

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 14, №4*

2015



## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.216.1-002+615.33

#### **ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ ПРИ ТЕРАПИИ 14- И 16-ЧЛЕННЫМИ МАКРОЛИДАМИ**

© **Гараютина О.И., Отвагин И.В., Рафальский В.В.**

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

**Резюме:** Целью данного исследования являлась оценка продукции цитокинов у пациентов с хроническим риносинуситом и ее изменение на фоне терапии макролидами. В исследование было включено 102 пациента с хроническим риносинуситом, которые в течение 21 дня получали Кларитромицин (группа 1) или Джозамицин (группа 2) 500 мг 2 раза в день. Концентрацию цитокинов определяли в промывных воды синуса, с помощью мультиплексного анализа («Bio-Plex», Bio-Rad, США). Использовалась панель Human Cytokine 17-Plex. Разница средних значений концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GM-CSF, MCP-1, TNF- $\alpha$  в группах 1 и 2 после окончания терапии была статистически недостоверна. Выявлены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия для IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, g-IFN, MIP-1 $\beta$ . Таким образом, у пациентов с хроническим риносинуситом, получавших в течение 21 дня терапию Кларитромицином определяются достоверно более низкие уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, g-IFN, MIP-1 $\beta$ , по сравнению с пациентами, получавшими терапию Джозамицином. Такое действие Кларитромицина можно объяснить ингибирующим влиянием на продукцию цитокинов моноцитами/макрофагами.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит, макролиды, цитокины

#### **CYTOKINE PRODUCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS IN TREATMENT WITH 14- AND 16-MEMBERED MACROLIDES**

**Garayutina O.I., Otvagin I.V., Rafalsky V.V.**

*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

**Summary:** The aim of this study was to evaluate cytokine production in patients with chronic rhinosinusitis and its change during therapy with macrolides. The study included 102 patients with chronic rhinosinusitis that had a 21 day course of Clarithromycin (Group 1) or Josamycin (Group 2) 500 mg 2 times a day. Concentration of cytokines was determined in the wash water sinus, using multiplex analysis ("Bio-Plex", Bio-Rad, USA). Used a panel of Human Cytokine 17-Plex. The difference between mean values of concentrations of cytokines IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GM-CSF, MCP-1, TNF- $\alpha$  in groups 1 and 2 after the end of therapy was statistically significant. There were significant ( $p < 0.05$ ) differences for IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, g-INF, MIP-1 $\beta$ . Thus, in chronic rhinosinusitis patients treated for 21 days with Clarithromycin significantly lower levels of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, g-IFN, MIP-1 $\beta$  were identified, compared with patients who received Josamycin. Such effects of Clarithromycin can be explained by an inhibitory effect of monocytes/macrophages on cytokine production.

**Key words:** chronic rhinosinusitis, macrolides, cytokine

### **Введение**

Хронический риносинусит (ХРС) – широко распространенное заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) длительностью более 12 нед. Основными диагностическими критериями ХРС являются: затруднение носового дыхания, выделения из носа, боль или давление в области проекции ОНП, головная боль, нарушение обоняния и ухудшение общего самочувствия [6].

Этиология и патогенез ХРС до сих пор остаются не до конца изученными. Считается, что определяющее значение в формировании хронического воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей имеет состояние барьерной функции иммунной системы слизистых

дыхательных путей. Во многом, ключом для понимания процессов хронического воспаления являются данные по продукции цитокинов, особенно иммунокомпетентными клетками слизистых оболочек верхних дыхательных путей [6, 10].

Принимая во внимание, что при ХРС имеет место гиперпродукция отдельных провоспалительных цитокинов и хемокинов, является перспективным изучение возможности использования для терапии данного заболевания лекарственных средств обладающих как противовоспалительным и иммуномодулирующим, так и антибактериальным действием [8, 16].

