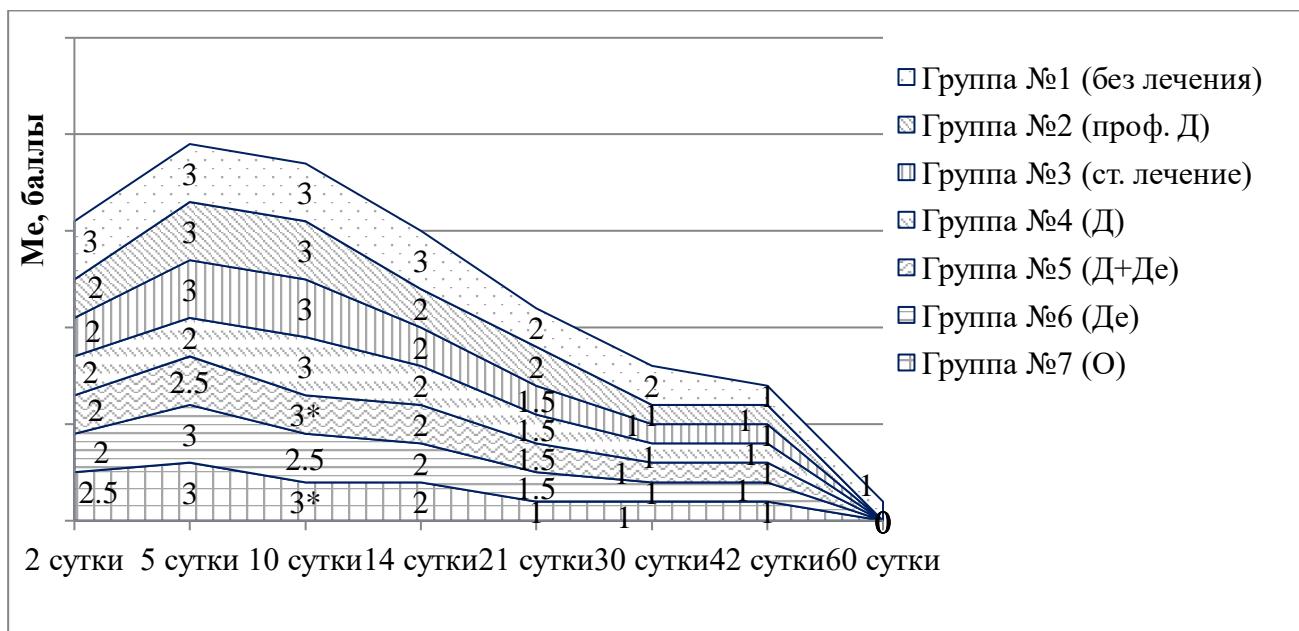


Рисунок 3.16 Оценка степени отёка и расширения межклеточных пространств эпителия в экспериментальных группах на разных сроках лечения в баллах. Статистически значимые ( $p\leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой группой и группой №1 (без лечения)

Статистически значимых различий между экспериментальными группами по степени выраженности воспалительных изменений в СО на 2-е сутки выявлено не было ( $p>0,05$ ).

На 2-е сутки толщина эпителия статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) уменьшилась во всех группах в сравнении с контрольной группой за счёт наличия участков десквамации без различий между группами ( $p>0,05$ ). Индекс толщины эпителия на 2-е сутки в экспериментальной группе №1 (без лечения) составил 0,3 [0,3; 0,5], во второй – 0,4 [0,3; 0,4], в остальных – 0,4 [0,3; 0,5] (таблица 3.3)

Индекс толщины субэпителиального слоя на 2-е сутки увеличился во всех группах в сравнении с контрольной группой за счёт отёка: в экспериментальной группе №1 (без лечения) составил 1,5 [1,5; 1,6], в группе №2 (проф. Д) – 1,3 [1,3; 1,4], в группе №3 (ст. лечение), №4 (Д), №7 (О) – 1,5 [1,4; 1,5], в группе №5 (Д+Дэ) – 1,2 [1,2; 1,2], в группе №6 (Дэ) – 1,4 [1,4; 1,5] (таблица 3.4).

Таблица 3.3 – Индекс толщины эпителия у крыс экспериментальных групп в разные сроки наблюдения

Сроки исследования, сутки	Величина индекса толщины эпителия в экспериментальных группах, $Me [25%; 75%]$							p
	Группа №1 (без лечения) (n=80)	Группа №2 (проф. Д) (n=80)	Группа №3 (ст. лечение) (n=80)	Группа №4 (Д) (n=80)	Группа №5 (Д+Д <sub>э</sub> ) (n=80)	Группа №6 (Д <sub>э</sub> ) (n=80)	Группа №7 (О) (n=80)	
	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	P <sub>7</sub>	
2	0,3 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,4 [0,3/0,4] <sup>#</sup>	0,4 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,4 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,4 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,4 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,4 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	
5	0,4 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,7 [0,6; 0,7] * <sup>#</sup>	0,5 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,5 [0,4; 0,6] * <sup>#</sup>	0,4 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,5 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	0,4 [0,3; 0,5] <sup>#</sup>	<b>P<sub>2</sub>-P<sub>1,3,5,6</sub>, p=0,0001 P<sub>2</sub>-P<sub>4,7</sub>, p=0,002</b>
		<b>p=0,01</b>		<b>p=0,04</b>				
10	0,7 [0,6; 0,8] * <sup>#</sup>	0,8 [0,7; 0,8] <sup>#</sup>	0,7 [0,7; 0,8] * <sup>#</sup>	0,7 [0,7; 0,9] **	0,9 [0,7; 0,9] * <sup>#</sup>	0,8 [0,6; 0,9] * <sup>#</sup>	0,9 [0,6; 1,0] * <sup>#</sup>	
	<b>p=0,01</b>		<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	
14	0,8 [0,6; 0,9] <sup>#</sup>	0,7 [0,6; 0,9] <sup>#</sup>	0,8 [0,8; 0,9] <sup>#</sup>	0,8 [0,8; 0,9] <sup>#</sup>	0,8 [0,7; 0,8] <sup>#</sup>	0,8 [0,8; 0,9] <sup>#</sup>	0,8 [0,8; 0,9] <sup>#</sup>	
21	0,8 [0,8; 0,9] <sup>#</sup>	0,9 [0,8; 0,9] * <sup>#</sup>	0,9 [0,8; 0,9] <sup>#</sup>	1,0 [1,0;1,1]*	1,2 [1,0; 1,2]*	1,0 [0,9; 1,1]*	0,9 [0,9; 1,1]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>4</sub>; P<sub>2</sub>-P<sub>4,5,6</sub>, p=0,0001 P<sub>1</sub>.P<sub>5</sub>,</b>

		p=0,03		p=0,01	p=0,01	p=0,02	p=0,04	p=0,0002 P <sub>1</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,001 P <sub>1,2</sub> .P <sub>7</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> .P <sub>4,5</sub> , p=0,002 P <sub>3</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,004
30	0,9 [0,8; 1,0] <sup>#</sup>	0,9 [0,9; 1,0] * <sup>#</sup>	0,9 [0,9; 1,0] <sup>#</sup>	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	P <sub>1</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,003 P <sub>1,2</sub> .P <sub>5,6</sub> ; P <sub>2</sub> .P <sub>4</sub> ; P <sub>3</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,002 P <sub>3</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,004
		<b>p=0,04</b>						
42	1,2 [1,0; 1,2] * <sup>#</sup>	1,1 [1,0; 1,2] *	1,2 [1,0; 1,2] * <sup>#</sup>	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	
		<b>p=0,02</b>			<b>p=0,03</b>	<b>p=0,02</b>		
60	1,0 [0,9; 1,0] *	1,1 [0,9; 1,2]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	1,1 [0,9; 1,2]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	
		<b>p=0,01</b>						

Статистически значимые (p≤0,05) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup>#</sup> – между исследуемой группой и контрольной группой

Таблица 3.4 – Индекс толщины субэпителиального слоя у крыс экспериментальных групп в разные сроки наблюдения

Сроки исследования, сутки		Величина индекса субэпителиального слоя в экспериментальных группах, Мe [25%; 75%]							p		
		Группа №1 (без лечения) (n=80)		Группа №2 (проф. Д) (n=80)		Группа №3 (ст. лечение) (n=80)		Группа №4 (Д) (n=80)			
		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	P <sub>7</sub>			
2-е		1,5 [1,5; 1,6] #	1,3 [1,3; 1,4] #	1,5 [1,4; 1,5] #	1,5 [1,4; 1,5] #	1,2 [1,2; 1,2] #	1,4 [1,4; 1,5] #	1,5 [1,4; 1,5] #	P <sub>2</sub> -P <sub>1,7</sub> , p=0,0002 P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,0003 P <sub>2</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,0004 P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,01 P <sub>2</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,002 P <sub>5</sub> -P <sub>1,3,4,6,7</sub> , p=0,0001		
5-е		1,6 [1,6; 1,7] *#	1,6 [1,5; 1,7] *#	1,3 [1,2; 1,4] #	1,3 [1,2; 1,6] #	1,2 [1,2; 1,3] #	1,4 [1,3; 1,6] #	1,3 [1,2; 1,4] #	P <sub>1</sub> -P <sub>3,5,7</sub> ; P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,0001 P <sub>1</sub> -P <sub>4,6</sub> , p=0,001 P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,003 P <sub>2</sub> -P <sub>4,6</sub> , p=0,04 P <sub>2</sub> -P <sub>7</sub> , p=0,002 P <sub>5</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,04		
		p=0,02	p=0,01								
10-е		1,6 [1,3; 1,6] #	1,4 [1,3; 1,6] #	1,2 [1,2; 1,4] #	1,2 [1,2; 1,3] #	1,2 [1,1; 1,2] #	1,2 [1,2; 1,3] * *	1,2 [1,1; 1,3] * *	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,02 P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub> ; P <sub>2</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,001 P <sub>1</sub> -P <sub>6,7</sub> ; P <sub>2</sub> -P <sub>7</sub> , p=0,0002 P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,04 P <sub>2</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,003 P <sub>5</sub> -P <sub>1,2</sub> , p=0,0001		
							p=0,01	p=0,01			
14-е		1,6 [1,3; 1,6] #	1,4 [1,3; 1,6] #	1,1 [1,1; 1,2] *#	1,2 [1,1; 1,2] #	1,2 [1,1; 1,2] #	1,2 [1,2; 1,3] #	1,2 [1,2; 1,1] #	P <sub>1</sub> -P <sub>3,4,5</sub> ; P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,0001 P <sub>1</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,001		

								<b>p=0,01</b>		
									<b>P<sub>1</sub>-P<sub>7</sub>,p=0,0003</b> <b>P<sub>2</sub>-P<sub>4,5</sub>, p=0,0002</b> <b>P<sub>2</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,004</b> <b>P<sub>2</sub>-P<sub>7</sub>, p=0,002</b>	
21-е	1,4 [1,3; 1,6] #	1,4 [1,3; 1,5] #	1,1 [1,1; 1,2] #	1,1 [1,1; 1,2] #	1,1 [1,1; 1,1] #	1,2 [1,2; 1,2] #	1,2 [1,1; 1,2] #		<b>P<sub>1</sub>-P<sub>3,4,5,7</sub>; P<sub>2</sub>-P<sub>4,5</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>; P<sub>2</sub>.P<sub>3</sub>, p=0,0003</b> <b>P<sub>2</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,002</b> <b>P<sub>2</sub>.P<sub>7</sub>, p=0,001</b>	
30-е	1,2 [1,2; 1,3] *#	1,2 [1,2; 1,3] *#	1,1 [1,1; 1,2] #	1,1 [1,1; 1,2] #	1,1 [1,1; 1,1] #	1,1 [1,1; 1,2] #	1,1 [1,1; 1,1] #		<b>P<sub>1</sub>-P<sub>3,6</sub>; P<sub>2</sub>-P<sub>7</sub>, p=0,0003</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>4,5,7</sub>; P<sub>2</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>2</sub>.P<sub>3</sub>, p=0,01</b> <b>P<sub>2</sub>.P<sub>4</sub>, p=0,001</b> <b>P<sub>2</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,02</b>	
	<b>p=0,04</b>	<b>p=0,03</b>								
42-е	1,2 [1,2; 1,3] #	1,2 [1,1; 1,2] #	1,2 [1,1; 1,2] #	1,1 [1,0; 1,1] #	1,1 [1,0; 1,1] #	1,1 [1,1; 1,1] #	1,1 [1,1; 1,1] #		<b>P<sub>1</sub>.P<sub>4,5</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>; P<sub>2</sub>.P<sub>4,5</sub>; P<sub>3</sub>.P<sub>4,5</sub>, p=0,001</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>7</sub>, p=0,0003</b> <b>P<sub>2,3</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,02</b> <b>P<sub>2</sub>.P<sub>7</sub>, p=0,01</b> <b>P<sub>3</sub>.P<sub>7</sub>, p=0,003</b>	
60-е	1,2 [1,2; 1,2] #	1,2 [1,1; 1,2] #	1,1 [1,1; 1,2] #	1,1 [1,0; 1,1] #	1,0 [1,0; 1,1] #	1,1 [1,0; 1,1] #	1,1 [1,0; 1,1] #		<b>P<sub>1</sub>.P<sub>4</sub>; P<sub>2</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,0003</b> <b>P<sub>1,2</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>6,7</sub>; P<sub>2</sub>.P<sub>4,7</sub>, p=0,001</b>	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) различия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # – между исследуемой группой и контрольной группой

Следует отметить, что ИТС в группах №2 (проф. Д) и №5 (Д+Дэ) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был меньше, чем в остальных экспериментальных группах. Данный эффект, по нашему мнению, связан с патогенетическим действием назначаемых препаратов. Профилактическое назначение Дерината предупреждает развитие выраженного воспалительного ответа СО за счёт цитопротекторного и иммуностимулирующего действия. В пятой группе совместное назначение комплекса «репарант + антиоксидант» оказывает выраженное противовоспалительное и цитопротекторное действия за счёт нейтрализации свободных радикалов и предотвращения вторичного повреждения МЭ.

На 5-й день после травмы во всех группах нарастили воспалительные изменения: десквамация реснитчатого эпителия и инфильтрация СО нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами с примесью макрофагов отмечались на более обширных участках. Сохраненная базальная мембрана была отечна, наблюдалось диффузное утолщение субэпителиального слоя за счет нейтрофильной инфильтрации клеток (рисунок 3.17).

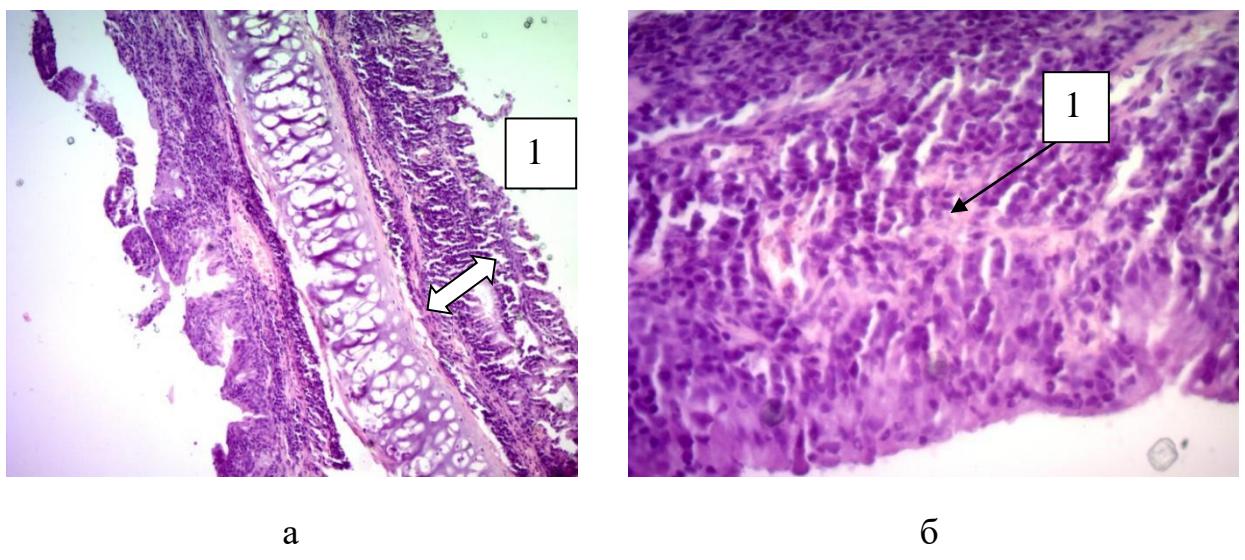


Рисунок 3.17. Микропрепараты носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) после травмы на 5-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция: а (x100): 1 – утолщение субэпителиального слоя; б (x400): 1 – инфильтрация клетками субэпителиального слоя

По степени выраженности такого показателя как «дефекты эпителиальной выстилки» не было отмечено статистически значимых отличий ( $p>0,05$ ) как в сравнении со вторыми сутками наблюдения, так и между группами: во всех группах он составил 3,0 [3,0; 3,0] балла (рисунок 3.14). Степень выраженности инфильтрации воспалительными элементами статистически значимо ( $p\leq0,05$ ) увеличилась в сравнении со вторыми сутками во всех группах и составляла в группе №1 (без лечения) – 3,0 [3,0; 3,0] балла, в группах №2 (проф. Д), №6 (Де) и №7 (О) – 3,0 [2,0; 3,0] балла, в №3 (ст. лечение) – 2,0 [2,0; 3,0] балла, в №4 (Д) и №5 (Д+Де) – 2,5 [2,0; 3,0] балла (рисунок 3.15). Отёк и расширение межклеточных пространств также статистически значимо ( $p\leq0,05$ ) увеличились в сравнении со 2-ми сутками во всех группах, но отличий между группами выявлено не было (рисунок 3.16).

Индекс толщины эпителия статистически значимо ( $p\leq0,05$ ) увеличился в сравнении со вторыми сутками в группах №2 (проф. Д) и №4 (Д) группах до 0,7 [0,6; 0,7] и 0,5 [0,4; 0,6] соответственно (таблица 3.3). Кроме того, толщина эпителия у крыс экспериментальной группы №2 (проф. Д) статистически достоверно ( $p\leq0,05$ ) была больше, чем в остальных группах, за счёт участков гиперплазии. Индекс толщины субэпителиального слоя был повышен ( $p\leq0,05$ ) в группах №1 (без лечения) и №2 (проф. Д) в сравнении со 2-ми сутками наблюдения и экспериментальными группами №№ 3-7, так как в этих группах животным не проводилось противовоспалительное лечение, и составил 1,6 [1,6; 1,7] и 1,6 [1,5; 1,7] соответственно (таблица 3.4).

Следует отметить, что на 5-е сутки наблюдения в экспериментальной группе №2 (проф. Д) в микропрепаратах на фоне воспалительной реакции уже имелись признаки активной пролиферации: псевдостратификация ядер респираторного эпителия, гиперхромность ядер, в единичных клетках появление ядрышек (рисунок 3.18).

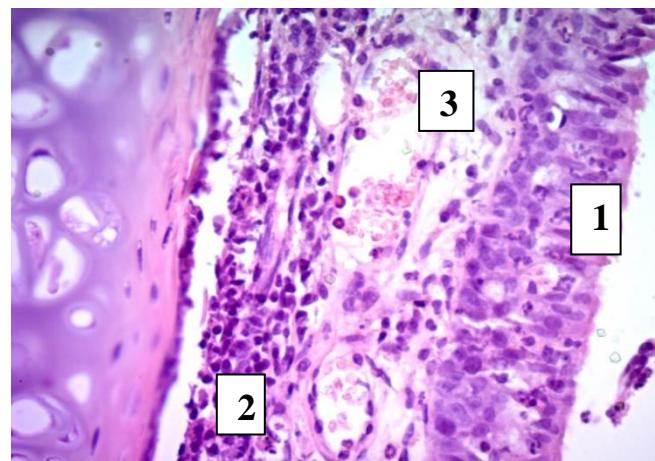


Рисунок 3.18. Микропрепараты носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №2 (проф. Д) после травмы на 5-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x400): 1 – псевдостратификация ядер респираторного эпителия; 2 – воспалительная инфильтрация; 3 – отёк стромы

На микропрепаратах животных группы №1 (без лечения) на 10-е сутки эпителий был неравномерно утолщен за счет очагов гиперплазии и изъязвлений, выраженной воспалительной инфильтрации. Воспалительный инфильтрат преимущественно состоял из лимфоцитов с диффузным поражением всех слоев (рисунок 3.19).

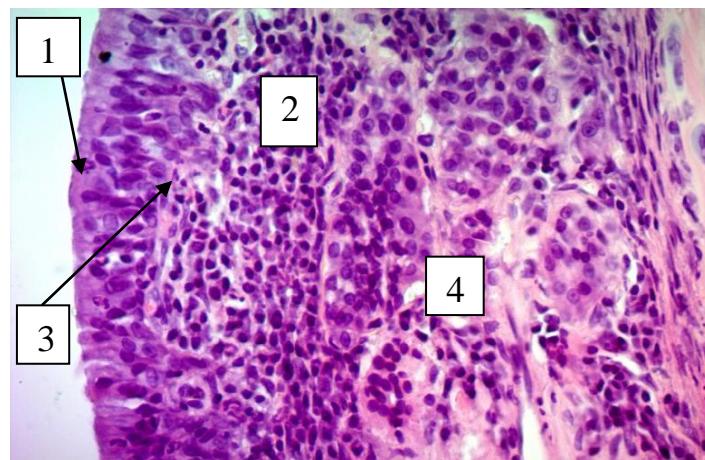


Рисунок 3.19. Микропрепарат носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) после травмы на 10-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x400): 1 – недифференцированный эпителий;

- 2 – воспалительная инфильтрация; 3 – разрушение базальной мембраны;  
4 – гиперплазия подслизистых желез

Базальная мембрана отсутствовала в зонах эрозирования эпителия. В подслизистом слое просветы желез были резко расширены, очагово отмечалась гиперплазия подслизистых желез. Сосуды полнокровны. Очагово поверхностный слой эпителия был представлен недифференцированными регенерирующими клетками (рисунок 3.20).

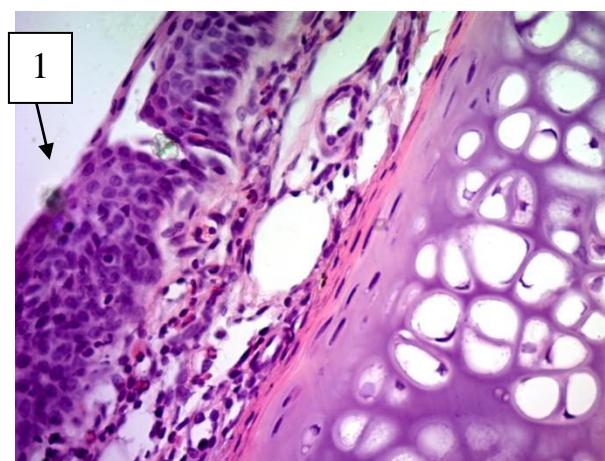


Рисунок 3.20. Микропрепараторы носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) после травмы на 10-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x400): 1 – недифференцированный регенерирующий эпителий

Отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение дефектов эпителиальной выстилки в сравнении с 5-ми сутками в группах №2 (проф. Д), №3 (ст. лечение), №5 (Д+Дэ) и №7 (О) до 3,0 [2,0; 3,0] баллов (рисунок 3.14). Инфильтрация воспалительными клеточными элементами статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) увеличилась в сравнении с 5-ми сутками в группах №1 (без лечения) и №2 (проф. Д), где не проводилось противовоспалительное лечение, до 3,0 [3,0; 3,0] баллов, а в остальных группах, наоборот, уменьшилась до 2,0 [2,0; 3,0] баллов (рисунок 3.15). Кроме того, в группах №№ 3-7 отмечалась статистическая разница ( $p \leq 0,05$ ) по этому показателю с группой №1 (без лечения),

что подтверждало эффективность проводимой противовоспалительной терапии. Отёк статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшился в группе №5 (Д+ДЭ) и №7 (О) в сравнении с 5-ми сутками и с группой №1 (без лечения) до 2,0 [2,0; 3,0] баллов (рисунок 3.16). В группе №7 (О) противоотёчный эффект, по нашему мнению, связан с осмотической активностью гиалуроната натрия [185].

ИТЭ на 10-е сутки статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) увеличился в группах до уровня экспериментальной группы №2 (проф. Д) и не имел статистически значимых отлий между группами (таблица 3.3).

На 10-е сутки эксперимента активные пролиферативные процессы в СО НП были наиболее выражены в группе №2 (проф. Д): отмечалась гиперплазия респираторного эпителия с увеличением количества клеток. Эпителий имел неравномерно складчатый вид с инвагинацией гиперпластического эпителия. Формировались скопления гиперплазированных и гипертрофированных бокаловидных клеток. Гистоархитектоника эпителия была нарушена. Ядра гиперхромные, различных размеров, ядро преобладало над цитоплазмой. В единичных полях зрения наличие очагов эрозирования эпителия. В зонах регенерации эпителия в подслизистом слое отмечалось утолщение стенок сосудов. Следует отметить, что на фоне пролиферативных процессов сохранялись воспалительные явления в СО, так как во второй группе не проводилось противовоспалительное лечение после травмы (рисунок 3.21).

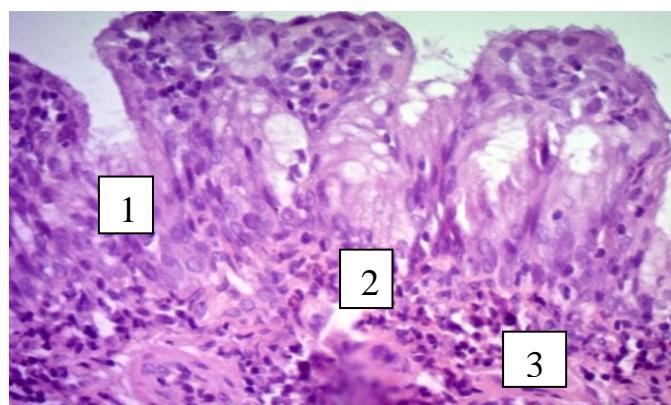


Рисунок 3.21. Микропрепараты носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №2 (проф. Д) после травмы на 10-е сутки, окраска гематоксилин-эозин,

коронарная проекция (x400): 1 – инвагинация эпителия; 2 – гипертрофия бокаловидных клеток; 3 – воспалительная инфильтрация

ИТС в группах №№3-7, получавших стандартное противовоспалительное лечение, на 10-е сутки эксперимента статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был меньше, чем в экспериментальных группах №1 (без лечения) и №2 (проф. Д) (таблица 3.4).

В экспериментальной группе № 3 (ст. лечение) на 10-е сутки эпителий был неравномерной толщины, слизистый и подслизистый слой с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией. Очагово эпителий был представлен одним слоем базальных клеток, а также недифференцированными регенерирующими клетками. Отмечались гиперпластические изменения подслизистых желез, в сосудах полнокровие. Уже на 10-е сутки собственная пластинка была представлена большим количеством фибробластов, что может быть показателем преобладания процессов склерозирования над эпителизацией (рисунок 3.22).

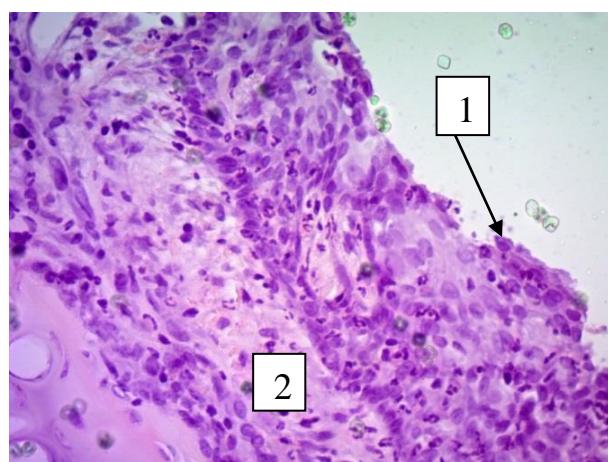


Рисунок 3.22. Микропрепараты носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №3 (ст. лечение) после травмы на 10-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x400): 1 – недифференцированный эпителий; 2 – фибробласты

Степень развития субэпителиального фиброза на 10-е сутки статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) была меньше в группах №№ 4-7 в сравнении с группами № 1 (без лечения) и №3 (ст. лечение): в первой и третьей группах составляла 1,0 [1,0; 2,0] балл, во второй, пятой, шестой и седьмой – 1,0 [0; 1,0] балл, в четвёртой – 0,5 [0; 1,0] баллов (рисунок 3.23).

Из вышеизложенного можно сделать заключение, что на 10-е сутки наблюдения регистрировались более выраженные различия в экспериментальных группах. Деструктивные воспалительные процессы в экспериментальных группах №1 (без лечения), №2 (проф. Д) без стандартного лечения не только уменьшались, а прогрессировали в сравнении с группами №№ 3-7, получавшими противовоспалительное лечение.

На 14-е сутки в микропрепаратах крыс экспериментальной группы № 1 (без лечения) в СО сохранялись воспалительно-деструктивные изменения: участки некроза эпителия с обнажением базальной мембранны, воспалительная инфильтрация преимущественно подслизистого слоя, в которой, кроме нейтрофилов и макрофагов, участвовали лимфоциты, эозинофилы. Сохранялся отёк базальной мембранны. Очагово отмечалась гипертрофия подслизистых желез. Эпителий местами был утолщен, бокаловидные клетки гипертрофированы. Реэпителизация повреждения с оголенной базальной мембранный наступала за счёт миграции клеток, а не пролиферации. В субэпителиальном слое были расположены активно функционирующие фибробласты и моноциты.

На 14-е сутки сохранялась статистическая разница ( $p \leq 0,05$ ) в группах №4 (Д), №5 (Д+Дэ) по степени выраженности субэпителиального фиброза с группами №1 (без лечения), №3 (ст. лечение) (рисунок 3.23).

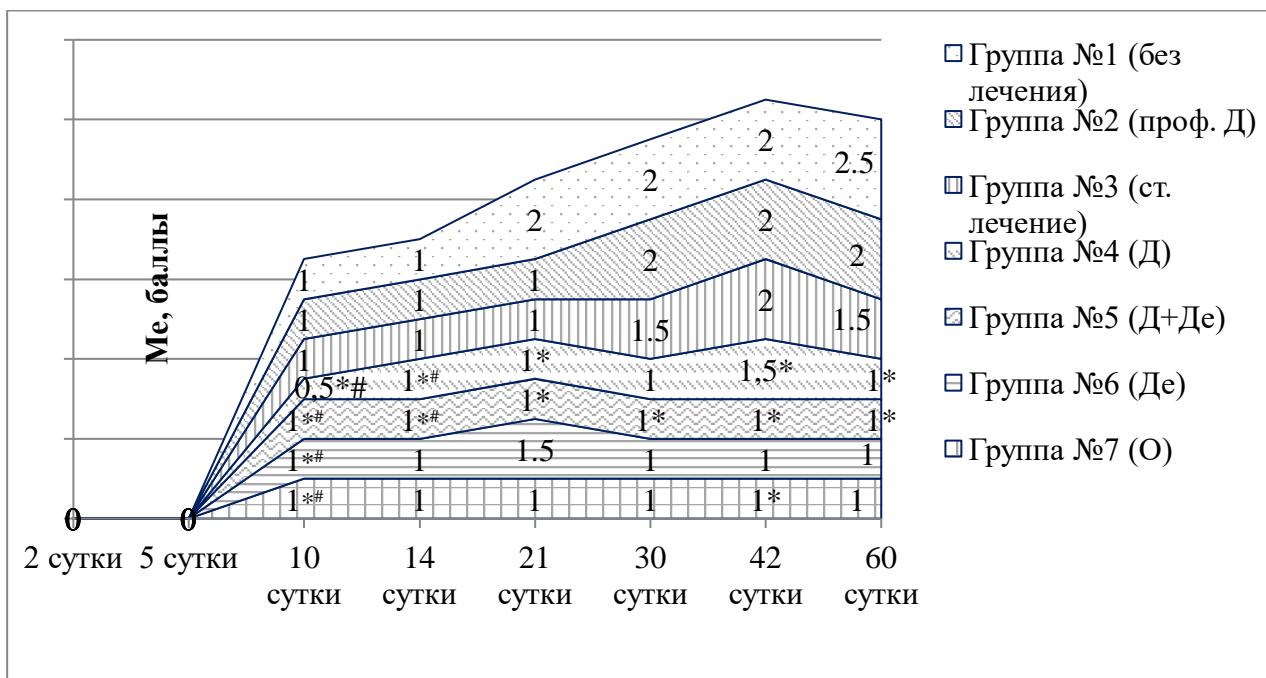


Рисунок 3.23. Оценка степени развития субэпителиального фиброза эпителия в экспериментальных группах на разных сроках лечения в баллах. Значками отмечены статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой и группой №1 (без лечения); # – между исследуемой и группой №3 (ст. лечение)

На 14-е сутки сохранялась статистически значимая разница ( $P_1-P_{4,5}, p=0,02$ ) между группами №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) с группой №1 (без лечения) по степени выраженности инфильтрации СО воспалительными клеточными элементами, что указывало на наилучший противовоспалительный терапевтический эффект в данных группах (рисунок 3.15). ИТС был статистически значимо меньше ( $p \leq 0,05$ ) в группах №№ 3-7, где проводилась противовоспалительная терапия, в сравнении с группами №1 (без лечения) и №2 (проф. Д) (таблица 3.4).

На 21-е сутки после травмы в микропрепаратах экспериментальной группы №1 (без лечения) эпителий был неравномерной толщины с очагами изъязвления, в сохранившихся участках представлен столбчатыми реснитчатыми клетками. Ядра клеток гиперхромные. Гистоархитектоника клеток была очагово нарушена. В собственной пластинке наличие инвагинатов гиперпластического эпителия с формированием кист. Сосуды щелевидные с краевым стоянием лейкоцитов. В единичных полях зрения стенки сосудов были утолщены за счет фиброза.

Воспалительный инфильтрат был представлен клеткам лимфоцитарного ряда с неравномерной локализацией в собственной пластинке и в базальной пластинке (рисунок 3.24).

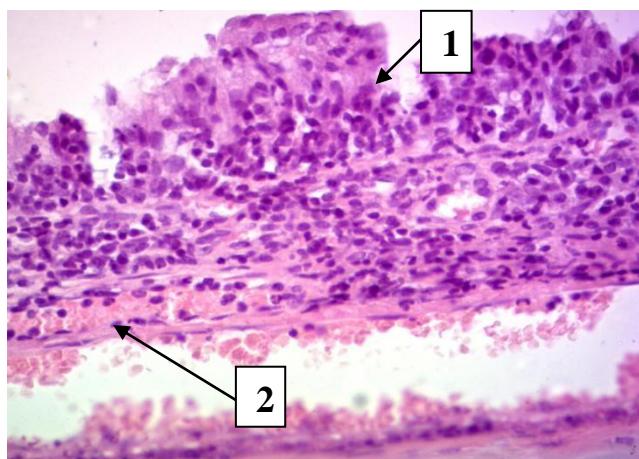


Рисунок 3.24. Микропрепараты носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) после травмы на 21-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x400): 1 – очаг изъязвления; 2 – сосуды с краевым стоянием лейкоцитов

В экспериментальной группе №2 (проф. Д) также отмечались признаки продолжающегося воспаления: все слои с диффузной воспалительной инфильтрацией клетками лимфоцитарного ряда, что может быть основой для перехода процесса в хронический

Число дефектов эпителиальной выстилки и инфильтрация СО воспалительными клетками статистически достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизились во всех экспериментальных группах в сравнении с 14-ми сутками (рисунок 3.14 - 3.15). Отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) меньшее число дефектов эпителиального пласта в группах №№ 4-6 и статистически значимая ( $p \leq 0,05$ ) меньшая выраженность воспалительной инфильтрации СО в группах №№ 3-7 в сравнении с группой №1 (без лечения). Отёк к 21-м суткам также постепенно регрессировал ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с 14-ми сутками во всех группах без статистически значимой разницы между группами: в первой до

2,0 [2,0; 3,0] баллов, во второй – до 2,0 [1,0; 2,0] баллов, в третьей, четвёртой, пятой и шестой – до 1,5 [1,0; 2,0] баллов, в седьмой – до 1,0 [1,0; 2,0] балла (рисунок 3.16).

ИТЭ в группах №№ 4-7 достиг контрольных значений ( $p>0,05$ ) и статистически значимо отличался от показателей в группе №1 (без лечения) и №2 (проф. Д), где толщина эпителия оставалась ниже контроля (таблица 3.3). Однако, отсутствие отличий с контрольной группой не говорит о полном восстановлении эпителиальной выстилки, так как эпителий на этих сроках был неравномерной толщины: очаги гипертрофии чередовались с местами деструкции. В группах №№ 4-6 ИТЭ статистически значимо был выше, чем в группе №3 (ст. лечение). ИТС сохранялся повышенным в группах №1 (без лечения), №2 (проф. Д), не получавших противовоспалительное лечение, в сравнении с остальными экспериментальными группами (таблица 3.4).

В микропрепаратах групп №№ 4-7 на 21-е сутки наблюдения гистоархитектоника эпителия была сохранена. Отмечалась выраженная гиперплазия субмукозных желез. Базальная мембрана определялась во всех полях зрения. На фоне снижения активности воспаления отмечались признаки репаративной регенерации: на этих сроках отмечался рост грануляционной ткани в области раневого дефекта, на поверхности грануляционной ткани были недифференцированные эпителиоциты.

Степень выраженности субэпителиального фиброза статистически значимо ( $p\leq0,05$ ) увеличилась во всех группах в сравнении с 14-ми сутками: в первой до 2,0 [1,0; 2,0] баллов, в группах №№ 2, 3, 6, 7 – до 1,0 [1,0; 2,0] балла, в четвёртой и пятой – до 1,0 [0; 1,0] балла (рисунок 3.23). Причём, фиброз был статистически значимо ( $P_1-P_4, p=0,03; P_1-P_5, p=0,04$ ) меньше выражен у групп №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) в сравнении с группой №1 (без лечения).

На 30-е сутки на месте изъязвлений в микропрепаратах всех групп появлялись очаги грануляционной ткани собственного слоя СО. На этом этапе хоть рана была и закрыта, но целостность барьера полностью не восстановлена. Эпителий был неравномерной толщины, складчатый за счет очагов гиперплазии и

очагов уплотнения с наличием недифференцированных клеток. ИТЭ в экспериментальных группах №1 (без лечения), №2 (проф. Д) и №3 (ст. лечение) был статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) меньше, чем в контрольной группе и в группах №№ 4-6 (таблица 3.3).

Появление очагов грануляционной ткани и изменение клеточного состава является предрасполагающим фактором к развитию склероза. Задержка эпителилизации ведёт к преждевременному склерозированию грануляционной ткани, что, в свою очередь, замедляет рост эпителия на таких участках. Такой тип тканевого ремоделирования, характерный для групп №№ 1-3, является проявлением патологической регенерации, ведущей к нарушению дренажной, барьерной функций СО.

Следует отметить, что на 30-е сутки после травмы в одном из микропрепаратах экспериментальной группы №2 (проф. Д) был выявлен эпителий с наличием язвенного дефекта (рисунок 3.25).

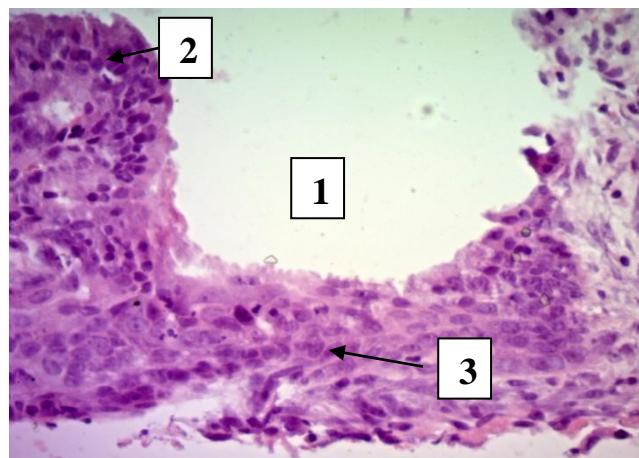


Рисунок 3.25 Микропрепараты носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №2 (проф. Д) после травмы на 30-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x400): 1 – язвенный дефект; 2 – гиперплазия респираторного эпителия; 3 – очаг плоскоклеточной метаплазии с инвагинацией в собственную пластинку

Края дефекта нависающие, эпителий с признаками гиперплазии респираторного эпителия, дно глубокое, выстлано недифференцированными регенерирующими клетками с признаками ядерного полиморфизма. В одном из полей зрения очаг плоскоклеточной метаплазии с глубокой инвагинацией в собственную пластинку. Количество субмукозных желез было резко уменьшено. В собственной пластинке отмечалась пролиферация фибробластов, единичные лимфоциты, очаговый отек. В сосудах полнокровие.

Количество дефектов эпителиальной выстилки и инфильтрация СО воспалительными клетками статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) продолжали уменьшаться во всех экспериментальных группах в сравнении с 21-ми сутками (рисунок 3.14 - 3.15). Отмечалось статистически значимое ( $P_1-P_4, p=0,02; P_1-P_5, p=0,01$ ) меньшее число дефектов эпителиального пласта в группах №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) в сравнении с группой №1 (без лечения). Сохранялось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) различие по степени выраженности воспалительной инфильтрации СО в группах №№ 3-7 в сравнении с группой №1 (без лечения).

ИТС статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшился в сравнении с 21-ми сутками в экспериментальных группах №1 (без лечения) и №2 (проф. Д), но оставался статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем в группах №№ 3-7 (таблица 3.4). Степень выраженности субэпителиального фиброза статистически значимо ( $P_1-P_5, p=0,04$ ) была меньше выражена в группе №5 (Д+Дэ) в сравнении с группой №1 (без лечения) (рисунок 3.23).

На 42-е сутки в микропрепаратах экспериментальной группы №1 (без лечения) эпителий был утолщен за счет гиперплазии клеток респираторного эпителия и бокаловидных клеток. Очагово отмечалось скопление бокаловидных клеток, формирование слизистых кист. Гистоархитектоника эпителия была нарушена. Местами эпителий был истончен с воспалительной инфильтрацией (преимущественно лейкоциты) и очагами формирования грануляционной ткани. Эпителий был представлен слоем кубических клеток, базальная мембрана не определялась. Отмечалась лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки, в сосудах полнокровие (рисунок 3.26).

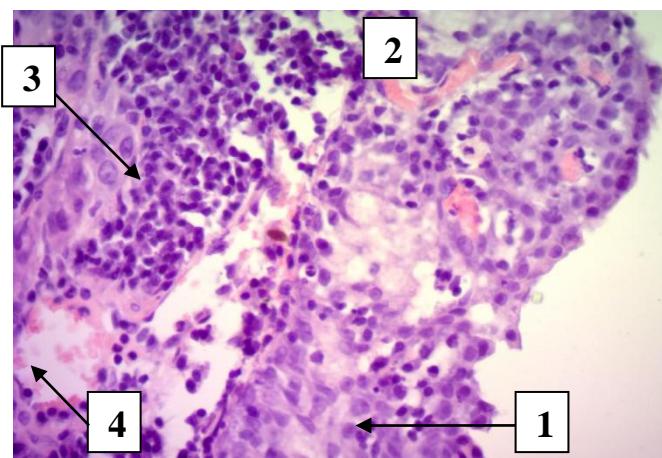


Рисунок 3.26 Микропрепараты носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №1 (без лечения) после травмы на 42-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, коронарная проекция (x400): 1 – нарушение гистоархитектоники эпителия; 2 – грануляционная ткань; 3 – инфильтрация собственной пластинки; 4 – полнокровие сосудов

Статистически значимых отличий по числу дефектов эпителиального пласта и выраженности отека в группах к этому сроку уже не выявлено ( $p>0,05$ ). Сохранялось статистически значимое ( $p\leq 0,05$ ) различие по степени выраженности воспалительной инфильтрации СО в группах №№ 3-7 в сравнении с группой №1 (без лечения) (рисунок 3.15).

В экспериментальных группах №№ 2, 4-7 на 42-е сутки ИТЭ не отличался от контрольных значений, не было выявлено статистически значимых отличий между исследуемыми группами ( $p>0,05$ ). В группах №№ 1-3 отмечалась гипертрофия эпителия, увеличение ИТЭ в сравнении с контрольной группой ( $p\leq 0,05$ ) (таблица 3.3). Сохранялась статистически значимая разница по ИТС в группах №№ 4-7, где этот показатель был ниже, чем в группах №1 (без лечения), №2 (проф. Д), не принимавших противовоспалительное лечение. Даже к 42-м суткам ИТС ни в одной экспериментальной группе не пришёл в норму ( $p\leq 0,05$ ), что говорит о незавершённой воспалительной реакции в зоне травмы.

Наиболее выраженный фиброз отмечался в группе №1 (без лечения), статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) более выраженный, чем в группах №4 (Д),

№5 (Д+ДЭ), №7 (О) (рисунок 3.23), что свидетельствует о патологической регенерации в этой группе. Метаплазия эпителия на 42-е сутки отмечалась у 20,0% (2) животных в группе №1 (без лечения), в №3 (ст. лечение) – у 10,0% (1) животного.

На 60-й день воспалительного процесса в экспериментальной группе №1 (без лечения) клетки МЭ уплощались, на некоторых участках отмечалась пролиферация клеток ПЭ, что на этом сроке было расценено как признаки плоскоклеточной метаплазии. Наблюдалась лимфогистиоцитарная инфильтрация СО, гипертрофия бокаловидных желёз, утолщение базальной мембранны за счет разрастания соединительной ткани, нарастили склеротические изменения собственного слоя СО. В некоторых препаратах отмечалось формирование кист, заполненных секретом. Данные морфологические изменения расценивались как проявления патологической регенерации, перехода в хронический процесс.

К 60-м суткам только в экспериментальной группе №5 (Д+ДЭ) ИТС уже не отличался от контрольных значений ( $p>0,05$ ). Наиболее выраженный субэпителиальный фиброз сохранялся в группе №1 (без лечения), статистически значимо ( $P_{1-P_{4,5}}, p=0,003$ ) более выраженный, чем в группах №4 (Д), №5 (Д+ДЭ) (рисунок 3.23). Метаплазия эпителия отмечалась у 30,0% (3) животных в группе №1 (без лечения), в группе №2 (проф. Д) – у 10,0% (1) животного и в группе №3 (ст. лечение) – у 20,0% (2) животных. В группах №4-7 на всех сроках наблюдения метаплазии эпителия выявлено не было.

Оценивая удельный вес выявленных метаплазий эпителия на всех сроках, выявлена статистически значимая ( $p\leq0,05$ ) разница в группе №1 (без лечения) с группами №№4-7: в группе №1 (без лечения) – у 6,3% (5) животных, в группе №2 (проф. Д) – у 1,5% (1) животного, в группе №3 (ст. лечение) – у 3,8% (3) животных.

При анализе **удельного веса клеток** в эпителиальном пласте установлено, что на 2-5-е сутки после травмы отмечалось статистически значимое ( $p\leq0,05$ ) снижение в экспериментальных группах в сравнении с контрольной без отличий

между группами количества реснитчатых клеток в связи с продолжающейся десквамацией эпителия (рисунок 3.27).

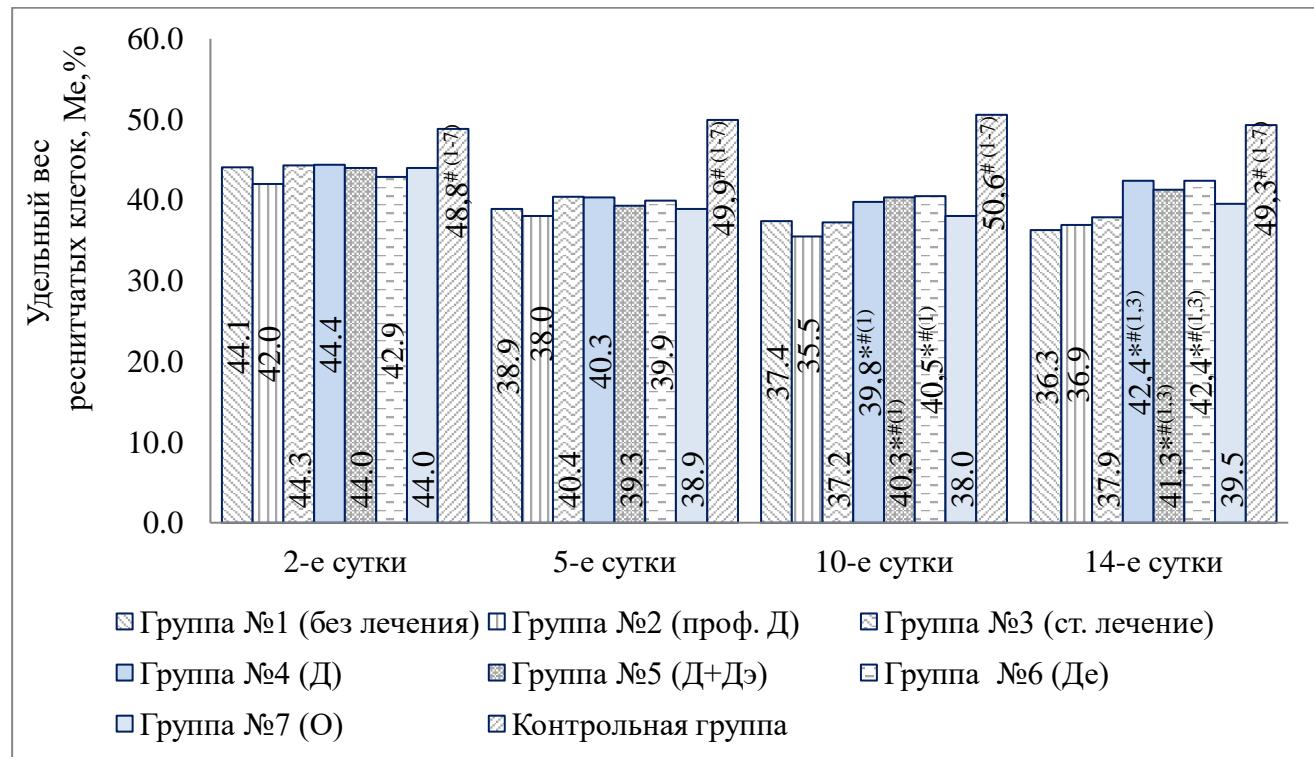


Рисунок 3.27. Удельный вес реснитчатых клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 2-14-е сутки наблюдения. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой группой и группой №2 (проф. Д);  $^{#(1-7)}$  – между исследуемыми группами

Удельный вес бокаловидных клеток на 2-5-е сутки статистически значимо не имел отличий ( $p > 0,05$ ) с контролем и между экспериментальными группами (рисунок 3.28).

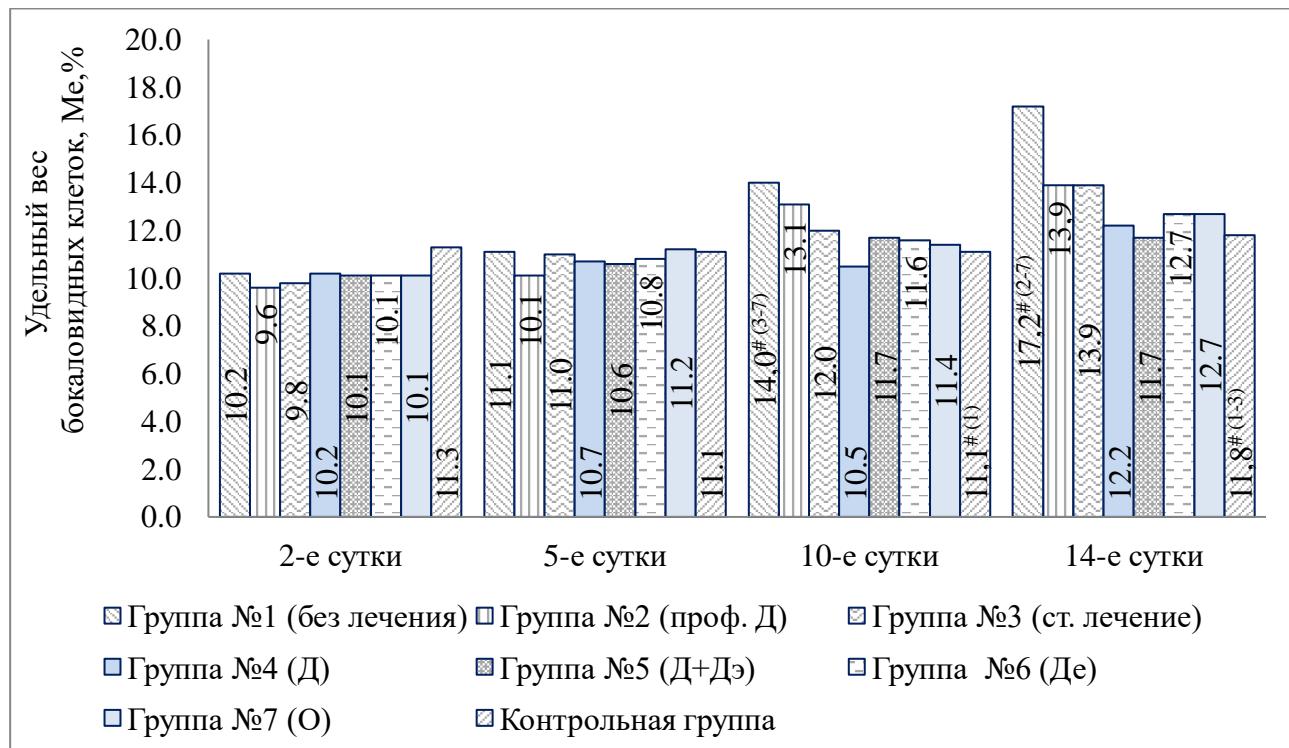


Рисунок 3.28. Удельный вес бокаловидных клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 2-14-е сутки наблюдения. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup>#(1-7)</sup> – между исследуемыми группами

Удельный вес недифференцированных и пролиферирующих клеток представлен на рисунках 3.29 - 3.30.

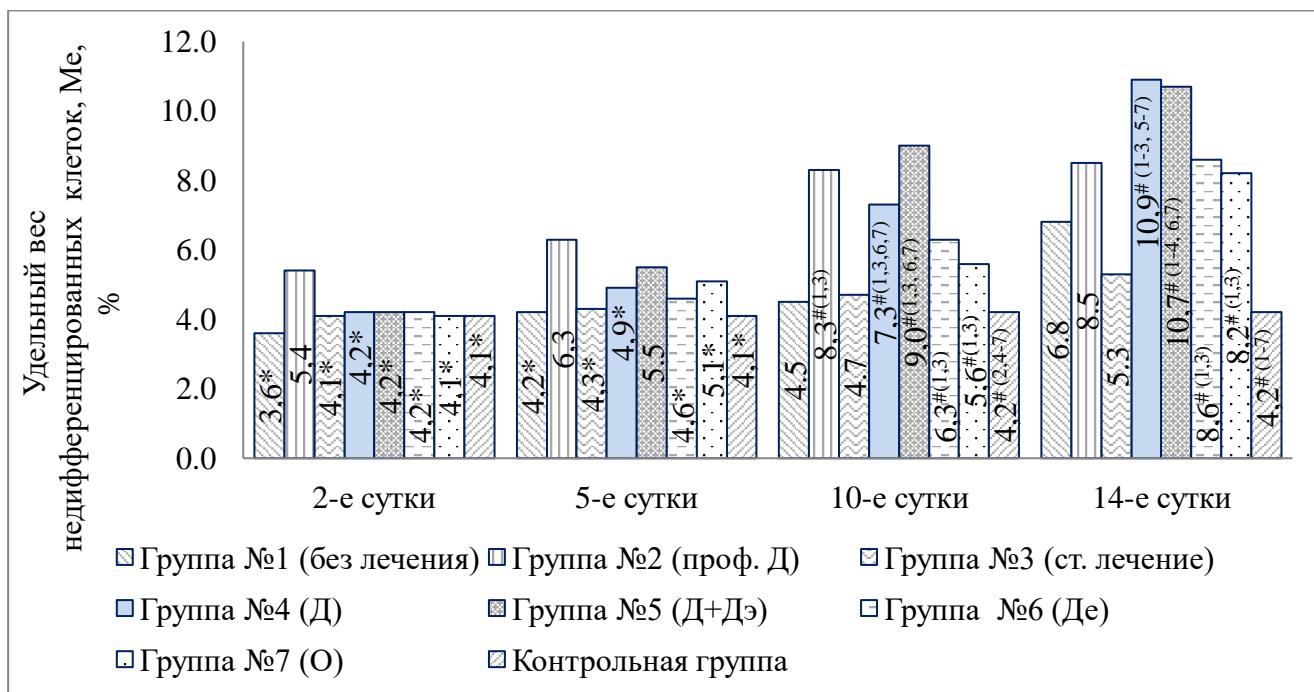


Рисунок 3.29. Удельный вес недифференцированных клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 2-14-е сутки наблюдения. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой группой и группой №2 (проф. Д);  $^{(1-7)}$  – между исследуемыми группами

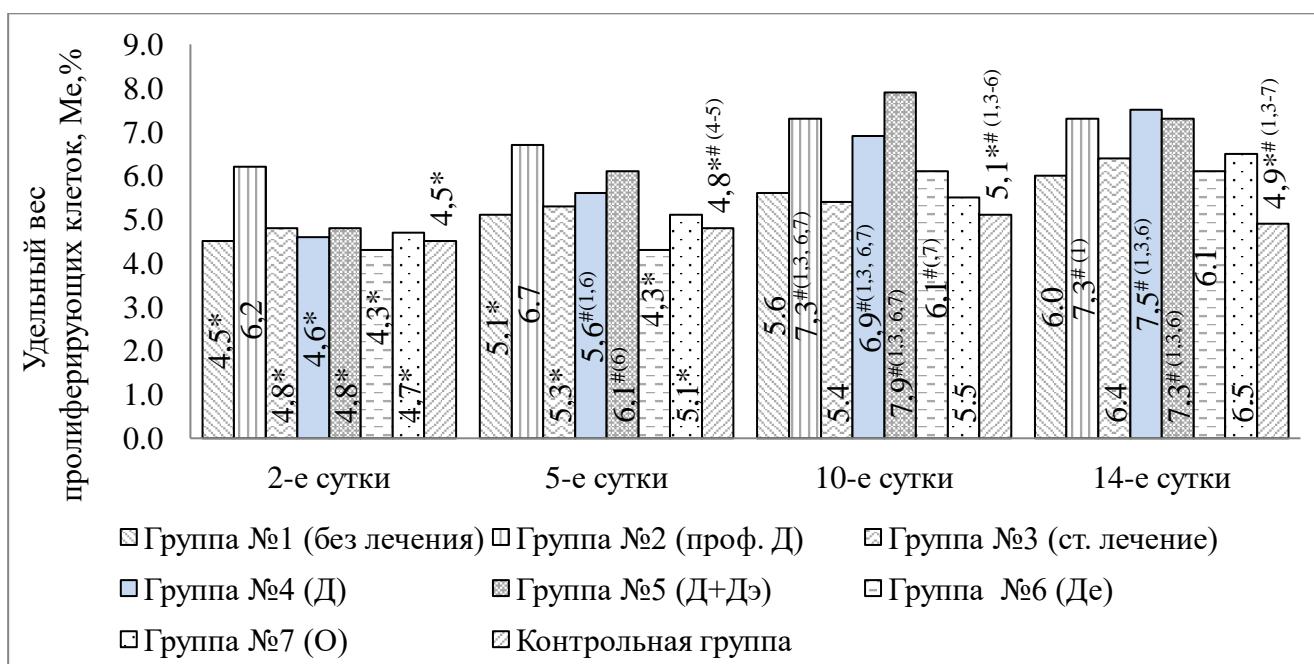


Рисунок 3.30. Удельный вес пролиферирующих клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 2-14-е сутки наблюдения.

Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой группой и группой №2 (проф. Д);  $^{#(1-7)}$  – между исследуемыми группами

На 2-е сутки эксперимента выявлена статистически значимая разница в группе №2 (проф. Д) с остальными группами по активности пролиферации, отмечалось увеличенное количество недифференцированных и пролиферирующих клеток, что объяснимо стимулирующим регенерацию действием Дерината, который в этой группе был назначен с протекторной целью за две недели до травмы.

Однако следует уточнить, что удельный вес пролиферирующих клеток не выходил за диапазон значений, характерный для репаративной регенерации, так как для диспластических и злокачественных процессов средняя пролиферативная активность, по данным И.А. Коршуновой и соавт., находится в более высоких пределах  $17,25 \pm 4,11\%$  и  $64,82 \pm 3,76\%$  соответственно [223].

На 5-е сутки эксперимента отмечалось статистически значимое в сравнении со вторыми сутками ( $p=0,03$ ), контрольной группой ( $p=0,002$ ) и экспериментальными группами №1 (без лечения) ( $P_1-P_4$ ,  $p=0,04$ ) и №6 (Де) ( $P_4-P_6$ ,  $p=0,0002$ ) увеличение числа пролиферирующих клеток в группе №4 (Д) до 5,6 [5,2; 6,9] %. В группе №5 (Д+Дэ), где также в схему лечения входил Деринат, отмечалось статистически значимое в сравнении со 2-ми сутками ( $p=0,04$ ), контрольной группой ( $p=0,01$ ) и экспериментальной группой №6 (Де) ( $P_5-P_6$ ,  $p=0,003$ ) увеличение числа пролиферирующих клеток до 6,1 [5,1; 7,8] %.

Удельный вес реснитчатых клеток на 10-е сутки эксперимента был уменьшен во всех группах в сравнении с контрольной группой, но в группах №4 (Д), №5 (Д+Дэ), №6 (Де) он статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был выше, чем в группах №1 (без лечения), №2 (проф. Д) (рисунок 3.27). В первой и второй группах меньшее число реснитчатых клеток объяснимо тем, что при отсутствии противовоспалительного лечения отмечался рост зон деструкции и некроза эпителия. В подтверждение активного воспаления в группах №1 (без лечения) и №2 (проф. Д) на 10-е сутки эксперимента также отмечался рост числа

бокаловидных клеток в сравнении с 5-ми сутками: в первой до 14,0 [12,8; 14,9] % (p=0,02), во второй до 13,1 [10,7; 14,2] % (p=0,03). В первой группе (без лечения) данный показатель статистически значимо (p≤0,05) был выше, чем в группе контроля, экспериментальных группах №№ 3-7 (рисунок 3.28).

На 10-14-е сутки выявлены признаки активной пролиферации в группах №2, №№4-7, где были назначены репаранты: отмечался рост недифференцированных и пролиферирующих клеток, при этом наибольший удельный вес отмечался в группах, принимавших Деринат (рисунок 3.29 - 3.31).

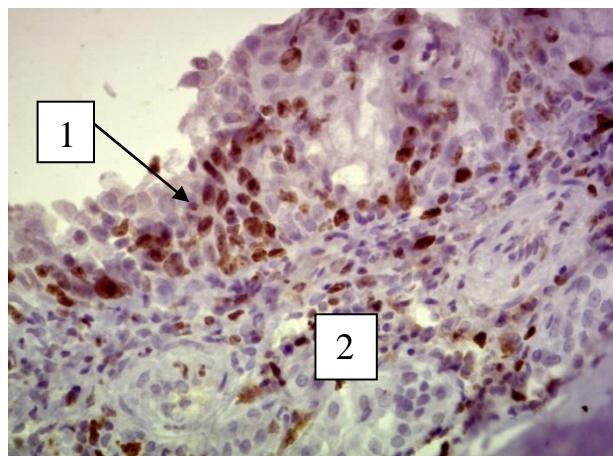


Рисунок 3.31. Уровень пролиферативной активности клеток реснитчатого эпителия у крыс экспериментальной группы №2 (проф. Д) на 10-е сутки (x400), иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67: 1 – выраженная ядерная экспрессия Ki-67 в регенерирующих клетках реснитчатого эпителия в очагах регенерации; 2 – фоновое позитивное окрашивание клеток воспалительного ряда

Уже на 14-е сутки удельный вес реснитчатых клеток в группах №4 (Д), №5 (Д+Дэ) и №6 (Де) был статистически значимо (p≤0,05) выше в сравнении не только с группами №1 (без лечения) и №2 (проф. Д), не получавших противовоспалительное лечение, но и в сравнении с группой №3 (ст. лечение): в четвертой – 42,4 [38,4; 44,3] %, в пятой – 41,9 [39,4; 44,2] %, в шестой – 42,4 [40,3; 45,3] % против 36,3 [35,8; 38,3] % в первой группе, 36,9 [35,5; 39,5] % во второй и 37,9 [36,8; 42,2] % в третьей (рисунок 3.27). Кроме того, уже на 14-е

сутки в группах №1 (без лечения), №2 (проф. Д) и №3 (ст. лечение) отмечалась стойкая тенденция к бокаловидной трансформации респираторного эпителия: удельный вес бокаловидных клеток в этих группах был статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше значений контрольной группы, наибольший удельный вес отмечался в группе №1 (без лечения) (рисунок 3.28).

Динамика удельного веса реснитчатых и бокаловидных клеток после 21-х суток отражена на рисунках 3.32 - 3.33.

