

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России

УДК: 616. 284-089. 844:615. 463

На правах рукописи

Будковая Марина Александровна

**ОБОСНОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ
КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,

профессор С.В. Рязанцев

кандидат медицинских наук,

старший научный сотрудник П.В. Начаров

Санкт-Петербург – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1.Эпидемиология полипозного риносинусита.....	19
1.2. Хронический полипозный риносинусит и бронхиальная астма.....	20
1.3 Современные представления об этиологии и патогенетических механизмах развития полипозного риносинусита.....	22
1.4. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при развитии полипозного риносинусита	25
1.5.Состояние системы клеточного и гуморального иммунитета при полипозном риносинусите.....	28
1.6.Исторические современные аспекты лечения полипозного риносинусита.....	30
1.7.Современный взгляд на использование топических и системных кортикостероидов при лечении хронического полипозного риносинусита.....	33
1.8.Место кортикостероидной терапии в профилактике рецидивов полипозного риносинусита.....	38
1.9. Контроль безопасности при назначении кортикостероидной терапии при полипозном риносинусите	40
1.10.Обоснование применения коротких курсов системных глюкокортикоидов в клинической практике.....	44
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАБОТЫ.....	49
2.1.Организация исследования.....	49
2.2. Методы исследования.....	52
2.2.1. Клинические методы обследования больных	52
2.2.2. Инструментальные методы диагностики.....	53
2.2.2.1. Эндоскопическое исследование полости носа.....	53
2.2.2.2. Метод лучевой диагностики.....	54

2.2.2.3.Комплексная оценка функции носового дыхания.....	55
2.2.3.Лабораторные методы исследования.....	57
2.2.3.1. Клинический анализ крови.....	57
2.2.3.2.Иммунологические исследования.....	58
2.2.3.3.Микробиологическое исследование отделяемого из полости носа.....	59
2.2.3.4. Определение концентрации кортизола.....	64
2.2.3.5.Исследование двигательной активности мерцательного эпителия.....	61
2.2.3.6. Цитологическое и гистологическое исследования.....	62
2.3. Статистические методы обработки результатов исследований.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	
ПАЦИЕНТОВ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ.....	64
3.1.Результаты ретроспективного исследования структуры пациентов с полипозным риносинуситом	64
3.2.Ретроспективный анализ морфологических характеристик полипов носа.....	70
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ	
ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИПОЗНЫМ И ПОЛИПОЗНО-	
ГНОЙНЫМ РИНОСИНУСИТОМ.....	73
4.1. Результаты структурной дифференциации пациентов в рамках клинического проспективного исследования.....	73
4.2. Определение диагностической значимости клинического анализа крови при полипозном и полипозно-гнойном риносинусите.....	79
4.3. Результаты лабораторных исследований состояния иммунитета у больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом до лечения	80
4.3.1. Показатели функционирования механизмов неспецифической защиты.....	80
4.3.2. Сравнительная оценка уровней иммуноглобулинов А, М, G и Е.....	82
4.4. Результаты телевизионной микроскопии двигательной активности мерцательного эпителия при хроническом полипозном риносинусите до лечения.....	85

4.5. Цитологические и гистологические особенности слизистой оболочки полости носа и тканей носовых полипов у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом.....	89
4.6. Распространенность полипозного процесса по данным компьютерной томографии околоносовых пазух и видеоэндоскопического исследования полости носа по классификации Г.З. Пискунова (2002).....	90
4.7. Комплексная оценка функции носового дыхания у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом до лечения.....	92
4.8. Результаты микробиологического исследования отделяемого из полости носа у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом до лечения.....	103
4.9. Обоснование алгоритма назначения комбинированной схемы кортикостероидной терапии с учетом характера течения полипозного риносинусита.....	103
4.9.1. Выбор оптимального системного кортикостероидного препарата для короткого курса лечения.....	103
4.9.2. Описание разработанной схемы комбинированной терапии полипозного и полипозно-гнойного риносинусита.....	106
4.9.3. Обоснование способа контроля безопасности применения системной кортикостероидной терапии у пациентов с полипозным риносинуситом.....	108
4.9.4. Обоснование выбора схемы системной КСТ и назначения антибактериальной терапии у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом.....	111
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОЛИПОЗНОМ И ПОЛИПОЗНО-ГНОЙНОМ РИНОСИНУСИТЕ.....	115

5.1. Оценка динамики основных клинических симптомов на фоне комбинированного лечения полипозного и полипозно-гнойного риносинусита.....	115
5.2. Оценка основных показателей функции носового дыхания на фоне комбинированной кортикостероидной терапии.....	116
5.3. Сравнительный анализ результатов компьютерной томографии околоносовых пазух и видеоэндоскопической картины полости носа на фоне лечения	121
5.4. Изменения двигательной активности реснитчатого эпителия на фоне лечения у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом.....	124
5.5. Результаты оценки лабораторных показателей для контроля безопасности комбинированной кортикостероидной терапии.....	126
5.5.1. Контроль безопасности используемой комбинированной схемы кортикостероидной терапии на основе анализа концентраций иммуноглобулинов А, М, G и Е	127
5.5.2. Оценка изменений показателей неспецифической резистентности у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом на фоне лечения кортикостероидами	128
5.5.3. Оценка показателей свободной и связанной форм кортизола у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом на фоне лечения	130
5.6. Оценка отдаленных результатов эффективности комбинированной кортикостероидной терапии при лечении пациентов полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом	139
5.7. Анализ влияния комбинированной кортикостероидной терапии на бронхолегочную патологию и сопутствующие соматические заболевания.....	141
5.8. Опыт применения сокращенной схемы комбинированной кортикостероидной терапии у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом в послеоперационном периоде	143
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	147
ВЫВОДЫ.....	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	159

Список сокращений.....	162
Список литературы.....	163
Приложение 1.....	176
Приложение 2.....	177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время лечение хронического полипозного риносинусита (ХПРС) остается одной из актуальных проблем в практической оториноларингологии, так как длительная назальная обструкция, отсутствие обоняния, состояние хронической гипоксии, частые обострения и рецидивы данного заболевания существенно снижают качество жизни пациентов (Артюшкин С.А., 2010; Цывкина А.А., Царев С.В., 2011; Hauptman G., Ryan M.W., 2007). Удельный вес полипозного риносинусита в структуре патологии носа и околоносовых пазух составляет от 5 до 20 % (Косяков С.Я. и соавт., 2007; Мохсен Я.С. и соавт., 2010; Плужников М. С. и соавт., 2008; Рязанцев С.В., 2006).

В России полипозным риносинуситом страдает около 1 млн. 400 тыс. человек (Арефьева Н.А. и соавт., 2010). В соответствии с зарубежным консенсуальным соглашением «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Poliposis 2012» данное заболевание выявляется у 2-4,3 % населения Европы, однако частота встречаемости субклинических форм ХПРС, согласно наблюдениям P.L. Larsen и M. Tos (2004), значительно выше и составляет около 32% от общей популяции.

По данным ряда авторов, доля ближайших рецидивов после хирургического лечения полипозного риносинусита составляет от 19% до 60% случаев (Карпищенко С.А. и соавт., 2016; Bassiouni A. et al., 2013; Fokkens W.J. et al., 2012). Наиболее тяжелое течение полипозного процесса, повышение риска развития ринобронхиального рефлекса и значительное увеличение частоты повторных хирургических вмешательств отмечается среди пациентов, страдающих ХПРС в сочетании с бронхиальной астмой и при наличии астматической триады (Княжеская Н.П., 2000; Овчинников А.Ю., Колбанова И.Г., 2012; Цывкина А.А., Царев С.В., 2011; Kasper L. et al., 2003; Lamblin C. et al., 1997).

Непродолжительная ремиссия и рецидивы полипозного риносинусита в короткие сроки после проведенного хирургического лечения обусловлены отсутствием у данного метода непосредственного воздействия на сложные этиопатогенетические механизмы, лежащие в основе развития данной патологии (Лопатин А.С., 2004; Пухлик С.М., 2010; Рязанцев С.В., 1991; Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006; Трофименко С.Л., 2010).

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе топическая кортикостероидная терапия признана золотым стандартом лечения ХПРС (Лопатин А.С., 2002; Лупырь А.В., 2010; Рязанцев С.В., 2007; Fokkens W.J. et al., 2012). Кортикостероиды (КС) оказывают противовоспалительный, иммунодепрессивный и противоаллергический эффекты, воздействуя практически на все звенья патогенеза полипозного риносинусита (Лопатин А.С., 2002, 2004; Лупырь А.В., 2010; Рязанцев С.В., 2007; Core D., 2008).

В отечественной оториноларингологии предпочтение, как правило, отдается топическим глюкокортикостероидам (ГКС), а не препаратам системного действия (Крюков А.И. и соавт., 2016; Ланцов А.А. и соавт., 1999; Рязанцев С.В., 2007). Данные препараты обладают высокой местной активностью, безопасностью и эффективностью в отношении купирования основных клинических симптомов полипозного риносинусита и уменьшения в размерах полипозной ткани, что неоднократно доказано во многих клинических исследованиях (Саватеева Д.М. и соавт., 2011; Chong L.Y. et al., 2016; Fokkens W.J. et al., 2007, 2012; Natividad A., 2007).

Ограниченное применение системной кортикостероидной терапии (СКТ) связано с возможным развитием целого ряда побочных эффектов и синдромом отмены, развивающихся при отмене данных препаратов или резком снижении дозировок на фоне длительного курса лечения. При этом побочные действия глюкокортикостероидов могут сохраняться в течение 1 года после прекращения СКТ и при этом не быть диагностированы (Liu D. et al., 2013).

Таким образом, СКТ в России имеет ограниченное применение: лечение ХПРС, ассоциированного с бронхиальной астмой и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты, а также при тяжелых формах аллергического ринита, резистентных ко всем остальным методам нехирургического лечения или при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству и в случае, если полипы рецидивируют в очень короткие сроки (Лопатин А.С., 2003; Рязанцев С.В., 2006).

В соответствии с зарубежным протоколом «European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012», СКТ назначается первым этапом только при III и IV стадиях полипозного процесса в сочетании с интраназальными стероидами в минимальных дозах, обеспечивающих противовоспалительный эффект, а также для профилактики рецидивов в послеоперационном периоде в составе комбинированной терапии.

Следует отметить, что, несмотря на утвержденные рекомендации и стандарты, в последние годы рядом зарубежных авторов сообщается об успешном применении различных схем системной кортикостероидной терапии при лечении ХПРС (Alobid I. et al., 2006; Hissaria P. et al., 2006; Zele V. et al., 2010). Однако, исследования по изучению эффективности системных глюкокортикостероидов у больных полипозным риносинуситом не только разнообразны по методическим подходам, но и зачастую недоказательны. Так, в систематическом обзоре Кокрейновского сотрудничества (2011), посвященном анализу клинической эффективности использования системных кортикостероидных препаратов при лечении ХПРС, из более чем 30 проанализированных работ лишь 3 признаны рандомизированными, то есть наиболее высокими с точки зрения доказательности результатов и вероятности наличия системных ошибок (Martinez-Devesa P., Patiar S., 2011).

Кроме этого, наблюдения за эффектом системной терапии стероидами у пациентов с полипозным риносинуситом, к сожалению, не имеют долгосрочный характер, что создает необходимость в более детальном исследовании действия

данных препаратов как на существующий патологический процесс, так и на организм в целом.

Особое место в проблеме назначения СКТ занимает обеспечение безопасности проводимого лечения. В первую очередь, это касается воздействия системных стероидов на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и главным образом на синтез и секрецию гормона коры надпочечников – кортизола (Дедов И.И. и соавт., 2000).

На сегодняшний день как в эндокринологии, так и в оториноларингологии не существует единого алгоритма проведения ранней диагностики побочных эффектов СКТ и способа контроля по обеспечению безопасности применения данной группы препаратов. В ограниченном количестве работ, посвященных применению системных кортикостероидов при лечении бронхиальной астмы, ревматоидного артрита, а также полипозного риносинусита, предложены различные лабораторные методы по определению влияния системных кортикостероидов на уровень суточной экскреции свободного кортизола в моче, оценке изменений концентрации данного гормона в крови в вечерние часы и т.д. (Задаева Л. Ф., 2010; Ahmet A. et al., 2011; Huppertz H.I., Pfüller H., 1997; Kiris M. et al., 2016).

Вместе с тем, в вышеуказанных исследованиях контроль уровня кортизола не всегда производится с учетом пиков физиологической секреции гормона, а также не включает комплексное определение концентраций свободной и связанной фракций кортизола, что имеет важное значение при анализе состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) на фоне лечения системными глюкокортикостероидами (Дедов И.И. и соавт., 2000). Кроме того, в литературе нет четких порогов уровня кортизола, при достижении которых во время приема СКТ создается риск развития ранних и отсроченных побочных эффектов системных кортикостероидных препаратов.

Особого внимания заслуживает влияние системных кортикостероидов на состояние иммунной системы (Дедов И.И. и соавт., 2000; Suzuki K. et al., 2000). Известно, что длительная системная кортикостероидная терапия оказывает

выраженное иммуносупрессивное действие, что в свою очередь приводит к нарушению синтеза иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM и опосредовано влияет на состояние неспецифической резистентности организма (Buckingham J.C. et al., 1997). При этом вопросы, касающиеся влияния коротких курсов СКТ на состояние гуморального иммунитета, в частности на изменения синтеза специфических антител, и возможное развитие нарушений фагоцитарной активности нейтрофилов крови при лечении пациентов с ХПРС не изучены.

Анализ литературных данных также свидетельствует, что уровень кортизола и его корреляция с показателями неспецифической резистентности (иммуноглобулинами М, G и А) являются важными маркерами гомеостаза в организме и требуют более детального изучения у пациентов с ХПРС (Скворцов В.В., Тумаренко А.В., 2015).

Таким образом, разработка рациональных, патогенетически обоснованных и безопасных схем консервативного лечения и профилактики рецидивов полипозного риносинусита, включающих системную и топическую кортикостероидную терапию, а также поиск оптимального лабораторного метода контроля за состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной системы у больных полипозным риносинуситом при назначении системных глюкокортикостероидов являются актуальными, что определяет цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: повышение эффективности и безопасности системной кортикостероидной терапии при лечении хронического полипозного риносинусита на основании комплексного анализа функциональных, морфологических, эндокринологических и иммунологических показателей.

Задачи исследования:

1. Провести структурную дифференциацию пациентов, страдающих хроническим полипозным риносинуситом, с учетом особенностей течения заболевания и наличия сопутствующей патологии респираторного тракта, и выделить основные группы больных, наиболее подверженные рецидивам полипозного риносинусита.

2. Проанализировать изменения клинических, структурно-функциональных и лабораторных (гематологических, эндокринологических, иммунологических и морфологических) показателей у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом и определить их диагностическое и прогностическое значение для оценки эффективности и безопасности лечения системными кортикостероидами.

3. Разработать безопасные, патогенетически обоснованные и эффективные схемы комбинированной кортикостероидной терапии для лечения и профилактики рецидивов полипозного и полипозно-гнойного риносинусита, основанные на применении коротких курсов системных глюкокортикостероидов.

4. Разработать алгоритм проведения поэтапного лабораторного контроля безопасности назначения системных глюкокортикостероидов при лечении пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом.

Научная новизна исследования

Результаты проведенного ретроспективного исследования позволили на основе структурной дифференциации пациентов, страдающих полипозным риносинуситом, выделить основные группы больных, наиболее подверженных рецидивам полипозного процесса, и установить особенности морфологических изменений тканей носовых полипов в зависимости от наличия сопутствующей патологии и особенностей клинического течения заболевания.

Впервые разработаны безопасные, патогенетически обоснованные и эффективные схемы назначения коротких курсов системной кортикостероидной терапии в составе комбинированной терапии полипозного и полипозно-гнойного риносинусита, а также алгоритмы назначения системных глюкокортикостероидов в качестве противорецидивной терапии ХПРС после проведенного хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде.

Разработан способ контроля за состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы пациентов на фоне приема системных кортикостероидов, основанный на динамическом наблюдении за концентрацией

свободной и связанной фракций кортизола в слюне и в крови соответственно (патент РФ № 2578972).

Сделаны выводы о целесообразности использования коротких курсов системной кортикостероидной при лечении пациентов, страдающих полипозным риносинуситом, выявлены прогностические факторы, позволяющие определять тактику дальнейшего лечения.

Теоретическая значимость работы

Результаты проведенных исследований продемонстрировали значимость в патогенезе ХПРС и выборе тактики лечения данного заболевания показателей клеточного и гуморального звеньев системы иммунитета. Содержание нейтрофилов в периферической крови было статистически значимо ниже при полипозно-гнойном риносинусите по сравнению с полипозным процессом без гнойного воспаления. Установлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов в крови у больных ХПРС и снижение двигательной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа, наиболее выраженное при гнойно-полипозным риносинусите.

Выявлено уменьшение потенциала гуморального иммунного ответа у больных гнойно-полипозным риносинуситом, проявляющееся снижением содержания иммуноглобулинов IgG в крови вследствие ослабления противоинфекционной защиты организма на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах.

Применение инновационной методики оценки двигательной активности реснитчатого эпителия в переживающих тканях позволило определить у больных ХПРС сохранную двигательную активность мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа и выявить патогенетическое значение вязкой слизи, вызывающей угнетение активности ресничек мерцательного эпителия.

Исследовано влияние системной кортикостероидной терапии на уровень иммуноглобулинов Ig M, Ig G, Ig A, Ig E и фагоцитарную активность нейтрофилов у больных ХПРС. Определен диапазон базовых значений секреции эндогенного кортизола у больных ХПРС.

Практическая значимость работы

Отмечена высокая эффективность применения комбинированных схем кортикостероидной терапии для лечения хронического полипозного и полипозно-гнойного риносинуситов, а также положительное влияние на создание длительной ремиссии полипозного процесса при проведении больным предоперационной подготовки с использованием коротких курсов системных кортикостероидов и назначении данных препаратов в раннем послеоперационном периоде, что позволяет рекомендовать предлагаемые схемы лечения для более широкого практического применения в амбулаторных условиях оториноларингологических кабинетов, на базе моно- и многопрофильных ЛОР-стационаров как для лечения впервые выявленного полипозного риносинусита, так и для профилактики рецидивов полипозного риносинусита после проведенного хирургического лечения.

Обосновано назначение ирригационной терапии солевыми растворами у больных полипозным риносинуситом для очищения мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа от вязкого слизистого секрета, существенно угнетающего двигательную активность ресничек.

Предложенная комбинированная схема кортикостероидной терапии в ряде случаев улучшает течение сопутствующей бронхиальной астмы, а также значительно сокращает объем оперативного вмешательства при тотальном процессе в полости носа и околоносовых пазухах.

Предложенный способ контроля за состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, основанный на регулярном определении концентраций свободной и связанной фракций кортизола, позволяет непосредственно в ходе проведения комбинированного кортикостероидного лечения отслеживать наиболее важное побочное действие глюкокортикостероидов - нарушение синтеза и секреции гормона коры надпочечников — кортизола и своевременно корректировать дозировки кортикостероидных препаратов для предотвращения развития побочных эффектов.

Методология и методы исследования

При выборе методологических подходов исследования главными критериями были принципы объективности, динамичности и комплексности изучения патогенетических процессов полипозного риносинусита. С использованием полученных данных проводился выбор оптимальной схемы лечения, а также ее контроля безопасности и эффективности с оценкой диагностической и прогностической значимости показателей.

Применялись следующие виды исследований:

1. Общие клинические методы.
2. Инструментальные: метод комплексной оценки носового дыхания, лучевой, эндоскопический.
3. Лабораторные методы: гематологические, бактериологические, эндокринологические, иммунологические и гистологические, включающие телевизионную микроскопию препаратов переживающих тканей слизистой оболочки носа.
4. Статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Полипозный риносинусит сопровождается нарушением механизмов неспецифической резистентности, проявляющимся уменьшением фагоцитарной активности нейтрофилов и снижением двигательной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа, более выраженным при полипозно-гнойном процессе.

2. Комбинированная схема терапии, включающая короткий курс системного глюкокортикостероида метилпреднизолон, длительное применение топического кортикостероида мометазона фуроата и ирригационной терапии солевыми растворами, а также, при наличии гнойного процесса, короткий курс антибактериальных препаратов, является патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным методом лечения и профилактики рецидивов полипозного риносинусита.

3. Одновременный анализ пиковых уровней свободной фракции кортизола в слюне и его связанной формы в крови в совокупности с определением основных классов иммуноглобулинов и фагоцитарной активности нейтрофилов крови является наиболее информативным методом ранней диагностики нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной системы на фоне назначения коротких курсов системной кортикостероидной терапии полипозного и полипозно-гнойного риносинусита.

Степень достоверности и апробация результатов работы

О достоверности результатов работы свидетельствуют достаточный объем обследованных – 659 больных ХПРС и 20 здоровых добровольцев, включенных в группу контроля, а также методы статистической обработки результатов обследования с использованием лицензионной компьютерной программы «STATISTICA» (for Windows, вер. 5.5) и лицензионного программного обеспечения (Microsoft Word 2010, Microsoft Excel 2010).

