

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И.И.Мечникова»

*На правах рукописи*

АФЛИТОНОВ МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО  
РИНОСИНУСИТА НА ФОНЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ  
ПАТОЛОГИИ

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

14.01.04 - внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные Руководители:  
Сергей Анатольевич Артюшкин  
доктор медицинских наук, профессор  
Сергей Александрович Парцерняк  
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург- 2018 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....  | 4  |
| ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....  | 12 |
| 1.1 Роль мелатонина в патогенезе хронического полипозного риносинусита на фоне ПССП.....  | 12 |
| 1.2 Роль мелатонина в модуляции патологии сердечно- сосудистой системы при хроническом полипозном риносинусите.....                         | 13 |
| 1.3 Роль мелатонина в модуляции патологии центральной и вегетативной нервных систем при хроническом полипозном риносинусите.....            | 15 |
| 1.4 Роль мелатонина в модуляции иммуновоспалительного процесса при хроническом полипозном риносинусите .....                                | 17 |
| 1.5 Современные представления о лечении хронического полипозного риносинусита.....  | 21 |
| 1.6 Заключение по обзору литературы.....  | 22 |
| ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....   | 23 |
| 2.1 Общая характеристика обследованных пациентов .....  | 23 |
| 2.2 Методы исследования .....   | 25 |
| 2.2.2 Бланковые методы исследования.....  | 26 |
| 2.2.3 Инструментальные методы исследования.....   | 27 |
| 2.2.4 Лабораторные методы исследования.....   | 30 |
| 2.3 Методы лечения.....   | 31 |
| 2.4 Методы статистической обработки результатов исследований.....   | 35 |
| ГЛАВА III ОЦЕНКА РОЛИ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА НА ФОНЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ..... | 36 |
| 3.1 Объективизация изменений протекающих в центральной и вегетативной нервной системах у пациентов с ХПР на фоне ПССП .....                 | 36 |
| 3.2 Объективизация изменений протекающих в сердечно- сосудистой и дыхательной системах у пациентов с ХПР на фоне ПССП .....                 | 40 |

|   |   |     |
|---|---|-----|
| 3.3   | Объективизация присутствия хронического вялотекущего иммуновоспалительного процесса при ХПР.....  | 43  |
| 3.4   | Обоснование модулирующей роли мелатонина в хроническом иммуновоспалительном процессе при ХПР.....   | 47  |
| ГЛАВА IV ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХПР НА ФОНЕ ПССП.....   |   | 50  |
| 4.1   | Оценка состояния сердечно- сосудистой системы у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП.....  | 50  |
| 4.2   | Результаты исследования центральной нервной системы у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах лечения .....        | 57  |
| 4.3   | Оценка состояния сердечно- сосудистой системы у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах лечения.....               | 60  |
| 4.4   | Оценка экскреции мелатонина у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах лечения.....                                 | 63  |
| 4.5   | Объективизация изменений протекающих в эффекторных системах у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах лечения..... | 69  |
| 4.6   | Результаты лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах терапии .....   | 78  |
| ГЛАВА V Оценка синдрома взаимного отягощения при хроническом полипозном риносинусите на фоне полиморбидной сердечно- сосудистой патологии ..... |   | 94  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....   |   | 100 |
| ВЫВОДЫ .....  |   | 108 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....   |   | 109 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....   |   | 109 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....  |   | 110 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....   |   | 111 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Хронический полипозный риносинусит (ХПР) представляет собой гетерогенную, многофакторную патологию приводящую к полипозной трансформации слизистой полости носа и околоносовых пазух носа (ОНП) [19,155]. Хроническое воспаление ОНП и полости носа, приводящее к образованию полипоза, является результатом типовой ответной реакции на воздействие различных стимулов (иммунных факторов, бактерий, грибов, аллергенов) активирующих и поддерживающих воспалительные каскады [16,17,129]. Пациенты с «трудно» поддающимся лечению ХПР, характеризуются наличием дисфункции центральных регуляторных систем вследствие присутствия полиморбидной патологии (ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), метаболического синдрома (МС), бронхиальной астмы (БА)) нарушающих периферический гуморальный гомеостаз и поддерживающих патогенетические воспалительные циклы в слизистой ОНП и полости носа [26,13,21,36,45,97]. Клиническое течение патологического процесса у этой группы пациентов представлено высокой частотой рецидивов и резистентностью при применении консервативных методов лечения [117]. Такие устойчиво рецидивирующие, диффузные формы полипоза проявляются в 40%- 60% случаев R. Mosges 2006.

Основополагающие гипотезы объясняющие все или часть клинических симптомов отражают концепцию возникновения ХПР вследствие дисфункции центральных регуляторных систем под действием экзогенных/ эндогенных факторов. Грибковая, суперантигенная, микробиомная и гипотеза биопленок описывают ключевые экзогенные факторы [29,43,76,154]. Эйкозаноидная гипотеза и иммунная подчеркивают специфические эндогенные факторы [33]. Тем не менее этиология и патогенез воздействия индукционных факторов продолжают оставаться областью активного исследования. Пациенты с устойчиво рецидивирующим ХПР несмотря на максимальное оперативное и консервативное

лечение остаются резистентными к воздействию отечественных и зарубежные стандартных протоколов консервативного/ оперативного ведения пациентов с ХПР и в 40-60% случаев не удается вызвать ремиссию в том числе после максимально радикальной функциональной эндоскопической синус хирургии (ФЭСХ) [10,70,75]. Трудность, клинически «плохая» контролируемость и низкое качество жизни объясняются наличием в структуре ХПР полиморбидной сердечно сосудистой патологии ПССП (ИБС, ГБ, МС) [39,45,82,83,140]. Полиморбидный характер данной патологии определяет трудности подбора консервативной терапии, однако рецидивирующий характер заболевания объясняется наличием триггерных точек воспаления, постоянно декомпенсирующих регуляторные механизмы. Примерами таких процессов в пределах ОНП являются зоны костных истончений и ремоделирований, наличие несанированных грибковых депозитов, устойчивость микрофлоры [25]. Данные состояния требуют хирургической эрадикации в процессе индукции ремиссии ХПР и качественного менеджмента в послеоперационном периоде. Подтверждает полиморбидный характер патологии коморбидность ХПР и психовегетативных нарушений тревожного/ депрессивного типа [99,141]. Эти пациенты требуют повторных эндоскопических ревизий и подбора нового протокола консервативной терапии, который в большинстве случаев не вызывает стойкой ремиссии.

Современные рекомендации по ведению пациентов используют достоверные клинические, эндоскопические, лучевые методы позволяющие верифицировать диагноз ХПР и показания к оперативному лечению [25,38]. Однако не всегда итоговая бальная оценка результата комплексного лечения соответствует клиническим, эндоскопическим и лучевым критериям этапа предоперационной подготовки пациента. Рутинные методы диагностики (КТ ОНП, эндоскопия, бланковые опросники) постулированы «золотым стандартом» диагностики манифестации рецидивов полипоза и планирования объема хирургического лечения, поскольку иллюстрируют объем поражения вовлеченных пазух/ комплайнс с пациентом [1,38]. Однако “трудные” формы ХПР на фоне ПССП перед применением протокола консервативного/

оперативного вмешательства, требуют получения дополнительных данных о прогнозе лечения, вероятности неэффективности терапии [20,129]. Выявлены многочисленные биологические маркеры, с известной этиопатогенетической ролью при ХПР, повышающиеся при манифестации или рецидиве полипоза. Все они являются маркерами состояния эффекторных систем (слизистой носа и ОНП). Обладая низкой чувствительностью они показывают высокую специфичность и не отражают состояние нервной и гуморальной регуляции влияющей на эндогенные факторы [105]. Это затрудняет распознавание субклинических форм полипоза и верификацию отсутствия стойкой индукции ремиссии после операций. В настоящее время в роли такого показателя предположительно может выступать гормон-посредник системы циркадианных биоритмов мелатонин (МТ). МТ является интегральным показателем центральных регуляторных систем обладающих типовыми механизмами действия в большинстве систем организма и реализующих свои эффекты на уровнях дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других эффекторных систем [47].

Основные цели функциональной эндоскопической синус-хирургии (ФЭСХ), создание синоназальной среды без каких-либо стимулов для развития полипоза и обеспечение улучшенной доставки медикаментозной терапии в ОНП [7]. Протокол терапии резистентных, диффузных форм ХПР должен содержать эффективные методики учитывающие наличие векторного воздействия грибкового процесса, биопленок, суперантигенов, устойчивой флоры, остеита [32]. Доказательно обоснованной методикой реализующей эффекты независимо от состава биопленок, характера флоры, выраженности остеита, типа грибкового поражения является фотодинамическая терапия околоносовых пазух (ФТ ОНП) [4]. Данная методика характеризуется отсутствием развития широкой лекарственной устойчивости, низкой частотой осложнений, малым спектром противопоказаний [5]. Кроме того наличие дисфункции нервной и гуморальной регуляции требует включения методик коррекции нарушений центральных регуляторных систем [24,11]. Современной, высокоэффективной и доказанной методикой коррекции нервной и гуморальной регуляции является визуально-

аудиальная терапия (ВАТ). Визуально- аудиальная терапия эффективно моделирует нервную и гуморальную функцию воздействуя на гипоталамо-гипофизарную регуляцию [3,30,31]. Изменяя патогенетические связи при патологии центральной нервной, вегетативной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной систем (в том числе психовегетативных нарушений тревожного/депрессивного типа) модулирует их функциональное состояние.

Цель фармакотерапии способствовать пре и постоперационному ремоделированию слизистой ОНП для получения большего успеха лечения и индукции стойкой ремиссии ассоциированных коморбидных заболеваний, для прерывания патогенетических каскадов воспаления. Объективная потребность в протоколах содержащих диагностические маркеры стратификации прогноза/тяжести патологического процесса и методиках малоинвазивной фактор-специфической консервативной терапии ХПР обуславливает потребность реализации данного исследования [27,2,22].

### **Степень разработанности исследования**

Основные цели медикаментозной и хирургической тактики при ХПР, создание синоназальной среды без каких-либо стимулов для развития полипоза и обеспечение улучшенной доставки медикаментозной терапии в ОНП [139]. Протокол терапии резистентных, диффузных форм ХПР должен содержать эффективные маркеры, учитывающие наличие векторного воздействия грибкового процесса, биопленок, суперантигенов, устойчивой флоры, остеита [20,129,146]. Кроме того наличие нарушений нервной и гуморальной функции требует включения методик оценки патологии центральных регуляторных систем [128]. Объективная потребность в протоколах содержащих диагностические маркеры стратификации прогноза/тяжести патологического процесса и методиках малоинвазивной фактор-специфической консервативной терапии ХПР обуславливает потребность реализации данного исследования [20,105,129,146].

### **Цель исследования**

Доказать роль мелатонина в развитии ХПР на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП), обосновать эффективность коррекции

нарушений нервной и гуморальной регуляции при этой патологии.

### **Задачи исследования**

1. Установить величину экскреции мелатонина с мочой при хроническом полипозном риносинусите (ХПР) на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП).
2. Оценить выраженность нарушений функционирования сердечно-сосудистой, центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем при ХПР.
3. Оценить влияние локальных провоцирующих факторов воспаления на течение ХПР при ПССП.
4. Обосновать возможность рассмотрения показателя экскреции мелатонина с мочой при ХПР на фоне ПССП как маркера стратификации риска полипоза.
5. Оценить эффективность методов коррекции нарушений нервной и гуморальной регуляции в комплексном лечении пациентов с ХПР на фоне ПССП.

### **Научная новизна исследования**

Впервые установлена модулирующая роль мелатонина в прогрессировании хронического полипозного риносинусита на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Установлено, что наличие полиморбидной сердечно-сосудистой патологии и психовегетативных нарушений, доказано ухудшает клиническое течение и отклик на консервативную терапию хронического полипозного риносинусита, обуславливая синдром взаимного отягощения.

У пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, протекающим на фоне сердечно-сосудистой патологии, верифицированы локальные провоцирующие факторы воспаления постоянно декомпенсирующие центральные звенья регуляции.

Фотодинамическая терапия околоносовых пазух и визуально-аудиальная коррекция, эффективно компенсируют потенцирующие факторы воспаления, улучшая функциональные показатели эффекторных систем.



### **Практическая значимость исследования**

Предложен новый подход к комплексной диагностике хронического полипозного риносинусита на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии, позволяющий определить характер течения и прогноз терапии при ХПР.

Комплексная оценка нарушений нервной и гуморальной регуляции позволит охарактеризовать механизмы межсистемных взаимодействий при хроническом полипозном риносинусите на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Диагностика локальных провоцирующих факторов воспаления при ХПР на фоне ПССП, поможет объективизировать целесообразность комплексного лечения на ранних этапах выявления этих точек, способствуя предупреждению резистентности, снижению количества рецидивов.

Интегративный подход к терапии пациентов с ХПР на фоне ПССП, путем оптимизации функционирования нервной и гуморальной регуляции, повысит эффективность лечения в виде улучшения качества жизни пациентов и стабилизации клинической симптоматики.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автор работы принимал непосредственное участие в обследовании пациентов 40 городской больницы Санкт-Петербурга и клиники оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им И. И. Мечникова. Исследователем самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, детально разработаны дизайн и программа исследования, первичные учетные статистические документы. Диссертант провел сбор и обработку первичной медицинской документации, отчетных материалов. Диссертант лично участвовал во всех клинических и инструментальных исследованиях. Автором лично подобран статистический инструментарий, выполнено формирование базы данных, статистическая обработка полученных результатов и их обобщение. Доля участия в сборе и обработке материала – 90%, в анализе результатов исследования – 100%.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП имеются нарушения нервной и гуморальной регуляции, проявляющееся в нарушении экскреции мелатонина и перестройке функционирования сердечно-сосудистой, центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем.
2. У пациентов с ХПР на фоне ПССП имеются локальные провоцирующие факторы воспаления и психовегетативные нарушения, обуславливающие рецидивирующее течение заболевания и резистентность к применению стандартных протоколов лечения.
3. Значение показателя экскреции мелатонина с мочой при ХПР на фоне ПССП следует использовать как один из маркеров стратификации риска полипоза.
4. Использование фотодинамического воздействия на ОНП и аудиально-визуальной коррекции при лечении пациентов с ХПР на фоне ПССП улучшает функциональные показатели эффекторных систем за счет нормализации нервной и гуморальной регуляции.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования включены в учебную программу студентов, врачей интернов и клинических ординаторов оториноларингологов на базе кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им И. И. Мечникова. Основные положения диссертации используются в практической работе отделений оториноларингологии 40 городской больницы Санкт-Петербурга и ФГБОУ ВО СЗГМУ им И. И. Мечникова. Разработан и применяется на практике в клинике оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им И. И. Мечникова и отделении оториноларингологии 40 городской больницы Санкт-Петербурга метод комплексной диагностики и лечения хронического полипозного риносинусита.

### **Степень достоверности и апробация материалов исследования**

Основные положения диссертации доложены на итоговых конференциях научного общества оториноларингологов Санкт-Петербурга (1084 заседание, 2015); 5, 6 и 7 петербургских форумах оториноларингологов России; 19 конгрессе

по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии; 15 российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии»; 5-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике».

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них пять статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Использование методологически обоснованного планирования/ проведения исследования, репрезентативность выборки испытуемых, позволили достичь достоверных результатов. Анализ проводился с применением современных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0 (Лиц. BXXR310F964808FA – V).

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 160 источников, из которых 44 – отечественных и 116 - зарубежных. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 43 таблицами.

## **ГЛАВА I**

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### **1.1 Роль мелатонина в патогенезе хронического полипозного риносинусита на фоне ПССП**

Известно, что причины воспаления при ХПР разнообразны и многофакторны, а сама патология носит полиморбидный характер. Это обусловлено сложным сочетанием эндогенных факторов и экзогенных триггеров [45]. Нарушение нормальной функции эпителия после индукции воспаления приводит к мукостазу и микробной колонизации. Инфекция, в свою очередь, стимулирует дальнейшее воспаление и усугубляет патогенетические циклы в ОНП. Широкая вариабельность клинической картины, гистопатологии и ответа на терапию, доказывает полиморбидность и неоднородность ХПР [16,17,129]. Известны факторы вызывающие хроническое воспаление синоназальной среды, определены сложные взаимодействия между окружающей средой, врожденными и адаптивными иммунными механизмами слизистой оболочки [14,15]. Вторичная активация дополнительных патофизиологических путей после индукции хронического воспаления неизбежно стирает идентификацию инициирующей причины. Однако факторы, вызывающие воспаление и участники последующих патогенетических циклов не способны служить маркерами оценки тяжести и стратификации прогноза заболевания вследствие полиморбидной природы нозологии [105]. Маркером регуляторно связанным с генетическими факторами, иммунной системой, аллергенами, инфекцией и анатомическими аномалиями может являться мелатонин (МТ) [47]. Синтез и высвобождение МТ из шишковидной железы подчиняется циркадным ритмам с пиком в ночное время и самым низким уровнем во время световой фазы. Этот временной химический сигнал участвует в синхронизации многих ритмических физиологических функций, моделируя такие процессы как суточные ритмы артериального давления, сон и бодрствование. Выявлены экстраэпифизарные источники МТ: иммунная система, желудочно-кишечный тракт, кожа, сетчатка и т.д.

Плейотропные свойства МТ проявляются в качестве иммуномодулятора, антиоксиданта, цитопротектора, регулятора окислительного стресса, апоптоза и митохондриального гомеостаза [46]. Эффекты МТ опосредованы взаимодействием с мембранными рецепторами (MT1 и MT2), внутриклеточными белками. Оба рецептора связаны с G белками, их активация приводит к изменениям внутриклеточных циклических нуклеотидов, модифицируя различные пути внутриклеточной сигнализации. Доказано, что мелатонин ингибирует каскады NF- $\kappa$ B, JNK и c-Jun, все основные регуляторы иммунного ответа и апоптоза, являющиеся ключевыми точками патогенеза ХПР [47,60].

## **1.2 Роль мелатонина в модуляции патологии сердечно-сосудистой системы при хроническом полипозном риносинусите**

Хроническое воспаление синоназальной зоны связано с сердечно-сосудистой патологией и эндотелиальной дисфункцией (ЭД), однако патогенетические связи между локальным воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями детерминированы не полностью [28,107,133,151]. Хотя роль традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХПР и воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей отмечена во многих исследованиях, одних только тривиальных факторов недостаточно, для объяснения избыточности нагрузки сердечно-сосудистой системы при ХПР [130,147,157,158]. Эндотелиальная дисфункция вызывается различными процессами и всегда многофакторна, однако хроническая иммунная и микробная патология способствуют воспалению. Доказаны модулирующие эффекты стафилококкового энтеротоксина и протеина на цитокиновую секрецию (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-5) полипозной ткани носа и нижних носовых раковин в клинических условиях [12].

Участие ФНО- $\alpha$  в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда показано во многих исследованиях [106]. Вероятно, хроническое воспаление является общей особенностью этих заболеваний, усугубляя патогенез ЭД [66]. Эндотелий сосудов является мишенью для ФНО- $\alpha$  [77,78]. Реализуя свое действие на эндотелий через

рецепторы TNFR, ФНО- $\alpha$  увеличивает экспрессию молекул адгезии (CAM) через индукцию NF- $\kappa$ B [85,89,116,135,153,159]. Индуцируя экспрессию молекул адгезии и генов, ФНО- $\alpha$  способствует воспалению повышая активацию моноцитов, коагуляцию и пролиферацию. Известно также, что NO является физиологическим ингибитором экспрессии CAM. Подавление промоторной активности, дестабилизация мРНК и предотвращение деградации асимметричного диметиларгинина уменьшает экспрессию белка эндотелиальной NO-синтазы, снижая биодоступность NO [81,95]. Таким образом, ФНО- $\alpha$  приводит к увеличению экспрессии CAM несколькими путями. Увеличение экспрессии CAM и снижение биодоступности NO, является общим звеном, связывающим ФНО- $\alpha$  с эндотелиальной дисфункцией [94,108,144]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при воздействии ФНО- $\alpha$  показано во многих исследованиях. Кроме того, ФНО- $\alpha$  ингибирует эндотелийзависимую NO-опосредованную дилатацию коронарных артериол благодаря активации JNK и последующему продуцированию супероксида [109]. Вышеописанные эффекты ФНО- $\alpha$  опосредованного воспаления проиллюстрированы на модели ФНО- $\alpha$  накаутированных мышей. У мышей с дефицитом ФНО- $\alpha$  выраженность атеросклероза значительно меньше, чем в случае интактной экспрессии [142]. Способность ФНО- $\alpha$  и других цитокинов индуцировать инсулинорезистентность широко описана в литературе [157]. Показано снижение уровня мелатонина у пациентов с диабетом 2 типа и гипертонией. Повышенная продукция ФНО- $\alpha$  при ЭД и ишемии миокарда способствует замыканию неадекватной патогенетической регуляции [145]. Однозначно ХПР индуцирует высокую антигенную нагрузку микробного генеза, модулируя повышенный провоспалительный цитокиновый статус и дислипидемию, являющиеся главными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Корреляция уровня МТ с тяжестью заболевания у пациентов с ССЗ продемонстрирована в научной литературе. Защитные эффекты МТ при ИБС, повреждении эндотелия, вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов отмечены в сыворотке пациентов и на моделях животных [104,138,150]. Многие исследования

верифицировали антигипертензивный эффект мелатонина, подтверждая снижение артериального давления под действием МТ [113,124]. Подавление ночного пика МТ связано с повышенной экспрессией САМ в эндотелиальных клетках []. Мелатонин снижает экспрессию молекул адгезии и подавляет NFκB зависимые пути [111]. Показаны результаты благотворного влияния МТ на ЭД даже у пациентов с тяжелыми и прогрессирующими формами атеросклероза. Средний уровень САМ снижается через 1 месяц лечения МТ [118,145]. Верифицирована способность МТ ингибировать окисление атерогенных липопротеинов у животных [136,152]. Снижение уровня липидов, артериального давления и повышение биодоступности NO индуцируется МТ. Эксперименты показали, что лечение мелатонином снижает тяжесть дислипидемии [123]. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, использование МТ в течение 14 месяцев значительно снижало уровень триглицеридов, холестерина и атерогенных липопротеинов по сравнению с контрольной группой [134]. На моделях животных показана защитная роль МТ при токсической дислипидемии [125]. Безусловно, эти механизмы уменьшают тяжесть ССЗ и протекающую при них ЭД.

### **1.3 Роль мелатонина в модуляции патологии центральной и вегетативной нервных систем при хроническом полипозном риносинусите**

Депрессия и тревога присутствуют в виде коморбидных состояний при хронических риносинуситах с распространенностью до 40% [68,131]. Наличие депрессии само по себе неблагоприятно сказывается на прогнозе ХПР [58]. Пациенты с ХПР чувствуют себя социально изолированными из-за синоназальных симптомов (нарушение обоняния, привкуса, заложенность носа, сининозальное отделяемое) [47]. Потребность тратить значительное время на посещение врача, медико-санитарные мероприятия (промывание полости носа, применение спреев) и использование антидепрессантов с психологическим консультированием характерна для ХПР [12,41]. Эти факторы приводят к социальным расстройствам и потенцирует депрессию/ тревогу. Существует ряд потенциальных механизмов для объяснения возросшей распространенности

депрессии и тревоги при ХПР. Показан широкий спектр системных факторов у данной группы пациентов (дисфункция сна, тревожность, когнитивные нарушения) [141]. Все эти факторы находятся в едином патогенетическом цикле [9,40]. Бальные шкалы (HADS, PHQ9) позволяют осуществить скрининг и при участии психотерапевта принять решение о назначении лечения. Сообщается, что у пациентов с ХПР и коморбидной депрессией/ тревогой улучшается психологический статус после ФЭСХ [102]. Большинство исследований показывает, что пациенты с психовегетативными нарушениями при комплексном лечении показывают лучшие результаты в сравнении с базовыми схемами. Данное явление подтверждено результатами теста SNOT-22 после ФЭСХ [99,102,122]. Изучение специфических для депрессии/ тревоги результатов после ХПР-специфической медикаментозной или хирургической терапии подтвердило снижение степени психовегетативных нарушений [42,128]. Современные исследования направлены на определение того, будет ли ХПР- специфическая терапия влиять на сопутствующие психовегетативные нарушения. Наибольшее улучшение результатов, наблюдается у пациентов с обонятельной дисфункцией и у некурящих. Кроме того, предложена системная воспалительная гипотеза, которая связывает уровни воспалительных цитокинов с тяжестью психовегетативных нарушений [74]. Связь между психовегетативными нарушениями и расстройствами циркадного ритма показана во многих исследованиях [47], препараты восстанавливающие циркадный ритм, обладают эффектом антидепрессантов. Мелатонин играет фундаментальную роль в синхронизации циркадных ритмов действуя на рецепторы мелатонина, расположенные в ядрах супрахiasmатических нейронов [47]. Агонисты MT1, MT2 рецепторов являются сильными антидепрессантами. Результаты плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали их широкий спектр действия при депрессивных симптомах (настроение, интерес, тревожность, сон и др. соматические симптомы) [60,150,152]. Имеются доказательства того, что агонисты MT1, MT2 обладают эффективностью и в предотвращении рецидивов. В средней и пожилой возрастных группах агонисты MT1, MT2 также



высокоэффективны. У пациентов с тревогой наблюдается значительное влияние на тревожные и депрессивные симптомы по сравнению с антидепрессантами [71]. Результаты клинических испытаний, оценивающих применение агонистов МТ1, МТ2 при лечении тревоги, подтверждают их эффективность, без серьезных неблагоприятных эффектов. Особенно эффективны агонисты МТ1, МТ2 при устойчивых формах психовегетативных состояний [72]. Роль МТ в психовегетативных расстройствах доказана рядом клинических, физиологических и хроно- биологических исследований [71,72]. Измененные уровни МТ, наблюдаемые в различных группах расстройств предполагают нарушения в функционировании биологических ритмов. Комплексные методы коррекции, основанные на использовании методик сдвигающих, перезагружающих и стабилизирующих функционирование циркадных ритмов, эффективны при психовегетативных расстройствах. Высокая результативность и отсутствие нежелательных побочных эффектов (сексуальная дисфункция, нарушения сна, эффект отмены) обосновывают актуальность исследования данных методик при ХПР на фоне ПССП [71,72].

#### **1.4 Роль мелатонина в модуляции иммунновоспалительного процесса при хроническом полипозном риносинусите**

Бактериальные биопленки (БП) идентифицированы в слизистой оболочке при ХПР с использованием различных сложных методов оценки [56,64,143,156]. Культуры *S. Aureus*, *P. Aeruginosa* образующие БП обуславливают резистентность ХПР у пациентов, продуцируя экзотоксины, служащие суперантигенами для специфического иммунитета [6,19,51,53]. Бактерии внутри БП осуществляют связь друг с другом путем интегрирования и синтеза полимерной матрицы, являющейся постоянным источником антигенной нагрузки микробного геноза. Роль *S. aureus* суперантигена в развитии ХПР широко представлена в исследованиях [1, 49,79,112]. Играя важную роль в развитии хронического риносинусита, *P. Aeruginosa* вызывает интенсивную трансслизистую травму, поддерживая долгосрочное воспаление при хроническом риносинусите [51]. Доказана высокая антимикробная активность МТ в отношении *S. Aureus*, *P.*

*Aeruginosa* при множественной лекарственной устойчивости а, наличие активности МТ в отношении этих штаммов приобретает важное клиническое значение при лечении резистентных и полиморбидных форм ХПР [138].

Грибы присутствуют в отделяемом из носа у всех пациентов с хроническими риносинуситами. Наличие грибковой ДНК в полипозных тканях носа обнаружено у пациентов с хроническими эозинофильными воспалительными изменениями слизистой оболочки носа [80]. Иммунная система человека распознает грибы в дыхательных путях пациентов как инородные, тем самым инициируя высвобождение эозинофилов из костного мозга под действием цитокиновой индукции, которая, в свою очередь, регулирует эозинофильное воспаление. Однако, грибковые антигены могут самостоятельно вызывать активацию и дегрануляцию человеческих эозинофилов [48,87].

Эозинофильные и лимфоцитарные популяции преобладают при ХПР. В литературе часто используется терминология эозинофильного и неэозинофильного ХПР, однако это разделение не позволяет детерминировать инициирующую/ связанную причину и определить характер прогрессирующего процесса [87,90]. У европейской популяции ХПР характеризуется диффузным синоназальным полипозом из-за активизации ИЛ-5 [100,126]. Тканевые лимфоциты являются основным источником цитокинов у пациентов с хроническим эозинофильным воспалением верхних дыхательных путей (ХПР и др. риносинуситы) [114]. Важнейшую роль в регуляции развития эозинофилов играют три цитокина: ИЛ-3, ИЛ-5 и гранулоцитарный колонистимулирующий фактор. Стимуляция широкого ряда клеток, включая моноциты, мегакариоциты, эритроциты, базофилы, нейтрофилы и эозинофилы инициируется ИЛ-3 [100,126]. Напротив, ИЛ-5 отвечает за избирательную терминальную дифференцировку эозинофилов и стимулирует выделение эозинофилов из костного мозга в периферическое кровообращение [72,100]. Ключевой цитокин для производства эозинофилов, их дифференцировки и активации ИЛ-5 присутствует в образцах тканей пациентов с хроническим эозинофильным воспалением верхних дыхательных путей [88]. Перепроизводство ИЛ-5 у трансгенных мышей приводит

к тяжелой эозинофилии, а делеция гена ИЛ-5 приводит к заметному снижению эозинофилов в крови и легких после контакта с аллергеном [142]. Уровень трансформирующего фактора роста, стимулирующего внеклеточный матрикс и ингибирующего синтез ИЛ-5, снижается при ХПР [100,142]. Цитокиновый каскад ХПР, усиливает эозинофильный ответ и оказывает токсичное воздействие на внеклеточный матрикс [52]. Гистохимическими методами показана эозинофильная дегрануляция в слизи кластеров ОНП [48]. Отложение катионных гранулярных белков и высвобождение биологических продуктов является характерной особенностью эозинофильного воспаления. Гранулы включают лизосомальные гидролазы, главный основной белок, эозинофильный катионный белок и нейротоксин. Главный основной белок токсичен для дыхательного эпителия и вызывает эпителиальное повреждение при ХПР [90,114,147]. Разрушение эпителиальных клеток с отеком и гиперреактивностью дыхательных путей при астме и аллергических заболеваниях обусловлено гранулярными белками эозинофилов [87]. Цитокины, усиливают способность эозинофилов секретировать эти катионные белки. Эозинофилы секретируют ФНО- $\alpha$ , повышая экспрессию САМ на поверхности лимфоцитов и эозинофилов, поддерживая эозинофильную аутокринную регуляцию при ХПР. Кроме того, эозинофильные гранулярные белки, включая МВР, стимулируют эозинофилы к дегрануляции, доказывая аутокринный механизм активации эозинофилов [48,52,100]. Увеличение поглощения воды и окончательное развитие отека (основной гистопатологический признак полипоза) развивается вследствие выделения эозинофилами гранулярных белков, увеличивающих поток натрия через апикальную поверхность эпителия полипов.

Методами иммуногистохимии при ХПР верифицированы скопления вторичной лимфоидной ткани, подтверждающие гипотезу цитокиновой межклеточной коммуникации при комплексном ответе вторичной лимфоидной ткани с формированием вторичного иммуновоспалительного процесса [79,149].

Повышенная устойчивость к воспалительным заболеваниям под действием МТ и взаимосвязь «эпифиз-иммунитет» была установлена Аароном Лернером в

1958 г. В ситуациях с увеличенной иммунной реакцией МТ показывает иммуносупрессивное действие [50]. Мелатонин снижает уровни воспалительных медиаторов, миграцию нейтрофилов, клеточный апоптоз, активирует пролиферацию CD4<sup>+</sup> клеток и ингибирует рост CD8<sup>+</sup> клеток. Противостоя росту провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12) и увеличивая количество противовоспалительных цитокинов, оказывает модулирующее действие на очаги хронической инфекции. Мелатонин уменьшает продукцию ИЛ-5. Введение МТ значительно уменьшает количество воспалительных клеток, гиперреактивность дыхательных путей и иммуноглобулина Е с уменьшением концентрации ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Противостоя повышенному уровню провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12) индуцированных микробными антигенами, МТ способствует снижению локального воспалительного процесса [47,138]. Характерно реагируя на провоспалительные стимулы (ФНО- $\alpha$ ) эндотелиальные клетки рекрутируют лейкоциты, избирательно экспрессируя на поверхности молекулы адгезии [116]. Противовоспалительный эффект МТ связан не только с угнетением провоспалительных цитокинов, но также с его способностью уменьшать экспрессию различных молекул адгезии [123]. Эксперименты продемонстрировали способность экзогенного МТ понижать концентрацию ФНО- $\alpha$  с подавлением экспрессии индуцируемой NO- синтазы (NOS-2) и снижением образования оксида азота (NO) [142]. Оксид азота является ключевой молекулой, влияющей на каскады хронического воспаления [95,119,148]. Экспрессия NOS-2, стимулируется транскрипционными факторами, в том числе ядерным фактором NF-kB и провоспалительными цитокинами, такими как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 [137]. При полипозном процессе присутствует повышение активации NOS-2. Перепроизводство NO приводит к увеличению выживаемости эозинофилов, повышению синтеза ИЛ-5, активации воспалительных клеток, поддержанию каскада хронического воспаления через повышение положительной обратной связи [91,101,103,119,120]. Таким образом, нарушение метаболизма оксида азота изменяет рекрутирование воспалительных клеток, подавляет апоптоз эозинофилов, нарушает цитоархитектуру, приводя к модификации внеклеточного матрикса, и

экстравазкулярному отеку. Исследования продемонстрировали ингибирующее действие МТ на липополисахарид индуцированную продукцию NO. Пероральное введение мелатонина уменьшает экспрессию NOS-2 индуцированных белков при воспалении верхних дыхательных путей [101,104,118,123]. Мелатонин подавляет производство NO блокированием NF-kB сигналов, снижая сверхэкспрессию воспалительных цитокинов [47,110,113,124]. Однозначно наличие триггерных суперантигенов в патогенезе ХПР модулирует иммуновоспалительный ответ, а МТ регулирует иммунные реакции путем воздействия на цитокиновую экспрессию.