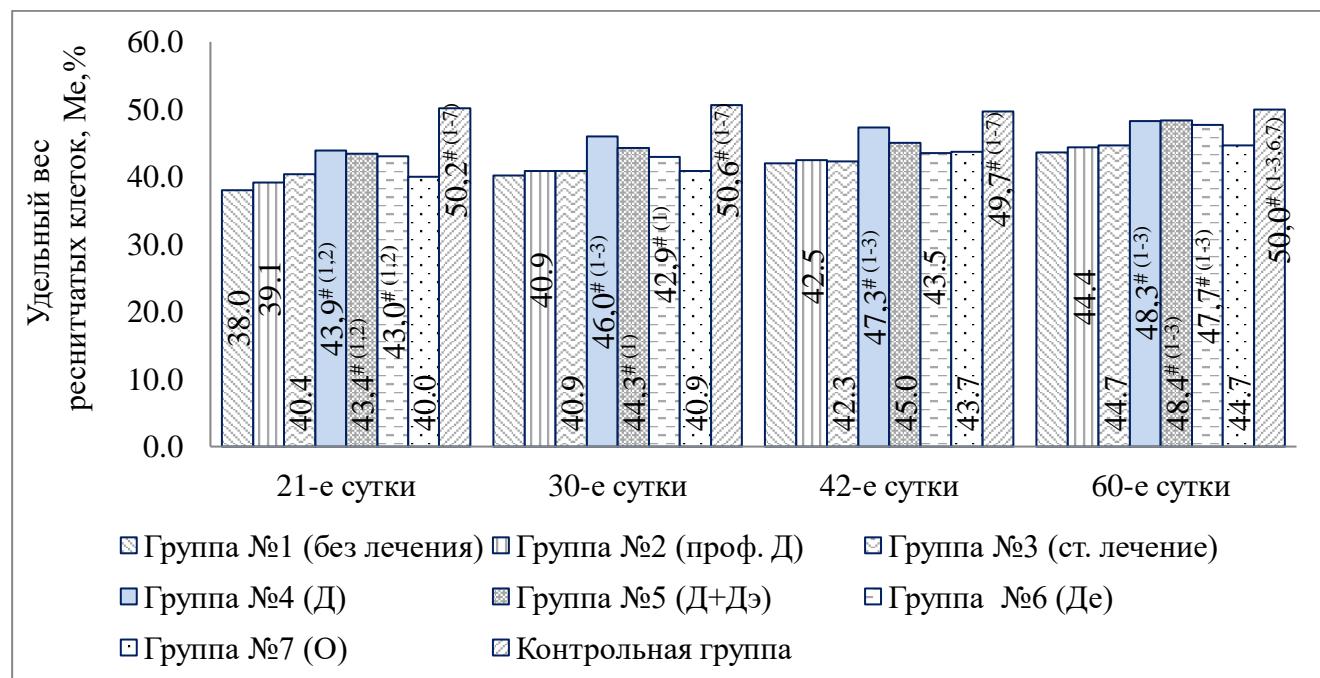


Рисунок 3.32. Удельный вес реснитчатых клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 21-60-е сутки наблюдения. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup>#(1-7)</sup> – между исследуемыми группами

На 21-е сутки наблюдения в группах увеличивался удельный вес реснитчатых клеток, в группах №4 (Д), №5 (Д+Дэ) и №6 (Де) удельный вес реснитчатых клеток был статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем в группе №1 (без лечения) и группе №2 (проф. Д), но оставался ниже контрольных значений.

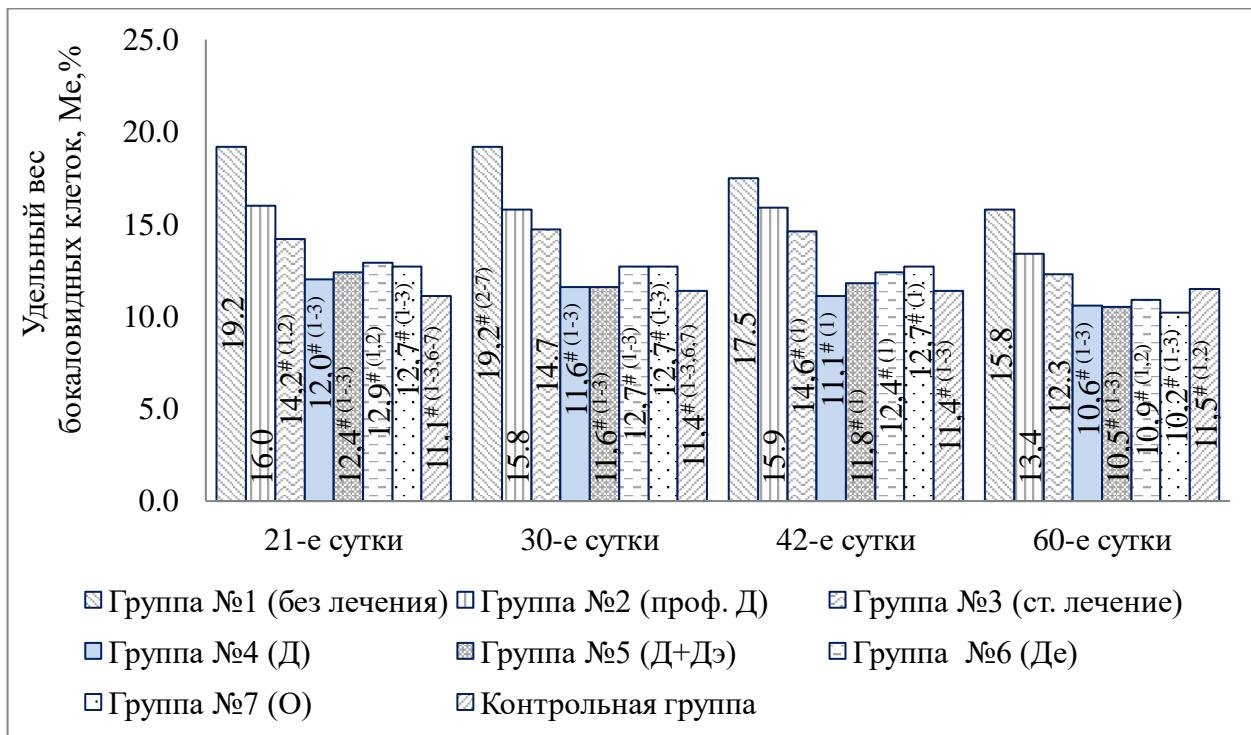


Рисунок 3. 33. Удельный вес бокаловидных клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 21-60-е сутки наблюдения. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия:  $^{*(1-7)}$  – между исследуемыми группами

Сохранилась тенденция к росту ( $p \leq 0,05$ ) числа бокаловидных клеток в первой и второй группах в сравнении с 14-ми сутками: до 19,2 [18,5; 29,9] % и 16,0 [14,2; 20,3] % соответственно. Данные значения статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) были выше, чем в группах №№ 3-7, принимавших противовоспалительное лечение. В группах №4 (Д), №5 (Д+Дэ) и №7 (О) число бокаловидных клеток было ниже ( $p \leq 0,05$ ), чем в группе №3 (ст. лечение), кроме того, в группах №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) значения не выходили за пределы контрольных.

Данный эффект, по нашему мнению, обусловлен действием препаратов-репарантов, которые нормализуют процессы дифференцировки клеток в очаге воспаления, регулируя соотношение бокаловидных и реснитчатых клеток в новообразованном эпителиальном пласте.

Удельный вес недифференцированных клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 21-60-е сутки наблюдения представлен на рисунке 3.34.

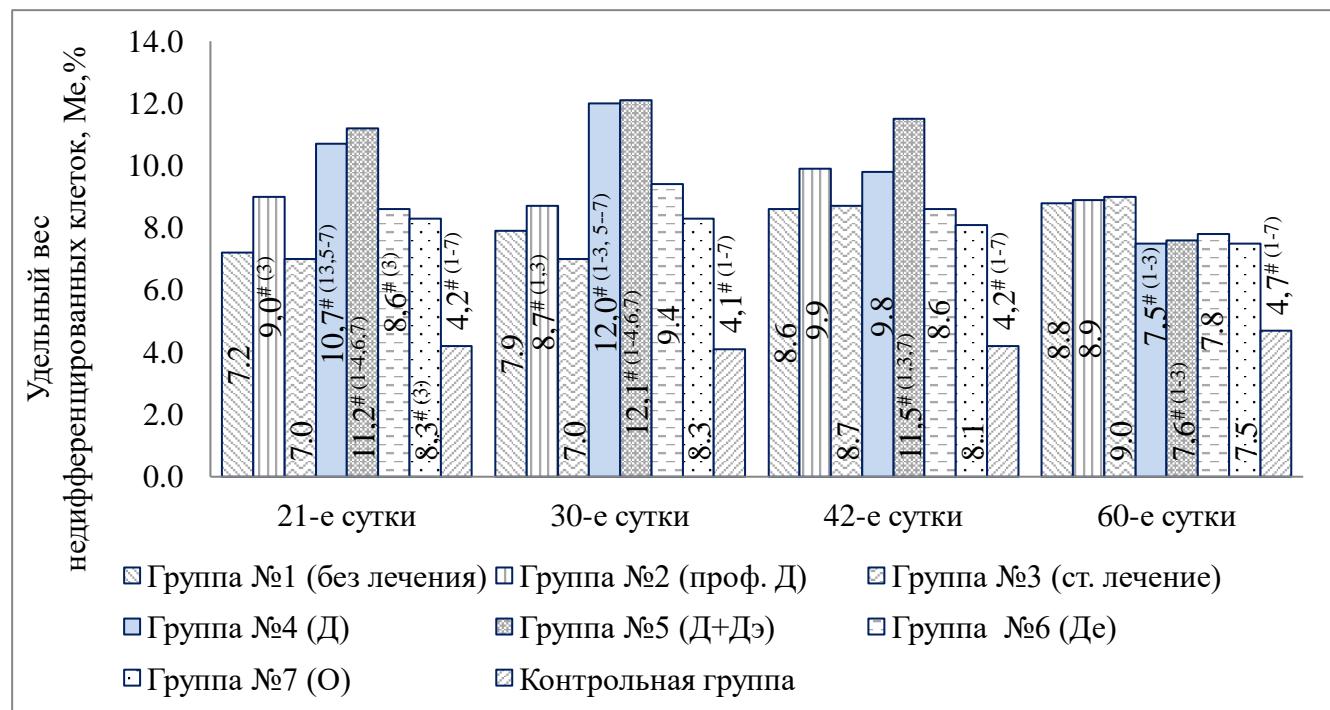


Рисунок 3. 34. Удельный вес недифференцированных клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 21-60-е сутки наблюдения. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup># (1-7)</sup> – между исследуемыми группами

На 21-е сутки число недифференцированных клеток было увеличено ( $p \leq 0,05$ ) во всех группах в сравнении с контрольной группой: в первой – до 7,2 [7,1; 8,4] %, во второй – до 9,0 [8,6; 9,4] %, в третьей – до 7,0 [5,8; 7,9] %, в четвертой – до 10,7 [10,2; 12,1] %, в пятой – до 11,2 [9,9; 12,2] %, в шестой – до 8,6 [6,9; 9,3] %, в седьмой – до 8,3 [7,8; 8,9] %.

Наибольшее количество ( $p \leq 0,05$ ) недифференцированных клеток в сравнении с другими группами отмечалось в группах №4 (Д) и №5 (Д+Дэ). Отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) большее число

недифференцированных клеток в группах №2 (проф. Д), №5 (Д+Дэ), №6 (Де) и №7 (О) в сравнении с группой №3 (ст. лечение).

Число пролиферирующих клеток во всех группах на 21-30-е сутки статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) было выше, чем в контрольной группе (рисунок 3.35).

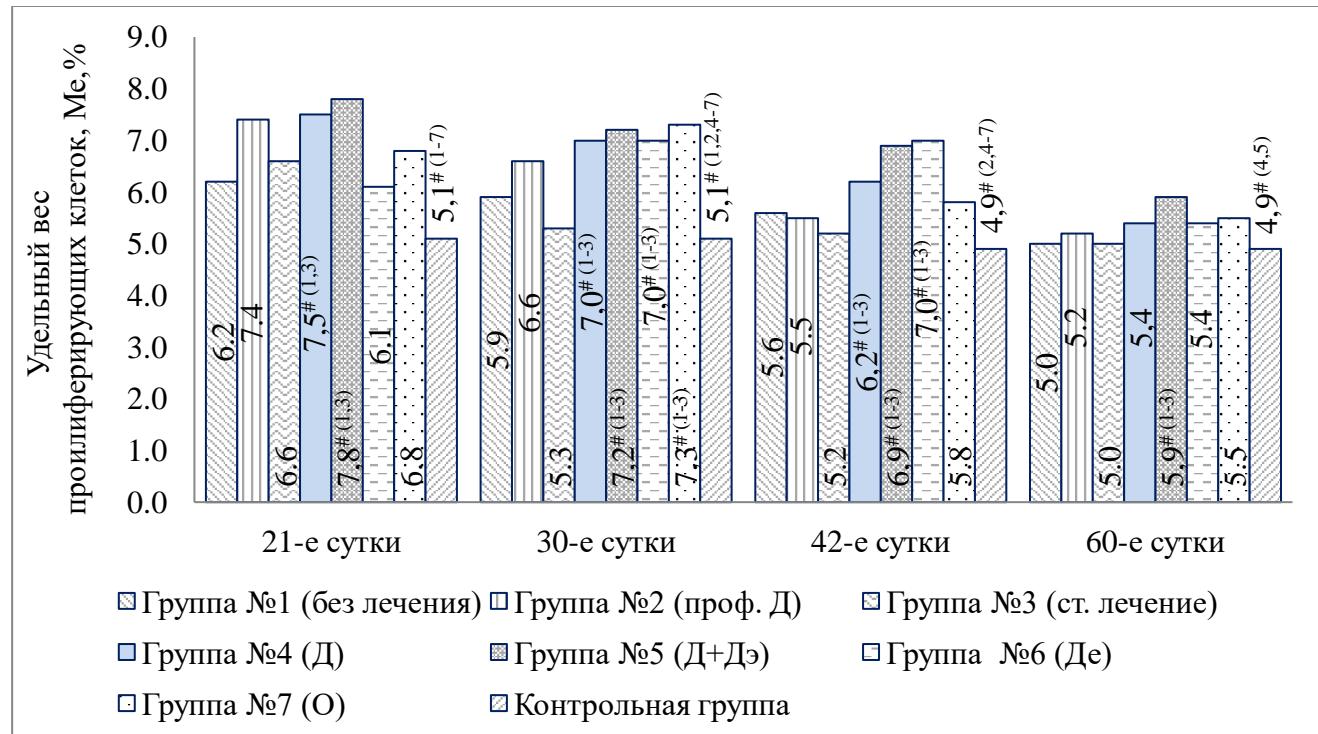


Рисунок 3.35. Удельный вес пролиферирующих клеток в слизистой оболочке полости носа у крыс экспериментальных групп на 21-60-е сутки наблюдения. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup>#(1-7)</sup> – между исследуемыми группами

В группах №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) число пролиферирующих клеток статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) было выше, чем в группах №1 (без лечения) и №3 (ст. лечение), где в схемы лечения не входили репаранты (рисунок 3.36).

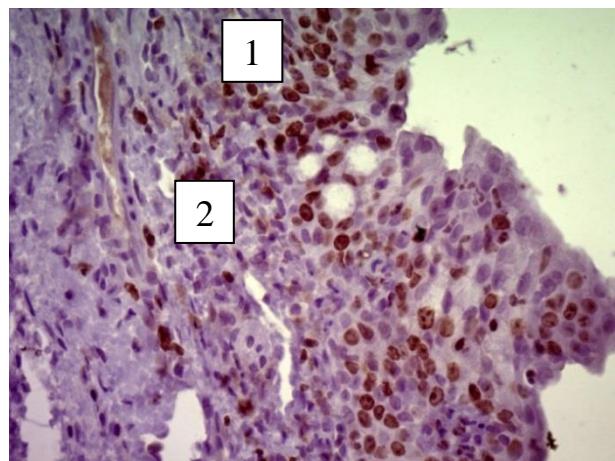


Рисунок 3.36. Уровень пролиферативной активности клеток реснитчатого эпителия у крыс экспериментальной группы №5 (Д+Дэ) на 21-е сутки (x400), иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67: 1 – ядерная экспрессия Ki-67 в регенерирующих клетках реснитчатого эпителия; 2 – фоновое положительное окрашивание клеток воспалительного ряда

Таким образом, к 21-м суткам наблюдения в группах №№ 4-7, принимавших репаранты, деструктивные явления уменьшались, пролиферация была более выраженной, без нарушений в соотношении бокаловидных и реснитчатых клеток. Развитие эпителия и рост соединительной ткани тесно взаимосвязаны. Поэтому задержка эпителилизации, которая отмечалась в микропрепаратах экспериментальных групп №№ 1-3, вела к преждевременному склерозированию грануляционной ткани, что, в свою очередь, замедляло рост эпителия на таких участках.

Ни в одной экспериментальной группе число реснитчатых клеток к 30-42-м суткам не восстановилось до контрольных значений (рисунок 3.32). Число бокаловидных клеток к 30-му дню не отличалось от группы контроля только в группах №4 (Д) и №5 (Д+Дэ) (рисунок 3.33). Наибольшее число бокаловидных клеток регистрировалось в экспериментальной группе №1 (без лечения) – 19,2 [18,5; 21,2] %, что статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) было выше, чем в остальных группах. Удельный вес бокаловидных клеток статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был ниже в группах №№ 4-7, чем в группах №№1-3. Полученные данные

подтверждали нарушения дифференцировки клеток в группах №№ 1-3, в схемы лечения которых не входили репаранты, в сторону бокаловидной трансформации реснитчатого эпителия.

С 30-х суток число пролиферирующих клеток в группах №3 (ст. лечение) и №5 (Д+Дэ) постепенно снижалось и в третьей группе уже не отличалось от группы контроля (рисунок 3.34). В группах, где в схему лечения были включены репаранты, число пролиферирующих клеток статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) оставалось выше, чем в группах №№ 1-3.

В группах №№ 4-7 удельный вес бокаловидных клеток на 42-е сутки не отличался от контрольной группы ( $p > 0,05$ ) и был статистически ниже, чем в группах №№ 1-3, наибольший удельный вес сохранялся в группе №1 (без лечения) (рисунок 3.33). На этом сроке в группах отмечались признаки снижения пролиферации и увеличение активности дифференцировки клеток: отмечалось снижение количества недифференцированных и пролиферирующих клеток (рисунок 3.34).

Таким образом, даже на 30-е сутки на фоне постепенного стихания воспалительного процесса ни в одной экспериментальной группе не была восстановлена нормальная структура эпителия. В экспериментальных группах №№ 1-3 толщина эпителия была ниже контрольных значений, сохранялись дефекты эпителиальной выстилки, удельный вес реснитчатых клеток был ниже контрольных значений, отмечалось снижение пролиферирующей активности клеток, тканевое ремоделирование происходило по пути преждевременного склерозирования грануляционной ткани и бокаловидной трансформации или метаплазии эпителия. В группах №№ 4-7, принимавших репаранты, эпителиальный пласт был практически восстановлен, повышен удельный вес недифференцированных и пролиферирующих клеток, соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток сохранялось уравновешенным, но удельный вес реснитчатых клеток также оставался ниже контроля. Поэтому о полноценном функциональном восстановлении СО с эффективным мукоцилиарным клиренсом на этом сроке говорить ещё рано. С клинической точки зрения это очень важно,

так как СО даже через месяц после операции нуждается в терапевтическом воздействии, защитных мероприятиях для своего полноценного восстановления.

Следует отметить, что на 60-е сутки удельный вес реснитчатых клеток не отличался ( $p>0,05$ ) от группы контроля только в группах №4 (Д) и №5 (Д+Дэ): 48,3 [47,2; 48,8] % и 48,4 [47,2; 49,2] % соответственно (рисунок 3.32). В группах №№ 4-6, получавших репаранты, число реснитчатых клеток статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) было выше, чем в группах №№ 1-3. Удельный вес бокаловидных клеток был выше ( $p\leq 0,05$ ) в экспериментальных группах №1 (без лечения), №2 (проф. Д) в сравнении с группой контроля, группами №№ 4-7 (рисунок 3.33). Удельный вес недифференцированных клеток оставался выше контрольных значений во всех группах, что говорило об незавершенном процессе дифференцировки клеток, но в группах №4 (Д) и №5 (Д+Дэ), №7 (О) их удельный вес был статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) меньше, чем в группах №№ 1-3 (рисунок 3.34). Таким образом, в группах №№ 1-3 отмечалась тенденция к задержке дифференцировки клеток. Число пролиферирующих клеток было выше ( $p\leq 0,05$ ), чем в группе контроля, в группах №4 (Д) и №5 (Д+Дэ). В пятой группе число пролиферирующих клеток было статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) выше, чем в группах №№ 1-3, что говорило о сохраняющемся регенеративном эффекте Дерината даже через 2 месяца после назначения препарата. В остальных группах активность пролиферации к 60-м суткам была снижена и не отличалась от контрольных значений (рисунок 3.35).

Подводя итог, на 2-5-е сутки после травмы в СО полости носа регистрировались выраженные её изменения, свидетельствующие о преобладании альтерации над пролиферативными процессами. Увеличивалась инфильтрация СО воспалительными элементами, нарастал отёк, отмечалось расширение межклеточных пространств, уменьшилось количество реснитчатых клеток. 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 (без репарантов) в микропрепаратах были

выявлены признаки хронического воспаления, патологической регенерации СО. Отмечалась реэпителиализация дефекта, но гистоархитектоника эпителия была нарушена, не завершена его дифференцировка. Отмечались признаки бокаловидной трансформации эпителия, гипертрофия желез и формирование кист, преобладание склеротических и метапластических процессов. Признаков патологической регенерации в экспериментальных группах №№ 4-7, где были назначены репаранты, или не отмечалось, или они были минимальны.

Микроскопическое изучение морфологических изменений СО полости носа при воспалении позволило в динамике уточнить и подтвердить процессы нарушений репаративной регенерации, выявить положительные терапевтические эффекты при назначении регенеративной терапии в виде более раннего качественного восстановления эпителиального пласта, безопасности применения, уменьшения проявлений патологической регенерации, перехода в хронический процесс.

### **3.3 Результаты мониторинга лабораторных показателей крови после травмы и при воздействии регенеративной терапии в эксперименте**

На рисунке 3.37 представлена концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови животных экспериментальных групп.

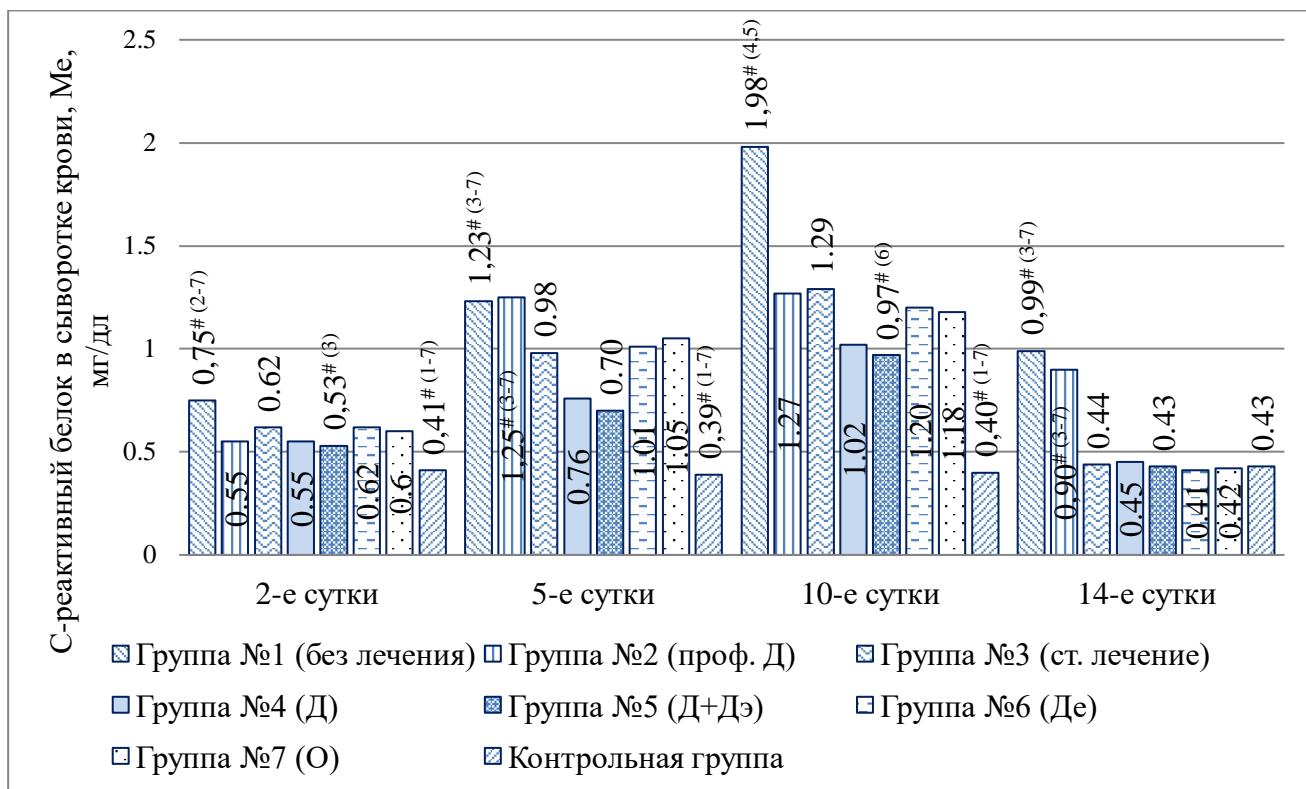


Рисунок 3.37. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови животных экспериментальных групп а этапах контроля. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup>#(1-7)</sup> – между исследуемыми группами

На 2-е сутки после травмы в сыворотке крови крыс всех экспериментальных групп отмечалось достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение концентрации С-реактивного белка. Наибольшее значение ( $p \leq 0,05$ ) данного показателя в сравнении с остальными группами отмечалось в группе №1 (без лечения). В группе №5 (Д+Дэ) за счёт антиоксидантного действия Димефосфона отмечался более выраженный противовоспалительный эффект: уровень СРБ статистически значимо ( $P_3.P_5, p=0,04$ ) был меньше, чем в группе №3 (ст. лечение).

Результаты оценки клеточного состава крови животных экспериментальных групп на 2-е сутки эксперимента представлены на рисунке 3.38.

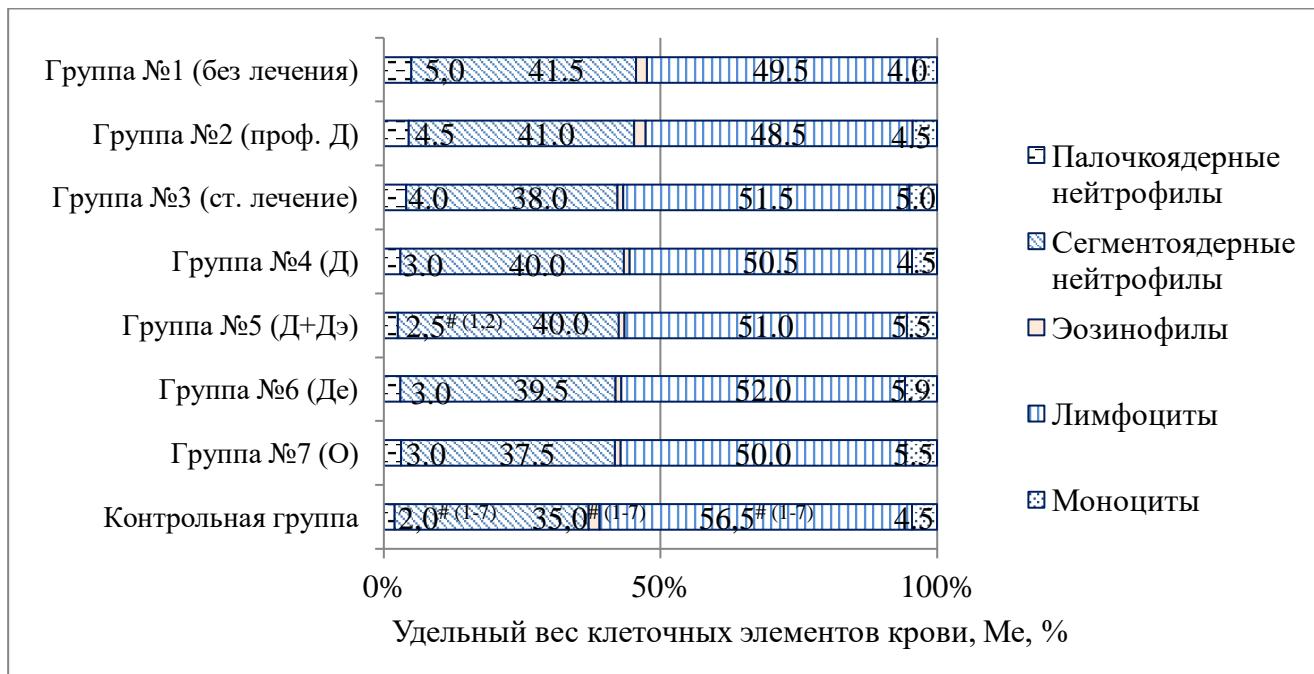


Рисунок 3.38. Клеточный состав крови животных экспериментальных групп на 2-е сутки эксперимента. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup>#(1-7)</sup> – между исследуемыми группами

Сдвиг лейкоцитарной формулы влево также был более выражен в группе №1 (без лечения), а в группе №5 (Д+Дэ) удельный вес палочкоядерных нейтрофилов не отличался от контрольных значений и был статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) меньшим, чем в группах №1 и №2. Соответственно отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение лимфоцитов в лейкоформуле во всех экспериментальных группах в сравнении с контролем: в первой – до 49,5 [44,0; 50,0] %, во второй – до 48,5 [44,0; 51,0] %, в третьей – до 51,5 [48,0; 52,0] %, в четвёртой – до 50,5 [48,0; 53,0] %, в пятой – до 51,0 [48,0; 54,0] %, в шестой – до 52,0 [50,0; 54,0] % и в седьмой – до 50,0 [50,0; 52,0] %. Количество эозинофилов и моноцитов во всех группах не отличалось от контрольных значений ( $p > 0,05$ ).

В крови крыс на 5-й день эксперимента продолжала нарастать воспалительная реакция: уровень СРБ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) в группах №1 (ст. лечение), №2 (проф. Д), где животным не проводилось противовоспалительное лечение, был выше, чем в других группах (рисунок 3.37).

Во всех группах продолжал увеличиваться сдвиг лейкоцитарной формулы влево, в группе №1 (без лечения) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) удельный вес палочкоядерных нейтрофилов был выше, чем в группах №№ 4-7 (рисунок 3.39).

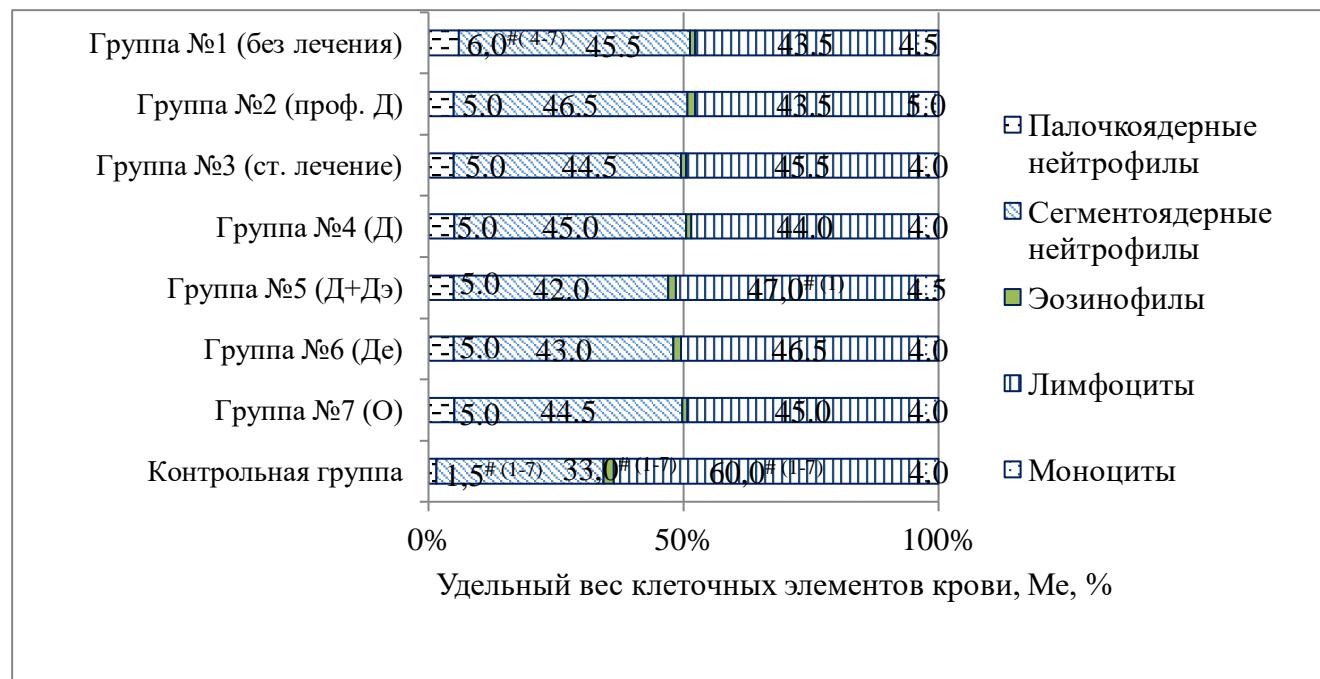


Рисунок 3.39. Клеточный состав крови животных экспериментальных групп на 5-е сутки эксперимента. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup>#(1-7)</sup> – между исследуемыми группами

В группе №5 (Д+Дэ) содержание лимфоцитов статистически значимо ( $P_1-P_5, p=0,03$ ) было выше в сравнении с группой №1 (без лечения).

В крови крыс всех экспериментальных групп на 10-й день сохранялись признаки воспалительного процесса: был повышен уровень СРБ ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой (рисунок 3.37). В группе №4 (Д) и группе №5 (Д+Дэ) СРБ статистически значимо ( $P_1-P_4, p=0,004; P_1-P_5, p=0,0002$ ) был ниже, чем в группе №1 (без лечения), и ниже в группе №5 (Д+Дэ) в сравнении с группой №6 (Де) ( $P_5-P_6, p=0,02$ ).

Во всех экспериментальных группах на 10-е сутки наблюдения продолжало увеличиваться содержание в крови палочкоядерных нейтрофилов в сравнении с 5-ми сутками ( $p \leq 0,05$ ): в первой до 8,5 [7,0; 10,0] %, во второй – до 7,0 [6,0; 8,0] %,

в третьей – до 8,0 [6,0; 8,0] %, в четвёртой – до 6,5 [6,0; 8,0] %, в пятой – до 6,0 [5,0; 7,0] %, в шестой – до 8,0 [7,0; 9,0] %, в седьмой – до 7,5 [6,0; 9,0] % (рисунок 3.40).



Рисунок 3.40. Клеточный состав крови животных экспериментальных групп на 10-е сутки эксперимента. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup>#(1-7)</sup> – между исследуемыми группами

В группе №4 (Д) и группе №5 (Д+Дэ) группах содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови животных было статистически значимо ( $P_1, P_4, p=0,02$ ;  $P_1, P_5, p=0,004$ ) ниже, чем в группе №1 (без лечения), также этот показатель был ниже в группе №5 (Д+Дэ) в сравнении с группой №6 (Д+Дэ) ( $P_5, P_6, p=0,02$ ).

Уровни эозинофилов во всех экспериментальных группах были меньше, чем в группе контроля (2,0 [2,0; 3,0] %): в пятой – 1,5 [1,0; 2,0] %, в остальных – 1,0 [1,0; 2,0] %. Данное снижение имело относительный характер за счёт увеличения нейтрофилов. На 10-е сутки отмечалось повышение ( $p \leq 0,05$ ) уровней моноцитов в крови животных групп №№3-7 в сравнении с 5-ми сутками. Данное явление оценивалось как положительный момент, так как в задачу моноцитов

входит очищение очага воспаления от других погибших лейкоцитов, благодаря чему воспаление уменьшается, и ткани начинают регенерироваться.

К 14-м суткам уровень СРБ оставался статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) повышенным в группах №1 (без лечения) и №2 (проф. Д), не получавших противовоспалительное лечение: в первой – до 0,99 [0,72; 1,23] мг/дл, во второй – до 0,90 [0,77; 1,06] мг/дл (рисунок 3.37). В остальных группах СРБ не отличался ( $p > 0,05$ ) от контрольной группы (0,43 [0,35; 0,45] мг/дл).

На рисунке 3.41 представлен клеточный состав крови животных экспериментальных групп на 14-е сутки эксперимента.

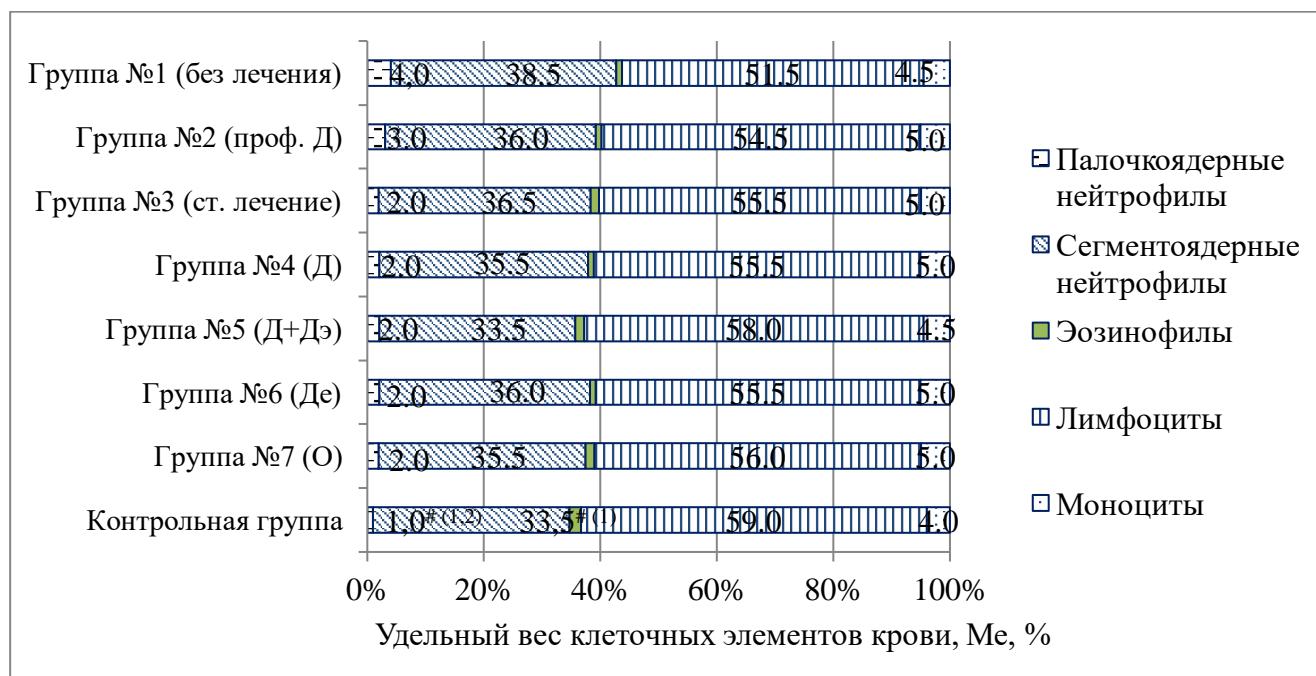


Рисунок 3.41. Клеточный состав крови животных экспериментальных групп на 14-е сутки эксперимента. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: <sup>#(1-7)</sup> – между исследуемыми группами

На 14-е сутки содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) снизилось во всех экспериментальных группах в сравнении с 10-ми сутками и в группах №№ 3-7 не отличалось от контрольных значений.

Таким образом, на 2-5-е сутки в крови крыс всех экспериментальных групп после травмы регистрировались изменения, характерные для воспалительного процесса: повышение СРБ и сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Наиболее выраженные изменения отмечались в первой экспериментальной группе, где животные были без лечения, а наименее выраженные в группе №5 (Д+Дэ), где в схему лечения входил препарат с антиоксидантными свойствами. К 14-м суткам в экспериментальных группах №№ 3-7, получавших противовоспалительную терапию, лейкоформула и уровень СРБ не отличались от контрольных значений. В группах №1 (без лечения) и №2 (проф. Д), где не проводилось лечение после травмы, сохранялись воспалительные изменения в виде повышения уровня СРБ и сдвига лейкоцитарной формулы влево.

В таблице 3.5 приведены значения концентрации **метаболитов NO** в сыворотке крови крыс экспериментальных групп на этапах контроля.

Таблица 3.5 – Динамика изменений концентрации метаболитов оксида азота в сыворотке крови крыс экспериментальных групп

Сроки исследования, сутки	Концентрация метаболитов NO в сыворотке крови исследуемых групп, Me [25%; 75%], мкМ								p
	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 (Дэ) (n=40)	Группа №7 (О) (n=40)	
2-е	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-е	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] #	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub>;</b> <b>P<sub>5</sub>-P<sub>1-4,6,7</sub>,</b> <b>p=0,0001</b> <b>P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>, p=0,002</b> <b>P<sub>1</sub>-P<sub>6,7</sub>;</b> <b>P<sub>2</sub>-P<sub>4,6,7</sub>,</b> <b>p=0,01</b> <b>P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>, p=0,001</b>
	<b>p=0,005</b>	<b>p=0,005</b>							
10-е	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] #	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>5</sub>, p=0,001</b> <b>P<sub>3</sub>-P<sub>5</sub>, p=0,02</b> <b>P<sub>5</sub>-P<sub>2,7</sub>,</b> <b>p=0,002</b> <b>P<sub>5</sub>-P<sub>4,6</sub>, p=0,01</b>
						<b>p=0,01</b>			
14-е	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] *	
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>		<b>p=0,03</b>	<b>p=0,04</b>			<b>p=0,04</b>	<b>p=0,01</b>

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

При анализе результатов показателей метаболитов NO в сыворотке крови установлено, что на 2-й день после травмы статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) отмечалось повышение уровня метаболитов NO во всех экспериментальных группах, кроме группы №2 (проф. Д) в сравнении с группой контроля. Данный эффект подтверждал эффективность цитопротекторного, противовоспалительного действия Дерината при профилактическом назначении.

Однако на 5-й день после травмы в группе №2 (проф. Д) тоже отмечалось статистически значимое ( $p=0,005$ ) повышение уровня метаболитов NO, так как противовоспалительного лечения животные в этой группе после травмы не получали. В группах №№ 3-7, получавших противовоспалительное лечение, содержание метаболитов NO было статистически достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в

группах №1 (без лечения) и № 2 (проф. Д). В группе №5 (Д+Дэ), где в схему лечения входил препарат с антиоксидантными свойствами, отмечалось значительное ( $p \leq 0,05$ ) снижение уровня метаболитов NO в сравнении с другими группами и контрольной группой. Однако длительное снижение продуктов NO может приводить к ухудшению кровоснабжения, процессов регенерации, подавлению активности иммунных клеток и их адаптационных свойств и в итоге к затяжному течению воспалительного процесса [40 - 42]. Поэтому исследование содержания метаболитов NO в этой группе на дальнейших сроках представляло особенный интерес.

На 10-е сутки сохранялся статистически значимый ( $p \leq 0,05$ ) повышенный уровень метаболитов NO в сравнении с контрольной группой во всех группах, кроме группы №5 (Д+Дэ), где уровень метаболитов NO достоверно ( $p=0,01$ ) повысился в сравнении с 5-ми сутками и статистически значимо уже на этом сроке не отличался от контрольных значений ( $p > 0,05$ ). В остальных группах снижение концентрации метаболитов NO до контрольных значений произошло только к 14-м суткам.

Таким образом, в результате травмы СО полости носа уже на 2-е сутки отмечалось повышение уровня метаболитов NO в крови лабораторных животных во всех группах, что по данным литературы, приводит к выделению медиаторов воспаления, эндотоксинов, оказывает прямое токсическое повреждение СО носовой полости, вызывает дилатацию артериол, замедление капиллярного кровотока, увеличение проницаемости сосудов и усиление местного отёка [116, 117, 124 - 128].

Прием препарата с антиоксидантными свойствами у крыс группы №5 (Д+Дэ) значительно уменьшил концентрацию метаболитов NO в сыворотке крови на 5-е сутки в сравнении с контрольной и другими группами. Без назначения препаратов, влияющих на развивающийся нитрозативный стресс, показатели пришли в норму на 14-е сутки, а при приёме препарата антиоксидантного действия в группе №5 (Д+Дэ) – уже на 10-е сутки. Анализируя полученные данные, следует отметить, что для исключения негативного влияния

длительного сниженного уровня метаболитов NO необходимо учитывать сроки назначения и длительность приёма антиоксидантов при воспалительном процессе. Оптимальный терапевтический эффект от приёма антиоксидантов развивается при раннем назначении этой группы препаратов в первые часы после травмы для снижения избыточного образования активных радикалов азота. Однако длительность приёма не должна превышать 4–5 суток для избегания значительного снижения уровня метаболитов NO и ухудшения регенерации CO, что обусловило выбор длительности назначения антиоксиданта в клиническом исследовании.

### **3.4 Корреляционный анализ морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций воспаления слизистой оболочки полости носа у лабораторных животных, предикторы нарушений регенерации**

На рисунке 3.42 схематично обозначены корреляционные связи между исследуемыми параметрами.



Рисунок 3.42. Схема корреляционных связей между лабораторными и морфологическими показателями воспалительной реакции в экспериментальных группах: ИТЭ – индекс толщины эпителия, ИТС – индекс толщины субэпителиального слоя, СРБ – С-реактивный белок

При изучении корреляционных связей между концентрацией метаболитов НО определялись положительные умеренные корреляционные связи с уровнем СРБ в крови ( $r=0,46$ ) и ИТС ( $r=0,33$ ), положительные слабые с количеством палочкоядерных ( $r=0,25$ ) и сегментоядерных нейтрофилов ( $r=0,25$ ) и количеством дефектов эпителиальной выстилки ( $r=0,15$ ), отрицательные слабые связи с ИТЭ ( $r=-0,14$ ) и с количеством реснитчатых клеток в эпителиальном пласте ( $r=-0,16$ ).

Определялись положительные умеренные корреляционные связи между концентрацией СРБ в сыворотке крови и ИТС ( $r=0,33$ ), инфильтрацией подслизистого слоя ( $r=0,31$ ), количеством дефектов эпителиальной выстилки ( $r=0,34$ ), отёком СО ( $r=0,29$ ), количеством гнойного отделяемого в полости носа ( $r=0,28$ ), количеством палочкоядерных ( $r=0,69$ ) и сегментоядерных нейтрофилов

( $r=0,65$ ), положительные слабые с количеством бокаловидных ( $r=0,24$ ), недифференцированных ( $r=0,23$ ) и пролиферирующих ( $r=0,22$ ) клеток в эпителиальном пласте, отрицательная умеренная с количеством реснитчатых клеток ( $r=-0,58$ ).

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 в полости носа ( $r=0,46$ ).

Корреляции между лабораторными и морфологическими показателями воспалительной реакции представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Корреляции между лабораторными и морфологическими показателями воспалительной реакции

Показатели	ИТЭ	ИТС	Реснитчатые клетки, %	Бокаловидные клетки %	Недифференцированные клетки %	Пролиферирующие клетки %
Палочкоядерные нейтрофилы %	0,15*	0,18*	-0,57**	0,26**	0,44**	0,44*
Сегментоядерные нейтрофилы %	0,14*	0,16*	-0,52**	0,21*	0,43**	0,40**

Примечание. Статистически значимые коэффициенты Спирмена ( $r$ ): \* – слабая корреляция, \*\* – умеренная корреляция ( $p \leq 0,05$ )

Между количеством палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в крови определялись положительные слабые связи с ИТЭ ( $r=0,15$ ) ( $r=0,14$ ) и ИТС ( $r=0,18$ ) ( $r=0,16$ ), положительные умеренные связи с количеством недифференцированных ( $r=0,44$ ) ( $r=0,43$ ) и пролиферирующих клеток в эпителиальном пласте ( $r=0,44$ ) ( $r=0,40$ ) соответственно, отрицательные умеренные связи с количеством реснитчатых клеток ( $r=-0,57$ ) ( $r=-0,52$ ) соответственно.

У палочкоядерных нейтрофилов положительная умеренная связь ( $r=0,26$ ), у сегментоядерных положительная слабая связь с количеством бокаловидных клеток ( $r=0,21$ ).

Таким образом, при повышении концентрации метаболитов NO в крови усиливалась воспалительная реакция: увеличивалась концентрация СРБ в крови, нарастал сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличивалась толщина субэпителиального слоя за счёт воспалительной инфильтрации, увеличивалось число дефектов эпителиальной выстилки. Кроме того, замедлялись процессы регенерации: уменьшалась толщина эпителия, снижался процент дифференцированных реснитчатых клеток.

При усилении воспалительной реакции, увеличении СРБ, сдвиге лейкоцитарной формулы влево увеличивались количество гнойного отделяемого в полости носа, дефектов эпителиальной выстилки и толщина субэпителиального слоя, нарастал отёк СО, увеличивались удельный вес метаплазии, субэпителиального фиброза и синехий, количество бокаловидных, недифференцированных и пролиферирующих клеток, а количество реснитчатых клеток, наоборот, снижалось. Что отражает происходящую при длительном воспалении бокаловидную трансформацию эпителия, задержку его дифференцировки. Увеличение пролиферирующих клеток рассматривается нами как защитно-компенсаторная реакция: при повреждении тканей включается механизм стимуляции пролиферации, который, однако, со временем может иметь негативные последствия в виде чрезмерной стимуляции или извращении процесса последующей дифференцировки клеток и развития метаплазии, бокаловидной трансформации СО.

Таким образом, выявлена и изучена взаимосвязь клинико-лабораторных и морфологических проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций. Оценка показателей метаболитов NO в крови, выраженности клинических и лабораторных проявлений воспалительной реакции в разные сроки после травмы являются важными маркерами прогресса или регресса воспаления, а также качества и завершенности reparативной регенерации СО полости носа.

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. Таким образом, комплекс лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях полости носа должен быть направлен на защиту МЭ от повреждающего фактора, быстрое купирование воспалительной реакции для уменьшения последствий альтерации, экссудации, регуляцию регенерации эпителия.

### **3.5 Анализ эффективности назначения репарантов различных механизмов действия для коррекции нарушений репаративной регенерации на модели экспериментального ринита**

Анализируя данные, полученные в ходе экспериментального исследования, выявлено, что на 2-5-е сутки после травмы в СО полости носа всех групп преобладали явления альтерации и экссудации над пролиферативными реакциями. Наиболее длительная и активная воспалительная реакция отмечалась в группе №1 (без лечения): на 5-14-е сутки у статистически значимого большего числа животных после травмы отмечалось гнойное отделяемое из носа, от которого очищалась носовая полость у всех животных только к 30-м суткам. Был увеличен индекс толщины субэпителиального слоя за счёт отека, инфильтрации его клеточными элементами воспалительного ряда, отмечалось большее число дефектов эпителиальной выстилки. Регистрировалось значительное снижение удельного веса МЭ и статистически значимый рост числа бокаловидных клеток

уже с 10-х суток в сравнении с другими группами, что говорило об изменениях в направлении дифференцировки клеток в сторону бокаловидной трансформации эпителия. Клинические изменения тесно коррелировали с лабораторными показателями: высокая концентрация СРБ в сыворотке крови сохранялась к 14-м суткам, отмечался выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

В группах №№3-7, где проводилась противовоспалительная терапия, отмечалась более быстрая динамика по купированию признаков воспаления: уже к 14-м суткам в полости носа преобладало слизистое отделяемое, ИТС статистически значимо с 5-х суток и весь период наблюдения был меньше, регистрировались менее выраженные изменения в крови. При сравнительном анализе максимальный противовоспалительный эффект был выявлен в группе №5 (Д+Дэ) за счёт антиоксидантного действия Димефосфона: к 14-м суткам только в этой группе уже ни у одного животного не было выявлено гнойного отделяемого, на 10-е сутки отмечалось выраженное противоотечное действие. На 14-е сутки клеточная воспалительная инфильтрация эпителия была менее выражена. Концентрация СРБ и сдвиг лейкоцитарной формулы влево были меньше в сравнении с другими группами, значительно снижалась концентрация метаболитов NO.

Следует отметить, что противоотечный эффект на 10-е сутки был выявлен и в группе №7 (Олифрин), что вполне объяснимо осмотической активностью входящего в состав гиалуроната натрия.

В экспериментальной группе №2 (проф. Деринат) в микропрепаратах уже на 2-е сутки были отмечены признаки активной пролиферации и цитопротекторного действия: увеличено число недифференцированных и пролиферирующих клеток, отмечалась менее выраженная воспалительная реакция. На 5-14-е сутки признаки активной регенерации в группе №2 (проф. Деринат) отмечались на фоне продолжающегося воспаления, что отличало эту группу от групп №4 (Деринат), №5 (Деринат+Димефосфон), где также появились признаки активной пролиферации, но воспалительные явления постепенно уменьшались. На 10-е сутки только в группах №2 (проф. Деринат), №4 (Деринат) и

№5 (Деринат+Димефосфон), где в схему лечения входил Деринат, у животных уже регистрировались признаки заживления дефекта с краев. Однако, положительный эффект от приёма Дерината в группе №2 (проф. Д) на дальнейших сроках наблюдения нивелировался, и в этой группе также регистрировались нарушения репаративной регенерации из-за отсутствия противовоспалительного лечения после травмы. К 30-м суткам в группе №5 (Деринат+Димефосфон) отмечались наилучшие результаты по заживлению дефекта, и только в этой группе к 60-м суткам у всех животных отмечалось полное заживление раны. Данный выраженный регенерирующий эффект связан не только с репарантными свойствами Дерината, но и с патогенетическим антиоксидантным действием Димефосфона, проявляющимся в уменьшении зоны альтерации, более быстром купировании воспалительного ответа.

Уже с 10-х суток в группах №1 (без лечения), №3 (ст. лечение) отмечались нарушения репаративной регенерации в виде статистически значимого ( $p \leq 0,05$ ) увеличения степени выраженности субэпителиального склероза, уменьшения удельного веса реснитчатых клеток 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 реснитчатых клеток на фоне повышенного числа недифференцированных.

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. Метаплазии эпителия в группах №№4-7, принимавших репаранты, ни у одного животного за весь период выявлено не было.

В группе №7 (Олифрин) регистрировался менее выраженный регенерирующий эффект, но следует отметить помимо противоотёчного ещё и

антисклеротический эффект: у животных был статистически значимый менее выраженный субэпителиальный фиброз, меньший удельный вес синехий в полости носа.

Таким образом, 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 в микропрепаратах были выявлены признаки хронического воспаления, патологической регенерации СО: гистоархитектоника эпителия была нарушена, не завершена его дифференцировка, отмечались признаки бокаловидной трансформации эпителия, гипертрофии желез и формирование кист, преобладание склеротических и метапластических процессов.

На рисунке 3.43 отражены итоги экспериментального исследования.

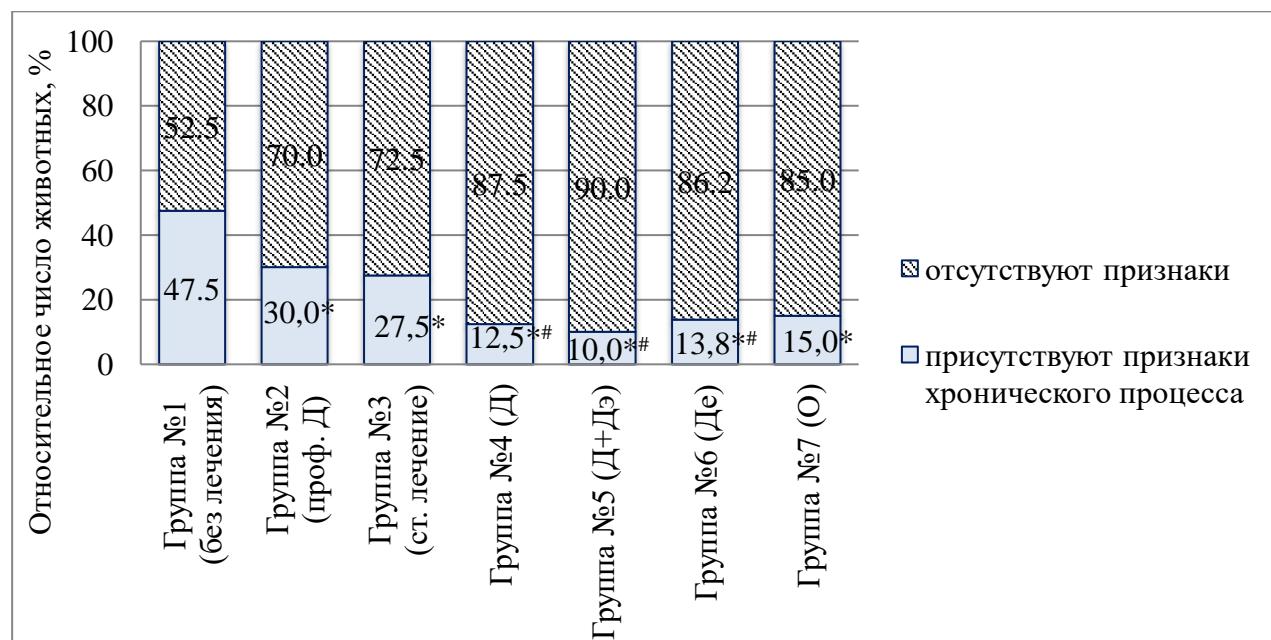


Рисунок 3.43. Относительное число животных с выявленными признаками формирования хронического воспаления слизистой оболочки полости носа за весь период наблюдения. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемой и группой №1 (без лечения); # – между исследуемой и группами №2 (проф. Д) и №3 (ст. лечение)

За весь период наблюдения в экспериментальной группе №1 (без лечения) у 47,5% (38) животных выявлены признаки патологической регенерации, хронизации процесса, в группе №2 (проф. Д) – у 30,0% (24) животных, в группе №3 (ст. лечение) – у 27,5% (22) животных, в группе №4 (Д) – у 12,5% (10) животных, в группе №5 (Д+Дэ) – у 10,0% (8) животных, в группе №6 (Де) – у 13,8% (11) животных, в группе №7 (О) – у 15,0% (12) животных. В группах №№ 2-7 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. Д) и №3 (ст. лечение).

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. Добавление в схему лечения помимо репаранта препарата с антиоксидантными свойствами уменьшило явления альтерации в раннем периоде, что в конечном итоге значительно улучшило исходы воспаления. При назначении Олифрина отмечался мягкий регенерирующий эффект, улучшение результатов лечения за счёт выраженного противоотечного и антисклеротического действия.

## ГЛАВА 4

# РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ РИНОСИНУСИТОМ

### 4.1 Результаты динамической оценки клинических, функциональных и лабораторных данных состояния репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом

Ведущими жалобами у больных ОРС при первичном обращении были затруднение носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое из носа (рисунок 4.1).

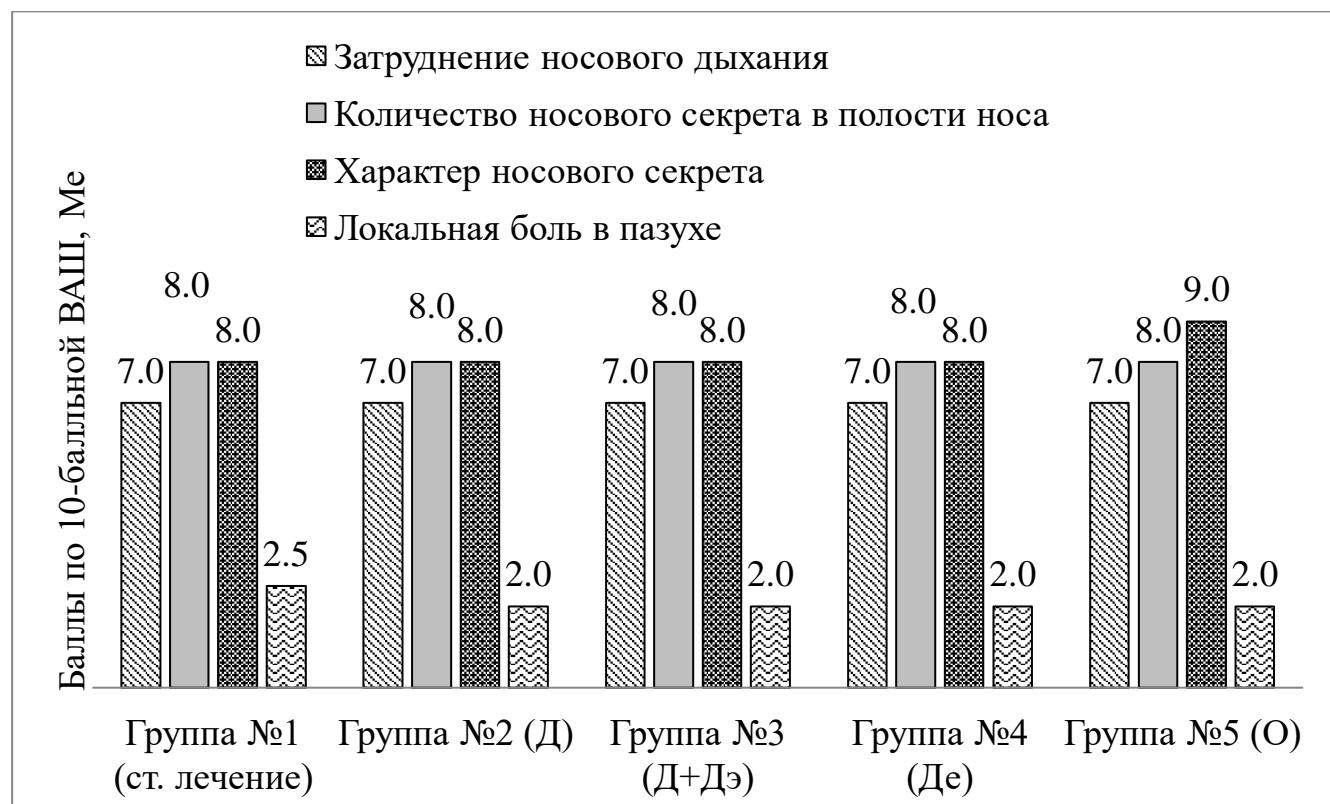


Рисунок 4.1. Оценка жалоб больных острым риносинуситом при первичном обращении по 10-балльной визуально-аналоговой шкале

При первичном осмотре между группами не выявлено статистически значимой разницы ( $p>0,05$ ) в оценке жалоб по 10-балльной ВАШ. Затруднение носового дыхания больные в группах оценивали в среднем на 7,0 [6,0; 8,0] баллов. Также больные жаловались на обильное отделяемое из носа, его количество оценивали на 8,0 [7,0; 9,0] баллов, преимущественно гнойного характера (8,2 [7,5; 9,0] баллов). Боль в проекции ОПН была оценена больными в среднем на 2,1 [1,0; 3,0] балла.

При оценке риноскопической картины полости носа при первичном обращении между группами также не выявлено статистически значимой разницы ( $p>0,05$ ). СО полости носа была резко гиперемирована, оценена во всех группах на 3,0 [2,0; 3,0] балла, отёчна – в группах №1 (ст. лечение), №3 (Д+ДЭ) и №5 (О) на 3,0 [2,0; 3,0] балла, в группах №2 (Д) и №4 (Де) – на 2,5 [2,0; 3,0] балла.

Жалобы на обильное гнойное отделяемое из носа подтверждались данными осмотра: количество отделяемого во всех группах оценивали на 3,0 [2,0; 3,0] балла, характер отделяемого в группах №1 (ст. лечение), №3 (Д+ДЭ) и №5 (О) был оценен на 2,0 [2,0; 3,0] балла, в группах №2 (Д) и №4 (Де) – на 3,0 [2,0; 3,0] балла.

При первичном обращении у всех больных ОРС регистрировались средняя и тяжелая степени воспалительной реакции СО полости носа без статистических различий между группами (рисунок 4.2).

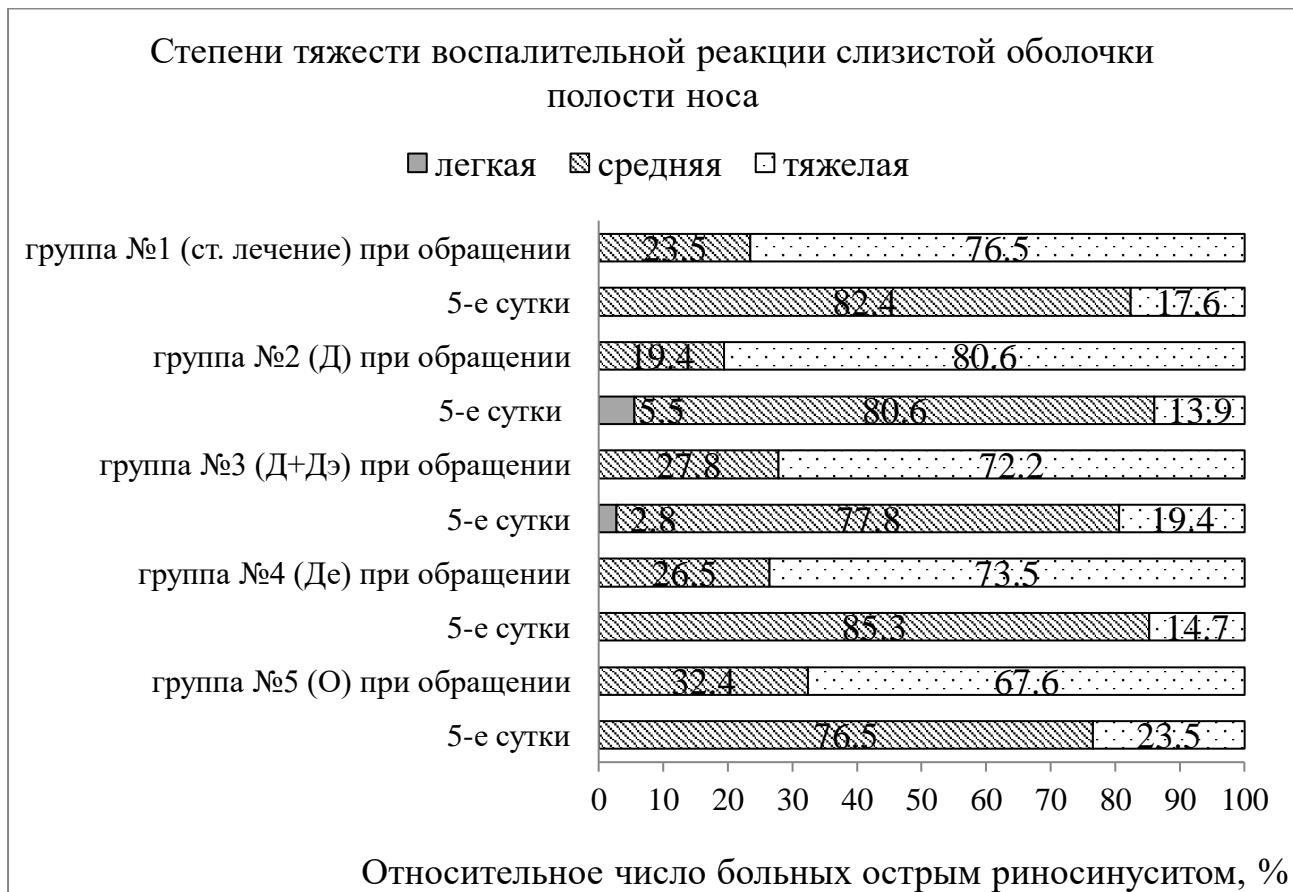


Рисунок 4.2. Распределение больных острым риносинуситом по степени тяжести воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа при первичном обращении и на 5-е сутки наблюдения

На 5-е сутки наблюдения статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) во всех группах улучшилось носовое дыхание без отличий между группами: до 6,0 [6,0; 7,0] баллов в группах №№ 1-4, в №5 (О) – до 6,5 [6,0; 7,0] баллов (рисунок 4.3).