Среди общего числа пациентов ретроспективно изучены медицинские карты 359 пациентов и проанализированы результаты 60 заключений гистологических исследований биоптатов носовых полипов, проспективно обследованы 300 пациентов, из которых 245 пациентам проведено лечение в соответствии с разработанными схемами, а 16 пациентов включены в группу сравнения для анализа эффективности противорецидивной терапии ХПРС после проведенного оперативного лечения.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на VIII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции (Воронеж, 2012 г.), XVI съезде оториноларингологов России (Казань, 2016 г.), научно-практических конференциях «Молодые ученые – Российской оториноларингологии» (Санкт-Петербург 2013 г., 2014 г., 2015 г., 2016 г., 2017 г.), Всероссийских научных форумах «III, IV, V Петербургский Форум оториноларингологов России» (Санкт-Петербург, 2013 г., 2014 г., 2015 г., 2016 г.), VI Петербургском международном форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2017 г.), школе-семинаре на тему: «Современные стандарты лечения

полипозных синуситов» (Санкт-Петербург, 2014 г.), 1087-м Пленарном заседании Санкт-Петербургского научного ЛОР-общества (Санкт-Петербург, 2016 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в диагностическую, лечебную и научно-исследовательскую практику ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1» и ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Материалы диссертации используются в учебном процессе с врачами-курсантами циклов усовершенствования по оториноларингологии, аспирантами, клиническими ординаторами.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 21 научная работа, из них 11 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, остальные – в научно-практических журналах, материалах съездов и конференций. Получен 1 патент на изобретение: №2465875 «Способ контроля безопасности системной кортикостероидной терапии полипозного риносинусита», приоритет от 28.06.2015 г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, освещающей объем и методическое обеспечение работы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Иллюстрации представлены 24 таблицами, 24 рисунками, 2 приложениями. Библиографический указатель включает 192 источника, из которых 106 – отечественных и 86 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Диссертация является самостоятельным научным трудом. Автором сформулированы цель и задачи исследования, проведены планирование и организация этапов исследования, определены объем и выбор методик исследования, выполнены сбор и анализ полученных результатов. Автор непосредственно принимал участие в обследовании и наблюдении больных, выполнении хирургических вмешательств в качестве ассистента. Доля участия автора в накоплении информации, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология полипозного риносинусита

Хронический полипозный риносинусит среди воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа и околоносовых пазух занимает одну из ведущих позиций. В общей популяции пациенты с данной патологией составляют 32%, а их доля среди больных с ЛОР-патологией насчитывает по разным источникам от 5 до 25% (Косяков С. Я. и соавт., 2007; Косяков, С. Я. и соавт., 2007; Larsen P., Tos M., 2004).

В России ХПРС страдает около 1,5 млн. человек (Арефьева Н.А. и соавт., 2010). В последние годы отмечается рост удельного веса данного заболевания в структуре патологии носа и околоносовых пазух, что связано с изменениями экологической обстановки, снижением неспецифической иммунологической резистентности и повышением аллергизации организма (Ланцов А.А. и соавт., 1999; Мохсен Я.С. и соавт., 2010).

В очередном протоколе по лечению хронического риносинусита «European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps» (EPOS 2012) авторами сообщается о том, что полипозный риносинусит встречается у 2% - 4,3% взрослого населения Европы (Рязанцев С. В., Марьяновский А. А., 2006). При этом в более ранних публикациях P.L. Larsen и M. Tos (2004) сообщают о выявлении в ходе аутопсий полипозных изменений в околоносовых пазухах у 12% обследованных, а в ходе эндоскопической диссекции данными авторами обнаружены признаки полипозного процесса в назоэтмоидальных блоках у 35% пациентов, умерших от сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. Описанные находки, несомненно, указывают на более высокую частоту распространения субклинических форм полипозного риносинусита среди населения.

В США хроническим полипозным синуситом страдает 30–35 млн. человек. Согласно статистическим данным, ежегодно около 20 миллионов больных обращаются за медицинской помощью в связи с дебютом или обострением ПРС

(Meltzer E.O. et al., 2006). В Великобритании каждый год диагностируется 37000 новых случаев данной патологии околоносовых пазух (Еременко Ю. Е. и соавт., 2013). Манифестированные формы полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазух в условиях промышленного города в России в соответствии с показателем обращаемости в различные поликлиники составляют от 1,3 до 13,1 на 10000 человек (Ланцов А.А. и соавт., 1999).

В зарубежной и отечественной литературе неоднократно подчеркивается неоднородность групп больных, страдающих ХПРС, как по возрастным категориям, так и характеру течения полипозного процесса. Согласно данным С.В. Рязанцева (2004) полипозный риносинусит встречается в 2 раза чаще среди мужчин, чем среди женщин. При этом данное заболевание наблюдается во всех возрастных группах, однако с возрастом частота развития ХПРС увеличивается (Рязанцев С.В., Марьяновский А. А., 2006; Ланцов А.А. и соавт., 1999; Рязанцев С.В., 1999).

Комплексная оценка эпидемиологических аспектов ХПРС показывает высокое распространение данного заболевания среди населения, увеличение его субклинических форм в структуре общей ЛОР - патологии, что обуславливает актуальность и социальную значимость обсуждаемой проблемы.

1.2. Хронический полипозный риносинусит и бронхиальная астма

Рядом авторов ХПРС рассматривается не только как отдельная патология полости носа и околоносовых пазух, но и в составе системной патологии дыхательных путей (Рязанцев С. В., Марьяновский А. А., 2006; Рязанцев С.В., 1999; Бондарева Г. П., 2000; Черняк Б. А, Воржева И. И., 2008; Kasper L. et al., 2003; Lamblin C. et al., 1997; Цывкина А.А., Царев С.В. и соавт., 2011; Княжеская Н.П., 2011; Черныш А.В., Садовский В.И., 2011).

Сочетание бронхиальной астмы (БА) с полипозным риносинуситом диагностируется в 22 – 70% случаев и заслуживает особого внимания, в связи с существующими трудностями при лечении данных пациентов и частыми

рецидивами полипозного процесса (Княжеская Н.П., 2000; Овчинников А. Ю., 2004; Рязанцев С.В., 1991; Цывкина А. А., 2010; Цывкина А. А., Царев С. В., 2011; Черныш А.В., Садовский В.И., 2011; Черняк Б. А., Воржева И. И., 2008; Maran G.D., Lund V.J., 1990, Szczeklik A., 1990).

Maran G., V.J. Lund(1990), A. B. Rinia и соавт.(2007) более высокая частота встречаемости ПР у больных бронхиальной астмой, чем в популяции, которая составляет от 7% до 15%.

Согласно наблюдениям В.А. Smart(2006), а также L. Kasper и соавт.(2003), обострение полипозного риносинусита приводит к усилению проявлений астмы, купирование полипозного процесса, напротив, положительно влияет на состояние бронхолегочной системы (Miller M.R. et al., 2005; Smart B.A., 2006). Непереносимость аспирина и его аналогов выявляется у больных полипозным риносинуситом в 14 – 60% случаев (Рязанцев С.В., 1991; Пухлик С.М., 2010; Smart B.A., 2006; Kasper L. et al., 2003; Rinia A.B., 2007).

А. Ю. Овчинниковым и И. Г. Колбановой (2013) сообщается о наличии гнойно-полипозного риносинусита в 60% случаев у больных БА, а латентное течение воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах выявлено по данным эндоскопического исследования практически у половины больных (Овчинников А.Ю., Колбанова И.Г., 2013). При этом у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом присутствовала преимущественно инфекционно-зависимая форма БА с атопическими реакциями (37%), что, по мнению авторов, обусловлено особенностями иммунитета и аллергическим поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей.

И.Г. Колбановой (2006) латентное течение полипозно-гнойного риносинусита рассматривается как важный фактор, влияющий на состояние местного и гуморального иммунитета, вызывающий дополнительную сенсibilизацию и изменения в бронхолегочной системе и оказывающий токсическое действие на организм в целом.

Особую группу среди пациентов, страдающих полипозным риносинуситом, представляют больные с астматической триадой, включающей ХПРС,

бронхиальную астму и непереносимость нестероидных противовоспалительных средств (Рязанцев С.В., 1991; Овчинников А.Ю. и соавт., 2013). Данный симптомокомплекс чаще встречается среди женщин в возрасте 30-40 лет и отличается наиболее тяжелым течением (Бондарева Г.П., 2000; Вознесенский Н.А., Княжеская Н.П., 2000, 2005; Цывкина А.А., Царев С.В., 2011). Аспириновая триада в ряде случаев приводит к распространенному поражению верхних и нижних дыхательных путей. Присоединение инфекционного процесса у больных с астматической триадой значительно повышает риск развития серьезных осложнений со стороны бронхолегочной системы (Kasper L., 2003; Lamblin C., 1997; Цывкина А.А., 2011; Княжеская Н.П., 2000; Овчинников А. Ю., 2004; Rinia A.B., 2007).

1.3. Современные представления об этиологии и патогенетических механизмах развития полипозного риносинусита

До настоящего времени остаются предметом дискуссии вопросы этиологии и патогенеза полипозного риносинусита (Пухлик С.М., 2008; Chojnowska S. at al., 2013).

Согласно инфекционно-аллергической теории пусковым фактором в этиологии и патогенезе ХПРС является инфекционный процесс, который предрасполагает к аллергизации организма и приводит к развитию полипозного процесса в полости носа (Филатов В.Ф., Филатов С.В., 1999; Jeong W.J. at al., 2011).

С позиции грибковой теории ХПРС является иммунноопосредованным заболеванием. Т-лимфоциты у больных полипозным риносинуситом активируют эозинофилы и стимулируют их миграцию в слизистой оболочке околоносовых пазух. При наличии грибковой микрофлоры эозинофилы выделяют токсические белки, что приводит к образованию густого муцина, повреждающего слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух носа, что в конечном итоге создает благоприятные условия для развития хронического воспаления (Ponikau J.U. et al., 1999; Лопатин А.С., 2002).

Сторонники теории хронического воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа указывают на развитие ХПРС в результате мукоцилиарной недостаточности, углубления дефицита секреторных антител, дисбалансу функциональной активности иммунокомпетентных клеток, патологической трансформации антигенной структуры слизистой оболочки (Kirtsreesakul V. , 2005).

По мнению С.Л. Трофименко (2010), течение ХПРС во многом напоминает хронический инфекционно-зависимый аллергический процесс с участием 4 типов аллергических реакций, происходящий в слизистой оболочке носа под действием инфекционных антигенов и сопровождающийся развитием аутоиммунного компонента на фоне нарушения иммунного гомеостаза в виде вторичного иммунодефицита по смешанному типу, с последующим формированием персистирующего иммунного эозинофильного воспаления, ведущего к ремоделированию слизистой оболочки полости носа и развитию полипов носа (Трофименко С.Л., 2010).

В связи с прослеживающейся четкой последовательностью воспалительно-дегенеративных изменений слизистой оболочки носа и околоносовых пазух при возникновении различных форм ХПРС не исключается наличие определенных патологических условий в самих околоносовых пазухах и присутствие анатомических аномалий строения перегородки носа, структур остеомеатального комплекса, приводящих к постепенному стойкому нарушению аэродинамики в полости носа, и, как следствие, морфологической перестройке отдельных участков СО, приводящей к формированию полипов и присоединению агрессивной микрофлоры, способствующей развитию полипозно-гнойного риносинусита (Пискунов Г.З., Бобачева Т.Ю., 2012; Пискунов Г.З., 2009; Bilge T., Meltem A., 2016).

Вопросы, касающиеся развития аспириновой триады (АТ) у больных ХПРС, представляют особые трудности (Овчинников А.Ю., 2009; Рязанцев С.В., 1991). По мнению А. А. Цывкина и С. В. Царева (2011), в качестве пусковых механизмов возникновения АТ выступает целый ряд факторов: нарушение метаболизма

арахидоновой кислоты, врожденные или приобретенные нарушения мукоциллиарной системы, снижение местного иммунитета, хроническая инфекция СО полости носа и околоносовых пазух, в том числе вирусная, бактериальная, грибковая, а также аллергическое воспаление (Цывкина А.А., Царев С.В., 2011).

Рядом авторов указывается на влияние длительной колонизации *Staphylococcus aureus* на слизистой оболочке полости носа у пациентов с ХПРС, в особенности при наличии сопутствующей БА. Предполагается, что развитие полипозного процесса поддерживается специфическим суперантигеном, вырабатываемым данным микроорганизмом в респираторном тракте. Последний способствует повышенному образованию антител к стафилококковому энтеротоксину, индуцирует синтез общего IgE в ткани назальных полипов и влияет на выраженность эозинофильного воспаления и вызывает сочетанное поражение нижних дыхательных путей (Бондарева Г.П. и соавт., 2013; Bachert C. et al., 2002; Bachert C. et al., 2017; Gevaert P. et al., 2005; Rohde G. et al., 2004)

Г.З.Пискуновым (2012), а также F.K.Kozak и соавт.(1991) вирусы рассматриваются как один из основных триггеров, инициирующих воспалительный процесс и запускающего каскад иммунологических реакций, приводящих к развитию ХПРС (Пискунов Г.З., Бобачева Т.Ю., 2012; Kozak F.K., Mahony J.B., 1991).

Не исключается существование генетически заложенных дефектов, которые при взаимодействии с факторами внешней среды, могут приводить к возникновению полипозного процесса (Капранов Н.И. и соавт., 2010; Krzeski A. et al., 2002).

Наиболее полное представление об этиологии и патогенезе ХПРС сформулировано в многофакторной теории образования носовых полипов, разработанной С.В. Рязанцевым (1991). Автором указывается на мультифакторную природу ПРС. При этом основные механизмы развития заболевания обусловлены специфической тканевой реакцией, зависящей от состояния вегетативной нервной системы, действия бактериальных, вирусных и

грибковых агентов, неинфекционных аллергенов, воздействие механических и других физических факторов, вызывающих раздражение слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, активацию механизмов местного иммунитета, реализующих барьерную функцию СО полости носа (Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006; Рязанцев С.В., 1990; Рязанцев С.В., 1991). Однако в результате длительного воздействия различных агентов происходит снижение активности защитного барьера и развивается инфекционно-зависимый аллергический процесс, сопровождающийся нарушением иммунного гомеостаза, формированием персистирующего иммунного эозинофильного воспаления, ведущего к ремоделированию слизистой оболочки носа и развитию полипозного риносинусита (Рязанцев С.В., 2013; Лупырь А.В., 2010; Козлов В.С. и соавт., 2008).

Таким образом, вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза ХПРС, являются до конца нерешенными. Имеющиеся в настоящее время сведения о возможных причинах и патогенетических механизмах развития ПРС позволяют считать данное заболевание многофакторным.

1.4. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при развитии полипозного риносинусита

Существующие в настоящее время данные о структурно-функциональных перестройках, происходящих в слизистой оболочки полости носа у больных полипозным риносинуситом на фоне воспалительного процесса, носят противоречивый характер.

Наиболее часто проявления дисфункции слизистой оболочки полости носа в результате хронического воспалительного процесса выражаются в нарушении активности реснитчатого эпителия, формирование зон его десквамации и метаплазии (Трофименко С.Л., 2010; Захарова Г.П. и соавт., 2010; Захарова Г.П. и соавт., 1998; Озерская И.В. и соавт., 2011).

При цитологическом анализе тканей носовых полипов А.В. Завадским (2011) в мазках отпечатках обнаружены в основном клетки поверхностного эпителия, преимущественно мерцательного с выраженными дегенеративными изменениями, лишенные ресничек, с большим количеством голых ядер и вакуолизацией протоплазмы. Количество бокаловидных клеток в изучаемых образцах уменьшено (Завадский А.В., 2011).

При электронно-микроскопическом исследовании Е.В. Ильинской и Г.П. Захаровой (2002) слизистой оболочки носовых полипов, удаленных в ходе оперативного вмешательства у больных хроническим полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом, в клетках собственного и соединительно-тканного слоев слизистой оболочки полости носа и полипов обнаружены деструктивные нарушения различной степени выраженности. Наиболее выраженные структурные изменения выявлены в клетках соединительно-тканного слоя слизистой оболочки полипов. Установленные особенности строения на ультраструктурном уровне свидетельствуют о наличии различных компенсаторно-приспособительных изменений, способствующих сохранению морфофункционального единства всех клеток в ответ на длительное течение патологического процесса (Toskala E. et al., 2005).

Анализ параметров двигательной активности ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа и удаленного полипа у больных ХПРС, по данным Г.П. Захаровой и соавт. (2010), не выявил достоверных отличий от группы контроля (здоровых). У пациентов с полипозно-гнойным течением процесса отмечено снижение двигательной активности мерцательного эпителия, по сравнению с группой здоровых.

С.В. Козловым и соавт. (2008) проведена оценка частоты биения ресничек у пациентов с ХПРС в различных анатомических зонах слизистой оболочки полости носа, в ходе которой обнаружено неравномерное распределение двигательной активности реснитчатого эпителия в области ножки полипа, средней и нижней носовых раковин и перегородки носа (Козлов В.С. и соавт., 2008).

Спорным остается вопрос о снижении двигательной активности мерцательного эпителия с возрастом (Chilvers M.A. et al., 2003). Согласно данным M. Jorissen (1998) при исследовании двигательной активности мерцательного эпителия не было установлено статистически достоверных различий частоты биения ресничек у обследуемых разных возрастных групп (Jorissen M., 1998).

В исследованиях Л.Ю. Ошур (2004) отмечены выраженные структурные и функциональные нарушения мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа отмечены у пациентов с аллергией и бронхиальной астмой.

В работах Ginzel A., 1980 и Y.J. Jang и соавт., 2002 установлено снижение двигательной активности мерцательного эпителия СО полости носа вплоть до цилиостаза и мукостаза у 21% пациентов при наличии анатомических деформаций перегородки носа.

Актуальными являются вопросы, касающиеся изучения влияния на цилиарную активность мерцательного эпителия СО полости носа фармакотерапии, острых воспалительных процессов и бактериальных инфекций (Козлов В.С. и соавт., 2007; Шапаренко Б.А. и соавт., 1985; Hofer E., Neher A., 2004; Bertrand B. et al., 2000; Kim C.S. et al. 2000). В ряде исследований установлено нарушение работы мукоциллиарной системы на фоне применения деконгестантов, местных антисептиков и антибиотиков. Л.А.Васиной и Г.С. Карабаевой (2008) отмечено повышение двигательной активности реснитчатых клеток у пациентов с ХПРС при применении препарата Аквамарис (Васина Л.А., 2008). Отсутствие атрофических явлений в биоптатах слизистой оболочки полости носа, согласно наблюдениям E. Minshall и соавт. (1998), не наблюдалось и при назначении курса Мометазона фуората.

Отдельного внимания заслуживает изучение клеточного состава стромы носового полипа для понимания основных механизмов развития и рецидивирования полипов носа, а также выборе тактики лечения (Wen W. et al., 2012).

В работе О.Г. Мухиной (2012) во всех операционно-биопсийных препаратах носовых полипов отмечались глубокие дистрофические и пролиферативные

изменения реснитчатых клеток мерцательного эпителия, дегенеративные изменения стромы в виде очагового фиброза, участков некроза, кровоизлияний по типу геморрагического пропитывания. Структура стромы полипозно измененной слизистой оболочки, включает различные типы клеточной инфильтрации: лимфоплазмочитарную (19%), нейтрофильную (27,6%), эозинофильную (43,8%) и различные комбинации клеток (9,5%) (Мухина О.Г., 2012).

G.D. Thanigaimani и соавт. (2015) отметили различные виды клеточной инфильтрации слизистой оболочки полипов в зависимости от данных аллергоанамнеза. (Thanigaimani G.D., 2015).

И.П. Василенко (2001) установлены существенные морфологические различия в гистологической картине биоптатов носовых полипов у пациентов с впервые выявленным и рецидивирующим характером течения полипозного процесса. В первом случае отмечался выраженный отек эпителия, превазкулярная инфильтрация с преобладанием гистиоцитов, эозинофилов и тучных клеток. При рецидивирующем полипозном риносинусите наблюдается десквамация эпителия, наличие участков с его метаплазией в многослойный плоский, выраженный отек стромы и клеточная инфильтрация, а также очаги разрастания соединительной ткани (Василенко И.П., 2001)

Таким образом, изменения в структуре и функциональном состоянии эпителия носовых полипов и в целом слизистой оболочки полости носа у пациентов с ХПРС требуют более детального изучения для выбора оптимальных, патогенетически обоснованных и эффективных методов лечения.

1.5. Состояние системы клеточного и гуморального иммунитета при полипозном риносинусите

В соответствии с многофакторной теорией возникновения полипозного риносинусита (Рязанцев С.В., 1991) активация системы иммунного ответа происходит в результате воздействия различных агентов бактериальной, вирусной, грибковой природы и факторов внешней среды, что в последствии

приводит к запуску целого комплекса ответных специфических и неспецифических реакций, обеспечивающих барьерную функцию слизистой оболочки полости носа.

По мнению С.Л. Трофименко (2010), у больных ХПРС на фоне длительного воздействия неблагоприятных факторов происходит снижения активности защитного барьера слизистой оболочки полости носа, возникает нарушение иммунного гомеостаза в виде вторичного иммунодефицита, формируется персистирующее иммунное эозинофильное воспаление (Трофименко С.Л., 2010).

О.Ю. Еременко (2015) описаны значительные изменения в системе гуморального иммунитета у пациентов с ХПРС, выражающиеся в повышении в крови концентрации в 100% случаев уровня иммуноглобулина G, увеличение концентрации иммуноглобулинов класса M, что, по мнению автора, обусловлено персистенцией воспаления, активацией фагоцитоза и образованием иммунных комплексов и повышение содержания иммуноглобулина E, что следует расценивать не только как признак аллергического воспаления, но и в как показатель реализации защитных свойств организма в ответ на взаимодействие с факторами внешней среды (Еременко Ю. Е., 2015).

