

Циклоферон как средство противорецидивной терапии больных хроническим гиперпластическим синуситом

И. П. ВАСИЛЕНКО¹, М. Г. РОМАНЦОВ², А. И. КРЮКОВ³, С. С. ГРИГОРЯН¹, А. Л. КОВАЛЕНКО²

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

² ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

³ Московский НИИ уха, горла и носа МЗ РФ

Cycloferon as an Agents of Antirelapsing Therapy in Patients with Chronic Hyperplastic Sinusitis

I. P. VASILENKO, M. G. ROMANTSOV, A. I. KRUKOV, S. S. GRIGORYAN, A. L. KOVALENKO

N.F.Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

Polysan Co, St.Petersburg

Moscow Research Institute of Otorhinolaryngology, Moscow

В статье представлен материал по эффективности циклоферона как средства противорецидивной терапии 123 больных хроническим гиперпластическим синуситом. Лекарственная индукция эндогенных интерферонов обоснована особенностями местного мукозального иммунитета, вирусной инвазией и персистенцией вирусов в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазухах, а также различной степенью дефицита продукции интерферона. Показана клиническая эффективность у 53% больных, рецидивирование заболевания наблюдали лишь в 13,1% случаев у получавших циклоферон против 33,3% пациентов, находившихся на местной кортикостероидной терапии.

Ключевые слова: хронический гиперпластический синусит, циклоферон, противорецидивное лечение, интерфероновый ответ.

The data on the efficacy of cycloferon as an agents of antirelapsing therapy in management of 123 patients with chronic hyperplastic sinusitis are presented. The drug induction of endogenous interferons was validated by the properties of the local mucosal immunity, virus invasion and virus persistence in the nasal and accessory nasal sinuses mucosa, as well as by different levels of the interferon production deficiency. The clinical efficacy was stated in 53% of the cases. The relapses were recorded in 13.1% of the patients treated with cycloferon vs. 33.3% of the patients under the local corticosteroid therapy.

Key words: chronic hyperplastic sinusitis, cycloferon, antirelapsing therapy, interferon response.

Занимая лидирующее место в структуре заболеваний верхних дыхательных путей, хронические синуситы выявляются у 5–10% населения, при этом наиболее неблагоприятной формой воспалительных заболеваний околоносовых пазух является хронический гиперпластический синусит, распространённость которого составляет 1,1% среди заболеваний ЛОР-органов, а показатель рецидивирования гиперпластического синусита достигает 60% [1–3].

Распространённым методом терапии полипозного синусита является хирургическое лечение с последующим курсом противорецидивной терапии, при этом в качестве препаратов используются иммуномодуляторы и топические глюкокортикоиды [4–6].

Учитывая значимую роль в течении полипозного синусита местного мукозального иммуните-

та, вирусную инвазию и персистенцию вирусов в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазухах, становится очевидным несовершенство местной кортикостероидной терапии. Эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей в комплексе с интраэпителиальными лимфоцитами являются основной структурной зоной, где осуществляется иммунологическая регуляция [7–10]. В связи с этим важное место отводится интерферонам (цитокинам), выполняющим роль кооперации клеток, участвующих в иммунном ответе. Принимая во внимание роль вирусной инвазии и персистенции вирусов в качестве триггерного механизма в развитии гиперпластического синусита и возможного возникновения неопластического процесса [11–12], представляется целесообразным изучение эффективности индукторов интерферона (в частности циклоферона) в противорецидивном лечении хронического полипозного синусита.

Лекарственная индукция интерферонов, в условиях развивающегося блока противовирусного

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18. НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи

действия интерферонов, поддерживает клеточную защиту, делая её эффективной против активно развивающейся инфекции. Основными факторами защиты клеток при лекарственной индукции интерферонов 1-го типа является активация дс-РНК-зависимой протеинкиназы, олигоаденилат-синтетазы и РНКазы L и синтез Мх белка, блокирующего активность вирусспецифической РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Ранний индуктор интерферона 1-го типа, на основе акридонуксусной кислоты (циклоферон) адресно транспортируются в клеточное ядро, увеличивая время пребывания препарата в клетках, повышая интерферониндуцирующую активность. Препарат запускает каскад реакций, приводящий к усилению синтеза интерферона, концентрация которого нарастает от 2 до 8 часов, превышая исходный уровень в 2,6–4 раза. Транскрипция гена мРНК интерферона-альфа уже к 6 часам от начала воздействия достигает максимума, превышая фоновый уровень в 29–44 раза, указывая, что индукция гена мРНК-ИФН есть первичный ответ клеток моноцитарной линии. Циклоферон, снижая эффект вирусиндуцированного блокирования синтеза собственных белков клетки на стадии внутриядерной сборки вирусных капсидов, блокирует инкорпорацию вирусной ДНК в пресформированные капсиды, а на поздней стадии репликативного цикла вируса препятствует «одеванию» вирусных капсидов в липопротеидную оболочку и выходу вирусного потомства [13–14].