С этой позиции, одним из наиболее перспективных подходов в терапии ХРС является использование 14- или 15-членных макролидов, которые помимо антибактериальной активности обладают способностью модифицировать иммунный ответ [7, 16]. В существующих единичных исследованиях изучающих эффективность макролидов при ХРС использовались достаточно длительные курсы терапии – 2-4 недели, в ряде случаев более длительные [3, 7]. До настоящего времени не опубликовано исследований сравнивающих эффективность разных макролидов, в этой связи особый интерес представляет сопоставление иммуномодулирующего действия и клинической эффективности макролидов разных групп.

Целью данного исследования, являлось определение продукции цитокинов и ее изменение на фоне терапии 14- и 16-членными макролидами.

## Методика

В исследовании было включено 102 пациента (55 женщин и 57 мужчин) в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст  $41,5 \pm 1,3$ ) с клиническим диагнозом хронический риносинусит, подтвержденным при риноскопии и рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух. Критериями включения являлись наличие двух или более симптомов, одним из которых является затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа, присутствовавших в течение не менее 12 недель за предшествующий год; возраст старше 18 лет; снижение пневматизации одной или обеих ВЧП по данным рентгенографии или КТ, выполненных в течение последнего месяца; наличие возможности проведения пункции верхнечелюстного синуса; наличие письменного информированного согласия на участие в наблюдении.

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при Смоленском государственном медицинском университете.

Критериями исключения являлись отсутствие любого из критериев включения; наличие полипозногориносинусита; синуситы, развившиеся на фоне первичных и вторичных иммунодефицитных заболеваний (СПИД, X-сцепленная агаммаглобулинемия, ОВИД и др.), генетических нарушений мукоцилиарного транспорта (синдромы Картагенера, Янга), муковисцидоза; наличие орбитальных или внутричерепных осложнения риносинусита; нормальная пневматизация обеих ВЧП по данным рентгенографии или КТ; наличие инородного тела (пломбирочный материал, корни зубов) в максиллярном синусе; наличие оро-антрального свища; аллергические реакции или непереносимость макролидов, а также индивидуальная непереносимость местных анестетиков; клинические или рентгенологические признаки грибкового процесса в околоносовых пазухах. В наблюдение не включали пациенты, которые получали антибактериальные средства или иммуномодуляторы в течение последних 4 нед., пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени, а также пациентов, которые не могли точно придерживаться требованиям протокола.

Пациенты, соответствующие всем критериям включения/исключения, были рандомизированы на 2 группы. Всего в наблюдение было включено 102 пациента, по 51 пациенту в группу. Пациенты группы 1 получали Кларитромицин (Клацид, Аббот) в дозировке 500 мг дважды в день. Пациенты группы 2 Джозамицин (Вильпрафен Солютаб, Астеллас Фарма) также в дозировке 500 мг дважды в день. Длительность антимикробной терапии в обеих группах составляла 21 день. Сопутствующая терапия была одинакова в обеих группах и заключалась в интраназальном применении мометазона фуароата в суточной дозе 400 мкг в течение 21 дня.

В ходе исследования пациенты посещали клинику 4 раза: визит 1 – первичный осмотр, визит 2 – через  $7 \pm 1$  дня после начала терапии, визит 3 – через  $21 \pm 2$  день после начала терапии и визит 4 – контрольный визит через  $35 \pm 2$  дня после начала терапии. Через 6 месяцев после окончания терапии проводился телефонный контакт с пациентом для сбора данных по отдаленной эффективности терапии. В ходе визитов проводился осмотр и опрос пациента, при необходимости назначались дополнительные лабораторные методы обследования. Забор материала для

определения содержания цитокинов проводился на 1 день (до начала антибактериальной терапии) и на 21 день после начала приема антибиотиков.

Непосредственно для забора материала проводилась пункция максиллярного синуса. Под местной анестезией 2 и 10% раствором лидокаина с адреналином нижнего и среднего носовых ходов при помощи иглы Куликовского отступя 1,0-1,5 см от переднего конца нижней носовой раковины производился прокол латеральной стенки полости носа. Затем гнойное отделяемое аспирировалось для микробиологического исследования, а в синус вводилось 5 мл стерильного физиологического раствора, который в дальнейшем также аспирировался и помещался в стерильную пробирку для замораживания. Схема наблюдения представлена на рис. 1.