В работах М.А. Лихановой и соавт. (2014), сообщается о повышении концентрации IgA, IgG и IgE у пациентов с полипозным риносинуситом по сравнению с контрольной группой больных, не имеющих патологии околоносовых пазух, в связи с обострением хронического рецидивирующего воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах. При этом средние значения уровней иммуноглобулинов IgA и IgG в обеих группах находились в диапазоне нормальных значений, а уровень IgE более чем в три раза превышал верхнюю границу нормы (Лиханова М.А., 2014).

О.Ф. Мельниковым и соавт. (2008) выявлено увеличение содержание общего IgE (>120 МЕ/мл), более чем в два раза чаще, у больных ХПРС, по сравнению с результатами анамнестического исследования. Это, по мнению авторов, позволяет рассматривать данный показатель, как маркер доклинической

регистрации аллергии, которая может служить фоном для изменения уровня реактивности как местного, так и общего плана.

L. Vanlerberghe и соавт. (2006), напротив, у большинства пациентов с полипозным риносинуситом установлено выраженное снижение содержания Ig G и IgA в сыворотке крови (Vanlerberghe L., 2006).

Е.В. Русановой и соавт. (2008) установлено наличие дефицита как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета у больных ХПРС и при сочетании данного заболевания с бронхиальной астмой, проявляющегося в большей степени снижением IgM у 60% пациентов и IgG - у 53%, угнетением синтеза комплемента- у 33% больных и снижением фагоцитарной активности нейтрофилов в 69% обследуемых (Русанова Е.В., 2008).

Таким образом, изучение и формирование единого представления о состоянии гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с полипозным риносинуситом является важным аспектом при разработке комплексного лечения данного заболевания, так как существующие данные носят противоречивый характер.

1.6. Исторические и современные аспекты лечения полипозного риносинусита

Разработка и поиск методов лечения хронического полипозного риносинусита имеет многовековую историю. Консервативные терапия полипозного риносинусита начала развиваться еще в Древней Греции и Риме, но долгое время была безуспешной, по отношению к хирургическому лечению (Ланцов А.А., 1999; Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006; Stucker F.G. et al., 2009)

В настоящее время полипотомии выполняются с использованием видеоэндоскопической техники, микродебридеров и навигационных систем, которые позволяют минимизировать травматические повреждения во время

операции, способствуют снижению рисков развития внутричерепных осложнений и сокращают период реабилитации пациентов.

Использование жидкого азота, высокоэнергетических лазеров, ультразвукового и электрокоагуляционного воздействий для лечения ХПРС на данный момент ограничено, в связи с отсутствием значительных преимуществ по отношению к функциональной эндоскопической хирургии (Никифорова Г.Н., 2007; Рязанцев С.В., 2007). Вышеуказанные методы хирургического лечения преимущественно используются у пациентов с отягощенным соматическим анамнезом в отношении бронхиальной астмы, астматической триады и сердечно-сосудистой патологии, с нарушениями системы свертывания крови. Поскольку они позволяют значительно снизить риск развития кровотечений (Никифорова Г.Н., 2007).

Основным недостатком хирургического лечения является отсутствие непосредственного воздействия на этиопатогенетические механизмы развития полипозного процесса (Лопатин А.С., 2002; Рязанцев С.В., 2007). Анализ результатов оперативных вмешательств у больных ХПРС, накопленных за последние 15 лет, не позволяет отдать приоритет в лечении данного заболевания только хирургическим подходам, так как результаты далеко не всегда оправдывают ожидания.

Согласно наблюдениям А. Ю. Овчинникова и И. Г. Колбановой (2013) при оперативном вмешательстве по поводу ХПРС у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой создается риск воздействия в полости носа на астмагенные зоны, что нередко приводит к развитию ринобронхиального рефлекса, ухудшающего течение БА (А.Ю. Овчинников, И.Г. Колбанова., 2013) Согласно наблюдениям R. Pawankar (2002), хирургическое вмешательство в полости носа у пациентов с бронхиальной астмой может провоцировать возникновение бронхоспазма как во время операции, так в послеоперационном периоде, даже, несмотря на проведение предоперационной подготовки в виде назначения короткого курса системной кортикостероидной терапии (Pawankar R., 2002)

В этой связи в течение последних десятилетий внимание исследователей сосредоточено на поиске различных консервативных и комбинированных методов лечения ХПРС, позволяющих воздействовать на патогенетические механизмы развития полипозного процесса.

G. Passalacqua и соавт. (1998) экспериментально обосновали метод местной иммунотерапии как альтернативу общей иммунокоррекции.

А.Г. Волков и соавт. (2005) получен хороший противорецидивный эффект при местном введении имунофана в комплексе с глюкокортикостероидами пациентам с ПР.

С.В. Царевым и соавт. (2007) предложены в качестве альтернативы хирургическому лечению ХПРС инъекции в ткань полипа препарата «Лонгидазы», однако эффективность предлагаемого консервативной терапии носит только экспериментальный характер.

А.В. Варвянской и соавт. (2011) описано успешное применение низких доз кларитромицина для лечения ХПРС в течение примерно 6 месяцев.

Следует отметить, что в соответствии отечественными и зарубежными рекомендациями на настоящий момент системная антибактериальная терапия применяется только короткими курсами при обострении полипозно-гнойного риносинусита, как правило, в составе комплексного лечения (Гюсан А.О., 2011; Хмелькова Э.В., 2006).

В «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps», 2012 сообщается об успешном лечении ХПРС с использованием различных препаратов: антагонистов лейкотриеновых рецепторов, топических («Амфотерицин В») и системных («Итраконазол») противогрибковых лекарственных средств (Бондарева Г.П. и соавт., 2013). Однако на сегодняшний день их эффективность не имеет основательной доказательной базы и в соответствии с рекомендациями EPOS (2012) применение данных препаратов не оправдано, поскольку развитие побочных эффектов на фоне проводимой терапии превалирует над лечебным действием препаратов (Fokkens W.J. et al., 2012).

Известен опыт применения моноклональных антител при лечении ХПРС. Данные препараты при подкожном введении в течение 16 недель подавляют активность отдельных элементов иммунной системы и приводят к выраженному улучшению эндоскопической, клинической и рентгенологической картинах пациентов (Schneider J.S., 2016; Chiarella S.E. et al., 2017).

Волков А.Г. и соавт. (2010) указывают на необходимость использования для лечения ХПРС иммуностимулирующей терапии в качестве дополнения к топическим кортикостероидам, что обусловлено, прежде всего, иммунозависимым характером данного заболевания.

Пассали Ф.М. и соавт. (2013) сообщается об эффективном применении мазевых аппликаций препарата кортизон на основе маннитола и 18 β -глицирризиновой кислоты в отношении снижения симптомов ХПРС и увеличении межрецидивного периода заболевания (Пассали Ф.М. и соавт., 2013).

Однако существующие схемы консервативного лечения многообразны по методологическим подходам, уровню доказательности, выбору препаратов, способу их введения и эффективности действия.

В настоящее время только глюкокортикостероиды зарекомендовали себя как высоко эффективные препараты для лечения полипозного риносинусита. Данные препараты успешно применяются для лечения ХПРС, начиная с конца XX века, и имеют обширную доказательную базу (Ланцов А.А. и соавт., 1999; Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006; Vento S., 2001).

1.7. Современный взгляд на использование топических и системных кортикостероидов при лечении полипозного риносинусита

На современном этапе кортикостероидная терапия (КСТ) признана золотым стандартом лечения ХПРС (Лопатин А.С., 2003, 2004; Рязанцев С.В., 2007; Fokkens W.J. et al., 2012). Глюкокортикостероидные препараты снижают в слизистой оболочке дыхательных путей количество тучных клеток и выделяемых ими медиаторов, а также содержание эозинофилов, Т-лимфоцитов и клеток

Лангерганса. Ингибируя синтез арахидоновой кислоты, КС уменьшают продукцию простагландинов и лейкотриенов, снижая за счет этого экстравазацию плазмы и тканевый отек. Данные препараты уменьшают секрецию желез, а также чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям (Насонов Е.Л., 1999). Таким образом, КС воздействуют практически на все звенья патогенеза ХПРС (Daron C. et al., 2008).

В России согласно клиническим рекомендациями по лечению полипозного риносинусита и в соответствии с зарубежными протоколами EPOS 2012 интраназальные кортикостероиды составляют основу базисной терапии при впервые выявленных ХПРС, а также используются в комплексных схемах лечения и профилактики рецидивов заболевания в виде длительных курсов после полипотомии (Рязанцев С.В., 2014; Fokkens W.J. et al., 2012; Mygind N. et al., 1975). Данные препараты характеризуются низкой биодоступностью и высокой местной активностью, что позволяет применять их безопасно у пациентов с полипозным риносинуситом в течение длительного времени (Лопатин А.С., 2003).

Многолетние клинические наблюдения показали, что интраназальные кортикостероиды даже при коротком курсе применения, около 2-х – 4-х недель, способствуют сокращению размеров полипов, а интраназальные ингаляции данных препаратов в течение 12-ти и более недель значительно уменьшают симптомы полипозного риносинусита (Fokkens W.J. et al., 2012; Small C.B., 2005; Fokkens W., 2007). При этом развитие побочных эффектов стероидной терапии минимально (Hopkinson P. et al., 2011; Schneider J.S., 2016).

Следует отметить, что используемые схемы назначения интраназальных кортикостероидов имеют существенные различия по продолжительности курса лечения и дозировке препарата и нередко являются частью комплексной терапии полипозного риносинусита, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией бронхолегочной системы.

Согласно наблюдениям Б.А. Черняк и И.И. Воржевой (2008) интраназальные кортикостероиды помимо восстановления носового дыхания и снижения назальной эозинофилии, способствуют увеличению эффективности

противоастматического лечения. Так, у пациентов с ХПРС и сопутствующей бронхиальной астмой отмечено достоверное снижение частоты симптомов астмы и повышение показателей бронхиальной проходимости в результате дополнительного назначения к стандартному противоастматическому лечению интраназального кортикостероида «Фликсоназе» (Лопатин А.С., 2014).

Материалы, представленные в очередных систематических обзорах «The Cochrane Collaboration» за 2011 и 2016 гг. и касающиеся применения различных интраназальных кортикостероидов при полипозном риносинусите в виде длительной монотерапии, а также в сочетании с короткими курсами системных кортикостероидов, демонстрируют высокую эффективность терапии мометазона фууроатом и флутиказона пропионатом в различных дозировках по отношению к купированию основных симптомов полипозного процесса и уменьшению полипов в размерах. Однако методология не всех опубликованных работ имеет высокий уровень доказательности и соответствует международным стандартам. Еще одним важным моментом, по мнению L.Y. Chong и соавт. (2016), является отсутствие долгосрочных наблюдений и более подробного описания побочных эффектов проводимого лечения в представленных клинических наблюдениях (Chong L.Y. et al., 2016).

Целесообразность применения системных глюкокортикостероидов активно изучается в ряде исследований (Hissaria P. et al., 2006; Zele V. et al., 2010; Kapucu B., 2012; Won T.B. et al., 2012). Однако несмотря на свою высокую эффективность в отношении купирования основных назальных симптомов ХПРС и сокращения размеров носовых полипов в короткие сроки, системная кортикостероидная терапия используется в клинической практике ограниченно, в связи с известными выраженными побочными эффектами данной группы препаратов и развитием синдромом отмены при прекращении терапии или резком снижении дозировки препаратов на фоне их длительного применения (Пухлик С.А., 2010; Лопатин А.С., 2002; Дедов И.И. и соавт., 2000).

Согласно EPOS 2012 системная КСТ применяется на первом этапе лечения только при III и IV стадиях полипозного процесса и в сочетании с интраназальными стероидами (Fokkens W.J. et al., 2012; Zele V. , 2010).

В России системная кортикостероидная терапия назначается только при лечении ХПРС, ассоциированного с бронхиальной астмой и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты, а также в случае тяжелых форм аллергического ринита, резистентных ко всем остальным методам нехирургического лечения или при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству, и в случае, если полипы рецидивируют в очень короткие сроки (Лопатин А.С., 2002; Рязанцев С.В. и соавт., 2014).

Проведение так называемой «медикаментозной полипотомии» является наиболее распространенной схемой назначения СКТ и, по мнению ряда авторов, является альтернативой хирургическому вмешательству при лечении ХПРС (Рязанцев С.В., 2006; Пухлик С.М., 2010; Becker S. 2009; Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006; Пухлик С.М., 2010). Данная схема заключается в приеме преднизолона в дозировке 0,5 – 1 мг на 1 кг массы тела/сутки, обычно на протяжении 10-15 дней.

Анализ литературных данных показывает наличие большого количества публикаций, касающихся высокой эффективности применения коротких курсов системных кортикостероидов у пациентов с полипозным риносинуситом (Chong L.E. et al., 2016; Kirtsreesakul V. et al., 2011; Карусу В., 2012). Предлагаемые схемы назначения системной кортикостероидной терапии существенно различаются по способу введения препарата, используемым дозировкам и продолжительности терапии (Martinez-Devesa P., Patiar S., 2011, 2016).

Camp C. и Clement P.A.(1994) у пациентов с тяжелым ПР и астматической триадой отмечено значительное сокращение полипов в размерах и купирование основных назальных симптомов до 5 месяцев в результате короткого курса преднизолона, начиная с 60 мг с последующим уменьшением дозы ежедневно на 5 мг в сутки (Camp C. and Clement P.A., 1994)

Повышение индекса пиковой скорости выдоха и инволюция носовых полипов установлено В. Каруси и соавт. (2012) при ежедневном приеме в течение 14 дней преднизолона по 50 мг у больных ХПРС при I-II степени распространения полипозного процесса (Карус В. et al., 2012)

Достоверное улучшение обоняния, носового дыхания и сокращение в размерах полипов носа было получено при комбинированном назначении интраназальных кортикостероидов с внутримышечными инъекциями дексаметазона по 8мг в течение 10 дней, при 2-х недельном курсе преднизолона по 50 мг/сутки или по 25 мг/сутки с последующим шестимесячным курсом мометазона фууроата и при сочетании перорального приема флуокортолона по 560 мг и 715 мг с интраназальной терапией будесонидом (Саватеевой Д.М. и соавт., 2011; Damm M. et al., 1999; Chong L.Y. et al., 2016; Kirtsreesakul V. et al., 2012)

В Кокрановских систематических обзорах 2011 и 2016 гг., посвященных оценке эффективности системных кортикостероидных препаратов у больных ХПРС из более чем 30 проанализированных работ лишь несколько имеют высокий уровень достоверности результатов (Martinez-Devesa P, Patiar S., 2011; Head K. et al., 2016; Лопатин А.С., 2002; Пухлик С.М., 2010).

Многими авторами рассматривается вопрос о комбинации короткого курса кортикостероидной терапии в пред- и послеоперационном периоде с хирургическим лечением, а именно с функциональной эндоназальной эндоскопической хирургией (FEES), что особенно актуально у пациентов с астматической триадой (Пухлик С.М., 2010; Leung R.M. et al., 2014; Scangas G.A. et al., 2017).

Ragab S.M. и соавт. (2010) выполнили сравнительный анализ эффективности консервативного лечения преднизолоном и хирургического лечения полипозного риносинусита с одновременным использованием топической терапии будесонидом в обеих группах, который не выявил достоверных различий между пациентами, получавшими медикаментозное или

оперативное лечение (Ragab S.M. et al., 2010). Данные результаты свидетельствуют о высокой эффективности курсов кортикостероидов.

Неудовлетворительные результаты применения системных и топических кортикостероидов у больных ХПРС наиболее часто обусловлены присутствием фиброзных полипов, которые целесообразнее удалять, а затем назначать продолжительный курс противорецидивной терапии с использованием кортикостероидов, а также наличием в отдельных случаях повышенной экспрессией в тканях β - рецепторов, менее восприимчивых к кортикостероидам (Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006; Won T. et al., 2012).

Таким образом, назначение коротких курсов системной кортикостероидной терапии как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных схем является патогенетически обоснованным и эффективным методом консервативного лечения хронического полипозного риносинусита, который показывает обнадеживающие результаты. Однако на сегодняшний день не существует единых алгоритмов назначения данного лечения, несмотря на большое количество публикаций по применению данного вида терапии. Кроме того, материалы представленных исследований не всегда обладают достаточной доказательной базой, наблюдения не носят долгосрочный характер и, что немаловажно, детально не касаются вопросов безопасности назначения системных кортикостероидов.

1.8. Место кортикостероидной терапии в профилактике рецидивов полипозного риносинусита

В настоящее время топические кортикостероиды являются основными препаратами для проведения профилактики рецидивов ХПРС после оперативного лечения (Безшапочный С. Б. и соавт., 2013; Диденко В.И. и соавт., 2010; Лопатин А. С., 2002, 2004; Лопатин А. С., Варвянская А.В., 2014; Пискунов Г. З. 2002; Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006; Рязанцев С.В., 2007; Fokkens W.J. et al., 2012).

В ряде исследований сообщается об отсутствии рецидива полипозного процесса в течение 5 лет у 80 – 85,5% пациентов после полисинусотомии на фоне интраназального применения спрея «Назонекс» в течение 6 месяцев в послеоперационном периоде (Петрова Л.Г., 2008; Brannan M.D. et al., 1997).

Менее продолжительный 3-месячный курс «Фликсоназе», проведенный в раннем послеоперационном периоде, сокращает рецидивы заболевания через 1 год до 30% случаев (Черняк Б.А., Воржева И.И., 2008), а 4-месячный курс мометазона фууроата обеспечивает увеличение продолжительности ремиссии полипозного риносинуста до 6 месяцев (Stjarne P. et al., 2009).

Значительное количество работ посвящено комбинированным схемам лечения противорецидивной терапии ХПРС (Делендик Р. И. и соавт., 2014; Fokkens W.J. et al., 2012).

С.А. Карпищенко и соавт. (2016) показаны результаты успешного проведения предоперационной подготовки больных полипозным риносинуситом с использованием короткого курса дексаметазона и назначением данного препарата в раннем послеоперационном периоде в сочетании с топическими интраназальными кортикостероидами на срок не менее 1 месяца (Карпищенко С.А. и соавт., 2016).

F.G. Stucker и соавт. (2009) предложено проведение экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с интраназальными аппликациями алкалоида капсаицина до и после полисинусотомий по поводу полипозного риносинусита.

Отсутствие рецидива ХПРС более чем в 50% случаев получено Г.З. Пискуновым и Т. Ю. Бобачевой (2012) при назначении после оперативного лечения кларитромицина по 250 мг/сутки в сочетании с топическими кортикостероидами в течение 3 месяцев.

У пациентов с астматической триадой наиболее эффективными в отношении профилактики рецидивов ХПРС и обострений бронхиальной астмы являются короткие курсы системных или ингаляционных кортикостероидов в качестве предоперационной подготовки и назначение данных препаратов в раннем послеоперационном периоде совместно с топическими

кортикостероидами (Безшапочный, С. Б. и соавт., 2013; Лопатин А. С., 2002; Fokkens W.J. et al., 2012; Карпищенко С.А. и соавт., 2016).

Е.В. Хмельниковой (2006) отмечено снижение процентов рецидивов ХПРС и риска развития астматического статуса у пациентов с аспириновой триадой при применении 3-х дневного курса преднизолона до и после оперативного лечения в сочетании с интраназальными стероидами и антагонистами лейкотриеновых рецепторов в течение 3 месяцев.

Необходимость проведения десенситизации аспирином у больных с астматической триадой до конца не обоснована, однако существует ряд исследований, показывающих ее высокую эффективность при лечении пациентов с астматической триадой (Куян Ю.С., 2012; Castells M. et al., 2009; Stevenson D. и et al., 1980; Sweet J. et al., 1990).

Системная и топическая кортикостероидная терапия составляет основу существующих методов предоперационной и противорецидивной терапии хронического полипозного риносинусита, однако схемы назначения данных препаратов разнообразны и требуют более детального изучения и долгосрочного наблюдения.

1.9. Контроль безопасности при назначении кортикостероидной терапии при полипозном риносинусите

Ограниченное назначение системных кортикостероидов при лечении полипозного риносинусита и их применение в клинической практике в целом обусловлено высоким риском возникновения различных патологических состояний. Среди них особое место занимает ятрогенная надпочечниковая недостаточность, возникающая как следствие длительного поступления в организм экзогенных глюкокортикоидов и проявляющаяся снижением продукции эндогенного кортизола (Дедов И.И. и соавт., 2000; Штерн Н., Так М., 1999; Bantle J., Ercan-Fang N., 2004; Daron C. et al., 2008; Liu D. et al., 2013). Прерывистый прием синтетических КС в высоких дозах (80-200 мг/сутки преднизолона) может

вызывать клиническую картину циклического синдрома Кушинга, который развивается на фоне избыточной секреции глюкокортикоидных гормонов (Верткин А.Л. и соавт., 1998; Дедов И.И. и соавт., 2000; Дядык А.И., 2010).

Общим в развитии вышеописанных патологических состояний, возникающих на фоне неконтролируемого приема системных кортикостероидов, является нарушение синтеза и эндогенной секреции гормона коры надпочечников – кортизола. Последний является самым биологически активным глюкокортикоидом, секретируемым надпочечниками. На его долю приходится 80% от содержания всех гормонов надпочечников (Скворцов В.В., Тумаренко А.В., 2015). Более 90% кортизола циркулирует в крови связанным с белками – преимущественно кортикоид-связывающим глобулином (транскортином), и небольшая часть связана с альбуминами, обладающими к нему низкой аффинностью по сравнению с транскортином. Около 8% гормона в плазме является свободной фракцией, осуществляющей биологический эффект (Старкова Н.Т., 2002).