### **1.5 Современные представления о лечении хронического полипозного риносинусита**

Целью лечебной тактики при ХПР является восстановление нормального функционального и анатомического состояния воспаленной слизистой оболочки с улучшением качества жизни пациентов. Повышение комплаенса с пациентом, часто улучшает качество жизни больше, чем объективно достигнутые клинические изменения. Это опосредованно наличием психовегетативных нарушений (депрессии/ тревоги) при ХПР [58]. Методика визуально- аудиальной терапии является перспективным и современным направлением коррекции психовегетативных нарушениях, моделируя нервную и гуморальную регуляцию у пациентов с ХПР [3].

Принципы этиологии и патофизиологии а также малоинвазивные фактор-специфические методики консервативной терапии (ФТ ОНП) оказывающие воздействие вне зависимости от состава биопленок, характера флоры, выраженности остеита, должны являться основными подходами при лечении пациентов с ХПР наравне с топической ГКС- терапией [27,2,22].

В случае неэффективности медикаментозной терапии, либо для индукции ремиссии как части комплексного лечения, элиминация индуцирующих факторов воспаления должна проводиться хирургическими ФЭСХ методами.

## 1.6 Заключение по обзору литературы

Хронический полипозный риносинусит оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Совершенствование принципов диагностики основанных на определении различных маркеров прогноза и стратификации риска рецидива, улучшает результаты лечения пациентов с ХПР [32]. Растущая доказательная база способствует совершенствованию терапии рефрактерных случаев ХПР, позволяя минимизировать хирургическое вмешательство. Современные стратегии лечения ХПР сфокусированы на эндотипировании этой полиморбидной патологии. Перспективным научным направлением является поиск биологических маркеров, каждый из которых может детерминировать как отдельные фактор- специфические пути лечения, так и давать информацию об общем прогнозе эффективности терапии или течения заболевания [20,129]. Консервативные методы должны быть непосредственно нацелены на патофизиологию ХПР, без использования неспецифической иммуномодуляции [45,53,55,58] Использование низких дозировок антибиотиков и блокаторов лейкотриеновых рецепторов для развития высокого противовоспалительного эффекта в комплексном лечении ХПР является перспективным научным направлением наряду с антимикробной фотодинамической терапией [62]. Хирургическая тактика при ХПР должна быть направлена на коррекцию патологического фенотипа и основываться на принципах функциональной эндоскопической синус- хирургии.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика пациентов контрольной и основных групп

Диссертационное исследование выполнено в клинике кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВПО им. И. И. Мечникова, отделении оториноларингологии 40 городской больницы Санкт-Петербурга, 23 городской больнице Санкт-Петербурга. Исследование биологического материала проводилось в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВПО им. И. И. Мечникова и клинической лаборатории 40 городской больницы Санкт-Петербурга.

В исследование включено 159 пациентов мужского и женского пола (средний возраст  $50,61 \pm 0,97$  г., ИМТ =  $27,16 \pm 0,43$  кг/м<sup>2</sup>, мужчин 101 (63,52%), женщин 58 (36,47%).

Для изучения роли мелатонина в развитии хронического полипозного риносинусита на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии из 159 пациентов сформировали основную опытную (103 пациента) и группы сравнения:

1-я группа (n=103, средний возраст  $51,27 \pm 1,37$  г., ИМТ =  $28,93 \pm 0,55$  кг/м<sup>2</sup>, мужчин 72 (69,9%), женщин 31 (30,1%)- пациенты с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС).

2-я группа (n=21, средний возраст  $48,85 \pm 1,74$  г., ИМТ =  $25,33 \pm 0,26$  кг/м<sup>2</sup>) - пациенты с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС).

3-я группа (n=18, средний возраст  $52,55 \pm 1,96$  г., ИМТ =  $26,40 \pm 0,40$  кг/м<sup>2</sup>) - пациенты с артериальной гипертензией (ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3).

4-я группа (n=17, средний возраст  $46,70 \pm 2,30$  г., ИМТ =  $19,52 \pm 0,70$  кг/м<sup>2</sup>) - практически здоровые добровольцы, без наличия активных жалоб и отсутствием отклонений при объективном исследовании всех систем органов.

Для оценки эффективности применения различных методов коррекции

нервной и гуморальной регуляторных систем (аудио-визуальная коррекция, фотодинамическая терапия) в комплексном лечении хронического полипозного риносинусита на фоне ПССП, основная группа была рандомизированна в зависимости от проводимой терапии:

1-я группа (n=26, средний возраст  $51,96 \pm 2,68$  г., ИМТ=  $29,07 \pm 0,65$  кг/м<sup>2</sup>) - пациенты с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС ) получавшие стандартную терапию ХПР, ИБС, ГБ II.

2-я группа (n=26, средний возраст  $52,77 \pm 2,66$  г., ИМТ=  $30,14 \pm 1,07$  кг /м<sup>2</sup>) - пациенты с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС ) получавшие в комплексе стандартной терапии ХПР, ИБС, ГБ II 4х недельную терапию антагонистами лейкотриеновых рецепторов и антибактериальными препаратами.

3-я группа (n=26, средний возраст  $48,77 \pm 2,96$  г., ИМТ=  $24,76 \pm 1,10$  кг/м<sup>2</sup>) - пациенты с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС ) получавшие в комплексе стандартной терапии ХПР, ИБС, ГБ II сеансы фотодинамической терапии околоносовых пазух.

4-я группа (n=25, средний возраст  $51,6 \pm 2,73$  г., ИМТ=  $31,88 \pm 1,04$  кг/м<sup>2</sup>) - пациенты с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС ) получавшие в комплексе стандартной терапии ХПР, ИБС, ГБ II сеансы аудио-визуальной коррекции и фотодинамической терапии околоносовых пазух.

Характеристика пациентов включенных в исследование эффективности применения различных методов коррекции нервной и гуморальной регуляторных систем представлена в таблице 1.



Таблица 1- Характеристика пациентов включенных в исследование эффективности применения различных методов коррекции нервной и гуморальной регуляторных систем

| Характеристика                      | Схема лечения |              |              |              |
|-------------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|                                     | Группа 1      | Группа 2     | Группа 3     | Группа 4     |
| Количество пациентов                | 26            | 26           | 26           | 25           |
| Средний возраст (годы)              | 51,96±2,68    | 52,77±2,66   | 48,77±2,96   | 51,6±2,73    |
| Количество оперативных вмешательств | 5,96±0,52     | 6,96±0,60    | 5,96±0,62    | 5,40±0,47    |
| Количество женщин                   | 7<br>26,92%   | 8<br>30,77%  | 8<br>30,77%  | 8<br>32,00%  |
| Количество мужчин                   | 19<br>73,08%  | 18<br>69,23% | 18<br>69,23% | 17<br>68,00% |

## 2.2 Методы исследования

В исследовании использовались: комплекс психологических (опросники HADS, CES-D), инструментальных (суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) и ЭКГ (СМ ЭКГ)) и лабораторных (общеклинический анализ крови и мочи (в том числе количественное определение в моче 6-сульфатоксимелатонина), биохимическое исследование уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, протеинограммы, липидограммы, количественное определение цитокинов провоспалительного и противовоспалительного спектра) методов исследования. Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам.

Диагноз ХПР устанавливался врачом оториноларингологом по совокупности данных клинического исследования и результатов КТ ОНП на основе общепринятых критериев, разработанных целевой группой по

риносинуситу американской академии оториноларингологии- хирургии головы и шеи, ИБС и ГБ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии, МС соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с метаболическим синдромом, ПВН тревожного/депрессивного типа устанавливался психиатром-консультантом по совокупности данных жалоб, анамнеза заболевания и психологического тестирования (PHQ-9, GAD-7).

### **2.2.1 Бланковые методы исследования**

Оценку качества жизни проводили с помощью теста SNOT-22. Тест SNOT-22 (Sino- nasal Outcome Test – Тест последствий риносинусита) содержит 22 позиции (нос, ухо, общее состояние, психологический статус) которые тематически объединены в бальную шкалу. Учитывая насколько серьезна беспокоящая проблема, частоту ее проявления, пациента просят оценить каждый пункт в баллах (от 0 до 5.0 ) в соответствии с ее интенсивностью. 0 баллов – нет проблем, 1 балл – очень слабая проблема, 2 балла – слабая или незначительная проблема, 3 балла – умеренная проблема, 4 балла – серьезная проблема, 5 баллов – проблема хуже некуда. Тест позволяет дать количественную оценку качеству жизни. Тест SNOT-22 проводился на догоспитальном этапе, затем на 14 сутки, на 60 сутки (активный вызов пациента).

Нарушения психологического типа оценивались с помощью стандартизированных многофакторных методик исследования личности (опросники HADS, CES-D, PHQ-9, GAD-7). В качестве скрининговых инструментов проявления тревоги/ депрессии использованы инструменты HADS, CES-D. Опросники HADS, CES-D короткие шкалы предназначенные для измерения депрессивной/ тревожной симптоматики в общей популяции. Мера степени тяжести оценки HADS находится в диапазоне от 0 до 21, CES-D в диапазоне от 0 до 60, значение каждого из пунктов от 0 до 3 баллов. Критерии оценки HADS: 0-7 баллов - отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/ депрессии, 8-10 баллов субклинически выраженная тревога/ депрессия, 11 баллов и выше клинически выраженная тревога/ депрессия; CES-D: 0-17 баллов – норма, 18-26 баллов – легкая депрессия, 27-30 баллов – депрессия

средней тяжести, 31 балл и выше – тяжелая депрессия. Для контроля тяжести и мониторинга лечения депрессии использовался опросник PHQ-9, тревоги GAD-7. Тесты могут быть использованы для постановки диагноза депрессии у групп повышенного риска. Мера степени тяжести оценки PHQ-9 находится в диапазоне от 0 до 27, GAD-7 в диапазоне от 0 до 21, значение каждого из пунктов от 0 до 3 баллов. 0 баллов – не беспокоило, 1 балл – несколько дней, 2 балла – больше половины времени, 3 балла – почти ежедневно. Суммы в 5, 10, 15 и 20 баллов – границы легкой, умеренной, средней тяжести и тяжелой депрессии/тревоги. Чувствительность к изменению степени тяжести депрессии и тревоги шкал подтверждена. Все пациенты после прохождения бланковых тестов с их согласия консультировались психиатром.

### **2.2.2 Инструментальные методы исследования**

Состояние сердечно-сосудистой системы исследовалось с использованием функциональных методов суточного мониторирования ЭКГ и АД, ВЭМ, ЭХОКГ.

#### **2.2.2.1 Суточное мониторирование ЭКГ и АД**

##### **Суточное мониторирование ЭКГ**

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили на 1-е, 14-е сутки с момента госпитализации автоматической системой мониторирования (класс точности В по BHS) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 часов, с интервалами 15 мин днем и 30 мин ночью используя инструменты программы для анализа. Производилась «ручная» оценка интервала QT используя отрезки суточной записи ЭКГ в начале каждого часа на скорости 50 мм/с. Корректированный по H.Bazett QT (QTc), QTd и QTcd оценивались в среднем за сутки. Определение QTcd проводили в 3х периодах времени: 07-14:00 часов; 14-22:00 и периоде ночного сна 22-07:00 часов. Разница между максимальной и минимальной продолжительностью интервала QT и QTc, измеренных в двух стандартных каналах записи одного сердечного цикла принималась как QTd и QTcd. Разница между максимальным и минимальным интервалом QTc за весь период регистрации ЭКГ принималась за вариабельность QTc. Использовали классификацию B.Lown, M.Wolf (1971) (модификация M.Ryan (1975))

характеризующую желудочковые экстрасистолы (ЖЭС). Частота экстрасистол высчитывалась от общего числа комплексов QRS: единичные  $<0,1\%$ ; редкие  $<1\%$ ; умеренно частые  $1-10\%$ ; частые  $10-20\%$ ; очень частые  $>10\%$ .

### **Оценка variability ритма сердца**

Вариабельность ритма сердца (BPC) оценивалась методом временного анализа (Time domain method). Оценке подверглись пациенты с отсутствием регулярных артефактов и наличием синусового ритма. Определяли: отклонение RR интервалов (стандартное)- SDNN (мс), отклонение от среднего значения интервалов RR в 5-ти минутных промежутках времени (стандартное)- SDANN (мс), среднюю 5-минутных отклонений RR интервалов (стандартных)- SDNNi (мс), квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR интервалами - rMSSD (мс), пропорция интервалов между смежными RR, превосходящих 50 мсек., к общему количеству RR интервалов в записи- pNN50 (%). Циркадный индекс (среднедневная ЧСС/средноночная ЧСС), индекс variability (суточная SDNN/ среднесуточная ЧСС) рассчитывали за сутки в целом и в дневные/ ночные временные отрезки.

### **Суточное мониторирование АД**

Суточное мониторирование АД (СМ АД) проводили на 1-е, 14-е сутки с момента госпитализации автоматической системой мониторирования (класс точности В по BHS) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 часов, с интервалами 15 мин днем и 30 мин ночью. Для определения профиля и параметров АД использовали инструменты программного анализа. Антигипертензивную терапию отменяли до начала процедуры (с учетом периода полувыведения). Вычисляли: систолическое и диастолическое АД мм рт.ст (среднее) (сутки, дневные/ ночные часы), индекс времени (ИБ), variability АД мм рт.ст., степень ночного снижения систолического и диастолического АД (%). Тип суточного профиля АД высчитывался по суточному индексу (СуТИ). Варианты степеней суточного снижения АД: «dipper»- нормальное (СуТИ = 10 – 25 %), «non-dipper» – недостаточное (СуТИ  $< 10\%$ ), «over-dipper» – повышенное (СуТИ  $> 25\%$ ) и «night peaker»- устойчивое повышенное (СуТИ имеет

отрицательные значения).

### **2.2.2.2 Исследование функциональных показателей слизистой полости носа**

#### **Передняя активная риноманометрия**

Всем пациентам проводилась передняя активная риноманометрия с использованием оригинального прецизионного электронного риноманометра (диапазон измерения расхода воздуха  $\pm 1200$  см<sup>3</sup>/сек, диапазон измерения дифференциального давления  $\pm 1200$  Па, частота опроса измерительных каналов-100Гц.).

#### **Оценка мукоцилиарного клиренса**

Оценка мукоцилиарного клиренса (МК) выполнялась с помощью нанесения «пылевой камерой» частиц-метчиков (угольная пыль) на слизистую полости носа. Расчёт скорости перемещения частиц производился по формуле:  $V = L/T$ , где L — длина пройденного пути в см, T — время прохождения пути L в секундах, V — скорость. Референсные значения: женщины (18–55 лет) скорость МЦ 3,4–8,5 мм/с, мужчины (18–55 лет) — 2,5 до 5,0 мм/с.

#### **Оценка обоняния**

Оценка обоняния производилась модифицированным методом Эльсберга и Леви. Промежуток времени между исследованиями составлял 1 - 2 минуты. Референсные значения: 0 баллов – запах не ощущается; 1 балл – запах ощущается, но не идентифицируется; 2 балла – запах ощущается, идентифицируется как родственный запах; 3 балла – запах ощущается, идентифицируется правильно.

#### **Эндоскопическое исследование полости носа и околоносовых пазух**

Наличие или отсутствие полипоза, регистрировалось в соответствии с бальной эндоскопической системой Lund- Maskau. Референсные значения: 0- нет полипоза; 1- в пределах среднего носового хода; 2- ниже среднего носового хода; оценка 3- тотальный/ обтурирующий полипоз (4 мм, 0/ 45 градусов эндоскоп).

#### **Лучевые методы исследования**

Лучевая оценка производилась в соответствии с бальной лучевой системой Lund- Maskau для верхнечелюстной, передней/задней решетчатой, клиновидной,

лобной пазух и остиомеатального комплекса. Референсные значения: 0-нет затенения, 1- частичное, 2- полное. Остиомеатальный комплекс: 0-нет затенения, 2- тотальное. Общая оценка: 0 до 24.

### **Оценка объема хирургического вмешательства**

Бальная оценка хирургического лечения производилась отдельно для каждой стороны с учетом объема вмешательства выполненного относительно крючковидного отростка (передняя этмоидотомия, задняя этмоидотомия, максиллотомия, фронтотомия, сфеноидотомия, полипотомия выше/ниже средней носовой раковины). Референсные значения: 0- процедура не проводится, 1- процедура проводилась, 0-7 баллов для стороны, в общей сложности 14 для обоих.

### **Морфологические и микробиологические методы**

Морфологическое исследование проводилось по стандартным методикам с окраской гематоксилин-эозином. Микробиологическое исследование ОНП проводилось культуральным методом посева интраоперационного «аспирата» пораженных ОНП (раздельно для каждой ОНП и полости носа).

#### **2.2.3 Лабораторные методы исследования**

##### **Определение экскреции 6-сульфатоксимелатонина**

6-сульфатоксимелатонин (6-SMT) представляет собой основной метаболит МТ экскретируемый с мочой. Определение концентрации проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BÜHLMANNEK-M6S (BÜHLMANN, Швейцария). Суточная моча собиралась каждые четыре часа не позднее третьего дня от момента госпитализации. Пробы, собранные с 22.00 до 2.00 и с 2.00 до 6.00, принимались за одну (опасность нарушения ритма сна пациентов, отсутствие позывов мочеиспускания). Объем мочи записывался, и для дальнейшего исследования дозированно разливалась в пробирки типа эппендорф объемом 5,0 мл. До аналитического исследования пробы хранилась в низкотемпературном холодильнике при температуре - 75°C. Все пациенты находились на палатном режиме и были адаптированы к схеме сон/бодрствование 8/16 заранее, уровни освещения и его длительность контролировались с помощью

микроконтроллера ламп дневного света с учетом времени пробуждения (06:00) и засыпания (22:00) (соответствующей световому режиму дня в клинике). Средняя продолжительность сна пациентов в группах:  $8,1 \pm 0,51$  ч. Пациентам разъяснялся экспериментальный характер исследования. Все пациенты в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в исследовании и оперативное лечение. В качестве параметров для оценки ритма экскреции мелатонина были использованы амплитуда, акрофаза, дневное время, ночное время, батифаза, общий период.

## **2.4 Методы лечения**

Лечение ХПР проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению хронического полипозного риносинусита, ИБС и ГБ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии, МС в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с метаболическим синдромом, ПВН в соответствии с национальным руководством по психиатрии.

При выявлении у пациентов ПВН тревожно/депрессивного типа, назначалась стандартная терапия ПВН в соответствии с национальным руководством по психиатрии.

Пациентам всех групп с диагнозом ХПР на первичном этапе (3 месяца до оперативного лечения) выполнялась санация верхнечелюстных пазух (ВЧП) (пункции ВЧП с промыванием изотоническим раствором натрия хлорида до получения чистого промывного отделяемого). Оперативное лечение выполнялось в стационарных условиях под эндотрахеальным наркозом. В послеоперационном периоде все пациенты с ХПР получали индукционную терапию (преднизолон/дексаметазон), ирригационную терапию ОНП, мануальный эндоскопический дебридмент трепанационных полостей ОНП. Рандомизация осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в STATISTICA 10.0 на 4 исследуемые группы. Пациентам целевых групп с ХПР назначалась консервативная терапия (в соответствии с рандомизированной группой) с 14 дня после оперативного вмешательства.

### 2.4.1 Медикаментозная терапия

Стандартная терапия ХПР включала:

□ Интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС), (Мометазона фураат, Беклометазон, Будесонид) спрей 100 мг в каждую половину носа 2 р/сут. Курс 6 мес;

□ Преднизолон, внутрь из расчета 0,5–1 мг/кг/сут. Курс 8 дней. С постепенным снижением дозы (на 5 мг ежедневно) до полной отмены / Дексаметазон в/в капельно 8–12 мг на 200 мл физиологического р-ра 2 р/сут. Курс 6 дней.

□ Ирригационная терапия (изотонический раствор поваренной соли) с положительным давлением в полости носа.

4 недельная терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов и антибактериальными препаратами включала:

□ Антибактериальная терапия макролидами в течении 4х недель (Кларитромицин 250 мг) 1 р/сут;

□ Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в течении 4х недель (монтелукаст (Сингуляр) 10 мг) 1 р/сут;

Использовался общий алгоритм ведения пациентов с ХПР специалистами-оториноларингологами с учетом групп исследования (по Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C et al. Rhinology Vol.50, Suppl.23 March 2012).

Стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии включала:

- антиангинальные средства: нитраты (изосорбидмононитрат), БКК (верапамил, амлодипин);

- гипотензивные средства: диуретики (фуросемид, спиронолактон), ИАПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл) или АРА II (лозартан, валсартан), b-блокаторы;

- антитромботические средства: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);

□ гиполипидемические средства: статины (симвастатин, ловастатин),



фибраты (безафибрат, фенофибрат).

Стандартная терапия ПВН тревожно/депрессивного типа включала:

- ☐ транквилизаторы: атаракс, грандаксин;
- ☐ антидепрессанты: ингибиторы обратного захвата серотонина (коаксил, паксил);
- ☐ анксиолитики: афобазол.

Стандартная терапия метаболического синдрома включала:

- ☐ снижение массы тела (рациональное питание, обучение пациентов правильному образу жизни с изменением пищевых привычек, ведение дневника питания, физические упражнения);
- ☐ достижение хорошего метаболического контроля (индивидуальный план питания, (бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидаз, тиазолидиндионы));
- ☐ достижение оптимального уровня АД;
- ☐ предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

#### **2.4.2 Методы хирургического лечения**

Все пациенты с ХПР получали хирургическое лечение в объеме: функциональной эндоскопической синус-хирургии (ФЭСХ) с использованием интраоперационного навигационного контроля (KARL STORZ surgical cockpit Navigation Panel Unit 40 8000 20) и силовых (моторных) инструментов на основе предоперационного планирования с учетом анатомо-физиологических особенностей строения ОНП пациентов.

Методика оперативного пособия: инфильтрационная анестезия полости носа (нижние, средние, верхние носовые раковины, перегородка носа, область *agger nasi*). Полипотомия полости носа (шейверная система). Передняя этмоидотомия с унцинатэктомией (прокусыватели насквозь). Гайморотомия через средний носовой ход (обратные выкусыватели) с формированием функциональных соустьев ВЧП за счет формирования лоскута из р. *uncinatus* и удаления полипно измененной слизистой ВЧП. Задняя этмоидотомия (прокусыватели насквозь). Сфеноидотомия: после перфорирования базилярной

пластинки средней носовой раковины шейверной системой удалялось тело верхней носовой раковины, прокусывателями Hayek и Kerrison расширялось естественное соустье клиновидной пазухи, полипозно измененная слизистая удалялась. Фронтотомия: инструментами Hayek и Kerrison вскрывались *agger nasi*, супрабуллярные клетки, KHUN 1-3 клетки, лобный карман идентифицировался, полипозно измененная слизистая удалялась. При отсутствии признаков полипоза фронтального синуса выполнялась фронтотомия типа Draf I, при наличии полипоза: Draf IIa- IIb с удалением полипозно измененной слизистой из пазух. Тип Draf III не выполнялся.

Для планирования оперативной тактики «полисинусотомии» с помощью КТ ОНП оценивались следующие анатомические ориентиры: тип строения основания черепа по KEROS, вариант прикрепления крючковидного отростка, тип строения лобных клеток по KHUN, тип строения супрабуллярных клеток (при наличии), тип строения клиновидной пазухи, наличие клеток Onodi/Haller, наличие *Concha bullosa*, наличие парадоксальной средней раковины, наличие инвертированного крючковидного отростка.

#### **2.4.3 Фотодинамическая терапия околоносовых пазух**

Пациентам 4ой группы в составе комплексной терапии проводились сеансы фотодинамической терапии трепанационных полостей околоносовых пазух (ФТ ОНП). Селективная экспозиция лазерного излучения на объекты ФТ ОНП (слизистая ОНП, бактерии, дрожжевые и филаментозные грибы) проводилась с использованием лазерной установки аппарата "Латус" с длиной волны 661 нм, мощностью от 0,1 до 3,0 Вт. и фотосенсибилизатора метиленовый синий. Рассеивающий электрод "Латус" устанавливался в ОНП через патологические соустья верхнечелюстных, лобных, клиновидных пазух. А также в трепанационную полость решетчатого лабиринта. Расчет экспозиции производился по стандартной формуле.

#### **2.4.4 Визуально-аудиальная терапия**

Пациентам 4 группы проводилась психотерапия релаксационного направления, включавшая аутогенные тренировки и визуально-аудиальную

терапию. Визуально-аудиальная терапия представляет собой методику направленную на коррекцию ПВН депрессивного/тревожного типа путем цвето-формо-воздействия специально отобранными реальными изображениями и звуковыми эффектами с экрана монитора планшетного компьютера и звукового сопровождения (частота визуальной стимуляции: 0,5-50 Гц; аудиальной: 60-400 Гц). Лечебный эффект визуально-аудиальной терапии реализуется за счет стимулирующего воздействия на орган зрения и слуха, оптимизируя регуляцию эффекторных систем, изменяя взаимодействия основных патогенетических связей при патологии центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем.

## **2.5 Методы статической обработки полученных результатов**

Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. В исследование не были включены пациенты с выраженными нарушениями функции почек и печени, с инфекционными и онкологическими заболеваниями, синдромом обструктивного ночного апноэ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ MicrosoftExcel 2010, StatsoftStatistica 10.0. При сравнении групп, для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок – U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова - Смирнова. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### **ГЛАВА III**

## **ОЦЕНКА РОЛИ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА НА ФОНЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

Для изучения роли мелатонина в развитии хронического полипозного риносинусита на фоне ПССП, оценивали связь функционального состояния центральной нервной, вегетативной нервной, сердечно- сосудистой, дыхательной, иммунной систем с уровнями экскреции мелатонина у пациентов с ХПР на фоне ПССП, ПССП, изолированной формой АГ и практически здоровых добровольцев.

### **3.1 Объективизация изменений протекающих в центральной и вегетативной нервной системах у пациентов с ХПР на фоне ПССП**

#### **3.1.1 Оценка качества жизни пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне полиморбидной сердечно- сосудистой патологии**

Хотя тест SNOT-22 разработан для оценки исходов лечения ХПР, после использования его в группах сравнения мы получили подтверждение данных о более высокой чувствительности этого инструмента для пациентов нашего исследования. Пациенты всех групп имели достоверные отклонения от референсных значений теста SNOT-22, с сопоставимыми результатами. Сравнивая качество жизни (КЖ) пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП с пациентами страдающими ПССП и пациентами с монотечением АГ, получены результаты свидетельствующие о пропорциональном снижении качества жизни в зависимости от выраженности коморбидной патологии. Результаты пациентов 1, 2, 3 групп показали значительное снижение суммы баллов в тесте SNOT-22 в сравнении с практически здоровыми добровольцами. Особенности значительного снижения качества жизни при монотечении АГ и ПССП продемонстрированы в аналогичных работах с использованием стандартных методик оценки КЖ российских и зарубежных авторов. Результаты теста SNOT-22 представлены на рисунке 1.

Анализируя разделы жалоб «общее состояние», «психологический статус»

шкалы SNOT-22 выявлено значительное снижение качества жизни у пациентов всех групп по сравнению с контрольной. Качество жизни группы сравнения было сопоставимо с КЖ контрольных групп в отечественных широких рандомизированных исследованиях. Снижение значений показателей в разделе «общее состояние» по сравнению с «психологический статус» показали пациенты 2, 3, 4 групп. У пациентов 1 группы тяжесть состояния раздела «психологический статус» преобладала над тяжестью раздела «общее состояние», по всей видимости данная инверсия обуславливается тяжелым коморбидным сочетанием ХПР и ПССП рисунок 2.

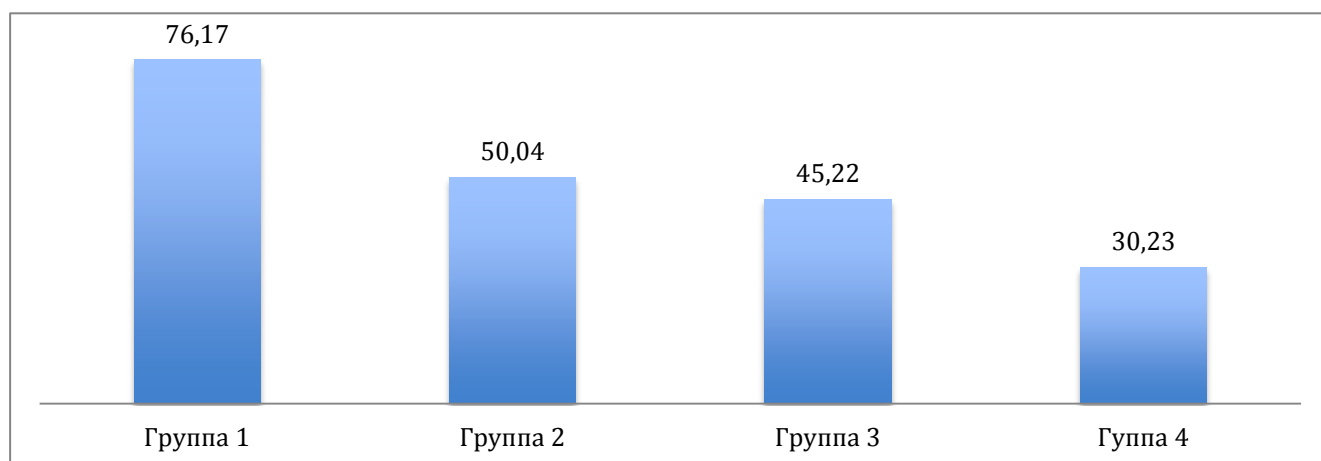


Рисунок 1 - Показатели общей суммы баллов SNOT-22 в исследуемых группах

Пациенты с ХПР на фоне ППСП имеют доказано сниженное качество жизни, в сравнении с группами ПССП и монотечением АГ рисунок 2. Полученные данные однозначно показывают роль коморбидности при ХПР на фоне ПССП в снижении качества жизни пациентов по основным оценочным разделам.