Целью исследования — оценка эффективности терапии, включающей циклоферон в комплексное противорецидивное лечение, в сочетании с хирургическим вмешательством для повышения эффективности проводимого лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 123 пациента с хроническим полипозным синуситом в возрасте от 15 до 76 лет, среди них 51 (41,6%) мужчина и 72 (58,4%) женщины, большую часть наблюдаемых пациентов — 101 (83,2%) больной составили лица трудоспособного возраста (от 20 до 60 лет). 78 (63,4%) пациентов отмечали в анамнезе простудные заболевания, связывая их с гриппом и ОРВИ, обострением герпетической инфекции. 35 больных в качестве первопричины заболевания выделяли установленную и подтверждённую аллергию на медикаменты (70%), продукты питания (13,3%) и бытовые аллергены (5,6%). Длительность заболевания колебалась от 2 до 10 лет у 71,2%, от 10 до 20 лет и более у 28,8% больных. Рецидивирующий характер полипозного процесса обусловил деление больных на две основные группы: 1-я группа включала 43 пациента (35%) с первично-выявленным полипозным процессом; 2-я группа — 80 пациентов (65%) с рецидивирующим полипозным синуситом.

Все эти больные ранее получали антибактериальную, гипосенсибилизирующую терапию, гормональное и физиотерапевтическое лечение, перенесли однократную и повторные (до 7 раз) полипомии носа и подслизистую резекцию носовой перегородки (6 случаев), нижнюю конхотомию — 16 случаев, гайморотомию и операции по Калдвелл–Люкку (20 пациентов).

По частоте рецидивов среди больных с рецидивирующим полипозным синуситом выделены группы больных до 2 лет — 21 (26,3%) пациент, от 2 до 5 лет — 18 (22,5%) пациентов, от 5 до 10 лет — 30 пациентов (37,5%), от 10 и более лет — 11 пациентов (13,7%). Из основных клинических симптомов доминировало затруднение носового дыхания (90,7% — 111 пациентов); выделения из носоглотки слизистого и слизисто-гнойного характера беспокоили 99 (80,5%) больных, нарушения обоняния отмечали 90 (73,1%) больных. Хронические неспецифические заболевания лёгких выявлены у 32 (25,9%) больных, хронический обструктивный бронхит у 9,3%, бронхиальная астма — у 16,7%. Описанная клиническая группа больных хроническим полипозным синуситом характеризовалась незначительной ранее проведённой эффективностью консервативного и оперативного лечения.

Разработана тематическая карта, заполнявшаяся на каждого больного, где фиксировались паспортные, анамнестические, общеклинические данные, подробные результаты функционального обследования, лабораторные данные.

Осмотр ЛОР-органов начинали с лицевого скелета и оценки состояния наружного носа, далее переходили к задней риноскопии, при которой оценивали расположение носовой перегородки, состояние слизистой оболочки, наличие, характер выделений и их локализация, состояние нижней и средних носовых раковин, наличие и локализация полипозных вегетаций, степень распространённости полипозного процесса.

Для эндоскопического обследования полости носа использовали набор жёстких эндоскопов системы Hopkins с углом зрения 0 и 300 диаметром 2,7 и 4 мм.

Оценку всасывательной и выделительной функций мерцательного эпителия слизистой оболочки носа осуществляли изучением транспортной функции с помощью полимерной водорастворимой плёнки из оксипропилметилцеллюлозы [15].

Исследование обонятельной функции полости носа проводили методом В. И. Воячека, используя стандартный набор пахучих веществ [16].

Дыхательную функцию оценивали, используя компьютерный ринопневмометр для выполнения активной ринонаметрии «Rhinospir-164».