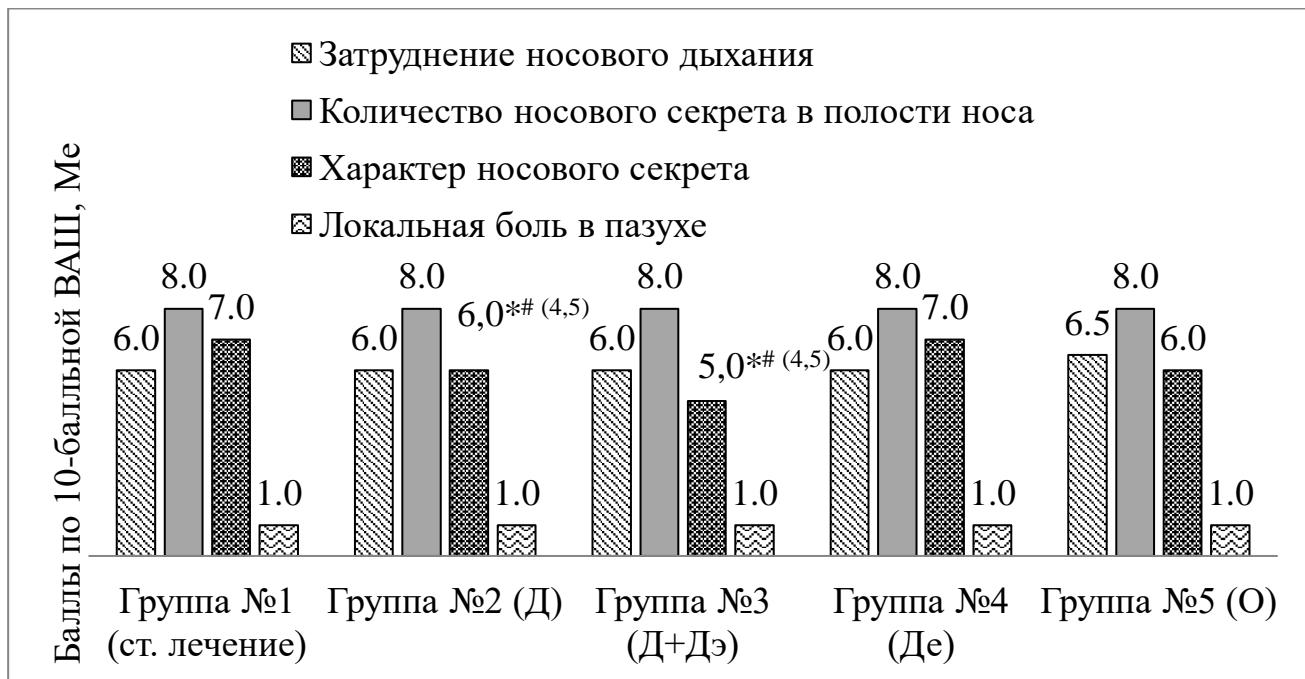


Рисунок 4.3. Оценка жалоб больных острым риносинуситом на 5-е сутки лечения по 10-балльной визуально-аналоговой шкале: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемой и группой №1 (ст. лечение); # (2-5) – между исследуемыми группами

Количество гнойного отделяемого в носовой полости уменьшилось во всех группах в сравнении с первичным осмотром ( $p \leq 0,05$ ) и характеризовалось больными в группе №1 (ст. лечение) на 7,0 [6,0; 8,0] баллов, в группе №2 (Д) – на 6,0 [5,0; 6,0] баллов, в группе №3 (Д+Дэ) – на 5,0 [5,0; 6,0] баллов, в группе №4 (Де) – на 7,0 [6,0; 7,0] баллов и в группе №5 (О) – на 6,0 [6,0; 7,0] баллов. Более выраженное уменьшение гнойного отделяемого отмечалось в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) в сравнении с остальными группами ( $p \leq 0,05$ ). Локальные головные боли стали менее интенсивными во всех группах в сравнении с первичным осмотром ( $p \leq 0,05$ ) и не имели статистически значимых отличий между группами ( $p > 0,05$ ): во всех группах оценивались на 1,0 [1,0; 2,0] балл.

При инструментальном осмотре полости носа на 5-е сутки статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) во всех группах в сравнении с первичным осмотром уменьшились гиперемия и отёк СО: в группе №1 (ст. лечение) – до 2,0 [2,0; 3,0] и 2,0 [2,0; 2,0] баллов, в группе №2 (Д) – до 2,0 [2,0; 2,5] и 2,0 [2,0; 3,0] баллов, в

группе №3 (Д+ДЭ) – до 2,0 [2,0; 2,0] и 2,0 [2,0; 2,0] баллов, в группах №4 (Де) и №5 (О) – до 2,0 [2,0; 3,0] и 2,0 [2,0; 2,0] баллов соответственно. В группе №3 (Д+ДЭ) было отмечено статистически значимое ( $P_1, P_3, p=0,01$ ) уменьшение гиперемии СО в сравнении с группой №1 (ст. лечение). Количество отделяемого на 5-е сутки статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) уменьшилось во всех группах в сравнении с первичным осмотром до 2,0 [2,0; 3,0] баллов, и по данному параметру не было статистически значимых отличий между группами ( $p>0,05$ ). Гнойного отделяемого в полости носа у больных во всех группах становилось меньше ( $p\leq 0,05$ ), и также не отмечалось статистически значимых отличий между группами ( $p>0,05$ ): в группах №1 (ст. лечение) и №2 (Д) оценивалось на 2,0 [1,0; 2,0] балла, в группе №3 – на 2,0 [1,5; 2,0] балла, в группах №4 (Де) и №5 (О) – на 2,0 [2,0; 2,0] балла.

Воспалительная реакция СО в полости носа статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) уменьшилась у всех больных в сравнении с первичным осмотром, различий между группами отмечено не было (рисунок 4.2). В группах №2 (Д) и №3 (Д+ДЭ) соответственно у 5,5% (2) и 2,8% (1) больных отмечалась уже легкая степень воспалительной реакции.

На 10-е сутки наблюдения носовое дыхание продолжало восстанавливаться, наилучший результат отмечался в группах №3 (Д+ДЭ) и №5 (О): 3,0 [2,0; 4,0] балла ( $p\leq 0,05$ ) (рисунок 4.4).

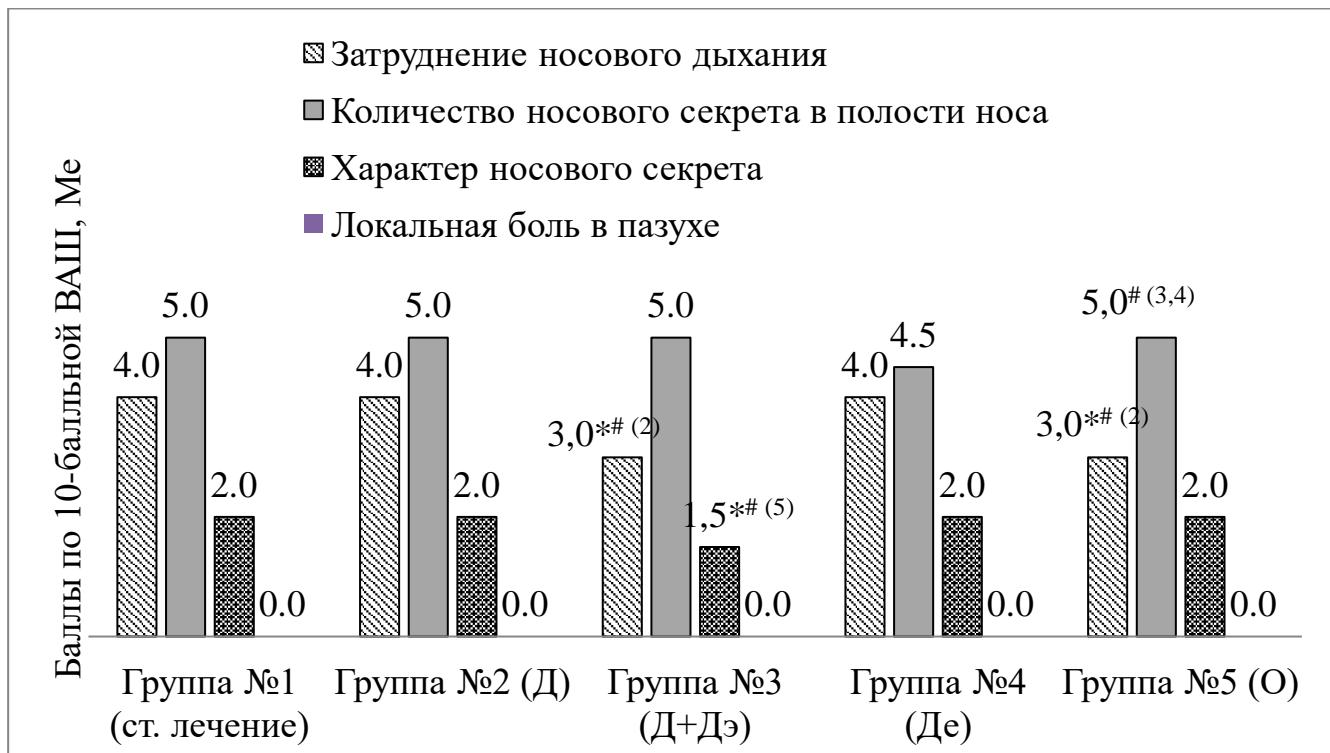


Рисунок 4.4. Оценка жалоб больных острым риносинуситом на 10-е сутки по 10-балльной визуально-аналоговой шкале: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемой и группой №1 (ст. лечение); # (2-5) – между исследуемыми группами

Количество НС во всех группах статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшилось в сравнении с 5-ми сутками, а в группе №5 (О) отмечался секретолитический эффект: регистрировалась статистическая разница ( $P_3-P_5, p=0,0001; P_4-P_5, p=0,003$ ) с группами №3 (Д+Дэ) и №4 (Де) по количеству НС, что, по нашему мнению, связано с осмотической активностью входящего в состав Олифрина гиалуроната натрия. Характер НС приобретал более слизистый характер во всех группах в сравнении с 5-ми сутками: в группе №3 (Д+Дэ) отмечалась наилучшая положительная динамика, была статистическая разница ( $P_1-P_3, p=0,007; P_1-P_5, p=0,03$ ) с группой №1 (ст. лечение) и №5 (О). На боль в проекции ОПН на 10-е сутки наблюдения больные во всех группах практически не жаловались, статистически достоверной разницы по этой жалобе между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

На 10-е сутки при осмотре полости носа гиперемия и отёчность СО уменьшались в сравнении с 5-ми сутками во всех группах ( $p \leq 0,05$ ), в группе №2 (Д) гиперемия и отёк были статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) меньше, чем в группах №1 (ст. лечение), №4 (Де), №5 (О) и оценивались в группе №1 (ст. лечение) на 1,0; [1,0; 2,0] и 1,0 [1,0; 2,0] балл, в группе №2 (Д) на 2,0 [1,0; 2,0] и 1,0 [1,0; 1,0] балла, в группе №4 (Де) на 2,0 [2,0; 2,0] и 1,5 [1,0; 2,0] балла, в группе №5 (О) на 2,0 [1,0; 2,0] и 1,0 [1,0; 2,0] балла соответственно. В группе №3 (Д+ДЭ) гиперемия ( $P_3 \cdot P_4$ ,  $p=0,02$ ) и отёк СО ( $P_3 \cdot P_4$ ,  $p=0,01$ ) статистически значимо были меньше, чем в группе №4 (Де). Инструментальный осмотр носовой полости также подтвердил наличие у больных группы №5 (О) секретолитический эффект: отмечалась статистически значимая разница ( $P_5 \cdot P_1$ ,  $p=0,02$ ;  $P_5 \cdot P_2$ ,  $p=0,01$ ;  $P_5 \cdot P_4$ ,  $p=0,003$ ) по количеству секрета с группами №1 (ст. лечение), №2 (Д), №4 (Де): в пятой группе – 2,0 [2,0; 2,0] балла, в первой, второй и четвёртой – 2,0 [1,0; 2,0] балла. Характер НС на этом сроке во всех группах был преимущественно слизистый: в №1 (ст. лечение), №4 (Де) и №5 (О) оценивался на 1,0 [1,0; 2,0] балл, во №2 (Д) и №3 (Д+Де) – на 1,0 [1,0; 1,0] балл. Статистически значимая разница ( $P_3 \cdot P_4$ ,  $p=0,03$ ) была отмечена между группами №3 (Д+ДЭ) и №4 (Де).

При оценке степени тяжести воспалительной реакции СО на 10-е сутки также был выявлен более выраженный противовоспалительный эффект в группах №2 (Д) и №3 (Д+ДЭ), где в схемы лечения входил Деринат: отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) большее число больных с легкой степенью в этих группах в сравнении с другими группами: во второй и третьей – у 61,1% (22) больных, в группе №1 (ст. лечение) – у 23,5% (8), группе №4 (Де) – у 20,6% (7), группе №5 (О) – у 29,4% (10) больных (рисунок 4.5).

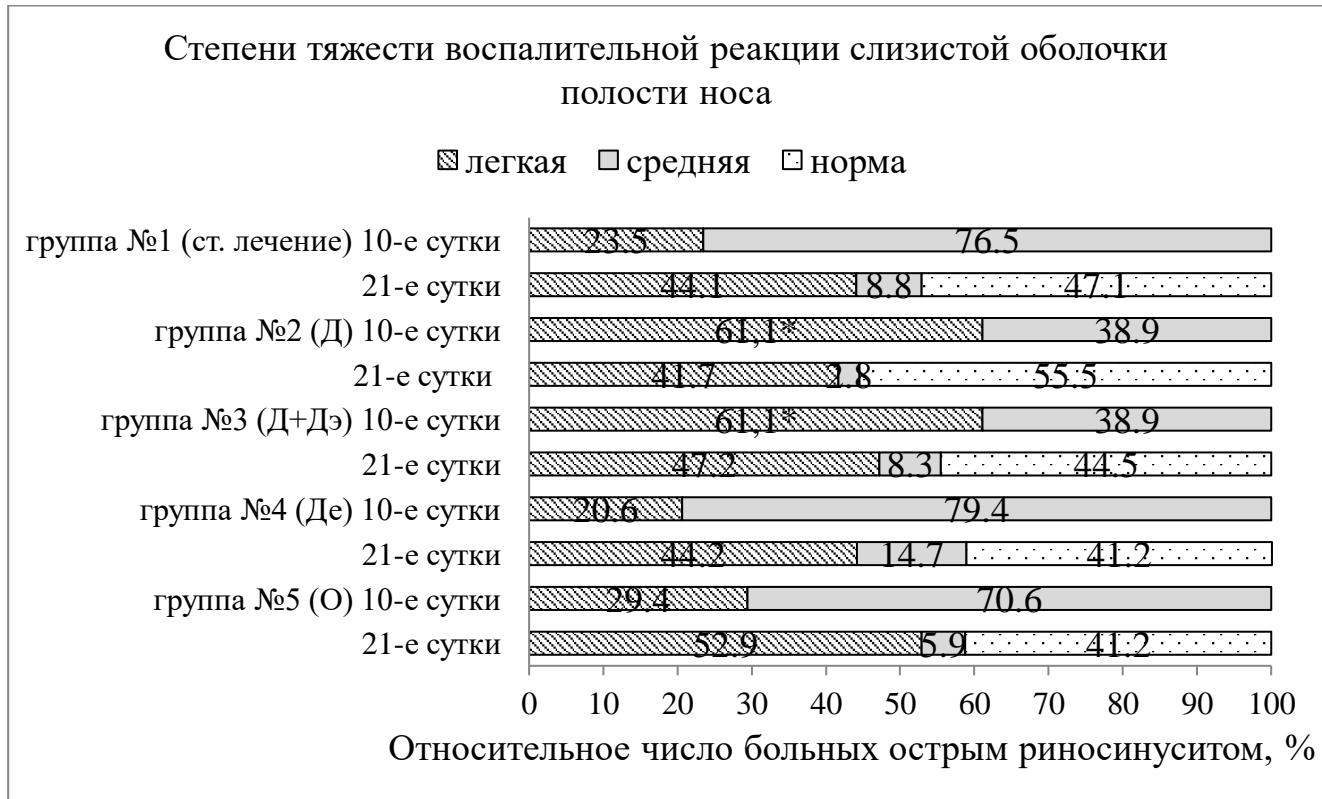


Рисунок 4.5. Распределение больных острым риносинуситом по степени тяжести воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа на 10-21-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемой и остальными группами

К 21-м суткам наблюдения у всех больных наступило клиническое выздоровление, и жалобы практически отсутствовали. Статистически значимых отличий по жалобам в группах на этом сроке выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Количество НС уменьшилось до 2,0 [1,0; 2,0] баллов в группах №1 (ст. лечение) и №5 (О), в группе №2 (Д) – до 1,5 [1,0; 2,0] баллов, в группе №3 (Д+Дэ) и №4 (Де) – до 1,0 [1,0; 2,0] балла. Характер НС у всех больных носил слизистый характер, в среднем в группах оценивался на 1,0 [1,0; 2,0] балл. При осмотре полости носа СО почти у всех больных была розового цвета, без отёка. Отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение гиперемии СО в сравнении с 10-ми сутками во всех группах до 1,0 [1,0; 1,0] балла.

На 21-е сутки наблюдения у большинства больных не отмечалось признаков воспаления или была легкая степень воспалительных изменений СО, без

статистической разницы между группами ( $p>0,05$ ): в группе №1 (ст. лечение) – у 47,1% (16) и 44,1% (15) больных, в группе №2 (Д) – у 55,5% (20) и 41,7% (15) больных, в группе №3 (Д+Дэ) – у 44,5% (16) и 47,2% (17) больных, в группе №4 (Де) – у 41,2% (14) и 44,2% (15) больных, в группе №5 (О) – у 52,9% (18) и 41,2% (14) больных соответственно (рисунок 4.5). Средняя степень изменений сохранялась в группе №1 (ст. лечение) – у 8,8% (3) больных, в группе №2 (Д) – у 2,8% (1) больных, в группе №3 (Д+Дэ) – у 8,3% (3) больных, в группе №4 (Де) – у 14,7% (5) больных, в группе №5 (О) – у 5,9% (2) больных.

Таким образом, анализируя результаты клинического обследования больных ОРС, выявлена более ранняя положительная динамика в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ), где больные использовали для местной терапии Деринат. Уже на 5-е сутки отмечалось статистически значимое в сравнении с другими группами уменьшение гнойного отделяемого в носовой полости. На 10-е сутки в этих группах отмечалось статистически значимое большее число больных с легкой степенью выраженности воспалительной реакции СО, тогда как в других группах преобладали больные со средней степенью тяжести.

При анализе **времени МЦТ** выявлено, что при первичном обращении статистически значимых отличий между группами не было ( $p>0,05$ ), значения во всех группах статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) превышали значения в контрольной группе – 10,0 [9,0; 11,0] минут (min – 5,0 минут, max – 13 минут) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 Динамика времени мукоцилиарного транспорта у больных острым риносинуситом в клинических группах

Сроки наблюдения	Время мукоцилиарного транспорта в группах исследования, Me [25%; 75%], минуты					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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	20,0 [18,0;22,0] <sup>#</sup>	18,5 [16,0;22,0] <sup>#</sup>	20,0 [18,0;22,0] <sup>#</sup>	20,0 [17,0;23,0] <sup>#</sup>	20,0 [18,0;22,0] <sup>#</sup>	

5-е сутки	22,0 [19,0;23,0] *#	21,0 [18,0;23,0] *#	22,0 [20,0;23,0] *#	21,5 [19,0;23,0] *#	21,0 [19,0;23,0] *#	
	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,03</b>	
10-е сутки	21,5 [19,0;23,0] #	20,0 [18,0;22,0] *#	20,0 [18,0;22,0] *#	21,0 [18,0;23,0] #	19,5 [16,0;22,0] *#	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>5</sub>, p=0,02</b>
					<b>p=0,02</b>	
21-е сутки	18,0 [16,0;20,0] *#	16,0 [14,0;19,5] *#	15,5 [13,5;18,0] *#	16,0 [14,0;20,0] *#	16,0 [13,0;19,0] *#	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>2,4</sub>, p=0,04</b>
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub>, p=0,01</b>
30-е сутки	15,0 [12,0;17,0] *#	12,0 [12,0;16,0] *#	13,5 [12,0;15,5] *#	14,0 [12,0;15,0] *#	13,0 [12,0;15,0] *#	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>, p=0,03</b>
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>3,4</sub>, p=0,04</b>
42-е сутки	11,5 [11,0;12,0] *#	11,0 [10,0;12,0] *#	11,0 [10,0;12,0] *#	12,0 [10,0;12,0] *#	12,0 [10,0;12,0] *#	<b>P<sub>2</sub>-P<sub>1,4,5</sub>, p=0,03</b>
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>P<sub>3</sub>-P<sub>1,4,5</sub>, p=0,04</b>
60-е сутки	11,0 [10,0;12,0] <sup>#</sup>	11,0 [9,5;11,5]	11,0 [10,0;11,0]	11,0 [10,0;12,0] <sup>*</sup>	11,0 [10,0;12,0] <sup>*#</sup>	
					<b>p=0,01</b>	<b>p=0,03</b>

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

На 5-е сутки наблюдения во всех группах без статистически значимых отличий отмечалось ухудшение МЦТ в связи с продолжающейся десквамацией МЭ, нарушениями реологии НС. К 10-м суткам в группах №2 (Д), №3 (Д+Дэ) и №5 (О) отмечалось статистически значимое улучшение МЦТ в сравнении с 5-ми сутками ( $p \leq 0,05$ ): во второй и третьей – до 20,0 [18,0; 22,0] минут, в пятой – до 19,5 [16,0; 22,0] минут. Кроме того, в группе №5 (О) отмечалась статистическая разница с первой группой ( $P_1-P_5$ ,  $p=0,02$ ). Этот эффект на данном сроке наблюдения скорее объясним секретолитическим действием гиалуроната натрия,

чем регенерирующими, так как отмечалось статистически значимое большее количество НС у больных в этой группе.

На 21-30-е сутки МЦТ продолжал улучшаться во всех группах ( $p \leq 0,05$ ), но быстрее в группах, в которых использовались препараты-репаранты (таблица 4.1).

На 42-е сутки время МЦТ уменьшилось во всех группах в сравнении с 30-ми сутками, но не достигло значений контрольной группы. В группах №2 (Д) и №3 (Д+ДЭ) время МЦТ было статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем в группах №1 (ст. лечение), №4 (Де), №5 (О).

На 60-е сутки наблюдения отмечалось дальнейшее улучшение времени МЦТ ( $p \leq 0,05$ ) до уровня контрольных значений только в группах №2 (Д) до 11,0 [9,5; 11,5] минут, №3 (Д+ДЭ) – до 11,0 [10,0; 11,0] минут, в группе №4 (Де) – до 11,0 [10,0; 12,0] минут. В группах №1 (ст. лечение) и №5 (О) даже на 60-е сутки сохранялись статистически значимые отличия с контрольной группой ( $p=0,02$  и  $p=0,03$  соответственно).

Таким образом, уже с 10-х суток отмечалось улучшение времени МЦТ в группах, принимавших репаранты. Наилучший результат получен в группах №№2-4, в схемы которых входил Деринат и декспантенол, только в этих группах к 60-м суткам значения не отличались от контрольных. Статистически значимое улучшение времени МЦТ на 10-е сутки в группе №5 (О), по нашему мнению, связано не сколько с репаративным действием, а больше с секретолитическим эффектом входящего в состав Олифрина гиалуроната натрия.

При первичном обращении в **клиническом анализе крови** пациентов всех групп отмечались признаки гнойного воспаления. Статистически значимой разницы между группами по показателям крови выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В клиническом анализе крови во всех группах отмечался лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (рисунок 4.6 – 4.7).

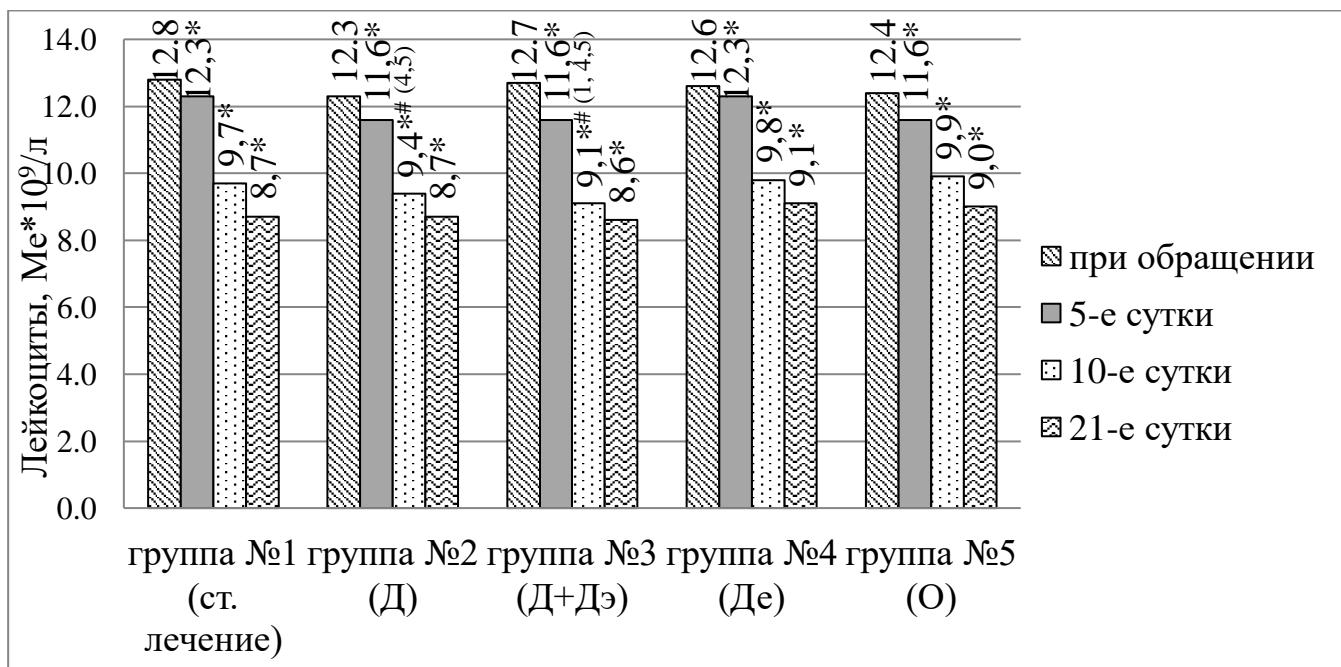


Рисунок 4.6. Динамика количества лейкоцитов в крови больных острым риносинуситом: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup># (1-5)</sup> – между исследуемыми группами

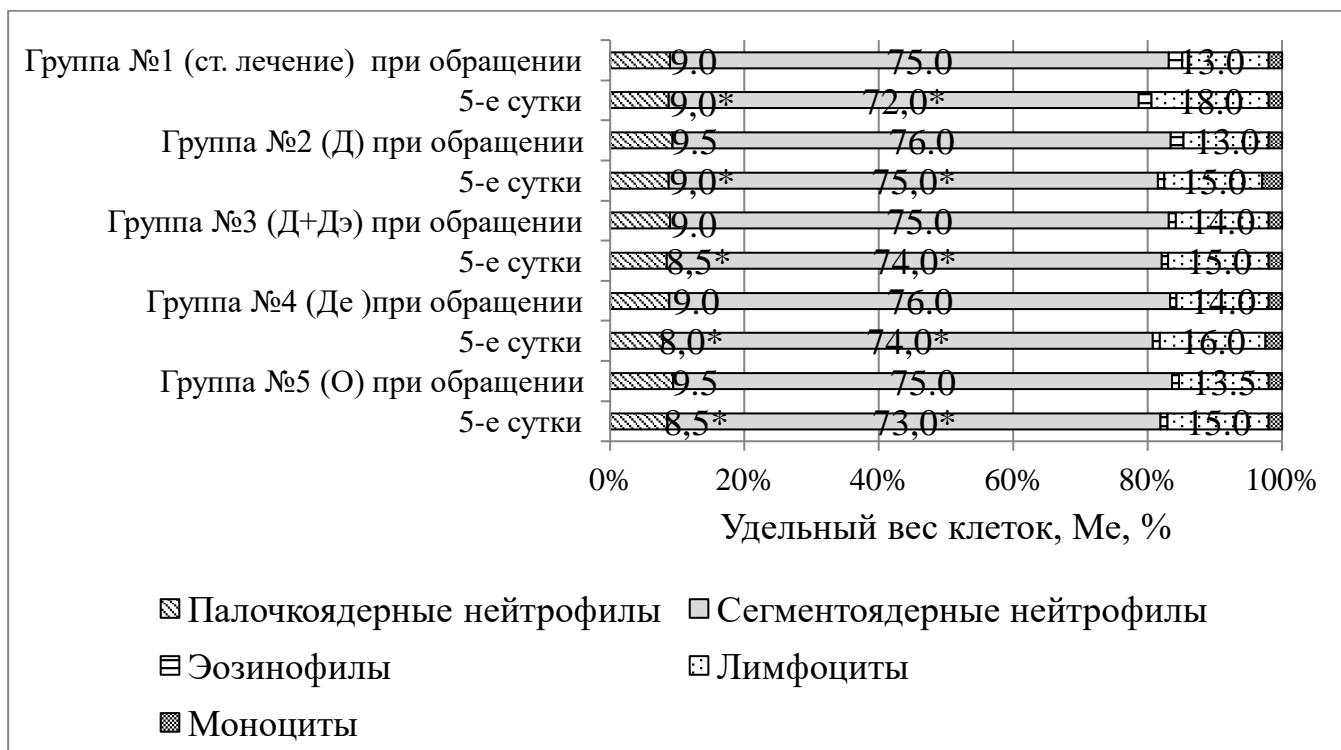


Рисунок 4.7. Динамика показателей крови у больных острым риносинуситом при первичном осмотре и на 5-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

Количество эозинофилов и моноцитов не выходило за пределы нормальных значений и составляло в группе №1 (ст. лечение) – 2,0 [1,0; 2,0] % и 2,0 [1,5; 3,0] %, в группе №2 (Д) – 2,0 [1,0; 2,0] % и 2,0 [1,0; 3,0] %, в группе №3 (Д+Дэ) – 1,0 [1,0; 2,0] % и 2,0 [2,0; 3,0] %, в группе №4 (Де) – 1,0 [1,0; 2,0] % и 2,0 [1,0; 3,0] %, в группе №5 (О) – 1,0 [1,0; 2,0] % и 2,0 [1,0; 2,0] % соответственно. На всех сроках наблюдения количество эозинофилов и моноцитов оставалось стабильным, не превышало нормальных значений и не было выявлено отличий между группами ( $p>0,05$ ).

СОЭ при первичном обращении была повышена во всех группах (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Динамика изменений СОЭ у больных острым риносинуситом в исследуемых группах

Сроки наблюдения	Скорость оседания эритроцитов в группах исследования, Мс [25%; 75%], мм/ч				
	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)
при обращении	22,5 [20,0; 30,0]	25,5 [21,5; 29,5]	26,5 [20,0; 30,0]	24,5 [21,0; 30,0]	25,5 [20,0; 30,0]
5-е сутки	22,0 [20,0; 29,0]	24,5 [21,0; 27,0]*	24,5 [20,0; 27,0]*	23,0 [22,0; 26,0]	24,5 [22,0; 28,0]
		<b>p=0,02</b>	<b>p=0,01</b>		
10-е сутки	22,0 [20,0; 24,0]*	21,0 [20,0; 23,5]*	20,5 [18,0; 23,0]*	22,0 [21,0; 23,0]*	21,0 [20,0; 23,0]*
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,001</b>
21-е сутки	13,0 [12,0; 16,0]*	12,5 [11,0; 16,5]*	15,0; [12,0; 16,0]*	13,0 [12,0; 15,0]*	13,0 [11,0; 15,0]*
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

На 5-е сутки после противовоспалительного лечения лейкоциты, количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшились во всех группах в сравнении с первичным осмотром без различий между группами (рисунок 4.6 - 4.7). СОЭ статистически значимо снизилась только в группах №2 (Д) ( $p=0,01$ ) и №3 (Д+Дэ) ( $p=0,008$ ), что подтверждало противовоспалительный эффект Дерината и его комбинации с антиоксидантом Димефосфоном (таблица 4.2).

На 10-е сутки воспалительная реакция в крови больных ОРС продолжала уменьшаться, уровень лейкоцитов и сдвиг формулы влево во всех группах достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился в сравнении с 5-ми сутками, и в группе №3 (Д+Дэ) уровень лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов был статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) меньше, чем в группах №1 (ст. лечение), №4 (Де) и №5 (О) (рисунок 4.6; рисунок 4.8).

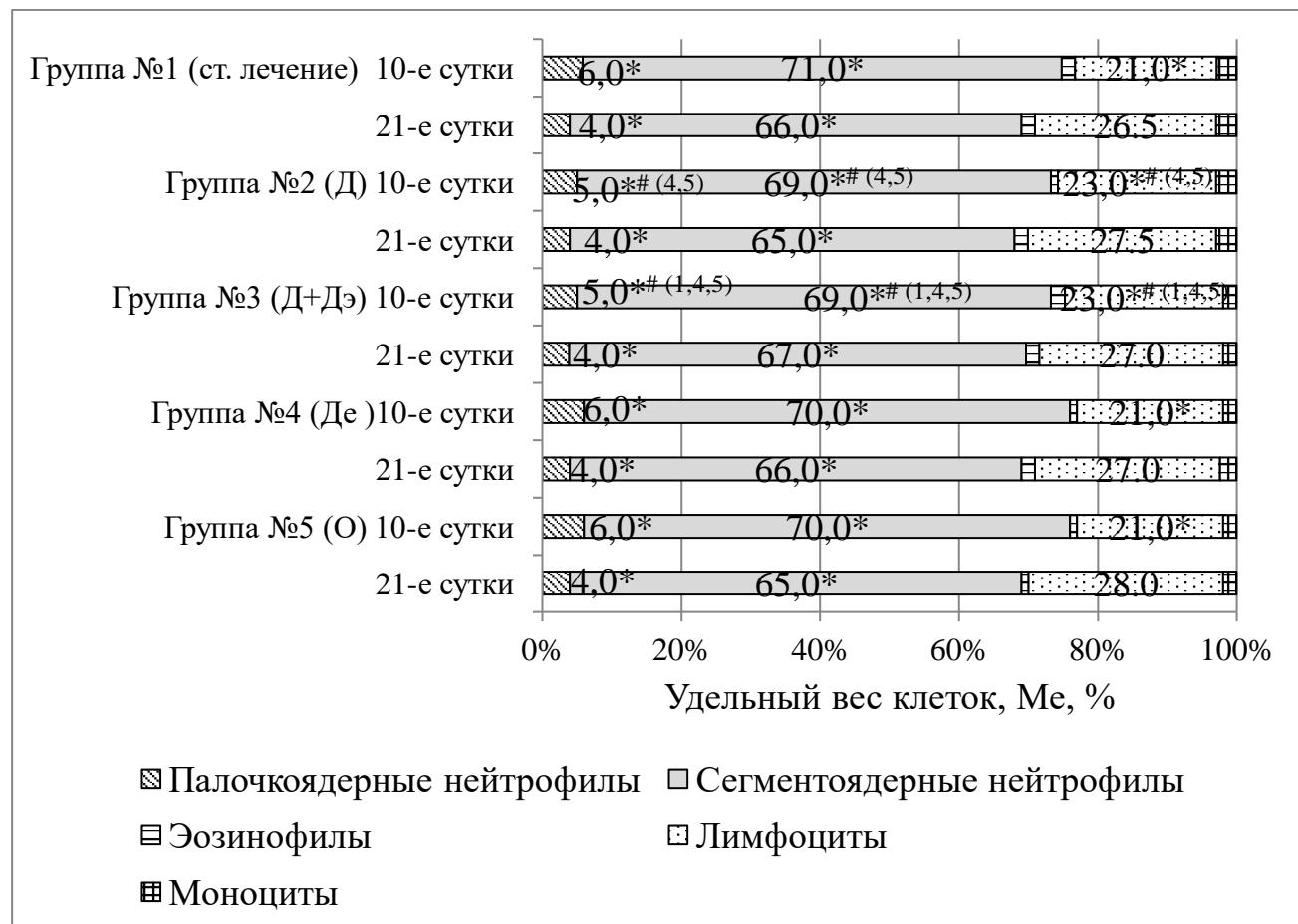


Рисунок 4.8. Динамика показателей крови у больных острым риносинуситом на 10-21-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между

исследуемым и предыдущим сроком наблюдения;  ${}^{\# (1-5)}$  – между исследуемыми группами

В группе №2 (Д) в крови пациентов статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) было меньше лейкоцитов, нейтрофилов, чем в группах №4 (Де) и №5 (О).

Количество лимфоцитов статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) увеличилось во всех группах в сравнении с 5-ми сутками, но не превышало нормальных значений. В группе №3 (Д+Дэ) уровень лимфоцитов был статистически значимо выше, чем в группах №1 (ст. лечение) ( $P_1-P_3, p=0,01$ ), №4 (Де) ( $P_1-P_4, p=0,01$ ) и №5 (О) ( $P_1-P_5, p=0,01$ ). В группе №2 (Д) статистически значимо было больше лимфоцитов, чем в группах №4 (Де) ( $P_2-P_4, p=0,005$ ) и №5 (О) ( $P_2-P_5, p=0,01$ ). Достоверное повышение лимфоцитов в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) связано, по нашему мнению, с иммуностимулирующим влиянием Дерината.

СОЭ во всех группах на 10-21-е сутки достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снижалась без статистически значимых отличий между группами, и к 21-м суткам во всех группах уже не превышала нормальных значений (таблица 4.2). Клиническое выздоровление больных к 21-м суткам подтверждали данные анализа крови, где во всех группах уже все показатели не отличались от нормальных значений (рисунок 4.6; рисунок 4.8).

При первичном обращении в крови всех больных ОРС был повышен СРБ, статистически значимых отличий между группами не было (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Динамика изменений концентрации С-реактивного белка в крови больных острым риносинуситом

Сроки наблюдения	С-реактивный белок в крови больных острым риносинуситом в группах исследования, Мe [25%; 75%], мг/л					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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	52,3 [45,7;67,3]	52,1 [43,2;64,5]	52,4 [43,2;61,0]	45,8 [37,3;54,4]	46,4 [37,3;56,2]	
5-е сутки	37,8 [32,9;45,8]*  p=0,0003	38,0 [32,5;43,2] *  p=0,0002	32,0 [24,5;37,4] *  p=0,0001	36,2 [32,2;43,3] *  p=0,003	37,1 [32,7;45,8] *  p=0,003	P <sub>1</sub> .P <sub>3</sub> , p=0,0001 P <sub>2</sub> .P <sub>3</sub> , p=0,0003 P <sub>3</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,001 P <sub>3</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,0002
10-е сутки	20,3 [14,9;23,8]*  p=0,0001	18,2 [14,1;22,1]*  p=0,0001	17,4 [14,1;21,9] *  p=0,0001	21,8 [16,4;24,2]*  p=0,0001	21,0 [16,9;24,3]*  p=0,0001	P <sub>3</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,02
21-е сутки	3,3 [2,6;6,9]*  p=0,0001	3,2 [2,3;5,4]*  p=0,0001	3,3 [2,4;4,6]*  p=0,0001	3,2 [2,4;5,2]*  p=0,0001	3,5 [2,5;4,8]*  p=0,0001	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

На 5-е сутки СРБ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшился во всех группах, и в группе №3 (Д+Дэ) за счет антиоксидантного действия Димефосфона отмечались достоверно ( $p \leq 0,05$ ) наименьшие значения в сравнении с другими группами. На 10-е сутки СРБ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) продолжал уменьшаться во всех группах, в группе №3 (Д+Дэ) сохранялась достоверная ( $P_3.P_5, p=0,02$ ) разница с группой №5 (О). К 21-м суткам СРБ во всех группах уменьшился до нормальных значений.

При анализе результатов показателей **метаболитов NO** в НС больных ОРС при первичном осмотре установлено, что значения достоверно ( $p \leq 0,05$ ) превышали контрольные показатели (1056,7 [984,4; 1132,1] мкМ) во всех группах, и между группами не было статистически значимых отличий (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Динамика изменений концентрации метаболитов оксида азота в носовом секрете больных острым риносинуситом

Сроки наблюдения	Концентрация метаболитов оксида азота в носовом секрете больных острым риносинуситом в группах исследования, Me [25%; 75%], мкМ					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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	1390,5 [1245,3; 1537,6] <sup>#</sup>	1362,1 [1251,9; 1460,8] <sup>#</sup>	1345,1 [1167,6; 1466,6] <sup>#</sup>	1345,1 [1217,9; 1432,7] <sup>#</sup>	1350,0 [1243,3; 1467,3] <sup>#</sup>	
5-е сутки	1273,2 [1215,2; 1423,4] <sup>*#</sup>	1267,6 [1171,9; 1362,1] <sup>*#</sup>	1041,2 [1020,5; 1104,4] <sup>*</sup>	1251,2 [1045,7; 1345,1] <sup>*#</sup>	1261,0 [1067,8; 1367,2] <sup>*#</sup>	P <sub>3</sub> -P <sub>1,2,4,5</sub> , p=0,0001
	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	
10-е сутки	1084,2 [1046,9; 1215,2] <sup>*#</sup>	1099,0 [1045,8; 1232,2] <sup>*#</sup>	1035,6 [1005,3; 1066,9] <sup>*</sup>	1067,6 [1034,4; 1234,7] <sup>*</sup>	1078,4 [1045,7; 1242,9] <sup>*#</sup>	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,0004 P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,0002 P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,002 P <sub>3</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,001
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,04</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,001</b>	
21-е сутки	980,9 [876,9; 1034,4] <sup>*#</sup>	992,9 [886,5; 1046,9] <sup>*#</sup>	1031,4 [986,1; 1045,7] <sup>*</sup>	986,0 [876,5; 1034,4] <sup>*#</sup>	986,2 [876,6; 1045,7] <sup>*#</sup>	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> -P <sub>4,5</sub> , p=0,03
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,04</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

На 5-е сутки наблюдения концентрация метаболитов NO статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) снизилась во всех группах, и в группе №3 (Д+Дэ) уже не отличалась от контрольных значений ( $p=0,8$ ), была достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в других группах за счёт антиоксидантного действия Димефосфона.

На 10-е сутки наблюдения концентрация метаболитов NO статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) продолжала снижаться во всех группах, в группе №4 (Де) тоже достигла контрольных значений, а в группе №3 (Д+Дэ) продолжала оставаться достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в других группах.

На 21-е сутки наблюдения отмечалась тенденция к дальнейшему уменьшению концентрации метаболитов NO в НС: во всех группах, кроме №3 (Д+Дэ), статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) значения были ниже контрольных значений. В группе №3 (Д+Дэ) значения на этом сроке были статистически значимо выше, чем в группах №1 (ст. лечение), №4 (Де) и №5 (О).

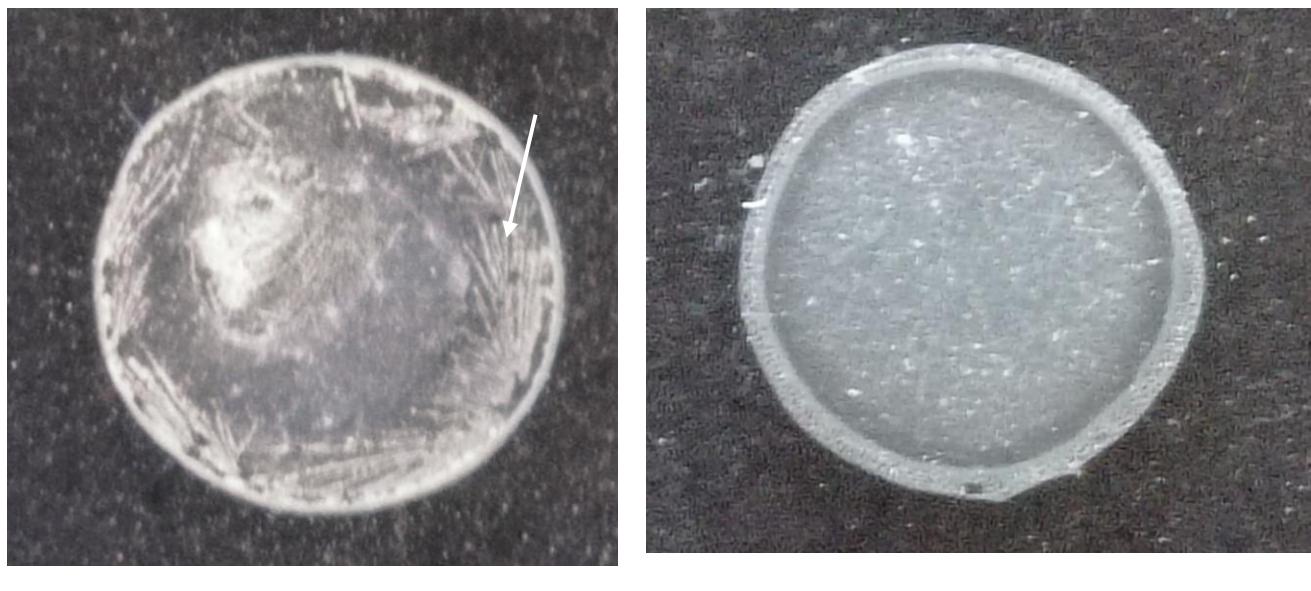
Таким образом, при воспалении на ранних сроках наблюдения отмечался рост концентрации метаболитов NO, с последующим истощением нитросидергической системы и постепенным снижением концентрации, что может приводить к нарушениям регенерации. Только в группе №3 (Д+Дэ), где в схему лечения (в течение 5 дней) входил антиоксидант, отмечалось более раннее (уже на 5-е сутки) снижение концентрации активных радикалов, отсутствие снижения концентрации метаболитов на 21-е сутки ниже контрольных значений. Данный режим приёма антиоксиданта оптимальный, так как не приводил к угнетению метаболизма NO, как наблюдалось в эксперименте при назначении препарата 7 дней.

Подводя итог результатам клинических и лабораторных обследований, следует отметить, что к 21-м суткам наблюдения на фоне клинического выздоровления у больных ОРС при стандартном лечении в группе №1 были выявлены изменения: время МЦТ было выше нормы, наблюдалось истощение нитросидергической системы после её активации на ранних сроках (5-е сутки). Данные изменения говорят о незавершенной репаративной регенерации СО полости носа, её нарушениях. В группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) были подтверждены

противовоспалительный и иммуностимулирующий эффекты Дерината, действие которого значительно усиливалось приемом антиоксиданта Димефосфона: статистически значимо быстрее в этих группах уменьшалась воспалительная реакция, нейтрализовались активные радикалы азота. В группах, принимавших репаранты Деринат и декспантенол, уже с 21-х суток отмечалось статистически значимое улучшение МЦТ, а к 60-м суткам в группах №№2-4 время МЦТ уже не отличалось от значений в контрольной группе. В группе №5 (Олифрин) у больных ОРС был отмечен выраженный секретолитический эффект, что облегчало и ускоряло очищение полости носа от гнойного отделяемого.

#### **4.2 Результаты и анализ морфологического исследования фаций носового секрета у больных острым риносинуситом**

При анализе фаций НС выделяли 3 степени нарушения кристаллизации НС: минимальные изменения, средней степени и выраженные изменения. Визуально для выраженных нарушений кристаллизации НС были характерны следующие признаки: в центральной зоне – нарушения в формировании центральных кристаллов, отмечалось их полное отсутствие или преобладали единичные неразветвленные кристаллы среди белковых включений (рисунок 4.9).



а

б

Рисунок 4.9. Фации носового секрета с выраженным нарушениями кристаллизации (x4): а – неразветвленные кристаллы смешены в переходную зону (отмечены стрелкой); б – в центральной зоне отсутствуют разветвленные кристаллы

В переходной зоне отмечались белковые включения и формировались тонкие неразветвленные кристаллы (рисунок 4.10).

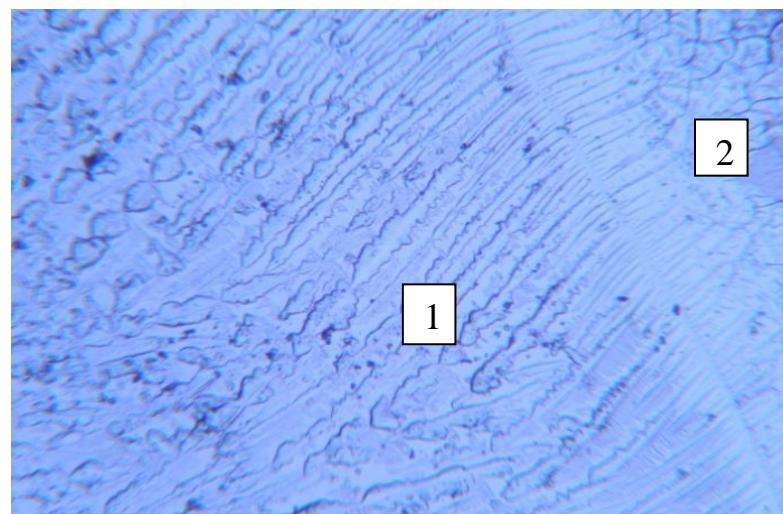


Рисунок 4.10. Переходная и периферическая зоны фаций носового секрета с выраженным нарушениями кристаллизации (x10): 1 – тонкие неразветвленные кристаллы, 2 – трещины

Периферическая зона была аморфной белковой с трещинами, асимметричными аркадами.

К нарушениям кристаллизации «средней степени тяжести» относили следующие признаки: в центральной и переходной зонах начинали формироваться кристаллы с разветвлениями 2 - 3 порядка (рисунок 4.11).

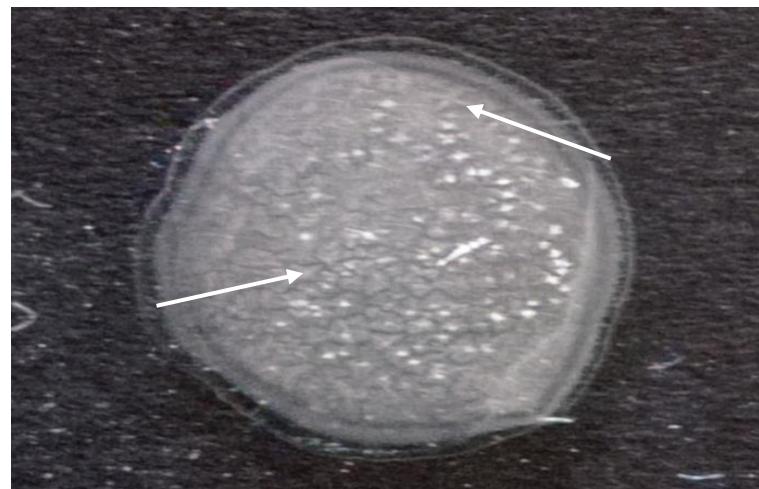


Рисунок 4.11. Фация носового секрета с нарушениями кристаллизации средней степени тяжести (x4): кристаллы с разветвлениями 2-3 порядка в центральной и переходной зонах (отмечены стрелками)

Формирующиеся кристаллы имели разнообразную форму в виде «копьев», «ромбов», «веточек» (рисунок 4.12).

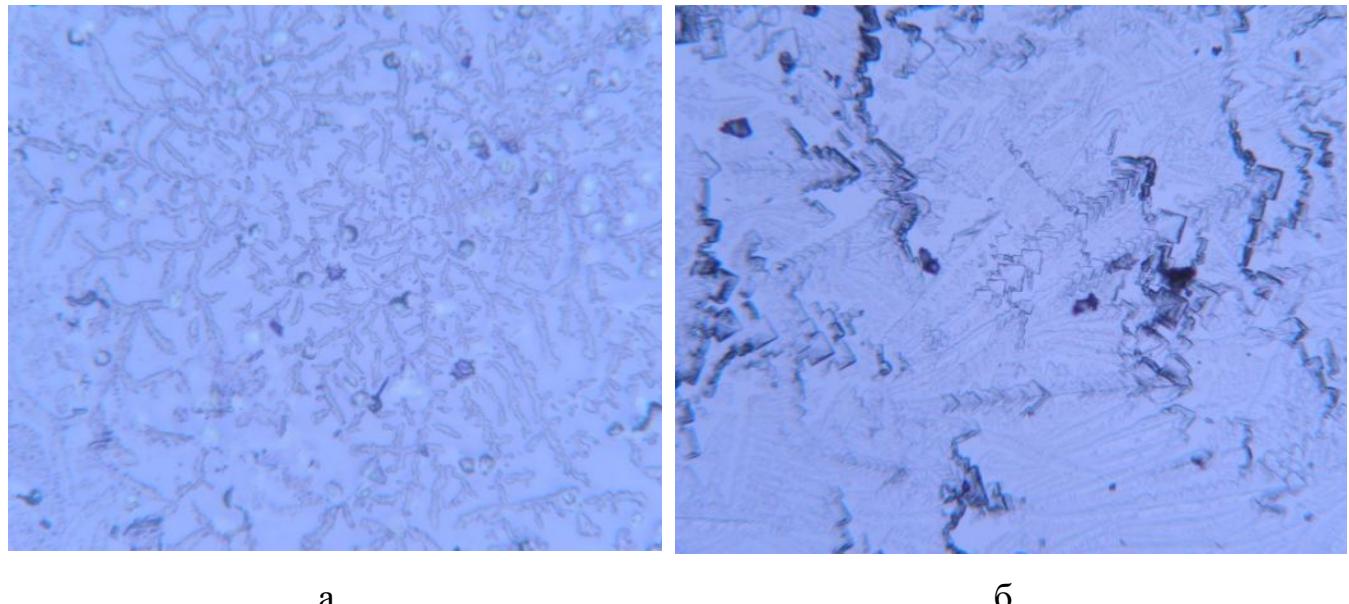


Рисунок 4.12. Различные виды кристаллов в центральной и переходной зонах фаций носового секрета при нарушениях кристаллизации средней степени тяжести (x10): а – «веточки», б – «копья»

Периферическая зона, как и при выраженных нарушениях, была аморфной белковой с трещинами, асимметричными аркадами.

При минимальных нарушениях центральная зона уже была выполнена по всей поверхности сеткой укороченных кристаллов, которые имели разную форму – «древовидную», «звездчатую» – с хорошо визуализированными границами, но ограниченные в росте, в отличие от кристаллов у здоровых лиц, из-за ещё сохраняющейся повышенной концентрации органических компонентов НС (рисунок 4.13).

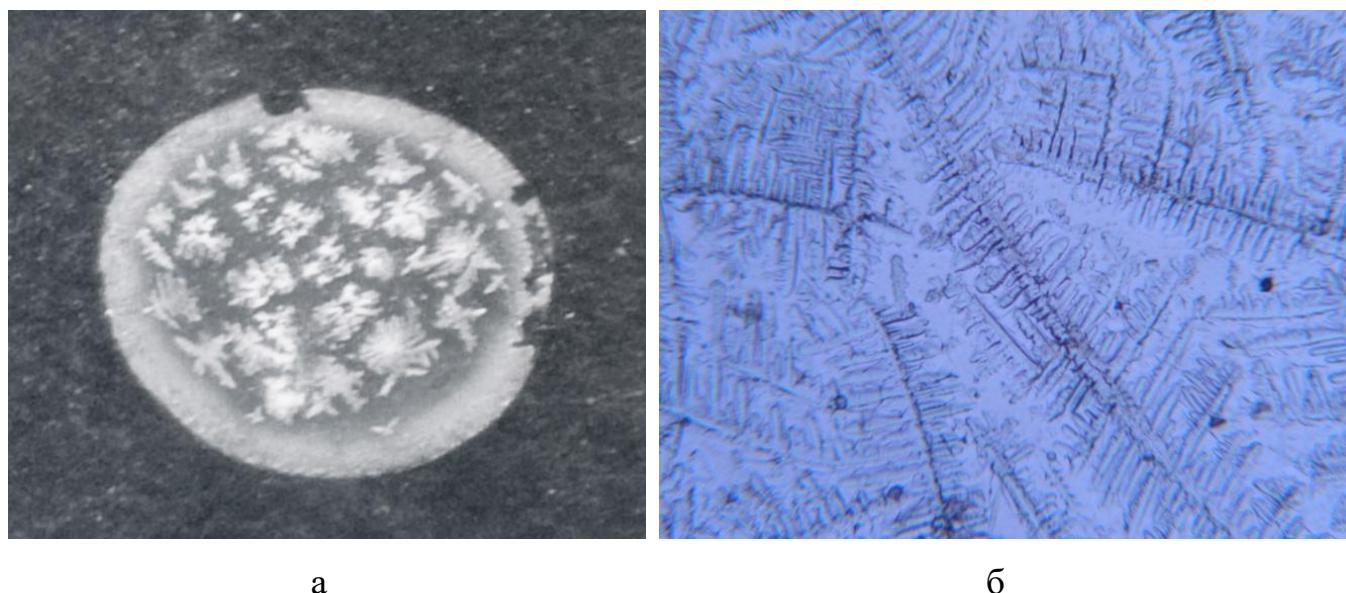


Рисунок 4.13. Фация носового секрета с минимальными нарушениями кристаллизации (x4): а – звездчатые и укороченные древовидные кристаллы в центральной зоне; б – разветвленный древовидный кристалл с разветвлениями 2 - 4 порядка центральной зоны фации здорового человека (x10)

Переходная и периферическая зоны уже не имели отличий от зон здорового человека. В переходной зоне, чем ближе к периферии, тем кристаллические структуры становились меньших размеров с изогнутым осевым отростком, малым количеством или отсутствием отростков первого порядка и практическим отсутствием отростков второго - четвертого порядка, а также были выявлены мелкие кристаллические структуры и аморфные образования. Периферическая зона была заполнена аморфным веществом, симметричными аркадами и радиальными трещинами. У лиц контрольной группы площадь периферической зоны была равна 10,0 [8,0; 11,0] %, переходной – 13,5 [12,0; 15,0] %, центральной – 76,0 [74,0; 80,0] %.

При анализе твердых фаз НС у больных ОРС выявлено, что при первичном осмотре преобладала средняя степень нарушений кристаллизации НС (рисунок 4.14).

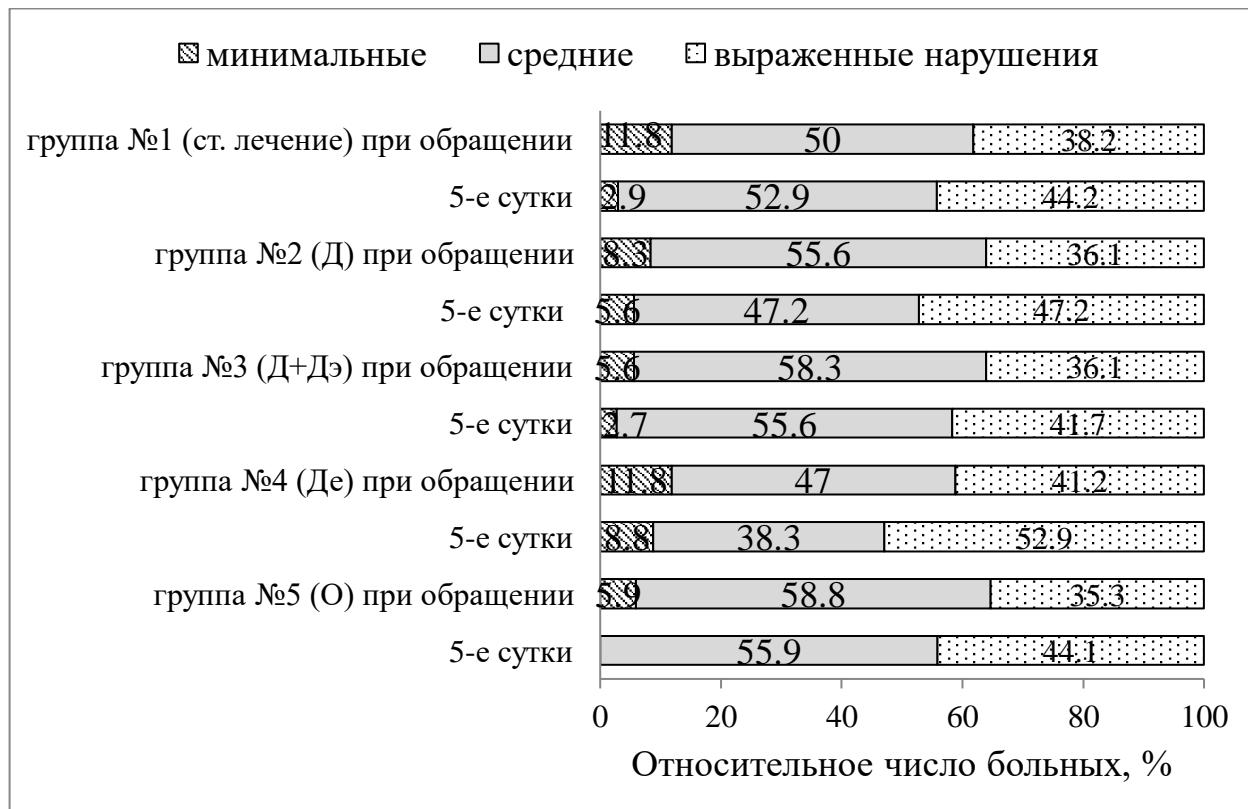


Рисунок 4.14. Распределение больных острым риносинуситом по степени выраженности нарушений кристаллизации носового секрета при первичном обращении и на 5-е сутки наблюдения

Статистически значимых различий между группами по степени тяжести нарушений кристаллизации НС при первичном обращении и на 5-е сутки не выявлено ( $p>0,05$ ).

В фациях со средними и выраженным нарушениями отмечалось уменьшение относительной площади центральной зоны за счёт увеличения переходной (рисунок 4.15).

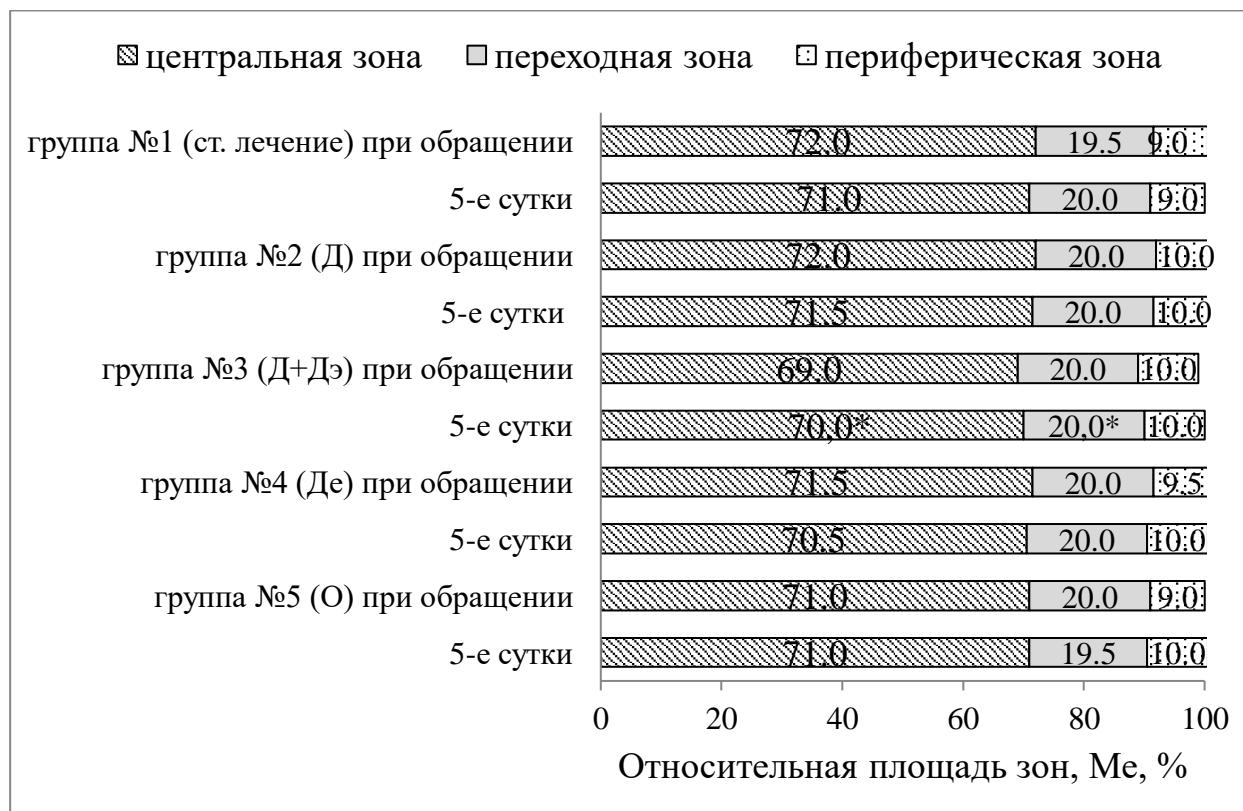


Рисунок 4.15. Характеристика относительных площадей зон фаций носового секрета у больных острым риносинуситом при первичном обращении и на 5-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

Статистически значимых отличий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Площадь периферической зоны во всех группах и на всех сроках наблюдения не имела достоверных отличий между группами и с контрольной группой ( $p > 0,05$ ).