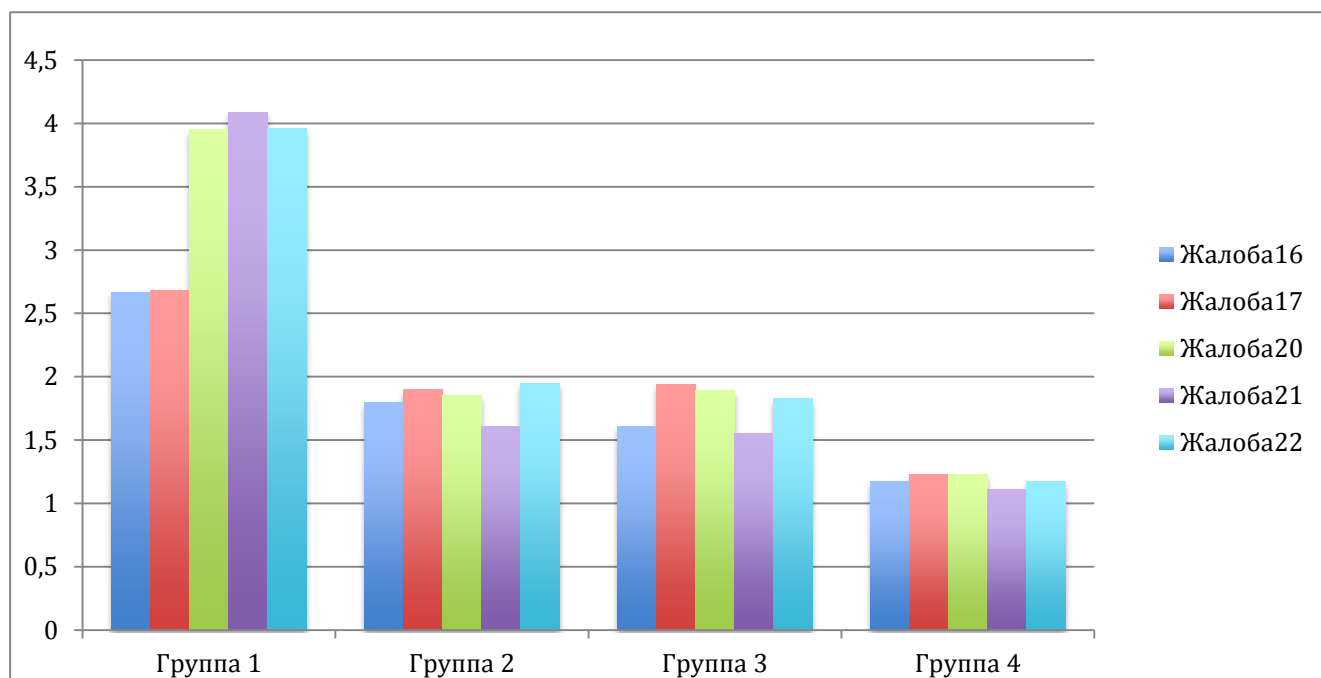


Рисунок 2 - Показатели SNOT-22 в исследуемых группах

### 3.1.2 Объективизация психологических и психофизиологических изменений у пациентов с ХПР на фоне ПССП

Для объективизации присутствия клинических признаков депрессии/тревоги и назначения консультации психотерапевта пациенты всех групп проходили эффективный короткий скрининг (HADS, CES-D) позволяющий провести уточняющие (PHQ 9 и GAD 7) тесты. Все пациенты исследуемых групп продемонстрировали наличие психовегетативных расстройств по сравнению с 4 группой по результатам скрининговых (CES-D, HADS) и контрольных (PHQ 9 и GAD 7) тестов. Значения бальных шкал (CES-D, HADS, PHQ 9 и GAD 7) в 4 группе не выходили за пределы референсных значений. По результатам скрининговых инструментов у пациентов 1 группы присутствовала депрессия и тревога средней степени тяжести, использование контрольных тестов, объективно подтвердило наличие ПВН средней степени тяжести. У пациентов 2 и 3 группы выявлены ПВН в виде депрессии и тревоги легкой степени тяжести подтвержденные контрольными тестами. Протекание психовегетативных нарушений при ХПР и ПССП такого типа, отмечают многие зарубежные авторы. Особенность гипоталамо- гипофизарного нарушения регуляции, с присутствием

психовегетативных нарушений легкой и в редких случаях средней степени тяжести показана в многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях. Эти особенности подтверждают полученные нами результаты, а также обосновывают достоверность присутствия нарушения функционирования центральных регуляторных механизмов (присутствие ПВН средней степени тяжести) при ХПР на фоне ПССП. Безусловно при ХПР на фоне ПССП существует потребность в применении комплексных подходов содержащих методики (визуально- аудиальная терапия) психофизиологического воздействия на центральные регуляторные механизмы. Результаты тестов CES-D, HADS, PHQ 9 и GAD 7 представлены на рисунке 3.

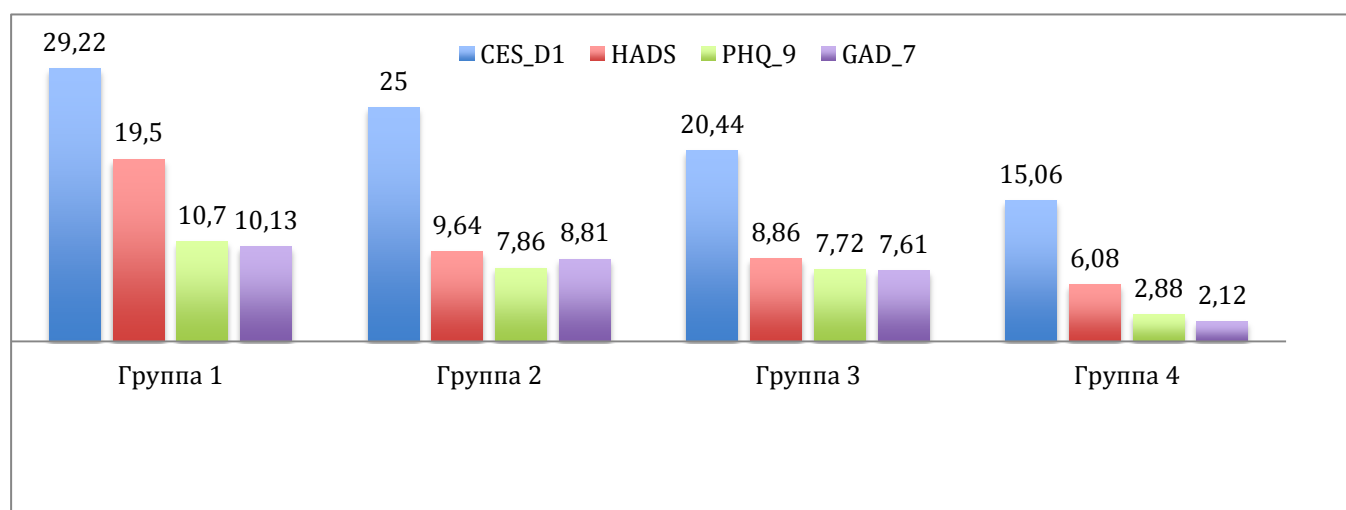


Рисунок 3 - Результаты клинических (CES-D, HADS, PHQ 9, GAD 7) шкал.

### 3.1.3 Объективизация изменений в вегетативной нервной системе у пациентов с ХПР на фоне ПССП

Отмечено снижение показателей функции разброса (SDNN, SDANN) variability ритма сердца (BCP) у пациентов 1, 2 и 3 групп в сравнении с контрольной группой. Пациенты всех групп продемонстрировали повышение значений концентрационной функции BCP (rMSSD) по сравнению с контрольной. Максимально низкие значения SDNN, SDANN, rMSSD получены в 1 группе таблица 2. Значения среднедневных показателей BCP показывают увеличение симпатической регуляции сердечного ритма, доминировании центральной регуляции над автономной, угнетении функционального резерва автономной

регуляции, состоянии тяжелой дисфункции ВСР таблица. Обзор полученных данных, показывает присутствие тяжелых изменений в работе периферически регуляторных механизмов обусловленных нарушением автономной периферической регуляции с компенсаторной централизацией регуляторных резервов при ХПР на фоне ПССП

Таблица 2- Среднедневные параметры variability ритма сердца в исследуемых группах  $M \pm m$

| Группа  | SDNN, мс      | SDANN, мс     | rMSSD, мс   |
|---------|---------------|---------------|-------------|
|         | среднедневные |               |             |
| Группа1 | 89,86± 0,35*  | 76,51±0,33*   | 41,81±0,40* |
| Группа2 | 117,66±1,54*  | 95,90±1,14*   | 35,85±0,49* |
| Группа3 | 128,11±2,03*  | 104,278±1,68* | 30,61±0,40* |
| Группа4 | 150,05±0,20*  | 131,11±0,16*  | 28,05±0,01* |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами исследуемых и контрольной групп ( $p < 0,05$ ).

### **3.2 Объективизация изменений протекающих в сердечно- сосудистой и дыхательной системах у пациентов с ХПР на фоне ПССП**

#### **3.2.1 Объективизация изменений протекающих в сердечно- сосудистой системе у пациентов с ХПР на фоне ПССП**

Рассматривая цифры полученные при офисном измерении артериального давления у пациентов всех групп отмечено достоверное повышение цифр АД (выше референсных значений) по сравнению с группой контроля. Дифференциальная оценка САД, ДАД также показала повышение значений параметров (выше референсных значений) по сравнению с группой контроля. Максимально высокие цифры САД, ДАД выявлены в 1 группе. Анализируя уровни САД у пациентов 2 и 3 групп, отмечено сопоставимое значение уровней АД и сниженное по сравнению с 1 группой. Оценивая уровни ДАД у пациентов 2 и 3 групп, отмечено сопоставимое значение уровней АД и сниженное по сравнению с 1 группой. Значения параметров САД, ДАД в исследуемых группах представлены в таблице 3. Однозначно для пациентов с хроническим полипозным



риносинуситом на фоне ПССП, пациентов страдающими ПССП и пациентов с монотечением АГ, характерно нарушение регуляции сердечно-сосудистой системы в виде проявлений АГ, с тенденцией к увеличению степени тяжести последней на фоне коморбидности с ХПР. Присутствие изменений регуляции сердечно-сосудистой системы подтверждает достоверность наличия нарушения функционирования центральных регуляторных механизмов при ХПР на фоне ПССП.

Таблица 3 - Параметры офисной оценки АД в исследуемых группах

| Показатель             | 1ГруппаМ±m    | 2ГруппаМ±m    | 3 Группа М±m  | 4ГруппаМ±m    |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Среднее САД, мм рт.ст. | 145,88± 1,16* | 143,35± 0,92* | 142,64± 1,86* | 123,53± 1,43* |
| Среднее ДАД,мм рт. ст. | 85,65± 1,01*  | 89,14± 0,8*   | 85,47± 1,63*  | 79,63 ± 0,25* |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами исследуемых и контрольной групп ( $p<0,05$ ).

### **3.2.2 Объективизация изменений протекающих в дыхательной системе у пациентов с ХПР на фоне ПССП**

У пациентов всех групп выявлены сопутствующие заболевания верхних дыхательных путей (ВДП). Все группы показали сопоставимость по типу и длительности течения заболевания ВДП. Бронхиальная астма легкой степени тяжести присутствовала в анамнезе у 21,36% 6,53%, 8,36% пациентов соответственно 1, 2, 3 групп. Хронический бронхит (ХБ) присутствовал в анамнезе у 9,37% 2,47%, 3,54% пациентов соответственно 1, 2, 3 групп. Хроническая обструктивная болезнь легких присутствовала в анамнезе у 13,43%, 5,74%, 3,64% пациентов соответственно 1, 2, 3 групп таблица 4. Связи степени тяжести БА и других исследуемых параметров выявлено не было.

Таблица 4- Типы сопутствующих заболеваний верхних дыхательных путей у пациентов исследуемых групп

| Группа | ХОБЛ   | Хронический бронхит | Бронхиальная астма |
|--------|--------|---------------------|--------------------|
| 1      | 13,43% | 9,37%               | 21,36%             |
| 2      | 5,74%  | 2,47%               | 6,53%              |
| 3      | 3,64%  | 3,54%               | 8,36%              |
| 4      | -      | -                   | -                  |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Исследование суммарного сопротивления (СП) при передней активной риноманометрии идентифицировало увеличение значений СП в исследуемых группах. Значения СП соответствовали  $0,64 \pm 0,008$ ,  $0,35 \pm 0,001$ ,  $0,36 \pm 0,003$ ,  $0,20 \pm 0,027$  Па/см<sup>3</sup>/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Оценка мукоцилиарного клиренса (МК) выявила снижение показателей МК в исследуемых группах. Величины МК соответствовали  $2,38 \pm 0,08$ ,  $4,76 \pm 0,55$ ,  $5,72 \pm 0,67$ ,  $7,52 \pm 0,89$  мм/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Искривление носовой перегородки выявлено у 10,72%, 9,83%, 10,17%, 13,2% пациентов соответственно 1, 2, 3 и 4 групп. Данные СП и МК в группах показаны в таблице 5.

Таблица 5 - Показатели риноманометрии и мукоцилиарного клиренса у пациентов исследуемых групп

| Группа | Риноманометрия<br>Па/см <sup>3</sup> /с $M \pm m$ | Мукоцилиарный клиренс<br>мм/с $M \pm m$ |
|--------|---|---|
| 1      | $0,64 \pm 0,008^*$                                | $2,38 \pm 0,08^*$                       |
| 2      | $0,35 \pm 0,001^*$                                | $4,76 \pm 0,55^*$                       |
| 3      | $0,36 \pm 0,003^*$                                | $5,72 \pm 0,67^*$                       |
| 4      | $0,20 \pm 0,027$                                  | $7,52 \pm 0,89$                         |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами исследуемых и контрольной групп ( $p < 0,05$ ).

Рассматривая значения МК и СП в исследуемых группах, объективно показано, зависимое, пропорциональное снижение функциональных показателей верхних дыхательных путей. Однозначно показано что нарушение функции ВДП обусловлено не только аномалиями строения ЛОР органов, но и нарушением

регуляции местных эффекторных систем при ХПР на фоне ПССП.

### **3.3 Объективизация присутствия хронического вялотекущего иммуновоспалительного процесса при ХПР**

#### **3.3.1 Объективизация метаболических изменений протекающих у пациентов с ХПР на фоне ПССП.**

Измерение окружности талии (ОТ) показало повышение средних значения ОТ (выше референсных значений) по сравнению с группой контроля. Средние значения окружность талии соответствовали центральному типу ожирения для мужчин и женщин в 1, 2, 3 группах соответственно рисунок 4.

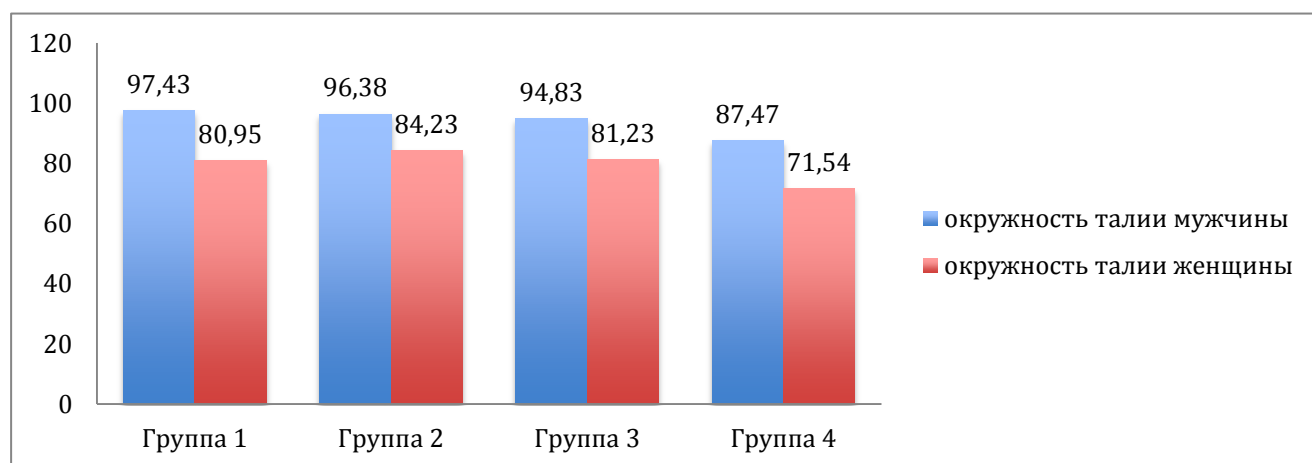


Рисунок 4 - Показатели окружности талии и индекса массы тела в исследуемых группах.

Средние значения триглицеридов у пациентов исследуемых групп были выше референсных критериев метаболического синдрома (МС). Средние значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы крови в исследуемых группах достоверно не отличались ( $p < 0,01$ ) и представлены в таблице 6. Учитывая наличие абдоминального типа ожирения, повышенной массы тела и присутствие минимум 2х-3х дополнительных критериев, у пациентов всех исследуемых групп по сравнению с контрольной, верифицировано нарушение метаболизма по типу метаболического синдрома.

Таблица 6 - Факторы метаболического статуса у пациентов с ХПР на фоне ПССП

| Показатель<br>(ммоль/л) | Группа 1<br>М± m | Группа 2<br>М± m | Группа 3<br>М± m | Группа 4<br>М± m |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| ТГ                      | 2,21± 0,12*      | 1,92± 0,12*      | 1,65± 0,10 *     | 0,88±0,06        |
| ХС ЛПВП                 | 1,13± 0,12*      | 1,27± 0,04*      | 1,57± 0,07*      | 2,58±0,14        |
| ХС ЛПНП                 | 2,80± 0,11*      | 2,52± 0,07*      | 1,90± 0,09*      | 1,68±0,10        |
| Глюкоза                 | 7,31± 1,45 *     | 5,63± 0,63*      | 5,58± 0,56*      | 3,33±0,40        |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами исследуемых и контрольной групп (p<0,05).

### 3.3.2 Объективизация цитокиновых изменений протекающих в иммунной системе у пациентов с ХПР на фоне ПССП

Исследование клинико-лабораторных показателей показало изменение уровня содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХПР на фоне ПССП таблица 7.

Таблица 7 - Показатели уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах; М± m

| Группа   | Показатели       |                 |                 |                  |
|----------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|
|          | ФНО-α<br>(пг/мл) | ИЛ-6<br>(пг/мл) | ИЛ-4<br>(пг/мл) | ИЛ-10<br>(пг/мл) |
| Группа 1 | 36,01±1,07*      | 16,54±0,95*     | 1,32±0,10*      | 4,96±0,28*       |
| Группа 2 | 28,9±1,39*       | 9,63±0,33*      | 2,33±0,18*      | 9,67±0,43*       |
| Группа 3 | 22,24±2,14*      | 7,94±0,37*      | 2,19±0,23*      | 8,49±0,21*       |
| Группа 4 | 6,93±5,34*       | 2,77±1,15       | 5,96±0,21       | 29,82±1,46       |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами исследуемых и контрольной групп (p<0,05).

Оценивая результаты уровня провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  отмечено повышение его значений в исследуемых группах по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). Пациенты всех групп продемонстрировали повышенное значение провоспалительного цитокина ИЛ-6 по сравнению с 4 группой ( $p < 0,05$ ).

Оценивая результаты уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 отмечено понижение его значения в исследуемых группах по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). Пациенты всех групп продемонстрировали пониженное значение уровня противовоспалительного (ИЛ-10) цитокина по сравнению с 4 группой ( $p < 0,05$ ).

Анализируя уровни провоспалительных цитокинов у пациентов 2 и 3 групп, отмечено сопоставимое значение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и сниженное по сравнению с 1 группой. Сопоставляя уровни противовоспалительных цитокинов у пациентов 2 и 3 групп, отмечено сопоставимое значение уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и повышенное по сравнению с 1 группой. Учитывая вышеизложенное, можно говорить о присутствии характерного гуморального ответа у пациентов с ХПР на фоне ПССП характеризующегося повышением провоспалительных и снижением противовоспалительных цитокинов.

### **3.3.3 Объективизация изменений в экскреции мелатонина у пациентов с ХПР на фоне ПССП**

Оценивая результаты уровней ночной экскреции мелатонина отмечено понижение ее значений во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). Пациенты всех групп продемонстрировали пониженное значение дневной экскреции мелатонина по сравнению с 4 группой ( $p < 0,05$ ). Уровни ночной и дневной экскреции мелатонина были сопоставимы во 2 и 3 группах, однако выше значений пациентов 1 группы. Диаграмма иллюстрирующая амплитуду, акрофазу, дневное время, ночное время, батифазу общий период, акрофазу в исследуемых группах представлена на рисунке 5. Группы были сопоставимы по длине пика акрофазы, дневному времени, ночному времени. Величина пика различалась во всех группах, в соответствие с цифрами

максимальной экскреции. Максимальное уплощение циркадного профиля ритма выявлено в 1 группе.

Для пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП, группы с ПССП, и изолированной формой АГ, характерно нарушение экскреции мелатонина в виде снижения ночной и дневной экскреции, а также модификацией паттернов экскреции, с тенденцией к увеличению степени уплощения паттернов экскреции МТ при появлении коморбидности с ХПР. Зарубежными и отечественными авторами продемонстрированы сниженные уровни МТ при воспалительной патологии ВДП (БА, ХОБЛ), сердечно-сосудистых, иммуновоспалительных заболеваниях. По всей видимости при ХПР сильное снижение экскреции МТ в большинстве случаев обусловлено перестройкой регуляторных механизмов, а не повышенным «потреблением» МТ вследствие хронического воспаления.

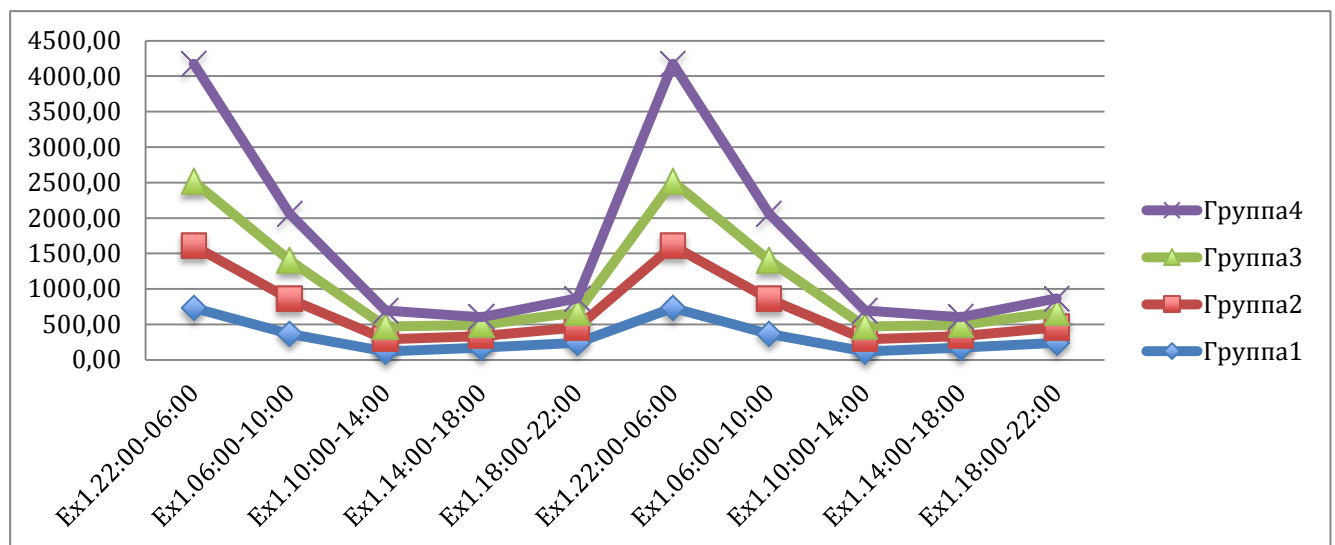


Рисунок 5 - Параметры экскреции 6-SMT в исследуемых группах.

Результаты исследования психологических, психофизиологических, инструментальных методов, иллюстрируют присутствие при хроническом полипозном риносинусите на фоне ПССП нарушения нервной и гуморальной регуляции, проявляющиеся перестройкой работы центральной нервной (наличие ПВН средней и легкой степени тяжести), вегетативной нервной (преобладание симпатического отдела над парасимпатическим, тяжелая вегетативная

дисфункция), сердечно-сосудистой (присутствие проявлений артериальной гипертензии I-II степени), дыхательной (наличие заболеваний ВДП) систем.

Присутствие при ХПР на фоне ПССП метаболических нарушений по типу метаболического синдрома, наличие снижения экскреции основного гормона эпифиза, высокий уровень провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и низкий уровень противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, свидетельствует о наличии у пациентов хронического вялотекущего воспалительного процесса. Учитывая характер проявлений данного процесса в сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной и вегетативной нервной системах он обладает всеми признаками слабого иммуновоспалительного процесса, который по всей видимости и обуславливает нарушение нервной и гуморальной регуляции.

### **3.4 Обоснование модулирующей роли мелатонина в хроническом иммуновоспалительном процессе при ХПР**

Для оценки роли мелатонина в хроническом иммуновоспалительном процессе при ХПР проводилась оценка парных корреляционных связей между показателями сердечно-сосудистой, иммунной, центральной и вегетативной нервной систем с уровнями экскреции МТ у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП, пациентов страдающими ПССП и пациентов с монотечением АГ.

#### **3.4.1 Оценка влияния экскреции мелатонина на показатели центральной, вегетативной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем у пациентов с ХПР на фоне ПССП.**

Получены статистически достоверные корреляционные связи влияния экскреции мелатонина на показатели ЦНС, ВНС:

- экскреция мелатонина имеет различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ( $p < 0,01$ ).
- экскреция мелатонина имеет различия на уровне статистической значимости с показателями шкал PHQ 9, GAD 7. (SNOT-22) ( $p < 0,05$ ).
- экскреция мелатонина имеет различия на уровне статистической

тенденции с показателями шкал CES D, HADS. (SNOT-22) ( $p < 0,1$ ).

- экскреция мелатонина имеет различия на высоком уровне статистической значимости с показателями ВНС (SDNN, SDANN, rMSSD) ( $p < 0,01$ ).

- экскреция мелатонина имеет различия на высоком уровне статистической значимости с показателями САД ( $p < 0,01$ ).

- экскреция мелатонина имеет различия на высоком уровне статистической значимости с показателями суммарного сопротивления ( $p < 0,01$ ).

- экскреция мелатонина имеет различия на уровне статистической тенденции с показателями ДАД ( $p < 0,1$ ).

- экскреция мелатонина имеет различия на уровне статистической тенденции с показателями провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) ( $p < 0,1$ ).

- экскреция мелатонина имеет различия на уровне статистической тенденции с показателями противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) ( $p < 0,1$ ).

- экскреция мелатонина имеет различия на высоком уровне статистической значимости с присутствием признаков метаболического синдрома ( $p < 0,01$ ).

Уровень статистической связи по типу «статистическая тенденция» между экскрецией мелатонина и показателями шкал CESD, HADS подтверждает «скрининговый» тип данных инструментов.

Связь на высоком уровне статистической значимости между экскрецией мелатонина и тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) при хроническом полипозном риносинусите показывает влияние мелатонина на качество жизни и тяжесть симптомов ХПР.

Уровень статистической связи по типу «статистическая тенденция» между экскрецией мелатонина и показателями провоспалительных/противовоспалительных цитокинов доказывает присутствие и одновременно «вялотекущую» иммунного воспаления при ХПР.

Высокий уровень статистической значимости между экскрецией мелатонина и присутствием признаков метаболического синдрома при хроническом полипозном риносинусите доказывает влияние мелатонина на метаболические



процессы при ХПР.

Высокая статистическая значимость между экскрецией мелатонина и риноманометрией доказывает связь назальной обструкции и экскреции МТ при ХПР. Принимая во внимание обусловленность назальной обструкции при ХПР экстенсивным ростом полипов, по всей видимости можно допустить связь МТ с увеличением тканевого объема полипоза.

Поскольку релевантность корреляции экскреции МТ с основными характеристиками тяжести и резистентности ХПР выше других оцениваемых показателей, логично сделать вывод, о возможном прогностическом значении экскреции МТ в качестве маркера стратификации риска полипоза.

## ГЛАВА IV

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХПР НА ФОНЕ ПССП

#### 4.1 Оценка состояния сердечно- сосудистой системы у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП

##### 4.1.1 Результаты исследования суточного мониторингирования ЭКГ

##### 4.1.1.1 Результаты исследования нарушения ритма сердца

Отсутствие нарушения ритма сердца зарегистрировано у 73,08%, 69,23%, 65,38%, 60% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. Синусовая тахикардия выявлена у 30,77%, 30,77%, 23,08%, 24% пациентов 1, 2, 3 и 4 групп. Синусовая брадикардия диагностирована у 11,54%, 3,85%, 3,85%, 8,00%, пациентов 1, 2, 3 и 4 групп. Данные о нарушении ритма сердца других типов проиллюстрированы в таблице 8.

Таблица 8 - Характеристика ритма сердца по СМ ЭКГ

| Группа   | Синусовый ритм | Синусовая тахикардия | Синусовая брадикардия | Трепетание предсердий | Постоянная ФП | Пароксизмальная ФП |
|----------|----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|--------------------|
| 1 Группа | 26,92%         | 30,77%               | 11,54%                | 7,69%                 | 19,23%        | 3,85%              |
| 2 Группа | 30,77%         | 30,77%               | 3,85%                 | 3,85%                 | 23,08%        | 7,69%              |
| 3 Группа | 34,62%         | 23,08%               | 3,85%                 | 3,85%                 | 30,77%        | 3,85%              |
| 4 Группа | 40,00%         | 24,00%               | 8,00%                 | 4,00%                 | 20%           | 4,00%              |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Частота суточных экстрасистол не зависела от длительности течения ХПР ни в одной из исследуемых групп. Количество суточной «плотности» НЖЭС и ЖЭС у пациентов с ХПР не зависело от количества оперативных вмешательств в анамнезе, наличия бронхиальной астмы, уровней экскреции мелатонина. Корреляции между частотой случаев НЖЭС/ ЖЭС и показателями тяжести ХПР (лучевая; эндоскопическая; хирургическая шкалы Lund- Mскау, уровни экскреции мелатонина) получено не было. Сопоставимая частота НЖЭС/ ЖЭС выявлена у

пациентов с ХПР на фоне ПССП и пациентами с изолированными формами ПССП (по данным литературы). Распространенность экстрасистол (гемодинамически значимых: более 30 в час, парные, групповые, пароксизмы тахикардий) не отличалась во всех группах исследования (ЖЭС - 8,3%, НЖЭС - 49,3%). Данные частоты НЖЭС/ ЖЭС в группах исследования продемонстрированы в таблице 9. Все пациенты 1 и 2 групп имели не менее одного эпизода ишемии миокарда в соответствии с СМ ЭКГ критериями.

Таблица 9 - Частота экстрасистол за сутки у пациентов с ХПР

| Группа                        | Отсутствуют/<br>единичные<br>( $<0,1\%$ ) | Редкие $<1\%$ | Умеренно<br>частые 1-10% | Частые (10-<br>20%) / очень<br>частые ( $>10\%$ ) |
|-------------------------------|---|---------------|--------------------------|---|
| Наджелудочковые экстрасистолы |   |               |                          |   |
| Группа 1                      | 83,8                                      | 16,2          | -                        | -   |
| Группа 2                      | 62,8                                      | 27,9          | 9,3                      | -   |
| Группа 3                      | 76,9                                      | 23,1          | -                        | -   |
| Группа 4                      | 76,3                                      | 18,3          | 5,4                      | 0,7   |
| Желудочковые экстрасистолы    |   |               |                          |   |
| Группа 1                      | 81,2                                      | 11,6          | 7,2                      | -   |
| Группа 2                      | 90,6                                      | 9,4           | -                        | -   |
| Группа 3                      | 82,7                                      | 17,3          | -                        | -   |
| Группа 4                      | 64  | 24,6          | 11,4                     | 1,2   |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

#### 4.1.1.2 Результаты исследование вариабельность ритма сердца

Пациенты всех групп показали увеличение симпатического тонуса днем и снижение ночью. Среднедневные и средненочные цифры ЧСС, циркадный индекс находились в пределах референсных значений. Значения величин ЧСС пациентов между четырьмя группами (минимальная за сутки, максимальная за сутки, среднедневная, средненочная и циркадный индекс) не различались таблица 10.

Таблица 10 - Показатели синусового ритма в обследованных группах:  $M \pm m$ 

| Группа   | Среднедневная<br>чсс<br>ударов/мин | Средненочная<br>чсс<br>ударов/мин | Циркадный<br>индекс | Минимальная<br>за сутки<br>ударов/мин | Максимальная<br>за сутки<br>ударов/мин |
|----------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------------------------|--|
| Группа 1 | 85,85± 0,14                        | 72,31± 0,2                        | 1,19± 0,003         | 51,46± 0,09                           | 139,42± 0,58                           |
| Группа 2 | 86,3± 0,13                         | 72,35± 0,22                       | 1,19± 0,003         | 51,38± 0,09                           | 139,62± 0,50                           |
| Группа 3 | 86,08± 0,14                        | 72,46± 0,21                       | 1,19± 0,002         | 51,69± 0,09                           | 139,23± 0,57                           |
| Группа 4 | 85,96± 0,15                        | 72,76± 0,23                       | 1,19± 0,002         | 51,52± 0,1                            | 139,68± 0,6                            |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

При дифференциальной оценке средних показателей дневной и ночной функции разброса BCP наблюдалось умеренное снижение дневной и слабое снижение ночной SDNN. Умеренное снижение SDANN отмечено в дневных и ночных показателях. Значения SDNNi не выходили за пределы референсных значений. Все группы были сопоставимы по значениям SDNN, SDANN, SDNNi. Оценивая концентрационную функцию BCP повышенное значение rMSSD отмечено в дневных и ночных значениях. Значения pNN50 не выходили за пределы референсных значений. Все группы были сопоставимы по значениям rMSSD, pNN50 таблица 11. Последовательных изменений функции BPC в зависимости от тяжести ХПР не выявлено. Однако у пациентов с высокими значениями Lund-Mackay на предоперационном этапе верифицировано нарушение вегетативного баланса (повышение rMSSD) и увеличение ЖЭС.

Таблица 11 - Параметры вариабельности ритма сердца - днем и ночью:  $M \pm m$ 

| Группа   | SDNN, мс      | SDANN, мс   | SDNNi, мс   | rMSSD, мс   | pNN50, %   |
|----------|---------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|          | Среднедневные |             |             |             |            |
| Группа 1 | 90,19± 0,65   | 76,73± 0,54 | 45,92± 0,42 | 43,08± 0,82 | 7,76± 0,19 |
| Группа 2 | 90,38± 0,83   | 77,04± 0,72 | 46,42± 0,38 | 41,23± 0,90 | 8,30± 0,23 |
| Группа 3 | 90,04± 0,57   | 76,27± 0,70 | 45,65± 0,41 | 41,00± 0,63 | 8,03± 0,19 |

## Продолжение таблицы 11

|         |              |            |            |             |            |
|---------|--------------|------------|------------|-------------|------------|
| Группа4 | 88,80±0,76   | 76,00±0,71 | 45,92±0,36 | 41,92±0,83  | 8,00±0,20  |
|         | Средненочные |            |            |             |            |
| Группа1 | 101,58±0,92  | 76,85±0,65 | 55,88±0,26 | 52,50±0,57  | 12,75±0,07 |
| Группа2 | 102,54±0,90  | 77,81±0,67 | 55,65±0,28 | 55,04±0,60  | 12,60±0,08 |
| Группа3 | 101,96±0,80  | 75,31±0,68 | 56,19±0,29 | 54,12±0,74  | 13,01±0,07 |
| Группа4 | 100,92±0,96  | 75,56±0,73 | 56,28±0,29 | 54,92±0,711 | 12,89±0,08 |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Оценивая функцию разброса вариабельности ритма сердца (BCP), величина среднесуточного стандартного отклонения (SDNN), среднесуточного стандартного отклонения средних значений (SDANN), у пациентов всех групп отмечалась умеренная степень снижения показателей. Анализируя концентрационную функцию вариабельности ритма сердца, величина среднесуточного квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами (rMSSD) пациенты всех групп продемонстрировали повышение значений. Значения SDNNi, pNN50 не выходили за пределы референсных значений. Все группы были сопоставимы по значениям rMSSD, pNN50, SDNN, SDANN, SDNNi таблица 12.