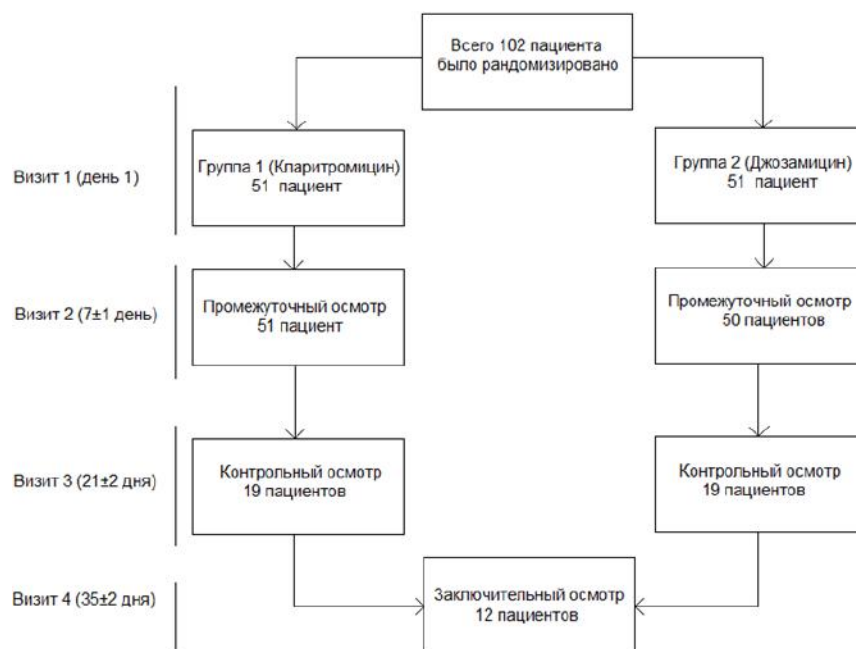


Рис 1. Схема наблюдения пациентов с хроническим риносинуситом, получавшим в течение 21 дня макролиды. Группа 1 получала Кларитромицин, а группа 2 – Джозамицин

Содержание цитокинов было определено 60 пациентам (30 женщин и 30 мужчин). Все полученные образцы были исследованы при помощи мультиплексного ИФА анализатора Bio-Plex 200 System с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine Grp I Panel 17-Plex (Bio-Rad, США). Использование мультиплексного анализа, позволило определить следующие цитокины: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Измерения проводили в соответствии с инструкцией производителя. Перед проведением процедуры мультиплексного анализа биологические образцы размораживали, центрифугировали 10 мин. при 13.2 тыс. об./мин и 40С° и разводили в 4 раза. Для построения стандартной калибровочной кривой лиофилизированную смесь стандартов растворяли в 500 мкл разводящей жидкости и готовили серию из 8 разведений. Измерения проводили с низким и высоким разрешением. В качестве контролей использовали разводящую жидкость. Все измерения проводили в двух повторах. Результаты измерений были представлены с помощью программы Bio-Plex Manager 5.0.

При статистической обработке значения уровня цитокинов, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода, принимались за 0 пг/мл. Если значение концентрации цитокина превышало верхнюю границу чувствительности, то его концентрацию принимали равной верхней границе. Вероятность нулевой гипотезы при сравнении средних арифметических для разных выборок проверялась с помощью теста двухвыборочного теста Стьюдента с разными дисперсиями с помощью пакета анализа данных MS Office 2013. Для сравнения изменения концентрации разных цитокинов рассчитывали относительное изменение концентрации (ОИК) по формуле  $([c]_1 - [c]_3) / [c]_3$ , где,  $[c]_1$  - средняя арифметическая концентрация цитокина на визите 1, а  $[c]_3$  - средняя

концентрация цитокина на визите 3. Изменения концентрации цитокинов оценивали как высокие при величине ОИК > 10, умеренные от 5 до 10 и низкие при ОИК < 5.

### Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в ходе исследования данные об исходном уровне цитокинов и их изменениях после терапии макролидами представлены в таблице. Установлено, что происходит снижение уровня всех провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) при сравнении образцов, полученных на визите 1 и визите 3. Достоверное снижение уровней ИЛ-8, ИЛ-12 и G-CSF на визите 3 выявлено только в группе 1 (776,3 пг/мл и 28,1 пг/мл, 2,2 и 1,4 пг/мл, 307,1 и 12,5 пг/мл, соответственно), а GM-CSF только в группе 2 (321,9 пг/мл и 227,2). Сравнение концентраций ИЛ-17 на визитах 1 и 3 не выявило достоверных различий ни в группе 1, ни в группе 2.

Описанные изменения провоспалительных цитокинов были выражены в разной степени для разных цитокинов и в разных группах лечения. Высокое значение ОИК выявлено в группе 1 для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, GM-CSF,  $\gamma$ -IFN, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Максимальная величина ОИК и соответственно, максимальное относительное снижение уровня по сравнению с исходным (визит 1) имело место для ИЛ-1 $\beta$  – ОИК равен 685,1. В группе 2 не выявлено подобного выраженного снижения уровня провоспалительных цитокинов, в то же время, умеренные значения ОИК определены для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$  (8,8, 8,7, 6,5).

Таблица. Концентрация цитокинов в промывных водах синусов пациентов с хроническим риносинуситом до начала лечения макролидами после 21-дневного курса в группе 1 (Кларитромицин) и группе 2 (Джозамицин).

Цитокин	Концентрация, пг/мл			Относительное изменение концентраций (ОИК)	
	До лечения	После лечения		Группа 1	Группа 2
		Группа 1	Группа 2		
ИЛ-1 $\beta$	1166,3 $\pm$ 266,7	1,7 $\pm$ 1,4 <sup>#</sup>	118,7 $\pm$ 100,3 <sup>*§</sup>	685,1	8,8
ИЛ-2	4,4 $\pm$ 1,1	0,3 $\pm$ 2,1 <sup>#</sup>	0,9 $\pm$ 0,5 <sup>§</sup>	13,7	3,9
ИЛ-4	1,4 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 2,1	0,9 $\pm$ 0,5	3,7	0,6
ИЛ-5	0,7 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,0	0,4 $\pm$ 0,3	6,0	0,8
ИЛ-6	376,6 $\pm$ 309,6	33,4 $\pm$ 32,3 <sup>#</sup>	38,7 $\pm$ 36,4 <sup>§</sup>	10,3	8,7
ИЛ-7	376,6 $\pm$ 309,6	0,8 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>	1,7 $\pm$ 1,1 <sup>§</sup>	469,8	220,5
ИЛ-8	776,3 $\pm$ 166,4	28,1 $\pm$ 14,6 <sup>#</sup>	399,3 $\pm$ 175,0 <sup>*</sup>	26,6	0,9
ИЛ-10	5,9 $\pm$ 0,9	3,9 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>	4,5 $\pm$ 1,1	0,5	0,3
ИЛ-12	2,2 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2 <sup>#</sup>	1,8 $\pm$ 0,5	0,6	0,2
ИЛ-13	0,3 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 5,2	0,2 $\pm$ 0,1	2,0	0,5
ИЛ-17	10,9 $\pm$ 1,2	4,5 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,8	1,4	1,5
G-CSF	307,1 $\pm$ 141,1	12,5 $\pm$ 11,9 <sup>#</sup>	314,7 $\pm$ 313,6 <sup>*</sup>	23,6	0,0
GM-CSF	321,9 $\pm$ 15,8	254,5 $\pm$ 28,3	227,2 $\pm$ 37,5 <sup>§</sup>	0,3	0,4
$\gamma$ -IFN	60,6 $\pm$ 11,2	1,4 $\pm$ 0,7 <sup>#</sup>	22,7 $\pm$ 8,7 <sup>§</sup>	42,3	1,7
MCP-1	46,7 $\pm$ 18,3	5,3 $\pm$ 2,2 <sup>#</sup>	7,8 $\pm$ 3,1 <sup>§</sup>	7,8	5,0
MIP-1 $\beta$	117,1 $\pm$ 38,3	9,6 $\pm$ 2,5 <sup>#</sup>	23,8 $\pm$ 13,9 <sup>*§</sup>	11,2	3,9
TNF- $\alpha$	14,9 $\pm$ 5,9	1,2 $\pm$ 0,1 <sup>#</sup>	2,0 $\pm$ 0,4 <sup>§</sup>	11,4	6,5