Рентгенография околоносовых пазух проводилась по Я. А. Фаустовскому, что дало возможность оценить состояние клеток решётчатого лабиринта. Высокоинформативным методом в оценке состояния полости носа и околоносовых пазух, степени распространённости патологического процесса и для определения объёма хирургического вмешательства являлась компьютерная томография (использован томограф «SitiMax») полости носа и околоносовых пазух [17].

Интраоперационный материал подвергался гистологическому исследованию. Особое внимание уделяли типу клеточной инфильтрации, степени воспалительной реакции, наличию фиброзного процесса, количеству желёз и состоянию мерцательного эпителия, степени его дисплазии.

Оценку состояния системы интерферона проводили по методике С. С. Григорян и др., позволяющей оценить количественные параметры интерфероновой реакции [18].

В работе использован циклоферон — отечественный индуктор интерферона, препарат индуцирует синтез раннего интерферона макрофагами, нейтрофилами, В-лимфоцитами с максимальной продукцией к 8 часам и длительностью действия в течение 24 часов. Препарат не обладает пирогенностью, аллергенностью, не вызывает аутоиммунных процессов, хорошо сочетается с традиционными терапевтическими лекарственными средствами. Циклоферон быстро проникает в кровь, хорошо диффундирует в биологические жидкости, выводится почками в неизменном виде в течение 24 часов.

Использован раствор циклоферона 125 мг/мл при интрамукозном введении по точкам остеоментального комплекса (на 1-2-4-6-8-10-12-14 дни), далее введение 3 раза в неделю до достижения стабильной коррекции дефицита α -ИФН и γ -ИФН. Апликации линимента 5% циклоферона в послеоперационные

Таблица 1. Исходный уровень показателей ИФН-статуса у наблюдаемых больных

Субтипы ИФН	Норма показателей, ед/мл	Степень выраженности изменений, число больных (абс. ч/%)			
		I	II	III	IV
1-я группа (первичный полипозный синусит), n=43					
ИФН-альфа	640,0±32 608—672	14/32,5	20/46,5	7/16,3	2/4,6
ИФН-гамма	64,0±16,0 48—80	—	34/79,0	9/21,0	—
2-я группа (рецидивирующий полипозный синусит), n=80					
ИФН-альфа	640,0±32 608—672	16/20,5	46/57,5	18/22,5	—
ИФН-гамма	64,0±16,0 48—80	—	25/31,2	43/53,8	12/15,0

полости проводились, начиная со стадии образования кровяного сгустка (по W. Hosemann, 1991) в раннем послеоперационном периоде в течение 12—16 недель до окончания процессов мезенхимальной перестройки.

Для уточнения влияния циклоферона на цитокиновый профиль проведено исследование спектра циклоферон-индуцированных цитокинов на основе выявления иРНК для цитокинов в человеческих перевиваемых клеточных линиях иммунного и неиммунного происхождения. В результате установлено, что циклоферон является индуктором смешанного Th2/Th1 иммунного ответа [13—14].

Статистическая обработка проводилась после проверки данных на нормальное распределение с помощью теста Шапиро—Уилка. Для обработки количественных признаков использовался *t*-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

I стадия распространённости полипозного процесса выявлена у 16,3%, II стадия — у 26%, III стадия — у 41,5%, IV — у 16,3% больных. В 46,4% случаев полипозный процесс сопровождался наличием экссудата (серозного или гнойного) в верхнечелюстных пазухах, который верифицировался либо в предоперационном периоде (при диагностической пункции верхнечелюстной пазухи), либо при проведении оперативного вмешательства. Нам не удалось выявить чёткой корреляционной связи между распространённостью полипозного процесса и наличием гнойного воспаления. Наибольший процент гнойно-полипозного поражения отмечался при III—IV стадиях, что обусловлено не только чисто механическим фактором obturации выводных соустьев пазух полипами или рубцовым процессом, но и выраженными изменениями местного мукозального иммунитета. Однако у больных с I и II стадиями распространённости полипозного процесса выявлен выраженный гнойно-воспалительный процесс, по поводу которого пациенты изначально обращались за медицинской помощью, воспалительный процесс явился следствием раннее перенесённого вирусного заболевания (ОРВИ, грипп).

Из числа обследованных у 25,9% пациентов выявлены хронические неспецифические заболевания лёгких (обструктивный бронхит, бронхиальная астма), доминировала инфекционно-

аллергическая форма заболевания. Длительность заболевания бронхиальной астмой колебалась от 3 до 20 лет с частыми обострениями, особенно в осенне-зимний период и после перенесённого ОРВИ. Именно в этой группе больных отмечался высокий процент рецидивирования полипозного синусита. Показатели изменений параметров интерфероновой реакции у пациентов двух наблюдаемых групп представлены в табл. 1.