На 5-е сутки отмечалось статистически значимое ( $p=0,004$ ) увеличение центральной зоны в сравнении с первичным осмотром только в группе №3 (Д+Дэ) до 70,0 [68,0; 73,0] %, соответственно отмечалось некоторое уменьшение переходной зоны до 20,0 [18,5; 20,5] %. Статистически значимых отличий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, при первичном осмотре и на 5-е сутки наблюдения у всех больных в фациях НС происходило увеличение переходной зоны – «зоны

борьбы» органических и минеральных веществ при повышенной концентрации первых, что характерно для воспалительного экссудата [38, 74].

На 10-е сутки наблюдения в группах №3 (Д+Дэ) и №5 (О) отмечалась статистически значимая разница ( $p \leq 0,05$ ) по степени нарушений кристаллизации НС в сравнении с 5-ми сутками: увеличилось до 16,7% (6) число больных с легкой степенью в обеих группах, в третьей группе уменьшилось число больных с выраженным нарушениями до 19,4% (7) больных (рисунок 4.16).

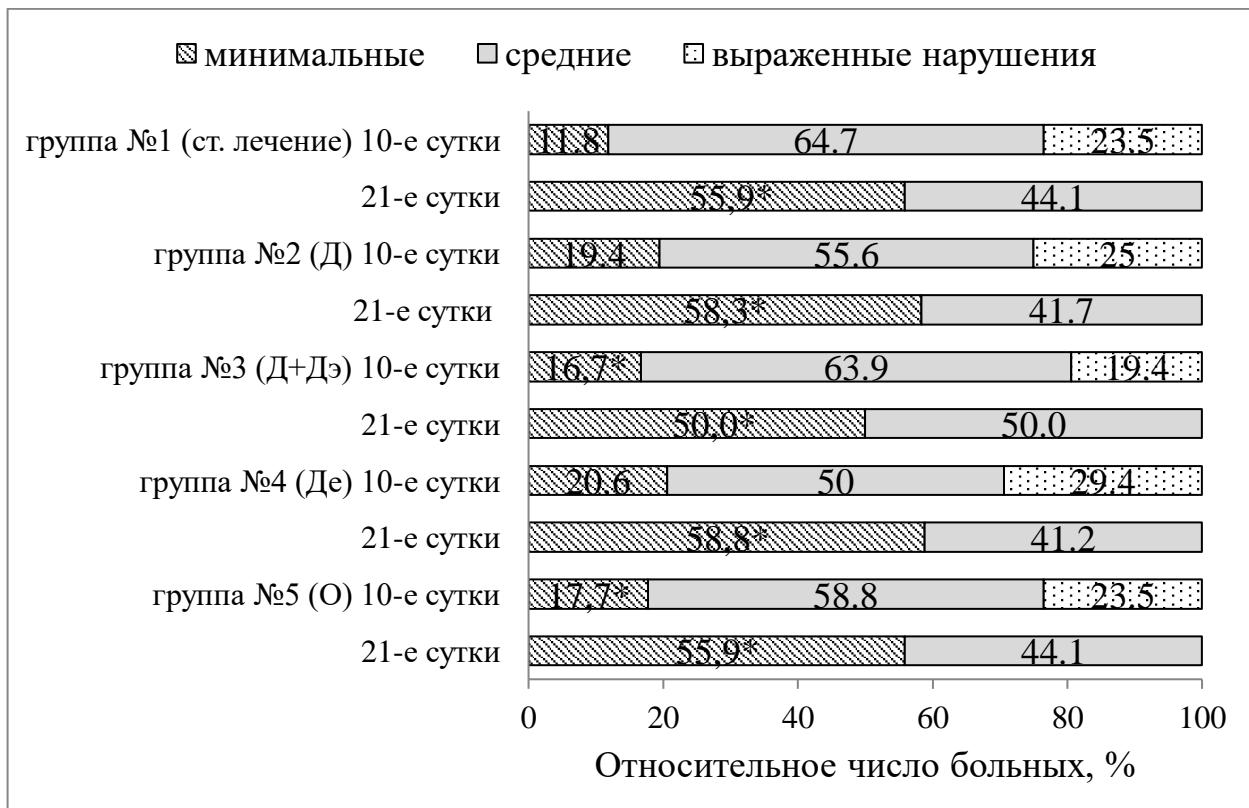


Рисунок 4.16. Распределение больных острым риносинуситом по степени выраженности нарушений кристаллизации носового секрета на 10-21-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

К 21-м суткам статистически значимая ( $p \leq 0,05$ ) положительная динамика отмечалась во всех группах в сравнении с 10-ми сутками: в фазиях НС отсутствовали признаки выраженных нарушений кристаллизации. Во всех

группах увеличилось число больных с легкой степенью нарушений ( $p \leq 0,05$ ): в группе №1 (ст. лечение) – до 55,9% (19) больных, в группе №2 (Д) – до 58,3% (21) больных, в группе №3 (Д+Дэ) – до 50,0% (18) больных, в группе №4 (Де) – до 58,8% (20) больных, в группе №5 (О) – до 55,9% (19) больных. Статистически значимых различий между группами по степени тяжести нарушений кристаллизации НС на 10-21-е сутки не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При анализе площадей фаций на 10-21-е сутки во всех группах отмечалась положительная динамика: статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) увеличивалась площадь центральной зоны за счёт уменьшения переходной (рисунок 4.17).

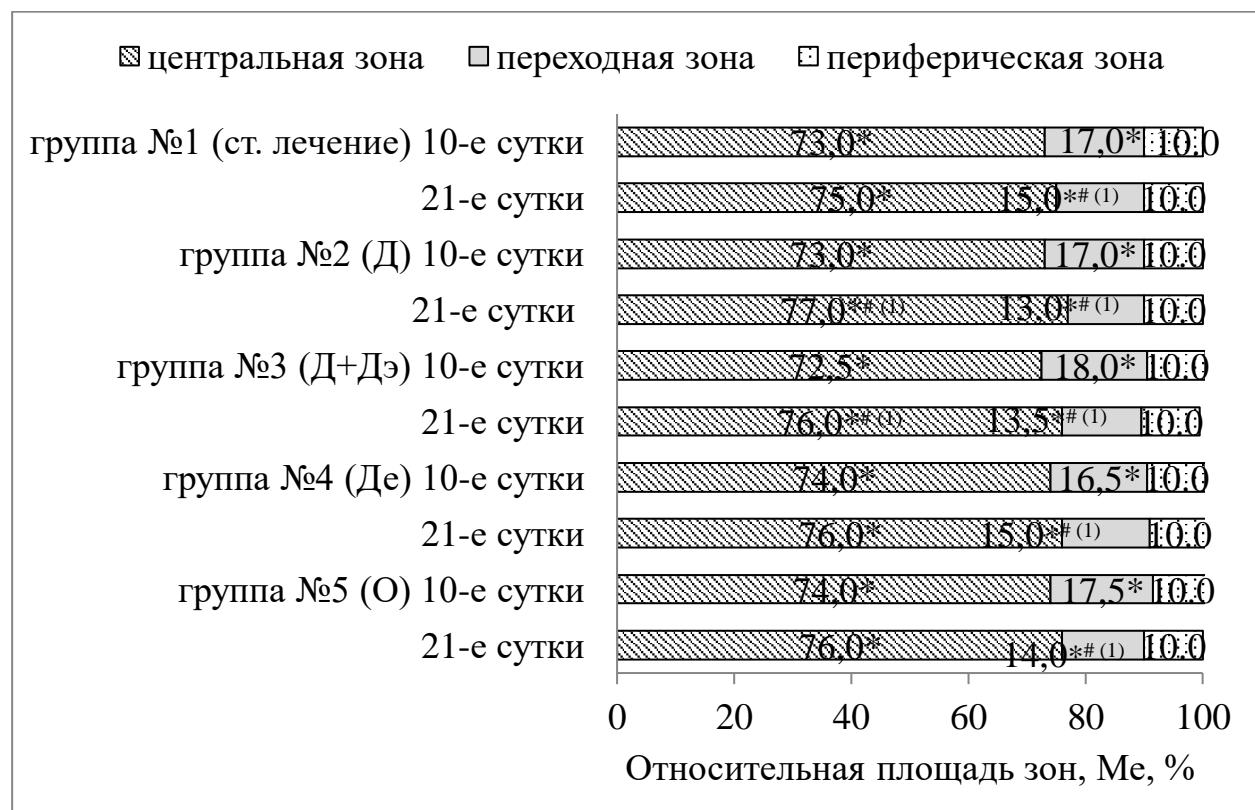


Рисунок 4.17. Характеристика относительных площадей зон фаций носового секрета у больных острым риносинуситом на 10-21-е сутки наблюдения:  
\* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup>#(1-5)</sup> – между исследуемыми группами

К 21-м суткам в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) отмечалась статистически значимая ( $P_1 \cdot P_2, p=0,007$ ;  $P_1 \cdot P_3, p=0,01$ ) большая площадь центральной зоны в сравнении с группой №1 (ст. лечение). Переходные зоны в группах №№2-4 статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) были меньше, чем в группе №1 (ст. лечение). Кроме того, на 21-е сутки в группах №№2-5, принимавших репаранты, площади зон фаций уже не отличались от значений у здоровых лиц.

На 30-е сутки нормальная кристаллизация НС в группе №1 (ст. лечение) была у 11,8% (4) больных, в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) – у 33,3% (12) больных, в группе №4 (Де) – у 29,4% (10) больных, в группе №5 (О) – у 23,5% (8) больных (рисунок 4.18).

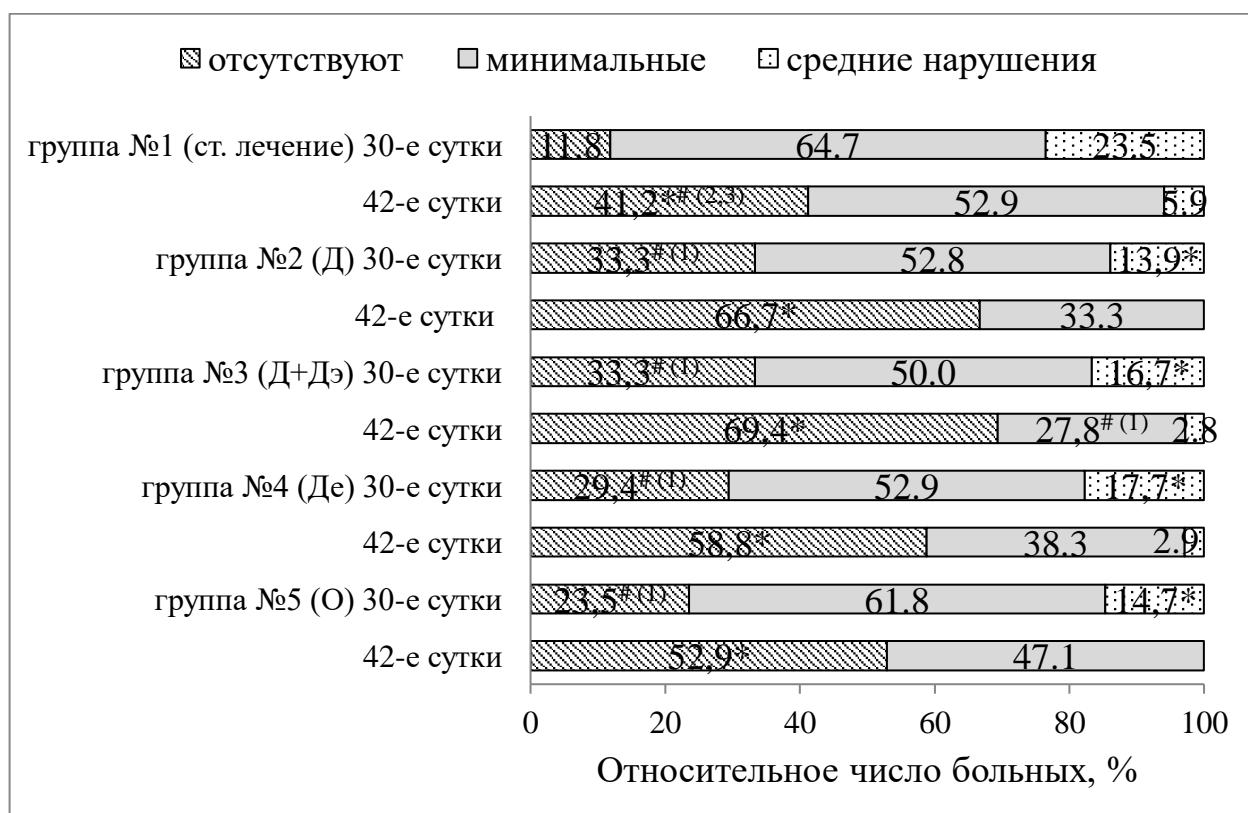


Рисунок 4.18. Распределение больных острым риносинуситом по степени выраженности нарушений кристаллизации носового секрета на 30-42-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup>#(1-5)</sup> – между исследуемыми группами

Отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) большее число больных, у которых уже была восстановлена нормальная картина фаций НС, в группах №№ 2-4 в сравнении с группой №1 (ст. лечение). Количество больных со средней степенью нарушений статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшилось в группах №№ 2-5, где больные принимали препараты-репаранты, в сравнении с 21-ми сутками.

На 42-е сутки нормальная кристаллизация НС в группе №1 (ст. лечение) была у 41,2% (14) больных, что статистически значимо ( $P_1 \cdot P_2, p=0,01; P_1 \cdot P_3, p=0,02$ ) было меньше, чем в группе №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) – у 66,7% (24) и 69,4% (25) больных соответственно. В группе №3 (Д+Дэ) отмечалась статистически значимая ( $P_1 \cdot P_3, p=0,01$ ) разница с группой №1 (ст. лечение) по количеству больных с легкой степенью нарушений кристаллизации НС: в первой группе 52,9% (18) больных, в третьей – 27,8% (10) больных.

Динамика относительных площадей на 30-42-е сутки наблюдения отражена на рисунке 4.19.

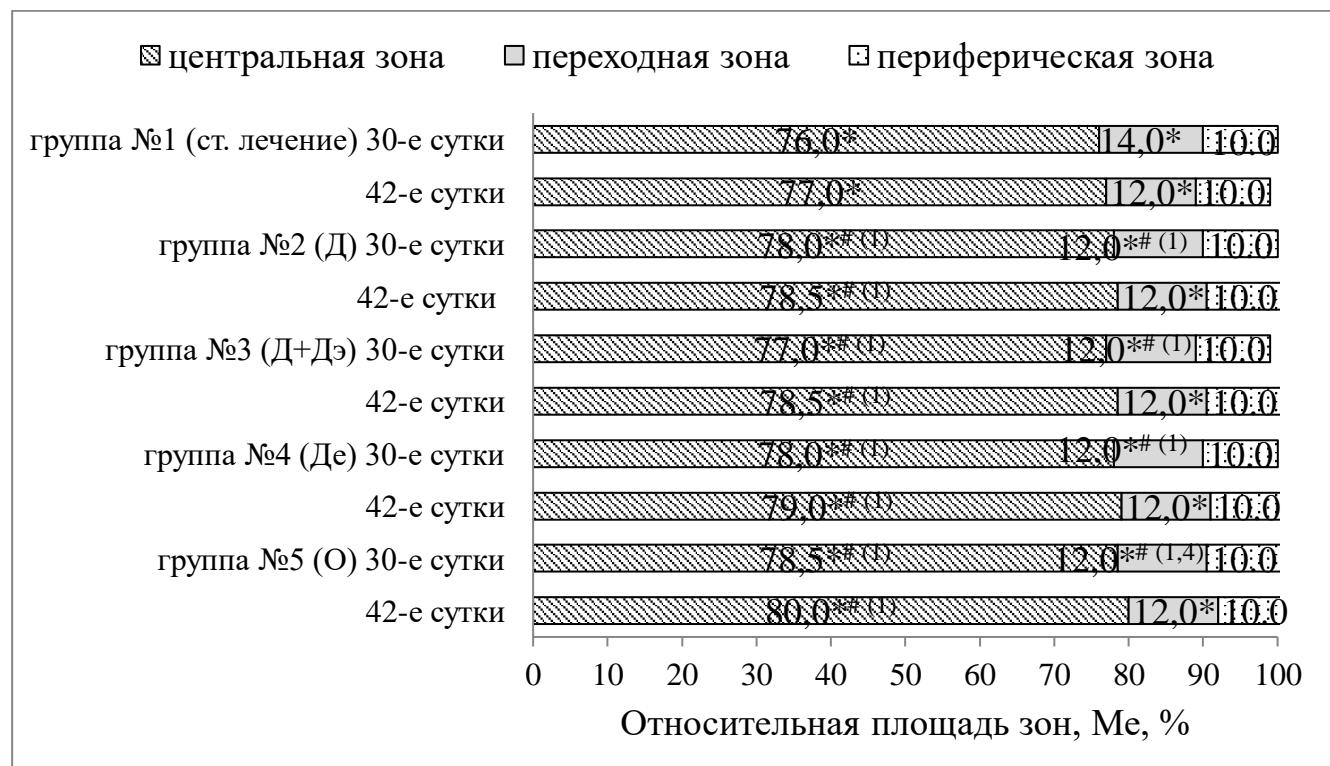


Рисунок 4.19. Характеристика относительных площадей зон фаций носового секрета у больных острым риносинуситом на 30-42-е сутки наблюдения:

\* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup># (1-5)</sup> – между исследуемыми группами

Центральная зона фаций НС статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) продолжала увеличиваться во всех группах, и переходная зона соответственно уменьшалась.

В группе №1 (ст. лечение) площади зон на 30-е сутки уже также не отличались от значений в контрольной группе, но в группах №№2-5, где в схему лечения входили репаранты, статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) центральные зоны были больше, а переходные зоны меньше, чем в группе №1 (ст. лечение).

К 60-м суткам в группе №1 (ст. лечение) центральная зона статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) продолжала увеличиваться, а переходная зона уменьшаться, и уже не отмечалось статистически значимых отличий между группами.

На 60-е сутки нормальная кристаллизация НС в группе №1 (ст. лечение) была у 61,8% (21) больного, в группе №2 (Д) – у 88,9% (32) больных, в группе №3 (Д+Дэ) – у 86,1% (31) больного, в группе №4 (Де) – у 85,3% (29) больных, в группе №5 (О) – у 82,4% (28) больных. Сохранялось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) большее число больных, у которых уже была восстановлена нормальная картина фаций НС, в группах №№ 2-4 в сравнении с группой №1 (ст. лечение). Легкая степень нарушений кристаллизации НС сохранялась у 38,2% (13) больных в группе №1 (ст. лечение), что было статистически значимо больше, чем в группах №№2-4: в группе №2 (Д) – у 11,1% (4) больных, в группе №3 (Д+Дэ) – у 13,9% (5) больных, в группе №4 (Де) – у 14,7% (5) больных.

Таким образом, при первичном осмотре и на 5-е сутки на фоне выраженных клинических проявлений у больных ОРС преобладали средние и выраженные нарушения кристаллизации НС, уменьшалась относительная площадь центральной зоны за счёт увеличения площади переходной зоны («зоны борьбы» органических и минеральных веществ), что говорило о преобладании альтерации и экссудации над процессами регенерации МЭ. Следует отметить, что в группе №3 (Д+Дэ) статистически значимая положительная динамика по уменьшению числа больных с выраженным нарушениями кристаллизации НС отмечалась уже

с 10-х суток. Выраженная положительная динамика в структуре фаций НС в группах отмечалась с 21-х суток наблюдения, что отражало стихание воспалительной реакции СО и преобладание пролиферативных процессов над альтеративными. В группах №№2-5, где в схему лечения входили репаранты, на 21-е сутки площади зон фаций уже не отличались от значений в контрольной группе. Даже на 60-е сутки наблюдения в группе №1 (ст. лечение) в фациях НС у 38,2% (13) больных сохранялись легкие нарушения его кристаллизации, что подтверждало длительность и незавершенность репаративной регенерации СО. Через 2 месяца наблюдения отмечалось статистически значимое большее число больных, у которых уже была восстановлена нормальная картина фаций НС, в группах №№ 2-4, в схемы которых входили Деринат и декспантенол, в сравнении с группой №1 (ст. лечение).

Таким образом, выявленные изменения фаций НС коррелировали с клинико-функциональным состоянием МЦС, новый неинвазивный диагностический подход позволяет визуально подтвердить и оценить нарушения репаративной регенерации СО полости носа, имеет преимущества в виде атравматичности метода, необходимости малого объёма исследуемого материала.

#### **4.3 Результаты и анализ исследования риноцитограмм у больных острым риносинуситом**

Анализ цитологического мазка-отпечатка в контрольной группе показал, что у практически здоровых людей ( $n=33$ ) он имел следующий состав: плоский эпителий – 3,0 [2,0; 4,0] %, мерцательный эпителий – 52,0 [50,0; 54,0] %, нейтрофилы – 46,0 [43,0; 47,0] %, лимфоциты, макрофаги и эозинофилы – по 1,0 [1,0; 1,0] %, что соответствовало данным других авторов [232, 247].

Индексы деструкции для нейтрофильных и эпителиальных клеток рассчитывали по формулам 2 - 4.

$$ИДК = (n_1+n_2+n_3+n_4) / 100, \quad (2)$$

$$СПД = (1*n_1+2*n_2+3*n_3+4*n_4) / 100, \quad (3)$$

$$ИЦК = n_4 / (n_0+n_1+n_2+n_3+n_4), \quad (4)$$

где  $n_0$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $n_4$  — количество клеток соответствующего класса.

Номер класса деструкции определялся следующим образом: 0 — нормальная структура цитоплазмы и ядра клетки; 1 — не более половины деструкции цитоплазмы при нормальной структуре ядра; 2 — значительная, но неполная деструкция цитоплазмы, частичная деструкция ядра; 3 — полная деструкция цитоплазмы, значительная, но неполная деструкция ядра; 4 — полная деструкция с распадом цитоплазмы и ядра.

В результате рассчёта было установлено, что индексы деструкции клеток у здоровых составляли: ИДК МЭ был равен 0,47 [0,43; 0,50], СПД МЭ — 0,74 [0,66; 0,82], ИЦК МЭ — 0,03 [0,02; 0,04]. ИДК нейтрофилов — 0,43 [0,38; 0,47], СПД нейтрофилов — 0,71 [0,61; 0,81], ИЦК нейтрофилов — 0,03 [0,01; 0,04].

В контрольной группе относительно всего массива клеток с деструкцией в процентном соотношении преобладали клетки 1 и 2 класса деструкции (27,3% и 13,9% соответственно), пикноморфные ядра не визуализировались, тинкториальных изменений не выявлено, индекс цитолиза был стабильным. Данные характеристики свидетельствовали об отсутствии альтерации и воспаления СО, наличии естественного регенераторного процесса у обследуемых контрольной группы.

Риноцитограммы при первичном осмотре больных ОРС статистически значимо между группами по доле клеток не отличались ( $p>0,05$ ). В структуре преобладали нейтрофилы, их количество статистически значимо ( $p\leq0,05$ ) отличалось от значений контрольной группы (рисунок 4.21).

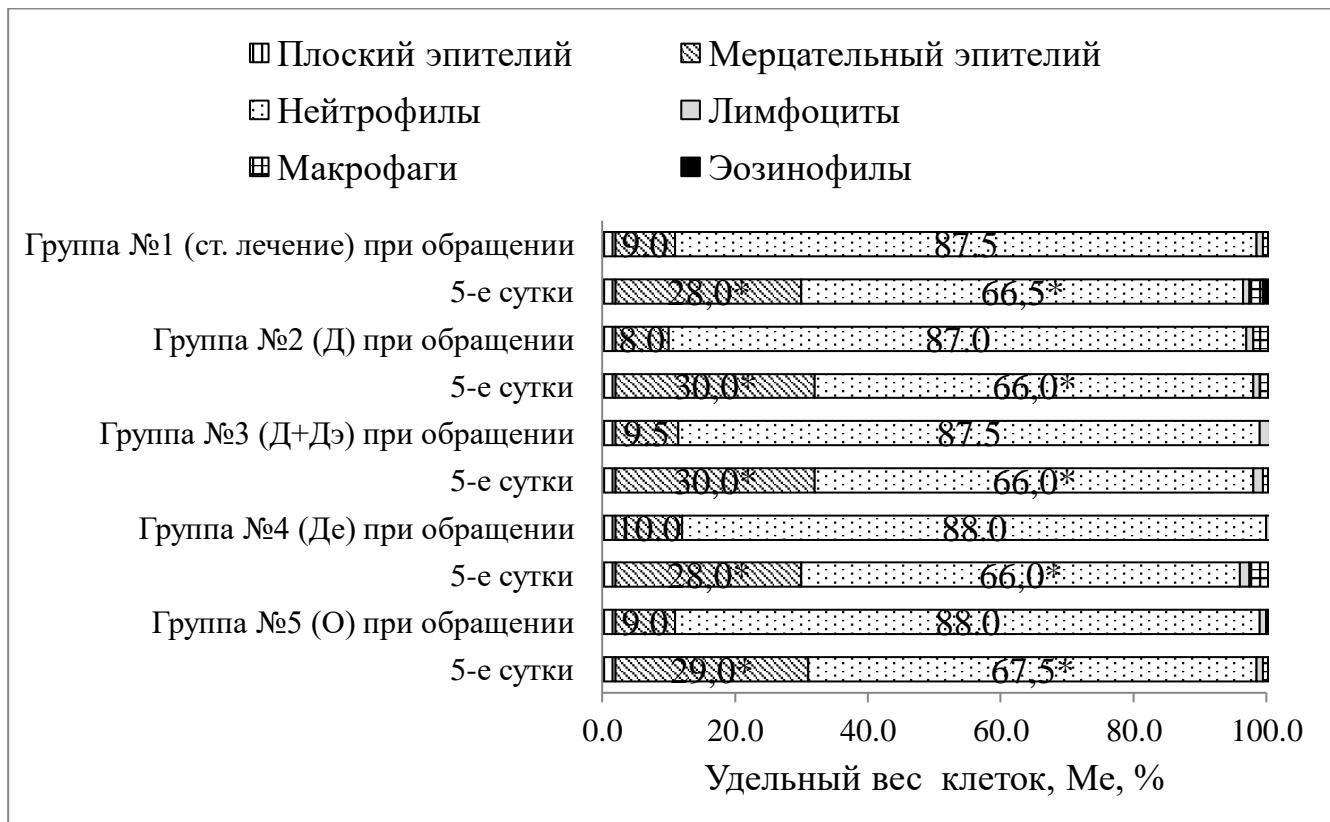


Рисунок 4.21. Клеточный состав риноцитограммы у больных острым риносинуситом при первичном обращении и на 5-е сутки наблюдения:  
 \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

ИДК и СПД нейтрофилов во всех группах были статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) меньше, чем в контрольной группе, и не имели достоверных отличий между группами (таблица 4.5 - 4.6).

Таблица 4.5 – Индекс деструкции нейтрофилов слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом в динамике

Сроки наблюдения, сутки	Индекс деструкции нейтрофилов слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом в группах исследования, Me [25%; 75%]					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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	0,16 [0,14;0,19] #	0,15 [0,14;0,18] #	0,15 [0,13;0,17] <sup>#</sup>	0,15 [0,14;0,17] <sup>#</sup>	0,15 [0,14;0,18] <sup>#</sup>	
	0,31 [0,25;0,36] <sup>*#</sup>	0,28 [0,23;0,34] <sup>*#</sup>	0,28 [0,23;0,32] <sup>**</sup>	0,29 [0,24;0,32] <sup>*#</sup>	0,29 [0,26;0,32] <sup>*#</sup>	
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
5	0,43 [0,38;0,47] *	0,40 [0,36;0,44] *	0,39 [0,36;0,43] *#	0,40 [0,37;0,42] *	0,39 [0,36;0,41] *#	P <sub>1</sub> .P <sub>3,5</sub> , p=0,01 P <sub>1</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,02
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
10	0,43 [0,38;0,47] *	0,40 [0,36;0,44] *	0,39 [0,36;0,43] *#	0,40 [0,37;0,42] *	0,39 [0,36;0,41] *#	P <sub>1</sub> .P <sub>3,5</sub> , p=0,01 P <sub>1</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,02
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
21	0,51 [0,47;0,55] *#	0,48 [0,43;0,53] *#	0,45 [0,42;0,48] *	0,50 [0,45;0,52] *#	0,49 [0,44;0,52] *#	P <sub>2</sub> .P <sub>1,3</sub> , p=0,01 P <sub>1</sub> .P <sub>3</sub> , p=0,0001
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0003</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
						P <sub>3</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,003 P <sub>3</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,01
30	0,45 [0,41;0,48] *	0,44 [0,40;0,47] *	0,41 [0,39;0,45] *	0,45 [0,41;0,47] *	0,44 [0,40;0,47] *	P <sub>1</sub> .P <sub>3</sub> , p=0,004 P <sub>3</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,02
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
42	0,41 [0,38;0,44]*	0,41 [0,36;0,45]*	0,40 [0,39;0,43]*	0,41 [0,38;0,43]*	0,41 [0,39;0,44]*	
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0004</b>	<b>p=0,01</b>	
60	0,41 [0,39;0,44]	0,41 [0,39;0,44]	0,41 [0,39;0,43]	0,40 [0,38;0,44]	0,41 [0,39;0,43]	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # – между исследуемой группой и контрольной группой

Таблица 4.6 – Средний показатель деструкции нейтрофилов слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом в динамике

Сроки наблюдения, сутки	Средний показатель деструкции нейтрофилов у больных острым риносинуситом в группах исследования, Me [25%; 75%]					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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	0,33 [0,27;0,38] <sup>#</sup>	0,32 [0,26;0,37] <sup>#</sup>	0,30 [0,25;0,36] <sup>#</sup>	0,30 [0,25;0,34] <sup>#</sup>	0,29 [0,26;0,36] <sup>#</sup>	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,03
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
5	0,61 [0,50;0,66] *#	0,55 [0,40;0,64] *#	0,52 [0,42;0,61] *#	0,57 [0,46;0,64] *#	0,55 [0,48;0,63] *#	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> , p=0,01 P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,03 P <sub>1</sub> -P <sub>4,5</sub> , p=0,02
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
10	0,82 [0,75;0,95] *#	0,76 [0,66;0,81] *	0,77 [0,69;0,85] *	0,78 [0,72;0,84] *#	0,77 [0,71;0,84] *#	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3</sub> , p=0,01 P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,03 P <sub>1</sub> -P <sub>4,5</sub> , p=0,02
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
21	0,99 [0,90;1,07] *#	0,93 [0,81;1,0] *#	0,90 [0,83;0,98] *#	0,95 [0,88;1,03] *#	0,94 [0,89;1,00] *#	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,02
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0003</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
30	0,84 [0,79;0,88] *#	0,81 [0,72;0,89] *#	0,78 [0,74;0,83] *#	0,83 [0,77;0,89] *#	0,81 [0,73;0,89] *#	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,02
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
42	0,69 [0,63;0,76]*	0,68 [0,61;0,76]*	0,71 [0,66;0,76]*	0,73 [0,63;0,77]*	0,73 [0,67;0,77]*	
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0003</b>	
60	0,68 [0,63;0,74]	0,71 [0,63;0,76]	0,71 [0,62;0,77]	0,71 [0,61;0,78]	0,70 [0,63;0,76]	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

ИЦК нейтрофилов при первичном обращении у больных ОРС не имел статистически значимых отличий с группой контроля и между группами (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Индекс цитолиза нейтрофилов слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом в динамике

Сроки наблюдения, сутки	Индекс цитолиза нейтрофилов у больных острым риносинуситом в группах исследования, Me [25%; 75%]					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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	0,01 [0,01;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,01 [0,01;0,03]	0,01 [0,01;0,03]	
	0,03 [0,01;0,04]*	0,03 [0,01;0,04]*	0,03; [0,01;0,05]*	0,03 [0,01;0,05]*	0,03 [0,01;0,04]*	
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,003</b>	
5	0,03 [0,01;0,04]*	0,03 [0,01;0,04]*	0,03; [0,01;0,05]*	0,03 [0,01;0,05]*	0,03 [0,01;0,04]*	
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,003</b>	
	0,04 [0,03;0,05] *#	0,04 [0,02;0,05] *#	0,05 [0,03;0,06] *#	0,04 [0,03;0,06] *#	0,04 [0,03;0,05] *#	
10	0,04 [0,03;0,05] *#	0,04 [0,02;0,05] *#	0,05 [0,03;0,06] *#	0,04 [0,03;0,06] *#	0,04 [0,03;0,05] *#	<b>P<sub>2</sub>.P<sub>3</sub>, p=0,01</b>
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,01</b>	
	0,05 [0,04;0,06]*#	0,05 [0,04;0,06]*#	0,06 [0,04;0,07]*#	0,05 [0,04;0,06]*#	0,05 [0,04;0,07]*#	
21	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,04</b>	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,01</b>	
	0,04 [0,03;0,05]*#	0,04 [0,03;0,05]*#	0,04 [0,03;0,05]*#	0,05 [0,04;0,06]*#	0,04 [0,04;0,05]*#	
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,03</b>	
30	0,03 [0,02;0,04]*	0,04 [0,02;0,04]*	0,03 [0,02;0,04]*	0,04 [0,02;0,05]*	0,04 [0,03;0,04]*	
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	
	0,03 [0,02;0,04]	0,04 [0,02;0,04]	0,03 [0,02;0,04]	0,04 [0,02;0,04]	0,03 [0,02;0,04]	
42	0,03 [0,02;0,04]*	0,04 [0,02;0,04]*	0,03 [0,02;0,04]*	0,04 [0,02;0,05]*	0,04 [0,03;0,04]*	
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	
	0,03 [0,02;0,04]	0,04 [0,02;0,04]	0,03 [0,02;0,04]	0,04 [0,02;0,04]	0,03 [0,02;0,04]	
60						

Примечание. Д – Деринат, ДЭ – Димефосфон, Де – Дексантенол, О – Олифрин. Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # – между исследуемой группой и контрольной группой

Удельный вес плоского эпителия в риноцитограммах при первичном осмотре во всех группах достоверно не отличался от контрольных значений, а количество клеток МЭ было резко снижено в сравнении с контрольными значениями (рисунок 4.21). Индексы деструкции МЭ были повышенны ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой и не имели статистически значимых отличий между группами (таблица 4.8 - 4.9).

Таблица 4.8 – Индекс деструкции мерцательного эпителия полости носа у больных острым риносинуситом в динамике

Сроки наблюдения, сутки	Индекс деструкции мерцательного эпителия у больных острым риносинуситом в группах исследования, Me [25%; 75%]					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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	0,55 [0,52;0,60] <sup>#</sup>	0,55 [0,51;0,60] <sup>#</sup>	0,55 [0,52;0,61] <sup>#</sup>	0,55 [0,49;0,60] <sup>#</sup>	0,54 [0,51;0,60] <sup>#</sup>	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3</sub> , p=0,01
	0,63 [0,57;0,67] *#	0,57 [0,54;0,62] *#	0,57 [0,54;0,63] *#	0,60 [0,54;0,64] *#	0,61 [0,54;0,66] *#	
5	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3</sub> , p=0,0001 P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,01
	0,68 [0,66;0,72] *#	0,62 [0,58;0,66] *#	0,62 [0,57;0,65] *#	0,66 [0,62;0,72] *#	0,67 [0,62;0,71] *#	
10	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0004</b>	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,005</b>	P <sub>2</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,002 P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,004 P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,0002 P <sub>3</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,001
	0,66 [0,61;0,69] *#	0,63 [0,59;0,66] #	0,62 [0,57;0,64] #	0,62 [0,60;0,70] <sup>#</sup>	0,65 [0,62;0,68] #	
21	<b>p=0,01</b>					P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,01 P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,03 P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,02 P <sub>3</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,002
	0,59 [0,56;0,63] *#	0,51 [0,47;0,55] *#	0,52 [0,45;0,56] *#	0,51 [0,47;0,55] *#	0,55 [0,51;0,59] *#	
30						P <sub>1</sub> -P <sub>2-4</sub> , p=0,0001 P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> ,

	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,003 P <sub>5</sub> -P <sub>1,3,4</sub> , p=0,01
42	0,48 [0,42;0,52] *	0,43 [0,40;0,46] *#	0,42 [0,39;0,45] *#	0,45 [0,41;0,47] *	0,44 [0,42;0,47] *	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> , p=0,001 P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> ,
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001 P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> -P <sub>4,5</sub> , p=0,01
60	0,41 [0,37;0,42] *#	0,41 [0,36;0,44] *#	0,40 [0,37;0,43] *#	0,41 [0,38;0,45] *#	0,42 [0,40;0,45] *#	
	p=0,0001	p=0,01	p=0,001	p=0,001	p=0,001	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

Таблица 4.9 – Средний показатель деструкции мерцательного эпителия полости носа у больных острым риносинуситом в динамике

Сроки наблюдения, сутки	Средний показатель деструкции мерцательного эпителия у больных острым риносинуситом в группах исследования, Me [25%; 75%]					
	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
	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	1,21 [1,06;1,29] <sup>#</sup>	1,17 [1,11;1,29] <sup>#</sup>	1,19 [1,11;1,26] <sup>#</sup>	1,17 [1,05;1,26] <sup>#</sup>	1,13 [1,07;1,25] <sup>#</sup>	
	p=0,0001					
5	1,33 [1,22;1,42] *#	1,18 [1,15;1,29] #	1,20 [1,14;1,30] *#	1,24 [1,11;1,30] *#	1,26 [1,16;1,32] *	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3</sub> , p=0,01 P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,03 P <sub>1</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,02
	p=0,0001		p=0,02	p=0,0001	p=0,0001	
10	1,43 [1,34;1,49] *#	1,26 [1,17;1,32] *#	1,26 [1,20;1,30] *#	1,32 [1,24;1,43] *#	1,32 [1,22;1,44] *#	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3</sub> , p=0,0001 P <sub>1</sub> -P <sub>5</sub> ,

	p=0,0001	p=0,0004	p=0,01	p=0,0001	p=0,005	p=0,004 P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,03 P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,003 P <sub>4</sub> -P <sub>1-3,5</sub> , p=0,01
21	1,28 [1,19;1,37] *#	1,23 [1,18;1,27] #	1,19 [1,10;1,28] *#	1,23 [1,17;1,39] *#	1,27 [1,21;1,33] *#	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,03 P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> ; 3-4, p=0,02
	<b>p=0,0001</b>		<b>p=0,01</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,03</b>	P <sub>3</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,01
30	1,13 [1,05;1,18] *#	0,94 [0,87;1,04] *#	0,96 [0,85;1,06] *#	0,94 [0,85;1,01] *#	1,04 [0,96;1,12] *#	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3,4</sub> , p=0,0001 P <sub>5</sub> -P <sub>1,3</sub> , p=0,01
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	P <sub>5</sub> -P <sub>2,4</sub> , p=0,001
42	0,82 [0,75;0,92]*#	0,74 [0,64;0,79]*	0,71 [0,64;0,77] *	0,77 [0,69;0,83] *	0,76 [0,69;0,83]*	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> , p=0,001 P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,0001 P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,03
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
60	0,70 [0,64;0,74]*	0,68 [0,62;0,77]*	0,68 [0,60;0,76]*	0,69 [0,63;0,77]*	0,72 [0,64;0,78]*	
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

ИЦК МЭ во всех группах был достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ), чем в группе контроля (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Индекс цитолиза мерцательного эпителия полости носа у больных острым риносинуситом в динамике

Сроки наблюдения, сутки	Индекс цитолиза мерцательного эпителия у больных острым риносинуситом в группах исследования, Me [25%; 75%]					
	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
	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
при обращении	0,06 [0,04;0,07] <sup>#</sup>	0,07 [0,05;0,08] <sup>#</sup>	0,06 [0,06;0,08] <sup>#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>#</sup>	
	0,06 [0,05;0,08] <sup>*#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>*#</sup>	0,06 [0,06;0,08] <sup>#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,06;0,07] <sup>#</sup>	
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>				
5	0,06 [0,05;0,08] <sup>#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,06;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,06;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,06;0,07] <sup>#</sup>	
10	0,07 [0,06;0,08] <sup>#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,06;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,06;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,06;0,07] <sup>#</sup>	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2</sub>, p=0,004</b>
21	0,06 [0,06;0,08] <sup>#</sup>	0,05 [0,05;0,06] <sup>#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>*#</sup>	0,06 [0,05;0,07] <sup>#</sup>	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2</sub>, p=0,01</b>
				<b>p=0,04</b>		<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2</sub>, p=0,02</b>
30	0,06 [0,05;0,06] <sup>*#</sup>	0,04 [0,04;0,05] <sup>*#</sup>	0,05 [0,04;0,05] <sup>*#</sup>	0,05 [0,04;0,05] <sup>*#</sup>	0,06 [0,05;0,06] <sup>*#</sup>	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2,4</sub>; P<sub>2</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,0001</b>
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0003</b>	<b>p=0,02</b>	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>3</sub>, p=0,0003</b>
42	0,04 [0,03;0,04]*	0,03 [0,01;0,04]*	0,03 [0,02;0,04]*	0,04 [0,03;0,05]*	0,03 [0,02;0,04]*	
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,0001</b>	
60	0,04 [0,02;0,04]	0,04 [0,02;0,04]	0,04 [0,02;0,04]	0,03 [0,02;0,04]*	0,03 [0,02;0,04]	
				<b>p=0,04</b>		

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

Такой тип риноцитограммы с обильным присутствием нейтрофилов и уменьшением клеток эпителия, увеличением деструкции МЭ характерен для бактериального воспаления, так называемый нейтрофильный тип цитограммы (рисунок 4.21).

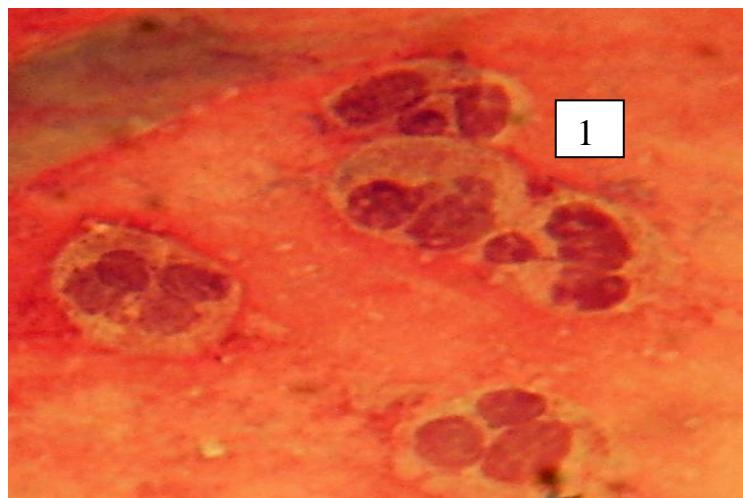


Рисунок 4.21. Преобладание нейтрофилов (1) в риноцитограмме больного острым риносинуситом при первичном осмотре (x1000, окраска по Романовскому-Гимзе)

На 5-е сутки на фоне противовоспалительной терапии значительно уменьшился ( $p \leq 0,05$ ) удельный вес нейтрофилов в риноцитограмме во всех группах в сравнении с первичным осмотром (рисунок 4.21). В сравнении с первичным осмотром во всех группах достоверно ( $p \leq 0,05$ ) повысились ИДК, СПД и ИЦК нейтрофилов без статистически значимой разницы между группами (таблица 4.5-4.7). Удельный вес МЭ на фоне снижения нейтрофилов статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) увеличился во всех группах в сравнении с первичным осмотром, но не достиг контрольных значений (рисунок 4.21). Следует отметить, что ИДК и СПД МЭ в сравнении с первичным осмотром достоверно увеличился во всех группах, но в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) были статистически значимо ( $P_1-P_{2,3}, p=0,01$ ) ниже, чем в группе №1 (ст. лечение), что подтверждало цитопротекторный эффект Дерината (таблица 4.8 - 4.9). Кроме того, только в группе №3 (Д+Дэ) статистически значимо ( $p=0,01$ ) уменьшился ИЦК МЭ (таблица 4.10). У декспантенола и Олифрина также выявлен

цитопротекторный эффект, но менее выраженный: СПД МЭ был статистически значимо ( $P_1-P_4, p=0,03; P_1-P_5, p=0,02$ ) ниже, чем в группе №1 (ст. лечение). Макрофаги были достоверно ( $p\leq 0,05$ ) повышенны во всех группах в сравнении с контрольной группой, статистически значимых различий между группами по количественному составу клеток на данном сроке наблюдения не выявлено ( $p>0,05$ ).

Таким образом, на 5-е сутки наблюдения в риноцитограммах преобладали признаки деструкции МЭ, нейтрофильного воспаления. В группах №№2-5, принимавших репаранты, отмечался цитопротекторный эффект, наиболее выраженный у Дерината.

На 10-е сутки наблюдения статистически значимо ( $p=0,01$ ) в сравнении с 5-ми сутками увеличилось количество ПЭ в группе №3 (Д+Дэ), что указывало на активную пролиферацию эпителия в этой группе (рисунок 4.22).

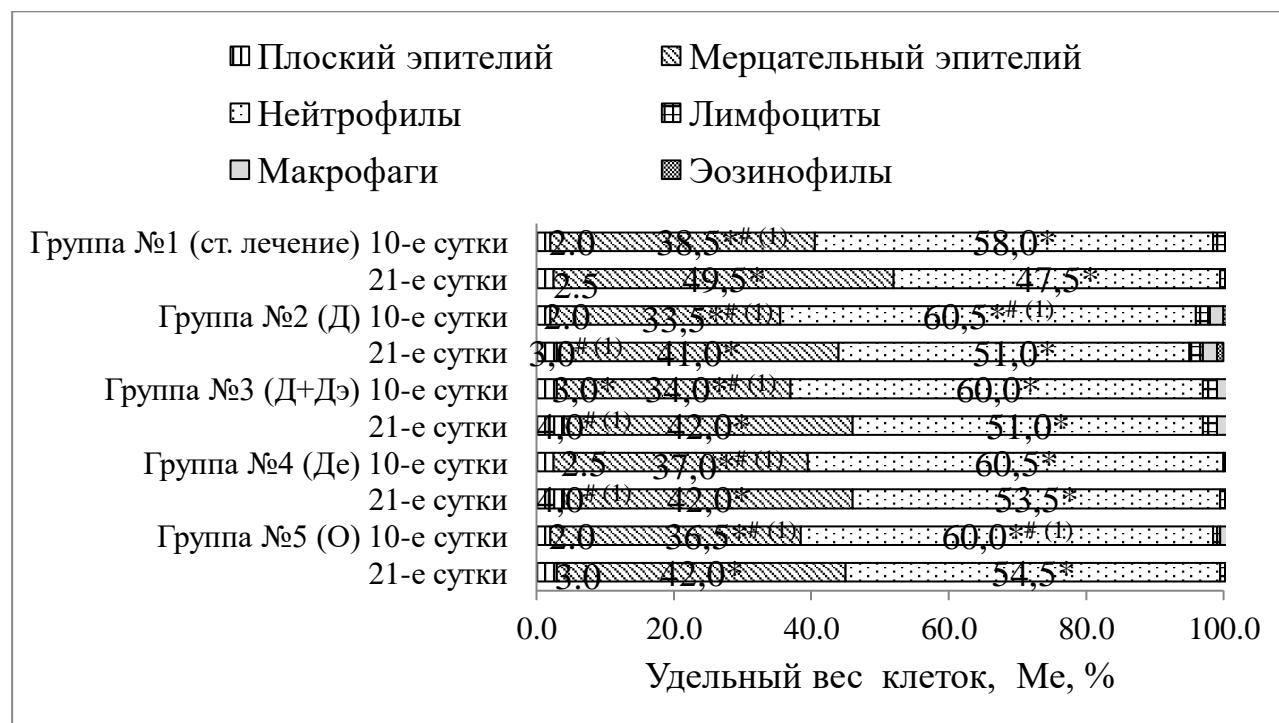


Рисунок 4.22. Клеточный состав риноцитограммы у больных острым риносинуситом на 10-21-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p\leq 0,05$ ) различия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # (1-5) – между исследуемыми группами

Количество МЭ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличилось во всех группах в сравнении с 5-ми сутками, в группе №1 (ст. лечение) удельный вес МЭ был статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем в остальных группах, что на этом сроке указывало на выраженную альтерацию эпителия, так как индексы деструкции МЭ также нарастили (таблица 4.8 – 4.9). Индексы деструкции МЭ на 10-е сутки оставались статистически значимо меньше в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ), а наибольшие значения в группе №1 (ст. лечение).

Количество нейтрофилов на 10-е сутки наблюдения продолжало достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снижаться во всех группах, но ещё не достигло контрольных значений, а ИДК и СПД нейтрофилов достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличивались во всех группах в связи с активным участием клеток в воспалительном процессе (рисунок 4.23).

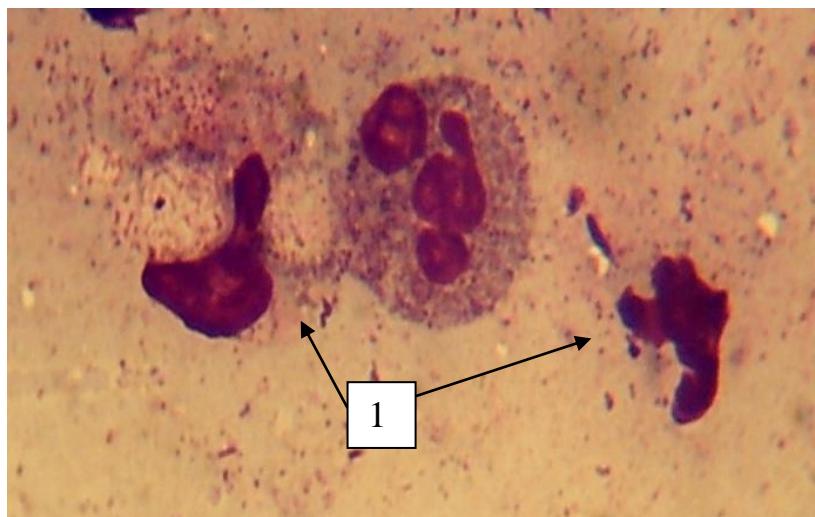


Рисунок 4.23. Нейтрофилы 3-4 степени деструкции (1) с распадом цитоплазмы и ядра в риноцитограмме больного острым риносинуситом на 10-е сутки наблюдения ( $\times 100$ ), окраска по Романовскому-Гимзе)

На 10-е сутки во группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) увеличение числа лимфоцитов в сравнении с контрольной группой до 2,0 [1,0; 2,5] % и 2,0 [1,0; 3,0] % соответственно. В отличие от других групп, где уже удельный вес макрофагов снизился до контрольных цифр, в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) значения оставалось повышенным ( $p \leq 0,05$ ) до

2,0 [1,0; 3,0] % и 2,0 [2,0; 3,0] % соответственно. Данный эффект сохранялся и на 21-30-е сутки, что объяснимо иммуностимулирующим действием Дерината.

Таким образом, по данным риноцитограмм, на 10-е сутки наблюдения в подтверждение клиническим проявлениям выявлено, что деструктивные процессы преобладали над пролиферативными, но в группах, принимавших Деринат, декспантенол, отмечались цитопротекторное и пролиферирующее действия.

Активация пролиферации зарегистрировалась на 21-е сутки наблюдения в группах №№2-4, принимавших Деринат и декспантенол: отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) повышение уровня ПЭ в мазках в сравнении с группой №1 (ст. лечение) и контрольными значениями (рисунок 4.21).

С 21-х суток ИДК и СПД МЭ статистически значимо начали снижаться в группах, но оставались выше контрольных значений (таблица 4.8 - 4.9). В группе №5 (О) ИДК МЭ статистически значимо ( $P_2-P_5, p=0,03; P_3-P_5, p=0,002$ ) был выше, чем в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ). СПД МЭ в группе №3 (Д+Дэ) был достоверно меньше, чем в группах №1 (ст. лечение), №4 (Де) и №5 (О), в группе №2 (Д) ниже ( $P_2-P_5, p=0,02$ ), чем в группе №5 (О). ИЦК МЭ на 21-е сутки оставался статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше контрольных значений во всех группах, наименьший в группе №2 (Д) в сравнении с группой №1 (ст. лечение) ( $P_1-P_2, p=0,005$ ) и №3 (Д+Дэ) ( $P_2-P_3, p=0,02$ ) (таблица 4.10).

Таким образом, можно сделать вывод, что к 21-м суткам наблюдения на фоне клинического выздоровления деструктивные процессы в клетках МЭ снижались, были выявлены признаки пролиферации. Наилучшие показатели в группах №№2-4, где подтверждалась цитопротекторные и регенеративные эффекты Дерината и декспантенола. В группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) помимо того выявлен иммуностимулирующий эффект Дерината. В группе №1 (ст. лечение) были повышены индексы деструкции в отличие от групп, принимавших репаранты, что говорило о продолжающейся гибели поврежденных клеток в этой группе.

На 30-е сутки наблюдения во всех группах отмечался статистически значимый ( $p \leq 0,05$ ) рост числа клеток ПЭ, наибольшие значения отмечались в группах №№2-4, принимавших Деринат и декспантенол (рисунок 4.24).

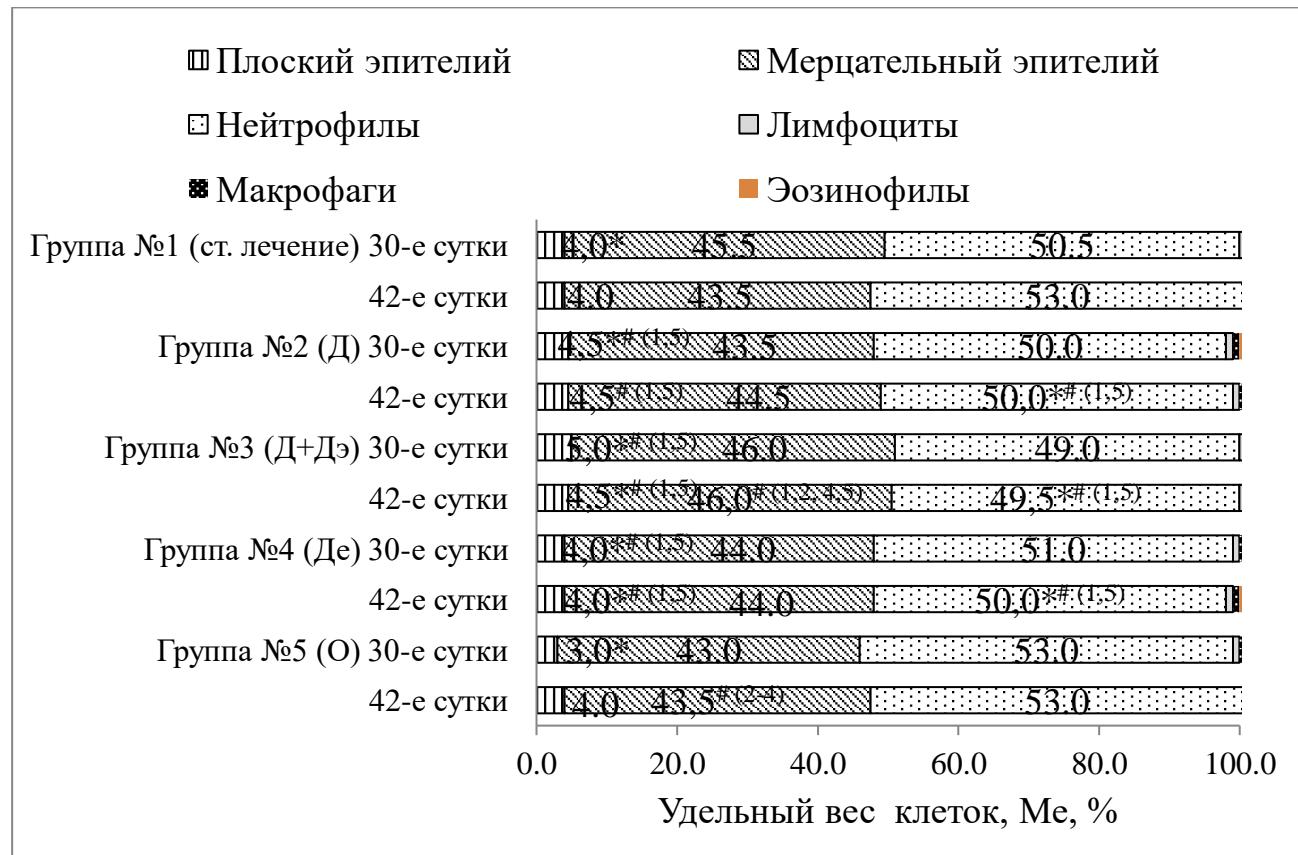


Рисунок 4.25. Клеточный состав риноцитограммы у больных острым риносинуситом на 30-42-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # (1-5) – между исследуемыми группами

Количество клеток МЭ к 30-м суткам уменьшилось в группе №1 (ст. лечение) до 45,5 [42,0; 49,0] %, что было статистически значимо ( $p=0,0001$ ) меньше контрольных значений. Более высокие значения количества клеток МЭ на ранних сроках в сравнении с другими группами с последующим снижением числа на поздних сроках меньше контроля подтверждало в этой группе преобладание десквамации эпителия на 10-21-е сутки, а не его

пролиферации. В остальных группах удельный вес МЭ также ещё не достиг контрольных значений.

ИДК, СПД и ИЦК МЭ на 30-е сутки наблюдения в группах №№2-4 оставались статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) меньше, чем в группе №5 (О). ИЦК МЭ оставался статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) выше в группе №1 (ст. лечение) в сравнении с другими группами. Показатели деструкции МЭ даже на 30-е сутки оставались выше контрольных значений во всех группах (таблица 4.8 - 4.10).

Количество нейтрофилов и индексы деструкции статистически значимо продолжали ( $p\leq 0,05$ ) снижаться во всех группах (таблица 4.5 - 4.7). ИДК нейтрофилов на этом сроке уже во всех группах не отличался от контрольных значений ( $p>0,05$ ).

Таким образом, даже через месяц после наблюдения во всех группах сохранялись признаки воспалительной реакции, менее выраженные в группе №3 (Д+Дэ), где была назначена комбинация «репарант Деринат + антиоксидант Димефосфон». Во всех группах выявлены признаки пролиферативных процессов, но в группах, принимавших репаранты, отмечалась более активное восстановление нормального клеточного состава. Это происходило не только за счёт роста и дифференцировки клеток, но и за счёт цитопротекторных свойств препаратов, так как повреждения 1 и 2 классов имеют обратимый характер и на фоне проводимого лечения часть клеток может восстанавливаться.

На 42-е сутки удельный вес клеток ПЭ статистически значимо оставался выше в группах №№2-4 в сравнении с группами №1 (ст. лечение) и №5 (О), контрольными значениями (рисунок 4.23). Наибольший удельный вес МЭ регистрировался в группе №3 (Д+Дэ) – 46,0 [43,5; 49,5] %, наименьший в группе №5 (О) – 43,5 [42,0; 45,0] %. Ни в одной из групп удельный вес МЭ и нейтрофилов на 42-е сутки не достиг контрольных значений ( $p>0,05$ ). В группах №№2-4 ИДК и СПД МЭ были достоверно ( $p\leq 0,05$ ) ниже значений группы №1 (ст. лечение), СПД МЭ уже не отличался от контрольных значений ( $p>0,05$ ), а в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ) ИДК МЭ был даже ниже контрольных значений за счёт наличия большего удельного веса клеток меньших (0 - 2) классов

деструкции. ИЦК МЭ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшился во всех группах в сравнении с 30-ми сутками и уже не отличался от контрольных значений (таблица 4.10).

Таким образом, на 42-е сутки удельный вес МЭ оставался меньше контрольных значений во всех группах, но в группах №2 (Д), №3 (Д+ДЭ) и №4 (Де) выявлены признаки более активной дифференцировки и восстановления клеток, чем в группах №1 (ст. лечение) и №5 (О).

К 60-м суткам удельный вес ПЭ в группах №2 (Д), №3 (Д+ДЭ) и №4 (Де) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшился в сравнении с 42-ми сутками, а в группе №1 (ст. лечение), наоборот, данный параметр увеличился и был достоверно выше, чем в остальных группах. Таким образом, в группе №1 (ст. лечение) отмечалось нарушение дифференцировки клеток в сравнении с другими группами. Удельный вес МЭ в группах №2 (Д), №3 (Д+ДЭ) и №4 (Де) увеличился в сравнении с 42-ми сутками, был статистически выше ( $p \leq 0,05$ ), чем в группах №1 (ст. лечение) и №5 (О), и уже не имел статистически значимых отличий от значений контрольной группы.

На 60-е сутки ИДК и СПД МЭ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизились во всех группах в сравнении с 42-ми сутками и были ниже контрольных значений за счёт преобладания молодых клеток с малыми (0 - 1) классами деструкции (таблица 4.8 - 4.9). В группе №1 (ст. лечение) СПД МЭ только на этом сроке достиг контрольных значений.

Таким образом, можно сделать вывод, что в группах №1 (ст. лечение) и №5 (Олифрин) на 60-е сутки выявлено отставание репаративного процесса в виде нарушения дифференцировки МЭ.

Следовательно, цитологическое исследование подтвердило наличие нарушений репаративной регенерации, выявленные при морфологическом исследовании фаций НС. Во всех группах выявлены признаки пролиферативных процессов, но в группах, принимавших репаранты Деринат и декспантенол, отмечалась более активное восстановление нормального клеточного состава. Это происходило не только за счёт стимуляции роста и дифференцировки клеток, но и

за счёт цитопротекторных свойств препаратов, что подтверждалось достоверно меньшими индексами деструкции клеток.

#### **4.4 Анализ клинической эффективности репарантов для коррекции нарушений репаративной регенерации у больных острым риносинуситом**

Сравнивая результаты клинического и лабораторного обследования больных ОРС, выявлена более ранняя положительная динамика в группах №2 (Д) и №3 (Д+Дэ), где больные использовали для местной терапии Деринат. 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 отмечалось статистически значимое улучшение времени МЦТ в этих группах, 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. Добавление в схему лечения препарата с антиоксидантными свойствами Димефосфона в группе №3 (Д+Дэ) усилило противовоспалительное и цитопротекторное действие Дерината: были менее выражены на ранних сроках (5-10-е сутки) гиперемия и отек СО, уменьшилось количество гнойного отделяемого, СОЭ и СРБ в крови были статистически значимо меньше, чем в других группах. Кроме того, в фазиях НС были менее выраженные нарушения кристаллизации, отмечались самые низкие индексы цитолиза клеток МЭ в риноцитограммах.

Было установлено, что у больных ОРС на ранних сроках наблюдения отмечался рост концентрации метаболитов НО в НС, с последующим истощением нитросидерической системы и постепенным снижением концентрации ниже контрольных значений, что может приводить к нарушениям регенерации. Только в группе №3 (Д+Дэ), где в схему входил антиоксидант Димефосфон, отмечалось

более раннее (уже на 5-е сутки) снижение концентрации активных радикалов, отсутствие снижения концентрации метаболитов на 21-е сутки ниже контрольных значений. Активная пролиферация в этой группе регистрировалась уже с 10-х суток, что стало возможным из-за быстрого купирования первых фаз воспаления—альтерации и экссудации.

В группе №1 (ст. лечение) к 21-м суткам наблюдения на фоне клинического выздоровления у больных ОРС были выявлены изменения: время МЦТ было выше нормы, наблюдалось истощение нитросидерической системы после её активации на ранних сроках, к 30-м суткам сохранялись нарушения кристаллизации НС у большего числа больных, в риноцитограммах были повышенены индексы деструкции МЭ на фоне низкого удельного веса МЭ. Данные изменения говорят о незавершенной репаративной регенерации СО полости носа, её нарушениях.

В группах №№2-5, получавших репаранты, в сравнении с группой №1 (ст. лечение) с 21-х суток время МЦТ было статистически значимо выше, площади центральных зон фаций НС уже не отличались от значений в контрольной группе. Наилучший результат получен в группах №№2-4, в схемы которых входил Деринат и декспантенол, только в этих группах к 60-м суткам время МЦТ не отличалось от контрольных, у большинства больных к 30-м суткам регистрировалась нормальная картина кристаллизации НС, отмечалась активная пролиферация в виде роста клеток плоского и недифференцированного эпителия, МЭ с более низкими показателями деструкции клеток, чем в группе №1 (ст. лечение). Удельный вес МЭ в риноцитограммах к 60-м суткам только в этих группах не отличался от значений контрольной группы.

В группе №5 (О), где в схему лечения входил Олифрин, также отмечалось регенеративное действие препарата, но менее выраженное, чем у Дерината и декспантенола. Кроме того, было выявлены противоотечное и секретолитическое действие Олифрина: у больных ОРС быстрее, чем в других группах, восстанавливалось носовое дыхание, уменьшался отек СО, улучшался отток гнойного отделяемого, восстанавливалась кристаллизация НС.