Кортизол оказывает опосредованное влияние практически все виды обмена веществ и многие физиологические функции. В этой связи уровень данного гормона в организме является одним из основных показателей эндокринного состояния надпочечников (Верткин А.Л. и соавт., 1998; Симонова О.В., Немцов Б.Ф., 2007). По мнению А. Ahmet и соавт. (2011), определение концентрации кортизола следует рассматривать как наиболее простой и достоверный способ начального скрининга надпочечниковой недостаточности у пациентов, имеющих риск развития побочных эффектов системных кортикостероидов (Ahmet A. и et al., 2011).

Современные тесты для диагностики нарушений работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы включают определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой (UFF), уровня в крови кортизола в вечерние часы и пробу с дексаметазоном. Данные лабораторные методы исследований в настоящее время используются в эндокринологии для выявления надпочечниковой недостаточности и других эндокринологических заболеваний.

Однако проведение подобной диагностики в оториноларингологических амбулаторно-поликлинических отделениях или в условиях монопрофильных ЛОР-стационаров имеет определенные технические сложности и требует обязательного участия эндокринолога.

В настоящее время в оториноларингологии существуют единичные исследования, посвященные контролю безопасности применения системных кортикостероидов при лечении пациентов с ХПРС.

В работе Л.Ф. Задаевой (2010) использовано определение концентрации кортизола в сыворотке крови у пациентов с ХПРС до начала инъекций дипропана и на 1-е и 7-е сутки после введения препарата с регистрацией клинических проявлений побочных реакций на основе опроса пациентов. Однако данный способ позволяет определить только концентрацию гормона на момент забора крови, не учитывая в данном случае циркадный ритм секреции кортизола с пиковыми уровнями гормона рано утром и самым низким содержанием ночью.

М.Kiris и соавт. (2016) проведена регистрация изменений содержания в плазме крови кортизола и уровня АКТГ у пациентов с полипозным риносинуситом, получавших инъекции триамцинолона в полипозную ткань течение пяти недель в сочетании с флутиказона пропионатом в течение 12 недель. Уровни плазматического кортизола и АКТГ находились в нормальном диапазоне у всех пациентов до лечения, через 1 неделю после первой инъекции триамцинолона и через 1 неделю после последней инъекции препарата (Kiris M. et al., 2016). Таким образом, контроль безопасности КСТ осуществлялся в течение 6 недель, однако флутиказона пропионат применялся значительно дольше – в течение 12 недель, что снижает значимость данной схемы контроля.

В детской ревматологической практике описан опыт определения секреции свободной формы кортизола в слюне (Huppertz H.I., Pfüller H., 1997). В ходе исследования авторы измеряли концентрацию кортизола в слюне до внутрисуставного введения дипропана, спустя 3 дня и через 3 недели после внутрисуставного введения препарата. Однако забор материала (слюны) проводился с 16.00 до 20.00, т.е. без учета пиковой секреции гормона, что стало

одной из возможных причин длительного подавление эндогенной продукции кортизола.

Особого внимания заслуживает проведение контроля за состоянием иммунной системы при приеме системных глюкокортикоидов (Дедов И.И. и соавт., 2000; Buckingham J.C. et al., 1997; Suzuki K. et al., 2000). По данным J.C. Buckingham и соавт. (1997), длительная системная кортикостероидная терапия оказывает выраженное иммуносупрессивное действие, что ослабляет защитные иммунные реакции организма за счет угнетения продукции и усиления апоптоза незрелых или активированных Т- и В-лимфоцитов (Buckingham J.C. et al., 1997). Данные процессы в свою очередь приводят к нарушению синтеза IgA, Ig G, Ig M. Возникающий дефицит иммуноглобулинов IgM и IgG становится дополнительным фактором, стимулирующим ослабление фагоцитарной активности нейтрофилов, так как именно данные антитела координируют работу фагоцитов и направляют их в инфекционный очаг (Хаитов Р.М., 2016).

Кортизол, продуцируемый корой надпочечников, обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Физиологическое содержание данного гормона в организме является необходимым условием для нормального ответа на инфекцию (Suzuki, K. et al., 2000). Длительный прием системных кортикостероидов может приводить к прогрессивному снижению синтеза эндогенного кортизола, способствовать развитию аутоиммунных реакций и приводить к дестабилизации мембран лизосом клеток, повышению проницаемости капилляров, что опосредует увеличение вероятности присоединения вторичной инфекции (Buckingham J.C. et al., 1997; Дедов И.И. и соавт., 2000; Suzuki K. et al., 2000).

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что колебания концентрации кортизола в крови и слюне, изменения показателей неспецифической резистентности и содержания иммуноглобулинов М, G и А в крови у пациентов с ХПРС являются важными индикаторами гомеостаза в организме и требуют более детального изучения при назначении системной кортикостероидной терапии. Однако на сегодняшний день в

оториноларингологии не существует единой концепции ранней диагностики нарушений функции гипоталамо-гипофизарной системы при лечении системными глюкокортикоидами. Назначение данных препаратов только в единичном числе исследований выполняется под контролем концентрации кортизола и оценки влияния кортизола на иммунную систему и организм в целом. Кроме того, в литературе нет четких диагностических критериев синдрома Иценко-Кушинга, а также не выяснен порог подавления автономной секреции кортизола, ниже которого происходит развитие патологии.

Существование в настоящий момент «стероидофобии» обусловлено, во-первых, органиченным количеством работ по использованию системных кортикостероидов как при лечении полипозного риносинусита, так и в общей клинической практике, отсутствием четкого представления о соотношении эффективности и токсичности, об оптимальном времени назначения глюкокортикостероидов с учетом циркадных колебаний синтеза кортизола.

Во-вторых, проблема применения системных кортикостероидов вызвана отсутствием единых стандартных экспресс-методов, позволяющих предварительно выявлять предрасположенность пациентов к развитию побочных эффектов и контролировать безопасность применения препаратов непосредственно во время лечения с целью своевременной коррекции дозировки.

Таким образом, тщательный мониторинг состояния пациентов в ходе лечения, своевременное выявление факторов риска, а также строгое выполнение рекомендаций по рациональному применению этих препаратов способствуют повышению безопасности кортикостероидной терапии, увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных.

1.10. Обоснование применения коротких курсов системных глюкокортикоидов в клинической практике.

Глюкокортикостероиды используются в клинической практике более 50 лет, однако поиск эффективного и безопасного алгоритма назначения данных

препаратов остается актуальным до настоящего времени (Верткин А.Л., 1998; Симонова О.В., Немцов Б.Ф., 2007).

Выбор режима дозирования кортикостероидов основывается на анализе целого ряда факторов, среди которых важное значение принадлежит реализации геномного и негеномного механизмов действия глюкокортикоидов (Buttgereit F. et al., 2002). Геномный эффект запускается при любых дозировках КС и проявляется не ранее, чем через 30 минут после образования гормон-рецепторного комплекса посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов, что способствует подавлению синтеза простагландинов и лейкотриенов и снижению продукции оксида азота (Rhen T., 2005).

Активация негеномных механизмов КС осуществляется под влиянием более высоких дозировок (свыше 30 мг преднизолонового эквивалента) и сопровождается развитием наиболее выраженного и быстрого противовоспалительного эффекта в течение несколько секунд или минут, что наиболее часто используется при назначении коротких курсов кортикостероидов. Негеномный эффект КС приводит к стабилизации лизосомальных мембран, уменьшению проницаемости клеточных мембран, снижению капиллярной проницаемости и локального кровотока в участках воспаления, снижением способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану, угнетением миграции и аккумуляции лейкоцитов в очаге воспаления, торможением роста фибробластов и т.п. (Buttgereit F. et al., 2002). В связи с этим использование средних и высоких дозировок глюкокортикоидов с их постепенным снижением позволяет максимально реализовать противовоспалительную активность КС (таблица 1).

Среди используемых в клинической практике видов стероидной терапии выделяют следующие: заместительную, подавляющую и фармакодинамической терапии.

По мнению ряда авторов, при назначении КС предпочтение отдается пероральному приему препаратов, по отношению к инъекционным формам КС, которые в связи с быстрым метаболизмом в организме и как следствие

кратковременным эффектом требуют для получения эквивалентного, сравнительно с пероральным приемом, лечебного эффекта, парентерального введения доз в 2 - 4 раза больше с короткими промежутками между инъекциями (Березняков И.Б., 1995; Hoes J. N. et al., 2007).

Таблица 1.

Дозы при различных видах глюкокортикоидной терапии (в пересчете на преднизолон) (на основе А.Л. Верткин и соавт.,1998)

Вид терапии	Дозы	Доза в мг/сутки	Длительность
Интенсивная	Очень высокие	500-4000 внутривенно (разовая доза до 20-30 мг/кг)	1-2, максимум 3 дня
	От средних до высоких	25-150 внутрь	1-3-5 дней
Лимитированная	Высокие	80-200 внутрь (вначале)	Недели
	Средние	25-60 внутрь (вначале)	недели- месяцы
Длительная	Низкие	2,5-10 внутрь (вначале больше)	годы

Согласно А.В. Литвиненко (2014) пероральные кортикостероиды могут назначаться в виде непрерывного приема, наиболее часто используемого при курсе лечения средними и высокими дозами КС в течение 2- 3-х недель, а также в качестве альтернирующих и интермитирующих схем, применяемых при длительной стероидной терапии низкими дозами.

В соответствии с рекомендациями Комитета здравоохранения РФ по назначению системных кортикостероидов для лечения хронических воспалительных и аллергических процессов преимущественно используется непрерывная лимитированная фармакодинамическая кортикостероидная терапия,

закключающейся ежедневном (однократно в утренние часы или в несколько приемов) в приеме средних доз препаратов с учетом циркадного ритма табл. (Дядык А.И., Багрий А.Э., 2010). Данная схема позволяет сохранить достаточную клиническую эффективность СКТ и способствует снижению побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт и функцию надпочечников, которая определяется не только дозой принимаемого препарата, но и в большей степени зависит от длительности глюкокортикоидной терапии (Buttgereit F. et al., 2002). При этом назначение системных кортикостероидов проводится на основе:

- учета относительных противопоказаний к назначению системных стероидов;
- выбора оптимального системного кортикостероидного препарата с высокой противовоспалительной активностью и минимальными побочными эффектами, минимизация его суммарной дозы и назначение с учетом циркадных ритмов эндогенной секреции кортизола;
- назначения оптимальной диеты;
- введения «терапии перекрытия» в группах риска (при относительных противопоказаниях к глюкокортикоидной терапии);

- постепенной отмены кортикостероидного препарата, темп снижения которой во многом зависит от продолжительности курса лечения. Быстрое снижение дозы кортикостероида при коротких курсах СКТ и продолжительнее периоды между очередными снижениями дозы глюкокортикоида при длительных курсах позволяет создать условия для восстановления функциональных возможностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы уже во время отмены препарата (Верткин А.Л., 1998; Buttgereit F. et al., 2002). Фармакокинетические и фармакодинамические свойства КС, включая их побочные эффекты, существенно различаются у отдельных препаратов, что является одним из определяющих факторов при выборе препаратов. Основные фармакологические характеристики КС представлены в таблице 1.

Таким образом, использование коротких курсов системной кортикостероидной терапии для лечения и профилактики рецидивов хронического полипозного риносинусита является перспективным и активно

развивающимся направлением в оториноларингологии. Однако на сегодняшний день системная кортикостероидная терапия при лечении ХПРС используется ограничено, что обусловлено, с одной стороны, отсутствием единых схем назначения пероральных глюкокортикоидов, а с другой стороны, высокими рисками развития широкого спектра побочных эффектов данных препаратов.

Анализ литературных данных показывает, что на настоящий момент существуют единичные исследования, посвященные изучению безопасности системной кортикостероидной терапии как в оториноларингологии, так и в других отраслях медицины.

В этой связи разработка эффективной комбинированной схемы лечения и профилактики рецидивов ХПРС, основанной на применении коротких курсов СКТ, и также создание алгоритма лабораторно-диагностических мер по осуществлению контроля за состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой и проведение оценки потенциала клеточного и иммунного ответа на фоне приема системных кортикостероидов у больных ХПРС обосновывают актуальность выбранной для диссертационного исследования темы.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАБОТЫ

2.1. Организация исследования

В ходе диссертационного исследования обследованы 659 больных ХПРС и 20 здоровых добровольцев. Среди общего числа пациентов ретроспективно изучены медицинские карты 359 пациентов, проходивших плановое оперативное лечение по поводу полипозного риносинусита в период с 2010 по 2016 гг. в двух медицинских учреждениях: БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1» (ВКОБ №1) и ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ (СПб НИИ ЛОР). При этом проанализировано 152 стационарных карты больных, госпитализированных в оториноларингологическое отделение для проведения оперативного лечения ХПРС в БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1» в период с 2010 по 2012 гг. и 207 историй болезни пациентов, проходивших оперативное лечение с аналогичным диагнозом в хирургическом отделении для взрослых ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ в период с 2012 по 2016 гг., а также изучено описание результатов 60 гистологических исследований препаратов ткани интраоперационно удаленных носовых полипов, 30 из которых были выполнены в БУЗ Воронежской области "Воронежское областное патологоанатомическое бюро". Остальные 30 гистологических исследований биоптатов носовых полипов выполнялись в ООО «Независимые лаборатории» г. Санкт-Петербург.

Основной задачей ретроспективного этапа диссертационного исследования являлось изучение структуры больных, страдающих полипозным риносинуситом, выявление основных категорий пациентов с частыми рецидивами данного заболевания и возможных факторов, играющих определяющее значение в развитии и рецидивировании полипозного процесса, исключая влияние климатических условий.

Перспективный этап диссертационной работы включал обследование 300 пациентов, направленных в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ из различных медицинских учреждений с диагнозом ХПРС или самостоятельно обратившихся за медицинской помощью. Среди них 245 больным было проведено консервативное лечение в соответствии с разработанными в ходе диссертационного исследования схемами комбинированной кортикостероидной терапии. Из общего числа проспективно обследованных больных 55 человек не было включено в основную программу исследования, однако 16 пациентов, которым было запланировано проведение оперативного лечения в объеме видеоэндоскопической полисинусотомии в хирургическом отделении ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ были взяты под наблюдение в качестве группы сравнения для анализа эффективности предложенной кортикостероидной схемы противорецидивной терапии ХПРС после проведенного оперативного лечения. Перспективное обследование 20 соматически здоровых добровольцев было выполнено для уточнения средней частоты биения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки в области нижних носовых раковин и дальнейшего проведения сравнительного анализа данного показателя у пациентов с полипозным риносинуситом.

Критерии включения в перспективный этап исследования были следующие: возраст старше 18 лет, пациенты, имеющие двусторонний полипозный процесс в полости носа и/или околоносовых пазухах, больные, не имеющие в анамнезе соматических заболеваний в стадии декомпенсации и ранее не получавшие системные кортикостероиды по поводу ХПРС, пациенты с бронхиальной астмой и астматической триадой, не получавшие за последние 3 месяца системные кортикостероиды и больные, способные подписать информированное согласие на участие в исследовании. При этом диагноз должен был быть подтвержден данными анамнеза, клинической картиной, компьютерной томографией околоносовых пазух, видеоэндоскопическим исследованием полости носа.

Критериями исключения из проспективного этапа исследования являлся возраст пациентов младше 18 лет, антрохоанальные полипы, наличие непереносимости кортикостероидов, беременность, кормление грудью, обострение гнойного процесса, требующее пункции верхнечелюстной пазухи и госпитализации в оториноларингологическое отделение, острая инфекция верхних дыхательных путей, ранее проведенное лечение системными кортикостероидами в срок менее 3 месяцев назад, наличие в анамнезе у пациентов клинически значимых соматических заболеваний, не контролируемых стандартной терапией и являющихся противопоказанием к назначению системных стероидов, а также установленные психические расстройства, наркотическая зависимость, текущее злокачественное заболевание и муковисцедоз.

Пациенты, включенные в диссертационное исследование были разделены на 5 групп, среди которых 1 и 2 группы были ретроспективными, а 3 группа, 4 группа и 5 группа – проспективными. Таким образом, распределение пациентов по группам было следующее:

1. группа 152 больных, обследованных ретроспективно и прооперированных оториноларингологическом отделении БУЗ Воронежской области «Воронежскую областную клиническую больницу №1» по поводу полипозного риносинусита;
2. группа 207 пациентов, ретроспективно обследованных и прооперированных в хирургическом отделении ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ в связи с ХПРС;
3. группа 188 пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления, проходивших консервативное лечение с использованием комбинированной схемы кортикостероидной терапии. При этом внутри 3 группы выделены 2 подгруппы: подгруппа 3а. – больные с полипозным риносинуситом без сопутствующей патологии бронхолегочной системы, подгруппа 3б. – пациенты с бронхиальной астмой и астматической триадой;

4. группа 57 больных с гнойно-полипозным риносинуситом вне обострения, которым помимо комбинированной схемы кортикостероидной терапии дополнительно назначался короткий курс системной антибактериальной терапии. Внутри 4 группы также были выделены подгруппы 4а., в которую вошли больные гнойно-полипозным риносинуситом без сопутствующей патологии бронхолегочной системы, и подгруппу 4б. были включены пациенты с астматической триадой и сопутствующей бронхиальной астмой;
5. группа - 16 пациентов, которым была выполнена плановая видеоэндоскопическая полисинусотомия в хирургическом отделении ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ в связи с ХПРС и проведена стандартная противорецидивная терапия в послеоперационном периоде интраназальными кортикостероидами.

Для определения средних физиологических значений частоты биения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки полости в области нижней носовой раковины было обследовано 20 здоровых добровольцев в возрасте от 30 до 50 лет.

2.2. Методы исследований

2.2.1. Клинические методы обследования больных

Всем пациентам было проведено общее клиническое обследование и консультация терапевта. При обращении в амбулаторно-поликлиническое отделение больным проводился осмотр ЛОР-органов. В беседе с пациентом выяснялись жалобы и анамнез заболевания, особое внимание уделялась наличию сопутствующей соматической патологии. При наличии у пациентов в анамнезе аллергии проводилась консультация аллерголога, при сопутствующей патологии бронхолегочной системы - консультация пульмонолога и по показаниям - осмотр

других специалистов. На основании опроса больных были выделены основные жалобы, наиболее часто предъявляемые пациентами с данной патологией: затруднение носового дыхания, нарушение обоняния и выделения из носа.

Оценка степени выраженности выше указанных клинических симптомов проводилась по принятой шкале от 0 до 4 баллов. При этом значению 0 баллов соответствовало отсутствие симптомов; за 1 балл принимались легкие симптомы, периодически возникающие, но легко переносимые; 2 балла - умеренно выраженные симптомы, которые обращали на себя внимание, влияли на дневную активность; 3 балла - выраженные симптомы, явно препятствующие дневной активности; 4 балла - значительно выраженные симптомы - тяжело переносимые, крайне ограничивающие дневную активность.

Обострением полипозного и полипозно-гнойного риносинусита в ходе лечения считалось: увеличение как минимум на 2 балла интенсивности 2-х из 3-х основных клинических симптомов; увеличение на одну единицу стадии распространения полипозного процесса по данным КТ околоносовых пазух и видеоэндоскопического исследования полости носа в соответствии с классификацией Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова(2002).

2.2.2. Инструментальные методы диагностики

2.2.2.1. Эндоскопическое исследование полости носа

Данное исследование выполнялось всем обследуемым пациентам. Применялись ригидные торцевые эндоскопы системы Hopkins с углом оптики 0°, 30° диаметром 4,0 или 2,7 мм. В некоторых случаях, при выраженных деформациях перегородки носа, или у пациентов, перенесших FESS-вмешательства, для лучшей визуализации околоносовых пазух, использовался ринофиброскоп диаметром 2,5 мм. Осмотр проводили в положении сидя и лежа под аппликационной анестезией Sol. Lidocaini 10%-2,0. В соответствии с общепринятой методикой сначала выполнялся осмотр переднего отдела полости

носа, затем эндоскоп продвигали по общему носовому ходу вдоль нижней носовой раковины до хоаны, визуализируя дно полости носа, нижнюю носовую раковину, ее задний конец, устья слуховых труб, ямку Розенмюллера. Далее после извлечения эндоскопа, ориентировали последний латерально кверху и кпереди, осматривали среднюю носовую раковину, место ее прикрепления, область крючковидного отростка, полулунной щели, решетчатый пузырек и завершали исследование осмотром верхнего носового хода.

При оценке эндоскопической картины обращали внимание на состояние слизистой оболочки полости носа, наличие (отсутствие), характер и локализацию патологического отделяемого, особенности строения структур остеомеатального комплекса и наличие деформаций перегородки носа, наличие (отсутствие) полипозных изменений слизистой оболочки полости носа и полипозных образований и другие изменения.

2.2.2.2. Метод лучевой диагностики

В данном диссертационном исследовании в качестве лучевого метода диагностики использовалась мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух (КТ). Исследование проводилось на многослойном спиральном компьютерном томографе «SOMATOM Emotion 16» фирмы Siemens (ФРГ) с последующей реконструкцией полученных изображений в программе Radiant при сканировании с толщиной среза от 0,5 мм до 0,1 мм. Степень распространенности полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах оценивали согласно классификации Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова (2002): I стадии соответствовало пристеночное утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух; II стадии – одиночные полипы в полости пазухи; III стадии – поражение околоносовой пазухи на 2/3 ее объема и полости носа; IV стадии – тотальное заполнение полипами околоносовых пазух и полости носа.

2.2.2.3. Комплексная оценка функции носового дыхания

Оценка функции носового дыхания выполнялась с использованием комплекса «RHINO-SYS» фирмы Happersberger Otopront GmbH (ФРГ) на основе анализа основных показателей передней активной риноманометрии, акустической риноманометрии и ринорезистометрии, определяемых для каждой половины полости носа. Исследование проводилось в одном и том же помещении с постоянной температурой воздуха 20-22° С в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по стандартизации риноманометрической методологии (2004).