Примечание: Абсолютные данные представлены в виде М $\pm$ m, где М – среднее арифметическое, m – ошибка средней, \* – вероятность нулевой гипотезы р<0,05 при сравнении средних арифметических в группе 1 и группе 2; # – при сравнении средних арифметических до и после лечения в группе 1; § – при сравнении средних арифметических до и после лечения в группе 2

Особый интерес представляют различия в концентрациях провоспалительных цитокинов на визите 3 между группами 1 и 2 – эти данные позволяют оценить отличия в эффектах на

продукцию цитокинов для Кларитромицина и Джозамицина. Статистически значимые различия средних значений выявлены для ИЛ-1 $\beta$  (17 и 118,7 пг/мл), ИЛ-8 (28,1 и 399,3 пг/мл), G-CSF (12,5 и 314,7 пг/мл),  $\gamma$ -IFN (1,4 и 22,7 пг/мл) и MIP1b (9,6 и 23,9 пк/мл) (рис. 2).

Изучение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) выявило менее выраженные изменения при сравнении образцов, полученных на визите 1 и визите 3. Незначительное снижение концентрации ИЛ-10 на визите 3 было достоверным только для группы 1 – 5,9 пг/мл и 3,9 пг/мл. Сравнение концентраций ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 на визитах 1 и 3 не выявило достоверных различий ни в группе 1, ни в группе 2. Статистически значимых различий в концентрациях противовоспалительных цитокинов на визите 3 между группами 1 и 2 выявлено не было.