При первичном обращении у 100% больных ОРС при оценке результирующего **показателя тяжести нарушений регенерации** отмечалась средняя степень нарушений, статистически значимых отличий между группами выявлено не было (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Значения показателя тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом

Сроки наблюдения, сутки	Показатель тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом в группах исследования, Мe [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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	
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]* <b>p=0,0001</b>	12,0 [11,0;13,0]* <b>p=0,001</b>	12,0 [11,0;13,0]* <b>p=0,001</b>	12,0 [11,0;13,0]* <b>p=0,004</b>	12,0 [11,0;13,0]* <b>p=0,001</b>	
10	11,0 [10,0;12,0]* <b>p=0,001</b>	10,0 [9,0;11,0] * <b>p=0,0001</b>	10,0 [9,0;11,0] * <b>p=0,0001</b>	10,0 [10,0;12,0] * <b>p=0,0001</b>	10,0 [9,0;11,0] * <b>p=0,0001</b>	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3</sub> , <b>p=0,001</b> P <sub>1</sub> -P <sub>5</sub> , <b>p=0,02</b> P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub> , <b>p=0,01</b>
	7,0 [7,0;9,0]* <b>p=0,0001</b>	7,0 [6,0;8,0]* <b>p=0,0001</b>	7,5 [6,5;8,0]* <b>p=0,0001</b>	7,0 [7,0;9,0]* <b>p=0,0001</b>	7,5 [7,0;8,0]* <b>p=0,0001</b>	
21	6,0 [5,0;7,0]* <b>p=0,0001</b>	4,0 [3,0;5,0]* <b>p=0,0001</b>	4,0 [3,0;6,0]* <b>p=0,0001</b>	4,0 [3,0;5,0]* <b>p=0,0001</b>	5,0 [4,0;5,0]* <b>p=0,0001</b>	P <sub>1</sub> -P <sub>2,4</sub> , <b>p=0,0001</b> P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , <b>p=0,0002</b> P <sub>1</sub> -P <sub>5</sub> , <b>p=0,004</b> P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> , <b>p=0,02</b> P <sub>4</sub> -P <sub>5</sub> , <b>p=0,03</b>
	3,0 [2,0;4,0]* <b>p=0,0001</b>	2,0 [1,0;2,0]* <b>p=0,0001</b>	2,0 [1,0;2,0]* <b>p=0,0001</b>	2,0 [1,0;3,0]* <b>p=0,0001</b>	2,0 [1,0;3,0]* <b>p=0,0001</b>	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> , <b>p=0,02</b> P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , <b>p=0,01</b> P <sub>1</sub> -P <sub>4,5</sub> , <b>p=0,03</b>
42						

60	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]*	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>2,4</sub>, p=0,0001</b>
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>5</sub>, p=0,001</b>

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин.

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

На 5-е сутки состояние регенерации МЭ ухудшилось во всех группах, ПТНР достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличился во всех группах, у некоторых пациентов регистрировалась выраженная степень нарушений: у 2,9% (1) пациентов в группе №1 (ст. лечение), у 2,8% (1) пациентов в группе №2 (Д), у 2,8% (1) пациентов в группе №3 (Д+Дэ) и у 5,9% (2) пациентов в группе №5 (О) (рисунок 4.25).

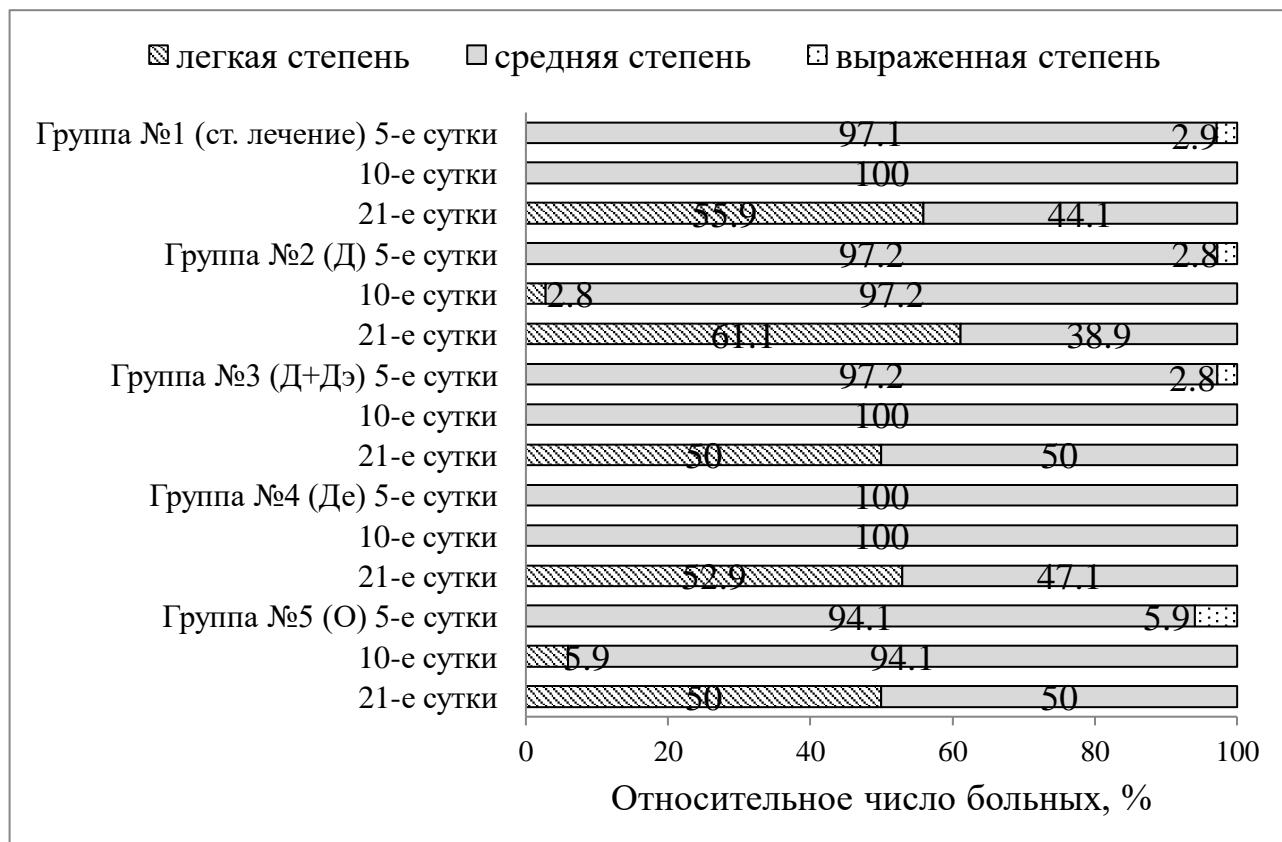


Рисунок 4.25. Распределение больных острым риносинуситом по степеням тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа на 5-21-е сутки наблюдения

На 10-е сутки ПТНР во всех группах достоверно снизился, в группах №2 (Д), №3 (Д+Дэ) и №5 (О) был статистически значимо ( $P_1-P_{2,3}$ ,  $p=0,001$ ;  $P_1-P_5$ ,  $p=0,02$ ) ниже, чем в группе №1 (ст. лечение), а в группе №3 (Д+Дэ) ниже, чем в группе №4 (Де) ( $P_3-P_4$ ,  $p=0,01$ ) (таблица 4.11). В основном, отмечалась средняя степень нарушений, в единичных случаях легкая степень без статистически значимых отличий между группами: в группе №2 (Д) у 2,8% (1) больных, в группе №5 (О) – у 5,9% (2) больных (рисунок 4.25).

На 21-е сутки наблюдения ПТНР продолжал достоверно ( $p\leq 0,05$ ) снижаться во всех группах, статистически значимых отличий по степеням тяжести нарушений регенерации между группами выявлено не было.

На 30-е сутки наблюдения в группах №№2-5, принимавших репаранты, ПТНР были статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) ниже, чем в группе №1 (ст. лечение) (таблица 4.11). В группах №2 (Д) и №4 (Де) ПТНР был меньше ( $P_2-P_5$ ,  $p=0,02$ ;  $P_4-P_5$ ,  $p=0,03$ ), чем в группе №5 (О).

На 30-е сутки относительное число пациентов со средней степенью нарушений регенерации СО в группе №1 (ст. лечение) составляло 17,6% (6 больных), что было статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) выше, чем в остальных группах (рисунок 4.26).

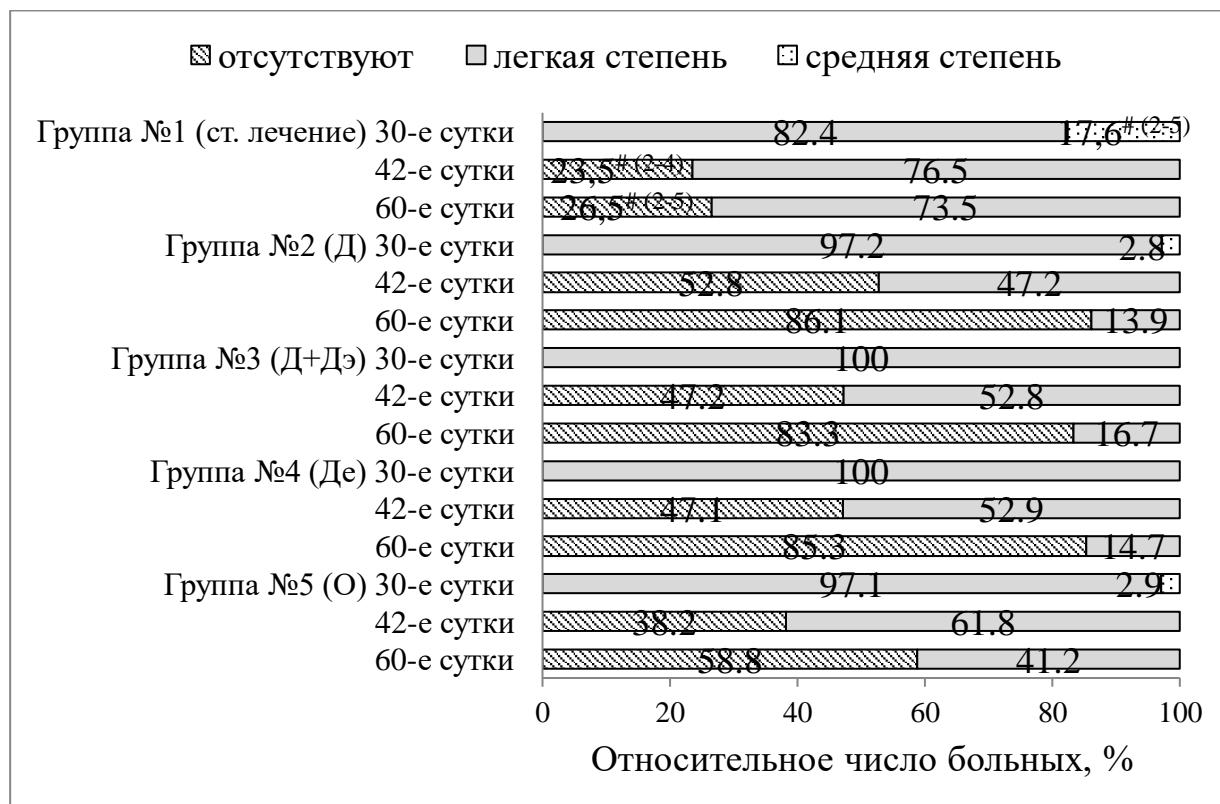


Рисунок 4.26. Распределение больных острым риносинуситом по степеням тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа на 30-60-е сутки наблюдения: <sup># (1-5)</sup> – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемыми группами

На 42-60-е сутки наблюдения ПТНР продолжал достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снижаться во всех группах, сохранялась разница между группой №1 (ст. лечение) и остальными группами (таблица 4.11). Относительное число пациентов, у которых отсутствовали нарушения регенерации, на 42-е сутки было статистически значимо выше в группах №2 (Д), №3 (Д+ДЭ) и №4 (ДЭ), а к 60-м суткам и в группе №5 (О) в сравнении с группой №1 (ст. лечение).

Таким образом, вычисление обобщенного ПТНР МЭ объективизировало оценку терапевтической эффективности применения репарантов. При применении препаратов-репарантов в группах с 10-х суток наблюдения отмечался достоверно более низкий уровень ПТНР. С 30-х суток наблюдения и даже через 2 месяца после лечения в группе №1 (ст. лечение) наблюдался достоверно более высокий удельный вес больных с нарушениями регенерации СО полости носа.

Подводя итог, наше наблюдение за пролеченными 174 больными ОРС позволяет сделать заключение, что у всех больных после курса лечения при объективном осмотре отмечалась положительная динамика, уменьшались воспалительные изменения со стороны СО, пациенты отмечали восстановление носового дыхания, отсутствие других проявлений риносинусита. Однако морфологически структура СО при ОРС даже через два месяца в группе, получавшей стандартное противовоспалительное 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, что обуславливает наличие функционально неактивных «белых пятен» эпителия, снижающих барьерную функцию, способствующих хронизации процесса. В группах наблюдения, в схему лечения которых входили препараты-репаранты, отмечалось достоверное снижение показателя тяжести нарушений reparативной регенерации, уменьшался удельный вес больных с выявленными нарушениями регенерации СО. Таким образом, терапевтические, можно даже сказать, реабилитационные мероприятия, направленные на регуляцию процессов reparативной регенерации СО полости носа, представляются обязательными к назначению больным ОРС.

## ГЛАВА 5

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕПАРАТИВНОЙ  
РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У  
БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РИНОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

**5.1 Результаты динамической оценки клинических, функциональных и лабораторных данных состояния репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных после ринохирургических вмешательств**

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 (n=44) больные в послеоперационном периоде после удаления тампонады носа на 2-е сутки закапывали Деринат по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 раза в сутки в течение 14 дней. В группе №3а (n=40) местно кроме Дерината был назначен Димефосфон на турундах в каждый общий носовой ход 2 раза в сутки на 15 минут в течение 5 дней. В группе №4а (n=41) больным вводили в полость носа 2 раза в день 5% декспантеноловую мазь, а в группе №5а (n=45) был назначен Олифрин по 1-2 впрыскивания в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 14 дней. В клинической группе №6а (n=35) в целях превентивной предоперационной подготовки за 14 дней до операции был назначен Деринат по 3-5 капель в каждый носовой ход 4-6 раза в сутки. В послеоперационном периоде комплекс лечения был стандартным.

После удаления передней тампонады на 2-е сутки основной жалобой послеоперационных больных было затруднение носового дыхания, на втором месте жалобы на слизисто-геморрагическое отделяемое, на третьем месте – боль в носовой полости (рисунок 5.1).

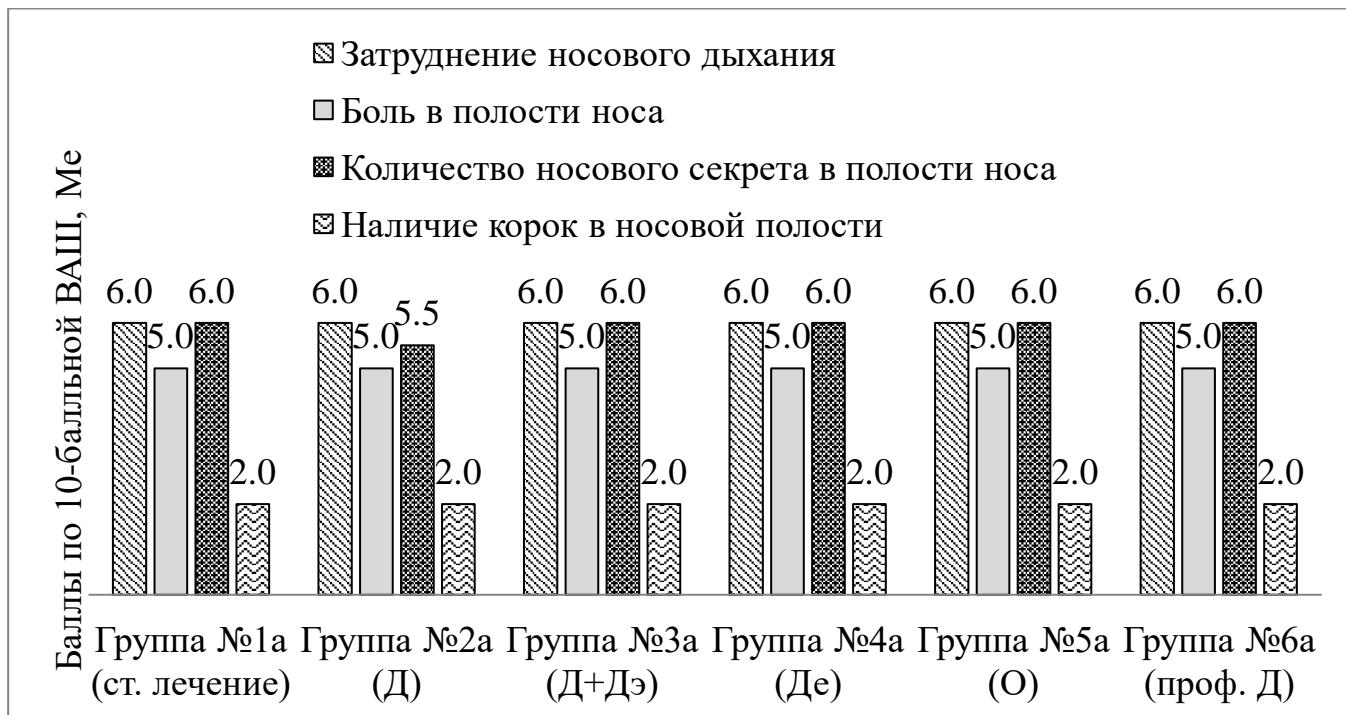


Рисунок 5.1. Оценка жалоб послеоперационных больных на 2-е сутки наблюдения по 10-балльной визуально-аналоговой шкале

При передней риноскопии на 2-й день у послеоперационных больных без статистически значимых отличий между группами отмечалось умеренное количество (в группе №2а (Д) – на 2,5 [2,0; 3,0] балла, в остальных группах – на 2,0 [2,0; 3,0] балла) геморрагического или слизисто-геморрагического отделяемого из полости носа (на 2,0 [2,0; 2,0] балла), СО была гиперемирована (на 2,0 [2,0; 3,0] балла), отечна (на 2,0 [2,0; 2,0] балла во всех группах), геморрагические корки практически отсутствовали.

При оценке степени тяжести воспалительной реакции СО полости носа между группами на 2-е сутки статистически значимых отличий выявлено не было, преобладали средняя и тяжелая степени (рисунок 5.2).

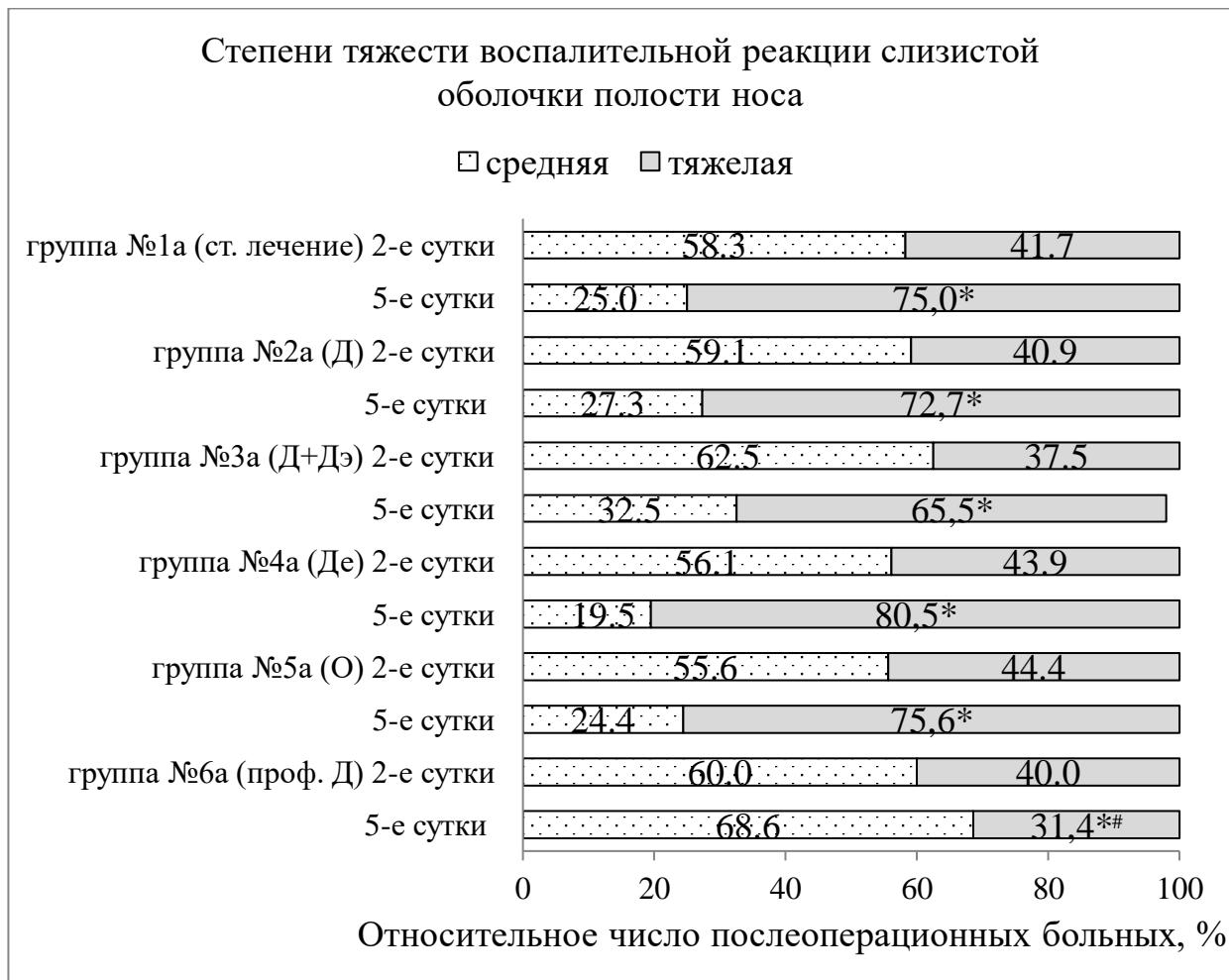


Рисунок 5.2. Распределение послеоперационных больных по степени выраженности воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа на 2-5-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # – между исследуемой группой и остальными группами

На 5-й день после операции в клинических группах среди жалоб преобладало «затрудненное носовое дыхание», во всех группах отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение количества отделяемого из носа, уменьшение болевых ощущений в носу, образование корок (рисунок 5.3).

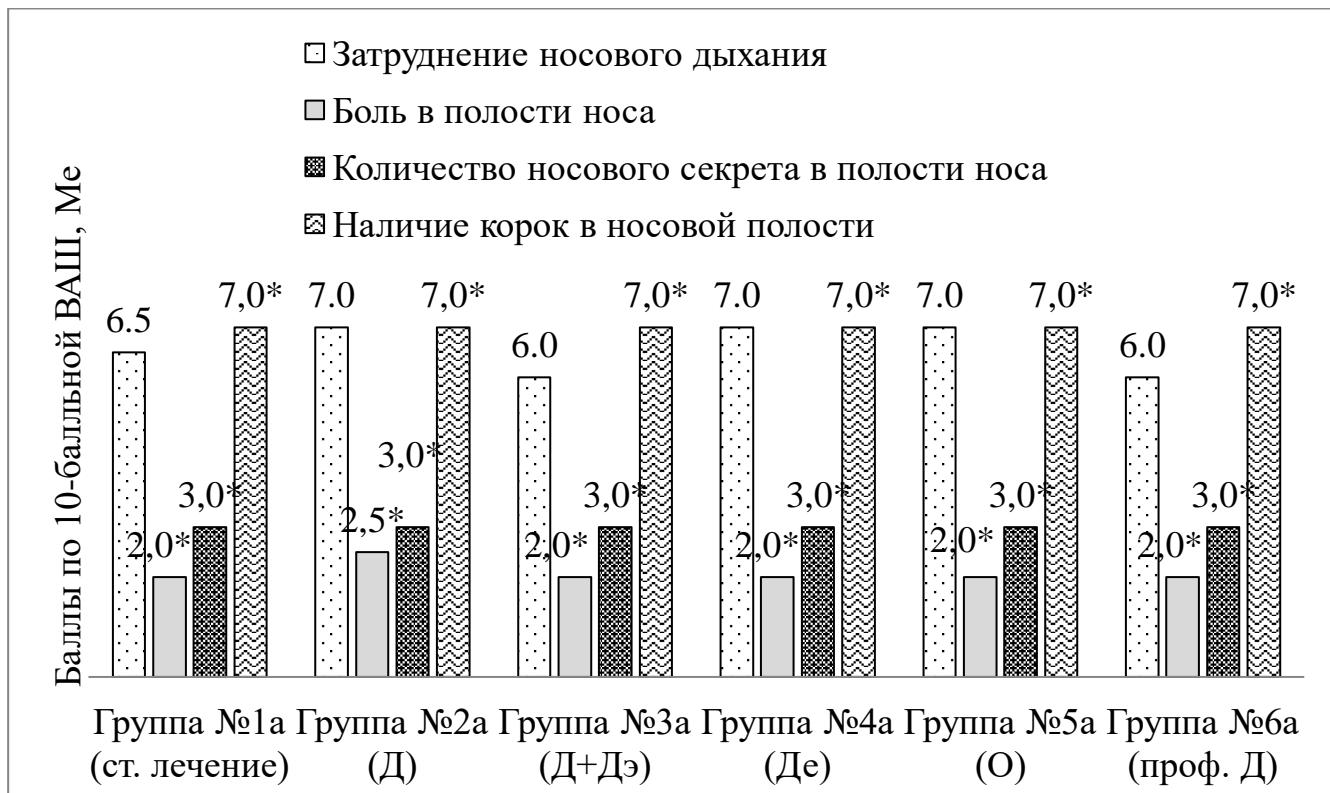


Рисунок 5.3. Оценка жалоб послеоперационных больных на 5-е сутки наблюдения по 10-балльной визуально-аналоговой шкале: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

На 5-е сутки после операции при инструментальном осмотре количество отделяемого в полости носа статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшилось во всех группах: в группе №1а (ст. лечение) до 1,0 [1,0; 1,5] балла, в группе №4а (Де) – до 1,0 [1,0; 1,0] балла, в остальных группах – до 1,0 [1,0; 2,0] балла. Увеличилось количество корок в носу ( $p \leq 0,05$ ) до максимальных 3,0 [2,0; 3,0] баллов во всех группах. Носовой секрет имел характер слизисто-геморрагического, и был оценен в группах №№ 1а, 4а-6а на 2,0 [1,0; 2,0] балла, в группах №2а (Д) и №3а (Д+ДЭ) – на 1,0 [1,0; 2,0] балл. Гиперемия и отёк СО полости носа сохранялись во всех группах на 2,0 [2,0; 3,0] балла. Статистически значимых отличий на 5-е сутки между группами по жалобам, риноскопической картине полости носа выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

На 5-е послеоперационные сутки отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) усиление воспалительной реакции СО в полости носа (рисунок 5.2). Отмечались статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) меньшее число больных с тяжелой степенью воспалительной реакции СО полости носа у больных в группе №6а (проф. Д) в сравнении с остальными группами.

К 10-му дню наблюдения у всех больных отмечалась тенденция к улучшению носового дыхания, боль в носу отсутствовала или становилась незначительной, количество корок в носовой полости также снижалось (рисунок 5.4).



Рисунок 5.4. Оценка жалоб послеоперационных больных на 10-е сутки наблюдения по 10-балльной визуально-аналоговой шкале: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # – между исследуемой группой и остальными группами

В клинической группе №5а (О) отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) меньшее количество корок в носовой полости в сравнении с остальными клиническими группами. Также следует отметить, что больные в группе №5а (О)

отмечали достоверное ( $p=0,01$ ) увеличение количества отделяемого из полости носа на 10-е сутки до 4,0 [3,0; 5,0] баллов, что связано с секретолитическими свойствами Олифрина. При риноскопии на 10-е сутки количество секрета в полости носа увеличилось ( $p\leq 0,05$ ) во всех группах до 2,0 [1,0; 2,0] баллов и на последующих сроках уже не менялось и не имело статистически значимых отличий ( $p>0,05$ ) между группами. Характер секрета был слизистый, у некоторых больных сохранялись прожилки крови в НС: во всех группах оценивался на 1,0 [1,0; 1,0] балл. Статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) в сравнении с 5-ми сутками уменьшилось количество корок в полости носа: в группах №1а (ст. лечение) и №2а (Д) до 2,0 [1,5; 2,0] баллов, в группах №3а (Д+ДЭ) и №6а (проф. Д) – до 2,0 [1,0; 2,0] баллов, в группе №4а (Де) – до 2,0 [2,0; 2,0] баллов и в группе №6а (проф. Д) – до 1,0 [1,0; 2,0] балла. Статистически значимое ( $p\leq 0,05$ ) меньшее число корок в сравнении с остальными группами отмечалось в группе №5а (О). Гиперемия СО уменьшилась у больных всех групп, наиболее выражено в группе №3а (Д+ДЭ) ( $P_3-P_4, p=0,01; P_3-P_5, p=0,02$ ) до 2,0 [1,0; 2,0] баллов. Отёчность СО статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) уменьшилась в группах №2а (Д), №3а (Д+ДЭ), №5а (О) и №6а (проф. Д) до 2,0 [1,0; 2,0] баллов. Отёчность СО полости носа статистически значимо ( $p_{3-1,4}=0,01$ ) была меньше в группе №3а (Д+ДЭ) в сравнении с группами №1а (ст. лечение), №4а (Де). В группах №1а (ст. лечение), №3а (Д+ДЭ), №4а (Де) выявлено по одному больному с тенденцией к спайкам между перегородкой носа и нижней носовой раковиной. Статистически достоверной разницы между группами по данному параметру выявлено не было ( $p>0,05$ ). У больных произведено щадящее механическое разъединение спайки, рекомендован более тщательный уход и контроль за полостью носа, дополнительное лечение, воздействие на СО не назначалось.

На 10-е сутки значительно уменьшилось число больных с тяжелой степенью воспалительной реакции СО полости носа во всех группах, наиболее значимо ( $p\leq 0,05$ ) в группе №3а (Д+ДЭ) – до 5,0% (2) больных (рисунок 5.5).

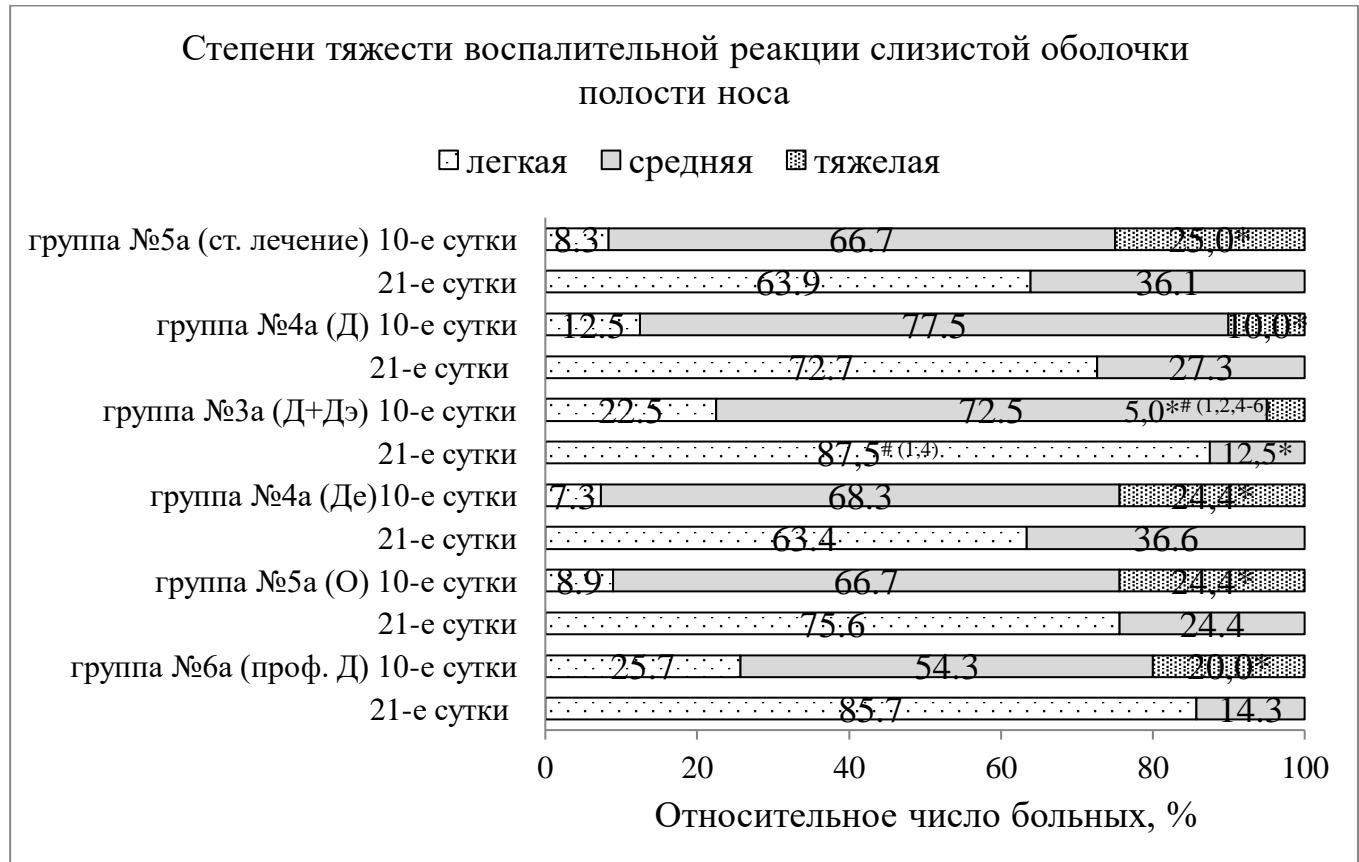


Рисунок 5.5. Распределение послеоперационных больных по степени выраженности воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа на 10-21-е сутки: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения;  $^{#(1-6)}$  – между исследуемыми группами

К 21-м суткам носовое дыхание продолжало улучшаться во всех клинических группах, у всех больных отсутствовали болевые ощущения в полости носа (рисунок 5.6).

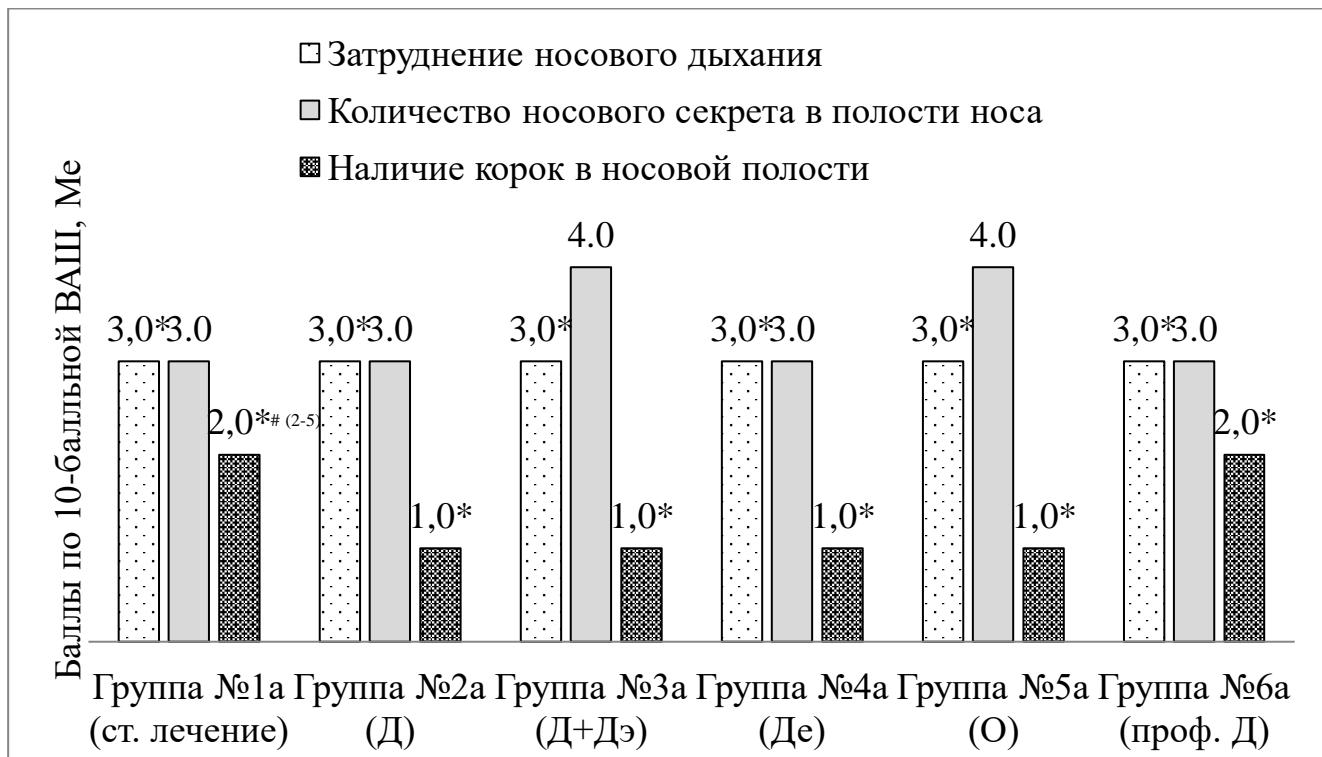


Рисунок 5.6. Оценка жалоб послеоперационных больных на 21-е сутки наблюдения по 10-балльной визуально-аналоговой шкале: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup>#(1-6)</sup> – между исследуемыми группами

Значительно уменьшилось количество корок в носовой полости во всех клинических группах, в группах №№ 2а-5а, получавших репаранты, отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) меньшее количество корок в сравнении с группой №1а (ст. лечение).

На 21-е сутки при осмотре полости носа НС был уже преимущественно слизистого характера (по 1,0 [1,0; 1,0] баллу во всех группах), статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) во всех группах уменьшились гиперемия СО, отечность, количество корок. Отек СО был статистически значимо ( $P_3-P_1, p=0,01; P_3-P_4, p=0,02$ ) меньше в группе №3а (Д+Дэ) в сравнении с группами №1а (ст. лечение) и №4а (Де), а в группе №2а (Д) ( $P_2-P_1, p=0,03$ ) меньше, чем в группе №1а (ст. лечение).

На 21-е сутки значительно уменьшилась воспалительная реакция СО полости носа: ни в одной группе уже не было больных с «выраженными»

воспалительными изменениями СО (рисунок 5.5). В группе №3а (Д+Дэ) число больных со средней степенью тяжести воспалительных изменений СО полости носа было статистически значимо ( $P_3.P_1, p=0,02$ ;  $P_3.P_4, p=0,01$ ) ниже, чем в группах №1а (ст. лечение) и №4а (Де).

На 30-е сутки после операции почти у всех больных восстановилось носовое дыхание, лишь некоторые больные отмечали легкую периодическую заложенность носа. Отмечалось некоторое увеличение слизистого отделяемого в полости носа во всех клинических группах ( $p\leq 0,05$ ): в группе №3а (Д+Дэ) до 4,0 [3,0; 5,0] баллов, в остальных – до 4,0 [4,0; 5,0] баллов. Статистически значимой разницы по жалобам, данным осмотра и по степени тяжести воспалительной реакции СО полости носа между группами на 30-е сутки и в дальнейшем не выявлено (рисунок 5.7).

Степени тяжести воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа

□ легкая □ средняя □ норма

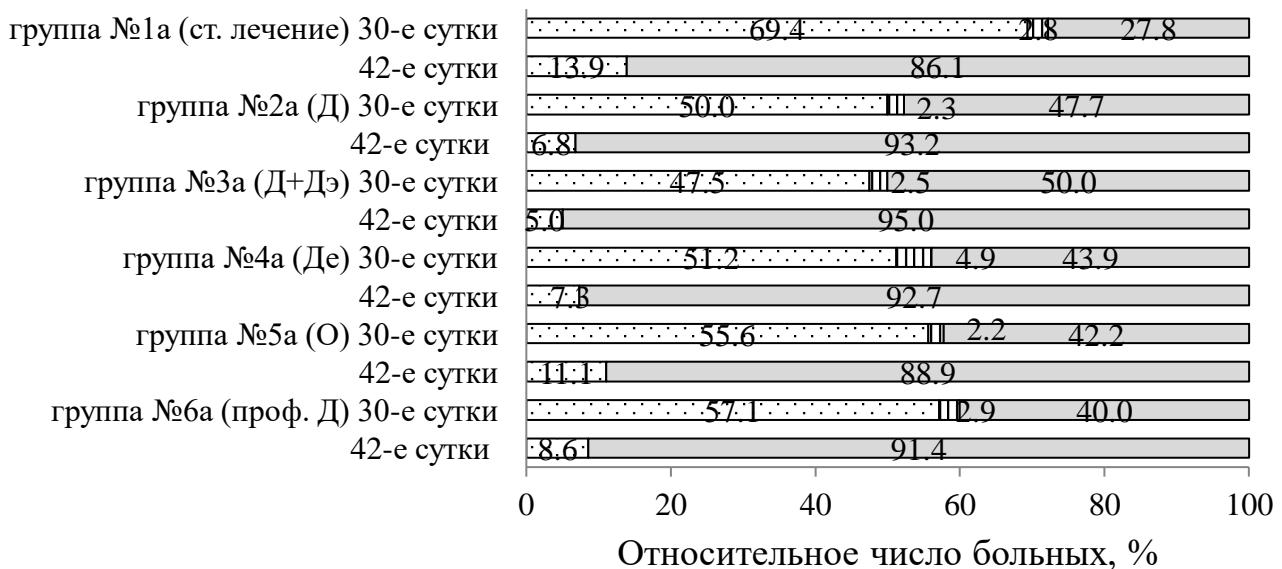


Рисунок 5.7. Распределение послеоперационных больных по степени выраженности воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа на 30-42-е сутки наблюдения

За весь период наблюдения в группе №1а (ст. лечение) склонность к **синехиям в носовой полости** была выявлена у 16,7% (6) пациентов, в группе №2а (Д) – у 4,5% (2) пациентов, в группе №3а (Д+Дэ) – не было у пациентов, в группе №4а (Де) – у 4,9% (2) пациентов, в группе №5а (О) – у 6,7% (3) пациентов, в группе №6а (проф. Д) – у 5,7% (3) пациентов. В группе №3а (Д+Дэ) отмечалось статистически значимое ( $p_{1-3}=0,009$ ) меньшее число больных с склонностью к послеоперационным синехиям в сравнении с группой №1а (ст. лечение).

**Время МЦТ** до операции во всех группах было достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше значений в контрольной группе и не имело отличий между группами, что говорило о нарушениях мукоцилиарного клиренса у больных с ИНП, вазомоторным ринитом (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Динамика времени мукоцилиарного транспорта у послеоперационных больных в клинических группах

Сроки наблюдения	Время мукоцилиарного транспорта в группах исследования, Me [25%; 75%], минуты						
	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
	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	18,0 [14,5;23,0]	20,0 [15,5;23,5]	18,5 [15,0;23,0]	19,0 [15,0;23,0]	19,0 [15,0;23,0] <sup>#</sup>	19,0 [16,0;23,0] // 16,0 [15,0;19,0] <sup>*</sup>	<b>p=0,01</b>
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	
2-е сутки	23,0 [20,0;31,5] *	23,0 [21,5;31,0] *	23,0 [20,0;30,5] *	23,0 [21,0;31,0] *	23,0 [21,0;28,0] *	20,0 [17,0;25,0] *	<b>P<sub>1,3,5</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,01 P<sub>2,4</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,003</b>
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	
5-е сутки	37,0 [34,0;42,0] <sup>*</sup>	36,0 [33,0;39,5] *	36,0 [33,5;40,0] *	36,0 [34,0;42,0] *	35,0 [31,0;38,0] *	28,0 [25,0;32,0] *	<b>P<sub>6</sub>.P<sub>1-5</sub>, p=0,0001</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
10-е сутки	27,5 [23,0;29,5] <sup>*</sup>	27,0 [23,0;29,0] *	27,0 [22,5;29,0] *	28,0 [23,0;30,0] *	25,0 [23,0;29,0] *	23,0 [21,0;26,0] *	<b>P<sub>6</sub>.P<sub>1,3</sub>, p=0,04 P<sub>2</sub>.P<sub>6</sub>,</b>

	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0004	p=0,03 P <sub>4</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,02
21-е сутки	27,5 [23,0;29,0]	26,5 [22,5;28,0]	26,0 [21,5;28,0] *	27,0 [23,0;29,0]	23,0 [21,0;27,0] *	22,0 [20,0;25,0]	P <sub>1,4</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,03 P <sub>1</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,02
			<b>p=0,0001</b>		<b>p=0,0001</b>		
30-е сутки	23,0 [21,0;26,5]*	22,0 [20,0;25,0] *	21,0 [19,5;23,5] *	23,0 [21,0;26,0] *	23,0 [21,0;26,0]	21,0 [20,0;24,0]	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,01
	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,004</b>			
42-е сутки	22,0 [19,5;24,0]*	21,0 [18,0;23,0] *	21,0 [18,0;22,5]	21,0 [19,0;23,0] *	21,0 [18,0;23,0] *	21,0 [20,0;23,0]	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,0001
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,0001</b>		<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0002</b>		
60-е сутки	21,0 [18,5;22,0]*	18,0 [14,5;20,5] *	16,0 [13,0;19,0] *	16,0 [13,0;20,0] *	18,0 [16,0;21,0] *	20,0 [15,0;21,0] *	P <sub>1</sub> -P <sub>2-4</sub> , P <sub>6</sub> - P <sub>2-4</sub> , p=0,0001
	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,03</b>	P <sub>5</sub> -P <sub>1,6</sub> , p=0,001

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. // – предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д). Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

В группе №6а (проф. Д) через две недели после превентивного назначения Дерината отмечалось статистически значимое ( $p=0,01$ ) улучшение времени МЦТ, но значения оставались выше контрольных ( $p \leq 0,05$ ). Время МЦТ на 2-5-е сутки после операции статистически значимо ухудшалось в сравнении с дооперационными показателями ( $p \leq 0,05$ ) во всех клинических группах, но в группе №6а (проф. Д) время МЦТ было достоверно ( $p \leq 0,05$ ) меньше, чем в остальных группах.

С 10-х суток наблюдения отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) улучшение МЦТ во всех группах. В группе №6а (проф. Д) время МЦТ было достоверно ( $p \leq 0,05$ ) меньше, чем в группах №№ 1а-4а. С группой №5а (О) статистически значимой разницы не было, что, по нашему мнению, связано с секретолитическим действием Олифрина.

На 21-е сутки время МЦТ достоверно улучшилось в группе №3а (Д+ДЭ) ( $p=0,0001$ ) до 26,0 [21,5; 28,0] минут, а в группе №5а (О) ( $p=0,0001$ ) до 23,0 [21,0; 27,0] минут. В группах №5а (О) ( $P_1, P_5, p=0,02$ ) и №6а (проф. Д) ( $P_1, P_6, p=0,03$ ) время МЦТ было достоверно меньше, чем в группе №1а (ст. лечение).

К 30-м суткам время МЦТ в клинических группах №2а (Д), №3а (Д+ДЭ), №6а (проф. Д) уже не отличалось от дооперационных показателей, в группе №3а (Д+ДЭ) на 30-42-е сутки было статистически значимо ( $P_1, P_3, p=0,01$ ) меньше, чем в группе №1а (ст. лечение).

Следует отметить, что к 60-м суткам после операции в группах №№ 2а-5а, принимавших репаранты, отмечалось значительное улучшение мукоцилиарного клиренса в сравнении с группами №1а (ст. лечение) и №6а (проф. Д), дооперационными показателями. Однако, время МЦТ на 60-е сутки ни в одной из групп не достигло значений в контрольной группе ( $p>0,05$ ).

Таким образом, в ходе исследования отмечен цитопротекторный и противовоспалительный эффект при предоперационном назначении Дерината в группе №6а (проф. Д): отмечалось статистически значимое улучшение времени МЦТ в дооперационном периоде. Данные терапевтические эффекты в группе №6а (проф. Д) подтверждались и в раннем послеоперационном периоде, так как время МЦТ было статистически значимо меньше, чем в других группах. На 30-е сутки наблюдения время МЦТ вернулось к дооперационным показателям только в группах, где в схему лечения входил Деринат. В группе №6а (проф. Д) на поздних сроках наблюдения не отмечалось статистической разницы с группой №1а (ст. лечение), так как в этой группе не были назначены репаранты после операции, что говорит о необходимости коррекции регенерации МЭ на всех стадиях воспалительного процесса. Через два месяца после операции отмечалось достоверное улучшение времени МЦТ во всех группах, принимавших репаранты, в сравнении с группой №1а (ст. лечение).

В предоперационном периоде во всех клинических группах **показатели клинического анализа крови** были в пределах нормы, признаков воспалительной реакции не было (рисунок 5.8 - 5.9).

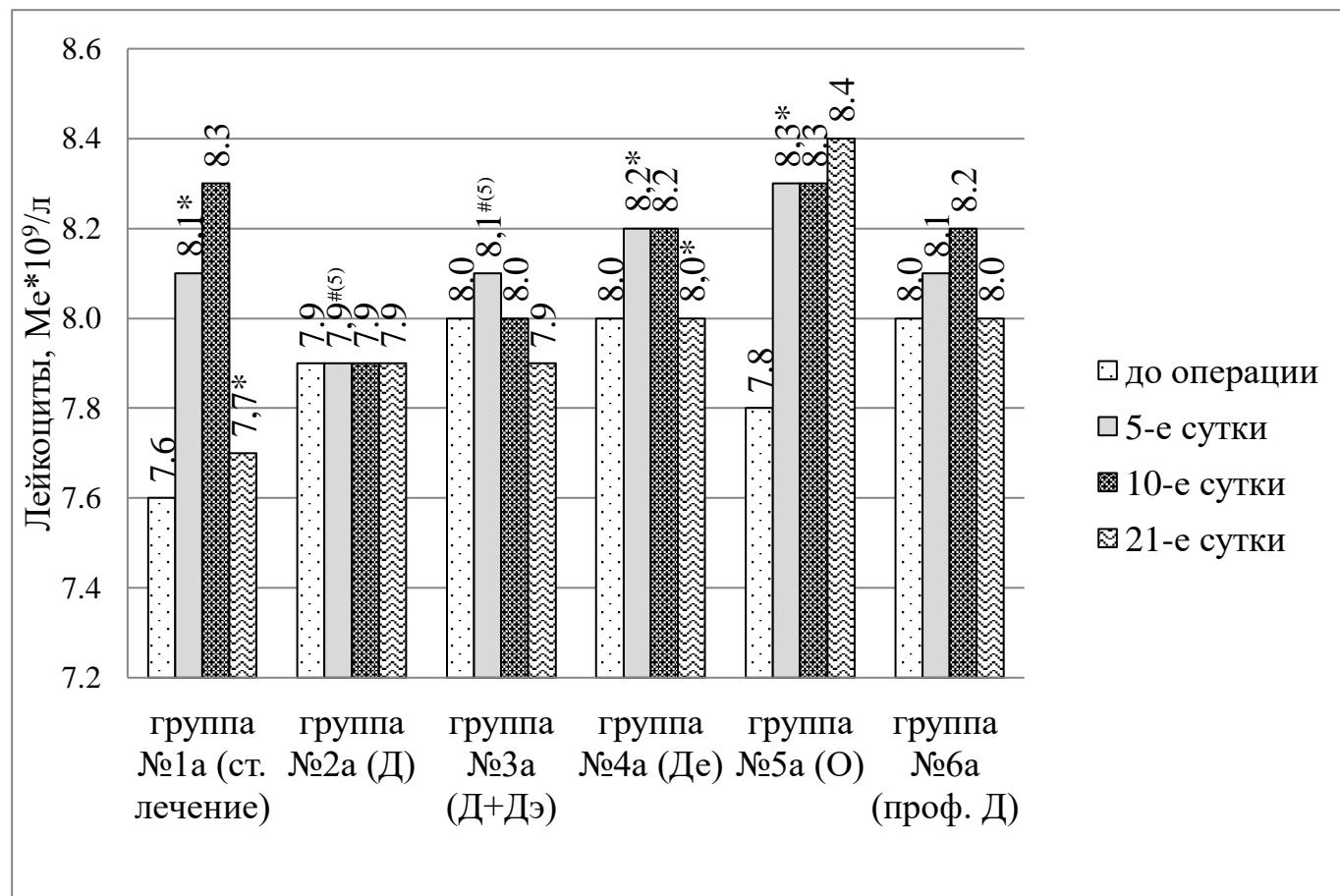


Рисунок 5.8. Динамика количества лейкоцитов в крови послеоперационных больных: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup>#(1-6)</sup> – между исследуемыми группами

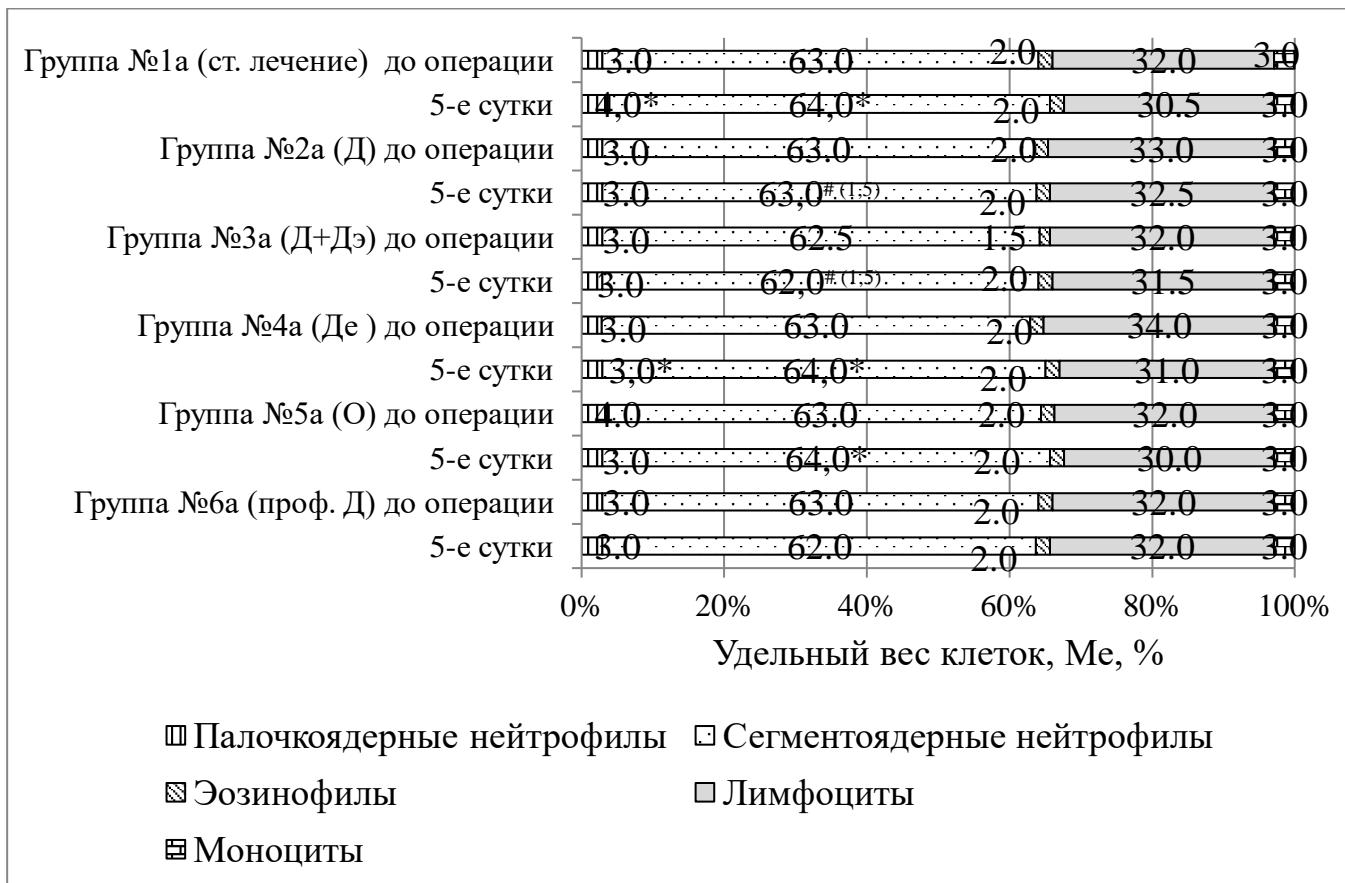


Рисунок 5.9. Динамика показателей крови у послеоперационных больных до операции и на 5-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup># (1-6)</sup> – между исследуемыми группами

СОЭ также была в пределах нормы во всех группах (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Динамика изменений СОЭ у послеоперационных больных в исследуемых группах

Сроки наблюдения	Скорость оседания эритроцитов в группах исследования, Me [25%; 75%], мм/ч						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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	8,0 [6,0;10,0]	7,0 [6,0;8,0]	7,0 [6,0;8,0]	7,0 [6,0;8,0]	8,0 [6,0;9,0]	7,0 [6,0;9,0] // 6,0 [5,0;7,0]]	
5-е сутки	10,0 [8,5;12,0] *	7,0 [6,0;8,5]	6,5 [6,0;8,0]	9,0 [6,0;12,0] *	9,0 [8,0;11,0] *	7,0 [6,0;8,0] *	P <sub>1</sub> .P <sub>2,3,6</sub> ; P <sub>3</sub> .P <sub>4,5</sub> ; P <sub>6</sub> .P <sub>4,5</sub> , p=0,0001
	p=0,02			p=0,0003	p=0,001	p=0,02	P <sub>2</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,0004 P <sub>2</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,0002
10-е сутки	9,0 [8,0;11,5]	6,5 [6,0;8,0]	7,0 [6,0;8,0]	9,0 [8,0;11,0]	9,0 [8,0;11,0]	7,0 [6,0;8,0]	P <sub>1</sub> .P <sub>2,3,6</sub> ; P <sub>2,3</sub> .P <sub>4,5</sub> ; P <sub>5</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,0001 P <sub>4</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,001
21-е сутки	9,0 [7,0;10,0] *	6,0 [5,0;8,0]	6,0 [5,0;7,0] *	8,0 [6,0;10,0] *	8,0 [7,0;11,0] *	7,0 [6,0;8,0]	P <sub>1</sub> .P <sub>2,6</sub> ; P <sub>3</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,001
	p=0,04		p=0,02	p=0,03	p=0,01		P <sub>1</sub> .P <sub>3</sub> , p=0,0001 P <sub>2</sub> .P <sub>4,5</sub> ; P <sub>5</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,0003 P <sub>4</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,02

Примечание. Д – Деринат, ДЭ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. // – предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д). Статистически значимые (p≤0,05) различия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

**СРБ в крови** при первичном осмотре во всех группах был также в пределах нормы, не отмечалось достоверных различий между группами (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Динамика изменений концентрации С-реактивного белка в крови послеоперационных больных

Сроки наблюдения	С-реактивный белок в группах исследования, Me [25%; 75%], мг/л						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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	4,3 [3,5;5,9]	4,3 [3,8;5,8]	4,3 [4,0;5,8]	4,8 [4,2;5,8]	4,5 [4,2;5,8]	4,3 [3,6;5,8] // 3,4 [2,4;3,9]*	p=0,001
5-е сутки	9,5 [8,2;13,3]* *	8,2 [5,8;12,3] *	6,0 [5,8;11,9] *	9,7 [7,8;13,2] *	9,9 [8,9;13,3] *	8,3 [4,4;12,2] *	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> , p=0,02 P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,002 P <sub>1</sub> -P <sub>6</sub> , P <sub>5</sub> -P <sub>2,3</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub> , p=0,004 P <sub>4</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,02 P <sub>5</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,001
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
10-е сутки	7,0 [5,1;9,1]* p=0,01	6,5 [5,8;8,1]* p=0,0001	5,9 [5,8;8,3]* p=0,002	7,2 [5,8;9,3]* p=0,01	6,8 [5,7;9,2]* p=0,001	6,4 [4,2;8,1]* p=0,0004	
21-е сутки	4,2 [3,2;4,9]* p=0,0001	4,4 [3,4;5,3]* p=0,0001	4,3 [3,3;5,7]* p=0,0001	4,0 [3,2;5,8]* p=0,0001	4,3 [3,6;5,5]* p=0,0001	4,0 [3,1;4,7]* p=0,0003	

Примечание. Д – Деринат, ДЭ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. //

– предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д).

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

Через 14 суток после местного применения Дерината в группе №6а (проф. Д) статистически значимых отличий по показателям клинического анализа крови в сравнении с первичным осмотром и с другими группами в клиническом анализе крови не отмечалось ( $p>0,05$ ). Однако отмечалось достоверное ( $p=0,001$ ) снижение СРБ в крови больных этой группы до 3,4 [2,4; 3,9] мг/л, что подтверждало противовоспалительное действие Дерината (таблица 5.3).

На 5-е сутки послеоперационного периода лейкоциты в крови больных статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) повысились в группах №1а (ст. лечение), №4а (Де) и №5а (О) (рисунок 5.8). В группах №2а (Д) и №3а (Д+Дэ) уровень лейкоцитов был статистически значимо ( $P_5, P_3, p=0,01; P_5, P_2, p=0,03$ ) меньше, чем в группе №5а (О). Кроме того, в группах №2а (Д), №3а (Д+Дэ) и №5а (проф. Д) удельный вес палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ в крови были ниже в сравнении с группой №1а (ст. лечение).

На всех сроках наблюдения после операции количество эозинофилов и моноцитов оставалось стабильным, не превышало нормальных значений, и не было выявлено отличий между группами ( $p>0,05$ ).

Наименьшие значения СРБ в крови на 5-е сутки регистрировались в группе №3а (Д+Дэ), а в группах №2а (Д) и №6а (проф. Д) СРБ статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) был ниже, чем в группах №1а (ст. лечение), №4а (Де) и №5а (О) (таблица 5.3).

Таким образом, на 5-е сутки послеоперационного периода в крови больных отмечались признаки воспалительной реакции, но на фоне противовоспалительной терапии изменения в клиническом анализе крови были слабо выражеными, более показательными были изменения СРБ в крови. В группах №2а (Д), №3а (Д+Дэ) и №6а (проф. Д), в схему лечения которых входил Деринат, отмечался более выраженный противовоспалительный эффект. Применение Димефосфона как препарата с антиоксидантными свойствами усиливало противовоспалительный эффект. В группе №6а (проф. Д) противовоспалительное действие сохранялось даже после окончания приёма

препарата. Уменьшение воспалительной реакции в СО в раннем периоде после травмы важно, так как это влияет на уменьшение зоны альтерации эпителия, деструктивные изменения носят обратимый характер, быстрее наступает полноценная регенерация. Поэтому мероприятия, направленные на уменьшение воспаления, необходимы и важны не только в ранний послеоперационный период, но и во время проведения предоперационной подготовки больных.

На 10-е сутки послеоперационного периода количество лейкоцитов в крови больных оставалось ниже в группах №2а (Д) и №3а (Д+Дэ), чем в группах №1а (ст. лечение), №4а (Де), №5а (О) (рисунок 5.3). Количество палочкоядерных нейтрофилов статистически значимо в группах №2а (Д), №3а (Д+Дэ), №6а (проф. Д) оставалось меньше, чем в группе №1а (ст. лечение), в группах №2а (Д) и №3а (Д+Дэ) достоверно ниже, чем в группе №5а (О), а в группе №3а (Д+Дэ) ниже ( $P_3, P_4, p = 0,01$ ), чем в группе №4а (Де) (рисунок 5.10).

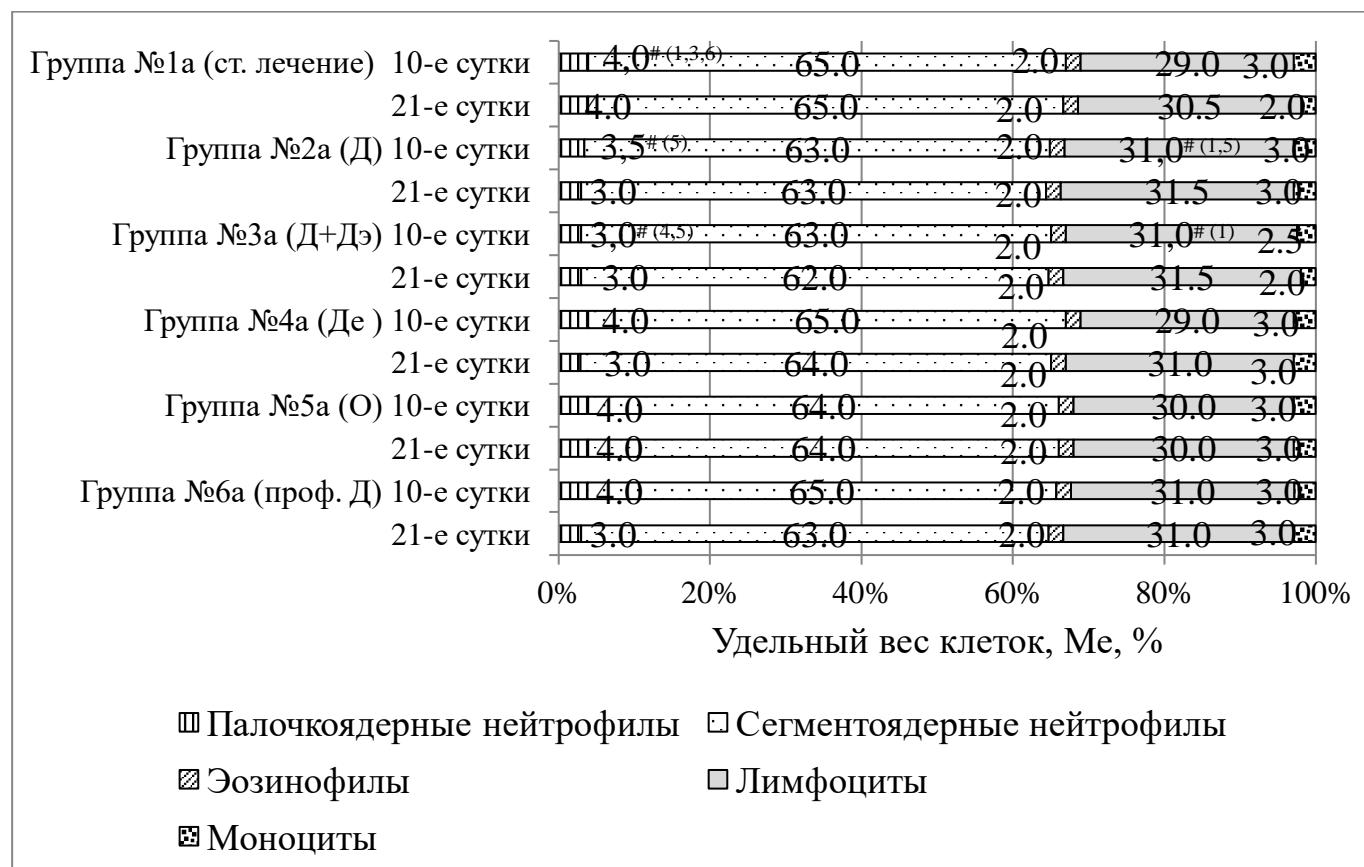


Рисунок 5.10. Динамика показателей крови у послеоперационных больных на 10-21-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между

исследуемым и предыдущим сроком наблюдения;  $^{#(1-6)}$  – между исследуемыми группами

Количество лимфоцитов в группе №2а (Д) было статистически значимо выше, чем в группах №1а (ст. лечение) и №5а (О), в группе №3а (Д+ДЭ) выше ( $P_1-P_3$ ,  $p=0,01$ ), чем в группе №1а (ст. лечение), что объяснялось иммуностимулирующим влиянием Дерината.