При проведении передней активной риноманометрии измерялся объем потока воздуха и сопротивление в каждой половине полости носа при градиенте давления 150 Па, поскольку при этом значении давления носовой поток становится максимально ламинарным. Одновременно прибором «RHINO-SYS» выполнялась ринорезистометрия, в ходе которой показатели носового сопротивления вычислялись при скорости объемного потока 250 мл/с. Для проведения передней активной риноманометрии и ринорезистометрии использовалась маска, оснащенная высокочувствительным датчиком измерения и катетера, который прикрепляется к специальному адгезивному носовому адаптору, соединенному с пневмотахометром. В начале исследований obturировалась левая половина носа и пациентов просили выполнить спокойные дыхательные движения в маску. Риноманометр соединялся с персональным компьютером, где с помощью программного обеспечения RHINO-BASE вычислялись и записывались аэродинамические показатели, характеризующие правую половину полости носа. На основе полученных измерений программа строила соответствующие графики зависимости потока от давления, что позволяло количественно оценить проходимость правой половины полости носа. Аналогичным образом, открывалась левая половина полости носа, obturировалась правая – и проводилось исследование аэродинамики левой половины полости носа. Затем проводилась проба с деконгестантом α 2-

адреномиметиком - нафтизином по 2 впрыскивания (200мкг) в каждую ноздрю для выявления возможных причин обструкции (Clement P.A., Gordts F., 2005). Примерно через 15 мин после достижения сосудосуживающего эффекта выполнялось повторное риноманометрическое исследование.

Анализ степени обструкции по данным риноманометрии и ринорезистометрии проводился в соответствии с классификацией Mlynski G., Beule A. (2008) (таблицы 2, 3)

Таблица 2.

Оценка степени обструкции одной стороны полости носа при передней активной риноманометрии (Mlynski G., Beule A., 2008)

Степень обструкции	Объемная скорость носового потока при 150 Па, мл/с	Сопротивление при 150 Па, сПа/мл
Нет обструкции	>500	<0,3
Слабая	300–500	0,3–0,5
Умеренная	180–300	0,5–0,8
Выраженная	<180	>0,8

Таблица 3.

Оценка степени обструкции одной стороны полости носа при ринорезистометрии

Степень обструкции	Сопротивление при скорости носового потока 250 мл/с, сПа/мл
Нет обструкции	<0,17
Слабая	0,18-0,35
Умеренная	0,36-0,70
Выраженная	>0,70

Акустическая риноманометрия выполнялась для оценки локализации патологических сужений в полости носа. Для этого использовалась специальная труба с импульсным генератором, по которой подавался акустический сигнал с частотой слышимого звука от 150 до 10 000 Гц. Через наконечник, закрепленный на конце трубки, сигнал направлялся в полость носа пациента и отражается от ее стенок на всем ее протяжении. В результате с помощью программы RHINO-ACOUSTIC строилось графическое изображение звуковой волны и рассчитывалась площадь свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой полости носа на всем протяжении. Затем проводилась проба с деконгестантом по выше описанной методике. При этом отсутствие патологических сужений соответствовало значению площади свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой на всем протяжении, равном 0,5-0,7 см² (Vogt K. et al., 2010).

2.2.3. Лабораторные методы исследований

2.2.3.1. Клинический анализ крови

Взятие крови осуществлялось натошак из локтевой вены в полипропиленовые пробирки, содержащие антикоагулянт, предотвращающий свертывание крови. Определение основных показателей общего анализа крови проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе ABX Micros-60 OT8 (Horiba, Франция). Лейкоцитарная формула подсчитывалась методом микроскопии мазка крови, окрашенного красителем-фиксатором Май – Грюнвальда и по методу Романовского. Исследования проводились в клинической лаборатории ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

2.2.3.2. Иммунологические исследования

Состояние гуморального иммунитета у пациентов оценивалось на основании определения количественного содержания общих иммуноглобулинов А, G, М и Е в периферической крови, состояние клеточного иммунитета – по результатам анализа показателей неспецифической резистентности – фагоцитоза нейтрофилов крови. Данные исследования проводились в иммунологической лаборатории ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Иммуноглобулины классов А, М, G и Е определялись в сыворотке крови методом турбидиметрии с использованием полуавтоматического анализатора BTS-350 и наборов реагентов фирмы Biosystems (Испания). Контрольные величины у взрослых составляют: Ig А – 0,7 – 4,0 г/л, Ig G – 7,0 – 16,0 г/л, Ig М – 0,4 – 2,3 г/л и Ig Е – 20 – 100 МЕ/мл (Рабсон А., Ройт А., 2006).

Фагоцитоз нейтрофилов крови анализировали методом, основанным на определении поглотительной способности нейтрофилов крови по отношению к объекту фагоцитоза. После инкубации исследуемых лейкоцитов в присутствии объекта фагоцитоза производился подсчет доли фагоцитирующих клеток и среднего количества поглощенных объектов одним фагоцитом. В качестве объекта фагоцитоза были использованы латексные гранулы размером 1,3 – 1,5 мкм.

Суспензию лейкоцитов в концентрации 2×10^8 кл./мл смешивали со взвесью латекса и инкубировали в водяной бане при 37° С в течение 30 мин с периодическим встряхиванием. После инкубации осадок наносили на предметное стекло с последующим высушиванием при комнатной температуре и окраской по методу Май – Грюнвальда. Микроскопию препаратов проводили под иммерсионной системой светового микроскопа при объективе 90х, окуляре 10х. Под микроскопом просматривали 200 клеток и определяли следующие показатели:

- фагоцитарный показатель (фагоцитарная активность) – относительное количество фагоцитов, поглотивших частицы латекса, от общего количества просмотренных клеток (норма 65 – 95%);

- фагоцитарное число (фагоцитарный индекс) – среднее число частиц латекса, поглощенных фагоцитом (норма 5 – 10) (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990).

2.2.3.3. Микробиологическое исследование отделяемого из полости носа

Проведение видовой идентификации микроорганизмов, содержащихся в исследуемом биологическом материале, выполняли в микробиологической лаборатории ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации с помощью общепринятых методов, согласно приказу МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», а также с применением экспресс-диагностикумов. С этой целью были использованы как основные (5% кровяной агар), так и дополнительные питательные среды (Лабинская А.С., 1978).

Проводилась количественная оценки роста колоний, выращенных при посеве на плотных питательных средах. Для ориентировочной оценки использовались следующие критерии:

- 1 – очень скудный рост единичных колоний (до 10 колоний);
- 2 – скудный рост (10 – 25 колоний);
- 3 – умеренный – рост множества сосчитываемых колоний (не менее 50);
- 4 – обильный рост – сплошной рост несосчитываемых колоний.

Рост колоний 3 и 4 степени обычно свидетельствует об этиологической роли данного микроорганизма, 1 и 2 – о носительстве или контаминации.

С целью экспресс-диагностики применялись отечественные коаггутинационные наборы, разработанные и произведенные в научно-

производственном предприятии «АКВАПАСТ» (Санкт-Петербург). Этот метод основан на иммунологической коаглютинации микроорганизмов, выделяемых из патологического материала.

2.2.3.4. Определение концентрации кортизола

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови и в слюне выполнялось в биохимической лаборатории ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Взятие крови осуществлялось натошак из локтевой вены в вакуумные полипропиленовые пробирки с активатором свертывания крови. Слюна собиралась в полипропиленовые пробирки также натошак в течение 5-15 минут, после гигиенической обработки полости рта физиологическим раствором. Собранные образцы слюны и крови центрифугировали при комнатной температуре при 3000 об/мин в течение 15 минут. Для дальнейших исследований отбирали сыворотку крови и надосадочную жидкость слюны.

Содержание кортизола в образцах материала определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA» с использованием автоматического анализатора Элексис 2010 и реагентов фирмы Hoffmann-La Roche (Швейцария). Для исследований была выбрана тест-система «Элексис Кортизол», которая основана на принципе конкуренции с применением поликлональных антител, специфичных к кортизолу. В процессе анализа кортизол образца, освобожденный от связывающего протеина при помощи даназола, конкурирует за связи на биотинилированных антителах с экзогенным производным кортизола тест-системы, меченным рутениевым комплексом. Данная тест-система предназначена для количественного определения *in vitro* кортизола как в сыворотке и плазме крови, так и в слюне человека.

2.2.3.5. Исследование двигательной активности мерцательного эпителия

Исследование двигательной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа выполнялось с использованием метода телевизионной прижизненной микроскопии препаратов в переживающих тканях. Метод позволял провести изучение структуры и функции цилиарного аппарата в условиях, максимально приближенных к естественным (Самойлов В.О. и соавт., 2004; Захарова Г.П., Шабалин В.В., 2008). Данный способ включал: получение суправитальных препаратов реснитчатого эпителия с поверхности слизистой оболочки нижней носовой раковины и носового полипа с помощью легких движений щеточки для браш биопсии без использования местных анестетиков, помещение материала в пробирку с 0,5 мл физиологического раствора хлорида натрия с его последующим помещением на предметное стекло с помощью пипетки с дозатором и прикрытием покровным стеклом. Изучение двигательной активности ресничек проводилось путем наблюдения под световым микроскопом «Olympus» (Япония) с объективами 10х, 20х, 40х и окуляром 10х за их колебаниями на поверхности клеток. При этом микроскоп был соединен с портативной видеокамерой, сопряженной с компьютером. Биение ресничек записывалось на жесткий диск компьютера. Видеозапись движущихся ресничек раскладывалась на отдельные кадры. В каждом кадре выделялись зоны интереса с максимальной двигательной активностью на общем фоне исследуемого препарата. С помощью компьютерной программы ММС MultiMeter в предварительно выделенных зонах производился расчет ЧБР и статистическая обработка полученных результатов. Последняя заключалась в распределении измеренных частот на классы со слабой двигательной активностью (частота биения от 1 до 4 Гц), низкой (от 4 до 6 Гц), средней активностью (от 6 до 10 Гц), высокой активностью (от 10 до 12 Гц) и быстрой активностью (12 до 15 Гц). Кроме этого в выделенных зонах препарата вычислялись минимальные и

максимальные значения ЧБР, их среднее значение, а также процентное соотношение площадей исследуемых препаратов, различных по частоте классов.

2.2.3.6. Цитологическое и гистологическое исследования

Цитологические препараты готовились с помощью методов отпечатков кусочков слизистой оболочки полости носа и носового полипа. В исследовании использовалась окраска цитологических препаратов красителем-фиксатором Май – Грюнвальда и красителем Романовского.

Гистологические препараты готовились из фрагментов тканей носовых полипов размером не более 0,5 см³. Образцы фиксировались 40% раствором формалином. Окраска срезов выполнялась гематоксилин-эозином по Ван – Гизону для проведения дальнейшей световой микроскопии (Теодор И.Л. и соавт., 1995).

2.3. Статистические методы обработки результатов исследований

В данной работе для достижения поставленных целей были использованы методы доказательной медицины на основе статистического анализа данных. Были составлены статистически значимые выборки исследуемых больных, проведена оценка влияния различных факторов на ход лечения. Оценены также различные параметры пациентов, оценена корреляция различных параметров с различными результатами лечения.

Для определения соответствия выборки тому или иному распределению использовались как визуальное сравнение, так и оценка критериев согласия с помощью критерия Хи-квадрат. Значимость тех или иных изменений в одной выборке или различий результатов для разных выборок оценивалась по критерию Стьюдента – Т-критерию, или критерию Уилкоксона. Для оценки границ разброса параметров использовалась оценка доверительного интервала того распределения, согласно которому в нашем предположении был распределён данный параметр.

Аналитический и статистический компоненты работы, построение таблиц и графиков осуществлялись с помощью персонального компьютера и лицензионного программного обеспечения («STATISTICA» (for Windows, вер. 5.5), Microsoft Word 2010 и Microsoft Excel 2010). По результатам проведённых клинических исследований составлены электронные базы данных (Мамаев А.Н., 2011; Медик В.А., 2012; Юнкеров В.И., 2002).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

3.1. Результаты ретроспективного исследования структуры пациентов с полипозным риносинуситом

Ретроспективный анализ медицинской документации показал, что среди 152 больных, проходивших оперативное лечение в оториноларингологическом отделении БУЗ Воронежской области «Воронежской областной клинической больницы №1» (пациенты ВКОБ №1) по поводу ХПРС, мужчины составили 96 человек, а женщины - 56 человек. Возраст мужчин колебался от 18 до 78 лет, а женщин от 19 до 74 лет.

Среди 207 больных полипозным риносинуситом, проперированных в хирургическом отделении для взрослых ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ (СПб НИИ ЛОР) по поводу ХПРС возраст мужчин и женщин колебался от 18 до 69 лет. Среди мужчин данное заболевание наблюдалось у 148 больных, а среди женщин - у 59 человек.

Соотношение пациентов в 1 группе (пациенты ВКОБ №1) по половому признаку составило 1,7:1 (мужчины относительно женщин), что указывает на значительное преобладание данной патологии среди мужчин (таблица 4). Средний возраст женщин составил $55,03 \pm 4$ года, средний возраст мужчин – $58,07 \pm 6$ года. Такие значения средних возрастов были обусловлены тем фактом, что полипозным риносинуситом страдали в большей степени пациенты старше 50 лет как среди мужчин (56,3%), так и среди женщин (58,9%). Наименьшую долю составили больные в возрастной категории до 30 лет – 11,5% (мужчины) и 17,9% (женщины).

Таблица 4.

Количественная характеристика ретроспективных групп по полу и возрасту

Группы	Пол	Возраст, лет						Всего, доля от всей группы		Итого	
		До 30		30-50		Старше 50					
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 – пациенты ВКОБ №1	муж.	11	11,5	31	32,3	54	56,3	96	63,2	152	100,0
	жен.	10	17,9	13	23,2	33	58,9	56	36,8		
2 – пациенты СПб НИИ ЛОР	муж.	20	13,5	68	45,9	60	40,5	148	71,5	207	100,0
	жен.	5	8,5	31	52,5	23	39,0	59	28,5		

Во 2 группе (пациенты СПб НИИ ЛОР) выявлено еще большее распространение полипозного процесса среди мужчин, по сравнению с женщинами, их соотношение составило 2,5:1. Средний возраст мужчин был $42,53 \pm 11$ года, а средний возраст женщин – $44,03 \pm 7$ года, что для обеих категорий статистически меньше, чем в 1 группе. Соответственно среди пациентов, проходивших оперативное лечение в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, основную долю составили больные в возрастной категории от 30 до 50 лет как среди мужчин (45,9%), так и у женщин (52,5%). Наименьшую долю, как и в 1 группе, составили больные в возрастной категории до 30 лет – 13,5% (мужчины) и 8,5% (женщины).

Выявленные возрастные особенности распределения пациентов с полипозным риносинуситом имеют важное социальное и экономическое значение, поскольку данная категория больных относится к представителям трудоспособного возраста. Преобладание в 1 группе ретроспективного этапа исследования больных старше 50 лет, вероятнее всего обусловлено, во-первых, высокой частотой распространения субклинических форм заболевания, неоднократно подчеркиваемой рядом авторов (Лопатин А.С., 2002; Рязанцев С.В., 2006; Tos M., 1995) и, во-вторых, несвоевременным обращением за

медицинской помощью. Доказательством вышесказанного является установленная по данным анамнеза длительность заболевания от момента появления первых симптомов заболевания до проведения оперативного вмешательства. Так, в 1 группе в 64,5% случаев она составила более 10 лет, в то время как среди пациентов 2 группы такая длительность заболевания отмечена только в 47,8% случаев (таблица 5).

Таблица 5.

Распределение пациентов в группах ретроспективного этапа исследования по длительности заболевания (от момента появления первых симптомов заболевания до проведения оперативного вмешательства)

Группы ретроспективного этапа исследования	Длительность заболевания, годы			
	1год	3года	До 5 лет	Более 10 лет
1 группа	9 (5,9%)	6 (3,9%)	39 (25,7%)	98 (64,5%)
2 группа	18 (8,7%)	48 (23,2%)	42 (20,3%)	99 (47,8%)

Жалобы пациентов в обеих группах ретроспективного анализа были типичными для данного заболевания: затруднение носового дыхания, выделения из носа, гипоосмия или anosmia.

Для выявления особенностей клинического течения и частоты рецидивирования ХПРС, а также оценки влияния на них сопутствующей патологии в группах ретроспективного этапа исследования выполнена структурная дифференциация больных, которая включала анализ наличия сопутствующей патологии в виде бронхиальной астмы, выраженного искривления перегородки носа и признаков гнойного воспаления.

В 1 ретроспективной группе установлено сочетание полипозного процесса с бронхиальной астмой, в том числе наличие аспириновой триады, у 32 человек (21,1%), наличие гнойно-полипозного риносинусита выявлено у 28 человек (18,4%), выраженное искривление перегородки носа и деформациями структур

остеомеатального комплекса (*concha bullosa*, *bulla ethmoidalis*) – у 16 человек (10,5%). При этом у 76 человек (50,0%), половины обследуемых, сопутствующей патологии не выявлено.

Во 2-ой ретроспективной группе установлено сочетание полипозного риносинусита с бронхиальной астмой в доле случаев (59 чел., 28,5%), схожей с таковой в 1-ой группе. Из них у 23 (11,1%) обследуемых присутствовала астматическая триада. Приблизительно в такой же, как и в 1-ой группе, части случаев течение полипозного риносинусита сопровождалось вялотекущим гнойно-воспалительным процессом (35 чел., 17,0%), у 29 больных (14,0%) отмечено выраженное искривление перегородки носа и деформации структур остеомеатального комплекса (*concha bullosa*, *bulla ethmoidalis*). У 8 пациентов в анамнезе была выполнена септопластика. Число обследуемых без сопутствующей патологии составило 84 (40,6%) человека. Полученные данные показывают необходимость более детального обследования пациентов с бронхиальной астмой, деформациями перегородки носа или длительными течением гнойного риносинусита для исключения субклинических форм ХПРС, а также являются важным аспектом при выборе тактики лечения данных больных.

Оценка частоты рецидивов полипозного риносинусита и выявление групп пациентов с ХПРС, требующих проведения повторного хирургического лечения в короткие сроки после ранее выполненного оперативного вмешательства, является важным аспектом в обосновании актуальности изучения структуры больных полипозным риносинуситом и последующей разработке методов противорецидивной терапии данного заболевания.

В связи с этим на основе данных анамнеза нами проведена ретроспективная оценка процентного соотношения рецидивов полипозного риносинусита в 1 и 2 группах исследования, ставших причиной проведения повторного оперативного лечения полипозного процесса.

В соответствии с выбранной позицией анализа среди больных 1 группы, госпитализированных в оториноларингологическое отделение БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1» рецидивирующий

характер ХПРС отмечен у 71 (47,0%) пациентов. Среди них наиболее частые рецидивы заболевания, потребовавшие проведения повторного оперативного вмешательства, наблюдались у 19 (26,8%) пациентов, имеющих бронхиальную астму или аспириновую триаду, и у 12 (16,9%) больных с полипозно-гнойным характером течения воспалительного процесса.

Во 2-ой группе пациентов, проходивших оперативное лечение в хирургическом отделении для взрослых ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, рецидивирующий характер течения полипозного риносинусита, потребовавший проведения повторного оперативного вмешательства, отмечался несколько реже по сравнению с пациентами 1-ой группы и составил 33,3% случаев (69 чел.).

Сопутствующая патология, представленная бронхиальной астмой и астматической триадой выявлена у большей части больных 2 группы 30,4% (21 чел.), против 26,8% (19 чел.) во 1 группе. У 11 (15,9%) пациентов, проходивших повторное хирургическое лечение в СПб НИИ ЛОР примерно в равной доле случаев по отношению к больным, прооперированным в ВКОБ №1, присутствовал гнойный характер течения полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах.

В 1 и 2 ретроспективных группах на основании данных хирургического анамнеза установлен вид ранее проведенного оперативного лечения ХПРС и рассчитана средняя продолжительность периода между предшествующей полипотомией и последним хирургическим лечением в ВКОБ №1 и СПб НИИ ЛОР соответственно.

Среди пациентов, госпитализированных в оториноларингологическое отделение БУЗ Воронежской области «Воронежской областной клинической больницы №1» для проведения повторного оперативного лечения по поводу ХПРС, петлевая полипотомия была ранее выполнена в других медицинских учреждениях 56 больным (78,9%), а эндоскопическая полисинусотомия - 15 пациентам (21,1%).

В анамнезе у пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, удаление полипов с использованием функциональной эндоскопической хирургии полости носа проводилось ранее в других медицинских учреждениях 21 (30,4%) больному, а доля петлевых полипотомий составила 69,6% (48чел.). Среди них 8 (11,59%) обследуемых данной группы имели в анамнезе более 2-х полипотомий петлей и страдали полипозно-гнойным риносинуситом в сочетании с астматической триадой.

В итоге в 1 ретроспективной группе соотношение частоты ранее перенесенных пациентами петлевых полипотомий к функциональным эндоскопическим хирургическим вмешательствам в полости носа по поводу ХПРС составило 3,7:1. Во 2 ретроспективной группе выполнение полипотомий с использованием петли выполнялись ранее больным несколько реже, их соотношение с эндоскопическими вмешательствами составило 2,3:1.

Средняя продолжительность периода между оперативными вмешательствами среди пациентов ВОКБ №1, не имеющих сопутствующей патологии респираторного тракта и признаков гнойного воспаления в полости носа, составила $4,6 \pm 0,4$ года. У больных полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой данный период носил менее продолжительный характер и составил $1,7 \pm 0,2$ года, а при полипозно-гнойной форме риносинусита - $2,4 \pm 0,6$ года.