Таблица 12 - Среднесуточные параметры вариабельности ритма сердца в группах с ХПР:  $M \pm m$

| Группа  | SDNN, мс       | SDANN, мс   | SDNNi, мс   | rMSSD, мс   | pNN50, %    |
|---------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|         | среднесуточные |             |             |             |             |
| Группа1 | 95,88± 0,59    | 76,79± 0,42 | 50,90± 0,27 | 47,79± 0,47 | 10,25± 0,09 |
| Группа2 | 96,46± 0,61    | 77,42± 0,56 | 51,04± 0,21 | 48,13± 0,52 | 10,45± 0,13 |
| Группа3 | 96,00± 0,56    | 75,79± 0,43 | 50,92± 0,25 | 47,56± 0,45 | 10,52± 0,09 |
| Группа4 | 94,86± 0,73    | 75,78± 0,51 | 51,10± 0,23 | 48,42± 0,51 | 10,44± 0,10 |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Результаты дифференциальной оценки функции ВСР соответствуют тенденции среднесуточных показателей ВСР к общему преобладанию симпатической регуляции сердечного ритма, резкому увеличению активности центральной регуляции над автономной, сниженному функциональному состоянию регуляторных систем, состоянию вегетативной дисфункции.

#### **4.1.1.3 Результаты исследования суточного мониторинга артериального давления**

Для выявления степени нарушения артериального давления у пациентов с ХПР проводили СМ АД. Суточное мониторирование АД выявило повышение референсных значений среднедневных и средненочных параметров систолического (САД) АД (наличие артериальной гипертензии 1-2 степени) у пациентов с ХПР всех групп. Показатели индексов времени САД днем равнялись  $44,15 \pm 0,44\%$ ,  $43,35 \pm 0,64\%$ ,  $42,81 \pm 0,63\%$ ,  $43,04 \pm 0,55\%$ , ночью  $28,04 \pm 0,28\%$ ,  $27,81 \pm 0,28\%$ ,  $27,50 \pm 0,32\%$ ,  $28,32 \pm 0,26\%$  соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Показатели индексов площади САД днем равнялись  $59,19 \pm 4,07\%$ ,  $65,23 \pm 5,08\%$ ,  $71,23 \pm 4,26\%$ ,  $77,4 \pm 4,35\%$ , ночью  $77,27 \pm 4,22\%$ ,  $71,12 \pm 4,37\%$ ,  $67,81 \pm 4,01\%$ ,  $70,28 \pm 3,73\%$  соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Повышение значений вариабельности САД до верхних значений референсных показателей продемонстрировали все участники исследования  $14,12 \pm 0,36$  мм рт. ст.,  $13,5 \pm 0,41$  мм рт. ст.,  $14,27 \pm 0,38$  мм рт. ст.,  $13,76 \pm 0,42$  мм рт. ст. днем и  $14,92 \pm 0,38$  мм рт. ст.,  $14 \pm 0,38$  мм рт. ст.,  $13,5 \pm 0,41$  мм рт. ст.,  $13,4 \pm 0,4$  мм рт. ст. ночью соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Снижение суточного индекса САД диагностировано во всех исследуемых группах,  $9,04 \pm 0,58\%$ ,  $8,54 \pm 0,60\%$ ,  $9,73 \pm 0,63\%$ ,  $9,68 \pm 0,72\%$  в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. Использована степень ночного снижения ЧСС (в норме больше 8-10% и не зависит от степени ночного снижения АД) для исключения влияния качества сна, во всех исследуемых группах суточный индекс ЧСС находился в пределах нижней границы нормы таблица 13.

Таблица 13 - Параметры суточного мониторингирования АД в группах: днем/ночью,  
M±m

| Показатель                            | 1Группа                      | 2Группа                      | 3Группа                      | 4Группа                      |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Среднее САД,<br>мм рт.ст.             | 143,35± 0,92<br>121,88± 0,88 | 142,88± 1,16<br>122,69± 0,72 | 143,42± 1,43<br>121,27± 0,62 | 141,40± 1,02<br>123,56± 0,84 |
| Среднее<br>ДАД,мм рт. ст.             | 95,65± 1,01<br>73,04± 0,23   | 96,46± 0,9<br>73,35± 0,35    | 96,65± 1<br>73,77 ± 0,35     | 97,16 ± 0,87<br>74,40± 0,28  |
| Индекс<br>времени<br>САД, %           | 44,15± 0,44<br>28,04 ± 0,28  | 43,35± 0,64<br>27,81± 0,28   | 42,81± 0,63<br>27,50± 0,32   | 43,04± 0,55<br>28,32± 0,26   |
| Индекс<br>времени<br>ДАД, %           | 38,73± 0,66<br>31± 0,82      | 39,35± 0,74<br>30,81± 0,82   | 39,81± 0,7<br>32,77± 0,96    | 39±0,67<br>31,36± 0,87       |
| Индекс<br>площади САД,<br>мм рт.ст./ч | 59,19± 4,07<br>77,27± 4,22   | 65,23± 5,08<br>71,12± 4,37   | 71,23± 4,26<br>67,81± 4,01   | 77,4± 4,35<br>70,28± 3,73    |
| Индекс<br>площади ДАД,<br>мм рт.ст./ч | 17,04± 0,87<br>32,31± 0,92   | 16,15± 0,89<br>32,12± 0,81   | 18,31± 0,86<br>30,77± 0,92   | 18,88± 0,97<br>31,36± 0,87   |
| ИПнормирован<br>ный САД мм<br>рт.ст.  | 8,5± 0,54<br>10,38± 0,3      | 9,27± 0,65<br>9,15± 0,37     | 7,27± 0,52<br>9,19± 0,38     | 8,4± 0,55<br>9,6± 0,45       |
| ИПнормирован<br>ный ДАД мм<br>рт.ст.  | 1,92± 0,15<br>4,15± 0,18     | 2,19± 0,16<br>3,73± 0,14     | 1,85± 0,17<br>4±0,15         | 2± 0,16<br>3,92± 0,17        |
| Вариабельност<br>ь САД, мм<br>рт.ст.  | 14,12± 0,36<br>14,92± 0,38   | 13,5± 0,41<br>14±0,38        | 14,27± 0,38<br>13,5± 0,41    | 13,76± 0,42<br>13,4± 0,4     |

Продолжение таблицы 13

|                               |             |             |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Вариабельность ДАД, мм рт.ст. | 12,27± 0,25 | 12,23± 0,28 | 11,65± 0,25 | 11,92± 0,28 |
|                               | 11,38± 0,2  | 11,46± 0,19 | 11,88± 0,22 | 11,84± 0,18 |
| Суточный индекс САД, %        | 9,04± 0,58  | 8,54± 0,60  | 9,73± 0,63  | 9,68± 0,72  |
| Суточный индекс ДАД, %        | 13,65± 0,49 | 11,58± 0,54 | 12,46± 0,50 | 11,56± 0,51 |
| Суточный индекс ЧСС, %        | 7,77± 0,13  | 8,00± 0,15  | 8,08± 0,15  | 7,96± 0,14  |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Установлено наличие патологических ночных паттернов САД «non-dipper» 64,75%, 58,6%, 53,29%, 45,05% и «night-peaker» 6%, 10,4%, 7,3%, 6,4% (суточный индекс артериального давления 0-10% и <0% ( $p<0,001$ ) среди нормального «dipper» паттерна в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно таблица 14.

Установлено наличие патологических ночных паттернов ДАД «non-dipper» 19,45%, 22,75%, 17,45%, 21,85% и «night-peaker» 0,5%, 1,5%, 1,5%, 3,5% (суточный индекс артериального давления 0-10% и <0% ( $p<0,001$ ) среди нормального «dipper» паттерна 80,05%, 75,75%, 81,05%, 74,65% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно таблица.

Таблица 14 - Хронотипы участников исследования

| Хронотип | 1 Группа |        | 2 Группа |        | 3 Группа |        | 4Группа |        |
|----------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|---------|--------|
|          | САД      | ДАД    | САД      | ДАД    | САД      | ДАД    | САД     | ДАД    |
| D        | 29,25%   | 80,05% | 31%      | 75,75% | 39,41%   | 81,05% | 47,65%  | 74,65% |
| ND       | 64,75%   | 19,45% | 58,6%    | 22,75% | 53,29%   | 17,45% | 45,05%  | 21,85% |
| NP       | 6%       | 0,5%   | 10,4%    | 1,5%   | 7,3%     | 1,5%   | 6,4%    | 3,5%   |

Примечание: D- dipper; ND- non- dipper NP- night-peaker. Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.



Ручное измерение окружности талии (ОТ) показало повышенные средние значения ОТ в группах исследования. Средние значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы крови в исследуемых группах достоверно не отличались ( $p<0,01$ ) и представлены в таблице 15. Учитывая наличие центрального (абдоминального) типа ожирения и присутствие минимум 2х-3х дополнительных критериев, у пациентов всех групп верифицировано нарушение метаболизма по типу метаболического синдрома.

Таблица 15 - Показатели метаболического статуса у пациентов с ХПР на фоне ПССП

| Показатель<br>(ммоль/л) | Группа 1<br>M±m | Группа 2<br>M±m | Группа 3<br>M±m | Группа 4<br>M±m |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ТГ                      | 2,18± 0,20      | 2,04± 0,19      | 2,50± 0,38      | 2,12±0,19       |
| ХС ЛПВП                 | 1,21± 0,34      | 1,03± 0,08      | 1,06± 0,11      | 1,23±0,35       |
| ХС ЛПНП                 | 2,84± 0,23      | 2,55± 0,24      | 2,99± 0,21      | 2,82±0,23       |
| Глюкоза                 | 7,23± 1,52      | 7,61± 1,98      | 7,29± 1,82      | 7,13±1,43       |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Результаты лабораторно- инструментального исследования сердечно-сосудистой системы подтверждают присутствие при хроническом воспалении синоназальной зоны патологии ССС.

#### **4.2 Оценка качества жизни пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах лечения**

Хронический полипозный риносинусит, вызывает значительное снижение многих сторон жизнедеятельности и качества жизни (КЖ) пациентов, что подтверждается полученными нами данными при сравнении показателей КЖ пациентов 4х групп соответствующего возраста и полового распределения. Показатели всех шкал опросника SNOT-22 были значительно ( $p=0,001$ ) снижены у пациентов всех групп с ХПР до лечения рисунок. Значения общей суммы жалоб

до лечения в группах были сопоставимы между собой.

После лечения наблюдалось улучшение качества жизни во всех 4 группах с максимальными значениями в 4 группе, подтверждая положительное воздействие визуально-аудиальной терапии на эффекторные системы. Значения во 2 и 3 группах после лечения достоверно не различались. Минимальная динамика результатов по тесту SNOT-22 была получена в 1ой группе рисунок 6. Эти данные показывают положительную связь применения препаратов антилейкотриенового/антибактериального ряда с повышением качества жизни пациентов, опосредованного улучшением функциональных показателей полости носа и ОНП. Несомненно, применение ФТ ОНП при ХПР улучшает функцию слизистой носа и способствует улучшению КЖ при ХПР на сопоставимых с медикаментозной терапией уровнях. Оцениваемые жалобы были обобщены в группы, достоверное снижение наблюдалось в группе «нос», «общее состояние», «психологическое состояние». Группа «ухо» не показала достоверно значимых результатов. Диаграмма с жалобой «кашель» представлена отдельно, поскольку не могла быть зачислена ни в одну группу.

Все показатели групп «нос», «общее состояние», «психологический статус», как видно из представленных рисунков 7 и 8, показали положительную динамику. Наименьшая динамика была отмечена в отношении показателей постназальной ринореи, слизистого отделяемого из полости носа, усталости. Это объясняется патогенезом заболевания, невозможностью полного исключения проявлений аллергии, наличием ассоциированных СС и психовегетативных нарушений. Наблюдалось увеличение жалобы «кашель» в 1, 2ой группах и уменьшение в 3, 4ой. Возможно это связано с антимикробным эффектом ФТ ОНП, снижающим антигенную нагрузку на слизистую верхних дыхательных путей.

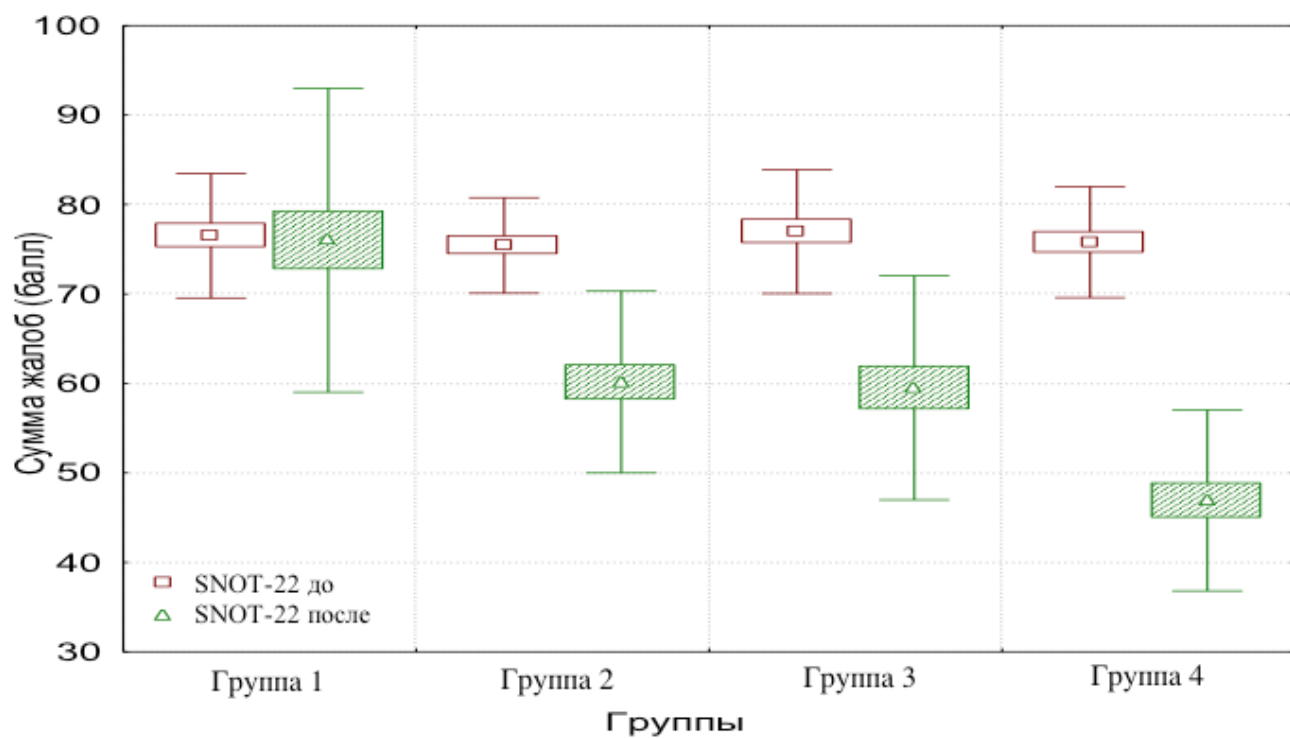


Рисунок 6 - Показатели общей суммы баллов SNOT-22 у пациентов 4х групп до и после лечения

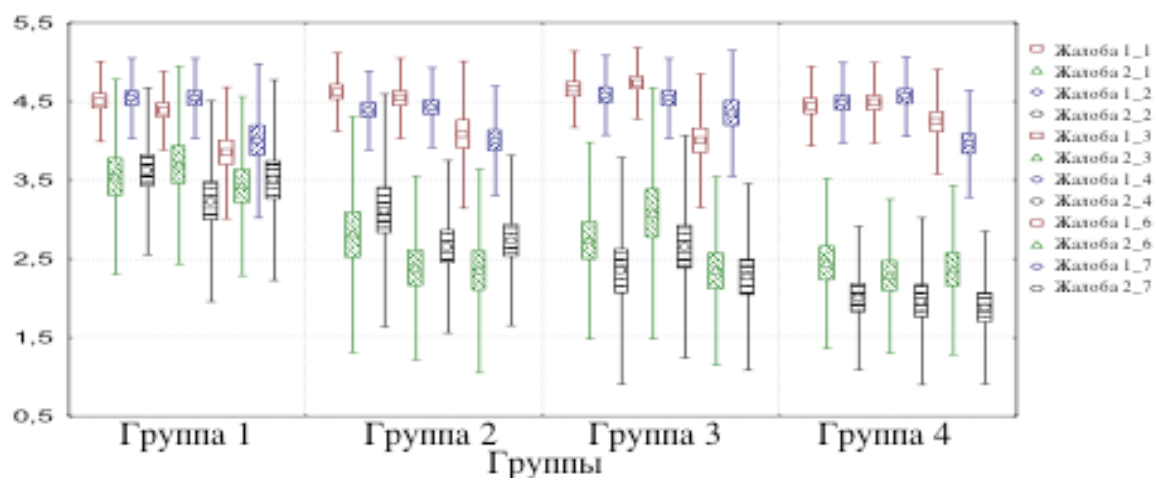


Рисунок 7 - Показатели группы «нос» SNOT-22 у пациентов 4х групп до и после лечения

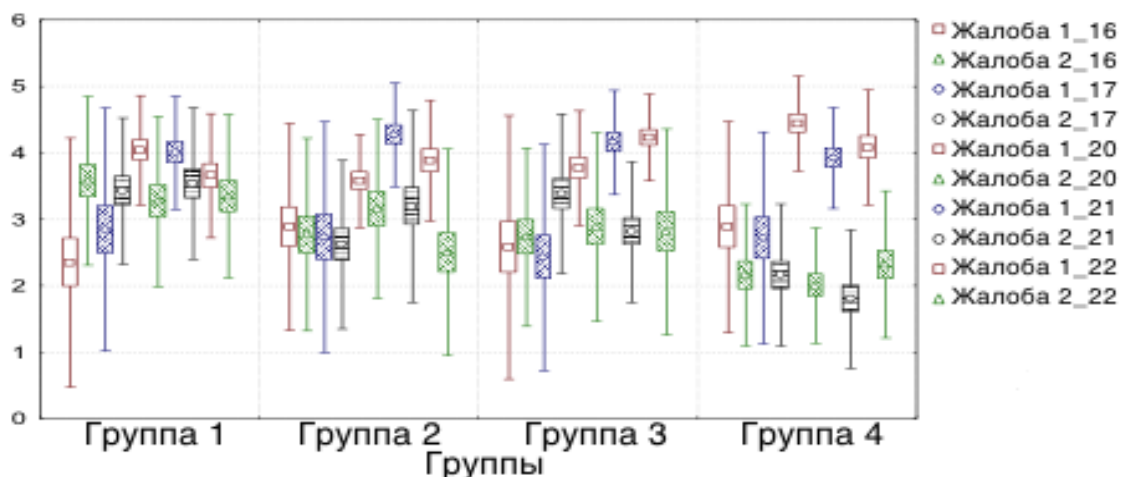


Рисунок 8 - Показатели группы «психологический статус» SNOT-22 у пациентов 4х групп до и после лечения

### 4.3 Результаты исследования центральной нервной системы у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах лечения

#### 4.3.1 Оценка психологического статуса пациентов с хроническим полипозным риносинуситом при различных схемах лечения

Анализ результатов исследования скрининговыми инструментами (CES-D, HADS) в 1, 2, 3, 4 группах показал наличие депрессии и тревоги у пациентов до лечения таблица 17. Пациенты всех групп до лечения достоверно имели следующие психовегетативные нарушения «легкая депрессия» - 89,27%; «депрессия средней тяжести» - 7,1%; «легкая тревога» - 53,07%; «тревога средней тяжести» - 46,92%; «тяжелая тревога», «тяжелая депрессия» - отсутствовали во всех исследуемых группах таблица 17.

Таблица 16 - Психовегетативные нарушения в исследуемых группах до терапии

| Группа | Тяжесть состояния до лечения<br>(CES-D, HADS) |          |          |          |
|--------|---|----------|----------|----------|
|        | 1 Группа                                      | 2 Группа | 3 Группа | 4 Группа |
|        |   |          |          |          |

Продолжение таблицы 16

|                          |       |       |       |       |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
| «легкая депрессия»       | 76,7% | 71,2% | 78,4% | 82,8% |
| «средняя депрессия»      | 22,3% | 17,3% | 19,6% | 15,2% |
| «тяжелая депрессия»      | -     | -     | -     | -     |
| «клиническая<br>тревога» | 65,2% | 73,3% | 69,8% | 75,4% |

Пациентам 1, 2, 3, 4 групп с выявленными клиническими признаками депрессии/тревоги (эффективный короткий скрининг HADS, CES-D) выдавались психофизиологические опросники (PHQ 9 и GAD 7) позволяющие назначить консультацию психотерапевта и принять решение о начале или коррективке лечения. Результаты шкалы PHQ 9 позволили подтвердить диагноз «легкая депрессия» (18-26 баллов); «средняя депрессия» (27-30 баллов) - 100%; шкалы GAD 7 «легкая тревога» (18-26 баллов); «средняя тревога» (27-30 баллов) - 100%. Корреляционные связи на уровне «статистической тенденции» получены между значениями «легкой/средней депрессии» CES-D и «легкой/средней депрессии» PHQ 9, «легкой/средней тревоги» HADS и «легкой/средней тревоги» GAD 7 таблицы 16, 17.

Пациенты всех групп после лечения достоверно имели следующие психовегетативные нарушения «легкая депрессия» - 21,45%; «депрессия средней тяжести» - 4,05%; «тяжелая депрессия» - отсутствовала; «легкая тревога» - 41,67%; «тревога средней тяжести» - 20,82; «тяжелая тревога» - отсутствовала таблица 17. Для пациентов с ХПР характерно наличие ПВН по смешанному типу депрессия/тревога, с более выраженным тревожным компонентом. Тревожная составляющая является более рефрактерной и требует коррекции на амбулаторном этапе, по всей видимости это связано с особенностями гипоталамо- гипофизарной дисфункции при ХПР. Терапевтические мероприятия эффективны вне зависимости от схемы лечения во 2 и 3 группах что показывает равнозначность применения ФТ ОНП при ХПР наряду с медикаментозными методами.

Использование визуально-аудиальной коррекции в комплексе терапевтических мероприятий нормализует центральные регуляторные механизмы патогенетических связей.

Таблица 17 - Психовегетативные нарушения в исследуемых группах до и после терапии

| Группа    | Тяжесть состояния (PHQ 9; GAD 7) |           |               |           |
|-----------|----------------------------------|-----------|---------------|-----------|
|           | До лечения                       |           | После лечения |           |
|           | Депрессия %                      | Тревога % | Депрессия %   | Тревога % |
| 1 Группа  |                                  |           |               |           |
| «легкая»  | 89,7                             | 58,8      | 24,5          | 45,7      |
| «средняя» | 9,3                              | 41,2      | 6,5           | 24,3      |
| 2 Группа  |                                  |           |               |           |
| «легкая»  | 82,2                             | 50,7      | 19,6          | 40,3      |
| «средняя» | 6,3                              | 49,3      | 3,4           | 19,7      |
| 3 Группа  |                                  |           |               |           |
| «легкая»  | 91,4                             | 54,2      | 25,3          | 48,9      |
| «средняя» | 6,6                              | 45,8      | 2,7           | 21,1      |
| 4 Группа  |                                  |           |               |           |
| «легкая»  | 93,8                             | 48,6      | 16,4          | 31,8      |
| «средняя» | 6,2                              | 51,4      | 3,6           | 18,2      |
| Всего     |                                  |           |               |           |
| «легкая»  | 89,27                            | 53,07     | 21,45         | 41,67     |
| «средняя» | 7,1                              | 46,92     | 4,05          | 20,82     |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Несмотря на распространенность, окончательные диагностические критерии для назначения фармакологической терапии пациентам с ПВН возможно только с использованием шкал PHQ 9, GAD 7, объективным осмотром психолога-психиатра (отсутствие достоверного подтверждения значений «легкой/средней

депрессии» CES-D и «легкой/средней депрессии» PHQ 9, «легкой/средней тревоги» HADS и «легкой/средней тревоги» GAD 7).

#### **4.4 Оценка экскреции мелатонина у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах лечения**

Уровни ночной экскреции мелатонина до лечебных мероприятий были сопоставимы. У пациентов всех групп наблюдались сниженные уровни экскреции мелатонина до лечения (ночь, день, 24 часа) таблица 18. Снижение уровня мелатонина может быть связано с более быстрым метаболизмом во время хронического стресса, вызванного ХПР либо прямым ингибирующим действием кортизона на пинеалоциты. Низкие уровни МТ при воспалительной патологии, отмечаются и при других неспецифических заболеваниях верхних дыхательных путей. Реализация всех этих механизмов возможна при ХПР, учитывая патогенез данной нозологии.

Таблица 18 - Экскреция 6-SMT до лечения (ночь, день, 24 часа);  $M \pm m$

| Интервал экскреции | Экскреция 6-SMT до лечения (нг/ч) |                         |                         |                         |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                    | Группа1                           | Группа2                 | Группа3                 | Группа 4                |
| Ночь               | 1014,05<br>$\pm 82,19$            | 1245,26<br>$\pm 73,04$  | 1334,58<br>$\pm 109,59$ | 1988,81<br>$\pm 356,78$ |
| День               | 614,45<br>$\pm 108,99$            | 930,65<br>$\pm 137,76$  | 1107,38<br>$\pm 133,68$ | 1139,74<br>$\pm 134,19$ |
| 24 часа            | 1628,50<br>$\pm 180,85$           | 2175,91<br>$\pm 205,94$ | 2441,96<br>$\pm 237,80$ | 3128,56<br>$\pm 347,16$ |

Уплотнение циркадных профилей ритмов экскреции МТ с сопоставимыми значениями амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы, общего периода до лечения отмечено во всех исследуемых группах. Максимальные значения, амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы общего периода до лечения наблюдались в 4 группе. Минимальные значения, амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного

времени, батифазы общего периода до лечения наблюдались в 1 группе. Значения амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы во 2 и 3 группах до лечения были сопоставимы рисунки 9, 10.

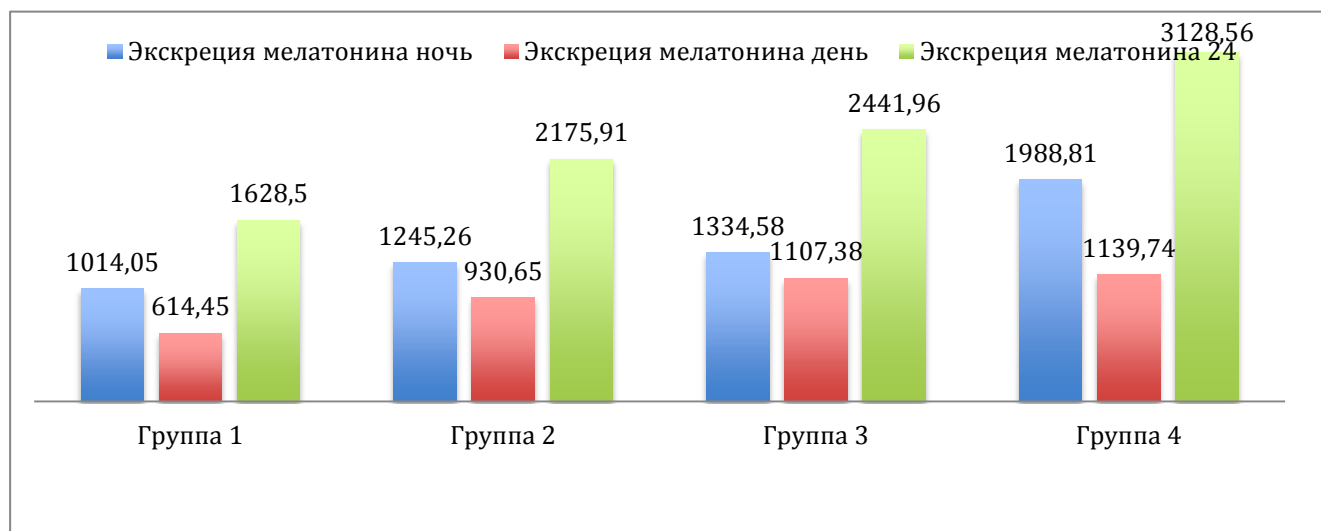


Рисунок 9 - Уровни экскреции 6-SMT до лечения (нг/ч)

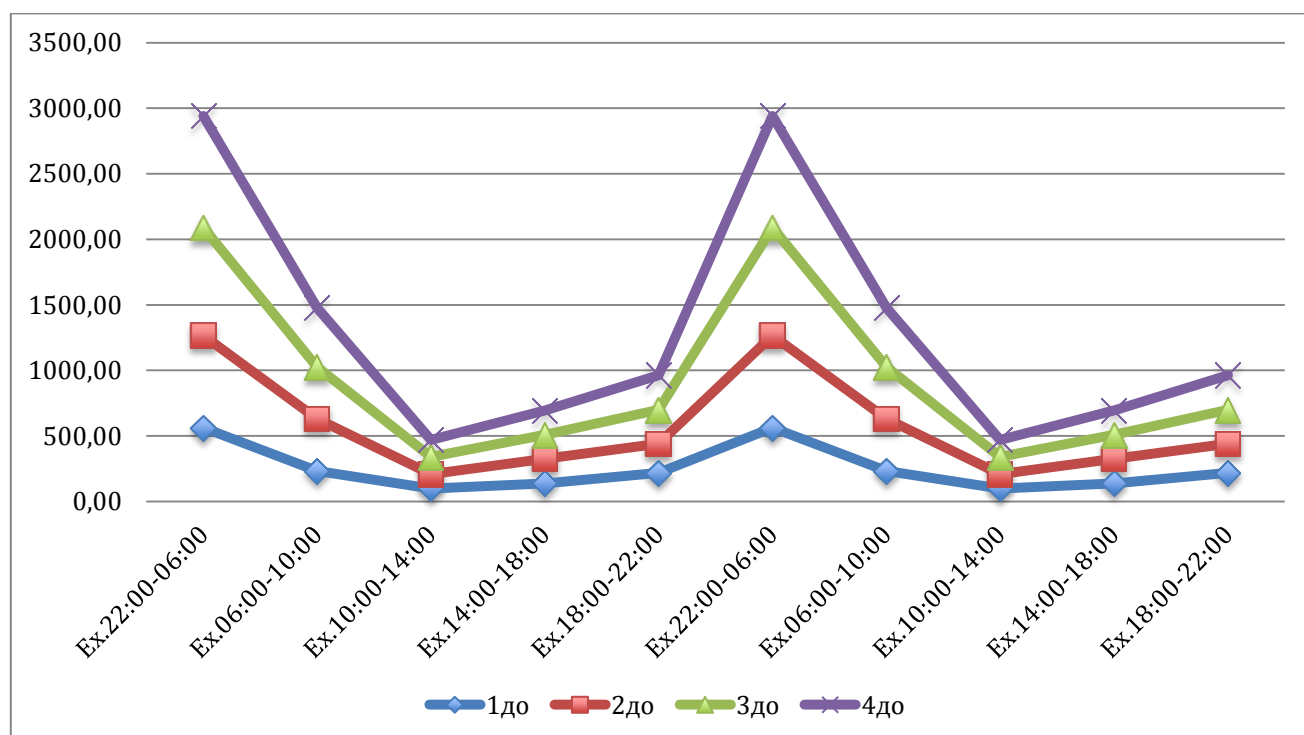


Рисунок 10 - Параметры экскреции 6-SMT до лечения



Сохранение уплощенных циркадных профилей ритмов экскреции МТ с сопоставимыми значениями амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы, общего периода отмечены после лечения во всех исследуемых группах. Максимальные значения, амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы общего периода после лечения наблюдались в 4 группе. Минимальные значения, амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы общего периода после лечения наблюдались в 1 группе. Данные результаты характеризуют наличие положительного влияния визуально-аудиальной терапии на центральные регуляторные связи при терапии пациентов с ХПР. Значения амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы во 2 и 3 группах после лечения были сопоставимы рисунки 11, 12.