СОЭ на 10-21-е сутки в группах №2а (Д), №3а (Д+ДЭ) и №6а (проф. Д) была статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) ниже, чем в группах №1а (ст. лечение), №4а (Де) и №5а (О) (таблица 5.2). СРБ в крови статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) уменьшился во всех группах на 21-е сутки и уже не отличался от нормальных значений (таблица 5.3).

Таким образом, на 10-е сутки послеоперационного периода воспалительная реакция уменьшалась, в группах №2а (Д), №3а (Д+ДЭ) и №6а (проф. Д), где в схемы лечения входил Деринат, по показателям крови продолжал регистрироваться лучший противовоспалительный эффект. На 21-е сутки послеоперационного периода показатели крови во всех группах не выходили за пределы нормальных значений.

При анализе результатов показателей **метаболитов NO** в НС послеоперационных больных при первичном осмотре установлено, что значения статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) были ниже, чем в группе контроля, между группами не было достоверных отличий (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Динамика изменений концентрации метаболитов оксида азота в носовом секрете послеоперационных больных

Сроки наблюдения	Концентрация метаболитов оксида азота в носовом секрете послеоперационных больных в группах исследования, Мк [25%; 75%], мкМ						
	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
	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	854,4 [758,4; 946,0] #	874,8 [764,5; 967,5] #	874,9 [743,9; 987,4] #	876,9 [786,5; 967,5] #	879,2 [743,9; 986,5] #	879,4 [743,9; 1023,5] // 985,3 [867,3; 1093,3] *#	p=0,003
5-е сутки	1262,7 [1096,1; 1325,4] *#	1148,7 [1025,5; 1274,3] *#	1061,5 [974,6; 1124,6] *	1143,9 [1043,9; 1254,2] *#	1218,9 [1047,9; 1283,9] *#	1210,4 [1064,7; 1286,6] *#	P <sub>3</sub> -P <sub>1,5,6</sub> , p=0,0001 P <sub>3</sub> -P <sub>2,4</sub> , p=0,01
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	
10-е сутки	1051,2 [983,7; 1180,3]*	1071,2 [974,0; 1253,6]*	1034,7 [974,6; 1116,1]	1087,3 [984,9; 1167,4]*	1086,9 [987,9; 1169,3]*	1093,3 [1032,1; 1260,9]*	p=0,02
	p=0,0002	p=0,01		p=0,01	p=0,001	p=0,02	
21-е сутки	975,6 [876,1; 1024,7] *#	974,0 [943,9; 1066,6] *#	1025,5 [974,6; 1087,6] *	976,9 [934,9; 1075,9] *#	987,3 [967,5; 1054,2] *#	986,6 [874,4; 1034,2] *#	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,0004 P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub> , p=0,02 P <sub>3</sub> -P <sub>4,5</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,004
	p=0,0001	p=0,001	p=0,04	p=0,001	p=0,0003	p=0,0003	

Примечание. Д – Деринат, ДЭ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. //

– предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д).

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

Низкая концентрация метаболитов NO в НС у больных хроническим ринитом говорит о нарушении гомеостаза СО, так как активные радикалы азота необходимы для продукции муцина и эпителиальной слизи, ускорения движения ресничек реснитчатого эпителия, индукции активности калиевых каналов эпителиоцитов, что способствует механической элиминации инфекционных агентов [39, 43, 91, 95].

В группе №6а (проф. Д) после предоперационной подготовки отмечалось достоверное ( $p=0,003$ ) увеличение концентрации метаболитов NO в НС в сравнении с первичным осмотром до 985,3 [867,3; 1093,3] мкМ, но значения всё равно оставались ниже контрольных.

На 5-е сутки после операции отмечалось достоверное ( $p\leq 0,05$ ) повышение концентрации метаболитов NO в НС во всех группах. Наименьшие проявления нитрозилирующего стресса регистрировались в группе №3а (Д+Дэ), где концентрация метаболитов NO не превысила контрольных значений ( $p=0,85$ ), и отмечалась статистически значимая ( $p\leq 0,05$ ) разница с остальными группами.

К 10-м суткам послеоперационного периода отмечалось достоверное ( $p\leq 0,05$ ) снижение концентрации метаболитов NO в НС во всех группах до контрольных значений, кроме №3а (Д+Дэ), где концентрация оставалась стабильной. Следует отметить, что на 21-е сутки постоперационного периода отмечалось статистически значимое ( $p\leq 0,05$ ) снижение концентрации метаболитов NO в НС во всех группах, кроме №3а (Д+Дэ), до значений ниже контрольных. В группе №3а (Д+Дэ) отмечалась статистически значимая ( $p\leq 0,05$ ) большая концентрация метаболитов NO в НС, чем в других группах, в то же время не выходящая за пределы нормальных значений.

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде наблюдения отмечался рост концентрации метаболитов NO, с последующим истощением нитросидерической системы и постепенным снижением концентрации ниже контроля, что может приводить к нарушениям регенерации. Только в группе №3а (Д+Дэ), где в схему лечения входил антиоксидант Димефосфон, не отмечалось резкого повышения концентрации активных радикалов и

отсутствовало снижение концентрации метаболитов на 21-е сутки ниже контрольных значений.

Анализируя полученные клинико-лабораторные данные, можно сделать вывод о том, что в послеоперационном периоде развивалась воспалительная реакция СО полости носа на механическое повреждение. Жалобы больных тесно коррелировали с данными осмотра, отображали динамику воспалительного процесса. Наиболее выраженные жалобы были у больных во всех группах на 2-5-е сутки послеоперационного периода, среди них преобладали затруднение носового дыхания, боль, наличие геморрагического отделяемого и корок в носу. В группе №6а (проф. Д), где больным была проведена превентивная дооперационная подготовка СО полости носа раствором Дерината, в дооперационном периоде отмечалось улучшение времени МЦТ, отмечалась тенденция к нормализации метаболизма оксида азота в СО, а на 5-е сутки после операции регистрировалось достоверно меньшее число больных с тяжелой степенью воспалительной реакции СО. В группе №5а (О) при использовании больными Олифрина, содержащего гиалуронат натрия, выявлена статистически значимая в сравнении с другими группами положительная динамика по уменьшению числа корок и сухости в полости носа. Воспалительные явления СО полости носа были достоверно менее выражены в группе №3а (Д+Дэ), где в схему лечения помимо репаранта Дерината входил препарат с антиоксидантными свойствами Димефосфон. Противовоспалительный и иммуностимулирующий эффекты Дерината подтверждались лабораторными данными. Кроме того, только у группы №3а (Д+Дэ) в сравнении с группой №1а (ст. лечение) выялено достоверно меньшее число больных, у которых были выявлена склонность к синехиям в послеоперационном периоде. Время МЦТ на 30-е сутки вернулось к дооперационным показателям только в группах, где в схему лечения входил Деринат. Однако через два месяца после операции отмечалось статистически значимое улучшение времени МЦТ во всех группах, принимавших репаранты, в сравнении с группой №1а (ст. лечение).

## 5.2 Результаты и анализ морфологического исследования фаций носового секрета у больных после ринохирургических вмешательств

При анализе фаций НС у больных до операции преобладали нарушения кристаллизации средней степени тяжести: в центральной зоне преобладали укороченные кристаллы с короткими осями, не имеющие отростков третьего-четвертого порядка, угол отхождения ветвей – острый; чаще в виде фигур с центром кристаллизации в виде «снежинок» (рисунок 5.11).

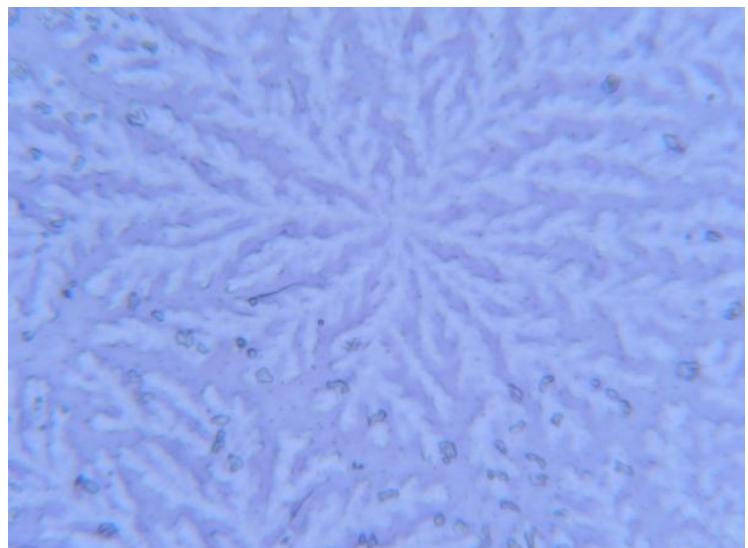


Рисунок 5.11. Кристалл в виде «снежинки» в центральной зоне фации носового секрета у больных вазомоторным ринитом до операции (x40)

Статистически значимых отличий между группами по тяжести нарушений кристаллизации НС до операции выявлено не было (рисунок 5.12).

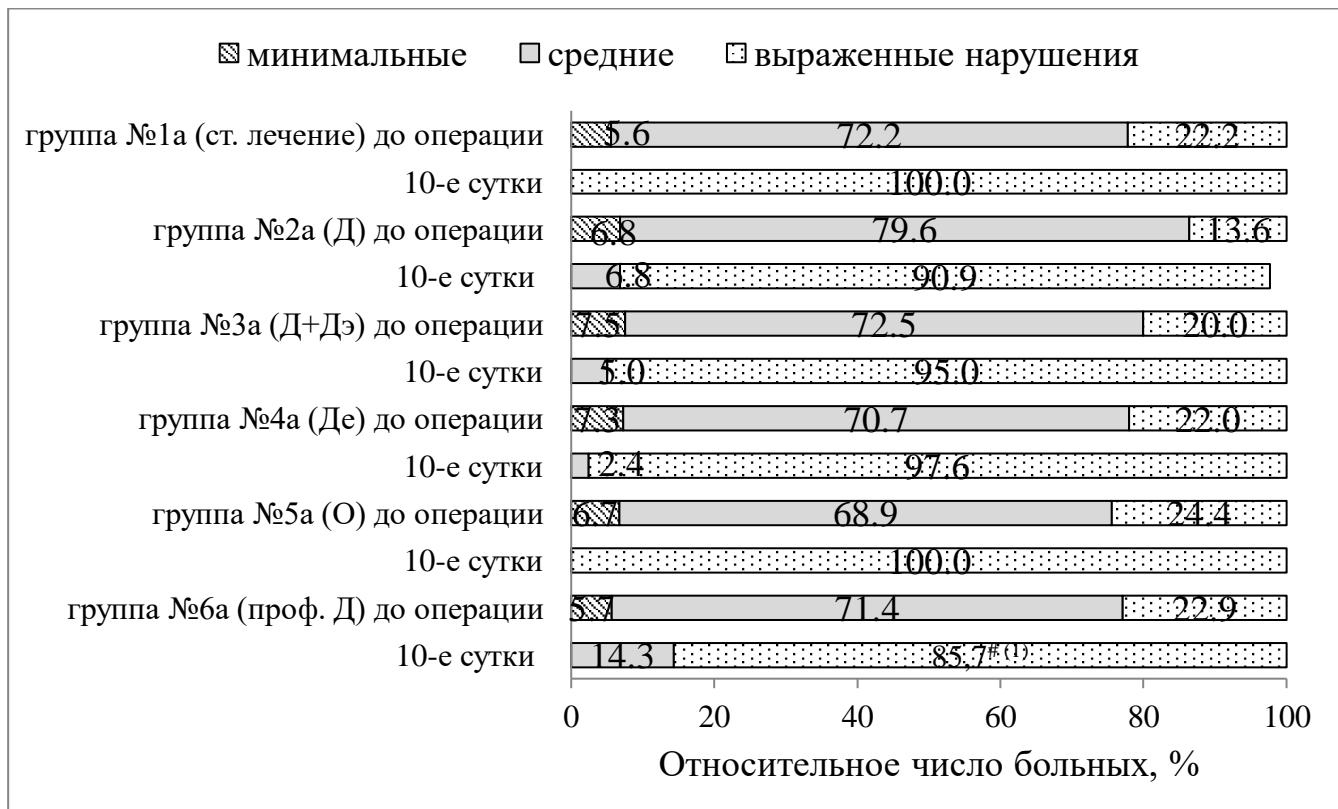


Рисунок 5.12. Распределение послеоперационных больных по степени выраженности нарушений кристаллизации носового секрета до операции и на 10-е сутки наблюдения: <sup>#(1-6)</sup> – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемыми группами

Площади зон фаций НС в дооперационном периоде не имели статистически значимых отличий между группами (рисунок 5.13).



Рисунок 5.13. Характеристика относительных площадей зон фаций носового секрета у послеоперационных больных при первичном обращении и на 5-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

При анализе фаций НС на 2-е сутки следует отметить, что, так как отделяемое из носа носило геморрагический характер, то структура фаций была очень схожа с фациями сыворотки крови (рисунок 5.14).

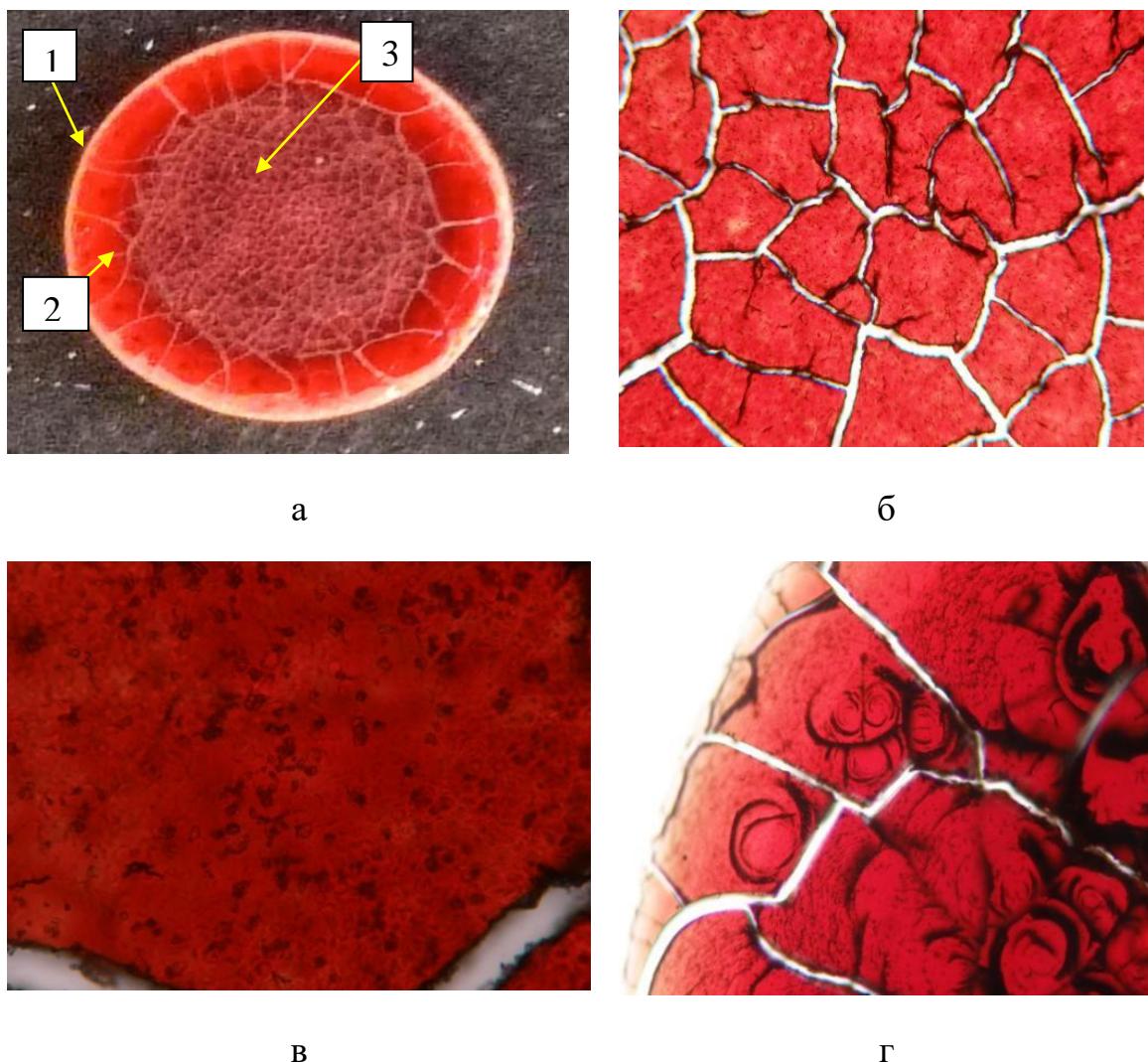
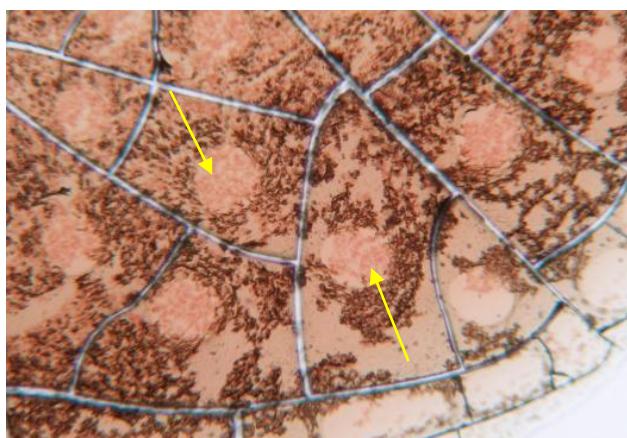


Рисунок 5.14. Структура фаций носового секрета у больных на 2-е сутки послеоперационного периода: а – общий вид фации ( $\times 4$ ): 1 – периферическая зона, 2 – переходная зона, 3 – центральная зона; б – трещины в центральной зоне, формирующие отдельности ( $\times 10$ ); в – мелкие кристаллы и форменные элементы крови в центральной зоне ( $\times 40$ ); г – трещины «закрутки» ( $\times 10$ )

Периферическая зона была представлена тонким ободком светлого цвета без крупных включений. В переходной зоне формировались радиальные трещины, которые направлялись к центру, формируя сектора. Радиальные сектора были окаймлены трещиной белковой матрицы, в центре – солевые круги с чёткими краями – конкреции. Трещины, перпендикулярные радиальным трещинам, образовывали фракталы (отдельности), в которых отмечались

скопления мелких кристаллов и форменных элементов крови. Также у некоторых больных были выявлены маркеры патологических процессов, в частности, трещины-«закрутки». По мнению В.Н. Шабалина данный маркер в фациях сыворотки крови указывает на напряжение адаптационных механизмов гомеостаза [248]. Данные изменения в фациях у всех больных (100%) трактовались как выраженные нарушения кристаллизации НС.

Носовой секрет на 5-е сутки приобретал слизисто-геморрагический характер, поэтому в фациях НС, как и на 2-й день, отмечались признаки фаций сыворотки крови. Формировались три зоны: однородная по структуре тонкая периферическая зона, в переходной отмечались отдельности с конкрециями, в центральной – отдельности с мелкими кристаллами и форменными элементами (рисунок 5.15).



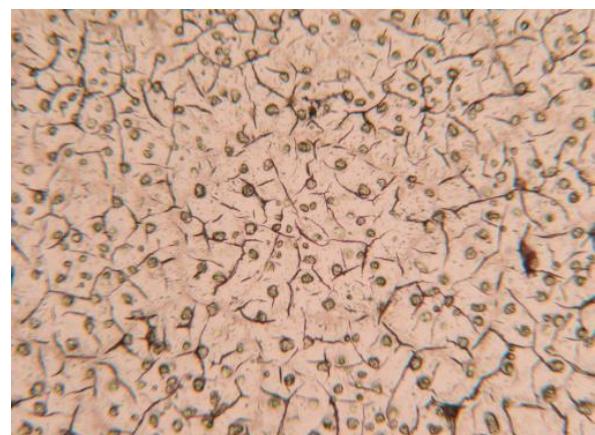
а



б



в

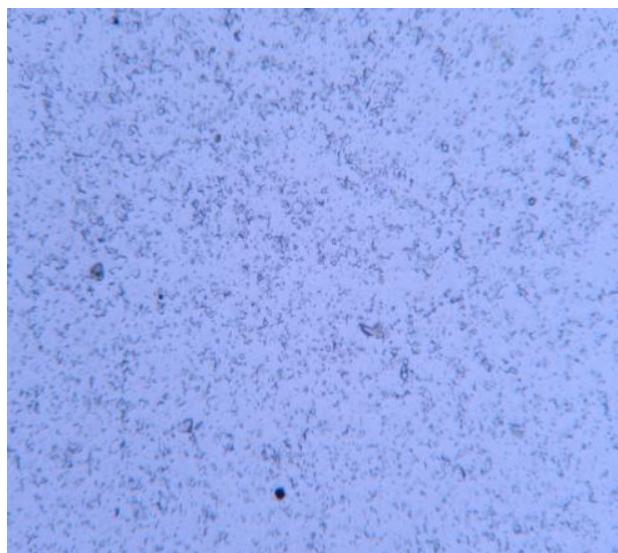


г

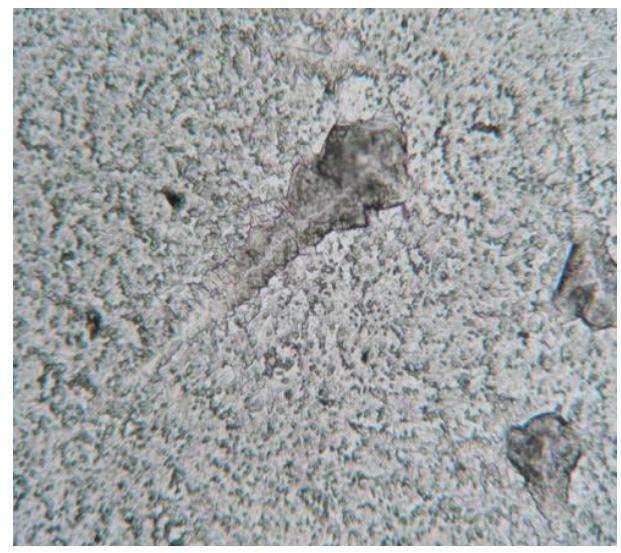
Рисунок 5.15. Структура фаций носового секрета у больных на 5-е сутки послеоперационного периода: а – отдельности с конкрециями (указаны стрелками) (x10); б – конкреция (x40); в, г – центральная зона фации (x10)

На 5-е сутки послеоперационного периода у больных во всех группах также регистрировались выраженные нарушения кристаллизации НС. Во всех группах отмечалось статистически значимое уменьшение площади центральной зоны и увеличение переходной ( $p \leq 0,05$ ), между группами достоверных отличий не было.

Вид фаций на 10-е сутки начинал приобретать специфический вид фаций НС: центральная и переходная зоны были заполнены кристаллическими образованиями, а периферическая была аморфная белковая (рисунок 5.16).



а



б

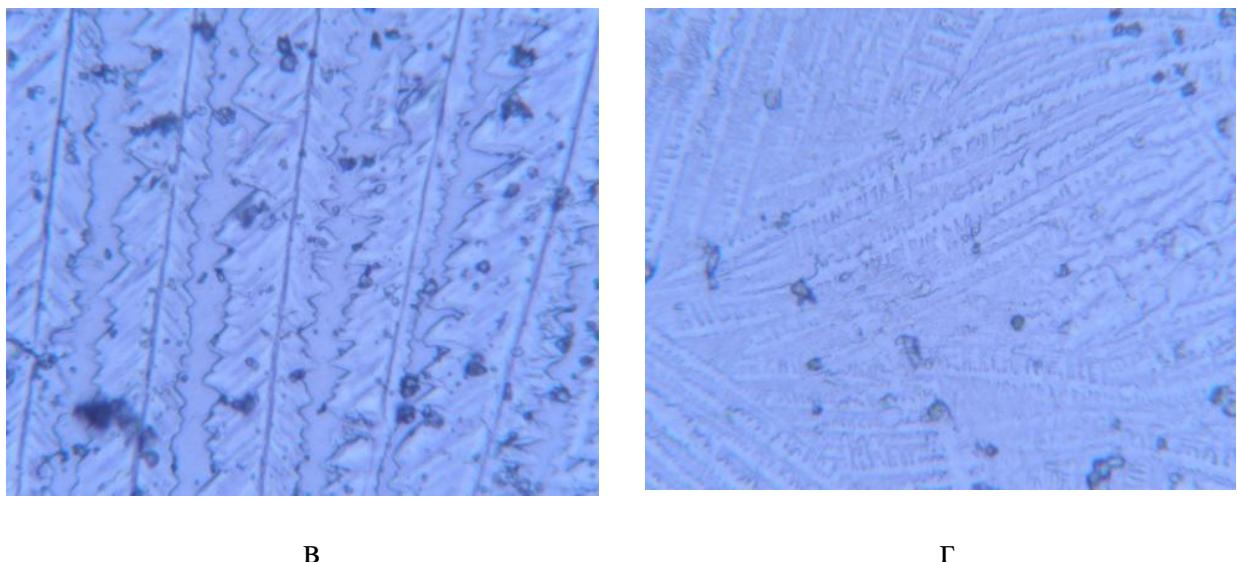


Рисунок 5.16. Структура фаций носового секрета у больных на 10-е сутки послеоперационного периода: а, б – центральная зона с единичными кристаллами ( $\times 10$ ,  $\times 40$ ); в, г – переходная зона ( $\times 40$ )

У большинства больных в центральной зоне отмечались выраженные нарушения в формировании центральных кристаллов: преобладали единичные неразветвленные кристаллы среди белковых включений. В переходной зоне начинали формироваться тонкие неразветвленные кристаллы. Данные изменения также трактовались как «выраженная степень» нарушений кристаллизации НС.

В группе №6а (проф. Д) на 10-е сутки выявлено статистически значимое ( $P_1-P_6$ ,  $p=0,01$ ) меньшее число больных с выраженными нарушениями кристаллизации НС в сравнении с группой №1а (ст. лечение) (рисунок 5.12).

На 10-е сутки в группах №№ 2а-4а, ба (проф. Д) площадь центральной зоны была статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) больше, чем в группе №1а (ст. лечение), а в группе №6а (проф. Д) больше ( $P_5-P_6$ ,  $p=0,02$ ), чем в группе №5а (О) (рисунок 5.17).

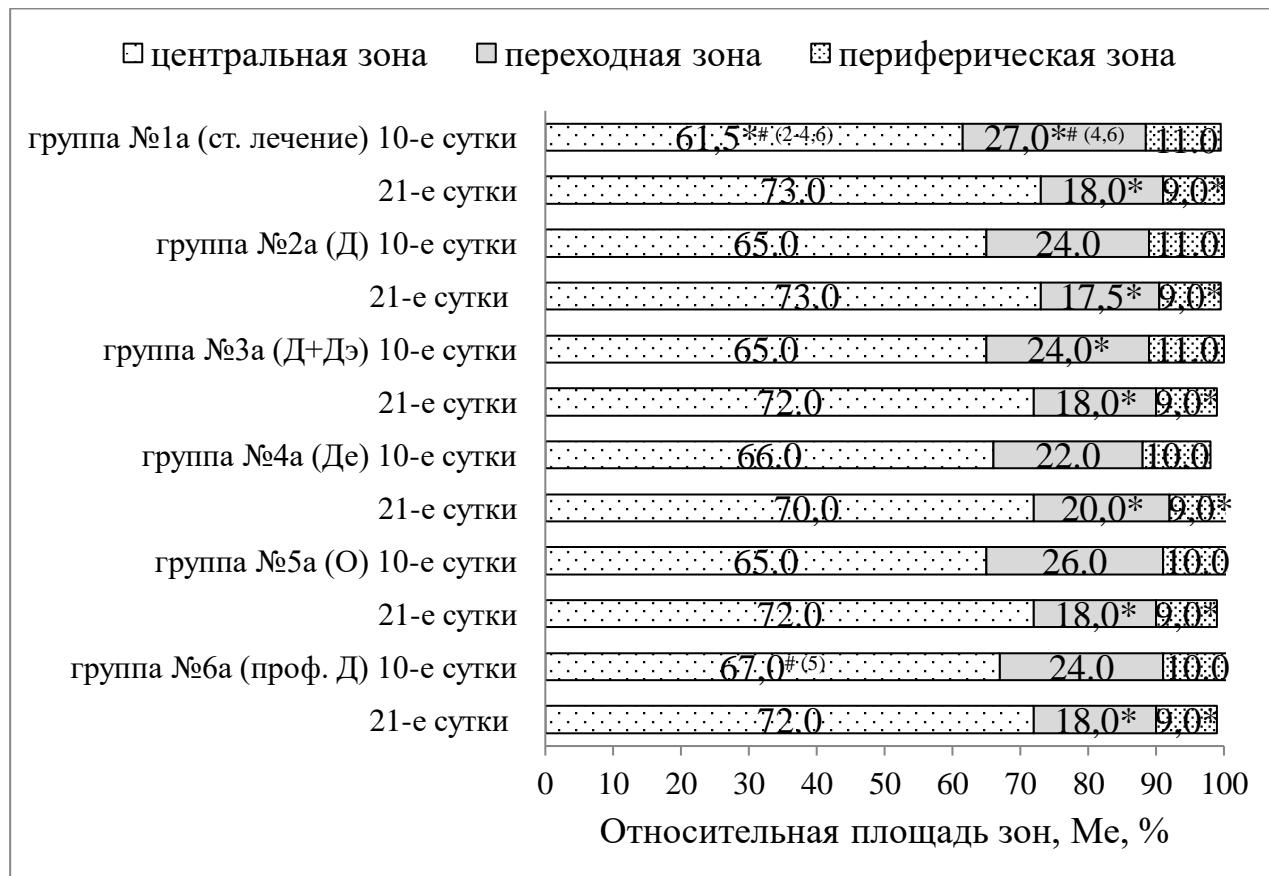


Рисунок 5.17. Характеристика относительных площадей зон фаций носового секрета у послеоперационных больных на 10-21-е сутки наблюдения:  
\* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup>#(1-6)</sup> – между исследуемыми группами

Относительные площади переходных зон в группах №4а (Де) ( $p_{1-4}=0,01$ ) и №6а (проф. Д) ( $P_1-P_6, p=0,008$ ) были статистически значимо меньше, чем в группе №1а (ст. лечение).

В фациях НС на 21-30-е сутки в центральной и переходной зонах начинали формироваться единичные кристаллы с разветвлениями 2-3 порядка (рисунок 5.18).

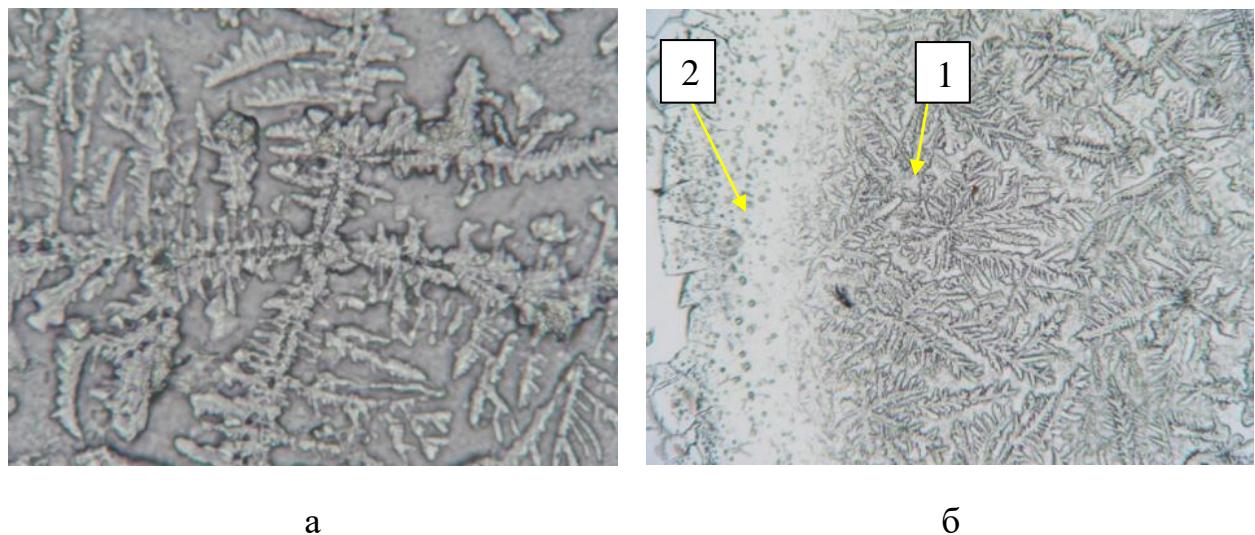


Рисунок 5.18. Структура фаций носового секрета у больных на 21-е сутки (а) и 30-е сутки (б) послеоперационного периода: а – центральный кристалл с ветвлениеми 2-3 порядка ( $\times 40$ ); б – переходная (1) и периферическая (2) зоны ( $\times 10$ )

Данные изменения относили к нарушениям кристаллизации НС средней степени тяжести.

Статистически значимых отличий на 21-е сутки по степени тяжести кристаллизации НС между группами выявлено не было (рисунок 5.19).

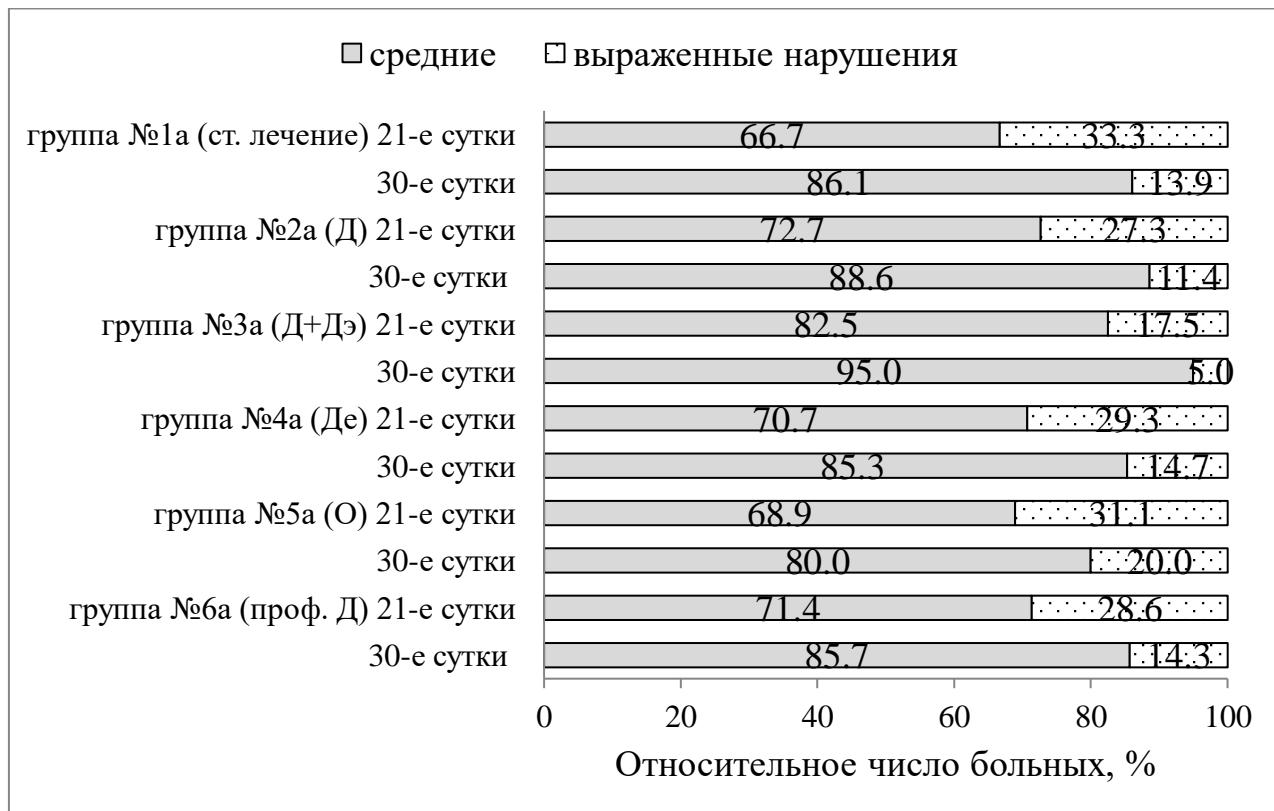


Рисунок 5.19. Распределение послеоперационных больных по степени выраженности нарушений кристаллизации носового секрета на 21-30-е сутки:  
<sup># (1-6)</sup> – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) различия между исследуемыми группами

С 21-х суток отмечалась статистически значимая ( $p \leq 0,05$ ) тенденция во всех группах к увеличению относительной площади центральной зоны и уменьшению относительных площадей переходной и периферической зон. Данная тенденция расценивалась как положительная динамика в восстановлении нормальной структуры фации НС (рисунок 5.17). Площадь периферической зоны во всех группах на 21-е сутки статистически значимо уже не отличалась от значений в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Статистически значимых отличий между группами на 21-30-е сутки по площадям зон фаций НС выявлено не было (рисунок 5.17; рисунок 5.20).



Рисунок 5.20. Характеристика относительных площадей зон фаций носового секрета у послеоперационных больных на 30-42-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения;  $^{#(1-6)}$  – между исследуемыми группами

На 30-е сутки в группе №3а (Д+Дэ) относительное число больных с выраженным нарушениями кристаллизации НС было достоверно ( $P_3, P_5, p=0,01$ ) ниже, чем в группе №5а (О) (рисунок 5.19). На 42-е сутки наблюдения в группах №№2а-5а, где в схемы лечения входили репаранты, отмечалось достоверно ( $p \leq 0,05$ ) большее число больных с уже минимальными нарушениями кристаллизации НС (рисунок 5.21).

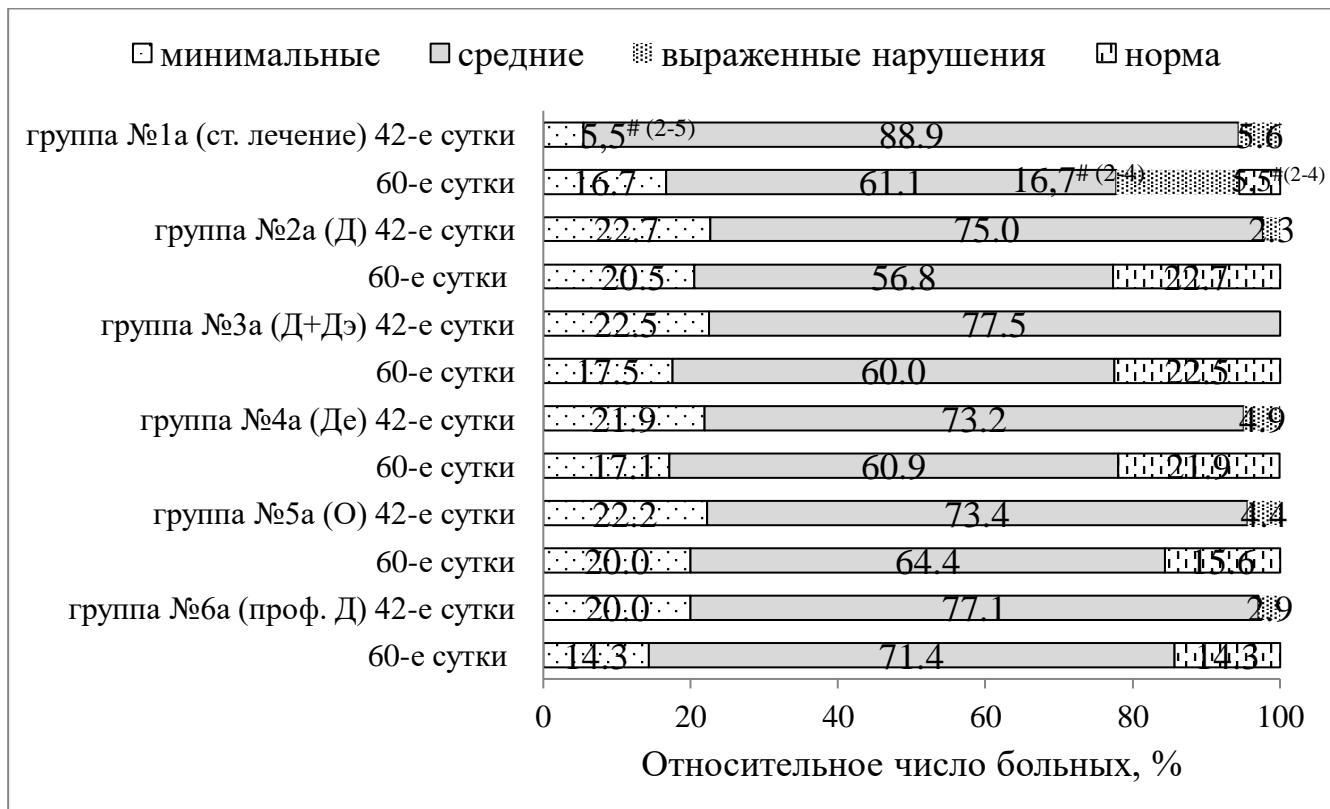


Рисунок 5.21. Распределение послеоперационных больных по степени выраженности нарушений кристаллизации носового секрета на 42-60-е сутки наблюдения: <sup># (1-6)</sup> – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемыми группами

К 42-м суткам продолжилось статистически значимое увеличение центральной зоны до значений в контрольной группе: в группе №2а (Д) до 75,5 [72,0; 79,0] % и в группе №3а (Д+Дэ) до 77,0 [73,0; 79,5] % (рисунок 5.20). Площади центральной и переходной зон фаций НС в группе №3а (Д+Дэ) были статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше значений в группе №1а (ст. лечение), и значения уже не отличались от значений в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). В группах №1а (ст. лечение), №№4а-6а относительные площади центральных и переходных зон достигли значений в контрольной группе только к 60-м суткам.

Через 2 месяца после операции в группе №1а (ст. лечение) отсутствовали признаки нарушений кристаллизации НС у 5,5% (2) больных, в группе №2а (Д) – у 22,7% (10) больных, в группе №3а (Д+Дэ) – у 22,5% (9) больных, в группе №4а (Де) – у 21,9% (9) больных, в группе №5а (О) – у 15,6% (7) больных, в группе

№6а (проф. Д) – у 14,3% (5) больных (рисунок 5.21). Центральная зона фаций у этих больных была выполнена по всей поверхности густой сеткой дендритных кристаллов, которые имели разную форму – «древовидную», «звездчатую» – с хорошо визуализированными границами (рисунок 5.22).

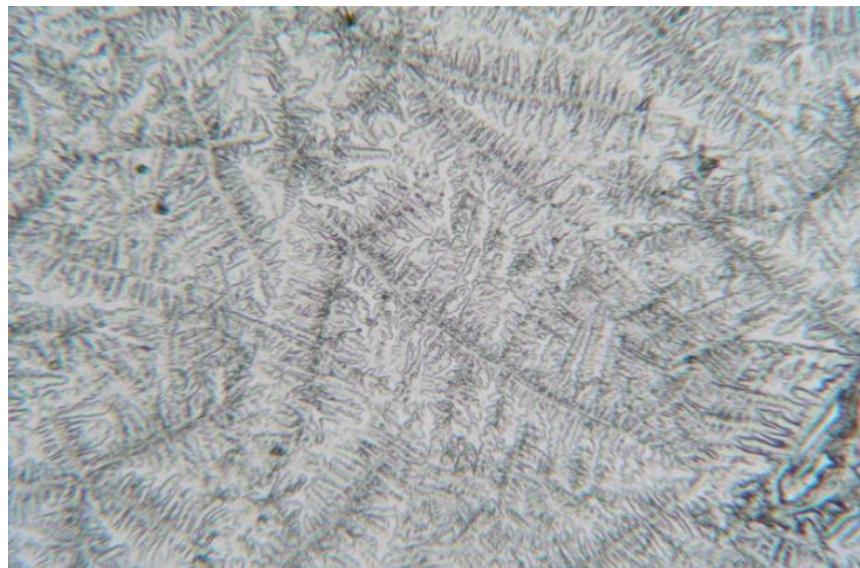


Рисунок 5.22. Структура фаций носового секрета на 60-е сутки послеоперационного периода: дендритные кристаллы с ветвлениями 3-4 порядка в центральной зоне (x10)

На 60-е сутки отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) большее число больных с выраженным нарушением кристаллизации НС и соответственно меньшее число больных с нормальной картиной фаций НС в группе №1а (ст. лечение) в сравнении с группами №№ 2а-4а, где были назначены репаранты.

Подводя итог изучению фаций НС, в раннем послеоперационном периоде (2-10-е сутки) у послеоперационных больных на фоне выраженной клинической картины преобладали тяжелые нарушения кристаллизации НС, уменьшалась относительная площадь центральной зоны за счёт увеличения площади переходной зоны, что говорило о преобладании альтерации и экссудации над процессами регенерации МЭ. Следует отметить, что в группе №6а (проф. Д), где

проводилась дооперационная цитопротекторная подготовка МЭ, на 10-е сутки отмечалось статистически значимое меньшее число больных с выраженными нарушениями кристаллизации НС, площадь центральной зоны была больше, чем в группе №1а (ст. лечение). Выраженная положительная динамика в структуре фаций НС в группах отмечалась с 21-х суток наблюдения, что отражало стихание воспалительной реакции СО и преобладание пролиферативных процессов над альтеративными. В группах №№2а-5а, где в схемы лечения входили репаранты, на 42-е сутки наблюдения отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) большее число больных с уже минимальными нарушениями кристаллизации НС. В группах №2а (Д) и №3а (Д+Дэ), где в схему лечения входил Деринат, относительные площади центральной и переходной зон уже на 42-е сутки не отличались от нормальных значений. Даже через 2 месяца после операции в группах отмечались признаки нарушений репаративной регенерации СО полости носа: преобладали больные со средней степенью нарушений кристаллизации НС. Однако при назначении репарантов Дерината и декспантенола в группах на 60-е сутки наблюдения отмечалось достоверно меньшее число больных с выраженными нарушениями кристаллизации НС и соответственно большее число больных с нормальной картиной фаций НС.

### **5.3 Результаты и анализ исследования риноцитограмм у больных после ринохирургических вмешательств**

При анализе риноцитограмм у всех больных с ИНП, вазомоторным ринитом до операции выявлены изменения количественной характеристики клеточного состава. Статистически значимых различий между группами при первичном осмотре по удельному весу клеток и показателям деструкции клеток выявлено не было (рисунок 5.23).

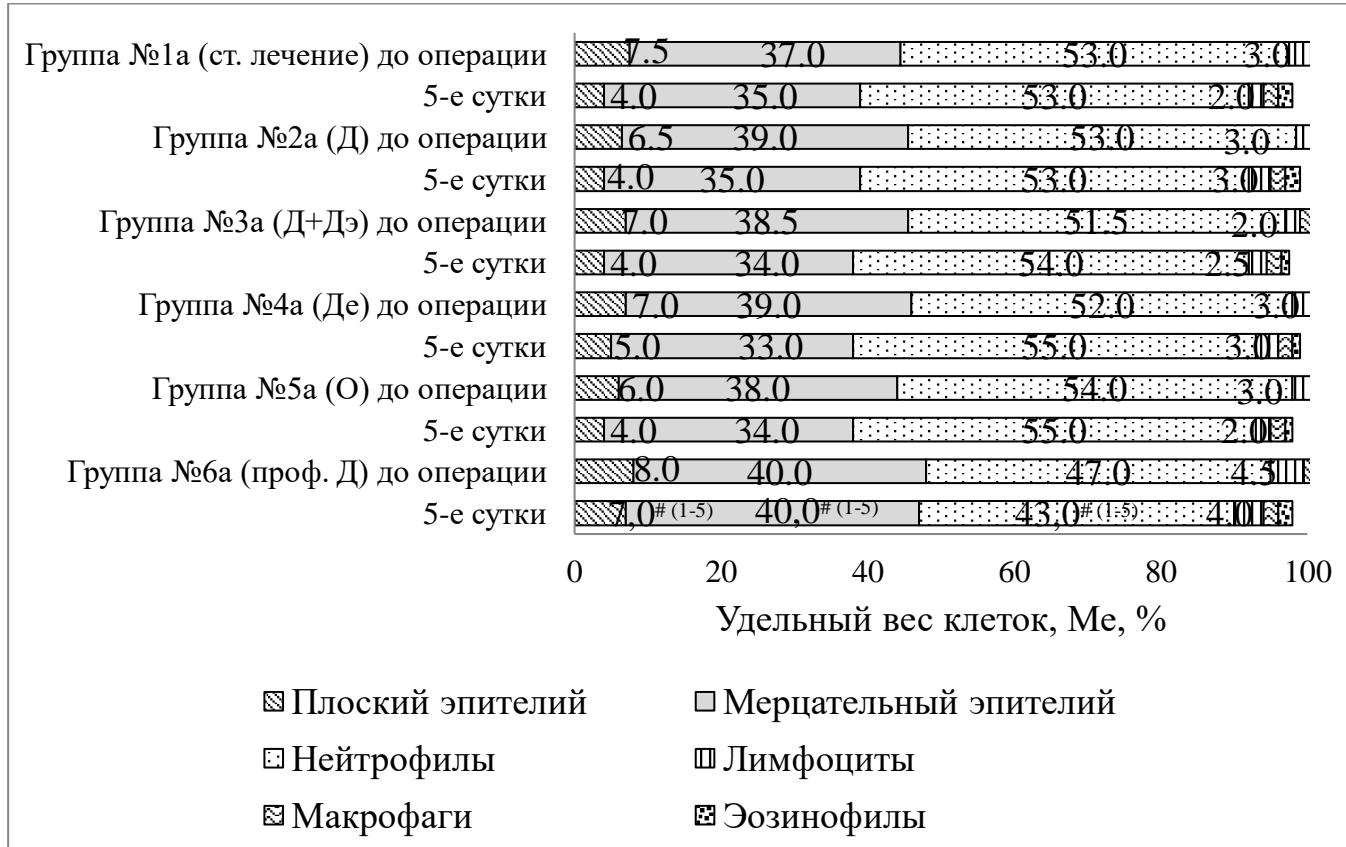


Рисунок 5.23. Клеточный состав риноцитограммы у послеоперационных больных до операции и на 5-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; <sup># (1-6)</sup> – между исследуемыми группами

Отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение клеток мерцательного эпителия (МЭ) и повышение клеток плоского эпителия (ПЭ) в сравнении с контрольной группой.

Повышение удельного веса ПЭ в риноцитограмме в данном случае не характеризовало активные reparативные процессы в СО, а являлось проявлением хронических изменений СО: её атрофией или метаплазией эпителия.

Индекс деструкции клеток и средний показатель деструкции клеток МЭ до операции во всех группах статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) были выше, чем у контрольной группы (таблица 5.5 - 5.6).

Индекс цитолиза клеток МЭ также был статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше во всех группах в сравнении с контрольной группой (таблица 5.7).

Таблица 5.5 – Индекс деструкции мерцательного эпителия полости носа у послеоперационных больных в динамике

Сроки наблюдения	Индекс деструкции мерцательного эпителия у послеоперационных больных в группах исследования, Мe [25%; 75%]						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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	0,80 [0,76; 0,84]	0,78 [0,74; 0,82]	0,78 [0,75; 0,80]	0,79 [0,75; 0,81]	0,79 [0,75; 0,82]	0,77 [0,75; 0,80] // 0,67 [0,64; 0,70]*	P <sub>6</sub> -P <sub>1-5</sub> , p=0,0001  p=0,001
5-е сутки	0,85 [0,82; 0,91]*	0,80 [0,77; 0,82]*	0,79 [0,77; 0,81]*	0,81 [0,78; 0,82]*	0,81 [0,78; 0,83]*	0,70 [0,67; 0,74]*	P <sub>1</sub> -P <sub>2-4,6</sub> , p=0,0001 P <sub>1</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,001 P <sub>6</sub> -P <sub>1-5</sub> , p=0,0001
10-е сутки	0,86 [0,82; 0,91]	0,79 [0,77; 0,82]	0,78 [0,75; 0,80]*	0,78 [0,75; 0,80]*	0,82 [0,79; 0,84]*	0,68 [0,66; 0,73]	P <sub>1</sub> -P <sub>2-6</sub> , p=0,0001 P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,01 P <sub>5</sub> -P <sub>3,4-6</sub> , p=0,0001 P <sub>6</sub> -P <sub>2-4</sub> , p=0,0001
21-е сутки	0,78 [0,73; 0,81]*	0,74 [0,69; 0,77]*	0,73 [0,68; 0,75]*	0,73 [0,68; 0,76]*	0,76 [0,73; 0,80]*	0,67 [0,62; 0,69]*	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> , p=0,0002 P <sub>1</sub> -P <sub>3,4,6</sub> ; P <sub>3</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,0001 P <sub>2</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,01 P <sub>4</sub> -P <sub>2-5</sub> , p=0,0001 P <sub>6</sub> -P <sub>1-5</sub> , p=0,0001 P <sub>4</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,0003
30-е сутки	0,72 [0,69; 0,75]*	0,65 [0,62; 0,68]*	0,64 [0,62; 0,68]*	0,65 [0,63; 0,70]*	0,71 [0,68; 0,73]*	0,61 [0,59; 0,67]*	P <sub>1</sub> -P <sub>2-4,6</sub> , p=0,0001 P <sub>5</sub> -P <sub>2,3,6</sub> ; P <sub>4</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,0001 P <sub>2</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,02 P <sub>4</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,01
42-е сутки	0,64 [0,61; 0,70]*	0,60 [0,53; 0,62]*	0,59 [0,54; 0,63]*	0,61 [0,57; 0,64]*	0,62 [0,58; 0,66]*	0,60 [0,56; 0,65]*	P <sub>1</sub> -P <sub>2,3</sub> , p=0,0001 P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub> , P <sub>3</sub> -P <sub>5</sub> , p=0,01

	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,01	P <sub>1</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,004 P <sub>2</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,03 P <sub>2</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,002
60-е сутки	0,55 [0,53; 0,60]*	0,52 [0,49; 0,57]*	0,52 [0,50; 0,54]*	0,53 [0,50; 0,56]*	0,55 [0,54; 0,59]*	0,55 [0,53; 0,59]*	P <sub>1</sub> .P <sub>2</sub> , p=0,003 P <sub>3</sub> .P <sub>1,5</sub> , p=0,0001
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	P <sub>1</sub> .P <sub>4</sub> , p=0,0004 P <sub>2</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,002 P <sub>2</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,02 P <sub>3</sub> .P <sub>6</sub> , P <sub>4</sub> .P <sub>5</sub> , p=0,0002 P <sub>4</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,004

Таблица 5.6 – Средний показатель деструкции мерцательного эпителия полости носа у послеоперационных больных в динамике

Сроки наблюдения	Средний показатель деструкции мерцательного эпителия у послеоперационных больных в группах исследования, Me [25%; 75%]						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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	1,56 [1,48; 1,65]	1,52 [1,44; 1,59]	1,51 [1,44; 1,61]	1,52 [1,47; 1,59]	1,51 [1,43; 1,61]	1,49 [1,46; 1,57] // 1,29 [1,23; 1,33]*	P <sub>6</sub> .P <sub>1-5</sub> , p=0,0001  p=0,003
5-е сутки	1,66 [1,60; 1,79]*	1,55 [1,50; 1,62]*	1,52 [1,47; 1,61]*	1,56 [1,50; 1,62]*	1,57 [1,48; 1,64]*	1,32 [1,28; 1,40]*	P <sub>1</sub> .P <sub>2-6</sub> , p=0,0001 P <sub>6</sub> .P <sub>1-5</sub> , p=0,0001
	p=0,001	p=0,005	p=0,001	p=0,001	p=0,0001	p=0,0001	

10-е сутки	1,70 [1,63; 1,80]*	1,53 [1,49; 1,60]*	1,51 [1,46; 1,55]*	1,51 [1,45; 1,55]*	1,60 [1,55; 1,67]*	1,31 [1,24; 1,36]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>2</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,01</b>
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>P<sub>6</sub>.P<sub>2-5</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>5</sub>.P<sub>3,4</sub>, p=0,0001</b>
21-е сутки	1,52 [1,42; 1,58]*	1,40 [1,34; 1,50]*	1,37 [1,29; 1,45]*	1,39 [1,33; 1,47]*	1,46 [1,41; 1,56]*	1,26 [1,18; 1,32]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,001</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>2,3,6</sub>.P<sub>3</sub>.P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,0001</b> <b>P<sub>1,2</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,01</b> <b>P<sub>6</sub>.P<sub>2-5</sub>, p=0,0001</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,001</b>	
30-е сутки	1,36 [1,25; 1,4]*	1,24 [1,18; 1,32]*	1,18 [1,12; 1,29]*	1,23 [1,19; 1,30]*	1,37 [1,26; 1,42]*	1,17 [1,12; 1,22]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2,3,5</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>4</sub>, P<sub>2</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,01</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0004</b>	<b>P<sub>5</sub>.P<sub>2-4,6</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>3</sub>.P<sub>4</sub>, p=0,02</b> <b>P<sub>4</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,001</b>
42-е сутки	1,22 [1,11; 1,27]*	1,12 [1,01; 1,18]*	1,11 [1,02; 1,17]*	1,16 [1,08; 1,22]*	1,20 [1,12; 1,26]*	1,12 [1,04; 1,19]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2,3</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,004</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,01</b>	<b>P<sub>2</sub>.P<sub>4</sub>, P<sub>5</sub>.P<sub>6</sub>,</b> <b>p=0,02</b> <b>P<sub>5</sub>.P<sub>2,3</sub>, p=0,001</b> <b>P<sub>3</sub>.P<sub>4</sub>, p=0,01</b>
60-е сутки	1,04 [0,87; 1,10]*	0,99 [0,92; 1,06]*	0,97 [0,91; 1,02]*	0,98 [0,94; 1,03]*	1,03 [1,01; 1,10]*	1,02 [0,98; 1,05]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,01</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>.P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,001</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>4</sub>, p=0,003</b> <b>P<sub>2</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,002</b> <b>P<sub>3</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>4</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,02</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. // – предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д). Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

Таблица 5.7 – Индекс цитолиза клеток мерцательного эпителия полости носа у послеоперационных больных в динамике

Сроки наблюдения	Индекс цитолиза клеток мерцательного эпителия у послеоперационных больных в группах исследования, Мe [25%; 75%]						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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,07; 0,09]	0,08 [0,07; 0,09]	0,08 [0,07; 0,08]	0,08 [0,07; 0,09]	0,08 [0,07; 0,09] // 0,06 [0,05; 0,07]*	<b>P<sub>6</sub>-P<sub>1-5</sub>, p=0,0001 p=0,01</b>
5-е сутки	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,07; 0,09]	0,08 [0,07; 0,09]	0,08 [0,07; 0,09]	0,08 [0,07; 0,09]	0,06 [0,06; 0,08]*	<b>P<sub>6</sub>-P<sub>1-3,5</sub>, p=0,0001 P<sub>4</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,001 p=0,0001</b>
10-е сутки	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,07; 0,08]	0,08 [0,07; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,08 [0,07; 0,09]	0,06 [0,05; 0,07]	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>2-4</sub>, p=0,01 P<sub>6</sub>-P<sub>1-3,5</sub>, p=0,0001 P<sub>4</sub>-P<sub>5</sub>, p=0,02 P<sub>4</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,0002</b>
			<b>p=0,04</b>				
21-е сутки	0,07 [0,06; 0,08]*	0,07 [0,06; 0,08]*	0,07 [0,06; 0,08]*	0,07 [0,06; 0,08]	0,08 [0,07; 0,08]	0,06 [0,05; 0,07]	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,0003 P<sub>6</sub>-P<sub>2,4,5</sub>, p=0,0001 P<sub>3</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,001</b>
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,03</b>				
30-е сутки	0,06 [0,05; 0,07]*	0,07 [0,05; 0,08]*	0,06 [0,05; 0,07]*	0,06 [0,06; 0,07]*	0,07 [0,06; 0,08]*	0,05 [0,04; 0,06]*	<b>P<sub>2</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,002 P<sub>3</sub>-P<sub>5</sub>, p=0,03 P<sub>4</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,003 P<sub>5</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,0001</b>
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,04</b>	
42-е сутки	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,04; 0,07]*	0,05 [0,04; 0,07]*	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,05; 0,07]*	0,05 [0,04; 0,06]	<b>P<sub>5</sub>-P<sub>6</sub>, p=0,03</b>
		<b>p=0,003</b>	<b>p=0,01</b>			<b>p=0,01</b>	

60-е сутки	0,05 [0,04; 0,06]*	0,05 [0,04; 0,06]*	0,04 [0,04; 0,05]*	0,04 [0,04; 0,06]*	0,05 [0,04; 0,06]*	0,05 [0,04; 0,05]*	<b>P<sub>3</sub>-P<sub>5</sub>, p=0,02</b>
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,0004</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,01</b>	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. // – предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д). Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) различия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

К проявлениям хронической патологии были отнесены также признаки нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Удельный вес нейтрофилов и лимфоцитов был статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) повышен во всех группах в сравнении с контролем (рисунок 5.23).

ИДК, СПД и ИЦК нейтрофилов во всех группах статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) были выше в сравнении с группой контроля (таблица 5.8 - 5.10).