Дисфункция системы ИФН у больных 1-й группы проявилась снижением у 79% больных гамма-ИФН продуцирующей способности лейкоцитов до II степени, тогда как у пациентов 2-й группы снижение отмечено лишь у 53,8% больных по продукции ИФН-гамма, а у 15% больных снижение до IV степени, в отличие от пациентов 1-й группы. По продукции альфа-ИФН в двух группах больных значимых различий не выявлено. III—IV степень выраженности изменений в продукции гамма-ИФН была характерна для пациентов 2-й группы.

У больных с первично выявленным полипозным синуситом (1-я группа) изменения в иммунном статусе носили разнонаправленный характер и определялись степенью выраженности воспалительного процесса. В 10 случаях отмечался нейтрофильный лейкоцитоз, у 7 больных имела место активация T-клеточного иммунного ответа (повышение абсолютного количества CD3+клеток до 2500 кл/мл, при уровне нормы до 800 кл/мл; CD8+лимфоцитов до 1100 кл/мл при норме до 800 кл/мл). У 10 больных отмечено повышение абсолютного количества NK (CD16+) до 780 кл/мл (при норме до 450 кл/мл). Со стороны гуморального иммунитета у 10 больных снижение количества IgG до 7 мг/мл при норме 18 мг/мл и в 16 случаях повышение содержания IgE до 250 Ед/мл при норме 110 Ед/мл. У больных 2-й группы — с рецидивирующим полипозным синуситом в 10 случаях наблюдалось повышение абсолютных показателей CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ лимфоцитов, а в 25 случаях — повышение в 3,8 раза NK-клеток; снижение в 3 раза уровня IgG на фоне увеличения в 3,2 раза количества IgE. С учётом особой роли в триггерном ме-

ханизме персистенции вирусов, с изменением уровня цитокинов в виде дисфункции продукции альфа-ИФН и гамма-ИФН, целесообразно применение циклоферона, для коррекции иммунных нарушений и системы ИФН.

Впервые тесная связь между хроническим полипозным синуситом и заинтересованностью системы интерферона выявлена в исследовании А. Е. Константинова, при использовании в лечении назального полипоза с противорецидивной целью комбинации интерферонов (виферон) и индукторов интерферона (циклоферон, амиксин). Положительный эффект достигнут системным введением препаратов [19].

Система интерферона выявляет заинтересованность при развитии полипозного синусита и характеризуется появлением ранних изменений, определяется тесная корреляционная связь между степенью распространённости, продолжительностью и «агрессивностью» полипозного процесса и изменениями в системе интерферона. Чем длительнее и распространённее полипозный процесс, тем глубже дефицит гамма-интерферона, достигающего III–IV степени, особенно при сочетании полипозного синусита с бронхиальной астмой. Дефицит альфа-интерферона достигает высоких степеней при ассоциации полипозного синусита с выраженным воспалительным процессом. Выраженное снижение титров альфа-интерферона до III–IV степени характерно для больных с первично выявленным полипозным синуситом.

Больным с рецидивирующим полипозным синуситом (70 пациентов) проведён курс противорецидивной терапии циклофероном. Принимая во внимание более глубокие сдвиги в показателях интерферонового ответа (см. табл. 1) у больных с рецидивирующим полипозным синуситом, применялся прерывистый курс введения циклоферона длительностью до 6 месяцев. При изучении спектра циклоферон-индуцированных цитокинов на основе выявления иРНК для цитокинов в человеческих перевиваемых клеточных линиях иммунного и неиммунного происхождения показано ингибирование продукции мРНК циклофероном для ИЛ-4, ИЛ-10, основных противовоспалительных цитокинов, являющихся антагонистами гамма-ИФН, запускающих Th2-иммунный ответ. Препарат индуцирует ФГА-стимулированный иммунный ответ для ТНФ-альфа, ИЛ-1, ИЛ-8, альфа-ИФН (провоспалительные цитокины), являясь индуктором смешанного Th1/Th2 иммунного ответа [13–14].