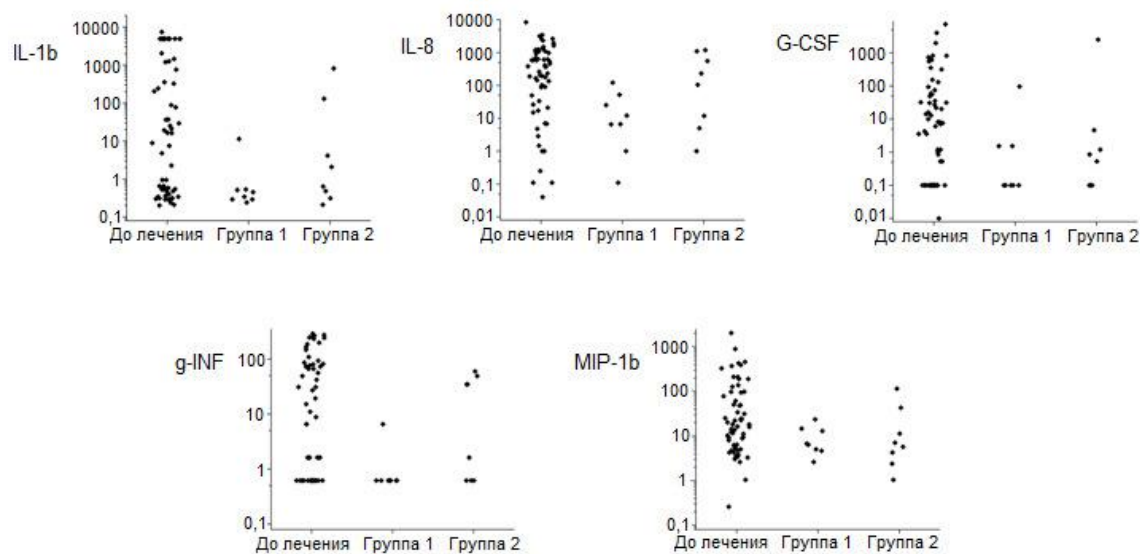


Рис. 2 Концентрация цитокинов (пг/мл) в промывных водах синусов пациентов с хроническим риносинуситом до начала лечения и после 21-дневного курса терапии макролидами в группе 1 (Кларитромицин) и группе 2 (Джозамицин)

В обеих исследуемых группах выявлено достоверное снижение концентрации ИЛ-7, его концентрация на визите 1 составила 376,6 пг/мл, а на визите 3 – 0,8 пг/мл и 38,7 пк/мл, в группах 1 и 2, соответственно.

Известно, что в основе патогенеза ХРС лежит длительная аттракция нейтрофилов и некоторых других иммунокомпетентных клеток в слизистую оболочку синусов, при этом особенностью реализации иммунного ответа является гиперпродукция провоспалительных цитокинов и медиаторов, способствующих хемотаксису [2, 3, 11, 14]. Полученные нами данные, хорошо вписываются в данную концепцию – до начала антимикробной терапии в период обострения ХРС отмечено достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, GM-CSF,  $\gamma$ -IFN, MCP-1, MIP1, TNF- $\alpha$  и ИЛ-8, который является мощным хемотрактантом для нейтрофилов.

В определенной мере, ограничением настоящего исследования явилось отсутствием данных, характеризующих концентрацию уровня цитокинов в синусе в норме, при отсутствии воспалительных заболеваний слизистых верхних дыхательных путей. Получение подобных данных ограничено этическими соображениями, прежде всего отсутствием показаний к вмешательству на интактном синусе. В связи с этим, мы имели возможность сравнивать только концентрации медиаторов до и после начала терапии, а также при терапии разными группами макролидов. Принимая в расчет тот факт, что Джозамицин практически не обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, можно расценивать динамику цитокинов в группе 2 как в у пациентов не получавших иммуномодулирующей терапии.

В ходе исследования было продемонстрировано достоверное различие по модулированию продукции цитокинов у пациентов с ХРС получавших терапию разными макролидами. Показано что применение 14-членных макролидов (Кларитромицин) сопровождается достоверно более

выраженным снижением уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, G-CSF, MIP-1 $\beta$  по сравнению с применением 16-членных макролидов (Джозамицин). Подобные эффекты 14-членных макролидов при ХРС были описаны ранее, причем наиболее выраженные изменения отмечены на уровне иммунной системы слизистой [4, 5, 17]. В то же время, одновременное исследование локальной продукции основных про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХРС и их изменения в результате разных групп макролидов нами было выполнено впервые.

В литературе можно найти разные объяснения найденным изменениям в локальной продукции цитокинов при ХРС и их изменениям при применении макролидов. Некоторые авторы предполагают, что макролиды могут действовать на уровне фибробластов слизистой респираторного тракта подавляя их пролиферацию и синтез медиаторов иммунной системы [12].

Предполагается также кларитромицин обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, реализующейся через ингибирование транскрипции генов, ответственных за продукцию многих цитокинов, хемокинов, ферментов и адгезинов, вовлеченных в хронический воспалительный процесс, то есть влияет на процесс цитокинового регулирования иммунного воспаления, которое играет решающую роль в развитии ХРС [13, 15].

Высокую клиническую эффективность макролидов, особенно при хронических заболеваниях респираторного тракта, некоторые авторы связывают также с их действием на функциональную активность макрофагов [7]. Выявленные нами изменения продукции цитокинов, характерных для макрофагов, как ИЛ-1 $\beta$ ,  $\gamma$ ИФН, MIP-1 $\beta$ , подтверждают данную гипотезу.