Таблица 5.8 – Индекс деструкции нейтрофилов слизистой оболочки полости носа у послеоперационных больных в динамике

Сроки наблюдения	Индекс деструкции нейтрофилов слизистой оболочки у послеоперационных больных в группах исследования, Me [25%; 75%]						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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	0,73 [0,71; 0,75]	0,74 [0,70; 0,77]	0,73 [0,70; 0,76]	0,74 [0,71; 0,76]	0,73 [0,71; 0,75]	0,73 [0,71; 0,76] // 0,69 [0,66; 0,72]*	P <sub>1,3</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,0003 P <sub>6</sub> .P <sub>2,4,10</sub> , p=0,0001  p=0,001
5-е сутки	0,66 [0,64; 0,71]*  p=0,0001	0,67 [0,62; 0,71]*  p=0,0001	0,66 [0,64; 0,68]*  p=0,0001	0,66 [0,62; 0,70]*  p=0,0001	0,65 [0,62; 0,69]*  p=0,0001	0,63 [0,61; 0,66]*  p=0,0001	P <sub>1</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,0002 P <sub>2</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,002  P <sub>3</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,003 P <sub>4</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,005 P <sub>5</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,02
10-е сутки	0,74 [0,71; 0,76]*  p=0,0001	0,70 [0,66; 0,72]*  p=0,002	0,67 [0,65; 0,73]*  p=0,004	0,70 [0,66; 0,72]*  p=0,001	0,67 [0,65; 0,71]*  p=0,03	0,65 [0,63; 0,68]*  p=0,001	P <sub>1</sub> .P <sub>2,4-6</sub> , p=0,0001 P <sub>1</sub> .P <sub>3</sub> , p=0,0003  P <sub>2</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,0001 P <sub>3</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,004 P <sub>4</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,001 P <sub>5</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,01
21-е сутки	0,71 [0,67; 0,74]*  p=0,0001	0,67 [0,65; 0,71]*  p=0,002	0,66 [0,65; 0,72]*  p=0,001	0,67 [0,64; 0,70]*  p=0,001	0,66 [0,61; 0,69]*  p=0,001	0,62 [0,59; 0,66]*  p=0,001	P <sub>1</sub> .P <sub>2</sub> , p=0,002 P <sub>1</sub> .P <sub>3,4</sub> , P <sub>4</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,001 P <sub>1</sub> .P <sub>5,6</sub> , P <sub>2</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,0001 P <sub>3</sub> .P <sub>6</sub> , p=0,0003

30-е сутки	0,65 [0,61; 0,67]*	0,62 [0,59; 0,67]*	0,64 [0,61; 0,66]*	0,64 [0,60; 0,68]*	0,63 [0,60; 0,67]*	0,61 [0,58; 0,65]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,001</b> <b>P<sub>3</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,003</b> <b>P<sub>6</sub>.P<sub>4,5</sub>, p=0,01</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0002</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,01</b>	
42-е сутки	0,63 [0,59; 0,65]*	0,61 [0,58; 0,65]*	0,61 [0,58; 0,65]*	0,60 [0,57; 0,65]*	0,60 [0,57; 0,65]*	0,59 [0,57; 0,62]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,01</b>
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0002</b>	<b>p=0,001</b>	
60-е сутки	0,59 [0,55; 0,63]*	0,58 [0,56; 0,60]*	0,58 [0,56; 0,62]*	0,57 [0,54; 0,60]*	0,58 [0,54; 0,61]*	0,57 [0,54; 0,59]*	
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0002</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,003</b>	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. // – предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д). Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

Таблица 5.9 – Средний показатель деструкции нейтрофилов слизистой оболочки полости носа у послеоперационных больных в динамике

Сроки наблюдения	Средний показатель деструкции нейтрофилов слизистой оболочки у послеоперационных больных в группах исследования, Me [25%; 75%]						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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	1,41 [1,37; 1,45]	1,43 [1,35; 1,50]	1,41 [1,35; 1,47]	1,44 [1,38; 1,51]	1,42 [1,37; 1,47]	1,43 [1,36; 1,50] // 1,32 [1,27; 1,38]*	<b>P<sub>6</sub>.P<sub>1-5</sub>, p=0,0001</b>  <b>p=0,002</b>
5-е сутки	1,27 [1,24; 1,38]*	1,30 [1,21; 1,39]*	1,29 [1,25; 1,32]*	1,28 [1,20; 1,37]*	1,28 [1,20; 1,37]*	1,18 [1,15; 1,27]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,0002</b> <b>P<sub>6</sub>.P<sub>2-4</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>5</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,001</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	

10-е сутки	1,39 [1,34; 1,46]*	1,34 [1,27; 1,41]*	1,34 [1,26; 1,42]*	1,35 [1,28; 1,41]*	1,32 [1,27; 1,39]*	1,26 [1,17; 1,33]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2</sub> p=0,01</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>3,4</sub>, p=0,03</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,002</b>	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,002</b> <b>P<sub>6</sub>.P<sub>1,4</sub>, p= 0,0001</b> <b>P<sub>6</sub>.P<sub>2,3</sub>, p=0,001</b> <b>P<sub>5</sub>.P<sub>6</sub>, p=,003</b>
21-е сутки	1,36 [1,27; 1,40]*	1,29 [1,22; 1,39]*	1,32 [1,22; 1,38]*	1,30 [1,23; 1,35]*	1,29 [1,17; 1,35]*	1,18 [1,09; 1,27]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>2,4</sub>, p=0,03</b> <b>P<sub>1</sub>.P<sub>5</sub>, p=0,01</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,04</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>P<sub>6</sub>.P<sub>1-4</sub>, p=0,0001</b> <b>P<sub>5</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,002</b>
30-е сутки	1,21 [1,15; 1,26]*	1,18 [1,10; 1,28]*	1,21 [1,18; 1,30]*	1,19 [1,14; 1,33]*	1,22 [1,14; 1,30]*	1,12 [1,08; 1,22]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,002</b> <b>P<sub>3</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,0001</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0002</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,01</b>	<b>P<sub>4</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,01</b> <b>P<sub>5</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,001</b>
42-е сутки	1,18 [1,09; 1,22]*	1,14 [1,06; 1,21]*	1,16 [1,07; 1,21]*	1,14 [1,07; 1,20]*	1,14 [1,08; 1,22]*	1,09 [1,05; 1,14]*	<b>P<sub>1</sub>.P<sub>6</sub>, p=0,001</b> <b>P<sub>6</sub>.P<sub>2,4</sub>, p=0,02</b>
	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,0002</b>	<b>p=0,001</b>	<b>P<sub>6</sub>.P<sub>3,5</sub>, p=0,01</b>
60-е сутки	1,09 [1,00; 1,17]*	1,06 [1,00; 1,14]*	1,06 [1,02; 1,16]*	1,06 [1,02; 1,13]*	1,09 [1,04; 1,14]*	1,05 [0,98; 1,09]*	
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0002</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,003</b>	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. // – предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д). Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

Таблица 5.10 – Индекс цитолиза нейтрофилов слизистой оболочки полости носа у послеоперационных больных в динамике

Сроки наблюдения	Индекс цитолиза нейтрофилов слизистой оболочки у послеоперационных больных в группах исследования, Me [25%; 75%]						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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
до операции	0,07 [0,06; 0,08]	0,08 [0,06; 0,09] <sup>1</sup>	0,07 [0,07; 0,08]	0,08 [0,07; 0,09]	0,08 [0,06; 0,08]	0,08 [0,06; 0,09] // 0,06 [0,06; 0,07] <sup>*</sup>	P <sub>1</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,02 P <sub>6</sub> -P <sub>2,3,5</sub> , p=0,001 P <sub>4</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,0002
							p=0,001
5-е сутки	0,07 [0,06; 0,08]	0,08 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,06 [0,05; 0,07]	P <sub>1</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,03 P <sub>2</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,0001 P <sub>3</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,001 P <sub>6</sub> -P <sub>4,5</sub> , p=0,002
10-е сутки	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,06 [0,06; 0,07]	P <sub>6</sub> -P <sub>3,5</sub> , p=0,004 P <sub>4</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,003
21-е сутки	0,07 [0,06; 0,07]	0,06 [0,06; 0,08] <sup>*</sup>	0,07 [0,06; 0,08] <sup>*</sup>	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,06 [0,05; 0,06] <sup>*</sup>	P <sub>6</sub> -P <sub>1,2</sub> , p=0,01 P <sub>3</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,002
	p=0,04	p=0,04				p=0,03	P <sub>4</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,0001 P <sub>5</sub> -P <sub>6</sub> , p=0,001
30-е сутки	0,06 [0,04; 0,07] <sup>*</sup>	0,06 [0,05; 0,07] <sup>*</sup>	0,06 [0,05; 0,07] <sup>*</sup>	0,06 [0,05; 0,07] <sup>*</sup>	0,06 [0,05; 0,07] <sup>*</sup>	0,06 [0,05; 0,06]	
	p=0,01	p=0,03	p=0,04	p=0,002	p=0,02		
42-е сутки	0,06 [0,05; 0,06]	0,06 [0,05; 0,06] <sup>*</sup>	0,06 [0,05; 0,07] <sup>*</sup>	0,05 [0,05; 0,06] <sup>*</sup>	0,06 [0,05; 0,07] <sup>*</sup>	0,05 [0,04; 0,06] <sup>*</sup>	
	p=0,04	p=0,03	p=0,04	p=0,03	p=0,03	p=0,03	

60-е сутки	0,05 [0,04; 0,06]*	0,05 [0,04; 0,06]	0,05 [0,04; 0,06]*	0,05 [0,04; 0,06]*	0,06 [0,05; 0,06]*	0,05 [0,04; 0,06]	
	<b>p=0,01</b>		<b>p=0,01</b>	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,04</b>		

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. // – предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д). Статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия: \* – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения

Кроме количественных нарушений клеточного состава риноцитограмм у больных перед операцией были выявлены и качественные нарушения, характерные для хронического воспалительного процесса: доминировали нейтрофилы 2-й степени деструкции, был повышен удельный вес нейтрофилов 3-4 классов деструкции.

Таким образом, наличие деструктивных изменений нейтрофилов свидетельствует о нарушении местного иммунитета, а деструктивные изменения МЭ являются доказательством дисфункции регенерации эпителиального покрова СО верхних дыхательных путей, что негативно влияет на защитную и дыхательную функции носа.

Следует отметить результаты, которые были получены в группе №6а (проф. Д), где через 14 суток после применения Дерината отмечался статистически значимый ( $p \leq 0,05$ ) цитопротекторный и регенеративный эффекты. Отмечался рост клеток ПЭ и МЭ, уменьшение индексов деструкции МЭ в сравнении с первичным осмотром, регистрировались достоверные отличия с остальными группами (таблица 5.5 - 5.7). Статистически значимо ( $p=0,0001$ ) уменьшилось количество нейтрофилов до 47,0 [43,0; 50,0] %, уменьшились ИДК, СПД и ИЦК нейтрофилов, доля лимфоцитов увеличилась до 4,5 [3,0; 5,0] % ( $p=0,01$ ), что связано с противовоспалительным и иммуностимулирующим действиями препарата.

На 5-е сутки после операции в риноцитограммах всех групп за счёт появления эритроцитов уменьшилось относительное число других клеточных элементов (рисунок 5.24).

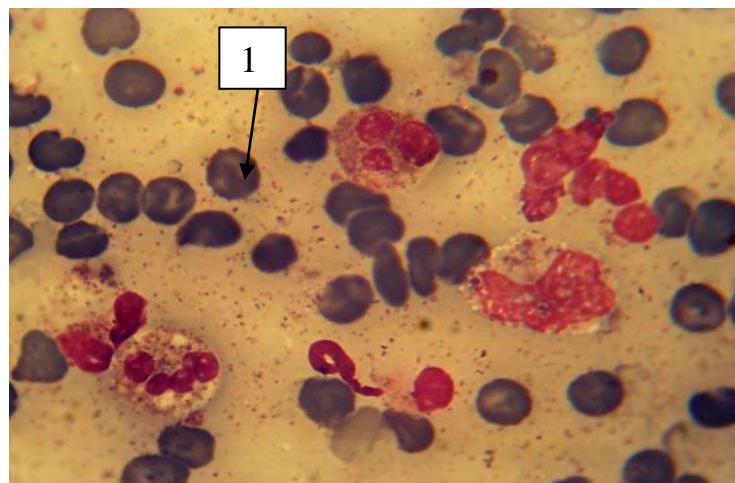


Рисунок 5.24. Риноцитограмма послеоперационных больных в группе №1а (ст. лечение) на 5-е сутки после операции: преобладание эритроцитов (1), нейтрофилы 0-4 степеней деструкции (x1000, окраска по Романовскому-Гимзе)

На 5-е сутки после операции во всех группах усилились деструктивные процессы: ИДК и СПД МЭ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) увеличились во всех группах, оставаясь самыми низкими в группе №6а (проф. Д), а в группе №1а (ст. лечение) статистически значимо были выше в сравнении с другими группами (таблица 5.5 - 5.6). ИДК и СПД нейтрофилов на 5-е сутки статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) уменьшились во всех группах, так как появилось большое число нейтрофилов с 0 классом деструкции в результате воспаления СО. Удельный вес и индексы деструкции нейтрофилов статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) были меньше в сравнении с другими группами в группе №6а (проф. Д) (рисунок 5.23; таблица 5.8 - 5.10).

Таким образом, на 5-е сутки наблюдения при анализе риноцитограмм выявлено преобладание деструктивных процессов. В группе №6а (проф. Д) деструктивные процессы в клетках МЭ были менее выражены в сравнении с другими группами, что подтверждает необходимость и эффективность предоперационной цитопротекторной подготовки СО полости носа.

На 10-е сутки наблюдения удельный вес ПЭ был наибольший в группе №6а (проф. Д) – 8,0 [6,0; 8,0] %, наименьший в группе №1а (ст. лечение) – 3,0 [2,5; 4,0] % (рисунок 5.25).

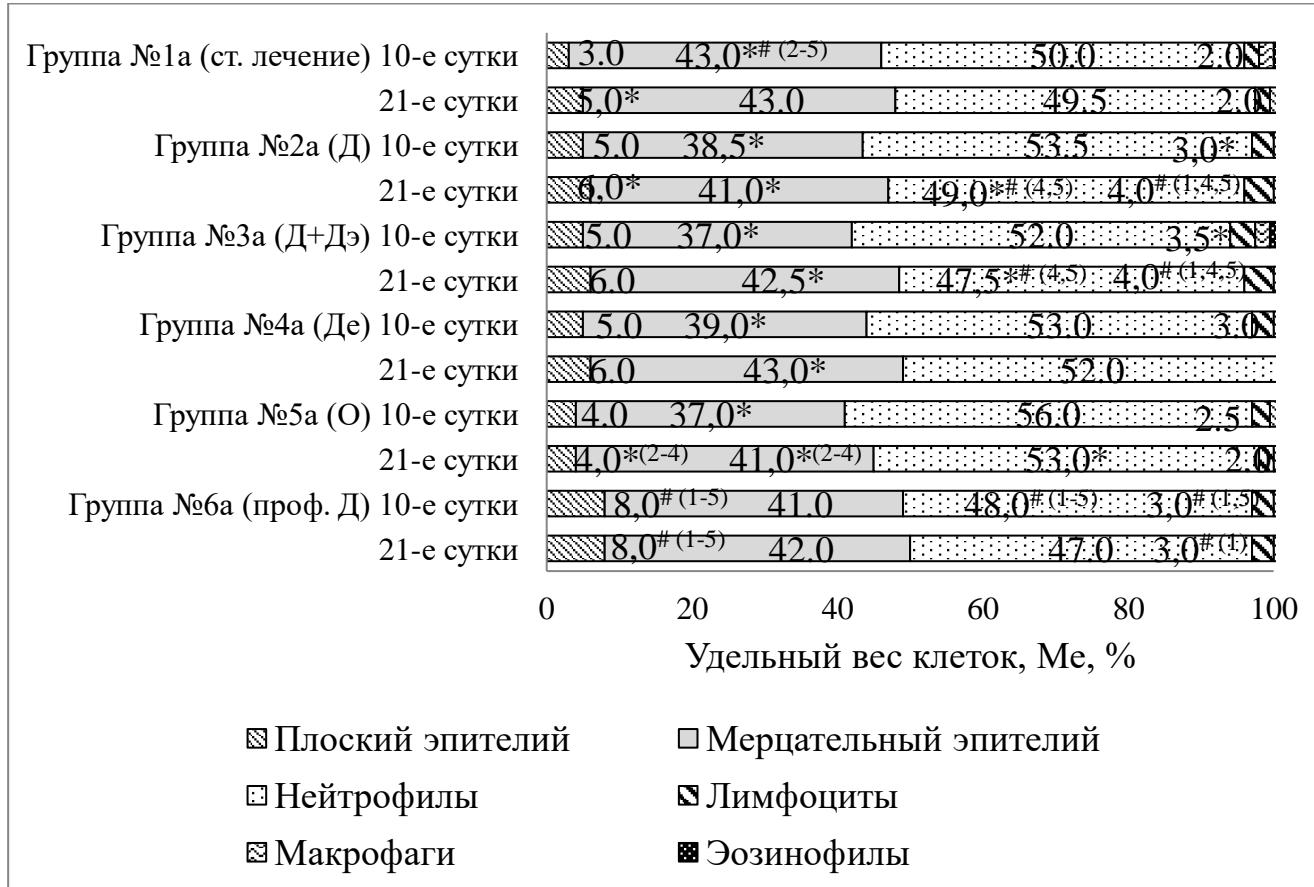


Рисунок 5.25. Клеточный состав риноцитограммы у послеоперационных больных на 10-21-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # (1-6) – между исследуемыми группами

ИДК и СПД МЭ статистически значимо продолжали увеличиваться в группах №1а (ст. лечение) и №5а (О), что отражало деструктивные процессы, в то время как в остальных группах в сравнении в 5-ми сутками уже начали уменьшаться (таблица 5.5 - 5.6). ИЦК МЭ оставался более низким ( $p \leq 0,05$ ) в группе №6а (проф. Д) в сравнении с остальными группами, в группах №№2а-4а был достоверно ниже, чем в группе №1а (ст. лечение), а в группе №4а (Де) статистически значимо меньше, чем в группе №5а (О) ( $P_4.P_5, p=0,02$ ) (таблица 5.7). Таким образом, в группах, где были назначены Деринат, декспантенол уже на 10-е сутки выявлены цитопротекторные и репарантные свойства препаратов.

Воспалительная реакция в СО сохранялась во всех группах, но в группе №6а (проф. Д) количество нейтрофилов оставалось наименьшим в сравнении с другими группами, что свидетельствовало о менее выраженной воспалительной реакции в СО. ИДК и СПД нейтрофилов во всех группах достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличились в сравнении с 5-ми сутками, что говорило об активном участии нейтрофилов в воспалении. Наименьшие показатели сохранялись в группе №6а (проф. Д), в группах №№2а-5а были достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в группе №1а (ст. лечение). Количество лимфоцитов достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличилось в сравнении с 5-ми сутками в группах №2а (Д) и №3а (Д+ДЭ), в группе №6а (проф. Д) также сохранялся повышенный уровень лимфоцитов в сравнении с группами №1а (ст. лечение) и №5а (О), что подтверждало иммуностимулирующие свойства Дерината.

На 21-е сутки послеоперационного периода эритроцитов в риноцитограммах не определялось. Отмечались активные пролиферативные процессы: увеличивалось количество ПЭ и МЭ, уменьшались индексы деструкции МЭ (рисунок 5.25; таблица 5.5 - 5.7). В группе №6а (проф. Д) сохранялся статистически значимый ( $p \leq 0,05$ ) повышенный уровень ПЭ в сравнении с контролем и другими группами. Количество МЭ и ПЭ в группе №5а (О) достоверно ( $p \leq 0,05$ ) было ниже, чем в группах №№2а-4а, что свидетельствовало о менее выраженном репаративном действии у Олифрина, чем у декспантенола и Дерината.

К 21-м суткам количество нейтрофилов и их индексы деструкции уменьшались: в группах №2а (Д) и №3а (Д+ДЭ) уровень нейтрофилов статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был меньше, чем в группах №4а (Де) и №5а (О), а в группе №6а (проф. Д) на этом сроке уже не отличался от значений в предоперационном периоде (рисунок 5.25). На 21-30-е сутки сохранялся иммуностимулирующий эффект Дерината: статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) количество лимфоцитов было выше в группах №2а (Д), №3а (Д+ДЭ) и №6а (проф. Д) в сравнении с группой №1а (ст. лечение), а для групп №2а (Д) и №3а (Д+ДЭ) также с группами №4а (Де) и №5а (О).

Таким образом, на 21-е сутки наблюдения изменения в цитологической картине свидетельствовали о преобладании в СО полости носа регенеративных процессов над деструктивными, что коррелировало с клиническими данными: увеличивался удельный вес МЭ с уменьшением индексов деструкции клеток. Более выраженная регенерация отмечалась в группах, принимавших Деринат и декпантенол.

Динамика клеточного состава риноцитограммы у послеоперационных больных на 30-42-е сутки наблюдения представлена на рисунке 5.26.

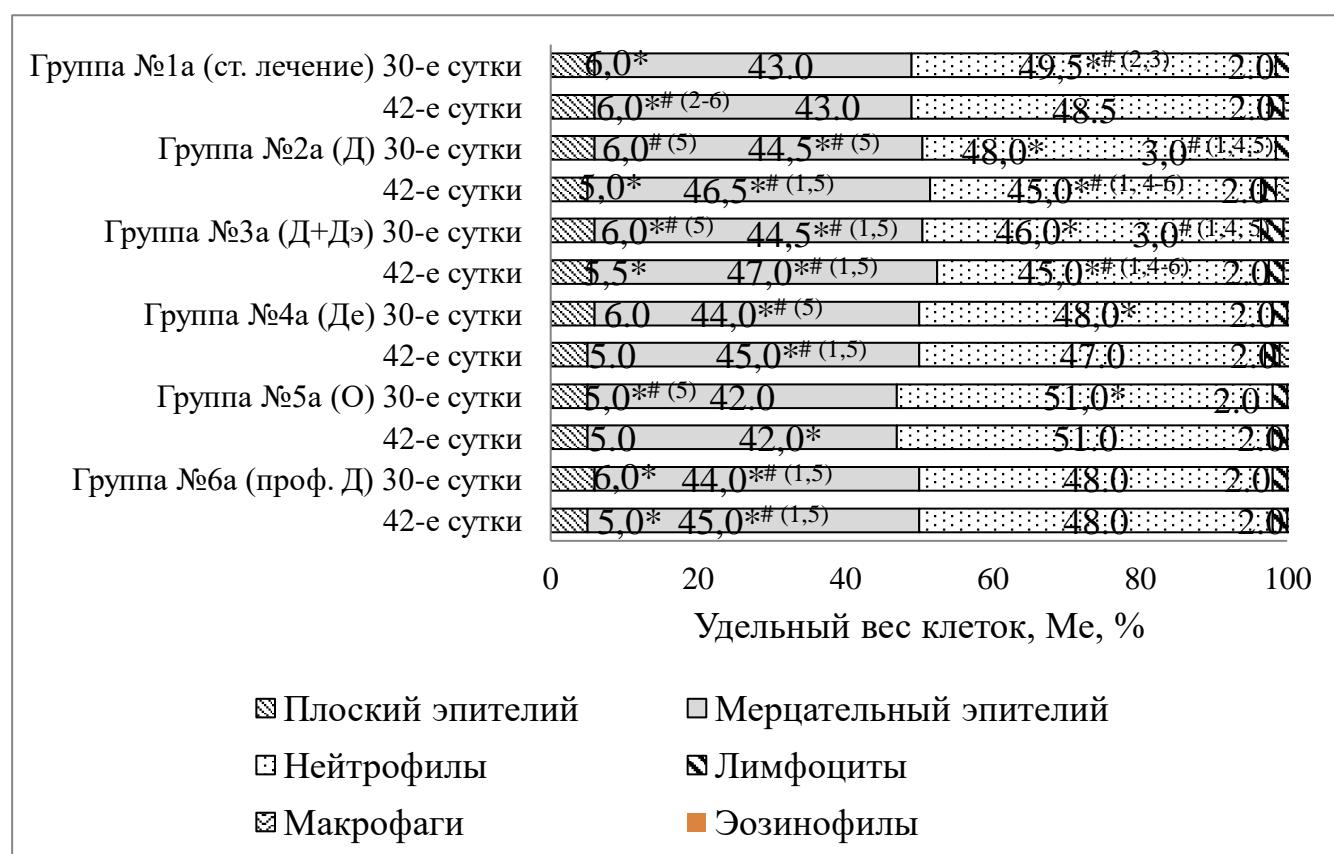


Рисунок 5.26. Клеточный состав риноцитограммы у послеоперационных больных на 30-42-е сутки наблюдения: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # (1-6) – между исследуемыми группами

На 30-е сутки наблюдения удельный вес МЭ постепенно увеличивался ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с 21-ми сутками в группах №№2а-4а, 6а (проф. Д) и был

достоверно выше, чем в группе №5а (О). В группах №3а (Д+Дэ) и №6а (проф. Д) доля МЭ уже на этом сроке была статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем в группе №1а (ст. лечение). В группе №6а (проф. Д) доля ПЭ уменьшалась параллельно с увеличением МЭ, что говорит об активном процессе дифференцировки клеток. В группах №№2а-4а ИДК и СПД МЭ были статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в группах №1а (ст. лечение), №5а (О) (таблица 5.5 - 5.7).

Удельный вес нейтрофилов продолжал достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снижаться в группах, группа №1а (ст. лечение) имела статистически значимый ( $p \leq 0,05$ ) больший удельный вес нейтрофилов в сравнении с группами №2а (Д) и №3а (Д+Дэ). В группе №3а (Д+Дэ) отмечался наилучший противовоспалительный эффект, так как уровень нейтрофилов уже не имел отличий с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). ИЦК нейтрофилов на этом сроке уже не имел статистически значимых отличий между группами (таблица 5.10).

Таким образом, на 30-е сутки выявлены признаки продолжающейся репаративной регенерации СО на фоне снижения воспаления. Отмечалась задержка дифференцировки клеток в МЭ в группах №1а (ст. лечение) и №5а (О) в сравнении с другими группами. Более выраженный противовоспалительный эффект был выявлен в группах №2а (Д), №3а (Д+Дэ) и №6а (проф. Д), максимальный в группе №3а (Д+Дэ), где помимо репаранта в схему лечения входил антиоксидант. В группах, принимавших Деринат, сохранялись признаки иммуностимулирующего действия препарата.

На 42-е сутки наблюдения в группе №1а (ст. лечение) удельный вес ПЭ был достоверно выше, чем в остальных группах, что на этом сроке может отображать или задержку дифференцировки клеток или переход процесса в хронический с исходом в метаплазию или атрофию МЭ (рисунок 5.26). На 42-е сутки в группах №№ 2а-6а достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличивался удельный вес МЭ, что подтверждало активную дифференцировку клеток на этом сроке. Удельный вес МЭ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был выше в группах №№2а-4а, 6а (проф. Д) в сравнении с группами №1а (ст. лечение) и №5а (О). Количество МЭ во всех

группах было достоверно выше, чем в предоперационный период, но ниже контрольных значений ( $p \leq 0,05$ ).

ИДК и СПД МЭ во всех группах на 42-е сутки достоверно ( $p \leq 0,05$ ) продолжали снижаться, наименьшие показатели были в группе №6а (проф. Д) в сравнении с другими группами (таблица 5.5 - 5.6). В группах №№2а-4а ИДК МЭ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был ниже, чем в группах №1а (ст. лечение), №5а (О), а СПД МЭ в группах №2а (Д) и №3а (Д+Дэ) достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в группах №1а (ст. лечение), №4а (Де), №5а (О). Количество нейтрофилов в группах №2а (Д) и №3а (Д+Дэ) было достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в остальных группах. Самый низкий ( $p \leq 0,05$ ) СПД нейтрофилов отмечался в группе №6а (проф. Д).

Таким образом, на 42-е сутки наблюдения в послеоперационном периоде в СО полости носа сохранялись признаки незавершенного воспаления. В группе №1а (ст. лечение) без назначения репарантов отмечалась задержка дифференцировки клеток в МЭ, деструктивные процессы в клетках МЭ были более выраженным. Удельный вес МЭ был достоверно выше в группах, принимавших Деринат. Группа №5а (О), где в схему лечения входил Олифрин, не имела достоверных отличий с группой №1а (ст. лечение), что говорило о менее выраженном репаративном действии данного препарата в сравнении с другими репарантами.

На 60-е сутки наблюдения активно шли процессы дифференцировки клеток, так как во всех группах статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) на фоне снижения доли ПЭ возрастала доля МЭ: в группах №№2а-6а удельный вес ПЭ был статистически значимо меньше, а МЭ больше, чем в группе №1а (ст. лечение). Во всех группах количество МЭ было ниже контрольных значений, но было статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше в сравнении с дооперационными показателями. ИДК, СПД и ИЦК МЭ на 60-е сутки во всех группах достоверно ( $p \leq 0,05$ ) уменьшились, но всё равно оставались выше контрольных значений (таблица 5.5 - 5.7). Только группы №2а (Д) и №3а (Д+Дэ) не имели достоверных отличий ( $p > 0,05$ ) с контрольной группой по количеству нейтрофилов, в остальных группах эффект от

противовоспалительной терапии подтверждался достоверным ( $p \leq 0,05$ ) снижением количества нейтрофилов в сравнении с предоперационными показателями. ИДК и СПД нейтрофилов на 60-е сутки наблюдения во всех группах достоверно ( $p \leq 0,05$ ) уменьшились, оставались выше контрольных значений и не имели достоверных отличий между группами (таблица 5.8 - 5.9).

Таким образом, по результатам анализа риноцитограмм через 2 месяца после оперативного лечения выявлено, что репаративная регенерация на этом сроке ещё не окончена, идут процессы дифференцировки эпителия. В СО сохранялись признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, но отмечался положительный эффект от проведенного оперативного и терапевтического лечения. Более эффективное и быстрое восстановление клеточного состава СО, уменьшение индексов деструкции и цитолиза клеток в сравнении с предоперационными показателями отмечалось в группах, в схему лечения которых входили Деринат и декспантенол. Причём, назначение Дерината в предоперационном периоде приводило к статистически значимым в сравнении с другими группами цитопротекторному, противовоспалительному, репаративному и иммуностимулирующему эффектам.

#### **5.4 Анализ клинической эффективности репарантов для коррекции нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных после ринохирургических вмешательств**

Анализируя клиническую эффективность репарантов у ринохирургических больных, следует отметить клинические эффекты в группе №6а (проф. Д), где больным была проведена превентативная дооперационная подготовка топическим раствором Дерината с целью цитопротекторного воздействия. После 14 суток использования препарата у больных с ИНП, сопровождающим вазомоторным ринитом, отмечалось статистически значимое улучшение времени МЦТ, в крови снижение уровня СРБ, повышение уровня метаболитов азота в НС в сравнении с

другими группами, где у больных до операции отмечалась пониженная концентрация. По данным риноцитограммы 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 (ст. лечение), в риноцитограммах меньший удельный вес нейтрофилов, повышение лимфоцитов. Кроме того, сохранялось повышенное количество ПЭ, что характерно для активной регенерации и отражало репарантные свойства препарата. К 30-м суткам послеоперационного периода время МЦТ у больных этой группы уже не отличалось от дооперационных показателей, тогда как при стандартном лечении в группе №1а (ст. лечение) только к 60-м суткам.

При сравнительном анализе клинической эффективности репарантов у больных после ринохирургических вмешательств более выраженные клинические эффекты были получены в группе №3а (Д+Дэ), где в схему лечения входил Деринат и препарат с антиоксидантными свойствами Димефосфон за счёт активного уменьшения воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде, что подтверждалось как клиническими, так и лабораторными анализами. Только в этой группе отмечался статистически значимый меньший удельный вес больных со склонностью к синехиям в полости носа в сравнении с группой №1а (ст. лечение).

В группе №5а (О) отмечался наименее выраженный регенеративный эффект, но регистрировался секретолитический эффект: больные отмечали

статистически значимое меньшее количество корок в полости носа, быстрее восстанавливалось дыхание, улучшалось время МЦТ.

До операции только у 2,4% (1) больных в группе №4а (Де) при оценке показателя тяжести нарушений регенерации МЭ отмечалась тяжелая степень нарушений, у остальных больных была средняя степень, статистически значимых отличий между группами выявлено не было. В группе №6а (проф. Д) после предоперационной подготовки достоверно ( $p=0,0001$ ) снизился ПТНР до 9,0 [8,0; 10,0] баллов, что было статистически значимо ( $p\leq 0,05$ ) ниже, чем в остальных группах (таблица 5.11).

Таблица 5.11 – 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 <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	
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]*	<b>P<sub>6</sub>-P<sub>1-5</sub>, p=0,0001</b>
5-е 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]*	<b>P<sub>6</sub>-P<sub>1-5</sub>, p=0,0001</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
10-е сутки	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]*	<b>P<sub>1,3-P<sub>6</sub></sub></b> , p=0,001 <b>P<sub>2,4,5-P<sub>6</sub></sub></b> , p=0,0001
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
21-е 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]*	<b>P<sub>1-P<sub>6</sub></sub></b> , p=0,0002 <b>P<sub>6-P<sub>2,4,5</sub></sub></b> , p=0,0001 <b>P<sub>3-P<sub>6</sub></sub></b> , p=0,01
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	

30-е 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] *	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub>, p=0,02 P<sub>1</sub>-P<sub>6</sub>,</b> <b>p=0,001</b> <b>P<sub>2</sub>-P<sub>6</sub>,</b> <b>p=0,03</b> <b>P<sub>3</sub>-P<sub>5</sub>, P<sub>4</sub>-P<sub>6</sub>,</b> <b>p=0,01</b> <b>P<sub>5</sub>-P<sub>6</sub>,</b> <b>p=0,0003</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
42-е 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] *	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>2-4,6</sub>, P<sub>3</sub>-P<sub>5</sub>, p=0,0001 P<sub>1</sub>-P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,003</b> <b>P<sub>2</sub>-P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,02</b> <b>P<sub>3</sub>-P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,003</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	
60-е 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]*	<b>P<sub>1</sub>-P<sub>2-4</sub>, P<sub>3</sub>-P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,0001</b> <b>P<sub>1</sub>-P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,001</b> <b>P<sub>6</sub>-P<sub>1,3</sub>,</b> <b>p=0,0004</b> <b>P<sub>2</sub>-P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,003</b> <b>P<sub>6</sub>-P<sub>2-4</sub>,</b> <b>p=0,01</b> <b>P<sub>4</sub>-P<sub>5</sub>,</b> <b>p=0,004</b>
	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	<b>p=0,0001</b>	

Примечание. Д – Деринат, Дэ – Димефосфон, Де – Декспантенол, О – Олифрин. //

– предоперационные значения через 14 суток для группы №6а (проф. Д).

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

Среди больных в этой группе после 14 дней применения Дерината улучшилась регенерация МЭ: у 11,4% (4) больных была выявлена легкая степень нарушений, что было статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем в остальных группах.

На 5-е сутки после операции состояние регенерации МЭ ухудшилось во всех группах, но в группе №6а (проф. Д) ПТНР и удельный вес больных с

выраженной степенью нарушений регенерации МЭ оставались статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в остальных группах (таблица 5.11; рисунок 5.27).



Рисунок 5.27. Распределение послеоперационных больных с нарушениями регенерации слизистой оболочки полости носа на 5-21-е сутки наблюдения:  $\# (1-6)$  – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемыми группами

На 10-е сутки ПТНР МЭ во всех группах статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) снизился, в группе №6а (проф. Д) оставался достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в остальных группах (таблица 5.11). Отмечалось достоверно ( $p \leq 0,05$ ) меньшее число больных с выраженной степенью нарушений регенерации МЭ в группе №6а (проф. Д), чем в группах №1а (ст. лечение), №4а (Де), №5а (О).

На 21-е сутки наблюдения регенерация СО улучшилась: ПТНР продолжал достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снижаться во всех группах. Статистически значимых отличий между группами по удельному весу больных с нарушением регенерации МЭ на этом сроке выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

На 30-е сутки наблюдения ПТНР достоверно ( $p \leq 0,05$ ) продолжал снижаться во всех группах, и в группе №3а (Д+Дэ) ПТНР был статистически значимо ( $P_1-P_3, p=0,02; P_3-P_5, p=0,01$ ) ниже, чем в группе №1а (ст. лечение) и группе №5а (О). В группе №6а (проф. Д) ПТНР был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в группах №1а (ст. лечение), №2а (Д), №4а (Де), №5а (О). Статистически значимых отличий между группами по удельному весу больных с нарушением регенерации МЭ на этом сроке не было выявлено (рисунок 5.28).

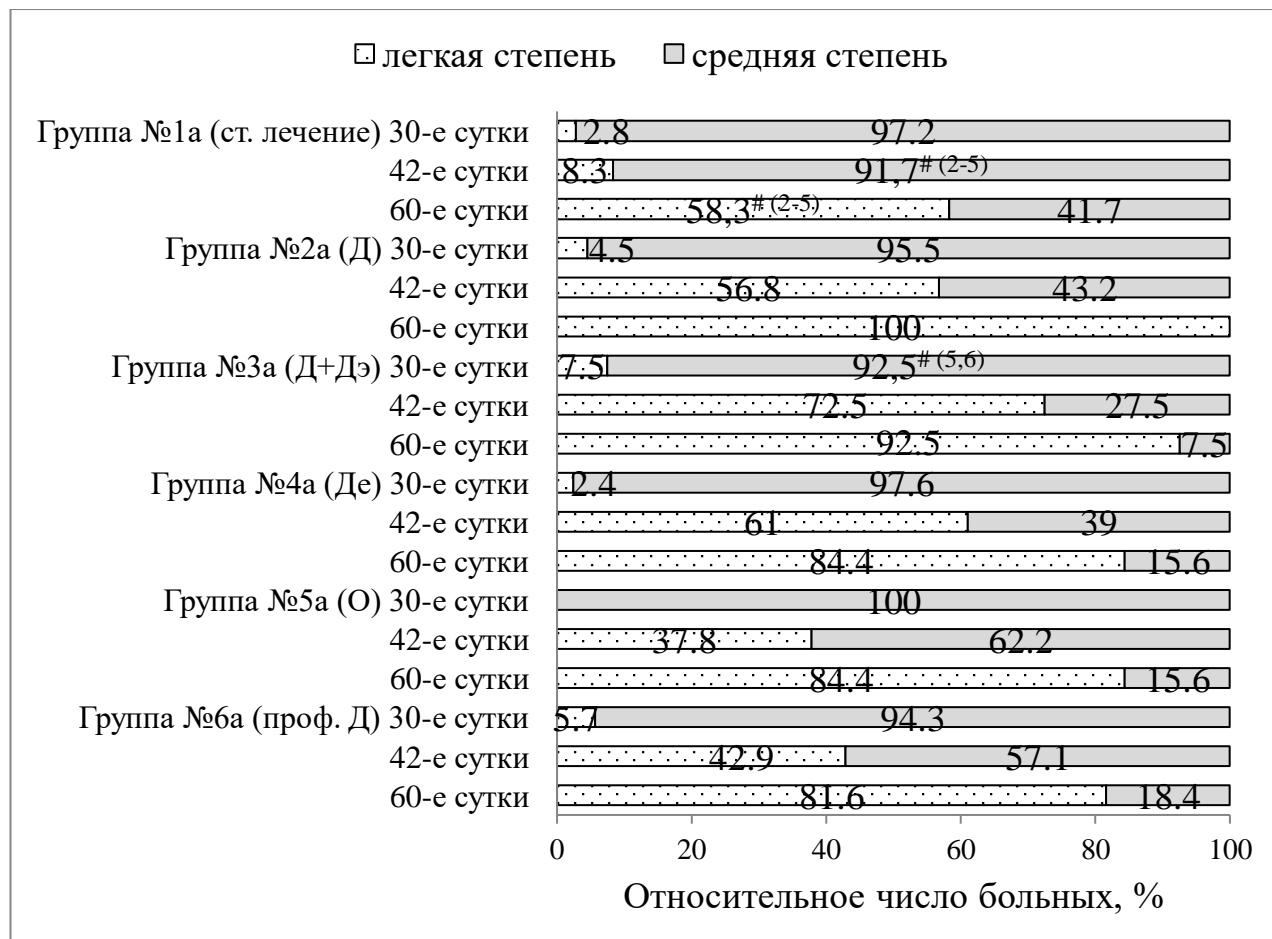


Рисунок 5.28. Распределение послеоперационных больных с нарушениями регенерации слизистой оболочки полости носа на 30-60-е сутки наблюдения: <sup>#(1-6)</sup> – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия между исследуемыми группами

На 42-е сутки наблюдения ПТНР продолжал достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снижаться во всех группах, в группе №1а (ст. лечение) ПТНР был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем в остальных группах (таблица 5.11). В группах №2а (Д) и №3а (Д+ДЭ) ПТНР был статистически значимо ( $P_2-P_5, p=0,01; P_3-P_5, p=0,0001$ ) ниже, чем в группе №5а (О). В группах №№2а-5а, принимавших репаранты, удельный вес больных со средней степенью тяжести нарушений регенерации МЭ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) был ниже, чем в группе №1а (ст. лечение), а в группе №3а (Д+ДЭ) ниже, чем в группах №5а (О) ( $P_3-P_5, p=0,006$ ) и №6а (проф. Д) ( $P_3-P_6, p=0,01$ ).

На 60-е сутки наблюдения ПТНР продолжал достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снижаться во всех группах, сохранялась достоверная разница между группой №1а (ст. лечение) и остальными группами (таблица 5.11). В группах №2а (Д) и №3а (Д+ДЭ) ПТНР был статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем в группах №5а (О) и №6а (проф. Д). Данные по группе №6а (проф. Д) обосновывают важность не только предоперационной подготовки, но и дальнейшей коррекции регенерации. На 60-е сутки в группах №№2а-5а, принимавших репаранты, удельный вес больных с легкой степенью тяжести нарушений регенерации МЭ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был выше, чем в группе №1а (ст. лечение). В группе №1а (ст. лечение) даже через 2 месяца после лечения почти у половины больных – 41,7% (15) – регистрировалась средняя степень нарушений регенерации МЭ.

Таким образом, у всех больных после ринохирургического вмешательства при объективном осмотре отмечалась положительная динамика, уменьшались воспалительные изменения со стороны СО, пациенты отмечали восстановление носового дыхания. Однако даже через 2 месяца после оперативного лечения выявлено, что репаративная регенерация на этом сроке была ещё не окончена, шли процессы дифференцировки эпителия. В СО сохранялись признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, но отмечался положительный эффект от проведенного оперативного и терапевтического лечения. Более эффективное и быстрое восстановление клеточного состава СО, уменьшение индексов деструкции и цитолиза клеток в

сравнении с предоперационными показателями отмечалось в группах, в схему лечения которых входили Деринат и декспантенол. Важное значение для уменьшения тяжести нарушений регенерации имеет предоперационная подготовка МЭ. 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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление, возникающее в СО полости носа под воздействием разнообразных повреждающих факторов, характеризуется развитием альтеративно-дистрофических, сосудисто-экссудативных и пролиферативных реакций. Пролиферация является завершающей фазой развития воспаления, обеспечивающей репаративную регенерацию тканей на месте очага альтерации. Недооценка значимости диагностики нарушений репаративной регенерации СО полости носа в очаге воспаления и отсутствие корректирующего лечения является одной из причин развития патологической регенерации СО, приводящей к необратимым морфофункциональным нарушениям мерцательного эпителия, хронизации процесса, стойкому снижению мукоцилиарного клиренса. Одним из наиболее частых проявлений патологической регенерации после операционных вмешательств в полости носа является замещение эпителия соединительной тканью с формированием синехий [20, 21]. К неблагоприятным исходам воспаления также относится гипорегенерация, задержка дифференцировки клеток или бокаловидная трансформация МЭ, его метаплазия [11, 15, 16, 30, 144]. Примерно у 10-15% больных ОРС приобретает хроническое течение, которое связано с нарушением регенерационных процессов, приводящих к стойким морфологическим изменениям СО [15]. При ОРС 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 [31]. 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 [32]. Основываясь на сказанном, проблемы определения уровня действенности препаратов, регулирующих регенерацию, сохраняют свою актуальность.

**Целью исследования** было 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.

Для реализации цели и решения поставленных задач на первом этапе было проведено экспериментальное исследование на 640 лабораторных крысах, на втором этапе клиническое исследование с участием 415 пациентов воспалительными заболеваниями полости носа. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от фактора, вызвавшего воспаление, – инфекционный и операционная травма. Факторы были выбраны с учетом высокого удельного веса обращений пациентов с ОРС и для плановых оперативных вмешательств в полости носа [18]. В группу послеоперационных больных вошли пациенты с сочетанной патологией – искривлением носовой перегородки ( $j$  34.2) и вазомоторным ринитом ( $j$  30.0) после одномоментной септопластики и вазотомии нижних носовых раковин. Лекарственные средства для исследования выбирались на основании их фармакологической характеристики как средства, корректирующие репаративную регенерацию с различными механизмами действия: 1) 0,25% р-р дезоксирибонуклеата натрия («Деринат», ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия), 2) препарат с антиоксидантными свойствами: диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты – «Димефосфон», производитель – ОАО «Татхимпрепараты» (Россия), 3) средство для СО полости носа «Олифрин», спрей (Гротекс, ООО, Россия), содержащий гиалуронат натрия, 4) декспантенол (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия). В эксперименте и среди ринохирургических больных были выделены группы, где Деринат назначался превентивно (проф. Д) и в комбинации с антиоксидантом Димефосфоном (Д+ДЭ) для коррекции развивающегося воспаления.

Для решения первой задачи была разработана и верифицирована пригодная для доклинического исследования рациональная экспериментальная модель острого ринита у лабораторных животных, детализировано описаны этапы забора СО полости носа для последующих гистологических и иммуногистохимических исследований. Целью разработанной модели было воссоздание воспаления СО полости носа максимально приближённого к клиническому после ринохирургических вмешательств у больных для динамического изучения морфологических особенностей и взаимосвязи морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций при воспалении. Экспериментальные риниты, предложенные другими авторами (введение в полость носа химических веществ, ожог СО) наносят дополнительное травмирующее воздействие, что может искажать результаты и усугублять проявления патологической регенерации.

Для решения второй задачи проводили анализ морфологических и лабораторных проявлений альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций при воспалении. Выявлено, что в СО полости носа развивалось типичное воспаление, описанное и рядом других авторов, 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 [8, 11, 31]. На ранних сроках воспаления (2-10-е сутки) преобладали явления альтерации и экссудации над пролиферативными процессами. Наиболее длительная и активная воспалительная реакция отмечалась в группе №1 (без лечения): длительное (до 30 суток) гнойное отделяемое в полости носа, был увеличен индекс толщины субэпителиального слоя за счёт отёка, инфильтрации его клеточными элементами воспалительного ряда, отмечалось большее число дефектов эпителиальной выстилки. Регистрировалось значительное снижение удельного веса мерцательного эпителия и статистически значимый рост числа бокаловидных клеток уже с 10-х суток в сравнении с другими группами, что говорило об изменениях в направлении дифференцировки клеток в сторону бокаловидной

трансформации эпителия. Клинические изменения тесно коррелировали с лабораторными показателями: высокая концентрация СРБ в сыворотке крови сохранялась до 14 суток, отмечался выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. К 14-м суткам в экспериментальных группах №№ 3-7, получавших противовоспалительную терапию, в отличие от групп №1 (без лечения) и №2 (проф. Деринат), 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 лабораторных животных во всех группах. По данным литературы, высокая концентрация метаболитов NO запускает выделение медиаторов воспаления, эндотоксинов, оказывает прямое токсическое повреждение СО носовой полости, вызывает дилатацию артериол, замедление капиллярного кровотока, увеличение проницаемости сосудов и усиление местного отёка [40, 101 - 103].

При корреляционном анализе было выявлено, 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 ( $r=0,33$ ) за счёт воспалительной инфильтрации и число дефектов эпителиальной выстилки ( $r=0,15$ ). Кроме того, замедлялись процессы регенерации: уменьшалась толщина эпителия ( $r=-0,14$ ), снижался процент дифференцированных реснитчатых клеток ( $r=-0,16$ ).

При усилении воспалительной реакции, увеличении СРБ, сдвиге лейкоцитарной формулы влево увеличивалась толщина субэпителиального слоя ( $r=0,33$ ), нарастал отёк ( $r=0,29$ ), увеличивалось количество гнойного отделяемого в полости носа ( $r=0,28$ ), отмечался рост бокаловидных ( $r=0,24$ ), недифференцированных ( $r=0,23$ ) и пролиферирующих клеток ( $r=0,22$ ), а количество реснитчатых клеток, наоборот, снижалось ( $r=-0,58$ ). Что отражало происходящую при длительном воспалении бокаловидную трансформацию

эпителия, задержку его дифференцировки. Увеличение пролиферирующих клеток рассматривается нами как защитно-компенсаторная реакция: при повреждении тканей включается механизм стимуляции пролиферации, который, однако, со временем может иметь негативные последствия в виде чрезмерной стимуляции или извращении процесса последующей дифференцировки клеток и развития метаплазии, бокаловидной трансформации СО. 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 ( $r=0,46$ ), что подтверждает необходимость назначения патогенетического лечения с целью уменьшения очага альтерации и десквамации МЭ.

Таким образом, оценка показателей метаболитов NO в крови, выраженности клинических и лабораторных проявлений воспалительной реакции в разные сроки после травмы являются важными маркерами прогресса или регресса воспаления, а также качества и завершенности репаративной регенерации СО полости носа. 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 репаративной регенерации в виде статистически значимого ( $p\leq0,05$ ) увеличения степени выраженности субэпителиального склероза, уменьшения удельного веса реснитчатых клеток 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 реснитчатых клеток на фоне повышенного числа недифференцированных. В группах, принимавших репаранты, уже с 14-х суток отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение числа дефектов эпителиальной выстилки, менее выраженный субэпителиальный фиброз, увеличение числа реснитчатых, недифференцированных и пролиферирующих клеток, что говорило об активной репаративной регенерации СО. Однако следует уточнить, что удельный вес пролиферирующих клеток не выходил за диапазон значений, характерный для физиологической и репаративной регенерации, так как для диспластических и злокачественных процессов средняя пролиферативная активность, по данным И. А. Коршуновой и соавт., находится в более высоких пределах –  $17,25 \pm 4,11\%$  и  $64,82 \pm 3,76\%$  соответственно [223].

За весь период наблюдения в экспериментальной группе №1 (без лечения) у 47,5% (38) животных выявлены признаки патологической регенерации, перехода процесса в хронический, в группе №2 (проф. Деринат) – у 30,0% (24) животных, в группе №3 (стандартное лечение) – у 27,5% (22) животных, в группе №4 (Деринат) – у 12,5% (10) животных, в группе №5 (Деринат + Димефосфон) – у 10,0% (8) животных, в группе №6 (Декспантенол) – у 13,8% (11) животных, в группе №7 (Олифрин) – у 15,0% (12) животных. 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. Выявлено, что более выраженная и длительная воспалительная реакция (до 30 суток), высокий удельный вес синехий (у 11,3% (9) животных) отмечались в экспериментальной группе №1 (без лечения), где животным не проводилось противовоспалительное лечение. Наилучший как противовоспалительный, так и регенеративный эффект был выявлен при использовании комбинации Дерината и антиоксиданта Димефосфона в группе №5 (Д+Дэ), так как у животных наступало

более раннее (на 14-е сутки) очищение носовой полости от гнойного отделяемого, у 100% животных отмечалось полное заживление дефекта к 60-м суткам. Регенеративный эффект Дерината также был подтвержден 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 у большинства 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 отмечено не было, что статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) было ниже, чем в экспериментальных группах №1 (без лечения) и №3 (стандартное лечение), где синехии отмечались у 11,3% (9) и 5,0% (4) животных соответственно.

В группах №№3-7, где проводилась противовоспалительная терапия, отмечалась более быстрая динамика по купированию признаков воспаления. При сравнительном анализе максимальный противовоспалительный эффект был выявлен в группе №5 (Деринат + Димефосфон) за счёт антиоксидантного действия Димефосфона. К 14-м суткам только в этой группе уже ни у одного животного не было выявлено гнойного отделяемого, клеточная воспалительная инфильтрация эпителия, концентрация СРБ, метаболитов NO и сдвиг лейкоцитарной формулы влево были статистически значимо менее выражены в сравнении с другими группами. 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. Однако длительное снижение продуктов NO может приводить к ухудшению кровоснабжения, процессов регенерации, подавлению активности иммунных клеток и их адаптационных свойств и в итоге к затяжному течению воспалительного процесса [39, 40, 43, 91, 95]. Поэтому исследование содержания метаболитов NO в этой группе на дальнейших сроках представляло особенный интерес. Без назначения препаратов, влияющих на развивающийся нитрозативный стресс, повышенные показатели пришли в норму только на 14-е сутки, а при приёме препарата антиоксидантного действия Димефосфона – после снижения концентрации к 10-м суткам отмечалась нормализация

показателей и значения уже не отличались от контрольных. Анализируя полученные данные, следует отметить, что для исключения негативного влияния длительного сниженного уровня метаболитов NO необходимо учитывать сроки назначения и длительность приёма антиоксидантов при воспалительном процессе. Оптимальный терапевтический эффект от приёма антиоксидантов развивается при раннем назначении этой группы препаратов в первые часы после травмы для снижения избыточного образования активных радикалов азота [96]. По результатам нашего исследования, 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.

В экспериментальной группе №2 (проф. Деринат) в микропрепаратах уже на 2-е сутки были отмечены признаки активной пролиферации и цитопротекторного действия: увеличено число недифференцированных клеток до 5,4 [4,6; 6,5] % и пролиферирующих до 6,2 [5,4; 6,8] % клеток, отмечалась менее выраженная воспалительная реакция. 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. Метаплазии эпителия в группах №№4-7, принимавших репаранты, ни у одного животного за весь период выявлено не было.

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, меньший удельный вес синехий в полости носа. Полученные эффекты согласовываются с данными других авторов, что входящий в состав гиалуронат натрия не обладает прямыми регенеративными свойствами, а действует опосредованно как защитный транспортный механизм, доставляя пептидные факторы роста и другие структурные белки к зоне повреждения. Затем он ферментативно расщепляется, и активные белки высвобождаются, чтобы способствовать восстановлению тканей [211].

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. Добавление в схему лечения помимо репаранта препарата 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 противоотечного и антисклеротического действия.

Результаты и выводы, полученные в ходе эксперимента, были учтены при выборе вариантов лечения и разработке комплекса диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий лечения больных ОРС и

после ринохирургических вмешательств. Комплекс лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях полости носа должен быть направлен на защиту МЭ от повреждающего фактора, быстрое купирование воспалительной реакции для уменьшения последствий альтерации, экссудации, регуляцию регенерации эпителия.

В ходе решения пятой задачи был разработан результирующий объективный показатель степени нарушений репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа у больных на основании клинической, морфологической и функциональной оценки состояния мукоцилиарной системы, который позволяет прогнозировать исходы воспаления, изучать и сравнивать эффективность назначаемой терапии (рисунок 6.1.).



Рисунок 6.1. Методика расчёта результирующего показателя тяжести нарушений регенерации слизистой оболочки полости носа

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

Улучшение времени МЦТ является одним из показателей восстановления целостности и функциональности эпителия носовой полости [11]. По данным нашего исследования, 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 превышало нормальные значения. Другие авторы также приводят данные, что время МЦТ после перенесенного ОРС восстанавливается выше 3-х недель [10, 11, 250]. В группах, принимавших репаранты, уже с 21-х суток отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) 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.

В качестве нового диагностического неинвазивного подхода к оценке регенерации СО полости носа нами был предложен метод клиновидной дегидратации (КД). Биохимический состав НС отражает процессы, происходящие в СО. При завершении КД получают твёрдую фазу (фацию) НС в виде плёнки, представляющей собой структурированные и расположенные в определенном порядке выпавшие в осадок минеральные и органические компоненты, растворенные в жидкости [38, 249].

При анализе фаций НС были выявлены и описаны нарушения кристаллизации НС при воспалении СО полости носа по 3 степеням тяжести. 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, кристаллы с ветвлениями 2 - 3 порядка среди белковых включений, уменьшалась относительная площадь центральной зоны за счёт увеличения площади переходной зоны («зоны борьбы» органических и минеральных

веществ), что говорило о преобладании альтерации и экссудации над процессами регенерации МЭ. 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. В группах №№ 2-5, где в схему лечения входили репаранты, на 21-е сутки площади зон фаций уже не отличались от значений в контрольной группе. Даже на 60-е сутки наблюдения в группе №1 (стандартное лечение) в фациях НС у 38,2% (13) больных сохранялись легкие нарушения его кристаллизации, что подтверждало длительность и незавершенность репаративной регенерации СО на этом сроке. 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 репаративной регенерации у больных ОРС. В контрольной группе в риноцитограммах отсутствовали признаки воспаления, были выявлены признаки физиологической регенерации: относительно всего массива клеток с деструкцией в процентном соотношении преобладали клетки 1 и 2 класса деструкции (27,3% и 13,9% соответственно), пикноморфные ядра не визуализировались, тинкториальных изменений не выявлено, индекс цитолиза был стабильным, удельный вес плоского эпителия составлял 3,0 [2,0; 4,0] %, МЭ – 52,0 [50,0; 54,0] %, нейтрофилов – 46,0 [43,0; 47,0] %, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов – по 1,0 [1,0; 1,0] %.

У больных ОРС при первичном обращении и на 5-е сутки отмечался нейтрофильный тип риноцитограммы с обильным присутствием нейтрофилов, в основном 0 - 1 классов деструкции, и уменьшением клеток эпителия, увеличением индексов деструкции МЭ. На 5-10-е сутки наблюдения по данным риноцитограмм деструктивные процессы в СО полости носа преобладали над пролиферативными: был повышен удельный вес клеток МЭ с высокими классами деструкции, были

повыщены ИДК, СПД и ИЦК МЭ, сохранялось повышенное количество нейтрофилов. Однако в группах №№ 2-4, принимавших репаранты Деринат и декспантенол, отмечалось цитопротекторное действие: СПД МЭ были достоверно ( $p\leq 0,05$ ) ниже, чем в группе №1 (стандартное лечение). К 21-м суткам наблюдения деструктивные процессы в клетках МЭ регрессировали, уменьшалось количество нейтрофилов, в группах №2 (Деринат), №3 (Деринат+Димефосфон) и №4 (Декспантенол) были выявлены признаки активной пролиферации: увеличился удельный вес ПЭ, МЭ. В группе №1 (стандартное лечение) на 30-е сутки наблюдения при нормальном количественном содержании клеток МЭ были повышены 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 ( $p\leq 0,05$ ) уменьшился в сравнении с 42-ми сутками: в группе №2 (Деринат) и №4 (Декспантенол) до 3,0 [2,0; 4,0]%, в группе №3 (Деринат+Димефосфон) – 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 первой и пятой группах при стандартном лечении и применении Олифрина уровень МЭ на 60-е сутки не достиг контрольных значений ( $p>0,05$ ). Кроме того, в группе №1 (стандартное лечение) отмечался рост клеток ПЭ, что говорило об отставании репаративного процесса в виде задержки дифференцировки МЭ или возможной метаплазии.

При первичном обращении у 100% больных ОРС при оценке результирующего ПТНР МЭ отмечалась средняя степень нарушений, статистически значимых отличий между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ): ПТНР в группе №1 (стандартное лечение) составил 11,0 [11,0; 12,0] баллов, в

группах №2 (Деринат) и №3 (Деринат + Димефосфон) – 12,0 [11,0; 12,0] баллов, в группах №4 (Декспантенол) и №5 (Олифрин) – 11,0 [10,0; 12,0] баллов. На 5-е сутки состояние регенерации МЭ ухудшилось во всех группах, ПТНР достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличился во всех группах до 12,0 [11,0; 13,0] баллов, у некоторых пациентов регистрировалась выраженная степень нарушений без статистически значимых отличий между группами. С 10-х суток ПТНР во всех группах достоверно снижался, в группах №2 (Деринат), №3 (Деринат + Димефосфон), №5 (Олифрин) был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) 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), а в группах №2 (Деринат) и №4 (Декспантенол) ПТНР был меньше ( $P_2-P_5, p=0,01; P_4-P_5, p=0,03$ ), чем в группе №5 (Олифрин). Даже через 2 месяца после лечения в группе №1 (стандартное лечение) у 76,5% (26) больных сохранялась лёгкая степень нарушений регенерации СО полости носа, что было достоверно выше, чем в группах, принимавших репаранты.

При обследовании послеоперационных больных выявлено, что в послеоперационном периоде развивалась выраженная воспалительная реакция СО полости носа на механическое повреждение. Жалобы больных тесно коррелировали с данными осмотра, отображали динамику воспалительного процесса. Наиболее выраженные жалобы были у больных во всех группах на 2-5-е сутки послеоперационного периода, среди них преобладали затруднение носового дыхания, боль в носу, наличие геморрагического отделяемого и корок в носу. На 10-е сутки у больных всех групп уменьшались болевые ощущения, улучшалось носовое дыхание, в носу преобладали корки, отмечалась сухость в полости носа. 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), где в схему лечения входил Деринат. Через два месяца после операции 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, не имеющие отростков третьего-четвертого порядка, угол отхождения ветвей – острый; чаще в виде фигур с центром кристаллизации в виде «снежинок». В раннем послеоперационном периоде (2-10-е сутки) у больных преобладали выраженные нарушения кристаллизации НС, уменьшалась относительная площадь центральной зоны за счёт увеличения площади переходной зоны, что говорило о преобладании альтерации и экссудации над процессами регенерации МЭ. Впервые был описан вид фаций НС у больных в послеоперационном периоде, вид которых из-за геморрагического отделяемого имел схожесть с фациями сыворотки крови. Вид фаций на 10-е сутки начинал приобретать специфический вид фаций НС: центральная и переходная зоны были заполнены кристаллическими образованиями, а периферическая была аморфная белковая. Выраженная положительная динамика в структуре фаций НС в группах отмечалась с 21-х суток наблюдения, что отражало стихание воспалительной реакции СО и преобладание пролиферативных процессов над альтеративными: увеличивалась относительная площадь центральной зоны, уменьшались переходная и периферическая зоны, начинали формироваться единичные кристаллы с разветвлениями 2 - 3 порядка. Даже через 2 месяца после операции в группах отмечались признаки нарушений репаративной регенерации СО полости 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.

При анализе риноцитограмм у всех больных до операции были выявлены изменения количественной и качественной характеристик клеточного состава, характерные для хронического воспалительного процесса [230]. Отмечалось

достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение клеток МЭ и повышение клеток ПЭ в сравнении с контрольной группой. Повышение удельного веса ПЭ в риноцитограмме в данном случае не характеризовало активные репаративные процессы в СО, а являлось проявлением хронических изменений СО: её атрофией или метаплазией эпителия. Индексы деструкции МЭ при первичном осмотре во всех группах статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) были выше, чем у контрольной группы. Доминировали нейтрофилы 2-й степени деструкции, был повышен удельный вес нейтрофилов 3 - 4 классов деструкции. Наличие деструктивных изменений нейтрофилов свидетельствует о нарушении местного иммунитета, а деструктивные изменения МЭ являются доказательством дисфункции регенерации эпителиального покрова СО верхних дыхательных путей, что негативно влияет на защитную и дыхательную функции носа.

На 5-е сутки после операции во всех группах в риноцитограммах выявлено усиление деструктивных процессов: ИДК и СПД МЭ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличились во всех группах и были достоверно выше в группе №1а (стандартное лечение) в сравнении с остальными группами. Кроме того, в группах, где были назначены препараты-репаранты, уже на 10-е сутки выявлены цитопротекторные и репарантные эффекты, более выраженные в группах, принимавших Деринат и декспантенол. С 21-х суток наблюдения изменения в цитологической картине свидетельствовали о преобладании в СО полости носа регенеративных процессов над деструктивными: увеличивался удельный вес МЭ с уменьшением индексов деструкции клеток. Через 2 месяца после оперативного лечения выявлено, что репаративная регенерация на этом сроке была ещё не окончена, шли процессы дифференцировки эпителия. В СО сохранялись признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, но отмечался положительный эффект от проведенного оперативного и терапевтического лечения.

При анализе результатов показателей метаболитов NO в НС послеоперационных больных при первичном осмотре установлено, что значения достоверно ( $p \leq 0,05$ ) были ниже, чем в группе контроля, между группами не было

достоверных отличий ( $p>0,05$ ). Низкая концентрация метаболитов NO в НС у больных хроническим ринитом говорит о нарушении гомеостаза и регенерации СО, так как активные радикалы азота необходимы для продукции муцина и эпителиальной слизи, ускорения движения ресничек реснитчатого эпителия, индукции активности калиевых каналов эпителиоцитов, что способствует механической элиминации инфекционных агентов [39, 40].

При анализе показателя тяжести нарушений регенерации МЭ установлено, что до операции у ринохирургических больных преобладала средняя степень нарушений регенерации без статистически значимых отличий между группами. В группе №6а (проф. Деринат) после предоперационной подготовки достоверно ( $p=0,0001$ ) снизился ПТНР до 9,0 [8,0; 10,0] баллов, что было статистически значимо ( $p\leq0,05$ ) ниже, чем в остальных группах. Среди больных в этой группе после 14 дней применения Дерината у 11,4% (4) больных была выявлена легкая степень нарушений, что было статистически значимо ( $p\leq0,05$ ) выше, чем в остальных группах. 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 ( $p\leq0,05$ ) ниже, чем в остальных группах. С 10-х суток отмечалось постепенное снижение показателя. На 30-е сутки в группе №3а (Деринат + Димефосфон) ПТНР был статистически значимо ( $P_1.P_3, p=0,02; P_3.P_5, p=0,01$ ) ниже, чем в группе №1а (стандартное лечение) и группе №5а (Олифрин). К 42-м и 60-м суткам во всех группах, принимавших терапию, корректирующую регенерацию СО полости носа, отмечался достоверно более низкий уровень ПТНР, меньший удельный вес больных с выраженным нарушениями reparативной регенерации СО. В группах №2а (Деринат) и №3а (Деринат + Димефосфон) ПТНР был статистически значимо ( $p\leq0,05$ ) ниже, чем в группах №5а (Олифрин) и №6а (проф. Деринат). Данные по группе №6а (проф. Деринат) обосновывают важность не только предоперационной подготовки, но и дальнейшей коррекции регенерации. На 60-е сутки в группах №№2а-5а, принимавших reparанты, удельный вес больных с легкой степенью

тяжести нарушений регенерации МЭ статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) был выше, чем в группе №1а (стандартное лечение). В группе №1а (ст. лечение) даже через 2 месяца после лечения почти у половины больных – 41,7% (15) – регистрировалась средняя степень нарушений регенерации МЭ.

Для решения восьмой задачи провели сравнительный анализ эффективности предложенных схем лечения у больных ОРС и после ринохирургических вмешательств.

Анализируя результаты эффективности применения репарантов с различными механизмами действия у больных ОРС, была выявлена более 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. Добавление в схему лечения препарата с антиоксидантными свойствами Димефосфона в группе №3 (Д+Дэ) усилило противовоспалительное и цитопротекторное действие Дерината: были менее выражены на ранних сроках (5-10-е сутки) гиперемия и отек СО, уменьшилось количество гнойного отделяемого, СОЭ и СРБ в крови были статистически значимо меньше, чем в других группах. Кроме того, в фациях НС были менее выраженные нарушения кристаллизации, отмечались самые низкие индексы цитолиза клеток МЭ в риноцитограммах. Цитопротекторный, противовоспалительный, иммуностимулирующий эффекты Дерината отмечены и другими авторами [35, 36, 247, 249].

Было установлено, что у больных ОРС на ранних сроках наблюдения отмечался рост концентрации метаболитов NO в НС, с последующим истощением

нитросидерической системы и постепенным снижением концентрации ниже контрольных значений, что может приводить к нарушениям регенерации. Только в группе №3 (Деринат + Димефосфон), где в схему входил антиоксидант Димефосфон, отмечалось более раннее (уже на 5-е сутки) снижение концентрации активных радикалов, отсутствие снижения концентрации метаболитов на 21-е сутки ниже контрольных значений. Активная пролиферация в этой группе регистрировалась уже с 10-х суток, что стало возможным из-за быстрого купирования первых фаз воспаления – альтерации и экссудации. По нашему мнению, режим назначения антиоксиданта в течение 5 суток оптимальный, так как не приводил к угнетению метаболизма NO, как наблюдалось в эксперименте при назначении препарата 7 дней.

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: у больных ОРС быстрее, чем в других группах, восстанавливалось носовое дыхание, уменьшался отек СО, улучшался отток гнойного отделяемого, нормализовался вид фаций НС. Данные эффекты, по нашему мнению, связаны с осмотической активностью входящего в препарат гиалуроната натрия.

Подводя итог результатам наблюдения за пролеченными 174 больными ОРС, можно сделать заключение, что у всех больных после курса лечения при объективном осмотре отмечалась положительная динамика, уменьшались воспалительные изменения со стороны СО, пациенты отмечали восстановление носового дыхания, отсутствие других проявлений риносинусита. Однако морфологически структура СО при ОРС даже через два месяца в группе, получавшей стандартное противовоспалительное 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, что обуславливает наличие функционально неактивных «белых пятен» эпителия, снижающих барьерную функцию,

способствующих хронизации процесса. В группах наблюдения, в схему лечения которых входили препараты-репаранты, отмечалось снижение показателя тяжести нарушений регенерации, 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. Таким образом, терапевтические, можно даже сказать, реабилитационные мероприятия, направленные на регуляцию процессов репаративной регенерации СО полости носа, представляются обязательными к назначению больным ОРС.