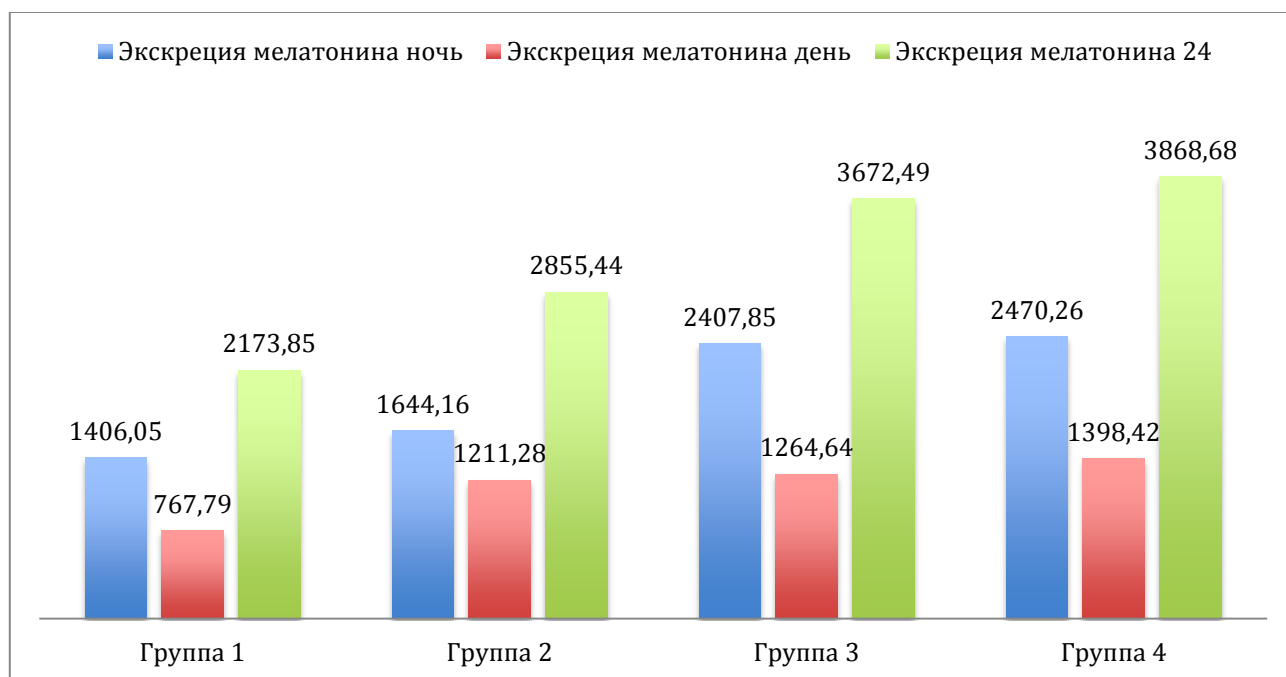


Рисунок 11 - Уровни экскреции 6-SMT после лечения (нг/ч)

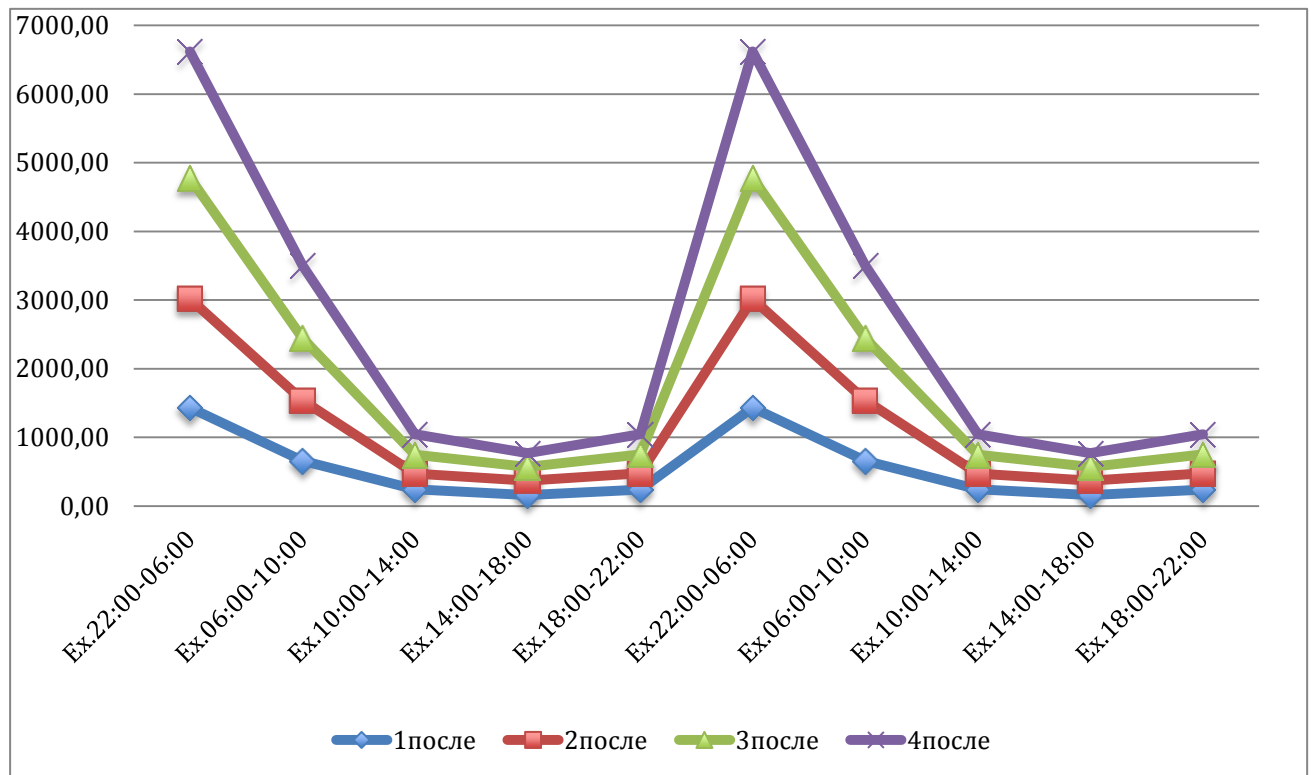


Рисунок 12 - Параметры экскреции 6-SMT после лечения

Разницы между паттернами экскреции мелатонина (амплитудой, акрофазой, дневным временем, ночным временем, батифазой общим периодом) выявлено не было. Уплощенный циркадный профиль ритма экскреции мелатонина сохранился во всех группах с сопоставимыми значениями амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы общего периода акрофазы после лечения. Пациенты 1, 2, 4 групп были сопоставимы по приросту ночной экскреции мелатонина (не менее 350 нг/ч,  $p=0,05$ ). Прирост экскреции мелатонина во всех группах обусловлен в основном увеличением ночной экскреции. Дневная экскреция показала прирост во всех группах, с сопоставимыми результатами (не менее 150 нг/ч,  $p=0,05$ ), однако значимых различий выявлено не было рисунок 13, таблица 19.

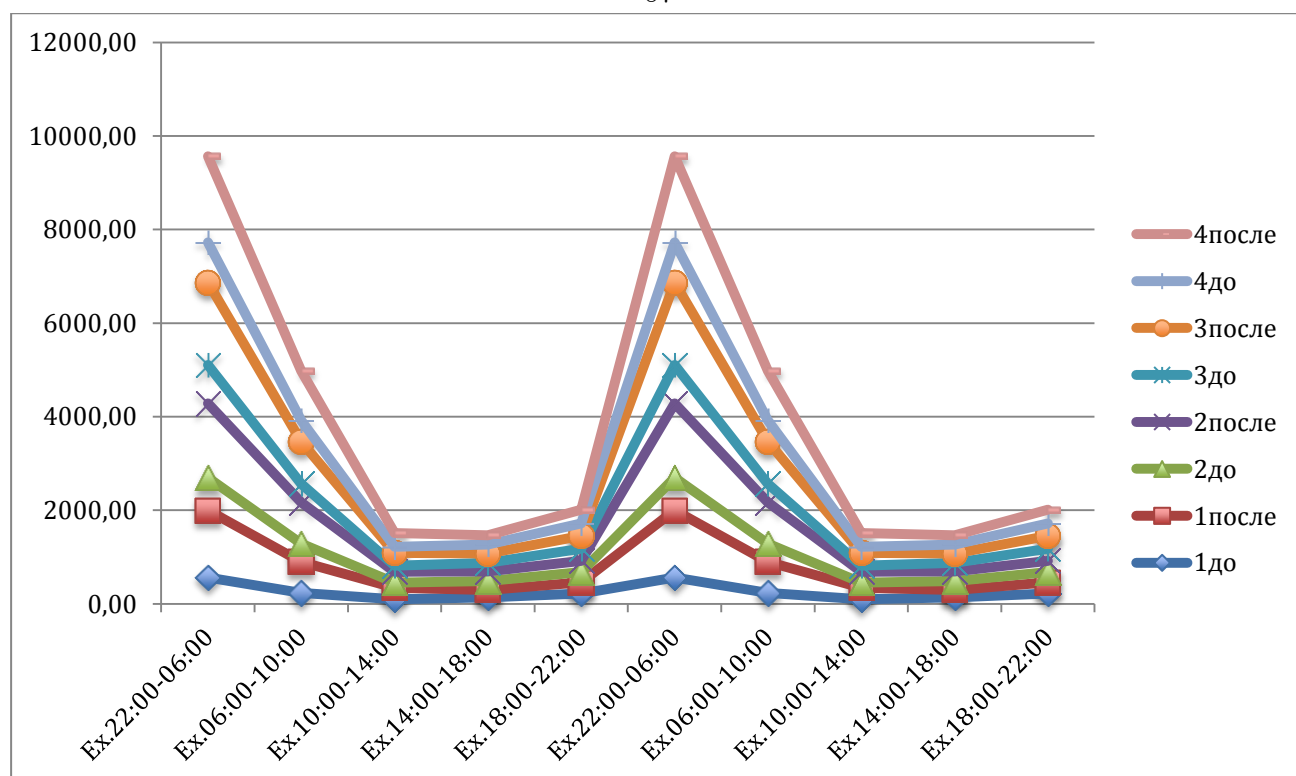


Рисунок 13 - Параметры экскреции 6-SMT до и после лечения

Таблица 19 - Экскреция 6-SMT до и после лечения (ночь, день, 24 часа);  $M \pm m$

| Интервал<br>лечения<br>до/после | Экскреция 6-SMT до и после лечения (нг/ч) |              |              |              |
|---------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|
|                                 | Группа1                                   | Группа2      | Группа3      | Группа 4     |
| До лечения                      | 1014,05*                                  | 1245,26*     | 1334,58*     | 1988,81*     |
| <b>Ночь</b>                     | $\pm 82,19$                               | $\pm 73,04$  | $\pm 109,59$ | $\pm 356,78$ |
| После лечения                   | 1406,05*                                  | 1644,16*     | 2407,85*     | 2470,26*     |
|                                 | $\pm 97,42$                               | $\pm 146,42$ | $\pm 408,50$ | $\pm 325,75$ |
| До лечения                      | 614,45*                                   | 930,65*      | 1107,38*     | 1139,74*     |
| <b>День</b>                     | $\pm 108,99$                              | $\pm 137,76$ | $\pm 133,68$ | $\pm 134,19$ |
| После лечения                   | 767,79*                                   | 1211,28*     | 1264,64*     | 1398,42*     |
|                                 | $\pm 120,6$                               | $\pm 142,99$ | $\pm 120,46$ | $\pm 128,65$ |

Продолжение таблицы 19

|                |          |          |          |          |
|----------------|----------|----------|----------|----------|
| До лечения     | 1628,50* | 2175,91* | 2441,96* | 3128,56* |
|                | ± 180,85 | ± 205,94 | ± 237,80 | ± 347,16 |
| <b>24 часа</b> |          |          |          |          |
|                | 2173,85* | 2855,44* | 3672,49* | 3868,68* |
| После лечения  | ±159,94  | ±180,77  | ±350,63  | ±287,29  |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами 1,2,4 и 3 групп (p<0,05).

Оценивая экскрецию мелатонина у пациентов с ХПР в 4х исследуемых группах можно отметить такие закономерности как: периодичность паттернов экскреции МТ, паттерн со снижением экскреции МТ до лечения, паттерн с увеличением экскреции МТ после лечения (увеличении экскреции ночь, день, 24 часа) с максимальным приростом в ночное время. Уплощенный тип паттернов экскреции у пациентов с ХПР на фоне ПССП. В целом прирост мелатонина в исследуемых группах сопоставим и пропорционален первоначальной концентрации вне зависимости от схемы лечения рисунки 14, 15.

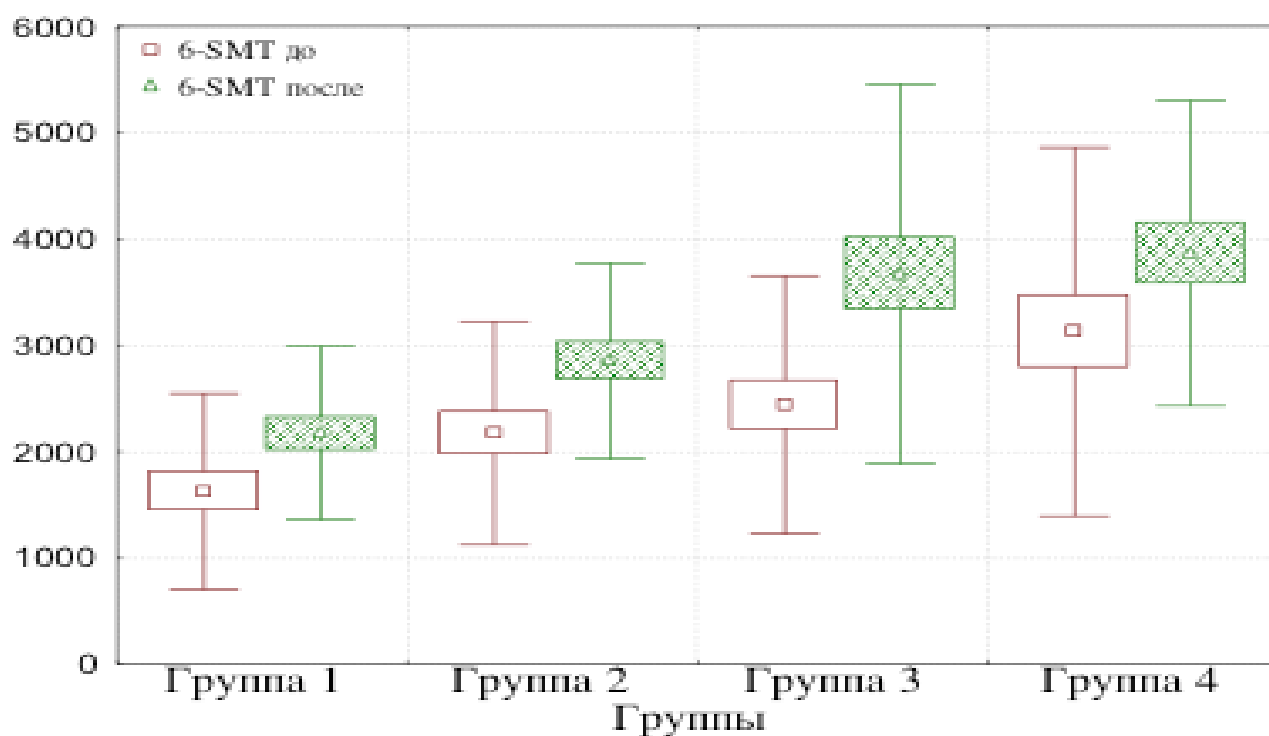


Рисунок 14 - Динамика прироста экскреции 6-SMT до и после лечения в 4х группах (нг/ч)

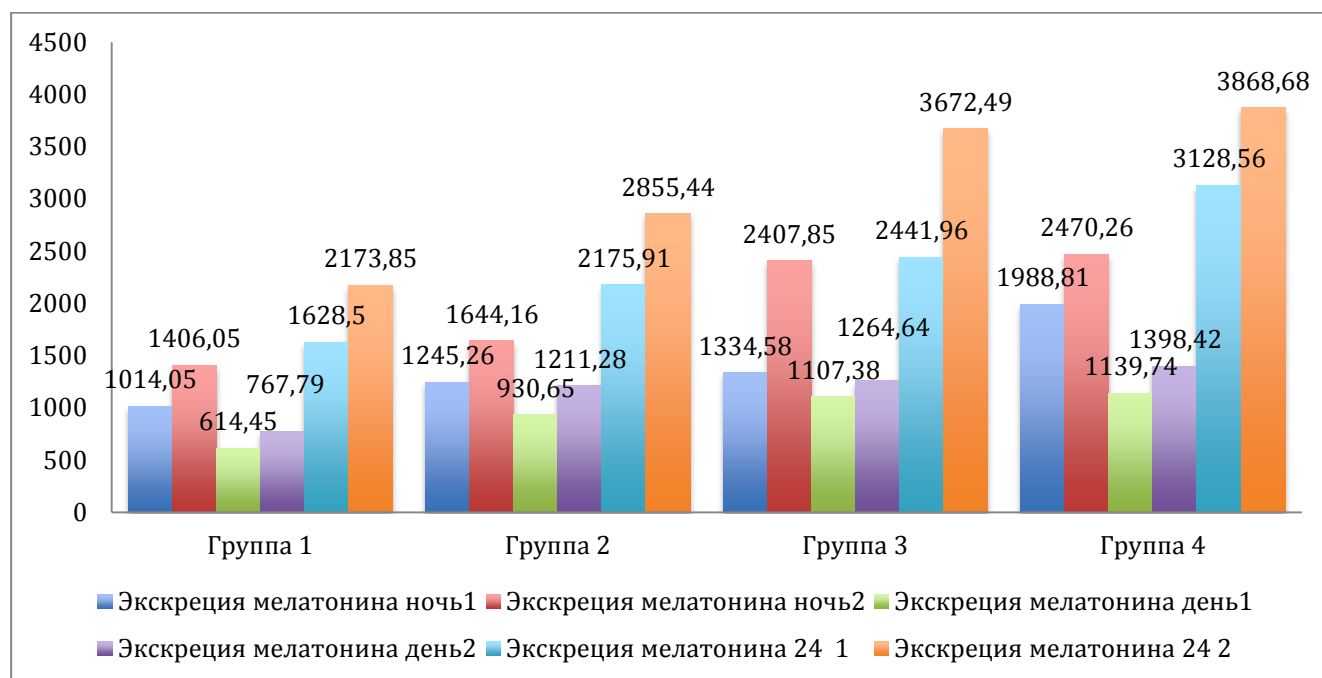


Рисунок 15 - Динамика экскреции 6-SMT до и после лечения в 4х группах (нг/ч)

#### 4.5 Объективизация изменений, протекающих в эффекторных системах у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах лечения

Все исследуемые группы показали сопоставимость по количеству предшествующих операций и длительности течения заболевания. Среднее количество операций в анамнезе у всех исследуемых пациентов  $5,83 \pm 0,27$ , средняя продолжительность заболевания  $18,96 \pm 0,32$ . Среднее количество пациентов с бронхиальной астмой легкой степени  $21,36 \pm 0,34$  таблица 20. Данных за наличие БА тяжелой степени не получено. Связи степени тяжести БА и других исследуемых параметров выявлено не было.

Таблица 20 - Длительность заболевания и количестве предшествующих оперативных вмешательств у пациентов с ХПР до лечения;  $M \pm m$

| Группа | Количество операций | Длительность заболевания | Бронхиальная астма |
|--------|---------------------|--------------------------|--------------------|
| 1      | $5,96 \pm 0,52$     | $19,36 \pm 0,63$         | $26,92 \pm 0,54$   |

## Продолжение таблицы 20

|       |            |             |             |
|-------|------------|-------------|-------------|
| 2     | 6,00± 0,60 | 20,43± 0,81 | 23,08± 0,23 |
| 3     | 5,96± 0,62 | 17,61± 0,74 | 19,23± 0,54 |
| 4     | 5,40± 0,47 | 21,45± 0,80 | 16,00± 0,87 |
| Всего | 5,83± 0,27 | 18,96± 0,32 | 21,36± 0,34 |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

У всех пациентов исследуемых групп наблюдалась вариабельность анатомо-физиологических особенностей структур ОНП. Аплазия лобных синусов 16,16%, Буллезная средняя раковина 33,33%, Парадоксальная средняя раковина 11,65%, Эвертированный крючковидный отросток 7,77%, Клетки Haller 24,27%, Клетки Onodi 13,59% таблица 21.

Таблица 21 - Вариабельность анатомо- физиологических особенностей структур ОНП у пациентов с ХПР до лечения

| Вариант типа строения структур ОНП |                        |                            |                                 |                                      |               |              |
|------------------------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------|
| Группа                             | Аплазия лобных синусов | Буллезная средняя раковина | Парадоксальная средняя раковина | Эвертированный крючковидный отросток | Клетки Haller | Клетки Onodi |
| 1                                  | 22,73%                 | 30,77%                     | 15,38%                          | 7,69%                                | 30,77%        | 11,54%       |
| 2                                  | 15,38%                 | 34,62%                     | 15,38%                          | 7,69%                                | 26,92%        | 11,54%       |
| 3                                  | 11,54%                 | 38,46%                     | 11,54%                          | 7,69%                                | 19,23%        | 19,23%       |
| 4                                  | 16,00%                 | 29,17%                     | 4,00%                           | 8,00%                                | 20,00%        | 12,00%       |
| всего                              | 16,16%                 | 33,33%                     | 11,65%                          | 7,77%                                | 24,27%        | 13,59%       |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Пациенты всех групп имели в анамнезе следующие оперативные вмешательства на полости носа и ОНП: полипотомия полости носа  $86,002 \pm 0,21$ , этмоидотомия парциальная  $2,96 \pm 0,61$ , гайморотомия  $9,53 \pm 0,97$ , септопластика  $10,02 \pm 0,23$  таблица 22.

Таблица 22 - Типы анамнестических оперативных вмешательств у пациентов с ХПР;  $M \pm m$

| Группа | Полипотомия  | Этмоидотомия | Гайморотомия | Септопластика |
|--------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 1      | 87,27± 0,45  | 2,65± 0,65   | 5,26± 0,29   | 12,65± 0,92   |
| 2      | 91,76± 0,29  | 1,45± 0,87   | 11,79± 0,41  | 9,34± 0,73    |
| 3      | 85,34± 0,15  | 3,43± 0,33   | 8,87± 0,98   | 10,89± 0,47   |
| 4      | 79,64± 0,11  | 4,32± 0,43   | 12,23± 0,71  | 7,21± 0,13    |
| Всего  | 86,002± 0,21 | 2,96± 0,61   | 9,53± 0,97   | 10,02± 0,23   |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Все пациенты до включения в исследование находились под наблюдением ЛОР врача поликлиники с использованием следующих консервативных схем лечения (анамнестически): антибактериальная, разгрузочная, ирригационная и топические ГКС. Однако стойкой ремиссии при применении данных схем лечения не получено таблица 23.

Таблица 23 - Типы консервативных схем лечения (анамнестически) применявшихся при лечении пациентов с ХПР;  $M \pm m$

| Группа | Топические ГКС | Антибактериальная | Разгрузочная | Ирригационная |
|--------|----------------|-------------------|--------------|---------------|
| 1      | 46,84± 0,46    | 91,16± 0,35       | 87,37± 0,54  | 53,64± 0,98   |
| 2      | 54,51± 0,12    | 83,75± 0,21       | 67,83± 0,53  | 57,13± 0,29   |
| 3      | 39,48± 0,74    | 94,49± 0,12       | 91,96± 0,25  | 61,21± 0,16   |
| 4      | 43,14± 0,26    | 98,23± 0,64       | 97,14± 0,63  | 49,92± 0,28   |
| Всего  | 45,99± 0,54    | 91,90± 0,56       | 86,07± 0,14  | 55,47± 0,73   |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Результаты эндоскопической оценки по Lund- Mackay до операции, свидетельствовали об отсутствии статистически достоверных различий в балльных значениях эндоскопических шкал. Статистически достоверных различий не наблюдалось.

ь даже после дополнительной нагрузки топическими ГКС добавленными в жидкость для промывания ОНП в течении 7ми дней. Данные явления по нашему мнению обусловлены диффузным типом полипоза у европейской популяции, неоднородностью полипозной ткани внутри полости носа/ ОНП вследствие наличия рубцовой ткани после предшествующих оперативных пособий, фиброзным типом полипоза.

Средние значения эндоскопической шкалы Lund- Маскау слева/справа учитывались для определения среднего значения Lund- Маскау всей полости носа. Значения эндоскопической шкалы Lund- Маскау измерялись отдельно для левой и правой полости носа, достоверных различий между сторонами получено не было, значения сопоставимы. Распределение результатов эндоскопического исследования в исследуемых группах представлено в таблица 24.

Таблица 24 - Показатели эндоскопической шкалы Lund- Маскау у пациентов с ХПР до лечения

| Группа   | Степень разрастания полипозных вегетаций |                               |          |
|----------|--|-------------------------------|----------|
|          | На уровне средней носовой раковины       | Ниже средней носовой раковины | Тотально |
| Группа 1 | 0,00%                                    | 50,00%                        | 50,00%   |
| Группа 2 | 7,69%                                    | 50,00%                        | 42,31%   |
| Группа 3 | 3,85%                                    | 38,46%                        | 57,69%   |
| Группа 4 | 4,00%                                    | 44,00%                        | 52,00%   |
| Всего    | 3,88%                                    | 45,63%                        | 50,49%   |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Оценка показателей лучевой шкалы (Lund- Маскау) до лечения показала сопоставимость групп исследования по объему поражения патологическим процессом ОНП. Средняя величина Lund- Маскау в 4х группах  $16,41 \pm 0,68$ , что соответствует прогрессирующему варианту поражения. Лучевое исследование пациентов проводилось после дополнительной нагрузки топическими ГКС добавленными в жи



дкость для промывания ОНП в течении 7ми дней. Выявлено всего 12 случаев, когда лучевая картина не соответствовала интраоперационным находкам. Во всех 12 случаях идентифицировались солитарные полипы на ножках в полости носа с 2х сторон. Лучевая картина тотального заполнения в данных случаях обуславливалась заполнением полости носа полипозной тканью с выраженным отеком слизистой ОНП обтурирующим пространство ОНП, а не диффузным синоназальным полипозом. Во всех 12ти случаях наблюдались отечные полипы полости носа. Значения лучевой шкалы Lund- Маскау слева/справа учитывались для определения общего значения Lund- Маскау всей полости носа. Достоверных различий между группами получено не было, значения сопоставимы. Распределение результатов лучевого и исследования в исследуемых группах представлено в таблице 25. Клинические примеры КТ ОНП пациентов представлены на рисунке 16 (а, б, в, г).

Таблица 25 - Показатели лучевой шкалы Lund- Маскау у пациентов с ХПР до лечения;  $M \pm m$

| Группа | Lund- Маскау<br>До | Lund- Маскау<br>возможный |
|--------|--------------------|---------------------------|
| 1      | 15,69± 1,06        | 24                        |
| 2      | 15,53± 0,84        | 24                        |
| 3      | 17,07± 0,90        | 24                        |
| 4      | 17,40± 0,68        | 24                        |
| Всего  | 16,41± 0,68        | -                         |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

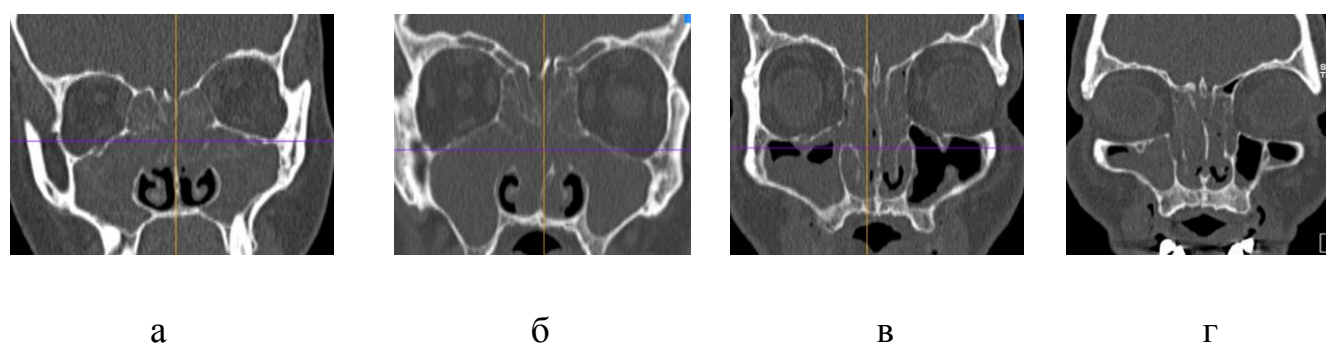


Рисунок 16- примеры КТ ОНП пациентов

Для расчета планируемого объема оперативного лечения высчитывался процент поражения ОНП используя бальную лучевую шкалу Lund- Maskau, затем производился пересчет процента поражения ОНП на балльные показатели хирургической шкалы Lund- Maskau таблица 26. Среди известных существующих методов планирования объема оперативного лечения, предложенный вариант выделяется использованием для расчета критических точек хирургического воздействия, наиболее полно характеризую не только объем, но и сложность предстоящего вмешательства.

Таблица 26 - Планируемые показатели хирургической шкалы Lund- Maskau у пациентов с ХПР

| Группа | Lund- Maskau планируемый (%) | Lund- Maskau планируемый (баллы) $M \pm m$ | Lund- Maskau Возможный |
|--------|------------------------------|--|------------------------|
| 1      | 65,37                        | $9,15 \pm 0,54$                            | 14                     |
| 2      | 64,70                        | $9,05 \pm 0,45$                            | 14                     |
| 3      | 71,12                        | $9,95 \pm 0,34$                            | 14                     |
| 4      | 72,50                        | $10,15 \pm 0,54$                           | 14                     |
| Всего  | 68,42                        | $9,57 \pm 0,165$                           | -                      |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Исследование мукоцилиарного клиренса (МК) выявило более чем двукратное снижение показателей в исследуемых группах. Величины МК до операции соответствовали  $1,97 \pm 0,15$ ,  $2,83 \pm 0,17$ ,  $2,50 \pm 0,17$ ,  $2,23 \pm 0,15$  мм/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Значения суммарного сопротивления до операции соответствовали  $0,64 \pm 0,53$ ,  $0,67 \pm 0,46$ ,  $0,66 \pm 0,63$ ,  $0,61 \pm 0,54$  Па/см<sup>3</sup>/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Мукоцилиарный клиренс и суммарное сопротивление измерялись отдельно для левой и правой полости носа, достоверных различий между сторонами получено не было, значения сопоставимы. Подробные значения результатов МК и СП в исследуемых группах представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Показатели риноманометрии и мукоцилиарного клиренса (баллы) у пациентов с ХПР до лечения;  $M \pm m$

| Группа | Суммарное сопротивление      | Мукоцилиарный клиренс |
|--------|------------------------------|-----------------------|
|        | Па/см <sup>3</sup> /с 150 Па | мм/с                  |
| 1      | $0,64 \pm 0,01$              | $1,97 \pm 0,15$       |

## Продолжение таблицы 27

|       |             |            |
|-------|-------------|------------|
| 2     | 0,67± 0,01  | 2,83± 0,17 |
| 3     | 0,66± 0,01  | 2,50± 0,17 |
| 4     | 0,61± 0,01  | 2,23± 0,15 |
| Всего | 0,64± 0,008 | 2,38± 0,08 |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Анализ обонятельной функции носа (ОФН) продемонстрировал более чем трехкратное снижение показателей ОФН в исследуемых группах. Нарушение обоняния до оперативного лечения отмечено у всех пациентов исследуемых групп. Отсутствие идентификации типа запаха при ОФН до операции имели 50,49%, отсутствие обоняния 49,51% пациентов, соответственно во всех исследуемых группах таблица 28.

Таблица 28 - Показатели обонятельной функции носа у пациентов с ХПР до лечения

| Группа | Баллы до |        |
|--------|----------|--------|
|        | 0        | 1      |
| 1      | 46,15%   | 53,85% |
| 2      | 50,00%   | 50,00% |
| 3      | 57,69%   | 42,31% |
| 4      | 44,00%   | 56,00% |
| Всего  | 49,51%   | 50,49% |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Анализируя КТ ОНП пациентов, найдены признаки наличия остеита ОНП. Количество пациентов с признаками остеита до операции составило 46%, 53%, 48%, 59%, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Наличие или отсутствие остеита верифицировалось при наличии 3х точек разряжения костной ткани в пределах ОНП отдельно для левой или правой полости носа, достоверных различий между сторонами получено не было, значения сопоставимы. Все группы были сопоставимы по количеству пациентов с признаками остеита. По всей видимости остеит является признаком хронического риносинусита, ассоциируясь с устойчивыми флорами он может служить потенциальным очагом воспаления

объясняя неудачи стандартного консервативного и оперативного лечения. Во всех группах 27% пациентов с признаками остейта показали наличие в анамнезе предшествующих оперативных вмешательств. По результатам нашего исследования частота остейта увеличивается с количеством предшествующих операций, особенно носящих частичный объем (петлевые полипотомии), 25% пациентов с признаками остейта во всех исследуемых группах. Пациенты без оперативного лечения в анамнезе показали наличие остейта в пределах ОНП в 24,5% случаев, таким образом объяснить развитие и патогенез остейта одним только послеоперационным повреждением слизистой не представляется возможным. Клинические примеры присутствия остейта в ОНП представлены на рисунке 17 (а, б, в, г).