Среди пациентов СПб НИИ ЛОР продолжительность периода между оперативными вмешательствами по поводу полипозного риносинусита при наличии сопутствующей патологии респираторного тракта в виде БА $2,1 \pm 0,5$ года, а при гнойно-полипозном риносинусите $2,6 \pm 0,9$ года – что достоверно выше, по сравнению с данным показателем у больных 1-ой группы. При отсутствии отягощенного аллергоанамнеза и бронхиальной астмы у пациентов 2 ретроспективной группы промежуток между полипотомиями составил в среднем $6,7 \pm 0,3$ года.

Полученные данные показывают, что продолжительность периода между оперативными вмешательствами у пациентов полипозным риносинуситом во многом зависит от наличия сопутствующей бронхиальной астмы и присоединения гнойного воспалительного процесса, которые у пациентов 1 группы способствовали сокращению межрецидивного периода на $3,3 \pm 0,2$ года, а у больных 2 группы – на $4,6 \pm 0,3$ года.

В связи с этим при выборе тактики лечения больных ХПРС особое внимание необходимо уделять наличию сопутствующей патологии бронхолегочной системы и гнойному характеру течения полипозного процесса. Кроме этого немаловажное значение в создании продолжительной ремиссии принадлежит объему ранее проводимого оперативного лечения. В данном случае наиболее продолжительная ремиссия у больных 2 группы обусловлена преимущественным выполнением видеоэндоскопических полисинуситомий, которые позволяют максимально удалить полипозно измененную слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух.

3.2. Ретропективный анализ морфологических характеристик полипов носа

Оценка морфологических особенностей тканей носовых полипов является важным аспектом не только при проведении дифференциальной диагностики полипозного риносинусита с другими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, но и при обосновании возможных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития полипозного процесса.

В этой связи выполнен анализ результатов гистологического исследования биоптатов носовых полипов, интраоперационно удаленных у пациентов 1 и 2 групп ретроспективного этапа исследования. Среди 60 изученных образцов нами на основе преобладающей клеточной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки выделено 3 гистологических типа:

- I тип характеризовался преимущественным преобладанием лимфоплазмочитарной инфильтрации и незначительной эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации стромы отмечен в 29 (48,3%) образцах;
- II тип отличался выраженной эозинофильной инфильтрацией и присутствием в незначительном количестве в строме полипа лимфоцитов, плазмочитов и нейтрофилов – у 17 (28,3%) препаратов;
- III тип биоптатов носовых полипов имел выраженную воспалительную инфильтрацию с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, а эозинофилы и плазмочиты были единичными в 14 (23,4%) образцах.

Сопоставление результатов гистологического исследования с данными анамнеза 60 больных ХПРС, у которых был взят материал в ходе оперативного вмешательства для проведения гистологического исследования выявил, что I гистологический тип в 45,0% случаев (27чел.) соответствовал пациентам, которые не имели сопутствующей патологии бронхолегочной системы и признаков гнойного воспаления. II тип присутствовал у 13 (76,5%) больных ХПРС в сочетании с бронхиальной астмой и аллергией, III тип был наиболее характерен для гнойно-полипозного риносинусита (10чел., 71,4%). Необходимо отметить, что у пациентов с ХПРС и грубым искривлением перегородки носа II и III типы клеточной инфильтрации были выявлены практически в равной степени, что следует расценивать как возможный признак скрытой аллергической реакции при наличии II типа (4чел., 23,5%) или как показатель латентного течения гнойного процесса в случае III гистологического типа (4чел., 28,6%), а I тип был выявлен у только у 2 больных с деформацией перегородки носа (6,9%).

Установленное наличие различных типов клеточной инфильтрации указывают на существование различных патогенетических механизмов в развитии ХПРС, среди которых имеют немаловажное значение аллергические реакции и бактериальное воспаление. Это в свою очередь создает необходимость

дифференцированного и более детального изучения структурных и функциональных изменений, происходящих на уровне слизистой оболочки полости носа и в организме в целом у пациентов с ХПРС для создания патогенетически обоснованных схем лечения данного заболевания.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ позволяет утверждать, что структура пациентов, страдающих полипозным риносинуситом, неоднородна по возрастным, половым критериям, по виду течения воспалительного процесса и наличию сочетанной бронхолегочной патологии. При этом не исключается роль сопутствующей патологии у больных ХПРС в развитии и рецидивировании полипозного процесса. Оценка особенностей гистологической картины биоптатов носовых полипов требует дальнейшего изучения и может быть использована при выборе тактики в лечения.

Сравнение показателей рецидивирования полипозного процесса показывают сокращение продолжительности ремиссии ХПРС в большей степени у пациентов с бронхиальной астмой и полипозно-гнойным риносинуситом.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИПОЗНЫМ И ПОЛИПОЗНО- ГНОЙНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

4.1. Результаты структурной дифференциации пациентов в рамках клинического проспективного исследования

В 3 и 4 проспективных группах исследования среди пациентов с ХПРС и ХПГРС также преобладали мужчины, их соотношение к женщинам составило 1,4:1. Средний возраст больных составил $46,12 \pm 13,99$ лет. Количественная характеристика по полу и возрасту пациентов 3 и 4 групп исследования представлена в таблице 6.

Таблица 6.

**Количественная характеристика по полу и возрасту 3 и 4 групп
исследования**

Группы	Пол	Возраст, лет						Всего	
		до 30		30-50		старше 50			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3, n=188	Мужчины	15	13,8	44	40,4	50	45,9	109	58,0
	Женщины	11	13,9	31	39,2	37	46,8	79	42,0
4, n=57	Мужчины	9	28,1	13	40,6	10	31,3	32	56,1
	Женщины	5	20,0	15	60,0	5	20,0	25	43,9

В 3-ой группе пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления число мужчин составило 109 чел., женщин – 79, соотношение этих категорий внутри группы – 1,38:1. Возраст женщин колебался от 20 до 77 лет, средний возраст составил $47,89 \pm 13,79$ лет. Возраст мужчин колебался от 18 до 78 лет, средний возраст составил $47,28 \pm 14,73$ года.

Во 4 группу исследования вошло 32 мужчины и 25 женщин, соотношение внутри группы по половому признаку составило 1,28:1 соответственно. Возраст пациенток колебался от 25 до 65 лет, средний возраст составил $40,76 \pm 10,87$ лет. Возраст мужчин был от 26 до 73 лет, средний возраст – $42,94 \pm 13,93$ года, что в очередной раз подчеркивает преимущественное распространение как полипозного, так и полипозно-гнойного риносинусита среди трудоспособного населения, и имеет важное социальное и экономическое значение. Различия значений среднего возраста мужчин и женщин между группами не имели статистической значимой разницы ($p \geq 0,05$).

Согласно распределению пациентов на подгруппы по критерию наличия или отсутствия сопутствующей патологии респираторного тракта из общей выборки больных полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления в подгруппу 3а. вошли 125 (66,5%) пациентов без сопутствующей патологии респираторного тракта, а подгруппу 3б. составили 63 (33,5%) обследуемых, из которых 31 (49,2%) пациента имели сочетание полипозного процесса с бронхиальной астмой и 32 (51,8%) больных с астматической триадой.

Среди пациентов 4 группы с полипозно-гнойным риносинуситом в подгруппу 4а. вошли 30 (52,63%) пациентов без сопутствующей патологии респираторного тракта, а в подгруппу 4б. вошли 27 (47,37%) больных, из которых у 2 (7,40%) имелась сопутствующая бронхиальная астма, и у 25 (92,60%) человек – астматическая триада.

Среди обследуемых больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом хотя бы одно оперативное лечение в виде полипотомии носа присутствовало в анамнезе у 97 (39,6%) больных (таблица 7). При этом у пациентов 3 группы ранее проведенное хирургическое лечение полипозного риносинусита выявлено в 35,1% случаев, в то время как среди обследуемых 4 группы с полипозно-гнойным риносинуситом полипотомия проводилась ранее 54,4% пациентам.

Распределение пациентов 3 и 4 групп исследования по характеру течения полипозного риносинусита

Группы и подгруппы исследования	Число пациентов		Характер течения полипозного процесса			
			Впервые выявленный		Рецидивирующий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3 группа	188	100	122	64,9	66	35,1
подгруппа 1а.	125	66,5	97	77,6	28	22,4
подгруппа 1б.	63	33,5	25	39,7	38	60,3
4 группа	57	100	26	45,6	31	54,4
подгруппа 2а.	30	52,6	20	66,7	10	33,3
подгруппа 2б.	27	47,4	6	22,2	21	77,8
всего	245	100%	148	60,4	97	39,6

Анализ течения ХПРС в подгруппах показывает, что у пациентов, имеющих сопутствующую бронхиальную астму или астматическую триаду, рецидивы после хирургического лечения отмечались более часто. Так, в подгруппах 3б. и 4б. доли таких больных составили 60,3% и 77,8% случаев соответственно против 22,4% и 33,3% в подгруппах 3а. и 4а. При этом обращает на себя внимание самая большая частота рецидивирующего течения заболевания в подгруппе 4б. – 77,8% случаев. Эти данные указывают на необходимость более детального изучения особенностей течения ХПРС как с гнойным характером воспаления, так и при сочетании с бронхиальной астмой (аспириновой триадой).

Анализ видов ранее перенесенных оперативных вмешательств по данным анамнеза у пациентов в группах исследования показал следующее. У больных 3

группы установлена однократная полипотомия в 47 (71,2%) случаях, однократная полипотомия в сочетании с одномоментной септопластикой – у 7 (10,6%) пациентов. Неоднократное удаление полипов проводилось 20 (30,3%) больным, и 7 (10,6%) обследуемым выполнялась только септопластика (таблица 8).

Таблица 8.

Распределение пациентов 3 и 4 групп с рецидивирующим полипозным риносинуситом по количеству ранее перенесенных оперативных вмешательств

Группы и подгруппы исследования	Виды ранее перенесенных оперативных вмешательств					
	однократная полипотомия		неоднократные полипотомии носа		подслизистая резекция перегородки носа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3а., n=28	23	82,1	5	17,9	9	32,1
3б., n=38	24	63,2	15	39,5	5	13,2
3 группа, n=66	47	71,2	20	30,3	14	21,2
4а., n=10	7	70,0	1	10,0	5	50,0
4б., n=21	13	61,9	7	33,3	5	23,8
4 группа, n=31	20	64,5	8	25,8	10	32,3
всего, n=97	67	69,1	28	28,9	22	22,7

Во 4 группе однократная полипотомия была выполнена 20 (64,5%) больному, в сочетании с септопластикой – у 7 (22,6%) человекам, неоднократное удаление полипов отмечено у 8 (25,8%) обследуемых, только септопластика – у 3 (9,7%) больных.

Обращает на себя внимание большая частота оперативных вмешательств в подгруппах 3б. и 4б. (39,5% и 33,3% случаев соответственно) по сравнению с подгруппами 3а. и 4а (17,9% и 10,0% соответственно), что свидетельствуют о возможном влиянии соматической патологии на развитие рецидивов полипозного

риносинусита, в особенности при наличии бронхиальной астмой и аспириновой триады.

В 3 и 4 группах и подгруппах исследования проведена структурная дифференциация пациентов по наличию или отсутствию аллергии к основным группам аллергенов (бытовых, пылевых, эпидермальных и пищевых), присутствию функционально значимого искривления перегородки носа и нарушений метаболизма арахидоновой кислоты, проявляющихся в гиперчувствительности к аспирину и другим нестероидным противовоспалительным средствам.

Проведенная обработка данных анамнеза показала, что наличие аллергии на основные группы аллергенов отмечено у пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления в 64,9% случаев, что в несколько выше по сравнению с больными полипозно-гнойным риносинуситом – 54,4% случаев (таблица 9). Непереносимость аспирина у пациентов 3 группы выявлена в несколько меньшей доли случаев по сравнению с обследуемыми 4 группы (26,6%, против 33,3%). Наличие выраженного искривления перегородки носа в общей выборке в 1,8 раза (64,9%) чаще присутствовало у больных полипозно-гнойным риносинуситом, по отношению к обследуемым 3 группы (36,2%), что позволяет расценивать анатомические деформации внутриносовых структур в качестве предрасполагающих факторов к развитию полипозно-гнойной формы риносинусита (таблица 9).

При анализе частоты встречаемости аллергических реакций, анатомических деформаций внутриносовых структур и непереносимости аспирина внутри подгрупп исследования также выявлен ряд особенностей.

В 3а. подгруппе более чем у половины больных (55,2%) был отягощен аллергоанамнез в отношении основных видов аллергенов, искривление перегородки носа установлено у каждого 4-го пациента (26,4%), у 17 (13,6%) обследуемых отмечена непереносимость аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств.

Наличие сопутствующей патологии в группах исследования

Группы и подгруппы	Наличие сопутствующей патологии					
	аллергические реакции на основные группы аллергенов		грубое искривление перегородки носа		непереносимость НПВС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Подгруппа 3а., n=125	69	55,2	33	26,4	17	13,6
Подгруппа 3б., n=63	53	84,1	35	55,6	37	58,7
3 группа, n=188	122	64,9	68	36,2	50	26,6
Подгруппа 4а., n=30	6	20,0	21	70,0	0	0,0
Подгруппа 4б., n=27	25	92,6	16	59,3	19	70,4
4 группа, n=57	31	54,4	37	64,9	19	33,3
всего, n=245	153	62,5	125	51,0	69	28,2

В подгруппе 3б. аллергические реакции в отношении основных аллергенов присутствовали значительно чаще, а именно в 84,1% случаев, в 2 раза чаще (55,6% против 26,4% в 1а.) наблюдалось искривление перегородки носа, более чем у половины больных (58,7%) аллергоанамнез был отягощен в отношении аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств против 13,6% случаев в 3а.

Среди пациентов 4а. подгруппы аллергические реакции отмечались значительно реже, чем у больных подгруппы 4б. с сопутствующей бронхиальной астмой, а именно в 20,0% случаев против 92,6%, однако выраженные анатомические деформации перегородки носа были выявлены чаще, чем у больных подгруппы 4б. и составили 70% случаев против 59,3%.

Во 4б. подгруппе практически у всех больных (92,6%) присутствовала аллергия на различные бытовые, пыльцевые, эпидермальные или пищевые аллергены и наиболее часто по сравнению с другими подгруппами, а именно в 70,4% случаев, отмечена непереносимость аспирина и других нестероидных

противовоспалительных средств. Искривление перегородки носа наблюдалось у каждого 2-го пациента (59,26%) в данной подгруппе.

Основными клиническими симптомами полипозного риносинусита у пациентов 3 группы были: выраженное нарушение носового дыхания, отсутствие обоняния и выделения из носа. При оценке симптомов согласно принятой шкале среднее значение затруднения носового дыхания составило $2,56 \pm 0,96$ балла, нарушения функции обоняния – $3,62 \pm 0,11$ балла. В меньшей степени больные жаловались на наличие выделений из носа, среднее значение которого составило $2,09 \pm 0,74$ балла. У обследуемых 4 группы в связи с вялотекущим течением гнойно-полипозного процесса преобладали жалобы на выделения из носа – $3,41 \pm 0,79$ балла, что превышало таковой в 3 группе. Отсутствие обоняния пациентами 4 группы оценивалось в среднем в $3,11 \pm 0,19$ балла, а нарушение носового дыхания в $2,23 \pm 0,67$ балла.

4.2. Определение диагностической значимости клинического анализа крови при полипозном и полипозно-гнойном риносинусите

Исследование клинического анализа крови проведено всем обследуемым пациентам 3 и 4 групп для выявления острых и хронических воспалительных процессов и оценки признаков аллергического воспаления. Наибольшее внимание в клиническом анализе крови уделялось определению общего содержания лейкоцитов, процентному содержанию нейтрофилов, поскольку последние являются активными участниками фагоцитоза в организме, и эозинофилов, обеспечивающих формирование ответной реакции на аллергены и выполняющих детоксикационную функцию в организме.

У пациентов 3 группы среднее содержание лейкоцитов в крови составило $7,07 \pm 1,59 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, у обследуемых 4 группы – $8,05 \pm 1,90 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, что говорит об отсутствии воспалительного процесса. Статистически значимых различий между данными показателями у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом не выявлено ($p=1,17$). Значительное превышение нормы

эозинофилов в лейкоцитарной формуле – $12 \pm 7,52\%$ присутствовало у пациентов в подгруппах 3б. и 4б. с астматической триадой ($p < 0,05$). Умеренная эозинофилия – $7,5 \pm 1,8\%$ зарегистрирована у больных с сопутствующей бронхиальной астмой и аллергией в 3 группе у 46,3% пациентов и в 4 группе в 49,1% случаев с процентным соотношением нейтрофилов – $8,1 \pm 1,9\%$.

В лейкоцитарной формуле у больных 3 и 4 групп исследования отсутствовал сдвиг лейкограммы влево (увеличение доли палочкоядерных нейтрофилов и появление метамиелоцитов и миелоцитов), что свидетельствует об отсутствии острого воспаления. Содержание нейтрофилов в периферической крови у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом составило $51,63 \pm 6,76\%$, а у больных с полипозным риносинуситом без признаков гнойного обострения – $60,15 \pm 7,34\%$. Необходимо отметить, при том, что оба значения находятся в референсном диапазоне 47 – 72%, в 4 группе в 69% случаев зарегистрирована нейтропения – содержание нейтрофилов менее 47%, что может являться предрасполагающим фактором для развития транзиторного иммунодефицита и оказывать влияние на реализацию механизмов неспецифической резистентности.

4.3. Результаты лабораторных исследований состояния иммунитета у больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом до лечения

4.3.1. Показатели функционирования механизмов неспецифической защиты

В 3 и 4 группах исследования при проведении иммунологического обследования установлено снижение показателей неспецифической резистентности, а именно фагоцитарной активности нейтрофилов крови и фагоцитарного индекса. Наиболее выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов до $40,3 \pm 6,9\%$ (65 – 95%) и снижение фагоцитарного индекса до $2,70 \pm 1,09$ Ед (норма 5,0 – 10,0 Ед) отмечено у пациентов с гнойно-полипозным риносинуситом по отношению к референсным значениям. У больных

с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления фагоцитарная активность нейтрофилов составила $42,3 \pm 4,7\%$, а фагоцитарный индекс - $2,99 \pm 0,96$ Ед соответственно. Данные показатели были ниже референсных значений, статистически значимых различий между 3 и 4 группами не получено ($p=0,15$).

Для анализа фагоцитарной активности нейтрофилов в выборке, включающей пациентов 3 и 4 групп, было использовано нормально распределение показателей неспецифической резистентности (которое в данной ситуации возможно применить) для вычисления доверительного интервала для вероятности 95%, который в данной выборке до лечения составил 32,37–51,62 %, со средним значением фагоцитарной активности нейтрофилов 42,0%. Следует отметить, что и нижняя и верхняя граница доверительного интервала были гораздо ниже контрольных значений данных показателей неспецифической резистентности в норме. Установленное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов в 3 и 4 группах исследования, вероятнее всего, обусловлено снижением содержания нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови, которые непосредственно осуществляют фагоцитоз в ответ на воздействие различных бактериальных и вирусных агентов, и является объективным доказательством нарушений в системе неспецифического клеточного иммунитета, происходящих на фоне хронического воспалительного процесса, в большей степени при гнойно-полипозной форме риносинусита. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов может быть связано также с рядом других причин: нарушением процессов хемотаксиса нейтрофилов, адгезии фагоцитов к объекту, образования фагосомы и фаголизосомы, а также нарушением процессов киллинга и расщепления объекта и др., однако все это указывает на снижение устойчивости организма к инфекции (Хаитов Р.М., 2016; Сбойчаков В.Б. и соавт. 2015).

Таким образом, учитывая важность фагоцитарной активности нейтрофилов крови, как механизма неспецифической защиты врожденного иммунитета организма и исходное ее нарушение у пациентов обеих групп исследования, показатели фагоцитоза можно расценивать в качестве показателей нарушения

гомеостаза иммунитета на фоне течения полипозного и полипозно-гнойного риносинусита (Никулин Б.А., 2008).

В этой связи оценка основных показателей неспецифической резистентности является необходимым условием при назначении системных глюкокортикоидных препаратов, которые способны вызывать снижение выброса нейтрофилов из костного мозга, угнетать фагоцитоз, блокируя миграцию, накопление и адгезию к патогенам нейтрофилов в очагах воспаления.

4.3.2. Сравнительная оценка уровней иммуноглобулинов А, М, G и Е

Длительная персистенция воспалительного процесса способствует истощению гуморального звена иммунитета и может приводить к нарушению синтеза общих иммуноглобулинов классов А, М, G и Е. Циркулирующие в крови иммуноглобулины А, М, G являются важными показателями состояния первой линии противомикробной защиты. Колебания уровней содержания этих антител в крови зависят от состояния слизистой оболочки полости носа и организма в целом и являются индикатором активности воспалительного процесса, поскольку IgA и IgM тормозят адгезию микроорганизмов к поверхности клеток эпителия и препятствуют их проникновению во внутреннюю среду организма, а IgG осуществляют реакции иммунного очищения (клиренса), предупреждая тем самым развитие местных воспалительных процессов (Плужников М.С. и соавт., 2008; Рязанцев С.В. и соавт., 2000). В связи с этим определение в крови иммуноглобулинов А, М, G при полипозном и полипозно-гнойном риносинуситах до лечения и на фоне проводимой терапии позволяет оценить потенциал гуморального иммунного ответа без учета антигенной специфичности.