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 с целью цитопротекторного воздействия. После 14 суток использования препарата у больных с ИНП, сопутствующим ВР, отмечалось статистически значимое улучшение времени МЦТ ( $p=0,01$ ), в крови снижение уровня СРБ ( $p=0,001$ ), повышение уровня метаболитов азота ( $p=0,003$ ) в НС в сравнении с другими группами, где у больных до операции отмечалась пониженная концентрация. По данным риноцитограммы 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, подтвержденные работами и других авторов [35, 36, 191, 194]. 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 риноцитограммах меньший удельный вес

нейтрофилов, повышение лимфоцитов. Кроме того, сохранялось повышенное количество ПЭ, что характерно для активной регенерации и отражало репарантные свойства препарата. К 30-м суткам послеоперационного периода время МЦТ у больных этой группы уже не отличалось от дооперационных показателей, тогда как при стандартном лечении в группе №1а (стандартное лечение) только к 60-м суткам.

В группе №3а (Д+Дэ), где в схему лечения входил Деринат и препарат с антиоксидантными свойствами Димефосфон, отмечалась наиболее выраженная положительная динамика за счёт активного уменьшения воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде, что подтверждалось как клиническими, так и лабораторными анализами. Только в этой группе отмечалось статистически значимое меньшее число больных со склонностью к синехиям в полости носа в сравнении с группой №1а (стандартное лечение).

В группе №6а (проф. Деринат) после предоперационной подготовки отмечалось достоверное ( $p=0,003$ ) увеличение концентрации метаболитов NO в НС в сравнении с первичным осмотром до 985,3 [867,3; 1093,3] мкМ, но значения всё равно оставались ниже контрольных. На 5-е сутки после операции отмечалось достоверное ( $p\leq 0,05$ ) повышение концентрации метаболитов NO в НС во всех группах: наименьшие проявления нитрозативного стресса регистрировались в группе №3а (Деринат + Димефосфон), где концентрация метаболитов NO не превышала контрольных значений. С 10-х суток послеоперационного периода отмечалось достоверное ( $p\leq 0,05$ ) снижение концентрации метаболитов NO в НС в остальных группах до контрольных значений и снижение на 21-е сутки концентрации метаболитов NO в НС во всех группах, кроме №3а (Деринат + Димефосфон), до значений ниже контрольных. Таким образом, к 21-м суткам в группах, где не проводилась антиоксидантная терапия в ранний послеоперационный период, после стимуляции выработки метаболитов NO регистрировалась декомпенсация их выработки, что может провоцировать переход воспалительного процесса в хронический, вялотекущий, замедлять и извращать репаративную регенерацию.

В группе №5а (Олифрин) отмечался наименее выраженный регенеративный эффект, но регистрировался секретолитический эффект, что значительно улучшало качество жизни в послеоперационном периоде: больные отмечали меньшее количество корок в полости носа, быстрее восстанавливалось дыхание, улучшалось время МЦТ, быстрее восстанавливалась нормальная картина фаций НС.

Таким образом, у всех больных после ринохирургического вмешательства при объективном осмотре отмечалась положительная динамика, уменьшались воспалительные изменения со стороны СО, пациенты отмечали восстановление носового дыхания. Однако даже через 2 месяца после оперативного лечения выявлено, что репаративная регенерация на этом сроке была ещё не окончена, шли процессы дифференцировки эпителия. В СО сохранялись признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, но отмечался положительный эффект от проведенного оперативного и терапевтического лечения. Более эффективное и быстрое восстановление клеточного состава СО, уменьшение индексов деструкции и цитолиза клеток в сравнении с предоперационными показателями отмечалось в группах, в схему лечения которых входили Деринат и декспантенол. Важное значение для уменьшения тяжести нарушений регенерации имеет предоперационная превентивная подготовка МЭ.

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 6.2).

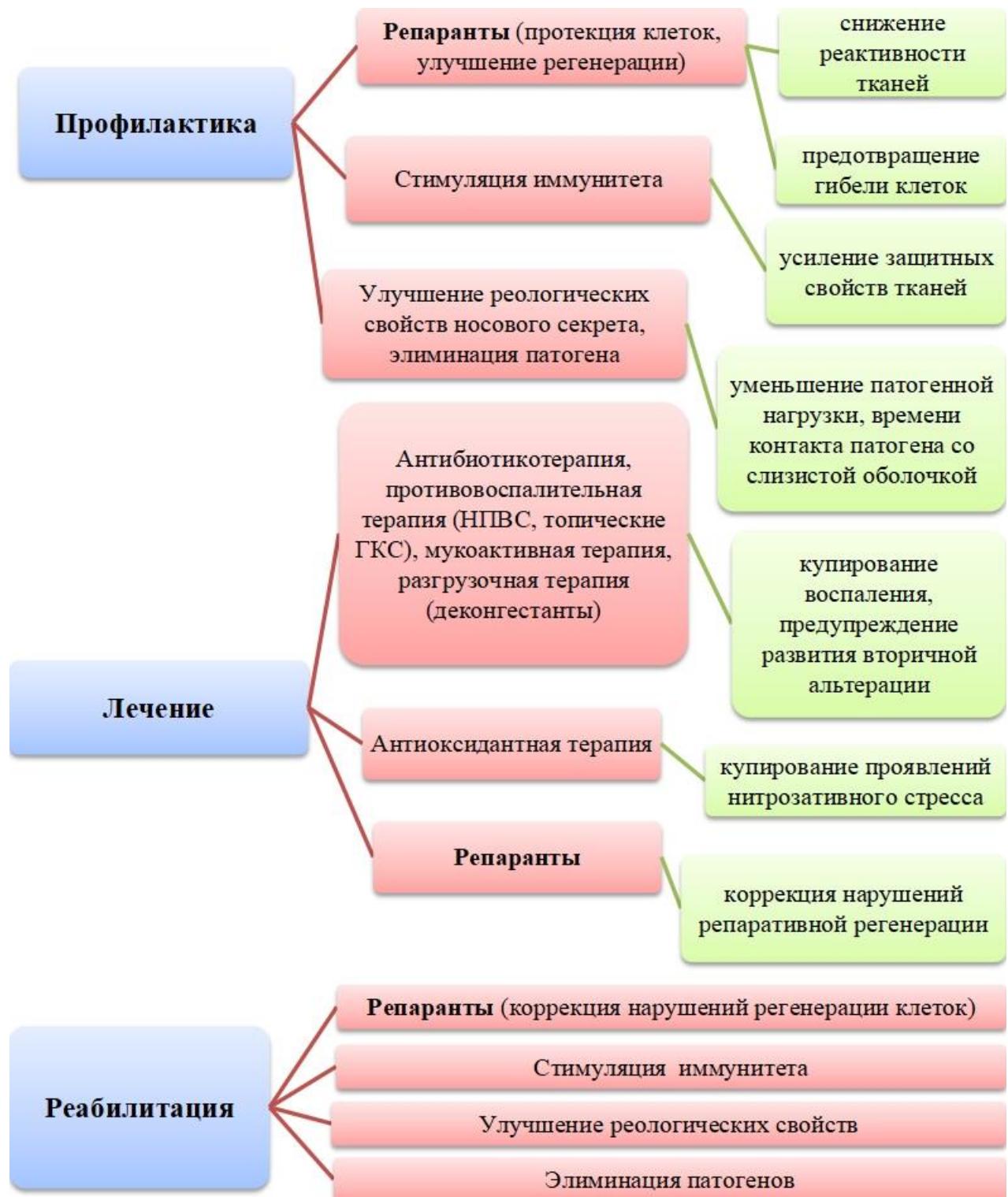


Рисунок 6.2. Комплекс профилактических, лечебно-реабилитационных мероприятий для профилактики и коррекции нарушений репаративной

регенерации слизистой оболочки полости носа у больных воспалительными заболеваниями носа

Целью данного комплексного терапевтического воздействия на СО полости носа является предупреждение развития патологической регенерации, уменьшение частоты перехода острого процесса в хронический путём уменьшения очага альтерации, защиты и коррекции репаративной регенерации до полноценного морфофункционального восстановления МЭ.

Профилактическое лечение должно быть направлено на протекцию клеток, улучшение регенерации клеток, стимуляцию иммунитета, увлажнение и регуляцию реологических свойств НС, элиминацию патогена с поверхности СО для уменьшения времени контакта, снижения реактивности тканей и избегания проявлений цитокинового шторма. С целью протекторного воздействия на СО в предоперационном периоде ринологическим больным нами рекомендовано топическое применение раствора Дерината в течение 14 дней, многочисленные положительные эффекты которого были нами подтверждены в ходе как экспериментального, так и клинического исследований.

Согласно полученным данным в ходе нашего исследования 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. Таким образом, основной задачей лечебных мероприятий при развивающейся воспалительной реакции в СО полости носа является быстрое её купирование, предупреждение развития вторичной альтерации в результате выхода из клеток «медиаторов повреждения», проявлений нитрозативного стресса.

Для решения этой задачи согласно клиническим рекомендациям по лечению ОРС, разработанным Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов (2024), больным рекомендованы к назначению системная и местная антибактериальная терапия, нестероидные противовоспалительные

препараты, топические глюкокортикоиды, мукоактивная, элиминационно-ирригационная терапия, деконгестанты [32]. По нашему мнению, учитывая важную роль нитрозативного стресса в поддержании воспаления, нарушении регенерации МЭ, лечебный комплекс мероприятий необходимо дополнить антиоксидантной терапией, которая должна быть назначена в фазу альтеративно-дистрофических, сосудисто-экссудативных реакций. С данной целью нами рекомендован для включения в клинические рекомендации как для больных ОРС, так и для ринохирургических больных препарат с антиоксидантными свойствами Димефосфон, преимуществами которого является возможность его топического назначения на слизистые оболочки, наличие противовоспалительного и антисептического действия [198, 199].

При выявлении средней (8-14 баллов) и тяжелой (более 14 баллов) степеней нарушений регенерации МЭ больным ОРС и ринохирургическим больным в ранний период (2-5-е сутки) 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. Положительным терапевтическим эффектом считалось достоверное улучшение показателя в процессе лечения, отсутствие у больных после лечения средней степени нарушений регенерации СО полости носа (ПТНР более 8 баллов).

Показаниями к назначению Олифрина у больных ОРС, по нашему мнению, 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.

По нашему мнению, СО полости носа после клинического выздоровления нуждается в длительном уходе, так как морфологически структура СО после воспаления к 14-21 дню еще не восстановлена, не осуществляется полноценный мукоцилиарный клиренс. Таким образом, реабилитационные мероприятия в этот «критический» период, направленные на регуляцию процессов репаративной

регенерации, защиту «лысого» эпителия от повторного воздействия повреждающих факторов представляются обязательными. В клинических рекомендациях ОРС и деформации перегородки носа на сегодняшний день нет конкретно сформулированных рекомендаций по лечебным и реабилитационным мероприятиям, направленным на коррекцию регенерации СО [32, 251]. В реабилитационный период должно быть многоцелевое воздействие на организм в целом и на объект воспаления. Поэтому, по нашему мнению, с этой целью помимо общепризнанной терапии (элиминационно-ирригационная, увлажняющая, иммуностимулирующая, мукоактивная) необходимо применение регенеративной терапии. При диагностике ПТНР МЭ средней и тяжелой степеней тяжести в этот период необходимо продолжение назначения препаратов-репарантов. В частности, у послеоперационных больных назначение Олифрина является наиболее оптимальным в поздний период (2 - 3 неделя после операции) или в отдаленном периоде (более 1 месяца) при средней и легкой степенях нарушений регенерации МЭ, при наличии корок, сухости СО носа, так как препарат обладает мягким репарантным действием, но выраженным осмотическим, увлажняющим, антисклеротическим действиями. Считаем, что возможно последовательное назначение репарантов: после приема Дерината или декспантенола использовать Олифрин до улучшения ПТНР.

Таким образом, назначение репарантов у больных ОРС, ринохирургических больных патогенетически обосновано на всех этапах ведения больных: профилактики, лечения и реабилитации. Воздействуя на объект воспаления предложенным комплексом мероприятий, мы повышаем медико-экономическую эффективность лечения путём снижения частоты перехода острого процесса в хронический, сокращения сроков лечения, амбулаторных обращений и повторных госпитализаций, сокращением сроков временной нетрудоспособности.

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.

Подводя итог, следует отметить, что 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.

## 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, получавших Деринат и 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 ( $p=0,0001$ ).

4. Удельный вес животных с признаками патологической регенерации в группах, применявших Деринат и декспантенол, был статистически значимо ( $P_3, P_4, p=0,02$ ;  $P_3, P_5, p=0,01$ ;  $P_3, P_6, p=0,03$ ) ниже, чем в группе №3 (стандартное лечение). 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 репаранта препарата 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 противоотечного 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 пациентов, у которых отсутствовали нарушения регенерации СО полости носа, составляло – 86,1% (31 пациент) ( $p=0,0001$ ), в группе №3 (Деринат+Димефосфон) –

83,3% (30 пациентов) ( $p=0,0001$ ), в группе №4 (Декспантенол) – 85,3% (29 пациентов) ( $p=0,0001$ ), в группе №5 (Олифрин) – 58,8% (20 пациентов) ( $p=0,01$ ), 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 пациентов с легкой степенью нарушений регенерации: в группе №2а (Деринат) – 100% (44 пациента) ( $p=0,0001$ ), в группе №3а (Деринат+Димефосфон) – 92,5% (37 пациентов) ( $p=0,001$ ), в группе №4а (Декспантенол) – 84,4% (38 пациентов) ( $p=0,001$ ), в группе №5а (Олифрин) – 84,4% (38 пациентов) ( $p=0,01$ ), в группе №6а (проф. Деринат) – 81,6% (31 пациент) ( $p=0,04$ ) 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. Диагнистику 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 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий, П.Ф. Воспаление / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – №3 (5). – С. 46–51.
2. Гуров, А.В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? / А.В. Гуров // РМЖ. – 2009. – №19. – С. 1254.
3. Волков, А.Г. Мукоцилиарный транспорт у больных с кокковой и гемофильной инфекцией / А.Г. Волков, В.В. Киселев, А.Ю. Ерощенко // Рос. ринология. – 2001. – № 2. – С. 108.
4. Савлевич, Е.Л. Ведение пациентов в периоперационном периоде при операциях в полости носа и на околоносовых пазухах / Е.Л. Савлевич, Т.Г. Пелищенко, В.С. Козлов и др. // Российская оториноларингология. – 2021. – №20 (4). – С. 102–109.
5. Носуля, Е.В. Эффективность комплексных препаратов в терапии острого ринита / Е.В. Носуля, В.Я. Кунельская, И.А. Ким и др. // Вестник оториноларингологии. – 2021. – №86 (6). – С. 82-86.
6. Коношков, А.С. Посттравматические риниты / А.С. Коношков, О.Е. Верещагина, Р.А. Блоцкий // Российская оториноларингология. – 2013. – №1 (62). – С. 113–116.
7. Плужников, М.С. Слизистая оболочка носа. Механизмы гомеостаза и гомеокинеза. / М.С. Плужников, А.Г. Шантуров, Г.В. Лавренова, Е.В. Носуля. – С-Петербург: Медицина, 1995. – 104 с.
8. Joki, S. Correlation between ciliary beat frequency and the structure of ciliated epithelia in pathologic human nasal mucosa / S. Joki, E. Toskala, V. Saano, J. Nuutinen // Laryngoscope. – 1998. – №108 (3). – Р. 426–430.
9. Xu, G. Stages of nasal mucosal transitional course after functional endoscopic sinus surgery and their clinical indications / G. Xu, H. Jiang, H. Li et al. // J. Otorhinolaryngol. – 2008. – №70. – Р. 118–123.

10. Богомильский, М.Р. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса (обзор литературы) / М.Р. Богомильский, Е.Л. Лаберко // Вестник РГМУ. – 2015. – №1. – С. 60–64.
11. Пискунов, Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. –3-е изд., доп. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 750 с.
12. Исаченко, В.С. Мукоцилиарный клиренс полости носа / В.С. Исаченко, А.М. Мельник, Д.М. Ильясов и др. // Некоторые вопросы физиологии и патофизиологии. – 2017. – №3 (20). – С. 219–226.
13. Gohy, ST. Chronic inflammatory airway diseases: the central role of the epithelium revisited / ST. Gohy, C. Hupin, C. Pilette, MZ. Ladjemi // Clin Exp Allergy. – 2016. - №46 (4). – Р. 529–542.
14. Мужичкова, А.В. Клинико-морфологические особенности хронизации воспалительного процесса в верхнечелюстной пазухе: дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.03 / Мужичкова Анна Валерьевна. – Москва, 2011. – 133 с.
15. Завалий, М.А. Морфологические изменения в слизистой оболочке у больных хроническим гнойным риносинуситом / М.А. Завалий // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – №4. – С. 21–27.
16. Шехтер, А.Б. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) / А.Б. Шехтер, В.В. Серов // Архив патологии. – 1991. – №53(7). – С. 7–14.
17. Шамкина, П.А. Эпидемиология хронических риносинуситов / П.А. Шамкина, А.А. Криволапов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №3. – С. 1-18.
18. Крюков, А.И. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса / А.И. Крюков, Г.Ю. Царапкин, С.Г. Романенко и др. // Российская ринология. – 2017. – №1. – С. 3–6.

19. Кунельская, Н.Л. Использование защищенных пенициллинов как фактор предупреждения патоморфологических изменений слизистой оболочки при остром гнойном синусите у пациентов со сниженной регенерационной активностью / Н.Л. Кунельская, А.В. Гуров, Л.М. Михалева и др. // РМЖ Оториноларингология. – 2012. – №9. – С. 444–448.
20. Lutfi, Postalci. Postoperative rhinological complications after microscopic transnasal hypophysectomy / Lutfi Postalci, Ibrahim Erdim, Bulent Demirgil et al. // Turk Neurosurg. – 2017. – №27 (2). – Р. 182–186.
21. Алексанян, Т.А. Синехии полости носа / Т.А. Алексанян, А.А. Осипян, А.С. Товмасян и др. // Российская ринология. – 2021. – №29 (4). – С. 216-221.
22. Юнусов, А.С. Особенности клинико-патофизиологических изменений слизистой оболочки носа при атрофическом рините / А.С. Юнусов, А.О. Ахинян // Российская ринология. – 2024. – №32 (1). – С. 48-52.
23. Kondo, M. Elimination of IL-13 reverses established goblet cell metaplasia into ciliated epithelia in airway epithelial cell culture / M. Kondo, J. Tamaoki, K. Takeyama et al. // Allergol Int. – 2006. – №55. – Р. 329–336.
24. Унцевский, В.С. Особенности течения раневого процесса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух после эндоназальных хирургических вмешательств / В.С. Унцевский, Ф.В. Семенов // Российская ринология. – 2021. – №29 (3). – С. 148-154.
25. Туровский, А.Б. Морфологическая оценка reparативных процессов слизистой оболочки в локализации лазерной и традиционной риноантростом / А.Б. Туровский, И.Г. Колбанова, А.И. Крюков и др. // Вестник оториноларингологии. – 2025. – №90 (3). – С. 40-45.
26. Храмцова, Ю.С. Морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток при reparативной регенерации тканей с разной восстановительной способностью / Ю.С. Храмцова, О.С. Арташян, Б.Г. Юшков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – №3 (1). – С. 372–375.
27. Дворянчиков, В.В. Оценка эффективности комбинированного назального спрея, содержащего гиалуроновую кислоту и альфа-токоферол, в

послеоперационном периоде после эндоназальных хирургических вмешательств / В.В. Дворянчиков, Ю.К. Янов, С.В. Рязанцев и др. // Российская ринология. – 2024. – №32 (4). – С. 283-295.

28. Gouteva, Ina. Clinical studyclinical efficacy of a spray containing hyaluronic acid and dexpanthenol after surgery in the nasal cavity (septoplasty, simple ethmoid sinus surgery, and turbinate surgery) / Ina Gouteva, Kija Shah-Hosseini, Peter Meiser // Journal of Allergy. – 2014. – №7. – Р. 10.

29. Кунельская, Н.Л. Консервативное лечение химического повреждения слизистой оболочки полости носа / Н.Л. Кунельская, Г.Ю. Царапкин, М.Е. Артемьев и др. // Медицинский совет. – 2013. – №3. – С. 63–64.

30. Мосихин, С.Б. Ультраструктурная характеристика слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при экспериментальном синусите в динамике лечения ксимедоном / С.Б. Мосихин, Д.Э. Цыплаков, А.С. Лопатин // Российская ринология. – 2007. – № 1. – С. 8–14.

31. Завалий, М.А. Морфологические изменения в слизистой оболочке верхнечелюстных пазух в процессе развития острого гнойного синусита / М.А. Завалий // ЖУНГБ. – 2006. – №1. – С. 32–41.

32. Острый синусит. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России. – 2024. – 49 с.

33. Yuan, J. Alternative cell death mechanisms in development and beyond / J. Yuan, G. Kroemer // Genes & Development. – 2010. – №24 (23). – Р. 2592–2602.

34. Черезов, А.Е. Общая теория рака: тканевый подход / А.Е. Черезов. – Изд-во МГУ, 1997. – 252 с.

35. Балакирева, Е.А. Иммуномодулирующая и репаративная терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей / Е.А. Балакирева, Д.Ю. Бугримов, О.Ю. Филатов и др. // Лечащий врач. – 2015. – №6. – С. 72–76.

36. Завалий, М.А. Регенерация мерцательного эпителия полости носа в норме и после хирургических вмешательств / М.А. Завалий, А.Н. Орел, Т.А. Крылова и др. // Российская оториноларингология. – 2021. – №20 (1). – С. 78–88.

37. Kyu, Young Choi. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury / Kyu Young Choi, Sung Woo Cho, Jun-Jae Choi et al. // World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2017. – №3 (1). – С. 17–23.
38. Шабалин, В.Н. Морфология биологических жидкостей человека / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина. – М.: Хризистом, 2001. – 304 с.
39. Кузнецова, В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4.
40. Едранов, С.С. Роль оксида азота в повреждении и репарации слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи / С.С. Едранов // Российский стоматологический журнал. – 2012. – №6. – С. 38–42.
41. Кузьменко, Д.И. Свободнорадикальное окисление липидов, активные формы кислорода и антиоксиданты: роль в физиологии и патологии клетки: Учебное пособие / Д.И. Кузьменко, В.Ю. Серебров, С.Н. Удинцев. – Томск: ТПУ, 2007. – 214 с.
42. Волкова, А.Г. Эффект различных ферментов-антиоксидантов на регенеративные процессы в эпителии трахеи после химического ожога / А.Г. Волкова, М.Г. Шарапов, В.К. Равин и др. // Пульмонология. – 2014. – №2. – С. 84–90.
43. Крюков, А.И. Контроль симптомов хронического ринита у пациентов с гипотиреозом: патогенетические и клинические аспекты / А.И. Крюков, Н.М. Черных, Е.В. Носуля и др. // Вестник оториноларингологии. – 2023. – №88 (4). – С. 54-60.
44. Абатуров, А.Е. Механизм действия активированных азотсодержащих метаболитов в респираторном тракте. Провоспалительное действие (часть 2) / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, А.Е. Худяков // Здоровье ребёнка. – 2016. – №1 (69). – С. 160-164.
45. Абатуров, А.Е. Механизм действия активированных азотсодержащих метаболитов в респираторном тракте. Провоспалительное действие (часть 3) /

- А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, А.Е. Худяков // Здоровье ребёнка. – 2016. – №2 (70). – С. 188-194.
46. Быкова, В.П. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей — связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета / В.П. Быкова, А.А. Бахтин // Российская оториноларингология. – 2016. – №1. – С.43–49.
47. Тырнова, Е.В. Изучение экспрессии гена толл-подобного рецептора-2 (tlr2) в слизистой оболочке верхних дыхательных путей / Е.В. Тырнова, Г.М. Алешина, Ю.К. Янов, В.Н. Кокряков // РО. – 2014. – №6 (73). – С. 86–93.
48. Janeway, CA. Innate immune recognition / CA Jr Janeway, R. Medzhitov // Annu Rev Immunol. – 2002. – №20. – Р. 197–216.
49. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология: учеб. 4-е изд., перераб. и доп. / П.Ф. Литвицкий – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 43–58.
50. Gomperts, BN. IL-13 regulates cilia loss and FOXj1 expression in human airway epithelium / BN. Gomperts, LJ. Kim, SA. Flaherty et al. // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2007. – №37. – Р. 339–346.
51. Нестерова, К.И. Исследование местного иммунитета слизистой оболочки полости носа при хронических гнойных заболеваниях околоносовых пазух / К.И. Нестерова, И.А. Нестеров // Российская оториноларингология. – 2010. – № 4 (47). – С. 60–65.
52. Черешнев, В.А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В.А. Черешнев, М.В. Черешнева // Медицинская иммунология. – 2011. – т.13. – №6. – С. 557–568.
53. Безшапочный, С.Б. Механизмы местной защиты слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух / С.Б. Безшапочный, Ю.А. Гасюк, В.В. Лобурец, А.Б. Вахнина // Вестник оториноларингологии. – 2013. – №4. – С. 44–47.
54. Есев, Л.И. Функциональная морфология мукоцилиарной транспортной системы трахеи крыс в постнатальном онтогенезе: дисс. ... кандидата

медицинских наук: 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология / Есев Леонид Иванович. – Ярославль, 2016. – 110 с.

55. Meyrick, B. Ultrastucture of cells in human bronchial submucosal glands / B. Meyrick, L. Reid // J. Anat. – 1970. – Vol.107. – P. 291–299.
56. Сапин, М.Р. Макро- и микроскопическая характеристика желез трахеи и главных бронхов человека в постнатальном онтогенезе / М.Р. Сапин, Т.А. Акматов // Арх. анат. – 1989. – Т.97. – №8. – С. 41–46.
57. Шадлинский, В.Б. Морфологическая характеристика желез трахеи и главных бронхов / В.Б. Шадлинский, Б.М. Гусейнов // Морфология. – 2007. – Т.132. – №4. – С. 60–63.
58. Кобылянский, В.К. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты / В.К. Кобылянский. – М.: БИНОМ, 2008. – 415 с.
59. Spicer, S.S. Structure of glands the histology and fine structure of glands in the rat respiratory tract / S.S. Spicer, M.E. Setser, I. Mochizuki, J.V. Simson // Anatomical Record. – 1982. – Vol. 202 (1). – P. 33–43.
60. St George, J.A. Carbohydrate cytochemistry of rhesus monkey tracheal submucosal glands / J.A. St George, S.J. Nishio, D.L. Cranz, C.G. Plopper // Anat Rec. – 1986. – Vol. 216 (1). – P. 60–67.
61. Соловьева, А.С. Т- и В-клеточные системы местного (мукозального) иммунитета на поверхности глоточных миндалин и верхних дыхательных путей / А.С. Соловьева // Бюл. физ. и пат. дых. – 2014. – №54. – .С. 116-121.
62. Borson, D.B. Regulation of airway secretion: role of peptides and proteases / D.B. Borson, Nadel J.A. // Rhinitis and asthma. – Copenhagen, 1990. – P. 250–256.
63. Basbaum, C.B. Regulation of airway secretory cells / C.B. Basbaum // Clin. Chest. Med. – 1986. – Vol. 7. – P. 231–237.
64. Блоцкий, А.А. Воспалительные заболевания ЛОР органов: учебное пособие / А.А. Блоцкий, В.В. Антипенко. – Благовещенск, 2021. – 553 с.
65. Касимов, Х.К. Морфологическая структура слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при остром синусите на фоне аллергического ринита в

- эксперименте / Х.К. Касимов, К.К. Касимов, Н.А. Усманова, З.К. Норбоев // Re-health journal. – 2020. – №2-1 (6). – С. 27–31.
66. Бакулина, Л.С. О муколитической терапии при продуктивных риносинуситах / Л.С. Бакулина, Н.Н. Плужников, Ю.М. Овсянников // Российская ринология. – 2005. – № 2. – С. 14–15.
67. Артемьева-Карелова, А.В. Реологические показатели назального секрета / А.В. Артемьева-Карелова // Вестник оториноларингологии. – 2014. – №3. – С. 76–79.
68. Barnet, B. Flow induced by biological mucociliary systems / B. Barnet, C.E. Miller // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1966. – №130. – Р. 891.
69. Lorenzi, G. Correlaion rheologic properties and in vitro ciliary transport of rat nasal mucous / G. Lorenzi, G.M. Bohm, E.T. Guimaraes et al. //Biorheol. – 1992. – №29. – Р. 433–440.
70. Тарасова, Г.Д. Флюдитек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Г.Д. Тарасова, Т.В. Иванова, П.Г. Протасов // Рос оторинолар. – 2005. – №6. – С. 77–81.
71. Черняк, Б.А. Муколитическая терапия при заболеваниях легких / Б.А. Черняк // Consilium medicum. – 2009. – №1. – С. 17–20.
72. Овчаренко, С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко // РМЖ. – 2002. – №10. – С. 4–7.
73. Casalino-Matsuda, S. Marina. Hyaluronan fragments/cd44 mediate oxidative stress–induced muc5b up-regulation in airway epithelium // S. Marina Casalino-Matsuda, Maria E. Monzon, Anthony J. Day, Rosanna M. Forteza // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2009. – №40. – Р. 277–285.
74. Захарова, Г.П. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей / Г.П. Захарова, Ю.К. Янов, В.В. Шабалин. – СПб.: Диалог, 2010. – 358 с.
75. Некрасов, Э.В. Секреция муцинов слизистой носа в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом у больных бронхиальной астмой с разной

- степенью тяжести и контролируемости заболевания / Э.В. Некрасов, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько и др. // Бюллетень. – 2014. – №53. – С. 42–49.
76. Асадулаева, Х.М. Биохимическая характеристика носового экскрета в условиях нормы и патологии: автореферат дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа» / Х.М. Асадулаева. – Махачкала, 1973. – 16 с.
77. Осипова, Ю.Л. Роль нарушений клеточной пролиферации и апоптоза в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.Л. Осипова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №3. – С. 449–453.
78. Pujari, R. Mast cell density in oral submucous fibrosis: a possible role in pathogenesis / R. Pujari, N. Vidya // In. J Health Sci (Qassim). – 2013. – №7 (1). – Р. 23–29.
79. Робакидзе, Н.С. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.С. Робакидзе, О.Б. Щукина // Рос. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2019. – №29 (4). – С. 15–20.
80. Желтов, А.Я. Особенности микроциркуляции в слизистой оболочке носа у детей с гипертрофий аденоидов и экссудативным средним отитом / А.Я. Желтов, А.Н. Костровский, А.А. Гусакова // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – №6 (11). – С. 811–816.
81. Сватко, Л.Г. Значение нейровегетативных нарушений в клинике и лечении вазомоторного ринита / Л.Г. Сватко, Р.Г. Батыршин, Т.Р. Батыршин // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 6. – С. 17–19.
82. Степанов, Е.Н. Роль нарушения микроциркуляции слизистой оболочки полости носа в патогенезе различных форм хронического ринита / Е.Н. Степанов // Практическая медицина. – 2011. – №3 (51). – С. 11–14.
83. Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика реснитчатого эпителия воздухоносных путей: новые научные сведения к прежним представлениям / М.Т. Луценко // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2015. – №57. – С. 120–129.

84. Серебренникова, С.Н. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 1 (альтерация, сосудистые реакции) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский, Е.В. Гузовская, Л.О. Гуцол // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – №2 (2). – С. 53–64.
85. Воронович, В.П. Взаимосвязь функциональных показателей полости носа и выраженность эндогенной интоксикации в процессе лечения больных острым гнойным риносинуситом. Современные вопросы аудиологии и ринологии / В.П. Воронович, В.П. Ситников. – Москва, 2000. – С. 80–81.
86. Машкова, Т.А. Возможности сектретолитической и секретостимулирующей терапии экссудативных риносинуситов / Т.А. Машкова, А.В. Исаев, А.Б. Мальцев // Вестник ВГУ, серия: химия. биология. Фармация. – 2018. – №3. – С. 239–243.
87. Yang, P.C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM / P.C. Yang // Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. – 1990. – №25 (2). – Р. 95–96.
88. Chilvers, M.A. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults/ M.A. Chilvers, A. Rutman, C. O'Callaghan // Thorax. – 2003. – №58. – Р. 333–338.
89. Bertrand, B. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract / B. Bertrand, S. Collet, P. Eloy, P. Rombaux // Acta Otorhinolaryngol Belg. – 2000. – №54 (3). – Р. 309–316.
90. Eifan, AO. Pathogenesis of rhinitis / AO. Eifan, SR. Durham // Clin Exp Allergy. – 2016. – №46 (9). – Р. 1139–1151.
91. Титов, В.Ю. Синтез и метаболизм оксида азота в физиологических процессах и при воспалении. Биорадикалы и антиоксиданты / В.Ю. Титов, В.Г. Вертипрахов, А.М. Долгорукова, А.Н. Осипов // 2018. – №5 (3). – С. 243–246.
92. Valnes, K. Specific and nonspecific humoral defense factors in the epithelium of normal and inflamed gastric mucosa. Immunohistochemical localization of immunoglobulins, secretory component, lysozyme and lactoferrin / K. Valnes, P. Brandtzaeg, K. Elgjo, R. Stave // Gastroenterology. – 1999. – №86 (3). – Р. 402–412.

93. Hausladen, A. Nitrosative stress / A. Hausladen, J. S. Stamler // Methods in Enzymology. – 1999. – Vol. 300. – P. 389–395.
94. Klatt, P. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress / P. Klatt, S. Lamas // European Journal of Biochemistry. – 2000. – №267. – P. 4928–4944.
95. Крыжная, С. И. Исследование состояния оксидативного стресса при экспериментальных ринитах различного генеза / С.И. Крыжная, Ю.А. Киевская, Т.И. Тюпка, В.В. Козарь // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – №1 (148). – С. 133–137.
96. Попович, О. Эффективность ингибиторов NO-синтаз при воспалении / О. Попович, Е. Страту, Я. Корецкий, В. Гикавый // Вестник современной науки. – 2016. – №10. – С. 104–108.
97. Ahmed, Adel Sadek. Inducible nitric oxide synthase in allergic and nonallergic nasal polyp / Ahmed Adel Sadek, Soha Abdelwahab, Safaa Yehia Eid et al. // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2019. – 11 p.
98. Djidjik, R. Constitutive nitric oxide synthase gene polymorphisms and house dust mite respiratory allergy in an Algerian patient group / R. Djidjik, M. Ghaffor, M. Brun et al. // Tissue Antigens. – 2008. – №2. – P. 160–164.
99. Zuercher, AW. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses / AW. Zuercher, SE. Coffin, MC. Thurnheer et al. // Journal of Immunological Methods. – 2013. – №168 (4). – P. 1796–1803.
100. Перцева, Т.А. Влияние курения на концентрацию оксида азота во выдыхаемом воздухе у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких / Т.А. Перцева, Е.Ю. Гашинова, Н.А. Ефимова // Украинский пульмонологический журнал. – 2010. – №3. – С. 19–21.
101. Ким, И.А. Патогенетическое значение оксида азота при аллергическом рините (обзор литературы) / И.А. Ким, Е.В. Носуля, К.К. Орехова // Российская ринология. – 2015. – №23 (2). – С. 68-71.

102. Лапитан, Д.Г. Медико-физические аспекты стимуляции микроциркуляции крови оксидом азота при лечении заболеваний ЛОР-органов / Д.Г. Лапитан, Д.А. Рогаткин, В.М. Свистушкин и др. // Медицинская физика. – 2012. – №1. – С. 61–68.
103. Дадали, В.А. Патогенез нитрозативного стресса и подходы к модуляции уровней NO в органах и тканях / В.А. Дадали // Терапевт. – 2023. – №4. – С. 52–58.
104. Красножен, В.Н. Околоносовые пазухи как депо оксида азота / В.Н. Красножен, Д.А. Щербаков // Практическая медицина. – 2015. – №2 (15). – С. 7–12.
105. Абатуров, А.Е. Роль монооксида азота в неспецифической защите респираторного тракта / А.Е. Абатуров // Здоровье ребёнка. – 2009. – №1. – С. 16.
106. Метельская, В.А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Лабораторная медицина. – 2005. – №7. – С. 19–23.
107. Мартусевич, А.К. Молекулярная стереотипия в реализации эффекта некоторых лечебных физико-химических факторов: роль NO / А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – №2 (3). – С. 205–210.
108. Bredt, D.S. Nitric Oxide Signaling in Brain: Potentiating the Gain with YC-1 / D.S. Bredt // Molecular Pharmacology. – 2003. – №63. – Р. 1206–1208.
109. Малкоч, А.В. Физиологическая роль оксида азота в организме / А.В. Малкоч, В.Г. Майданник, Э.Г. Курбанов // Нефрология и диализ. – 2000. – №1–2. – С. 69–75.
110. Marletta, M.A. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate / M.A. Marletta, P.S. Yoon, R. Iyengar et al. // Biochemistry. – 1988. – №27. – Р. 8706–8711.
111. Lowenstein, C.J. Nitric oxide: a physiologic messengers / C.J. Lowenstein, J.L. Dinerman, S.H. Snyder // Ann.intern. Med. – 1994. – Vol. 120. – Р. 227–237.

112. Максимович, Н.Е. Использование L-аргинина и ингибиторов образования оксида азота для коррекции воспалительного процесса в мозге крыс при его ишемии-реперфузии / Н.Е. Максимович // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – №3. – С. 14–17.
113. Николаева, С.Д. Молекулярные механизмы регуляции продукции оксида азота в эпителиальных клетках мочевого пузыря лягушки: диссер. ... кандидата биологических наук: 03.01.04 / Николаева Светлана Дмитриевна. – Санкт-Петербург, 2011. – 154 с.
114. Полетаев, А.Б. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза / А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.В. Ковалев. – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
115. Tomomi, G. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress / G. Tomomi, M. Masataka // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2006. – №26. – Р. 1439.
116. Bove, P. Nitric oxide and reactive nitrogen species in airway epithelial signaling and inflammation / P. Bove, A. van Der Vliet // Free Radic. Biol. Med. –2006. – №4 (41). – Р. 515–527.
117. Козина, О.В. Механизмы участия нитрозилирующего стресса в формировании клинического полиморфизма бронхиальной астмы: диссер. ... доктора медицинских наук: 14.03.03 / Козина Ольга Владимировна. – Томск, 2010. – 350 с.
118. Hess, D.T. Protein S-nitrosylation: purview and parameters / D.T. Hess, A. Matsumoto, S.O. Kim et al. // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2005. – №6. – Р. 150–166.
119. Gaston, B. Nitric oxide and thiol groups / B. Gaston // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – №1411. – Р. 1317.
120. Bachetti, T. ACE-inhibition with quinapril modulates the nitric oxide pathway in normotensive rats / T. Bachetti, L. Comini, E. Pasini et al. // J Mol Cell Cardiol. – 2001. – №33. – Р. 395–403.

121. Granger, DL. Measuring nitric oxide production in human clinical studies / DL. Granger, NM. Anstey, WC. Miller, JB. Weinberg // Methods enzymol. – 1999. – №301. – P. 49–61.
122. Brindicci, C. Effects of aminoguanidine, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, on nitric oxide production and its metabolites in healthy control subjects, healthy smokers, and COPD patients / C. Brindicci, K. Ito, O. Torre et al. // Chest. – 2009. – №135. – P. 353–367.
123. Архипова, Л.Т. О роли оксида азота в патогенезе раннего послеоперационного внутриглазного воспаления при экспериментальной хирургической травме обоих глаз / Л.Т. Архипова, М.М. Архипова, О.Г. Леванова // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – №3. – С. 75–80.
124. Реброва, С.А. Клиническое значение оксида азота выдыхаемого воздуха, назального оксида азота, эозинофилов периферической крови как маркеров воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и аллергическом рините / С.А. Реброва // Российская оториноларингология. – 2023. – №22 (1). – С. 79–85.
125. Соодаева, С.К. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Л.Ю. Никитина // Пульмонология. – 2017. – №27 (2). – С. 262–273.
126. Bove, Peter F. Inflammatory levels of nitric oxide inhibit airway epithelial cell migration by inhibition of the kinase erk1/2 and activation of hypoxia-inducible factor-1 / Peter F. Bove, Milena Hristova, Umadevi V. Wesley et al. // The journal of biological chemistry. – 2008. – №26. – P. 17919 –17928.
127. Кытикова, О.Ю. Роль оксида азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк, Т.П. Новгородцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №71. – С. 105-111.
128. Бочарова, Н.В. Уровень метаболитов оксида азота в крови пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания / Н.В. Бочарова, Т.П. Новгородцева // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – №4 (71). – С. 27–31.

129. Zech, Jean-Christophe. Effect of cytokines and nitric oxide on tight junctions in cultured rat retinal pigment epithelium / Jean-Christophe Zech, Isabelle Pouvreau, Aline Cotinet, Olivier Goureau et al. // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 1998. – №9. – Р. 1600–1608.
130. Lundberg, J. Nitric oxide and the paranasal sinuses / J. Lundberg // The Anatomical Record. – 2008. – №291 (11). – Р. 1479–1484.
131. Лепейко, Л.Б. Активность NADPH-диафоразы в слизистой оболочке носа у крыс при длительном аэрозольном воздействии табачного дыма / Л.Б. Лепейко, Е.А. Гилифанов, В.А. Невзорова, И.В. Дюйзен // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. – №2. – С. 44–49.
132. Song, J.S. Nitric oxide induces MUC5AC mucin in respiratory epithelial cells through PKC and ERK dependent pathways / J.S. Song, CM Kang, MB Yoo et al. // Respiratory Research. – 2007. – №8 (1). – Р. 8–28.
133. Костенко, В.О. Механізми авторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко и др. // Вісник ВДНЗУ «Українська стоматологічна академія». – 2011. – №11 (3). – С. 150–154.
134. Vareille, M. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses / M. Vareille, E. Kieninger, MR. Edwards, N. Regamey // Clin Microbiol Rev. – 2011. – №24 (1). – Р. 210-229.
135. Крюков, А.И. Реологические свойства назального секрета. Методы направленного воздействия / А.И. Крюков, А.В. Артемьева-Карелова // Российская оториноларингология. – 2013. – №6 (67). – С. 87–91.
136. Миронченко, С.И. Нарушения метаболизма оксида азота при ультрафиолет-индуцированных повреждениях кожи морских свинок и их фармакологическая коррекция / С.И. Миронченко // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2015. – №3 (51). – С. 199–202.
137. Устьянцева, И.М. Апоптоз и воспалительный ответ / И.М. Устьянцева // Политравма. – 2007. – №1. – С. 74–80.

138. Едранов, С.С. Клеточно-молекулярные аспекты посттравматической регенерации слизистой оболочки околоносовых пазух / С.С. Едранов // Pacific Medical Journal. – 2016. – №2. – Р. 67–71.
139. Torre, D. Role of nitric oxide in HIV-1 infection: friend or foe? / D. Torre, A. Pugliese, F. Speranza // Lancet Infect Dis. – 2003. – №3. – Р. 128–129.
140. Schaffer, M. Nitric Oxide regulates wound healing / M. Schaffer, U. Tantry, SS Gross et al. // Journal of Surgical Research. – 1996. – №63. – Р. 237–240.
141. Schaffer, M.R. Inhibition of nitric oxide synthesis in wound: pharmacology and effect on accumulation of collagen in wounds / M.R. Schaffer, U. Tantry, F.J. Thornton, A. Barbul // Eur. J. Surg. – 1999. – №165. – Р. 262–267.
142. Weller, R. Increased expression of inducible nitric oxide (NO) syntase / R. Weller, A. Ormerod // Br. J. Dermatol. – 1997. – №136. – Р. 136–137.
143. Weller, R. Nitric oxide – a newly discovered chemical transmitter in skin / R. Weller // Br. J. of Dermatol. – 1997. – №137. – Р. 665–672.
144. Целуйко, С.С. Регенерация органов: учебное пособие / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, И.Ю. Саяпина Т.Л и др. – Благовещенск, 2018. – 208 с.
145. Поройский, С.В. Морфологическая характеристика процесса репаративной регенерации слизистой полости рта при различных способах её стимуляции / С.В. Поройский, И.В. Фирсова, А.В. Поройская, Ю.А. Македонова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2019. – №3. – С. 15–20.
146. Petersena, T.H. Strategies for lung regeneration / T.H. Petersena, E.A. Calle, L.E. Niklason // Mater. Today. – 2011. – №14 (5). – С. 196–201.
147. Leeman, K.T. Lung stem and progenitor cells in tissue homeostasis and disease / K.T. Leeman, C.M. Fillmore, C.F. Kim // Curr. Top. Dev. Biol. – 2014. – №107. – Р. 207–233.
148. Унцевский, В.С. Особенности течения раневого процесса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух после эндоназальных хирургических вмешательств / В.С. Унцевский, Ф.В. Семенов // Российская ринология. – 2021. – №29 (3). – С. 148-154.

149. Роуз, Л. Хэмм. Раны. Диагностика и лечение. Атлас-справочник / перевод с англ. под редакцией В.А. Митиша, Ю.С. Пасхаловой. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2021. – 526 с.
150. Tong, Y.F. Observation of maxillary mucosa restoration after the endoscopic sinus surgery operation of chronic sinusitis and nasal polyps / Y.F. Tong, X.Z. Sun, D.W. Li // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. – 2004. – №39 (7). – P. 402–406.
151. Khalmuratova, R. Effect of dexamethasone on wound healing of the septal mucosa in the rat / R. Khalmuratova, D.W. Kim, S.-Y. Jeon // *Am. J. Rhinol. Allergy*. – 2011. – №25. – P. 112–116.
152. Rawlins, E.L. Epithelialstem/progenitor cells in lung postnatal growth, maintenance, and repair / E.L. Rawlins, T. Okubo, J. Que et al. // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2008. – №73. – P. 291–295.
153. Романова, Л.К. Дыхательная система. – В кн.: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Ред. Саркисов Д. С. – М.: "Медицина", 1987. – С. 263–284.
154. Намаконова, В.С. Патофизиологические закономерности регенерационного потенциала эпителия дыхательных путей у животных различного возраста при общем охлаждении на фоне введения природных антиоксидантов (экспериментальное исследование): дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.03.03 – патологическая физиология / Намаконова Виктория Сергеевна. – Благовещенск, 2019. – 186 с.
155. Boers, J.E. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium / J.E. Boers, A.W. Amberg, F.B. Thunnissen // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157 – P. 2000–2006.
156. Chen, F. Stem cells in lung injury and repair / F. Chen, A. Fine // *Am. J. Pathol.* – 2016. – №186 (10). – P. 2544–2550.
157. Hong, K.U. In vivo differentiation potential of tracheal basal cells: evidence for multipotent and unipotent subpopulations / K.U. Hong, S.D. Reynolds, S. Watkins et al. // *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2004. – №286. – P. L643 – L649.

158. Кузубова, И.А. Регенеративные свойства легочного эпителия / И.А. Кузубова, Е.С. Лебедева, О.И. Титова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103. – №5. – С. 481–493.
159. Akram, K.M. Lung regeneration: endogenous and exogenous stem cell mediated therapeutic approaches / K.M. Akram, N. Patel, M.A. Spiteri, N.R. Forsyth // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – №17 (1). – P. 128.
160. Cole, B.B. Tracheal basal cells: a facultative progenitor cell pool / B.B. Cole, R.W. Smith, K.M. Jenkins et al. // Am. J. Pathol. – №177 (1). – P. 362–376.
161. Rock, J. Airway basal stem cells: a perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling / J. Rock, S. Randell, B. Hogan // Dis. Models Mech. – 2010. – №3 (9–10). – P. 545–556.
162. Rock, J.R. Notch-dependent differentiation of adult airway basal stem cells / J.R. Rock, X. Gao, Y. Xue et al. // Cell Stem Cell. – 2011. – №8 (6). – P. 639–648.
163. Tsao, P.N. Notch signaling prevents mucous metaplasia in mouse conducting airways during postnatal development / P.N. Tsao, S.C. Wei, M.F. Wu et al. // Development. – 2011. – №138 (16). – P. 3533–3543.
164. Paul, M.K. Dynamic changes in intracellular ROS levels regulate airway basal stem cell homeostasis through Nrf2-dependent Notch signaling / Paul M.K., Bisht B., Darmawan D.O. et al. // Cell Stem Cell. – 2014. – №15 (2). – P. 199–214.
165. Yan, Y. Nasal epithelial repair and remodeling in physical injury, infection, and inflammatory diseases / Yan Yan, William M. Gordon, De-Yun Wang // Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. – 2013. – №21 (3). – P. 263–270.
166. Hilding, A.C. Time-lapse relation to changes in the respiratory epithelium after minimal trauma / A.C. Hilding // Acta. Otolaryngol. – 1964. – №57. – P. 352–367.
167. Бобков, А.Г. Морфология дыхательной системы. Болезни органов дыхания / под ред. Н.В. Путова. – М.: Медицина, 1989. – С. 9–31.
168. Ramirez, R.D. Immortalization of human bronchial epithelial cells in the absence of viral oncoproteins / R.D. Ramirez, Shelley Sheridan, Luc Girard et al. // Cancer Res. – 2004. – №24. – P. 9027–9034.

169. Волкова, Л.И. Морфологическая характеристика слизистой бронхов при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите / Л.И. Волкова, А.А. Будкова, И.В. Суходоло // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 131. – №1. – С. 100–102.
170. Ганина, Е. Б. Морфофункциональные особенности мерцательного эпителия при различных заболеваниях дыхательных путей / Е.Б. Ганина, В.Г. Шестакова, А.А. Андреев // Тверской медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 9-17.
171. Voter, K.Z. Development of mucociliary transport in the postnatal ferret trachea / K.Z. Voter, M.W. Leigh, T.F. Boat // J. Appl. Physiol. – 1992. – Vol.73 (4). – P. 1500–1503.
172. Francis, R.J. Initiation and maturation of cilia-generated flow in newborn and postnatal mouse airway / R.J. Francis, B. Chatterjee, N.T. Loges et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell. Molec. Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. 1067–1075.
173. Тенчурина, Т.Г. Дисбаланс вазоактивных компонентов и его роль в формировании гипертрофических рубцов при пластических операциях / Т.Г. Тенчурина // Медицинские науки. – 2006. – №11. – С. 17–20.
174. Тюренков, И.Н. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков // Эксперимент. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71. – №1. – С. 49–51.
175. Тюренков, И.Н. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс, Е.В. Волотова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №7. – С. 50–57.
176. Сологуб, Т.В. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). Учебное пособие для врачей / Т.В. Сологуб, М.Г. Романцова, Н.В. Кремень и др. – М.: Академия Естествознания, 2008. – 142 с.
177. Кузин, М.И. Раны и раневая инфекция / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченка. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 591 с.

178. Пальчун, В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов / В.Т. Пальчун // Вестн. оториноларингологии. – 2009. – №2. – С. 4–6.
179. Целуйко, С.С. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе легких крыс под воздействием холодного воздуха / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, Д.А. Семенов и др. // Бюллетень. – 2012. – №46. – С. 69–76.
180. Солопов, В.Н. Мукоцилиарный транспорт при хроническом бронхите / В. Н. Солопов, И. В. Луничкина // Советская медицина. – 1987. – №10. – С. 3–5.
181. Невзорова, В.А. Курение табака и функциональнооморфологическое ремоделирование слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей / В.А. Невзорова, Е.А. Гилифанов, Т.В. Тилик // Российская оториноларингология. – 2010. – №4 (47). – С. 115–120.
182. Blake, J.B. On the mechanics of mucociliary flows / J.B. Blake, H. Winet // Biorheol. – 1980. – №11. – Р. 125–134.
183. Satir, P. The physiology of cilia and mucociliary interaction / P. Satir, M.A. Sleigh // Annu. Rev. Physiol. – 1990. – №52. – Р. 137–155.
184. Горбунов, М.М. Влияние ультраструктурных изменений внутриклеточных органелл на эвакуаторную функцию мерцательного эпителия и метод обнаружения ее с помощью криобиопсии / М.М. Горбунов, С.С. Целуйко, С.В. Зиновьев // Амурский медицинский журнал. – 2018. – №1–2 (20-21). – С. 14–19.
185. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.
186. Pundir, V. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery: a systematic review and meta-analysis / V. Pundir, J. Pundir, G.A. Lancaster et al. // Rhinology. – 2016. – №54 (1). – С. 3–19.
187. Jorissen, M. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery / M. Jorissen, C. Bachert C. // Rhinology. – 2009. – №47. – С. 280.

188. Durmus, ME. The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats / ME Durmus, Erol Karaaslan, Erdogan Ozturk et al. // Anesth Analg. – 2003. – №97. – Р. 1377–1380.
189. Зобов, В.В. Эффективность влияния новых производных пиримидина на физическую работоспособность крыс в условиях выполнения теста плавание до отказа / В.В. Зобов, Н.Г. Назаров, Г.Б. Выштакалюк и др. // Экология человека. – 2015. – №1. – С. 28–35.
190. Хмельницкая, Н.М. Оценка иммунного статуса слизистых оболочек при хроническом риносинусите / Н.М. Хмельницкая. С.В. Рязанцев, В.Н. Кокряков и др. // Вестн. оторинолар. – 1998. – №4. – С. 47–49.
191. Филатов, О.Ю. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот / О.Ю. Филатов, О.В. Кашаева, Д.Ю. Бугримов, А.А. Климович // Российский иммунологический журнал. – 2013. – №4 (16). – С. 385–390.
192. Brown, S.L. Myd88-dependent positioning of Ptgs2-expressing stromal cells maintains colonic epithelial proliferation during injury / S.L. Brown, T.E. Riehl, MR Walker et al. // J. Clin. Invest. – 2007. – №117. – Р. 258–269.
193. Pevsner-Fischer, M. Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions / M. Pevsner-Fischer, V. Morad, M. Cochen-Sfady et al. // Blood. – 2007. – №109. – Р. 1422–1432.
194. Будяков, С.В. Иммунокорригирующая эффективность Дерината при верхнечелюстном синусите / С.В. Будяков // Научные ведомости БелГУ Серия Медицина. Фармация. – 2010. – №22 (93). – С. 130–136.
195. Плечева, Д.В. Улучшение reparatивной регенерации в хирургии / Д.В. Плечева, В.П. Октябрьская, Т.Р. Ибрагимов и др. // Пермский медицинский журнал. – 2018. – №3. – С. 32–38.
196. Allen, Janice. Nitric oxide synthase inhibitors exert differential time-dependent effects on LPS-induced uveitis / Janice Allen M.C. McGachan, J.B. Ferrell et al. // Experimental eye research. – 1996. – №621. – Р. 21–28 .

197. Нероев, В.В. Применение доноров оксида азота и ингибиторов NO-синтаз при увеитах, травмах и другой офтальмопатологии / В.В. Нероев, Г.А. Давыдова, Т.С. Перова // Клиническая офтальмология. – 2005. – №4. – С. 172.
198. Шахмарданова, С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, В.В. Селецкая и др. // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №3. – С. 4–16.
199. Исмагилов, Ш.М. Комплексная терапия больных риносинуситами с учетом особенностей вегетативного статуса / Ш.М. Исмагилов, М.Н. Гилялов, М.Ф. Исмагилов // Инновационные технологии в медицине. – 2016. – №4 (96). – С. 36—38.
200. Нефедов, Д.А. Дерматопротекторная активность димефосфона в условиях редуцированного кровообращения / Д.А. Нефедов, А.В. Зеленская, Н.А. Сабирова, П.А. Галенко-Ярошевский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №5. – С. 99–106.
201. Нефедов, Д.А. Сравнительное исследование влияния димефосфона, актовегина и трентала на выживаемость кожно-фасциального аутотрансплантата в условиях недостаточности артериального кровоснабжения и венозного стаза / Д.А. Нефедов, А.В. Зеленская, В.В. Копица и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №3. – С. 102–108.
202. Osman, Erdoğan. Comparison of saline, hyaluronic acid and xylitol nasal irrigation solutions after endoscopic sinus surgery: a prospective randomized study / Osman Erdoğan, Onur İsmi, Yusuf Vayisoğlu et al. // KBB-Forum. – 2023. – №22 (1). – P. 057–062.
203. Baptista, P. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and tolerability of nebulized hyaluronic acid and xylitol based solution after septoturbinoplasty / P. Baptista, A. Moffa, L. Giorgi, M. Casale // J Pers Med. – 2023. – №13 (7). – P. 1160.
204. Cantone, E. Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic

- rhinosinusitis / E. Cantone, G. Castagna, S. Sicignano et al. // Int Forum Allergy Rhinol. – 2014. – №4 (6). – P. 484–487.
205. Prosdocimi, M. Exogenous hyaluronic acid and wound healing: an updated vision / M. Prosdocimi, C. Bevilacqua // Panminerva Med. – 2012. – №54 (2). – P. 129–135.
206. Karvinen, S. Keratinocyte growth factor stimulates migration and hyaluronan synthesis in the epidermis by activation of keratinocyte hyaluronan synthases 2 and 3 / S. Karvinen, S. Pasonen-Seppanen, J. Hyttinen et al. // BioI Chern. – 2003. – №278 (49). – P. 49495–49504.
207. Castelnuovo, P. From modeling to remodeling of upper airways: centrality of hyaluronan (hyaluronic acid) / P. Castelnuovo, G. Tajana, P. Terranova et al. // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2016. – №29 (2). – P. 160–167.
208. Савоськин, О. В. Характеристика различных методов получения гиалуроновой кислоты / О.В. Савоськин, Е.Ф. Семенова, Е.Ю. Рашевская и др. // Научное обозрение. Биологические науки. – 2017. – №2. – С. 125–135.
209. Mullol, J. Endothelin in human nasal mucosa / J. Mullol, B.A. Chowdhury, MV White et al. // Am J Respir Cell Mol BioI. – 1993. – №8. – P. 393–402.
210. Tanaka, Y. Endothelin-1 is involved in the growth promotion of vascular smooth muscle cells by hyaluronic acid / Y. Tanaka, Y. Makiyama, Y. Mitsui // Int J Cardiol. – 2000. – №76. – P. 39–47.
211. Grannum, Sant. Intravesical sodium hyaluronate inhibits the rat urinary mast cell mediator increase triggered by acute immobilization stress / Grannum Sant // The Journal of Urologyal. – 2002. – №167 (1). – P. 380–384.
212. Macchi, P. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study / P. Macchi, Castel Nuovo, P. Terranova, E. Digilio // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2013. – №1 (3). – P. 263–270.
213. Киселев, А.Б. Транскутанная терапия назальной обструкции, сопровождающей интермиттирующий аллергический и острый инфекционный ринит / А.Б. Киселев, А.Ю. Овчинников, Т.Г. Толстикова и др. // Эффективная

фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2017. – №2 (14). – С. 8– 12.

214. Чучуева, Н.Д. Оценка эффективности препарата Олифрин в лечении атрофического ринита с использованием русскоязычной версии опросника SNOT-25 в модификации Houser / Н.Д. Чучуева, Е.Л. Савлевич, В.С. Козлов, В.А. Доронина // РО. – 2020. – №4 (107). – С. 102–112.

215. Карпищенко, С.А. Новые тенденции в лечении хронического ринита / С.А. Карпищенко, О.А. Станчева // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – №15 (30). – С. 22–25.

216. Богомильский, М.Р. Симптоматическое лечение заложенности носа: повышение эффективности и безопасности топической терапии / М.Р. Богомильский, Е.Ю. Радциг, Н.Д. Пивнева // РМЖ. – 2022. – №2. – С. 31–35.

217. Behr, Wieland. Impact of Bepanthen and dexamphenol on human nasal ciliary beat frequency in vitro / Behr Wieland, Li Hansen, R. Birk et al. // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2023. – №280. – Р. 1–6.

218. Yuan, J. Alternative cell death mechanisms in development and beyond / J. Yuan, G. Kroemer // Genes & Development. – 2010. – №24 (2). – Р. 2592–2602.

219. Махина, Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах / Е.В. Махина, А.К. Пичигина, Е.В. Колдышева и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10 (часть 2) – С. 420–427.

220. Чернышова, А.Л. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия / А.Л. Чернышова, Н.В. Коломиец, Н.В. Бочкирева, Н.Г. Крицкая // Сибирский онкологический журнал – 2010. – №1. – С. 79–84.

221. Пожарисский, К.М. Иммуногистохимический профиль эндометриоидной аденокарциномы тела матки: ER, PR, HER-2, Ki-67 и их прогностическое значение / К.М. Пожарисский, Е.А. Самсонова, В.П. Тен и др. // Арх. патол. – 2005. – №2. – С. 13–17.

222. Feng, M. Automated quantitative analysis of Ki-67 staining and HE images recognition and registration based on whole tissue sections in breast carcinoma / M. Feng, Y. Deng, L. Yang et al. // Diagn Pathol. – 2020. – №15 (1). – P. 65.
223. Коршунова, И.А. Пролиферативная активность неопластической трансформации слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух / И.А. Коршунова, И.И. Бабиченко, В.И. Попадюк, М.Ю. Тепсаева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2011. – №2 (13) – С. 265.
224. Коршунов, А.Г. Пролиферативные маркеры в гемангиомах: иммуногистохимическое исследование и анализ прогностической значимости / А.Г. Коршунов, Л.В. Шишкина, А.В. Голанов // Арх. патол. – 2001. – №1. – С. 29–33.
225. Перцева, Т.А. Морфологические изменения слизистой оболочки бронхиального дерева при хроническом обструктивном заболевании легких и их значение в диагностике стадии заболевания / Т.А. Перцева // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – №1. – С. 50–51.
226. Епифанова, О.И. Радиоавтография / О.И. Епифанова, В.В. Терских, А.Ф. Захаров. – М.: Высшая школа, 1977. – 248 с.
227. Xu, F.M. Replication-dependent mutagenesis by 5-bromodeoxyuridine: identification of base change and sequence effects on mutability / F.M. Xu, J.A. Greenspan, R.L. Davidson // Somat. Cell. Mol. Genet. – 1990. – Vol. 16 (5). – P. 477–486.
228. Risberg, B. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications / B. Risberg, K. Karlsson, V. Abeler et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2002. – №21 (2). – P. 155–160.
229. Gelardi, M. Nasal cytology in allergic rhinitis: rare observation of pollen degranulation / M. Gelardi, R. Giancaspro, P. Pecoraro, M. Cassano // Int. Forum Allergy Rhinol. – 2021. – №11. – P. 1710–1711.
230. Нестерова, К.И. Цитологическое исследование слизистой оболочки у пациентов с хроническими гнойными риносинуситами различной этиологии /

- К.И. Нестерова, А.А. Нестерова, А.И. Мусиенко и др. // Медицинский альманах. – 2018. – № 2 (53). – С. 30–33.
231. Захарова, Н.М. Структурная перестройка слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у больных с полипозным риносинуситом по данным цитологического и гистологического исследования / Н.М. Захарова, И.П. Шабалова, В.И. Егоров и др. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – №5 (7). – С. 479–485.
232. Матвеева, Л.А. Местный иммунитет при болезнях легких у детей / Л.А. Матвеева, А.Я. Осин. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1986. – 104 с.
233. Покровская, М. П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны / М. П. Покровская, М. С. Макаров; Под общ. ред. П. М. Журавлева; Глав. военно-сан. упр. Красной Армии. — Москва: Медгиз, 1942. — 43 с.
234. Камаев, М.Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М.Ф. Камаев. – М.: Медицина, 1970. – 159 с.
235. Волков, А.Г. Кристаллография носового секрета у детей / А.Г. Волков, И.В. Добытко // Российская оториноларингология. – 2008. – №4. – С. 61–65.
236. Ходько, С.В. Эффективность лекарственных препаратов природного происхождения в экспериментальных моделях воспаления верхних дыхательных путей: диссер. ... канд. мед. наук: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.03.03 – патологическая физиология / Ходько Светлана Владимировна. – Санкт-Петербург, 2015. – 170 с.
237. Jiangtao, Xu. Astragalus polysaccharides attenuate ovalbumin-induced allergic rhinitis in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NOD2-mediated NF- $\kappa$ B activation / Jiangtao Xu, Qiong Zhang, Z. Li et al. // Journal of Medicinal Food. – 2021. – №24 (1). – Р. 1–9.
238. Johansson, P. Blood flow in the rabbit maximally sinus / P. Johansson, J. Kunlien // Acta Otolaringol. – 1988. – №106. – Р. 299–305.

239. Zhonglu, Liua. Analysis of expression of ILC2 cells in nasal mucosa based on animal model of allergic bacterial infection rhinitis / Zhonglu Liua, XinYanga, X. Liu et al. // Journal of Infection and Public Health. – 2021. – №14 (1). – P. 77–83.
240. Bland, JM. Measuring agreement in method comparison studies / JM. Bland, DG. Altman // Statistical Methods in Medical Research. – 1999. – №8 (2). – P. 135–160.
241. Шекунова, Е.В., Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз / Е.В. Шекунова, М.А. Ковалева, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2020. – №10 (1). – С. 19–28.
242. Агапитова, М. Е. Особенности структурных изменений слизистой оболочки носа у жителей промышленного города в норме и при хроническом неспецифическом рините / М.Е. Агапитова // РО. – 2009. – №1. – С. 38-42.
243. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М., Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
244. Боровиков, В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов [2-е изд.] / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
245. Стентон, Гланц. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
246. Павлов, А.В. Гистофизиология эпителия трахеи у крыс в постнатальном онтогенезе / А.В. Павлов, Л.И. Есев // Морфология. – 2014. – Т. 146. – №6. – С. 80–86.
247. Красноруцкая, О.Н. Практический опыт применения программ восстановительного лечения пациентов после COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций / О.Н. Красноруцкая, А.А. Зуйкова, Д.Ю. Бугримов и др. // Лечащий врач. – 2020. – №12. – С. 72–79.
248. Шабалин, В.В. Биофизические механизмы формирования твердофазных структур биологических жидкостей человека: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 03.01.02 – Биофизика / Шабалин Владимир Владимирович. – Санкт-Петербург, 2018. – 375 с.

249. Арефьева, Н.А. Иммунологические исследования в ринологии / Н.А. Арефьева, Ф.А. Кильсенбаева, Л.Ф. Аз nabeva и др. – Уфа: «Башкортостан», 2005. – 88 с.
250. Рихельманн, Г. Мукоцилиарный транспорт: экспериментальная и клиническая оценка / Г. Рихельманн, А.С. Лопатин // Российская ринология. – 1994. – № 4. – С. 33–47.
251. Деформация перегородки носа. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России. – 2025. – 17 с.