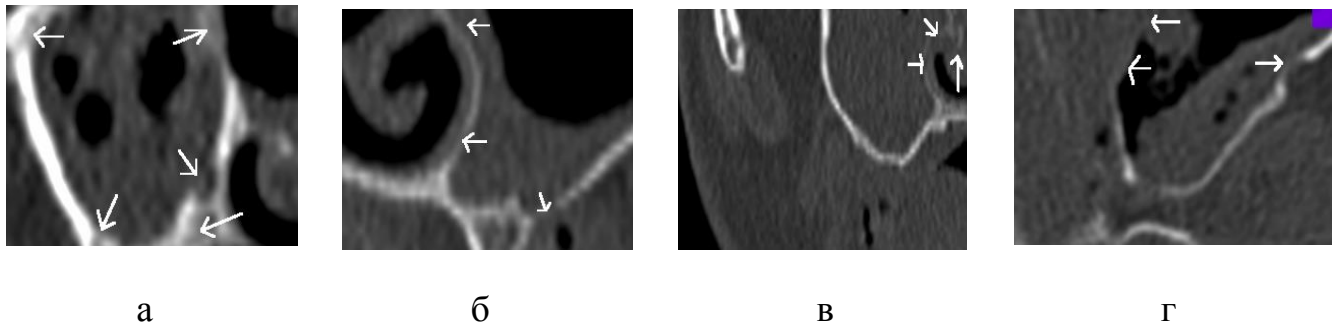


Рисунок 17- примеры присутствия остейта в ОНП

По всей видимости в патогенезе остейта при ХПР важную роль играет нарушение центральных механизмов регуляции, приводя к высвобождению провоспалительных медиаторов, оно потенцирует асептическое воспаление внутри ОНП. Учитывая вышеизложенное, можно допустить рассмотрение остейта в пределах ОНП, как маркера реакции кости на хроническое воспаление.

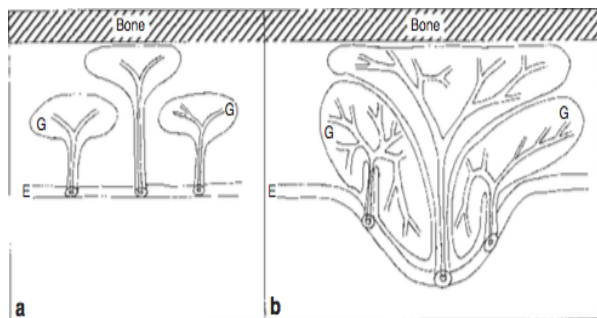
Анализируя результаты гистологического исследования в 4х группах, выявлены следующие типы гистогенеза: «экссудативный отек слизистой», «железистая гиперплазия», «эпителиальный разрыв». Экссудативный отек слизистой обнаружен у 58,63%, 62,54%, 52,34%, 54,65% пациентов соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Эпителиальный разрыв слизистой обнаружен у 64,75%, 57,45%, 64,06%, 58,97% пациентов соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Железистая гиперплазия обнаружена у 42,45%, 38,53%, 33,25%, 37,25% пациентов соответственно в 1, 2, 3 и

4 группах. Достоверных различий между группами получено не было, значения сопоставимы. Распределение результатов гистологических типов развития полипоза в исследуемых группах представлено в таблице 29. Клинические примеры гистологических препаратов пациентов представлены на рисунке 18 (а, б, в, г, д, е).

Таблица 29 - Структура гистологических типов развития полипоза в исследуемых группах

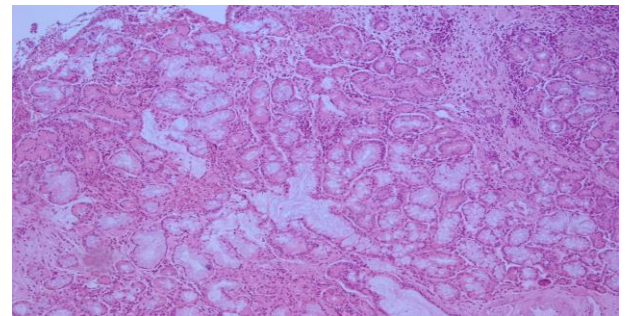
| Группа | Типы гистогенеза полипоза    |                        |                      |
|--------|------------------------------|------------------------|----------------------|
|        | Экссудативный отек слизистой | Железистая гиперплазия | Эпителиальный разрыв |
| 1      | 58,63%                       | 42,45%                 | 64,75%               |
| 2      | 62,54%                       | 38,53%                 | 57,45%               |
| 3      | 52,34%                       | 33,25%                 | 64,06%               |
| 4      | 54,65%                       | 37,25%                 | 58,97%               |
| всего  | 57,04%                       | 37,87%                 | 61,30%               |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.



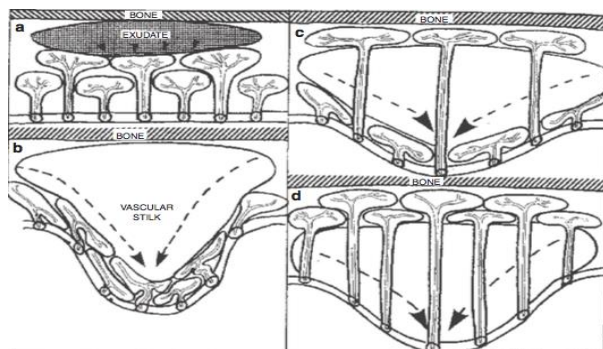
а

Схема развития железистой гиперплазии при полипозе ОНП



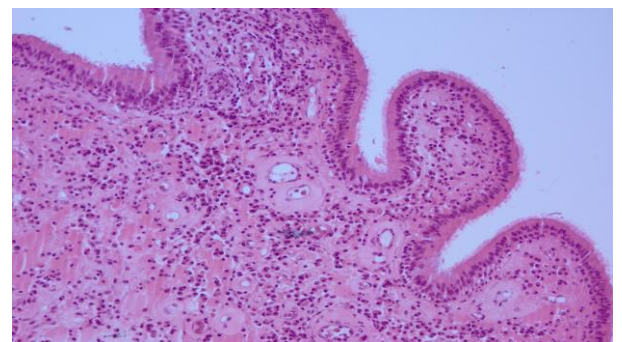
б

Гистологический препарат с железистой гиперплазией в ОНП



в

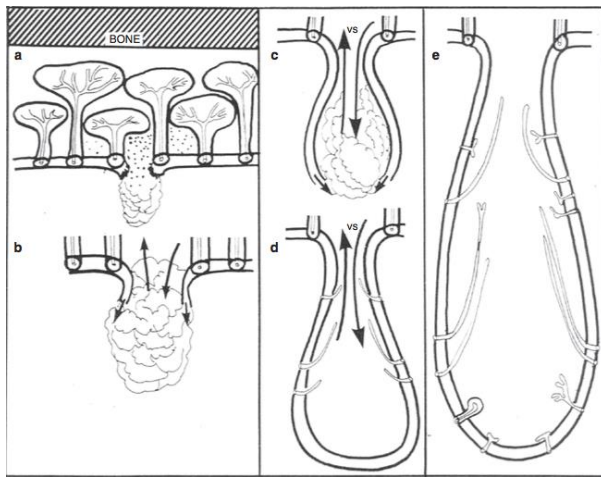
Схема развития экссудативного отека слизистой при полипозе ОНП



г

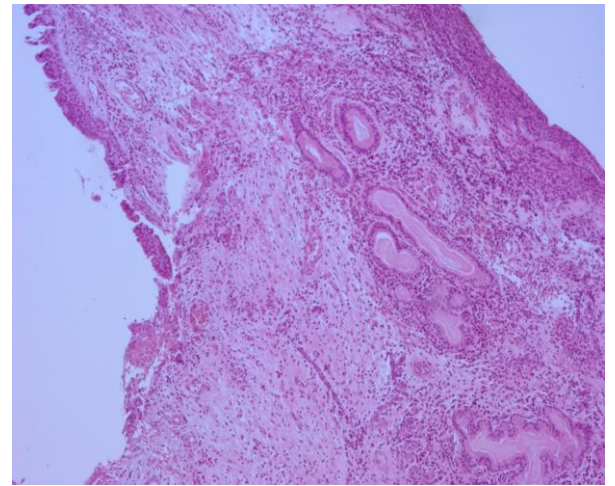
Гистологический препарат с экссудативным отеком в ОНП





Д

Схема развития эпителиального разрыва при полипозе ОНП



е

Гистологический препарат с эпителиальным разрывом в ОНП

Рисунок 18- Примеры гистологических препаратов пациентов

Однозначных данных за преобладание одного из гистогенетических типов полипоза в исследуемых группах получено не было, связи с другими оценочными признаками не обнаружено. По всей видимости гистологическое исследование препаратов полипоза полости носа и ОНП, по-прежнему может иметь клиническое применение для исключения доброкачественных/ злокачественных сопутствующих новообразований синоназальной зоны, а не для оценки клинической картины/ стратификации тяжести протекающего патологического процесса.

#### 4.6 Результаты лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП при различных схемах терапии

Результаты оперативного лечения у пациентов с ХПР в 4х группах сопоставимы по объему выполненного вмешательства на ОНП. Во всех группах были выполнены тотальные полисинусотомии таблица 30. У некоторых пациентов единичные пазухи не были поражены патологическим процессом и не вскрывались, однако статистической разницы между группами по этому показателю получено не было. Также не было получено корреляции между

интактными пазухами и другими оценочными показателями. Характерное, статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение показателей выполненного относительно планируемого оперативного пособия выявлено во всех исследуемых группах.

Таблица 30 - Показатели хирургической шкалы Lund- Maskau у пациентов с ХПР

| Группа | Lund- Maskau<br>планируемый; $M \pm m$ | Lund- Maskau<br>выполненный; $M \pm m$ | Lund- Maskau<br>возможный |
|--------|--|--|---------------------------|
| 1      | $9,15 \pm 0,76$                        | $12,53 \pm 0,47$                       | 14                        |
| 2      | $9,05 \pm 0,45$                        | $12,96 \pm 0,42$                       | 14                        |
| 3      | $9,95 \pm 0,34$                        | $13,31 \pm 0,34$                       | 14                        |
| 4      | $10,15 \pm 0,65$                       | $13,92 \pm 0,08$                       | 14                        |
| Всего  | $9,57 \pm 0,34$                        | $13,17 \pm 0,18$                       | -                         |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p = 0,05$  не выявлено.

Учитывая показатели лучевой, планируемой хирургической, выполненной хирургической шкал Lund- Maskau, пациенты всех групп получили увеличенные объемы оперативного лечения. Это свидетельствует о потребности в агрессивной технике оперативного пособия при ХПР и преимущественно диффузном типе течения ХПР в данной выборке.

Интраоперационная оценка результатов предыдущих хирургических пособий выявила наличие неполной унцинаэктомии 18,94%, смещения позиционирования антростомы (расположена не в области естественных соустьев/ размеры не пропорциональны среднему носовому ходу) 14,27%, полных или частичных резекций средних носовых раковин 11,02%, синехий/ латерализаций средних носовых раковин 5,10%, признаков порозности решетчатой кости/ остеита ОНП 5,87%, ранее не выявленных грибковых синуситов в 4,73%. Подробное распределение результатов представлено в таблице 31. Данные результаты свидетельствуют о мономорфности географии распределения и типичности модификации внутриносовых структур после использования стандартных оперативных методик.

Таблица 31 - Интраоперационные находки при ревизионной хирургии ОНП у пациентов с ХПР

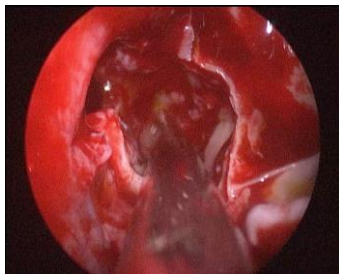
| Группа | Неполная<br>унцинатэк-<br>томия | Смещение<br>антростомы | Резекция<br>средней<br>раковины | Синехии | Остеит | Грибковые<br>депозиты |
|--------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------|--------|-----------------------|
| 1      | 19,34%                          | 12,39%                 | 13,95%                          | 5,33%   | 4,34%  | 2,86%                 |
| 2      | 21,02%                          | 10,38%                 | 10,43%                          | 3,21%   | 9,74%  | 7,56%                 |
| 3      | 22,48%                          | 15,84%                 | 8,41%                           | 8,34%   | 2,85%  | 4,75%                 |
| 4      | 12,95%                          | 18,48%                 | 11,32%                          | 3,54%   | 6,56%  | 3,78%                 |
| Всего  | 18,94%                          | 14,27%                 | 11,02%                          | 5,10%   | 5,87%  | 4,73%                 |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

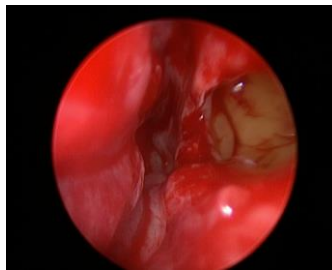
Клинически пациенты с неполной унцинатэктомией в 96,5% случаев отмечали стойкое персистирование симптомов заболевания, эндоскопически наличие продолжающегося воспаления в патологических остаточных тканях отростка продолжалось вследствие неполной доставки медикаментозных препаратов в область ОНП. Наличие противоестественных антростом, их нестандартный размер приводил к рециркуляции отделяемого, повышенному образованию корок внутри ОНП, нарушению МЦТ вследствие агрессивного воздействия «высушиванием» потока воздуха в среднем носовом ходу. При данном типе нарушений, нами отмечено снижение значений МЦТ в 89,3%. В нашей практике использование 30° и 70° оптики позволило снизить процент таких антростом до 98,7% при проведении данной процедуры. Результаты данного исследования показали, что латерализация средней носовой раковины не связана с ухудшением «симптомов» риносинусита в 93,6%, однако требует ревизионных вмешательств при ухудшении рентгенологической картины. У 10,5% выявлена резекция средней носовой раковины, выполненная по всей видимости для предотвращения латерализации либо вследствие тотальной полипозной дегенерации последней. В 89,3% случаев нам удалось выполнить вмешательство путем изменения анатомического строения, а не полной резекции раковин



ы, с созданием структур типа «синехия раковина- перегородка» при наличии показаний для стабилизации положения. В виду отсутствия объективных данных о наличии патологического процесса в области лобного кармана и фронтальных синусов до первых случаев ринологических вмешательств у пациентов всей выборки, результаты предшествующей хирургии лобного отдела ОНП не оценивались. Однако во всех известных случаях определялось тотальное поражение лобного кармана и частичное/тотальное фронтальных синусов вследствие недостаточной диссекции переднего отдела решетчатого лабиринта в предшествующих операциях. Отсутствие диссекции этих зон в 98,7% случаев соответствовало рецидиву и «неконтролируемости» заболевания вследствие схожих с частичной унцинатаэктомией причин. Примеры эндоскопических интраоперационных снимков трепанационных полостей ОНП из клиновидных синусов, верхнечелюстных синусов, лобных синусов представлены на рисунке 19 (а,б,в).



а - клиновидный  
синус



б – верхнечелюстной  
синус



в - лобный  
синус

Рисунок 19 - Интраоперационные снимки трепанационных полостей ОНП.

Во всех исследуемых группах выявлены пациенты которым выполнены симультантные операции. Одноэтапная полисинусотомия и септопластика выполнена 15,54%, 6,95%, 10,46%, 9,94% пациентам соответственно 1, 2, 3 и 4 групп. Одномоментное удаление новообразования перегородки носа и полисинусотомия выполнена 1,03%, 2,74%, 3,58%, 2,32% пациентам соответственно 1, 2, 3 и 4 групп. Симультантное удаление остеомы ОНП и полисинусотомия выполнена 4,58%, 1,93%, 3,27%, 3,83% пациентам соответственно 1, 2, 3 и 4 групп. Удаление новообразования носоглотки и полисинусотомия выполнена 7,57%, 4,49%, 3,35%, 6,91% пациентам соответственно 1, 2, 3 и 4 групп таблица 32. Среди 10,72%, 5,58% пациентов

4,53%, 1,27% соответственно уже имели в анамнезе оперативные вмешательства по поводу септопластики и удаления новообразования носоглотки.

Таблица 32 - Структура симультантных вмешательств на ОНП в исследуемых группах

| Типы дополнительных вмешательств на ОНП |              |   |                      |                                     |
|---|--------------|---|----------------------|-------------------------------------|
| Группа                                  | Септопластик | Удаление новообразования перегородки и носа | Удаление остеома ОНП | Удаление новообразования носоглотки |
| 1                                       | 15,54%       | 1,03%                                       | 4,58%                | 7,57%                               |
| 2                                       | 6,95%        | 2,74%                                       | 1,93%                | 4,49%                               |
| 3                                       | 10,46%       | 3,58%                                       | 3,27%                | 3,35%                               |
| 4                                       | 9,94%        | 2,32%                                       | 3,83%                | 6,91%                               |
| всего                                   | 10,72%       | 2,41%                                       | 3,40%                | 5,58%                               |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Локальные факторы воспаления (ЛФВ) при заболеваниях ОНП хорошо изучены, однако остеоит при ХПР патогенетически значительно отличается от остеоита при хроническом риносинусите без полипов. Нами получены доказательства наличия остеоита после ФЭСХ (рентгенологические и гистологические) у 67,63%, 74,49%, 83,57%, 69,36% пациентов до операции соответственно 1, 2, 3 и 4 групп таблицы 33. Корреляционные связи найдены между неполной унцинатаэктомией/ недостаточной передней этмоидотомией (диссекцией лобного кармана) и наличием локального разряжения костной ткани в ОНП у 53,6% пациентов, данные явления возникают вследствие недостаточной диссекции и продолжающегося воспаления в тканях ОНП. Однако даже в случаях успешной диссекции остеоит проявился у 42,8% пациентов всей выборки после лечения. Корреляции между наличием остеоита среди групп или другими оценочными показателями получено не было. По всей видимости основной причиной остеоита при ХПР служит дисбаланс воспалительных/ провоспалительных цитокинов вследствие нарушения периферической/ центральной гуморальной регуляции с формированием асептического воспаления костной ткани. Местное отрицательное значение остеоита ОНП проявилось в нарушении эпителизации трепанационных полостей после ФЭСХ во всех случаях наличия остеоита. Данная особенность критически важна при хирургии лобного кармана/ фронта

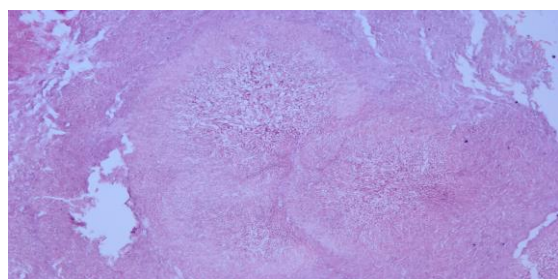
льных синусов и требует «усиления» вмешательства стентами с лекарственным покрытием, а не «радикализации» хирургической техники.

Таблица 33 - Структура локальных факторов воспаления в исследуемых группах

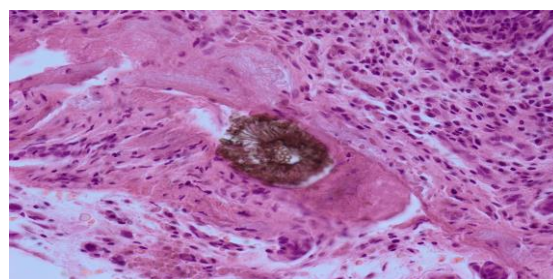
| Локальный триггер воспаления |        |                   |                     |
|------------------------------|--------|-------------------|---------------------|
| Группа                       | Остеит | Грибковый процесс | Бактериальная флора |
| 1                            | 67,63% | 15,63%            | 83,54%              |
| 2                            | 74,49% | 15,13%            | 90,46%              |
| 3                            | 83,57% | 19,32%            | 85,35%              |
| 4                            | 69,36% | 11,91%            | 93,75%              |
| всего                        | 73,76% | 15,49%            | 88,27%              |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Грибковый процесс в пределах ОНП был выявлен у пациентов во всех исследуемых группах. Во всех случаях макроскопически определялись единичные либо множественные грибковые депозиты внутри клеток решетчатого лабиринта. В 2х случаях наблюдалось тотальное выполнение клиновидных синусов, в 7ми случаях выявлены мицетомы верхнечелюстных синусов. Присутствие грибкового процесса в операционных препаратах подтверждено гистологически у 15,63%, 15,13%, 19,32%, 11,91% пациентов соответственно 1, 2, 3 и 4 групп. Примеры гистологических препаратов из клиновидных и верхнечелюстных синусов представлены на рисунке 20 (а,б).



а – клиновидный синус



б- верхнечелюстной синус

Рисунок 20 - Примеры гистологических препаратов из ОНП

Примеры эндоскопических интраоперационных снимков грибкового процесса клиновидных синусов, решетчатого лабиринта и верхнечелюстных синусов представлены на рисунке 21 (а, б, в).



а - клиновидный  
синус



б – решетчатый  
лабиринт



в – верхнечелюстной  
синус

Рисунок 21- Эндоскопические интраоперационные снимки грибковых процессов в ОНП у пациентов исследования

Во всех исследуемых группах использовались методы ограничения интраоперационной кровопотери, управляемая гипотония у 78,45%, 86,75%, 95,34%, 69,98%; гемостатическая терапия у 65,23%, 72,12%, 61,53%, 68,24% пациентов соответственно 1, 2, 3 и 4 групп (таблица 34). Потребность использования данных методов обуславливалась повышенными интраоперационными цифрами АД, а не базовыми и характеристиками данного класса операций.

Таблица 34 - Структура использованных методов ограничения интраоперационной кровопотери в исследуемых группах

| Группа | Управляемая гипотония | Гемостатическая терапия | Управляемая гипотермия |
|--------|-----------------------|-------------------------|------------------------|
| 1      | 78,45%                | 65,23%                  | 1,63%                  |
| 2      | 86,75%                | 72,12%                  | 2,23%                  |
| 3      | 95,34%                | 61,53%                  | 1,53%                  |
| 4      | 69,98%                | 68,24%                  | 3,23%                  |
| всего  | 82,63%                | 66,78%                  | 2,15%                  |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Средние показатели интраоперационного АД до и после применения методов в ограничения кровопотери представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Показатели артериального давления у пациентов с ХПР до и после применения методов ограничения кровопотери

| Группа | Среднее САД<br>до $M \pm m$ | Среднее ДАД<br>до $M \pm m$ | Среднее САД<br>после $M \pm m$ | Среднее ДАД<br>после $M \pm m$ |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1      | 157,67 $\pm$ 0,94/          | 93,76 $\pm$ 1,85            | 87,23 $\pm$ 0,76               | 58,01 $\pm$ 0,63               |
| 2      | 162,98 $\pm$ 1,23           | 89,23 $\pm$ 0,49            | 96,54 $\pm$ 0,25               | 61,52 $\pm$ 0,34               |
| 3      | 149,65 $\pm$ 1,34           | 83,78 $\pm$ 1,75            | 101,41 $\pm$ 0,96              | 59,40 $\pm$ 0,23               |
| 4      | 152,87 $\pm$ 1,47           | 91,48 $\pm$ 0,96            | 98,43 $\pm$ 0,47               | 67,77 $\pm$ 0,43               |
| всего  | 155,79 $\pm$ 1,54           | 89,56 $\pm$ 0,93            | 95,90 $\pm$ 0,46               | 61,67 $\pm$ 0,54               |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Оценка показателей лучевой шкалы (Lund- Maskay) до лечения показала сопоставимость групп исследования по объему поражения патологическим процессом ОНП. Средняя величина Lund- Maskay в 4х группах 16,41 $\pm$  0,68, что соответствует прогрессирующему варианту поражения. Результаты исследования лучевой шкалы (Lund- Maskay) через 6 месяцев после лечения выявили повышенное затенение ОНП в первой группе по сравнению с 2, 3 и 4 группами (таблица 36). Во второй, третьей и четвертой группах результаты были сопоставимы. Средний объем выполненного вмешательства (Lund- Maskay 13,17 $\pm$  0,18) и средний лучевой показатель до операции (Lund- Maskay 16,41 $\pm$  0,68) показывают пропорциональную зависимость между лучевыми показателями и должном объеме оперативного лечения. Сравнение средних планируемых хирургических, средних лучевых показателей, средних объемов выполненного оперативного вмешательства (Lund- Maskay) свидетельствуют о потребности в завышении значений планируемых показателей на 3 балла для достижения объективной оценки требуемого объема оперативного лечения. Вследствие этого, во многих случаях тактика хирургического пособия потребовала интраоперационной переоценки, ввиду несоответствия лучевых данных и э

ндоскопической интраоперационной картины.

Таблица 36 - Показатели лучевой шкалы Lund- Маскау у пациентов с ХПР до и после лечения;  $M \pm m$

| Группа | Lund- Маскау до | Lund- Маскау после | Lund- Маскау возможный |
|--------|-----------------|--------------------|------------------------|
| 1      | 15,69± 1,06     | 2,11± 0,31         | 24                     |
| 2      | 15,53± 0,84     | 1,88± 0,32         | 24                     |
| 3      | 17,07± 0,90     | 1,65± 0,24         | 24                     |
| 4      | 17,40± 0,68     | 1,52± 0,23         | 24                     |
| всего  | 16,41± 0,68     | 1,52± 0,23         | -                      |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами 1 и 2,3,4 группами ( $p < 0,05$ ).

Сравнивая показатели эндоскопической оценки по Lund- Маскау до операции, тотальное заполнение полости носа показали 50,49% пациентов всех групп, ниже средней раковины 45,63%, на уровне средней носовой раковины 3,88%. После операции 5,83% пациентов имели полипоз ниже средней раковины, 39,81% на уровне средней носовой раковины, 54,37% нет вегетаций таблица 37. Наилучшие результаты (нет вегетаций) получены в 3 и 4 группах, по всей видимости это опосредованно стимулирующим влиянием ФТ ОНП на слизистую полости носа и ОНП.

Таблица 37 - Показатели эндоскопической шкалы Lund- Маскау у пациентов с ХПР до лечения и после лечения

| Группа | Степень разрастания полипозных вегетаций до операции    |                                    |                               |
|--------|---|------------------------------------|-------------------------------|
|        | На уровне средней носовой раковины                      | Ниже средней носовой раковины      | Тотально                      |
| 1      | 0,00%   | 50,00%                             | 50,00%                        |
| 2      | 7,69%   | 50,00%                             | 42,31%                        |
| 3      | 3,85%   | 38,46%                             | 57,69%                        |
| 4      | 4,00%   | 44,00%                             | 52,00%                        |
| всего  | 3,88%   | 45,63%                             | 50,49%                        |
| Группа | Степень разрастания полипозных вегетаций после операции |                                    |                               |
|        | Нет вегетаций   | На уровне средней носовой раковины | Ниже средней носовой раковины |

## Продолжение таблицы 37

|       |        |        |       |
|-------|--------|--------|-------|
| 1     | 42,31% | 50,00% | 7,69% |
| 2     | 50,00% | 50,00% | 0,00% |
| 3     | 61,54% | 30,77% | 7,69% |
| 4     | 64,00% | 28,00% | 8,00% |
| всего | 54,37% | 39,81% | 5,83% |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами 1,2 и 3,4 групп ( $p < 0,05$ ).

Пациенты 4 группы получали ФТ ОНП на 7й день послеоперационного периода, длительность экспозиции на каждую пазуху составляла 5 мин., структура зон ОНП подвергнутая воздействию ФТ ОНП представлена в таблице 38

Таблица 38 - Структура зон ОНП подвергнутых ФТ ОНП

| Группа | Зоны ОНП |                     |                    |               |
|--------|----------|---------------------|--------------------|---------------|
|        | ВЧП      | Решетчатый лабиринт | Клиновидные пазухи | Лобные пазухи |
| 3      | 100%     | 100%                | 63,33%             | 5,84%         |
| 4      | 100%     | 100%                | 72,80%             | 7,94%         |
| Всего  | 100%     | 100%                | 68,06%             | 6,89%         |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p = 0,05$  не выявлено.

Результаты эндоскопической оценки полости носа и ОНП на 14 день после операции свидетельствовали о частичной эпитеализации полости носа в среднем у 20,54%, полной эпитеализации полости носа у 35,88%, частичной эпитеализации и полости ОНП у 23,52%, полной эпитеализации полости ОНП 44,63% всех исследуемых пациентов. Подробное распределение результатов эпитеализации полости носа и ОНП в исследуемых группах представлено в таблице 39.

Таблица 39 - Показатели скорости эпителизации трепанационных полостей ОНП в исследуемых группах на 14 день

| Скорость эпителизации внутриносовых структур |                        |                     |                       |                    |
|--|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| Группа                                       | Частичная полости носа | Полная полости носа | Частичная полости ОНП | Полная полости ОНП |
| 1  | 19,43%                 | 44,32%              | 25,32%                | 45,23%             |
| 2  | 16,54%                 | 31,43%              | 22,12%                | 48,43%             |
| 3  | 22,93%                 | 38,12%              | 29,54%                | 46,63%             |
| 4  | 23,28%                 | 29,65%              | 17,12%                | 38,23%             |
| всего  | 20,54%                 | 35,88%              | 23,52%                | 44,63%             |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Исследование суммарного сопротивления (СП) при передней активной риноманометрии идентифицировало двукратное повышение значений СП в исследуемых группах. Значения СП до операции соответствовали  $0,64 \pm 0,53$ ,  $0,67 \pm 0,46$ ,  $0,66 \pm 0,63$ ,  $0,61 \pm 0,54$  Па/см<sup>3</sup>/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Значения СП на 14 день после оперативного пособия соответствовали  $0,42 \pm 0,46$ ,  $0,40 \pm 0,34$ ,  $0,41 \pm 0,01$ ,  $0,39 \pm 0,63$  Па/см<sup>3</sup>/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Значения СП на 30й день после оперативного пособия соответствовали  $0,25 \pm 0,54$ ,  $0,24 \pm 0,34$ ,  $0,25 \pm 0,23$ ,  $0,22 \pm 0,01$  Па/см<sup>3</sup>/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Подробное распределение результатов СП в исследуемых группах представлено в таблице 40. Сравнивая значения СП этапа предоперационной подготовки, 14го и 30 дня после оперативного лечения, наблюдалось закономерное уменьшение суммарного сопротивления полости носа, свидетельствующее о снижении назальной обструкции, улучшении мукоцилиарного клиренса. Значения СП измерялись отдельно для левой и правой полости носа, однако достоверных различий между сторонами получено не было. Средние значения СП слева/справа и общие для всей носовой полости были сопоставимы.



Таблица 40 - Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с ХПР до и после лечения (фиксированное давление 150 Па);  $M \pm m$

| Группа | Суммарное сопротивление (Па/см <sup>3</sup> /с) |                          |                          |
|--------|---|--------------------------|--------------------------|
|        | До лечения                                      | После лечения<br>14 день | После лечения<br>30 день |
| 1      | 0,64± 0,53                                      | 0,42± 0,46               | 0,25± 0,54               |
| 2      | 0,67± 0,46                                      | 0,40± 0,34               | 0,24± 0,34               |
| 3      | 0,66± 0,63                                      | 0,41± 0,01               | 0,25± 0,23               |
| 4      | 0,61± 0,54                                      | 0,39± 0,63               | 0,22± 0,01               |
| Всего  | 0,64± 0,54                                      | 0,40± 0,36               | 0,24± 0,28               |

Достоверных отличий между группами при критерии значимости  $p=0,05$  не выявлено.

Исследование мукоцилиарного клиренса (МК) выявило более чем двукратное снижение показателей в исследуемых группах. Величины МК до операции соответствовали  $1,97 \pm 0,15$ ,  $2,83 \pm 0,17$ ,  $2,50 \pm 0,17$ ,  $2,23 \pm 0,15$  мм/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Величины МК на 30й день после оперативного пособия соответствовали  $7,07 \pm 0,43$ ,  $5,60 \pm 0,46$ ,  $5,14 \pm 0,41$ ,  $7,80 \pm 0,41$  мм/с, соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. Подробные значения результатов МК в исследуемых группах представлены в таблице 41. Рассматривая значения МК этапа предоперационной подготовки и 30 дня после оперативного лечения, наблюдалось закономерное увеличение мукоцилиарного клиренса полости носа, показывая улучшения трофики полости носа и дренажной функции ОНП. Максимальные цифры МК полученные в 4 группе характеризуют многовекторный результат комплексного воздействия (ФТ ОНП, визуально-аудиальная терапия) на эффекторные центральные/ периферические регуляторные системы. Средние значения СП слева/справа учитывались для определения среднего значения МК всей полости носа. Мукоцилиарный клиренс измерялся отдельно для левой и правой полости носа, достоверных различий между стонами получено не было, значения сопоставимы.

Таблица 41 - Показатели мукоцилиарного клиренса у пациентов с ХПР до и после лечения;  $M \pm m$

| Группа | Мукоцилиарный клиренс (мм/с) |                        |
|--------|------------------------------|------------------------|
|        | До лечения                   | После лечения 30й день |
| 1      | 1,97± 0,15                   | 7,07± 0,43             |
| 2      | 2,83± 0,17                   | 5,60± 0,46             |
| 3      | 2,50± 0,17                   | 5,14± 0,41             |
| 4      | 2,23± 0,15                   | 7,80± 0,41             |
| Всего  | 2,38± 0,08                   | 6,39± 0,23             |

Примечание:\* -достоверные различия между пациентами 1,2,3 и 4 группами ( $p < 0,05$ ).