Оценка общей иммунологической реактивности организма у пациентов 3-ей и 4-ой групп на основе определения концентрации иммуноглобулинов А, М и G в крови не выявила существенных отклонений данных показателей первой линии противомикробной защиты от физиологической нормы (таблица 10), что не согласуется с данными ряда авторов (Верткин А.Л. и соавт., 1998; Еременко Ю.

Е., 2015; Лиханова М.А. и соавт., 2014; Русанова Е.В. и соавт., 2008; Vanlerberghe L. м., 2006; Vanlerberghe L. et al., 2014). Однако концентрации Ig G у пациентов 4 группы соответствовала нижней границе нормы и статистически значимо отличалась от показателей концентрации данного антитела у больных полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления ($p < 0,05$), что следует расценивать как возможное уменьшение потенциала гуморального иммунного ответа у больных полипозно-гнойным риносинуситом вследствие ослабления противоинфекционной защиты организма.

Таблица 10.

**Содержание иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови у
пациентов 3 и 4 групп исследования до лечения**

Группы исследования	Иммуноглобулины, г/л		
	Ig A	Ig M	Ig G
	норма 0,7 – 4,0 г/л	норма 0,4 – 2,3 г/л	норма 7 – 16 г/л
3 группа	2,12±0,95	1,26±0,66	11,07±3,96
Т-критерий Стьюдента	0,477	0,242	0,007
4 группа	2,05±1,10	1,12±0,57	9,07±3,21

При анализе уровней иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови у пациентов 3а. подгруппы с полипозным риносинуситом без сопутствующей патологии бронхолегочной системы по сравнению с больными подгруппы 3б., имеющими в анамнезе бронхиальную астму, а также при сравнении данных показателей между подгруппами 4а. и 4б. статистически значимых отличий ни в первом, ни во втором случае не выявлено ($p \geq 0,05$). Это позволяет исключить влияние бронхолегочной патологии в виде бронхиальной астмы на уровни общих

иммуноглобулинов А, М и G в крови у больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом (таблица 11).

Таблица 11.

Содержание иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови у пациентов в подгруппах а. и б. исследования до лечения

Иммуноглобулины, г/л	3 группа		4 группа	
	3а. подгруппа	3б. подгруппа	4а. подгруппа	4б. подгруппа
Ig A	2,20±1,02	2,24±0,81	2,17±1,15	1,90±1,06
Ig M	1,24±0,69	1,33±0,60	1,09±0,37	1,16±0,79
Ig G	10,90±3,69	11,48±4,59	9,50±3,04	8,48±3,45

Для изучения особенностей аллергизации организма у больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом выполнено определение концентрации общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови до лечения. Уровни данного иммуноглобулина у пациентов 3 и 4 группы, не имеющих аллергию и бронхиальную астму, соответствовали норме (0–100МЕ/мл). У 85,7% больных 3б. подгруппы и 77,8% обследуемых 4б. подгруппы группы концентрация общего иммуноглобулина Е была значительно выше ($p<0,05$), чем у лиц без отягощенного аллергического анамнеза и патологии бронхолегочной системы. Так, среди пациентов с сопутствующей аллергией и астмой в 3 группе концентрация общего Ig Е до лечения составила $356,7\pm98,60$ МЕ/мл, у обследуемых 4 группы – $254,60\pm135,31$ МЕ/мл.

Следует отметить, у 9 (14,3%) пациентов 3 группы и 6 (22,2%) больных 4 группы с бронхиальной астмой (астматической триадой) уровни общего Ig Е не превышали физиологических норм и составили $76,49\pm18,61$ МЕ/мл и $53,20\pm24,31$ МЕ/мл соответственно. Отсутствие повышения данного показателя может быть

обусловлено рядом причин: эффектом мишени, заключающимся в миграции иммуноглобулинов Е из крови на поверхность тучных клеток в органах-мишенях в «готовности» к контакту с аллергеном, а также значительно более низкой концентрацией специфических антител Ig Е по сравнению с пулом общих иммуноглобулинов Е, в результате чего данный показатель может быть в пределах нормы, в то время как кожная проба и специфические Ig Е будут положительными.

4.4. Результаты телевизионной микроскопии мерцательного эпителия при полипозном и полипозно-гнойном риносинуситах до лечения

Функциональное состояние мукоциллиарной системы слизистой оболочки полости носа во многом зависит от согласованной деятельности ресничек и покрывающего их секрета (Захарова Г.П. и соавт., 2010; Шапаренко Б.А. и соавт., 1985). При телевизионной прижизненной микроскопии препаратов слизистой оболочки полости носа у больных 3 группы с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления средняя частота биения ресничек в области нижней носовой раковины составила $9,8 \pm 4,5$ Гц, а в области носового полипа – $8,2 \pm 3,8$ Гц. В связи с тем, что в ходе исследования не получено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$) между зарегистрированной ЧБР в области нижней носовой раковины и частотой движения ресничек, определяемой в области носового полипа, дальнейшее изучение и статистическая обработка результатов данного параметра двигательной активности мерцательного эпителия проводилось в области нижней носовой раковины. В ходе анализа показателей ЧБР у пациентов 3 группы выявлено преимущественное преобладание зон с низкой частотой биения ресничек (4-6 Гц), присутствующих в среднем на 33,8% - 47,9% общей площади изучаемых препаратов, а также наличие участков со средней частотой биения ресничек (6-10 Гц), которые определялись на 23,6% - 42,6% площади исследуемых участков (рисунок 1).

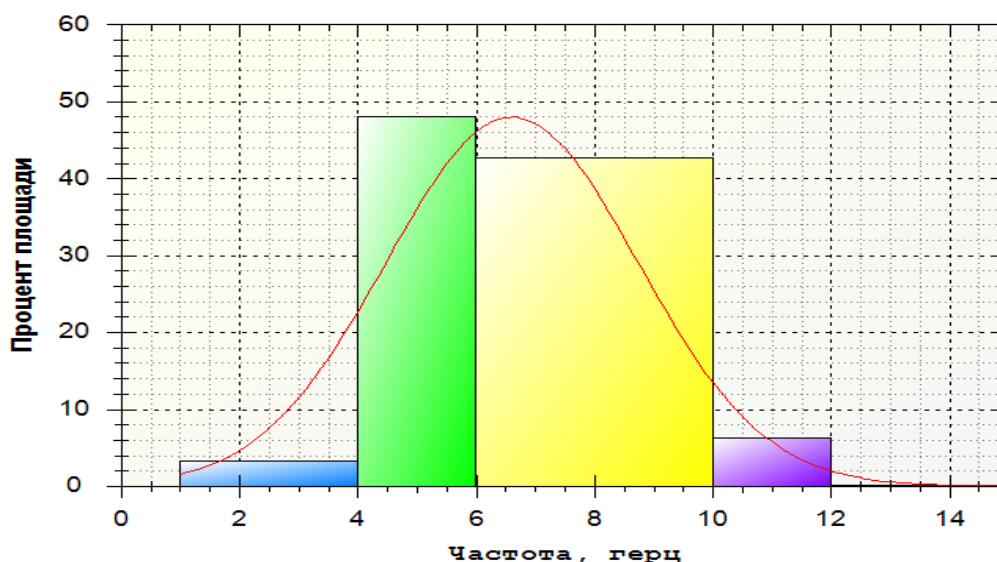


Рисунок 1. Показатели распределения частоты биения ресничек в выделенных зонах у пациентов с полипозным риносинуситом

У больных 4 группы с полипозно-гнойным риносинуситом вне обострения воспалительного процесса средняя частота биения ресничек в области нижней носовой раковины составила $5,2 \pm 4,5$ Гц, а в области носового полипа – $5,5 \pm 3,8$ Гц. При этом статистически значимых различий между зарегистрированной ЧБР в области нижней носовой раковины и частотой движения ресничек, определяемой в области носового полипа также не было установлено ($p > 0,05$), в связи с этим дальнейшая статистическая обработка и определение распределения двигательной активности мерцательного эпителия проводилось в области нижней носовой раковины. Определение двигательной активности мерцательного эпителия у данных пациентов обнаружило, что зоны с слабой частотой (1-4 Гц) движения ресничек регистрировались на 38,8%-41,5% площади и низкой ЧБР (4-6 Гц) на 25%-33,5% площади. Участки со средним и высоким (10-12 Гц) движением ресничек присутствовали значительно реже и составляли от 5 до 15,7% площади исследуемых препаратов (рисунок 2).

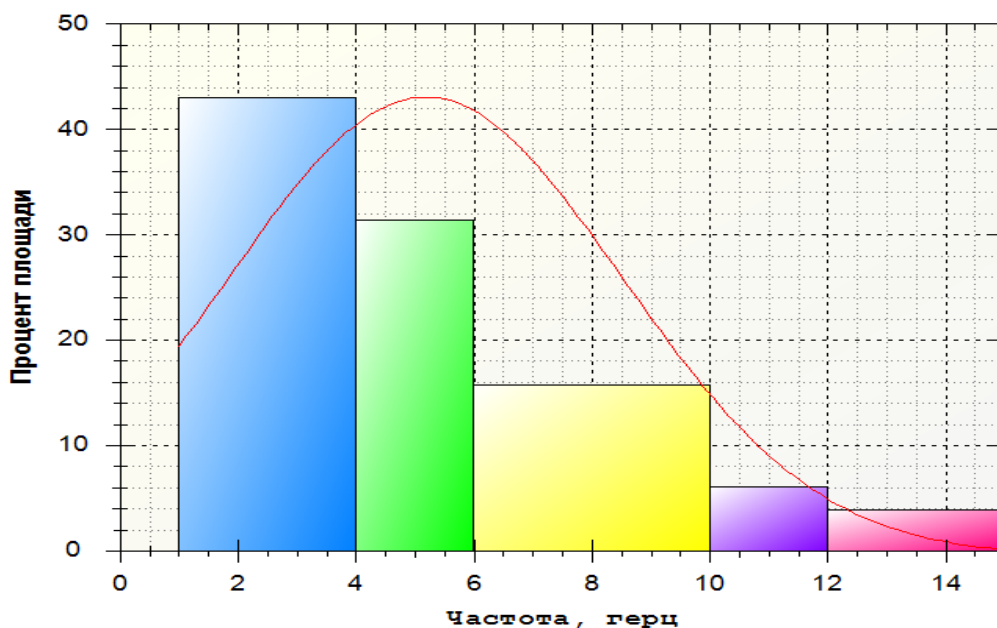


Рисунок 2. Показатели распределения частоты биения ресничек в выделенных зонах у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом после перфузии физиологическим раствором

Следует отметить, что в отдельных участках препаратов у больных гнойно-полипозным риносинуситом наблюдалось полное отсутствие двигательной активности ресничек, что было обусловлено присутствием на поверхности эпителия слизистой оболочки носового полипа и нижней носовой раковины обильного мутного слизисто-гнойного отделяемого. Экспериментально была выполнена перфузия исследуемых микропрепаратов физиологическим раствором, которая позволила удалить вязкое отделяемое с поверхности ресничек мерцательного эпителия. В результате в ходе проведенного эксперимента наблюдалось появление двигательной активности ресничек в тех участках препаратов, где она прежде отсутствовала, а также статистически значимое увеличение зон со средней ЧБР до 48,4 % против 11,2% (до перфузии физиологическим раствором) площади исследуемого участка и появление единичных зон с высокой частотой движения ресничек примерно на 6,5% площади ($p < 0,05$). Зарегистрированное в эксперименте восстановление, а в ряде выделенных зон значимое повышение частоты движения ресничек после эвакуации вязкого отделяемого с поверхности мерцательного эпителия слизистой

оболочки носового полипа обосновывает необходимость применения у данных больных ирригационной терапии солевыми изотоническими растворами.

У здоровых добровольцев ЧБР в области нижней носовой раковины колебалась от 10,49 до 14,99 Гц, среднее значение составило $13,9 \pm 3,9$ Гц. При этом зоны с быстрым движением ресничек составили 64,3% площади, а с высоким - 37,7%. При проведении сравнительной оценки двигательной активности реснитчатого эпителия у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом выявлено статистически достоверное снижение частоты биения ресничек, по сравнению со значениями данного параметра двигательной активности мерцательного эпителия в контрольной группе здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Следует отметить, что нарушения ЧБР у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом носили наиболее выраженный характер (рисунок 3).

Таким образом, результаты телевизионной микроскопии реснитчатого эпителия указывают на наличие вторичной цилиарной дискинезии мерцательного эпителия у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом, наиболее выраженной при гнойном характере течения воспалительного процесса. Установленное снижение ЧБР вплоть до полной неподвижности ресничек у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом носит обратимый характер и обусловлено в значительной мере функциональными нарушениями вследствие гиперсекреции слизи на фоне хронического воспалительного процесса.

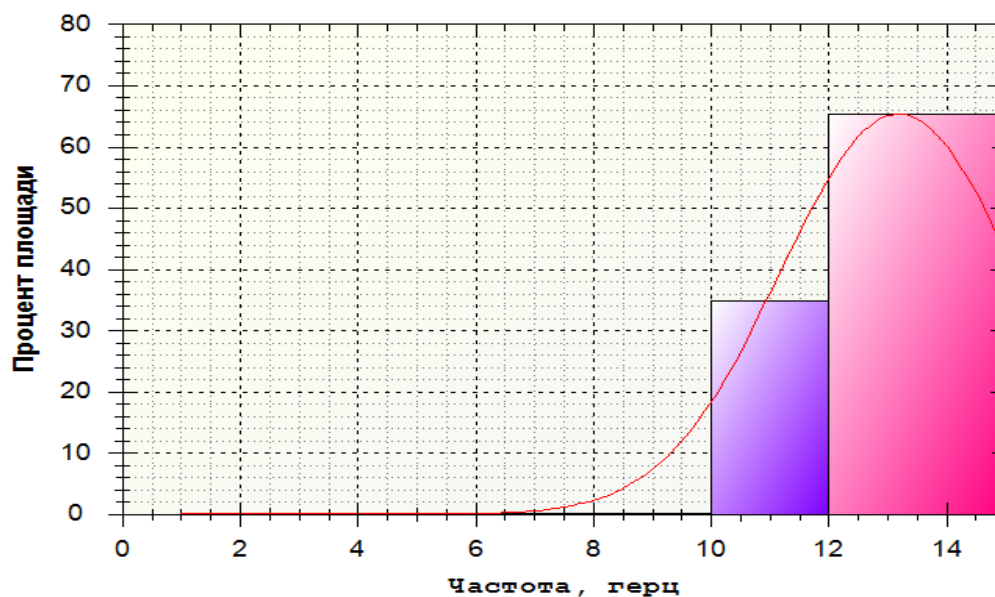


Рисунок 3. Показатели распределения частоты биения ресничек в выделенных зонах у здоровых добровольцев

4.5. Цитологические и гистологические особенности слизистой оболочки полости носа и тканей носовых полипов у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом

При изучении цитологических препаратов пациентов с полипозным и гнойно-полипозным риносинуситом преимущественно были обнаружены полностью сохранные цилиндрические клетки с отчетливо выраженными ресничками и ядрами, локализованными в базальной части, что указывает на отсутствие значительно выраженных патологических изменений структуры клеток, несмотря на течение хронического воспалительного процесса (рисунок 4 А и Б). В отдельных препаратах обнаружены реснитчатые клетки различной степени сохранности с признаками дистрофически-дегенеративных изменений, выражающихся в уплощении формы клеток, увеличении ядра и его смещении в центр клетки, а также вакуолизацией цитоплазмы. Выше перечисленные цитологические особенности носили более выраженный характер при наличии полипозно-гнойного характера течения синусита в сочетании бронхиальной

астмой, что является важным аспектом в отношении прогноза эффективности лечения и продолжительности межрецидивного периода у данных больных.

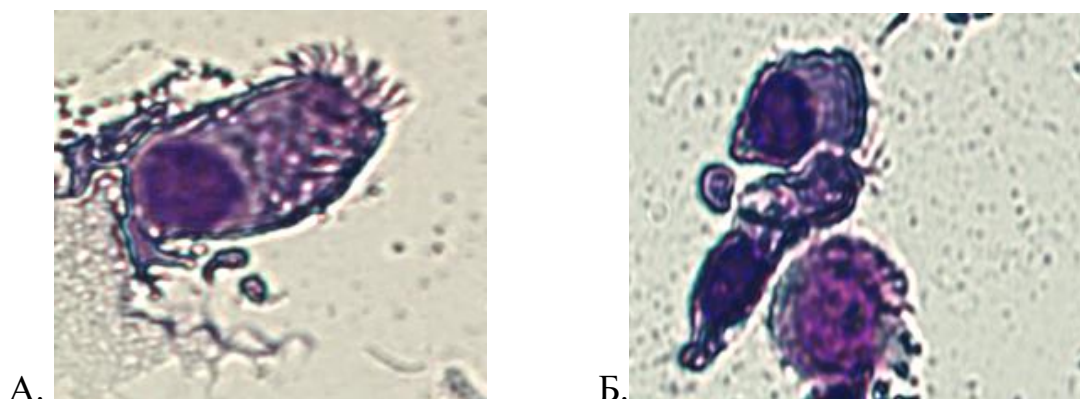


Рисунок 4. Реснитчатые клетки слизистой оболочки полости носа больного полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления (Об. 40 х Ок. 10х): а – сохранные реснитчатые клетки слизистой оболочки полости носа; б – видоизмененные реснитчатые клетки слизистой оболочки полости носа.

Гистологическое исследование биоптатов носовых полипов обнаружило присутствие цилиндрического многорядного реснитчатого эпителия с ресничками на большей протяженности участков препаратов как у пациентов с полипозным, так и больных с полипозно-гнойным характером течения заболевания. Количество зон с метаплазией и переходом эпителия в однорядный кубический, а также участки с отсутствием ресничек были единичными, что говорит о преимущественной сохранности структуры мерцательного эпителия и отсутствии выраженных дегенеративно-дистрофических изменений как у пациентов с полипозным, так и полипозно-гнойным риносинуситом, что следует расценивать как развитие компенсаторно-приспособительных реакций со стороны слизистой оболочки полости носа на фоне длительного течения воспалительного процесса (рисунок 5А и Б).

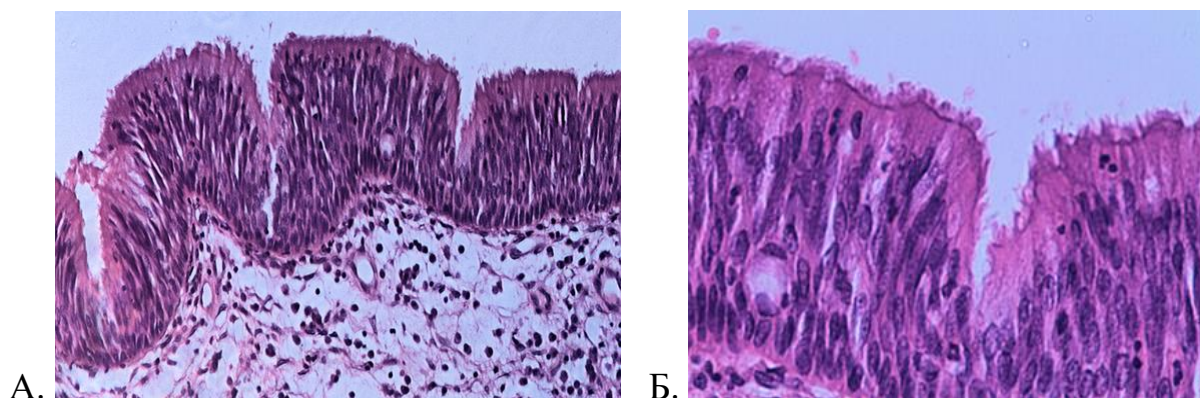


Рисунок 5. Срез биоптата носового полипа пациента Д. с гнойно-полипозным риносинуситом. Окраска гематоксилином и эозином: а - Об.20.Ок.15; б - Об.90.Ок.15.

4.6. Распространенность полипозного процесса по данным компьютерной томографии околоносовых пазух и видеоэндоскопического исследования полости носа по классификации Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова (2002)

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография околоносовых пазух и видеоэндоскопическое исследование полости носа. На основании анализа полученных данных в 3 группе исследования I стадия поражения полипозным процессом полости носа и околоносовых пазух была установлена у 12 (6,4%) пациентов, II стадия – у 62 (33,0%) больных, III стадия распространенности носовых полипов была выявлена у 84 (44,7%) больных и IV стадия – у 30 (16,0%) обследованных. При этом в 3б. подгруппе III стадия распространенности полипозного процесса была выявлена у 34 (40,5%) больных, а IV стадия – у 20 (66,7%) пациентов, что говорит о более распространенном поражении полипозным процессом околоносовых пазух при сопутствующей патологии респираторного тракта.

Во 4-ой группе наблюдения I стадия поражения полипозным процессом полости носа и околоносовых пазух присутствовала у 3 (5,3%) больных, II стадия – у 18 (31,6%) пациентов, III стадия вовлечения в полипозный процесс

околоносовых пазух и полости носа отмечена у 22 (38,6%) обследуемых и у 14(24,6%) больных установлена IV стадия распространения полипозного процесса. При этом практически каждый 2-ой больной с III стадией (45,5%) и IV стадией (50,0%) вовлечения в полипозный процесс полости носа и околоносовых пазух страдал бронхиальной астмой или астматической триадой.

Результаты анализа данных КТ околоносовых пазух и эндоскопического исследования показывают наличие более выраженного распространения полипозного процесса у пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией в бронхиальной астмы астматической триадой.