После операции использованы интрамукозные инстилляции в полости пазух 5% линимента циклоферона и его аппликации в послеоперационные полости. В течение 2 недель применялось трёхразовое введение препарата в неделю, затем

14 дней перерыв, далее 2-недельные курсы чередовались с 2-недельными перерывами. За период наблюдения пациенты отмечали субъективно выраженное уменьшение количества выделений из носа, улучшение отхождения отделяемого, свободное носовое дыхание. Пациенты с бронхиальной астмой отмечали улучшение дыхательной функции, показателей лёгочной вентиляции, в более лёгкой форме протекали традиционные весенне-осенние обострения, что позволило снизить дозы гормональных препаратов, а в ряде случаев отказаться от них. Максимальный эффект от комбинированного лечения полипозного синусита с использованием микроэндориносинусирургии и циклоферона в послеоперационном периоде отмечен у больных с первично выявленным полипозным синуситом I и II степени распространённости процесса, за счёт его умеренно выраженной обратимости патологического процесса. У больных рецидивирующим полипозным синуситом с дефицитом ИФН-продукции III и IV степени хороший результат от проведённой комплексной терапии проявился отсутствием клинических признаков рецидивирования полипозного процесса на фоне повышения продукции уровня интерферонов (табл. 2).

Группа больных с рецидивирующим полипозным синуситом требовала более тщательного динамического наблюдения в отсроченном периоде через 12 мес, в связи с необходимостью проведения повторных курсов индуктивной интерферонотерапии циклофероном. Повторные курсы проведены 45 больным с рецидивирующим полипозным синуситом через 12 месяцев и 28 больным с первично выявленным полипозным синуситом.

Для проведения сравнительного анализа эффективности комплексного лечения полипозного синусита с использованием эндоскопической риносинусирургии и противорецидивного лечения индуктором интерферона циклофероном в качестве сравнения проанализирована эффективность у больных, получавших кортикостероидные топические препараты (назонекс, альцедин). Группа сравнения представлена 25 пациентами с первично выявленным полипозным синуситом, с рецидивирующим синуситом и с синдромом Самтера. У 12 (48%) человек отмечен положительный эффект применения назальных кортикостероидов, проявляющийся уменьшением отёчности слизистой оболочки полости носа, улучшением носового дыхания, однако на фоне положительной местной динамики показатели интерферонового ответа оставались без изменений, указывая на отсутствие активного воздействия на одно из этиопатогенетических звеньев формирования полипозного процесса. У 8 (32%) больных ожидаемого эффекта от применения местных кортикостероидных препаратов

Таблица 2. Показатели интерферонового статуса больных через 12 месяцев

Субтипы ИФН	Уровень нормы, %	Степень выраженности дефицита, %			
		I	II	III	IV
Первичный полипозный синусит, n=28					
ИФН-альфа	Исходный уровень	32,5	46,5	16,3	4,6
	Уровень нормы — 0				
ИФН-гамма	Через 12 мес	11,0	—	—	—
	Уровень нормы — 89,0				
	Исходный уровень	—	79,0	21,0	—
ИФН-альфа	Уровень нормы — 0				
	Через 12 мес	22,0	—	—	—
	Уровень нормы — 78,0				
Рецидивирующий полипозный синусит, n=45					
ИФН-альфа	Исходный уровень	20,5	57,5	22,5	—
	Уровень нормы — 0				
ИФН-гамма	Через 12 мес	17,5	17,5	—	—
	Уровень нормы — 82,5				
	Исходный уровень	—	31,2	53,8	15,0
ИФН-альфа	Уровень нормы — 0				
	Через 12 мес	67,5	6,6		
	Уровень нормы — 26,0				

не отмечалось, даже при замене одного препарата другим: сохранялась гиперсекреция, заложенность носа, отмечена распространённость полипозного синусита до уровня II степени. У 5 (20%) человек отмечена отрицательная динамика, выражающаяся ухудшением носового дыхания за счёт обилия слизистых выделений при активном рецидивировании полипозного синусита. Трое из этих больных были переведены на терапию циклофероном, где был получен более стойкий и выраженный клинический эффект.