Оценка обонятельной функции носа (ОФН) показала более чем трехкратное снижение показателей ОФН в исследуемых группах. Балл «0» при ОФН до операции имели 49,51% пациентов соответственно во всех исследуемых группах. Балл «1» при ОФН до операции имели 50,49% пациентов соответственно во всех исследуемых группах. Балл «0» при ОФН после лечения на 30й день имели 33,01% пациентов соответственно во всех исследуемых группах. Балл «1» при ОФН после лечения на 30й день имели 20,39% пациентов соответственно во всех исследуемых группах. Балл «2» при ОФН после лечения на 30й день имели 26,21% пациентов соответственно во всех исследуемых группах. Балл «3» при ОФН после лечения на 30й день имели 20,39% пациентов соответственно во всех исследуемых группах. Уточненное процентное распределение значений ОФН в исследуемых группах представлено в таблице 42. Разница в обонятельной функции носа этапа предоперационной подготовки и 30 дня после оперативного лечения, характеризовалась увеличением ОФН, свидетельствуя об улучшении трофики полости носа и дренажной функции ОНП. Максимальные цифры ОФН полученные в 4 группе характеризуют многовекторный результат комплексного воздействия (ФТ ОНП, визуально-аудиальная терапия) на эффекторные центральные/ периферические регуляторные системы. Средние значения ОФН слева/справа учитывались для определения среднего

значения ОФН всей полости носа. Обонятельная функция носа измерялась отдельно для левой и правой половины носа, достоверных различий между сторонами получено не было, значения сопоставимы.

Таблица 42 - Показатели обонятельной функции носа у пациентов с ХПР до и после лечения

| Группы | Баллы<br>До лечения |        | Баллы<br>После лечения 30й день |        |        |        |
|--------|---------------------|--------|---------------------------------|--------|--------|--------|
|        | 0                   | 1      | 0                               | 1      | 2      | 3      |
| 1      | 46,15%              | 53,85% | 19,23%                          | 23,08% | 38,46% | 19,23% |
| 2      | 50,00%              | 50,00% | 42,31%                          | 15,38% | 23,08% | 19,23% |
| 3      | 57,69%              | 42,31% | 26,92%                          | 19,23% | 19,23% | 34,62% |
| 4      | 44,00%              | 56,00% | 44,00%                          | 24,00% | 24,00% | 8,00%  |
| всего  | 49,51%              | 50,49% | 33,01%                          | 20,39% | 26,21% | 20,39% |

Примечание: \* -достоверные различия между пациентами 1,2,3 и 4 группами ( $p < 0,05$ ).

Данные корреляции в большинстве случаев показали статистические различия на уровне «статистической тенденции» между клинической шкалой Lund- Maskau и эндоскопическими/лучевыми шкалами Lund- Maskau. Обнаружены статистически достоверные (значимые) различия между эндоскопической шкалой Lund- Maskau до операции и эндоскопической шкалой Lund- Maskau после операции ( $p = 0,012$ ), эндоскопической шкалой Lund- Maskau до операции и хирургической шкалой Lund- Maskau ( $p = 0,021$ ), эндоскопической шкалой Lund- Maskau до операции и лучевой шкалой Lund- Maskau до операции ( $p = 0,151$ ), эндоскопической шкалой Lund- Maskau после операции и лучевой шкалой Lund- Maskau после операции ( $p = 0,101$ ). Трудности в эндоскопической оценке полипоза связаны с изменением размеров самой носовой полости вследствие модификации последней патологическим процессом и последствиями выполнения комплексных вмешательств (септопластика, устранение буллезной раковины, турбинопластика и т.д.). Также само расположение полипов не всегда отражает реальный объем занимаемой ими площади, поскольку их ткань может распространяться назад в носоглотку или смещаться кверху, и не может быть однозначно оценена относительно средней носовой раковины. Кроме того, все известные системы не включают оценку размера полипоза в

озникшего внутри трепанационных полостей при отсутствии признаков рецидива в области среднего носового хода. Однозначно балльные шкалы эндоскопической оценки для пациентов подвергшихся ФЭСХ требуют доработки с учетом новых, полученных нами данных.

Обнаружены различия на высоком уровне статистической значимости между лучевой шкалой Lund- Maskau до операции и хирургической шкалой Lund- Maskau ( $p < 0,01$ ), лучевой шкалой Lund- Maskau после операции и хирургической шкалой Lund- Maskau ( $p < 0,01$ ), лучевой шкалой Lund- Maskau до операции и лучевой шкалой Lund- Maskau после операции ( $p < 0,01$ ). Однозначно балльные шкалы лучевой и хирургической оценки Lund- Maskau объективно отражают объем поражения ОНП патологическим процессом, позволяют объективно спланировать оперативную тактику и оценить эффективность проведенного хирургического/консервативного лечения. Полученные нами данные подтверждают правильность использования критериев Lund- Maskau для оценки пациентов подвергшихся ФЭСХ либо консервативным методикам лечения.

Применение базовых схем лечения в соответствии с отечественными/зарубежными протоколами терапии пациентов с ХПР на фоне ПССП вызывает эффективную временную компенсацию рецидива заболевания. Для создания длительного и стойкого периода ремиссии у пациентов с ХПР на фоне ПССП существует потребность включения дополнительных методик физического и психофизиологического (ФТ ОНП, визуально-аудиальная терапия) воздействия на функциональное состояние нервной и гуморальной регуляции.

Базовые стандартные протоколы лечения обладают слабым центральным и периферическим воздействием на эффекторные системы при хроническом полипозом риносинусите на фоне ПССП.

Для достижения стойкой ремиссии при ХПР на фоне ПССП и максимального воздействия на нарушение нервной и гуморальной регуляции целесообразно включать методики физического и психофизиологического (ФТ ОНП, визуально-аудиальная терапия) воздействия в протоколы лечения пациентов с ХПР.

Методики физического и психофизиологического воздействия (ФТ ОНП, визуально-аудиальная терапия) при нарушениях нервной и гуморальной регуляции обладают отсутствием побочных эффектов и резистентности, повышенной комплаентностью пациентов при проведении лечения.

## ГЛАВА V

### ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ

Для оценки степени тяжести синдрома взаимного отягощения после анализа функционального состояния регуляторных систем при монотечении артериальной гипертензии, полиморбидной форме ССЗ и ХПР на фоне ПССП, проводили анализ парных корреляционных связей.

#### **5.1 Оценка парных корреляционных связей показателей центральной нервной, вегетативной нервной, сердечно-сосудистой систем у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП, пациентов страдающих ПССП и пациентов с монотечением АГ**

Оценка парных корреляционных связей показателей центральной нервной, вегетативной нервной, сердечно-сосудистой систем у пациентов с ХПР на фоне ПССП, пациентов страдающих ПССП и пациентов с монотечением АГ проводилась используя показатели тестов PHQ 9, GAD 7, SNOT-22, СМАД, функции ВНС, шкал Lund-Mackay.

##### **5.1.1 Оценка парных корреляционных связей показателей центральной, вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с ХПР на фоне ПССП**

Получены статистически достоверные корреляционные связи влияния функции ЦНС, ВНС, ССС на течение ХПР:

- тяжесть симптомов ПБН (PHQ 9, GAD 7) имеет различия на высоком уровне статистической значимости с показателями тяжести симптомов ХПР (SNOT-22) ( $p < 0,01$ ).
- тяжесть симптомов ПБН (PHQ 9, GAD 7) имеет различия на уровне статистической значимости с показателями балльных шкал Lund-Mackay ( $p < 0,05$ ).
- тяжесть симптомов ХПР (SNOT-22) имеют различия на уровне статистической значимости с показателями балльных шкал Lund-Mackay ( $p < 0,05$ ).
- показатели SDNN, SDANN, rMSSD, имеют различия на уровне

статистической значимости с показателями тяжести симптомов ХПР (SNOT-22) ( $p < 0,05$ ).

- показатели SDNN, SDANN, rMSSD, имеют различия на уровне статистической значимости с показателями балльных шкал Lund- Mackay ( $p < 0,05$ ).

- тяжесть симптомов ХПР (SNOT-22) имеет различия на уровне статистической значимости с среднесуточными уровнями САД ( $p < 0,05$ ).

- тяжесть симптомов ХПР (SNOT-22) имеет различия на уровне статистической тенденции с среднесуточными уровнями ДАД ( $p < 0,1$ ).

Связь на высоком уровне статистической значимости между тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) и симптомами ПБН (PHQ 9, GAD 7) а также связь на уровне статистической значимости между показателями SDNN, SDANN, rMSSD и тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) при хроническом полипозном риносинусите доказывает наличие тяжелых нарушений центральной и вегетативной регуляции обуславливающие синдром взаимного отягощения.

Связь на уровне статистической значимости между тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) и среднесуточными уровнями САД показывает влияние состояния функции сердечно- сосудистой системы на тяжесть течения ХПР.

Наличие связей статистической значимости между тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) и показателями балльных шкал Lund- Mackay при хроническом полипозном риносинусите подтверждает связь состояния центральных регуляторных систем на тяжесть ХПР.

Учитывая присутствие тяжелых нарушений центральной, вегетативной нервной, сердечно- сосудистой систем и их высокую связь с тяжестью течения ХПР, у пациентов с ХПР на фоне ПССП верифицировано наличие тяжелого синдрома взаимного отягощения.

### **5.1.2 Оценка парных корреляционных связей показателей центральной, вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с полиморбидной сердечно- сосудистой патологией.**

Получены статистически достоверные корреляционные связи влияния функции ЦНС, ВНС на течение ССЗ:

- тяжесть симптомов ПВН (PHQ 9, GAD 7) имеет различия на уровне статистической значимости с показателями «психологический статус», «общее состояние» (SNOT-22) ( $p < 0,05$ ).

- тяжесть симптомов «психологический статус», «общее состояние» (SNOT-22) имеет различия на уровне статистической значимости с среднесуточными уровнями САД ( $p < 0,05$ ).

- показатели SDNN, SDANN, rMSSD, имеют различия на уровне статистической значимости с показателями САД ( $p < 0,05$ ).

- тяжесть симптомов ХПР (SNOT-22) имеет различия на уровне статистической тенденции с среднесуточными уровнями ДАД ( $p < 0,1$ ).

Присутствие влияния тяжести симптомов ПВН на «психологический статус», «общее состояние» пациентов с ПССП а, «психологический статус», «общее состояние» в свою очередь на уровни САД показывает наличие патологических связей присущих синдрому взаимного отягощения.

Связь на уровне статистической значимости между SDNN, SDANN, rMSSD и показателями САД показывает слабую центральную регуляцию CCC. Такой тип нарушений способствует крайне неблагоприятному течению сердечно-сосудистой патологии вследствие повышенной тревожности, нестабильности проявлений депрессии, дестабилизации регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы.

### **5.1.3 Оценка парных корреляционных связей показателей центральной, вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с артериальной гипертензией.**

Получены статистически достоверные корреляционные связи влияния функции ЦНС, ВНС на течение АГ:

- тяжесть симптомов ПВН (PHQ 9, GAD 7) имеет различия на уровне статистической значимости с показателями «психологический статус», «общее состояние» (SNOT-22) ( $p < 0,05$ ).

- тяжесть симптомов «психологический статус», «общее состояние» (SNOT-22) имеет различия на уровне статистической тенденции с среднесуточными



уровнями САД ( $p < 0,1$ ).

- показатели SDNN, SDANN, rMSSD, имеют различия на уровне статистической тенденции с показателями САД ( $p < 0,1$ ).

- тяжесть симптомов ХПР (SNOT-22) имеет различия на уровне статистической тенденции с среднесуточными уровнями ДАД ( $p < 0,1$ ).

Связь на уровне статистической тенденции между тяжестью симптомов «психологический статус», «общее состояние» (SNOT-22) и уровнями САД показывает сильную центральную регуляцию CCC. Такой тип нарушений свидетельствует об устойчивости сердечно-сосудистой системы к воздействию повышенной тревожности, нестабильности проявлений депрессии, дестабилизации регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы. Незначительность нарушений вегетативной регуляции при АГ позволяют положительно характеризовать прогноз состояния периферических механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы.

Данные свойства показывают наличие критического снижения центральной и вегетативной регуляции при ХПР на фоне ПССП в сравнении с ПССП и монотечением АГ. Результаты полученные нами при оценке парных корреляционных связей между показателями центральной, вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП дали возможность объективизировать тяжесть синдрома взаимного отягощения при ХПР на фоне ПССП. Тяжесть взаимного отягощения при ХПР на фоне ПССП обусловлена синергизмом воздействия патогенетических механизмов ХПР и сердечно-сосудистой патологии.

## **5.2 Клинико-катамнестическая оценка синдрома взаимного отягощения при хроническом полипозном риносинусите на фоне ПССП.**

Результаты сравнительного анализа показали наличие повторных госпитализаций в течение года после выписки из стационара. Показано увеличение числа госпитализаций на уровне статистической тенденции ( $p < 0,1$ ) между пациентами страдающими ПССП и пациентами с АГ. Отмечено увеличение числа госпитализаций на уровне статистической значимости ( $p < 0,05$ )

между пациентами страдающими ПССП и пациентами с ХПР на фоне ПССП  
таблица 43.

Таблица 43 - Частота повторных госпитализаций пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в течение года после выписки

| Госпитализации<br>в течение года | ХПР на фоне ПССП<br>(n=103)<br>M+m | ПССП<br>(n=21)<br>M+m | АГ<br>(n=18)<br>M+m |
|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Однократно                       | 25± 0,53                           | 12± 0,23*             | 7± 0,54*            |
| Дважды                           | 14,5± 0,34                         | 5± 0,32*              | 4± 0,34*            |
| Трижды                           | 11± 0,87                           | -                     | -                   |

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – значимость различий по сравнению с ХПР на фоне ПССП

Данные полученные при оценке результатов анализа истории болезни, достоверно показывают эффективность амбулаторных лечебных мероприятий при монотечении АГ. Вызвать стойкую ремиссию при применении стандартных протоколов лечения у пациентов с ПССП на амбулаторном уровне не удастся. При отягощении ПССП хроническим полипозным риносинуситом выявляется значительная устойчивость к применению стандартных схем лечения даже в сравнении с пациентами страдающими ПССП.

Анализ полученных данных, показывает присутствие тяжелых изменений в нервной и гуморальной регуляции, обусловленных нарушением вегетативной функции с компенсаторной централизацией регуляторных резервов при ХПР на фоне ПССП.

Анализируя данные полученные при оценке функционирования центральной нервной, вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем однозначно выявлены нарушения характеризующиеся более тяжелыми изменениями в нервной и гуморальной регуляции при хроническом полипозном риносинусите на фоне ПССП по сравнению с пациентами страдающими ПССП и пациентами при монотечении АГ. Данные результаты позволяют говорить о

протекании при хроническом полипозном риносинусите на фоне ПССП синдрома взаимного отягощения, подтвержденного результатами инструментальных тестов.

Резюмируя вышеизложенные данные, можно сделать вывод о наличии при ХПР на фоне ПССП синдрома взаимного отягощения, определяющего тяжелое соматическое состояние пациентов и приводящего к повышению числа повторных госпитализаций. Отмечена повышенная стойкость вышеупомянутых нозологических единиц к действию стандартных протоколов консервативного лечения, объясняющая наличие синдрома взаимного отягощения и обосновывающая применения методик физического и психофизиологического воздействия (ФТ ОНП, визуально-аудиальная терапия) в комплексе лечебных мероприятий при ХПР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкая распространенность, значительное влияние на здоровье, недостаток комплексных маркеров позволяющих стратифицировать характер патологического процесса и оценить эффективность проводимого лечения при низком отклике на ХПР направленную терапию в процессе применения стандартных протоколов лечения доказывают актуальность данной проблемы [16,17,19,129155].

Оценка роли МТ в патогенезе ХПР на фоне ПССП; оценка влияния локальных провоцирующих факторов воспаления, патологии сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем на течение ХПР; объективизация роли мелатонина как маркера стратификации тяжести регуляторных дисфункций патологического процесса выступали в роли основных направлений поиска исследования. Изучение эффективности фотодинамического воздействия в комплексе ХПР направленного лечения являлось важнейшим направлением нашего исследования.

Решение задач велось по четырем основным направлениям для достижения поставленной цели исследования.

Определение содержания мелатонина при ХПР на фоне ПССП выступало первым направлением исследования. Детерминированы следующие изменения содержания МТ при ХПР на фоне ПССП:

- У пациентов с хроническим полипозным риносинуситом наблюдается снижение экскреции МТ (ночь, день, 24 часа) с характерным уплощением графика экскреции МТ (уменьшение амплитуды, акрофазы, дневного времени, ночного времени, батифазы, общего периода). Цитокиновое воспаление, окислительный стресс и другие воспалительные каскады возникающие вследствие триггерной экзогенной/ эндогенной индукции играют ключевую роль в патогенезе ХПР, контролируя клиническое течение и резистентность при применении медикаментозной терапии [26,13,21,36,45,97]. Стойкая временная смена паттернов

секреции МТ индуцируется изменениями регуляции при патологии дыхательной, иммунной, сердечно-сосудистой, вегетативной нервной систем и доказана во многих работах [28,107,133,151]. Гормон проявляет свои модулирующие эффекты за счет модификации экспрессии генов, прямого воздействия на цитокиновое звено и другие сигнальные пути хронического воспаления. Показаны модулирующие эффекты МТ при бронхиальной астме, сердечно-сосудистых заболеваниях, метаболическом синдроме, психовегетативных расстройствах и других хронических нозологиях [47,71,72,104,136,138,150,152].

- Изменение паттернов экскреции МТ у пациентов с ХПР после лечения обусловлено значительным увеличением ночной экскреции МТ, умеренным повышением дневной экскреции, однако уровни прироста достоверно не различаются в зависимости от типа консервативной схемы лечения. Значительное изменение ночной экскреции МТ показано во многих работах российских и зарубежных авторов. Ночной уровень экскреции МТ позиционируется во многих работах в качестве комплексного маркера, отражающего состояние дыхательной, иммунной, вегетативной нервной, сердечно-сосудистой систем организма и эффективности терапевтических мероприятий [28,71,72,104,136].. Результаты данного исследования подтверждают интегральные свойства мелатонина в комплексной оценке ХПР как полиморбидного заболевания.

- Периодичность паттернов и прирост экскреции МТ проявлялся у пациентов с ХПР вне зависимости от схемы лечения. Данная характеристика несколько отличается от литературных данных, поскольку другие авторы отмечают пропорциональное увеличение экскреции мелатонина в ответ на проводимую терапию. По всей видимости в нашем случае большинство консервативных методик имели локальную точку приложения (слизистая полости носа и ОНП), а базовые схемы лечения сердечно-сосудистой, психовегетативной патологии и метаболического синдрома рекомендованные врачами-консультантами не успели нормализовать декомпенсированные патологические паттерны коморбидных нозологий. Поскольку консервативные схемы применяемые при полиморбидной сердечно-сосудистой и психовегетативной

патологии требуют индивидуального подбора и коррекции, а компенсация десинхронизации и клинический значимый результат развивается в течение продолжительного времени, экскреция МТ отражающая интегральный вектор комплекса патологических нарушений меняется в течение длительного времени.

Оценка выраженности нарушения функционирования сердечно-сосудистой, центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем при ХПР служила вторым направлением исследования. У пациентов с ХПР на фоне ПССП определены следующие изменения в функционировании сердечно-сосудистой, центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем:

- для пациентов с ХПР на фоне ПССП характерно значительно большее снижение качества жизни чем для пациентов с ПССП и АГ. Тяжесть клинической симптоматики при ХПР отягощенным ПССП обусловлена значительно большим количеством вовлеченных ключевых систем и связанных с ними нарушений функции чем при ПССП и изолированной форме АГ.

- у пациентов с ХПР на фоне ПССП присутствуют проявления депрессии и тревоги, объективно подтверждаемые использованием контрольных тестов. Гипоталамо-гипофизарное нарушение регуляции характерное для ХПР проявляется присутствием психовегетативных нарушений легкой и средней степени тяжести, что подтверждается многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями [12,41,68,102,131,141].

- показатели ВСР свидетельствуют о повышении симпатической регуляции сердечного ритма, преобладании центральной регуляции над автономной, истощении функционального резерва регуляторных систем, состоянии тяжелой вегетативной дисфункции.

- для пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП характерно более тяжелое нарушение регуляции сердечно-сосудистой системы по сравнению с пациентами страдающими ПССП и АГ.

- уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП выше уровней показателей пациентов

с ПССП и АГ. Сопоставляя уровни противовоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП отмечено снижение уровней показателей по сравнению с ПССП и АГ.

Влияние локальных факторов воспаления на течение ХПР при ПССП определило третье направление исследования.

В нашем исследовании мы определяли наличие и выраженность таких локальных факторов воспаления (ЛФВ) как остейт, грибковый процесс, бактериальная флора. У пациентов всех групп в пределах ОНП существовала группа ЛФВ индуцирующих и поддерживающих хроническое воспаление. Статистических различий между группами в количестве пациентов с наличием данных факторов получено не было. Зависимости между количеством ЛФВ и тяжестью ХПР не отмечено. Состав бактериальной флоры ОНП достоверно не различался у пациентов всех групп.

Воспаление является типичным ответом слизистой на внешние факторы раздражения, приводящее к активации сложного каскада защитных воспалительных реакций. Длительное воспаление способствует патогенезу многих нозологий. Это патологическое состояние, характеризуется одновременной деградацией и восстановлением тканей. Во время этих процессов происходит дегенерация слизистой под действием воспалительных каскадов с замещением нормальных структур хроническими типами слизистой [56,64,143,156].

Присутствие остейта широко показано при ХПР. Причины остейта многофакторны а его прогрессирование не связано с наличием оперативных вмешательств в анамнезе. Однозначно остейт связан с длительностью воспалительного процесса. Наличие остейта связывают с резистентным полипозом, высоким уровнем локальной и сывороточной эозинофилии [48,87,90,114,147]. Связь остейта с высоким уровнем эозинофилов в сыворотке и мокроте также отмечены Ted и Meta. Мы не получили убедительных данных связи бактериального процесса и остейта в нашем исследовании. На сегодняшний

день роль инфекции в формировании остейта ОНП не доказана и другими авторами. По всей видимости хронический процесс воспаления слизистой оболочки ОНП при ХПР инициирует ответную реакцию в кости и надкостнице по типу пролиферации остеокластов, резорбции костной ткани, неоостеогенеза. Эти реакции аналогичны реакциям на стандартные ЛФВ при ХПР, такие как бактерии, грибы, аллергены. Системное высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-4 индуцирует неоостеогенез и может запускать остейт при ХПР. В литературе также показано, что пациенты с ХПР и остейтом имеют худшие результаты оперативного и консервативного лечения [90,114,147]. Это проявляется повышенной частотой рецидивов и ревизионной хирургии после ФЭСХ. По видимому бактериальная флора служит независимым фактором ухудшающим прогноз течения ХПР вне зависимости от ее типа и состава. При наличии «резистентного» типа ХПР требуется вести поиск ЛФВ в пределах ОНП. Каждый ЛФВ скорее всего является независимым фактором риска устойчивости ХПР.

Концепция эндоскопической хирургии создающая улучшенную вентиляцию и дренаж ОНП может не подходить для пациентов с ЛФВ. Остатки пораженных тканей содержащие ЛФВ служат постоянными очагами воспаления, вызывая периодические отеки и гипертрофию слизистой оболочки. В данных ситуациях требуется дополнительное терапевтическое воздействие, частным примером которого является ФТ ОНП. Результаты данного исследования свидетельствуют о положительной роли ФТ ОНП на функциональные показатели слизистой ОНП во всех группах исследования. Преимуществами ФТ ОНП при ХПР является отсутствие развития широкой лекарственной устойчивости, низкая частота осложнений, малый спектр противопоказаний. Важно чтобы врачи выполняющие ФЭСХ знали о наличии ЛФВ у пациентов, особенно при устойчиво рецидивирующих формах ХПР и имели в своем арсенале методики позволяющие эффективно бороться с ЛФВ. Этот аспект поможет улучшить результат, снизить количество рецидивов и случаев ревизионной хирургии.



Обоснование показателя содержания мелатонина при ХПР на фоне ПССП как маркера стратификации риска полипоза являлось четвертым направлением исследования.

Иммуномодулирующая способность мелатонина доказана большим количеством клинических исследований и подтверждена *in vitro*. Как показано некоторыми исследованиями МТ способствует стабилизации иммунной системы при нормальном и измененном иммунном статусе [46,47]. Мелатонин модулирует как врожденные, так и специфические иммунные реакции путем регуляции пролиферации иммунокомпетентных клеток, секреции иммунных медиаторов [47]. Безусловно роль мелатонина в моделировании местных и центральных иммунных реакций очевидна. Мелатонин напрямую связан с центральной регуляцией иммунного ответа. Существует множество гуморальных связей между локальным воспалением и МТ. В тоже время все гуморальные факторы находятся под контролем центральных звеньев иммунологического ответа [46,47]. Мелатонин гормон, синтезируемый и высвобождаемый шишковидной железой в ответ на внешние и внутренние стимулы (иммунная система, экзогенные/эндогенные факторы, нарушение анатомии, нарушение функции ключевых систем). Достигая самых высоких уровней в течение ночи и участвуя в регуляции циркадных ритмов и сезонных изменений в физиологии человека он чувствителен к изменению регуляции всех путей реализации патогенеза ХПР [47,60,128,138]. Для оценки ХПР требуется биологический маркер отражающий состояние этих систем. Мелатонин может использоваться для стратификации риска и прогноза заболевания. Результаты этого исследования свидетельствуют что МТ является высокочувствительным, но низкоспецифическим маркером хронических воспалительных реакций при ХПР. В отсутствии таргетных препаратов для лечения ХПР требуется биологический маркер позволяющий стратифицировать риск тяжести, резистентности и прогноза терапии, учитывая множество разнонаправленных факторов. Среди других биологических маркеров МТ выделяется за счёт своей связи с гуморальными механизмами, нарушением анатомии, нарушением функции слизистой ОНП, бактериальным воспалением.

Поскольку стимулы снижающие его концентрацию также значительно ухудшают прогноз и течение ХПР. Многие данные указывают на то, что мелатонин демонстрирует высокую функциональную универсальность, проявляя иммуномодулирующие, антиоксидантные, антивозрастные и онкостатические свойства [47]. По видимому низкие уровни мелатонина у этих пациентов являются как результатом «потребления» мелатонина, вызванного ликвидацией повышенного воспалительного процесса так и снижением синтеза гормона, а следовательно, обуславливают меньшую защиту от хронического воспаления [138].

Оценка эффективности методов коррекции нарушений нервной и гуморальной регуляции в комплексном лечении пациентов с ХПР на фоне ПССП являлась пятым направлением исследования.

В работе показано присутствие в пределах ОНП группы ЛФВ индуцирующих и поддерживающих хроническое воспаление. Малоинвазивное фактор-специфическое воздействие (ФТ ОНП) оказывающие влияние вне зависимости от состава биопленок, характера флоры, выраженности остеита, является эффективным подходом при лечении пациентов с ХПР наравне с топической ГКС- терапией [4,20,129,146]. Применение ФТ ОНП при ХПР улучшает функцию слизистой носа и способствует улучшению КЖ при ХПР на сопоставимых с медикаментозной терапией уровнях. Модулирующее воздействие ФТ ОНП на слизистую полости носа и ОНП показано при эндоскопической оценке послеоперационных результатов лечения (максимальный процент отсутствия вегетаций).

Реализация стимулирующего эффекта визуально-аудиальной терапии оптимизирует регуляцию при патологии центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем [3,30,31]. После лечения наблюдалось максимальное улучшение качества жизни у пациентов 4 группы с максимальный приростом суточной экскреции мелатонина, подтверждая положительное воздействие визуально-аудиальной терапии на эффекторные системы. В работе показано снижение проявлений психовегетативных нарушений под действием визуально-

аудиальной терапии. Многовекторный синергический результат комплексного воздействия (ФТ ОНП, визуально-аудиальная терапия) на эффекторные центральные/ периферические регуляторные системы при ХПР проявлялся в улучшении обонятельной функции носа, мукоцилиарного клиренса, психосоматического статуса что подтверждает целесообразность применения методов коррекции нарушений нервной и гуморальной регуляции.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим полипозным риносинуситом на фоне ПССП выявлено нарушение нервной и гуморальной регуляции, проявляющееся в изменении экскреции мелатонина и патологическом функционировании сердечно-сосудистой, центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем.

2. У пациентов с ХПР на фоне ПССП верифицированы локальные факторы воспаления (остеит 73,76%, грибковый процесс 15,49%, бактериальная флора 88,27%) и психовегетативные нарушения («легкая депрессия» - 89,27%, «депрессия средней тяжести» - 7,1%, «легкая тревога» - 53,07%, «тревога средней тяжести» - 46,92%) обуславливающие рецидивирующее течение заболевания и резистентность к применению стандартных протоколов лечения.

3. Изменение экскреции мелатонина с мочой при ХПР на фоне ПССП не менее 350 нг/ч ночью и 150 нг/ч днем следует использовать как один из маркеров прогноза риска и верификации рецидива полипоза.

4. Использование фотодинамического воздействия на ОНП и аудиально-визуальной коррекции при лечении пациентов с ХПР на фоне ПССП повышает показатели обонятельной функции носа, мукоцилиарного клиренса и психосоматического статуса за счет нормализации нервной и гуморальной регуляции.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При оценке прогноза риска и верификации рецидива полипоза у пациентов с ХПР на фоне ПССП в комплексную программу обследования следует включать: тесты РНQ-9, GAD-7, оценку уровня экскреции мелатонина, провоспалительные (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокины.

2. Пациентам с ХПР на фоне ПССП показано психологическое обследование и выявление локальных факторов воспаления для верификации устойчивых форм ХПР.

3. Пациентам с ХПР на фоне ПССП для коррекции нарушений нервной и гуморальной регуляции показано назначение фотодинамического и аудиально-визуального воздействий для оптимизации функционирования эффекторных систем.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Наиболее перспективным направлением научных исследований по настоящей теме, является внедрение в клиническую практику диагностических методик, позволяющих эндотипировать ХПР с определением прогноза эффективности планируемого лечения или риска рецидива. Исследование биологических маркеров, каждый из которых детерминирует как отдельные фактор- специфические пути лечения, так и дающих информацию об общем прогнозе эффективности терапии или течения заболевания, сделает возможным выбор оптимальных методов лечения у конкретного пациента.

Перспективным является также развитие направлений, предполагающих разработку методик лечения нацеленных на патофизиологию ХПР, без использования неспецифической иммуномодуляции (топических ГКС), как в целях профилактики так и лечения. Изучения требуют хирургические методики направленные на коррекцию определенного патологического фенотипа [132].