Многими авторами показана возможность подавления продукции иммунокомпетентными клетками ИЛ-8, в том числе и при ХРС [4, 8, 10]. Данный интерлейкин играет важную роль в регуляции хемотаксиса нейтрофилов в очаге инфекции. В исследованиях *in vivo* показано подавление процессов нейтрофильной инфильтрации в локусах воспаления в верхних и нижних дыхательных путях при использовании макролидов [1, 9]. Результаты нашего исследования позволили уточнить, что только 14-членные макролиды обладают выраженным влиянием на продукцию ИЛ-8.

## Вывод

У пациентов с ХРС, получавших в течение 21 дня терапию Кларитромицином определяются достоверно более низкие уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF,  $\gamma$ -IFN, MIP-1 $\beta$ , по сравнению с пациентами, получавшими терапию Джозамицином. Такое действие Кларитромицина можно объяснить ингибирующим влиянием на продукцию цитокинов моноцитами/макрофагами.

## Литература

1. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – V.131, N6. – P. 1479-1490.
2. Alt J.A., Smith T.L. Chronic rhinosinusitis and sleep: a contemporary review // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2013. – V.3, N11. – P. 941-949.
3. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2005. – V.55, N1. – P. 10-21.
4. Anderson R., Theron A., Feldman C. Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils // *Journal of Inflammation*. – 1996. – V.20, N6. – P. 693-705.
5. Aoki, Y., Kao P.N. Erythromycin inhibits transcriptional activation of NF — kappa-b but not NFAT, through calcineurin – independent signaling in T-cells // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1999. – V.43. – P. 2678-2684.
6. Bachert C., Pawancar R., Zhang L. et al. ICON: chronic rhinosinusitis // *World Allergy Organization Journal*. – 2014. – V.7, N25. – P. 1-28.
7. Cervin A., Kalm O., Sandkull P. et al. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: Clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2002. – V.126. – P. 481-489.
8. Cervin A., Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2014. – V.14, N3. – P. 409-416.

9. Desaki M., Takizawa H., Ohtoshi T. et al. Erythromycin supresses nuclear factor kappa-B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2000. – V. 267. – P. 124-128.
10. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis // Allergology International. – 2015. – V.64, N2. – P. 121-130.
11. Min Y.G., Lee K.S. The role of cytokines in rhinosinusitis // Journal of Korean Medical Science. – 2000. – V.15, N3. – P. 255-259.
12. Perić A., Vojvodić D., Matković-Jožin S. Effect of long-term, low dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the regulated on activation, normal Tcell expressed and secreted' chemokine in the nasal secretions of patients with nasal polyposis // The Journal of Laryngology & Otology. – 2012. – V.126, N5. – P. 495-502.
13. Rhyoo C., Sanders S.P., Leopold D.A., et al. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1999. – V.103. – P. 395-400.
14. Riechelmann H., Giotakis A., Kral F. Acute rhinosinusitis in adults – EPOS 2012 Part II // Laryngorhinootologie. – 2013. – V.92, N11. – P. 763-76.
15. Rudack C., Stoll W., Bachert C. Cytokines in Nasal Polyposis, Acute and Chronic Sinusitis // The American Journal of Rhinology & Allergy. – 1998. – V.12. – P.383-388.
16. Siddiqui J. Immunomodulatory effects of macrolides: implications for practicing clinicians // The American Journal of Medicine. – 2004. – V.8, N117. – P.26-29.
17. Suzuki H., Ikeda K. Mode of action long-term low dose macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in the light of neutrophil recruitment // Current drug targets. Inflammation and allergy. – 2002. – V.1, N1. – P. 117-126.

#### **Информация об авторах**

*Гараятина Ольга Игоревна* – ассистент кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga-skazatova@mail.ru

*Отвагин Игорь Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oiv@smolgm.ru

*Рафальский Владимир Витальевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским центром ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v.rafalskiy@mail.ru