Заключение

Занимая лидирующее положение в структуре заболеваний верхних дыхательных путей, хронические синуситы выявляются у 5—10% населения. Наиболее неблагоприятной формой воспалительных заболеваний околоносовых пазух является хронический гиперпластический (полипозный) синусит, распространённость которого составляет 1,1% от всего населения, частота рецидивирования полипозного синусита колеблется в пределах от 5 до 60%. Наиболее распространённой тактикой лечения является хирургическое вмешательство с последующим курсом противорецидивной терапии; широкое распространение получили топические кортикостероиды V поколения, но их существенным недостатком является иммунодепрессивное действие на слизистую оболочку

носа, подавление активности лимфоидного аппарата дыхательных путей, угнетение симпатoadrenalной системы при длительном применении. Учитывая, что в возникновении и течении полипозного синусита большую роль играет состояние мукозального иммунитета, роль вирусной инвазии в качестве триггерного механизма полипоза и персистенции вирусов в слизистой оболочке носа и околоносовых пазухах, очевидным является несовершенство местной кортикостероидной терапии, а целесообразность применения циклоферона в противорецидивном лечении обоснована.

У больных хроническим полипозным синуситом выявлена различная (II—III) степень дефицита продукции интерферона. Этиопатогенетический подход в лечении полипозного синусита включает максимально щадящее и минимально инвазивное оперативное вмешательство в объёме эндориносинусохирургии с последующей противорецидивной терапией циклофероном. Резюмируя результаты лечения пациентов, получавших местную терапию кортикостероидами, следует отметить клиническую эффективность в 47% случаев против 53% больных, получавших циклоферон. В 33% случаев наблюдали гиперсекрецию, ухудшение носового дыхания, активное рецидивирование заболевания у пациентов группы сравнения против 13,1% больных получавших лечение циклофероном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муминов А. И., Плужников М. С., Рязанцев С. В. Полипозные риносинуситы. Ташкент, Медицина, 1990; 152.
2. Портенко Г. М. Совершенствование диагностики, клиники, профилактики и лечения полипозного риносинусита. Автореф. дисс. д.м.н. Калинин. 1989; 33.
3. Тарасов Д. И. К этиологии, патогенезу, клинике и лечению при полипозных синуситах. Автореф. дисс. д.м.н. М.: 1965; 45.
4. Добрынин К. Б. Транскраниальная электростимуляция в противорецидивном лечении полипозного риносинусита. Автореф. дисс. д.м.н. 1999; 39.
5. Лопатин А. С. Внутриносые корригирующие операции в комплексном лечении различных форм хронического полисинусита. Автореф. дисс. к.м.н. М.: 1989; 22.
6. Лопатин А. С. Принципы общей и местной стероидной терапии в лечении полипозных риносинуситов. Рос ринология 1996; 32: 31—33.

7. *Арефьева Н. А.* Иммунологические аспекты рецидивирующих ринитов. Рос ринология. 1996; 2: 10—12.
8. *Азнабаева Л. Ф., Арефьева Н. А., Салахлова А. Х.* Продукция цитокинов клетками иммунной системы у больных различными формами хронического риносинусита. Вестн отоларингол 2001; 2: 8—10.
9. *Ельков И. В., Астахова Г. М., Кузнецова О. Н.* Лечение персистирующей вирусной инфекции при хроническом гайморите. Рос ринолог 1994; 2: 54.
10. *Быкова В. П.* Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. Рос ринолог 1999; 1: 5—9.
11. *Cajal N., Surdan C.* Determinanari oto-rino-lariengienr in inflectiile virotice. Oto-rino-larieng 1971; 2: 81—94.
12. *Papulekar S. S., Rapoport A., Paoness D.* Epstein-Barr virus the ravager. Ann Otol 1978; 87: 5: 729—735.
13. *Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Коваленко А. Л.* Циклоферон: итоги и перспективы клинического применения. СПб.: 1999; 80.
14. *Романцов М. Г., Ершов Ф. И., Коваленко А. Л.* Индукторы интерферона: перспективы применения в клинике. Врач 1999; 3: 36—39.
15. *Пискунов С. В.* Методика исследования транспортной функции мерцательного эпителия. Евпатория. 1995; 59—61.
16. *Воячек В. И.* Болезни носовой перегородки. Болезни носа и придаточных полостей. Киев. 1941; 240—261.
17. *Duvoisin B., Landry M.* Low-dose CT and inflammatory disease of the paranasal sinuses. Neuroradiology 1991; 33: 403—406.
18. *Григорян С. С., Майоров И. А., Иванова А. М.* Оценка интерферонового статуса людей по пробам цельной крови. Вопросы вирусол 1998; 4: 433—436.
19. *Константинов А. Е.* Использование интерферонов и их индукторов в комплексном лечении полипозных риносинуситов. Автореф. дисс к.м.н. М.: 2000; 21.