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ФТ ОНП- фотодинамическая терапия околоносовых пазух носа

ПССП- полиморбидная сердечно- сосудистая патология

ФЭСХ- функциональная эндоскопическая синус- хирургия

ПВН- психовегетативные нарушения

ЛФВ- локальные факторы воспаления

ХПР- хронический полипозный риносинусит

6-SMT- 6-сульфатоксимелатонин

МТ- мелатонин

ОНП- околоносовые пазухи носа

ВСР- вариабельность сердечного ритма

КТ ОНП- компьютерная томография околоносовых пазух носа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амонов, Ш.Э. Мультиспиральная компьютерная томография в оценке результатов хирургического лечения больных с хроническим риносинуситом / Ш.Э. Амонов, А.А. Абдукаюмов // Журнал Оториноларингология Восточная Европа. - 2013. - № 3. - С. 9-14.
2. Ачба, Р.Р. Уровень витамина D у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / В.И. Боева, О.В. Кокорина, В.В. Дворянчиков // Таврический медико-биологический вестник. -2017. -Т. 20, № 3-3. - С. 17-22.
3. Бабин, С.М. Изменение статокINETической системы больных вегетозами при воздействии объёмно-акустической терапии и цветоформокоррекции / С.М., Бабин, В.Р. Гофман, С.А. Парцерняк // Проблема реабилитации в оториноларингологии: труды Всероссийской конференции с международным участием и семинара «Актуальные вопросы фониатрии». - СПб, 2003. – С. 61 - 63.
4. Блоцкий, А.А. Воздействие лазерной и радиоволновой интерстициальной термотерапии на полипозную ткань / А.А. Блоцкий, Р.А. Блоцкий, В.В. Чайка, К.С. Голохваст // Российская ринология. -2014. -Т. 22, № 2. - С. 22-23.
5. Блоцкий, А.А. Морфофункциональное состояние полипозной ткани на фоне радиоволновой и лазерной интерстициальной термотерапии / А. А. Блоцкий, Р.А. Блоцкий, В.В. Чайка, К.С. Голохваст // Вестник оториноларингологии. - 2014. - № 4. -С. 13-16.
6. Бондарева, Г.П. Роль золотистого стафилококка при полипозном синусите / Г.П. Бондарева, А.Б. Туровский, О.В. Семкина // Российский аллергологический журнал. -2013. -№ 6. -С. 5-8.
7. Варвянская, А.В. Эффективность длительной терапии низкими дозами макролидов при полипозном риносинусите / А.В. Варвянская, А.С. Лопатин // Вестник оториноларингологии. -2013. -№ 5. - С. 22-27.
8. Васюк, Ю.А. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и

- сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.А. Васюк, Т.В. Довженко // Психические расстройства в общей медицине. - 2007. – Т. 2., № 1. - С. 1 - 11.
9. Воробьева, О.В. Депрессия в общемедицинской сети (по результатам программы «КОМПИАС») SERVIER, 2003 / О.В. Воробьева // Consilium medicum. – 2004. – Т.6., № 2. – С. 23.
  10. Вохидов, У.Н. Данные сравнения ретроспективных и проспективных групп больных с хроническим полипозным риносинуситом. / У.Н. Вохидов // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. -2014. -Т. 20, № 3. - С. 10-16.
  11. Вохидов, У.Н. Показатели цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 в сыворотке крови при различных формах хронических полипозных риносинуситов / У.Н. Вохидов // Российская оториноларингология. -2014. -№ 1 - С. 30-32.
  12. Дёмина, Е.Н. Оценка вегетативной нервной системы у пациентов с хроническим риносинуситом и нарушением обонятельной функции / Е.Н. Дёмина, И.В. Кастыро, Г.А. Дроздова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. -2015. -№ 3. -С. 40-45.
  13. Денисюк, В.И. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем. – Винница: Держ. картограф. фабрика, 2002. – 352 с.
  14. Добрецов, К.Г. Морфологическая оценка слизистой оболочки полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / К.Г. Добрецов, С.В. Макаревич // Российская ринология. -2016. -Т. 24, № 3. -С. -13-16.
  15. Добрецов, К.Г. Роль стафилококков в развитии хронического полипозного риносинусита / Добрецов К.Г., Макаревич С.В. // Российская ринология. - 2017. -Т. 25, № 1. -С. 36-40.
  16. Дынева, М.Е. Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом: эпидемиология, распространенность и особенности их взаимоотношения / М.Е. Дынева, О.М. Курбачёва, Е.Л. Савлевич // Российский аллергологический журнал. -2018. -Т. 15, № 1-1. - С. 16-25.
  17. Егоров, В.И. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения / В.И.



- Егоров, Е.Л.Савлевич // Альманах клинической медицины. -2016. -Т. 44, № 7. -С. 850-856.
- 18.Еременко, Ю.Е. Патоморфологическая структура полипозной ткани у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Ю.Е. Еременко // Медицинские новости. -2017. -№ 5. - С. 63-66.
  - 19.Еременко, Ю.Е. Особенности патоморфологии носовых полипов / Ю.Е. Еременко, А.Ю. Гомон // Оториноларингология Восточная Европа. -2014. - № 4. - С. 48-54.
  - 20.Еременко, Ю.Е. Диагностически значимые критерии риска рецидивирования хронического полипозного риносинусита / Ю.Е. Еременко, А.Н. Котович // Оториноларингология Восточная Европа. - 2015. - № 2. - С. 39-45.
  - 21.Еременко, Ю.Е. Особенности течения хронического полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой триадой / Ю.Е. Еременко, А.Н. Котович // Оториноларингология Восточная Европа. - 2017. - № 3. - С. 293-301.
  - 22.Еременко, Ю.Е. Котович А.Н., Сиделова С.И. Оценка факторов гуморального иммунитета у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Ю.Е. Еременко, А.Н. Котович, С.И. Сиделова // Оториноларингология Восточная Европа. - 2013. - № 3. - С. 152-158.
  - 23.Еременко, Ю.Е., Котович А.Н. Роль нарушений архитектоники и аэродинамики полости носа в развитии хронического полипозного риносинусита / Ю.Е. Еременко, А.Н. Котович // Оториноларингология Восточная Европа. - 2014. № 3. - С. 41-49.
  - 24.Еременко, Ю.Е. Определение уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов, страдающих хроническими полипозными риносинуситами / Ю.Е. Еременко, Е.В. Шестакова // Оториноларингология Восточная Европа. - 2014. - № 2. - С. 63-68.
  - 25.Карпищенко, С.А. Трехмерная компьютерная томография в дифференцировке хронического полипозного риносинусита / С. А.

- Карпищенко, А. А. Зубарева, М.А. Шавгулидзе // Врач. -2013. -№ 2. - С. 44-48.
- 26.Кондурцев, В.А. Синдром взаимного отягощения в клинической практике / В.А. Кондурцев, Е.В. Зорина // Публикации на вторую международную научно-практическую конференцию «здоровье и образование в XXI веке». – Самара. - 2001. – С. 101.
- 27.Лаптиева, М.А. Структурная дифференциация больных, страдающих хроническим полипозным риносинуситом / М.А. Лаптиева, Е.В. Клищенко // Российская оториноларингология. - 2013. -№ 1. - С. 134-137.
- 28.Лутай, М.И. Системное воспаление у больных ИБС: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк // Украинский медицинский журнал. - 2006. – Т. 52, № 2. - С. 80 - 83.
- 29.Мезенцева, О.Ю. Роль биопленок в патогенезе хронического бактериального риносинусита / О.Ю. Мезенцева, О.А. Медведева, А.А. Воробьева // Вестник оториноларингологии. - 2014. - № 2. - С. 79-81.
- 30.Парцерняк, С.А. Регуляторные нарушения в патогенезе психосоматических расстройств. / С.А. Парцерняк, Е.О. Калашникова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2000. - № 1. - С. 77 - 78.
- 31.Парцерняк, С.А. Вегетозы. Стресс. Психосоматика / С.А. Парцерняк // - Спб. А.В.К., 2002. - 384 с.
- 32.Рязанцев, С.В. Исторические и современные аспекты лечения хронического полипозного риносинусита / С.В. Рязанцев, В.К. Артюшкина, М.А. Будковая // Доктор.Ру. -2013. - № 8. - С. 9-13.
- 33.Савлевич, Е.Л. Краткий заголовок: роль цитокинов в развитии полипозного риносинусита роль цитокинов в развитии полипозного риносинусита / Е.Л. Савлевич, А.С. Симбирцев, Г.П. Бондарева, О.М. Курбачева // Цитокины и воспаление. - 2016. - Т. 15, № 3. - С. 265-268.
- 34.Семкина, О.В. Участие эозинофильного воспаления в формировании полипозного синусита / О.В. Семкина, Г.П. Бондарева, А.Б. Туровский //

Российская оториноларингология. - 2014. - № 1. - С. 198-201.

35. Султанова, Д.Д. Цитокиновый статус у детей с хроническими риносинуситами в зависимости от их этиологии / Д.Д. Султанова, З.С. Камалов // Оториноларингология Восточная Европа. - 2015. № 1. - С. 38-45.
36. Темникова, И.В. Мукоцилиарный транспорт и микробиота полости носа, околоносовых пазух при хроническом риносинусите, ассоциированном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, Е.В. Онучина, М.В. Субботина // Acta Biomedica Scientifica. - 2016. - Т. 1, № 3-2. - С. 78-81.
37. Темникова, И.В. Качество жизни пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, М.В. Субботина, Е.В. Онучина // Сибирский медицинский журнал. - 2015. - Т. 139, № 8. - С. 33-36.
38. Чибисова, М.А. Конусно-лучевая компьютерная томография в диагностике хронического одонтогенного полипозного риносинусита / М.А. Чибисова, С.А. Карпищенко, А.А. Зубарева, М.А. Шавгулидзе // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 1, № 1. - С. 6-8.
39. Чукаева, И.И. Влияние факторов риска на течение воспалительных реакций и развитие атеросклероза / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2007. - №. 13. - С. 45 - 50.
40. Шишкин, А.А. Вегетативные нарушения и серотонин сыворотки крови при хроническом полипозном риносинусите / А.А. Шишкин, Ю.В. Каракулова // Медицинский альманах. - 2017. - № 5. - С. 108-110.
41. Шишкин, А.А. Влияние назальной обструкции при хроническом полипозном риносинусите на нейропсихологический статус больных / А.А. Шишкин, Ю.В. Каракулова, Н.В. Ворончихина // Пермский медицинский журнал. - 2015. - Т. 32, № 5. - С. 106-111.
42. Шишкин, А.А. Состояние серотонинергической системы у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / А.А. Шишкин, Ю.В.,

- Каракулова, Н.В. Ворончихина // Вестник оториноларингологии. - 2017. - Т. 82, № 6. - С. 15-17.
- 43.Щемерова, М.С. Хронический риносинусит: этиологические, иммунологические, патогенетические, клинические и лечебные аспекты / М.С. Щемерова // Медицинский журнал. - 2013. - № 1. - С. 23-27.
- 44.Щербаков, Д.А. Вычислительная аэродинамика полости носа при 3 типе искривления носовой перегородки по R. Mladina / Д.А. Щербаков, И.Р. Губайдуллин, Л.М. Малишевский, А.Е. Екимова // Университетская медицина Урала. - 2017. - Т. 3, № 3. - С. 44-45.
- 45.Achim, B.M. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden / B.M. Achim // Curr. Top. Otorhinolaryngol Head and Neck Surg. -2015. - Vol. 14. – P. 11-16.
- 46.Allagui, M.S. Pleiotropic protective roles of melatonin against aluminium-induced toxicity in rats / M.S. Allagui, R. Hachani, S. Saidi // Gen. Physiol. Biophys. – 2015. - Vol. 34.- P. 415–424.
- 47.Antonio, C.P. Melatonin: Buffering the Immune System / J. L Nuria, A. M. Guerrero [et all.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013 - Vol. – 107- P. 8638-8683.
- 48.Bachert, C. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation / C. Bachert, P. J. Gevaert // Allergy Clin. Immunol. – 2001. - Vol. – 107. - P. 607–614.
- 49.Bachert, C. Staphylococcus aureus superantigens and airway disease. Curr. Allergy Asthma Rep. - 2002 - Vol. 2. - P. 252–258
- 50.Beck, W.R. Melatonin has an ergogenic effect but does not prevent inflammation and damage in exhaustive exercise / W.R. Beck, J.D. Botezelli, J.R. Pauli, E.R. Ropelle, C.A. Gobatto // Sci. Rep. – 2015- Vol. 5.- P. 18-65 .
- 51.Bendouah, Z. Biofilm formation by Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyp- sis / Z. Bendouah, J. Barbeau, W.A. Hamad, M. Desrosiers // Otolaryngol. Head and Neck Surg.- 2006. - Vol. 134.- P. 991–996.
- 52.Bentz, B.G. The yin and yang of nitric oxide: reflections on the physiology and

- pathophysiology of NO / B.G. Bentz, R.L. Simmons, G.K. Haines // Head and Neck .- 2000 - Vol. 22.- P. 71–83.
53. Bernstein, J.M. Superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis / J.M. Bernstein, M.A. Ballou // Am. J. Rhinol. – 2003. - Vol. 17.- P. 321–326.
  54. Pandhi, P. The Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science / P. Pandhi [et all.] // MedGenMed. - 2004. - Vol. 6. - P. 46-54.
  55. Bohnhorst, I. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease. / I. Bohnhorst, S. Jawad, B. Lange, J. Kjeldsen, J.M. Hansen, A.D. Kjeldsen // Am. J. Rhinol .Allergy. – 2015. - Vol. 29.- P. 70-74.
  56. Bolger, W.E. Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits / W.E. Bolger, D. Leonard, E.J. Dick, P. Stierna // Am. J. Rhinol.- 1997 . - Vol. 11.- P. 15–25.
  57. Borghi, C. Nutraceuticals with clinically detectable blood pressure lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. / C. Borghi, A.F. Cicero // Br. J. Clin. Pharmacol .2016.- Vol. 3.- P. 69-72.
  58. Brandsted, R. Impact of depression on disease-specific symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis / R. Brandsted, R. Sindwani // Am. J. Rhinol. -2007. - Vol. 3. - P. 50–54.
  59. Zhang, C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. / C. Zhang // Basic Res. Cardiol. – 2008. - Vol. 103. - P. 398–406.
  60. Celinski, K. Effects of treatment with melatonin and tryptophan on liver enzymes, parameters of fat metabolism and plasma levels of cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease--14 months follow up / K. Celinski, P.C. Konturek, M. Slomka // J. Physiol. Pharmacol. 2014. - Vol. 65. - P. 75–82.
  61. Chia, S. Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans / S. Chia, M. Qadan, R. Newton // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. - Vol. 23. - P. 695–701.

- 62.Claus, B. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis / B. Claus, Z. Luo, G. Phillippe // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. - 2015. - Vol. 2. - P. 1431–1440.
- 63.Conley, D.B. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta- distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells / D.B. Conley, A. Tripathi // Am. J. Rhinol. - 2006. - Vol. 20. - P. 534–539.
- 64.Costerton, J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // Science. - 1999. - Vol. 284. - P. 1318–1322.
- 65.Croen, K.D. Evidence for an antiviral effect of nitric oxide / K.D. Croen // J. Clin. Invest. – 1993. - Vol. 20. - P. 2246–2252.
- 66.Curtis, M. S. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases / M.S. Curtis, J.M. Francis // Int. J. Mol. Sci. - 2014. - Vol. 15. - P. 11324-11349.
- 67.Cuzzocrea, S. Melatonin reduces dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis / Cuzzocrea S, [et al.] // J. Pineal. Res. - 2001. - Vol. 30. - P. 1–12.
- 68.Davis, G.E. Psychiatric distress amplifies symptoms after surgery for chronic rhinosinusitis / G.E. Davis [et al.] // Otolaryngol. Head and Neck Surg. 2005. - Vol. 132. - P. 189–196.
- 69.De Corso, E. Prognostic value of nasal cytology and clinical factors in nasal polyps development in patients at risk: can the beginning predict the end? / E. De Corso, D. Lucidi, M. Battista // Int. Forum. Allergy. Rhinol. - 2017. - Vol. 7. - P. 861-867.
- 70.De Conde, A.S. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / A.S. De Conde, J.C. Mace, J.M. Levy // Laryngoscope. - 2016. - Vol. 126. - P. 550–555.
- 71.Dolberg, O.T. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder / O.T. Dolberg, S. Hirschmann, L. Grunhaus //Am. J. Psychiatry. - 1998. - Vol. 155. - P. 1119-1121.
- 72.De Berardis, D. The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine / D. De Berardis, G. Di Iorio, T.

- Acciavatti // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.* - 2011. - Vol. 10. - P. 119-32.
73. Efron, D.T. Nitric oxide generation from l-arginine is required for optimal human peripheral blood lymphocyte DNA synthesis / D.T. Efron, S.J. Kirk, M.C. Regan [et al.] // *Surgery.* - 1991. - Vol. 110. - P. 327–334.
74. Felger, J.C. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications / J.C. Felger, F.E. Lotrich // *Neuroscience.* 2013. - Vol. 246. - P. 199–229.
75. Fereshteh, E. Recurrent sinonasal polyposis after the endoscopic sinus surgery / E. Fereshteh, B. Mahdi // *Surgery.* 2014. - Vol. 1. - P. 86-92.
76. Ferguson, B.J. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis / B.J. Ferguson, D.B. Stolz // *Am. J. Rhinol.* – 2005. - Vol. 19. - P. 452–457.
77. Fernandez-Checa, J.C. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect / Kaplowitz N, Garcia-Ruiz C. GSH // *Am. J. Physiol.* - 1997. - Vol. 273. - P. 7–17.
78. Fischer, P. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT axis / P. Fischer, D. Hilfiker-Kleiner // *Basic. Res. Cardiol.* - 2007. - Vol. 102. - P. 7393–411.
79. Gevaert, P. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue / P. Gevaert, G. Holtappels [et al.] // *Allergy.* - 2005. - Vol. 60. - P. 71–79.
80. Gosepath, J. Fungal DNA is present in tissue specimens of patients with chronic rhinosinusitis / J. Gosepath, J. Brieger, K. Vlachsis, W. J. Mann // *Am J Rhinol.* - 2004. - Vol. 18. - P. 9–13.
81. Grisham, M.B. Nitric oxide. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation / M.B. Grisham, D. Jourdain, D.A. Wink // *Am. J. Physiol.* - 1999. - Vol. 276. - P. 315–321.
82. Grzegorzec, T. The influence of selected preoperative factors on the course of endoscopic surgery in patients with chronic rhinosinusitis / T. Grzegorzec, B. Kolebacz, G. Stryjewska-Makuch // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014. - Vol. 23. - P. 69-78.

- 83.Hajjij, A. The impact of diabetes mellitus on outcomes of endoscopic sinus surgery: a nested case-control study / A. Hajjij, J.C. Mace, Z.M. Soler [et al.] // Int. Forum. Allergy. Rhinol. - 2015. - Vol. 5. - P. 533-40.
- 84.Hamilos, D.L. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP) / D.L. Hamilos, D.Y. Leung, D.P. Huston [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1998. - Vol. 28. - P. 1145–1152.
- 85.Hamilos, D.L. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis / D.L. Hamilos, D.Y. Leung. R. Wood [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 1995. - Vol. 96. - P. 537–544.
- 86.Hanrui, Z. Role of TNF- $\alpha$  in vascular dysfunction / Z. Hanrui, P. Yoonjung, W. X. ping C. Junxi // Clinical Science. - 2009. - Vol. 116. - P. 219–230.
- 87.Harlin, S.L. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. / S.L. Harlin, D.G. Ansel, S.R. Lane [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. - 1988. - Vol. 81. - P. 867–875.
- 88.Hebestreit, H. Disruption of fas receptor signaling by nitric oxide in eosinophils / H. Hebestreit, B. Dibbert, I. Balatti [et al.] // Exp. Med. - 1998. - Vol. 187. - P. 415–425.
- 89.Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Y. Kihara // Circ. J. - 2009. - Vol. 73. - P. 411–8.
- 90.Hisamatsu, K. Cytotoxicity of human eosinophil granule major basic protein to human nasal sinus mucosa in vitro / K. Hisamatsu, T. Ganbo, T. Nakazawa [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 1990. - Vol. 86. - P. 52–63.
- 91.Hoehn, T. Effect of therapeutic concentrations of nitric oxide on bacterial growth in vitro / T. Hoehn, J. Huebner, E. Paboura [et al.] // Crit. Care. Med. - 1998. - Vol. 26. - P. 1857–1862.
- 92.Jin-Young, M. Risk Factors For Chronic Rhinosinusitis / M. Jin-Young, K. T. Bruce // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. - 2015. - Vol. 15. - P. 1–13.
- 93.Katotomichelakis, M. Predictors of quality of life outcomes in chronic



- rhinosinusitis after sinus surgery / M. Katotomichelakis, E. Simopoulos, G. Tripsianis [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2014. - Vol. 271. - P. 733–741.
94. Kleinbongard, P. TNF alpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz // *Pharmacol. Ther.* - 2010. - Vol. 127. - P. 295–314.
  95. Laroux, F.S. Role of nitric oxide in inflammation / F.S. Laroux, K.P. Pavlick, I.N. Hines [et al.] // *Acta. Physiol. Scand.* - 2001. - Vol. 173. - P. 113–118.
  96. Lee, E.J. The relationship between chronic rhinosinusitis and metabolic syndrome / E.J. Lee, H.J. Hwang, C.M. Jung [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* - 2017. - Vol. 31. - P. 222-227.
  97. Levine, C.G. Functional comorbidity index in chronic rhinosinusitis / C.G. Levine, G.E. Davis, E.M. Weaver // *Int. Forum. Allergy. Rhinol.* - 2016. - Vol. 6. - P. 52-57.
  98. Lindsay, R. Development of a murine model of chronic rhinosinusitis / R. Lindsay, T. Slaughter, J. Britton-Webb [et al.] // *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* - 2006. - Vol. 134- P. 724–730.
  99. Litvack, J. R. Role of depression in outcomes of endoscopic sinus surgery. / J.R. Litvack. J. Mace, T.L. Smith // *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* - 2011. - Vol. 144- P. 446–451.
  100. Lopez, A.F. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function / A.F. Lopez, C.J. Sanderson, J.R. Gamble [et al.] // *J. Exp. Med.* - 1988. - Vol. 167- P. 219–224.
  101. Lundberg, J.O. Calcium- independent and steroid-resistant nitric oxide synthase activity in human paranasal sinus mucosa / J.O. Lundberg, E. Weitzberg, J. Rinder [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 1996. - Vol. 9- P. 1344–1347.
  102. Mace, J. Effects of depression on quality of life improvement after endoscopic sinus surgery / J. Mace, Y.L. Michael, N.E. Carlson, [et al.] // *Laryngoscope.* – 2008. - Vol. 118. 9- P. 528–534.
  103. Mancinell, R.L. Effects of nitric oxide and nitric dioxide on bacterial growth /

- R.L. Mancinell, C.P. McKay // *Appl. Environ. Microbiol.* - 1983. - Vol. 46. - Vol. 198–202.
104. Marçola, M. Endothelial cell adhesiveness is a function of environmental lighting and melatonin level / M. Marçola [et all.] // *J. Pineal. Res.* 2013. - Vol. 54. - Vol. 162–9.
  105. Mauricio, L. Clinical and Biological Markers of Difficult-to-Treat Severe Chronic Rhinosinusitis / L. Mauricio [et all.] // *Curr. Allergy. Asthma.* – 2015.- Vol. 9- P. 1344–1347.
  106. Meldrum, D. M. Increased myocardial tumor necrosis factor- $\alpha$  in a crystalloid-perfused model of cardiac ischemia-reperfusion injury / D. M. Meldrum [et all.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 1998.- Vol. 65- P. 439–443.
  107. Mladina, R. Type 5 and 6 nasal septal deformities: Could we predict and prevent acute coronary syndrome attacks in the future? / R. Mladina // *Med. Hypotheses.* - 2015. - Vol. 85. 65- P. 640-6444.
  108. Moncada, S. EA Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S, Moncada, R.M. Palmer // *Pharmacol. Rev.* – 1991. - Vol. 43. - P. 109–141.
  109. Neumann, P. TNF- $\alpha$  induces a decrease in eNOS promoter activity / P. Neumann, N. Gertzberg, A. Johnson // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004. - Vol. 286. - P. 452–459.
  110. Nozomi, I. Melatonin rescues cardiovascular dysfunction during hypoxic development in the chick embryo / I. Nozomi [et all.] // *J. Pineal Res.* - 2016. - Vol. 60. - P. 16–26.
  111. Ohta, H. Disruption of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice / H. Ohta [et all.] // *Atherosclerosis.* – 2005. - Vol. 180. - P. 11–17.
  112. Patou, J. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps / J. Patou [et all.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2015. - Vol. 180. - P. 110–115.
  113. Pechanova, O. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation / O. Pechanova, L. Paulis, F. Simko // *Int. J. Mol. Sci.* - 2014. - Vol.

15. - P. 17920–17937.
114. Ponikau, J.U. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis / J.U. Ponikau [et all.] // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2005. - Vol. 15. - P. 362–369.
115. Richard, J. Age-Related Decreases in Melatonin Secretion—Clinical Consequences / J. Richard // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism - 2000. - Vol. 85. - P. 2135–2136.
116. Rajan, S. NF-kappaB, but not p38 MAP kinase, is required for TNF-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells / S. Rajan [et all.] // J. Cell. Biochem. - 2008. - Vol. 105. - P. 477–486.
117. Rhoda, W. Recurrence Rates after Endoscopic Sinus Surgery for Massive Sinus Polyposis / W. Rhoda, Har- El. Gady // Laryngoscope. 2004. - Vol. 114. - P. 811-813.
118. Rodella, L.F. Vascular endothelial cells and dysfunctions: Role of melatonin / L.F. Rodella, G. Favero, E. Foglio [et all.] // Front. Biosci. - 2013. - Vol. 5. - P. 119–29.
119. Runer, T. Nitric oxide is a regulator of mucociliary activity in the upper respiratory tract / T. Runer, A. Cervin, S. Lindberg [et all.] // Otolaryngol. Head and Neck Surg. – 1998. - Vol. 119. - P. 278–287.
120. Runer, T. Effects of nitric oxide on blood flow and mucociliary clearance activity in the human nose / T. Runer, S. Lindberg // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 1998. - Vol. 107. - P. 40–46.
121. Sanchez-Segura, A. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines / A. Sanchez-Segura, J.A. Brieva, C. Rodriguez // J. Allergy. Clin. Immunol. - 1998. - Vol. 102. - P. 953–960.
122. Schlosser, R.J. Depression-specific outcomes after treatment of chronic rhinosinusitis / R.J. Schlosser, J.M. Hyer, T.L. Smith, [et all.] // JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2016. - Vol. 142. - P. 370–376.
123. Shaghayegh, H. J. The effect of melatonin on endothelial dysfunction in patient

- undergoing coronary artery bypass grafting surgery / H. J. Shaghayegh, H. Kiyan, M. Mohsen [et al.] // *Adv Biomed Res.* - 2016. - Vol. 5. - P. 174.
124. Simko, F. Melatonin as a potential antihypertensive treatment / F. Simko, L. Paulis // *J. Pineal. Res.* - 2007. - Vol. 42. - P. 319–22.
  125. Simko, F. Hypertension and cardiovascular remodelling in rats exposed to continuous light: protection by ACE-inhibition and melatonin / F. Simko, O. Pechanova, B. K. Repova, [et al.] // *Mediators Inflamm.* - 2014. - Vol. 14. - P. 70-75.
  126. Simon, H.U. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia / H.U. Simon, S. Yousefi, C. Schranz [et al.] // *J. Immunol.* - 1997. - Vol. 158. - P. 3902–3908.
  127. Smith, K.A. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review / K.A. Smith, R.R. Orlandi, L. Rudmik // *Laryngoscope.* - 2015. - Vol. 125. - P. 1547–1556.
  128. Smith, T.L. Determinants of outcomes of sinus surgery: A multi-institutional prospective cohort study / J.R. Litvack, P.H. Hwang [et al.] // *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* - 2010. - Vol. 142. - P. 55–63.
  129. Smith, T.L. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis / T. L. Smith, S. Mendolia-Loffredo, T.A. Loehrl [et al.] // *Laryngoscope.* 2015. - Vol. 115. - P. 2199–2205.
  130. Sniderman, A.D. Limitations in the conventional assessment of the incremental value of predictors of cardiovascular risk / A.D. Sniderman, M. Pencina, G. Thanassoulis // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2015. - Vol. 26. - P. 210–214.
  131. Soler, Z.M. Cognitive function in chronic rhinosinusitis: A controlled clinical study / Z.M. Soler, M.A. Eckert, K. Storck, R.J. Schlosser // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2015. - Vol. 5. - P. 1010–1017.
  132. Southwood, J.E. Advances in Surgery: Extended Procedures for Sinonasal Polyp Disease / J.E. Southwood, T.A. Loehrl, D.M. Poetker // *Adv. Otorhinolaryngol.* - 2016. - Vol. 79. - P. 148-157.
  133. Stenvinkel, P. Endothelial dysfunction and inflammation—is there a link? / P.

- Stenvinkel // *Nephrol Dial Transplant.* - 2001. - Vol. 16. - P. 1968–1971.
134. Sun, H. Melatonin: a potential intervention for hepatic steatosis / H. Sun, F. Qu. S. Huang // *Lipids Health Dis.* - 2015. - Vol. 14. - P. 75-76.
  135. Sury, M.D. Evidence that N-acetylcysteine inhibits TNF-alpha-induced cerebrovascular endothelin-1 upregulation via inhibition of mitogen- and stress-activated protein kinase / M.D. Sury, M. Frese-Schaper, M.K. Muhlemann [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* - 2006. - Vol. 41. - P. 1372-1383.
  136. Tailleux, A. Increased susceptibility of low-density lipoprotein to ex vivo oxidation in mice transgenic for human apolipoprotein B treated with 1 melatonin-related compound is not associated with atherosclerosis progression / A. Tailleux, A. Gozzo, G. Torpier [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 241–9.
  137. Taylor-Robinson, A.W. Regulation of the immune response by nitric oxide differentially produced by T helper type 1 and T helper type 2 cells / A.W. Taylor-Robinson, F.Y. Liew, A. Severn [et al.] // *Eur. J. Immunol.* - 1994. - Vol. 24. - P. 980–984.
  138. Tekbas, O.F. Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of this ubiquitous molecule / O.F. Tekbas, R. Ogur, A. Korkmaz // *J Pineal Res.* - 2008. - Vol. 44. - P. 222-226.
  139. Thomas, A.J. Oral Therapeutics for Rhinosinusitis with Nasal Polyposis / A.J. Thomas, J.A. Alt // *Adv. Otorhinolaryngol.* - 2016. - Vol. 79. - P. 138-47.
  140. Tint, D. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis / D. Tint, S. Kubala, E. Toskala // *Curr. Allergy Asthma Rep.* - 2016. - Vol. 16. - P. 16-17.
  141. Tomoum, M.O. Depression and anxiety in chronic rhinosinusitis / M.O. Tomoum, C. Klattcromwell, A. DelSignore, [et al.] // *Int. Forum Allergy. Rhinol.* – 2015. - Vol. 5. - P. 674–681.
  142. Trifilieff, A. Inducible nitric oxide synthase inhibitors suppress airway inflammation in mice through down-regulation of chemokine expression / A. Trifilieff, Y. Fujitani, F. Mentz [et al.] // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 165. - P. 1526–1533.

143. Tripathi, A. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis / A. Tripathi, D.B. Conley, L.C. Grammer [et al.] // *Laryngoscope*. - 2004. - Vol. 114. - P. 1822–1826.
144. True, A.L. Activation of NF-kappaB induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and TNF-alpha and its effects on ICAM-1 expression in endothelial cells / A.L. True, A. Rahman, A.B. Malik // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2000. - Vol. 279. - P. -11-12.
145. Tutuncu, N.B. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy / N.B. Tutuncu, M.K. Batur, A. Yildirim [et al.] // *J Pineal Res.* - 2005. - Vol. 39. - P. -43–9.
146. Uhliarova, B. Surfactant proteins A and D are related to severity of the disease, pathogenic bacteria and comorbidity in patients with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps / B. Uhliarova, J. Kopincova, M. Adamkov [et al.] // *Clin. Otolaryngol.* - 2015. - Vol. 40. - P. 300-301.
147. Uhliarova, B. Comorbidity has no impact on eosinophil inflammation in the upper airways or on severity of the sinonasal disease in patients with nasal polyps / B. Uhliarova, J. Kopincova, M. Kolomaznik [et al.] // *Clin. Otolaryngol.* – 2015 - Vol. 40. - P. 429-36.
148. Vaidyanathan, S. Effect of systemic steroids on humming nasal nitric oxide in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / S. Vaidyanathan, P. Williamson, K. Anderson // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* – 2010. - Vol. 105. - P. 412-417.
149. Van Bruaene, N. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease/ Van Bruaene N, Perez-Novo CA [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2008. - Vol. 12. - P. 1435–1441.
150. Veneroso, C. Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise / C. Veneroso, M.J. Tun, J. Gonzalez-Gallego [et al.] // *J. Pineal Res.* - 2009. - Vol. 47. - P. 184–191.
151. Wang, P.C. Chronic rhinosinusitis confers an increased risk of acute myocardial infarction / P. C. Wang, H.C. Lin, J.H. Kang // *Am. J. Rhinol. Allergy.* - 2013. - Vol. 27. - P. 178-82.
152. Wang, Z. The protective effect of melatonin on smoke-induced vascular injury in

- rats and humans: a randomized controlled trial / Z. Wang, L. Ni, J. Wang, [et al.] // J. Pineal. Res. - 2016. - Vol. 60. - P. 217–227.
153. Wang, P. Administration of tumor necrosis factor-alpha in vivo □depresses endothelium-dependent relaxation / P. Wang, Z.F. Ba, I.H. Chaudry, // Am. J. Physiol. - 1994. - Vol. 266. - P. 2535–2541.
  154. Wladislavosky-Waserman, P. Epithelial damage in nasal polyps / P. Wladislavosky-Waserman, E.B. Kern, K.E. Holley // Clin. Allergy. - 1984. - Vol. 14. - P. 241–247.
  155. Woodworth, B.A. Rhinosinusitis with Nasal Polyposis / B.A. Woodworth, D.M. Poetker, D.D. Reh // Adv. Otorhinolaryngol. - 2016. - Vol. 79. - P. 103-113.
  156. Yang, B. Dual signal transduction mechanisms modulate ciliary beat frequency in upper airway epithelium / B. Yang, R.J. Schlosser, T.C. McCaffrey // Am. J. Physiol. - 1996. - Vol. 270. - P. 745–751.
  157. Yudkin, G.S. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? / G.S. Yudkin, C.D. Stehouwer, E.A. Emeis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1999. - Vol. 19. - P. 972–978.
  158. Zamora, R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, Y. Vodovotz, T.R. Billiar // Mol. Med. - 2000. - Vol. 6. - P. 347–373.
  159. Zhang, C. Activation of JNK and xanthine oxidase by TNF-alpha impairs nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles / C. Zhang , T.W. Hein, W. Wang [et all.] // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2006. - Vol. 40. - Vol. 247–257.
  160. Zhang, Y. Chronic rhinosinusitis in Asia / Y. Zhang, E. Gevaert, H. Lou [et all.] // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2017. - Vol. 140. - P. 1230-1239.