4.7. Комплексная оценка функции носового дыхания у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом до лечения

Передняя активная риноманометрия (ПАРМ), ринорезистометрии и акустической риноманометрия выполнена 158 пациентам 3 группы и 43 больным 4 группы, имевшим согласно данным КТ околоносовых пазух I, II и III стадии распространения полипозного процесса. При анализе основных показателей носового дыхания степень назальной обструкции сопоставлялись со стадией поражения околоносовых пазух и полости носа полипозным риносинуситом в соответствии с классификацией Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова (2002).

У 7 (4,4%) пациентов 3 группы и у 2 (4,7%) больных 4 группы не выявлено нарушения функции носового дыхания. Следует отметить, что у данных обследуемых по результатам КТ околоносовых пазух установлена I стадия распространения полипозного процесса. У остальных 5 (3,2%) больных 3 группы и у 1 пациента 4 группы с пристеночным утолщением слизистой оболочки в околоносовых пазухах при ринорезистометрии до введения деконгестантов (ДК) установлена легкая степень обструкции при скорости носового потока 250 мл/с со средним значением носового сопротивления одной половины полости носа - $0,23 \pm 0,07$ сПа/мл у больных с полипозным риносинуситом и носовым сопротивлением $0,34 \pm 0,02$ сПа/мл у пациентов с полипозно-гнойным

риносинуситом. При этом достоверных различий между показателями в группах не получено ($p > 0,05$). Через 15 минут после использования ДК наблюдалось снижение носового сопротивления более чем на 35% в 1 группе до $0,12 \pm 0,02$ сПа/мл, а во 2 группе - до $0,16 \pm 0,02$ сПа/мл (рисунок 6 А). Полученные данные резистометрии после проведения пробы с деконгестантами позволяют исключить механические причины заложенности носа и указывают на развитие легкой степени назальной обструкции преимущественно за счет выраженного отека слизистой оболочки полости носа (Broms P., 1982).

Показатели ПАРМ при давлении 150 Па у больных с I стадией полипозного процесса в обеих группах исследования до введения ДК также соответствовали легкой степени нарушения носового дыхания (таблица 12 А и Б). При этом у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом до введения сосудосуживающих капель отмечено более выраженное повышение носового сопротивления до $0,28 \pm 0,09$ сПа/мл и снижение носового потока до 437 ± 21 мл/с. После применения сосудосуживающих капель носовое сопротивление достоверно снизилось более чем на 35% в обеих группах исследования. У пациентов 3 группы скорость носового потока в одной половине полости носа составила $663,5 \pm 13$ мл/с, а среднее значение носового сопротивления снизилось до $0,15 \pm 0,04$ мл/с. У больных 2 группы носовой поток в одной половине полости носа в среднем составил 597 ± 14 мл/с, а носовое сопротивление снизилось до $0,17 \pm 0,02$ мл/с. Полученные показатели ПАРМ показывают наличие назальной обструкции у больных с I стадией распространения полипозного процесса преимущественно за счет отека СО полости носа, а не в связи с механической обструкцией полости носа.

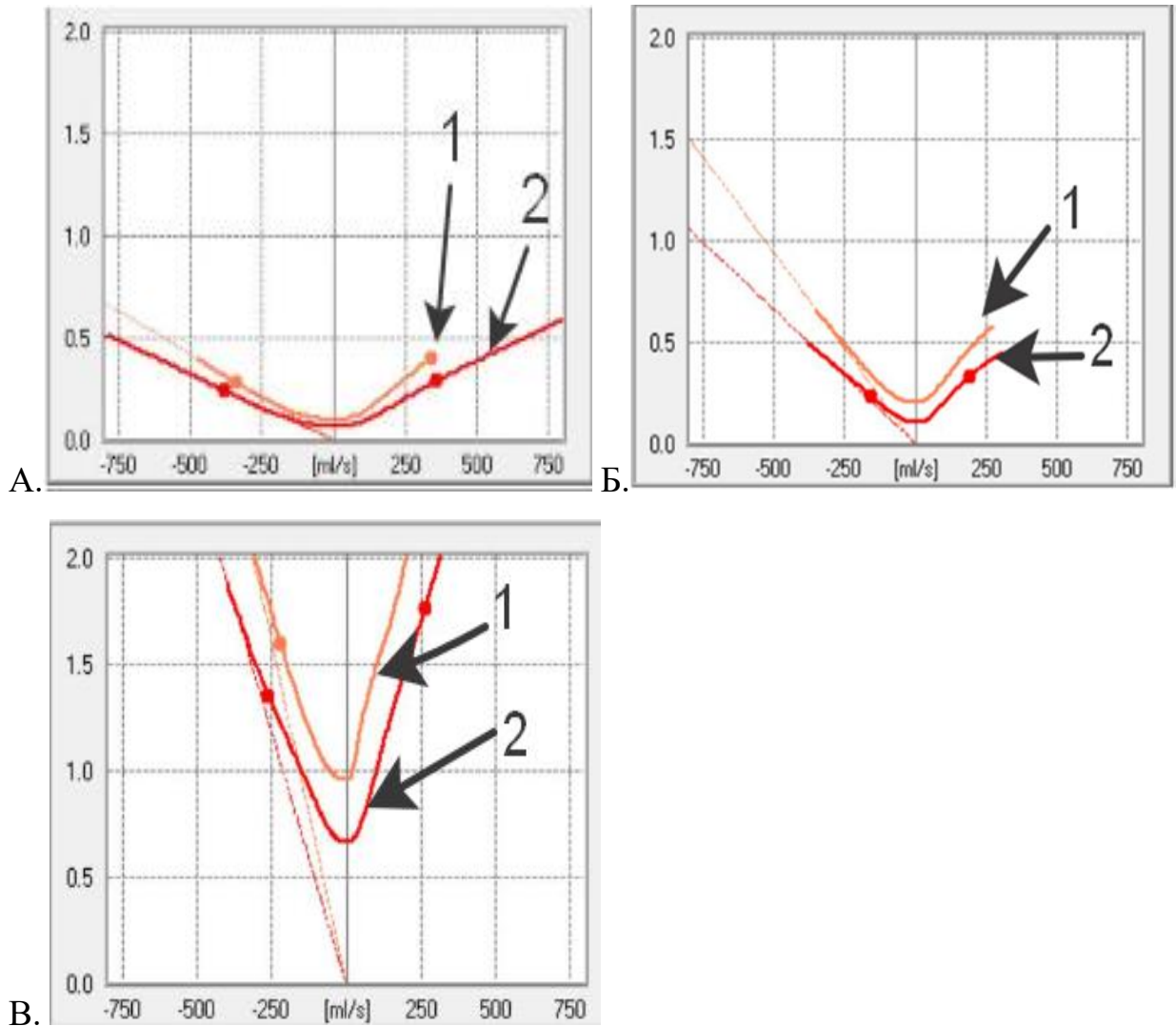


Рисунок 6. Результаты ринорезистометрии (распечатка) правой половины полости носа у пациентов 3 группы с различными стадиями распространения полипозного процесса по классификации С.З. Пискунова, Г.З. Пискунова (2002): а – I стадия; б – II стадия; в - стадия распространения полипозного процесса. Примечания - график носового сопротивления: 1- до введения деконгестантов; 2- через 15 минут после введения деконгестантов.

При этом, следует отметить, наиболее выраженное снижение носового потока как в фазу вдоха, так и в фазу выдоха у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом, по сравнению с больными с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления. Данные показатели ПАРМ прежде всего обусловлены присутствием обильного вязкого отделяемого на поверхности слизистой оболочки полости носа (рисунок 8 А).

В связи с выраженным отеком СО полости носа у больных I стадией полипозного процесса при акустической риноманометрии до применения ДК в обеих группах исследования обнаружено значительное уменьшение площади свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой полости носа на всем протяжении в среднем до $0,38 \pm 0,03 \text{ см}^2$ (при норме $0,5-0,7 \text{ см}^2$) у обследуемых 3 группы и до $0,36 \pm 0,05 \text{ см}^2$ у больных 4 группы, статистических различий между группами не получено ($p > 0,05$). После использования сосудосуживающих капель вышеуказанный показатель акустической риноманометрии был в пределах нормы у пациентов обеих групп исследования (рисунок 7 А).

Среди 62 пациентов 3 группы с II стадией поражения полипозным процессом околоносовых пазух по данным ринорезистометрии до введения сосудосуживающих капель у 43 (27,2%) больных выявлена умеренная степень затруднения носового дыхания со средним значением носового сопротивления $0,48 \pm 0,07 \text{ сПа/мл}$, выраженная степень обструкции установлена у 17 (10,7%) пациентов. При этом среднее значение носового сопротивления составило $0,96 \pm 0,11 \text{ сПа/мл}$. Слабая степень нарушения носового дыхания установлена 2 обследуемых 3 группы - среднее значение носового сопротивления $0,26 \pm 0,08 \text{ сПа/мл}$. Через 15 минут после применения ДК у данных пациентов наблюдалось статистически не значимое ($p > 0,05$) снижение носового сопротивления в диапазоне от $0,04 \text{ сПа/мл}$ до $0,17 \text{ сПа/мл}$, что показывает преимущественное влияние на функцию носового дыхания не отека слизистой оболочки полости носа, а наличие полипозно измененной слизистой оболочки полости носа у данных больных (рисунок 6 Б).

**Средние значения носового потока одной стороны полости носа при
передней активной риноманометрии в соответствии со стадиями
распространенности полипозного процесса у пациентов 3 и 4 групп
исследования до лечения, мл/с**

Стадии полипозного процесса	Средние значения носового потока одной стороны полости носа до лечения, мл/с							
	3 группа				4 группа			
	Фаза вдоха		Фаза выдоха		Фаза вдоха		Фаза выдоха	
	до ДК	после ДК	до ДК	после ДК	до ДК	после ДК	до ДК	после ДК
I	496±11	663,5±13	476±15	693±14	437±17	597±12	429±13	596±14
II	276±21	397±18	303±20	327±21	238±13	377±23	230±14	337±15
III	167±16	199±17	147±18	155±23	115±24	146±24	104±19	149±21

**Средние значения носового сопротивления одной половины полости носа
при передней активной риноманометрии в соответствии со стадиями
распространенности полипозного процесса у пациентов 3 и 4 групп
исследования до лечения, сПа/мл**

Стадии полипозного процесса	Средние значения носового сопротивления одной половины полости носа, сПа/мл							
	3 группа				4 группа			
	Фаза вдоха		Фаза выдоха		Фаза вдоха		Фаза выдох	
	до ДК	после ДК	до ДК	после ДК	до ДК	после ДК	до ДК	после ДК
I	0,25±0,07	0,15±0,04	0,22±0,08	0,16±0,02	0,28±0,05	0,17±0,02	0,41±0,03	0,16±0,05
II	0,58±0,05	0,38±0,09	0,50±0,04	0,46±0,05	0,67±0,09	0,68±0,07	0,85±0,07	0,66±0,01
III	0,9±0,08	1,14±0,07	1,02±0,97	1,43±0,77	1,31±0,72	1,06±1,05	1,44±0,18	1,13±1,11

Среди 18 пациентов 4 группы с II стадией поражения полипозным процессом околоносовых пазух по данным ринорезистометрии до введения сосудосуживающих капель у 12 (66,7%) больных выявлена умеренная степень затруднения носового дыхания со средним значением носового сопротивления $0,63 \pm 0,05$ сПа/мл, выраженная степень обструкции установлена у 6 (33,3%) пациентов. Последняя сопровождалась увеличением носового сопротивления в каждой половине полости носа в среднем до $1,88 \pm 0,03$ сПа/мл. Через 15 минут после применения ДК у пациентов с ранее установленной умеренной степенью назальной обструкции наблюдалось снижение носового сопротивления в диапазоне от 0,43 до 0,62 сПа/мл, а у больных с выраженной степенью нарушения носового дыхания данный показатель колебался от 0,99 сПа/мл до 1,14 сПа/мл. Зарегистрированные изменения показателей носового сопротивления и скорости

носового потока после применения сосудосуживающих препаратов были статистически не значимы ($p>0,05$). Анализ данных резистометрии указывает на развитие обструкции преимущественно за счет создания механического препятствия в полости носа за счет полипозно измененной слизистой оболочки полости носа у данных больных.

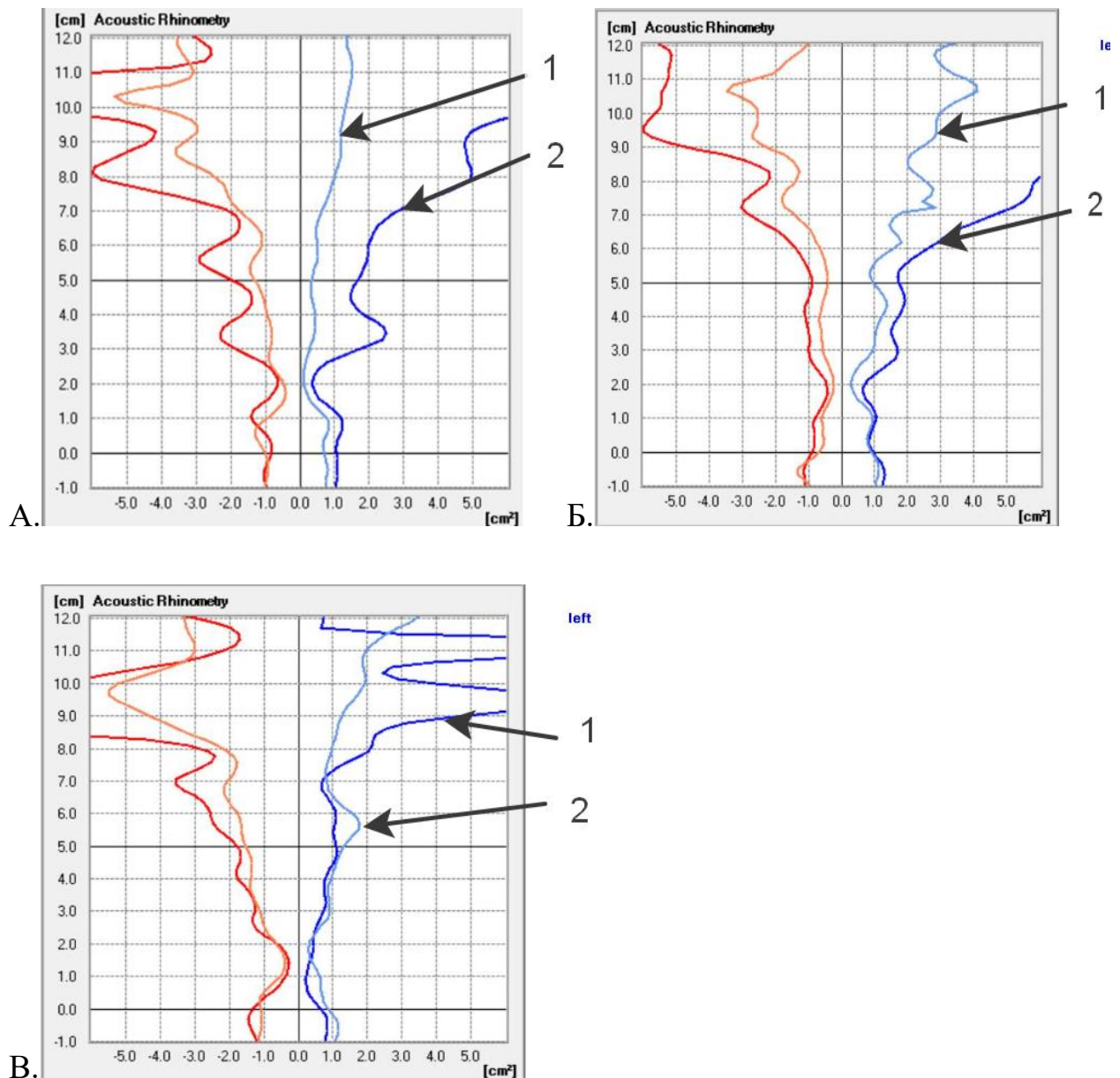


Рисунок 7. Результаты акустической риноманометрии у больных 3 группы с группы с различными стадиями распространения полипозного процесса по классификации С.З. Пискунова, Г.З. Пискунова (2002): а – I стадия; б – II стадия; в - стадия распространения полипозного процесса. Примечания - график носового

сопротивления: 1- до введения деконгестантов; 2- через 15 минут после введения деконгестантов.

Во время акустической риноманометрии больных со II стадией распространения полипозного процесса до применения ДК обнаружено значительное уменьшение площади свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой полости носа на всем протяжении до $0,23 \pm 0,03 \text{ см}^2$ в 1 группе и $0,26 \pm 0,05 \text{ см}^2$ во 2 группе, статистических различий между группами не выявлено ($p > 0,05$) (рисунок 7Б). После применения деконгестантов эти показатели существенно не менялись в связи с блоком средних носовых ходов полипами ($p > 0,05$).

Анализ показателей ПАРМ при градиенте давления 150 Па у больных с II стадией поражения полипозным процессом околоносовых пазух установил наличие умеренной степени назальной обструкции у 43 (69,4%) больных 3 группы и у 11 (61,1%) пациентов 4 группы. При этом средние значения носового сопротивления составили при градиенте давления 150 Па у больных 3 группы $0,58 \pm 0,05$ сПа/мл, а показатели носового потока 276 ± 21 мл/с, во 4 группе средний показатель носового сопротивления был значимо выше - $0,67 \pm 0,09$ сПа/мл, а средняя скорость носового потока ниже - 238 ± 13 мл/с (рисунок 8 Б).

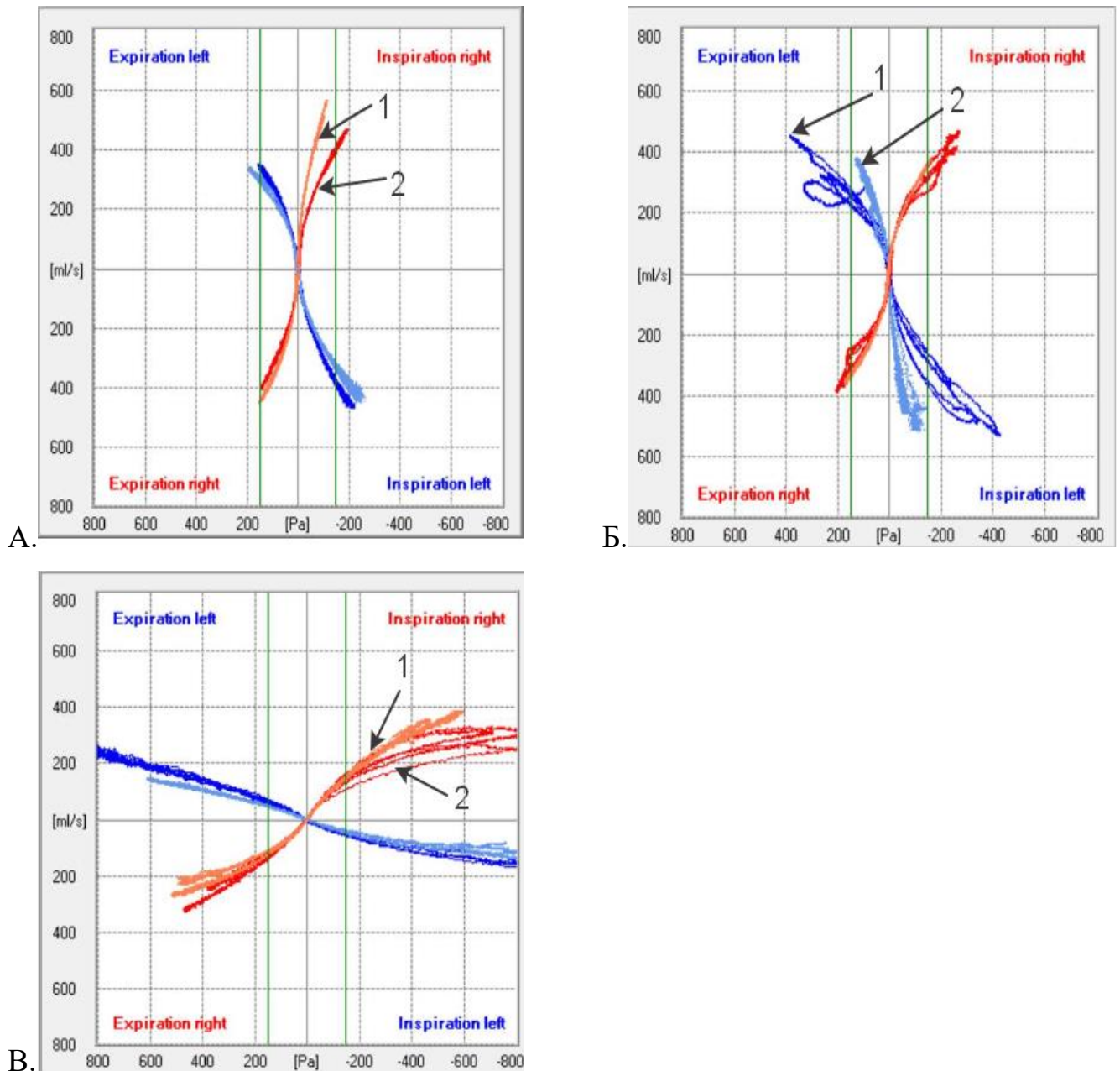


Рисунок 8. Графики передней активной риноманометрии у пациентов: а – I стадией распространения полипозного процесса; б – II стадией распространения полипозного процесса; в – III стадией распространения полипозного процесса. 1- до деконгестантов, 2 – после введения деконгестантов.

Выраженная степень нарушения носового дыхания по данным ПАРМ установлена у 17 (27,4%) пациентов 3 группы и у 7 (38,9%) больных 4 группы с II стадией распространения полипозного процесса. При этом среднее значение носового сопротивления составило более 1,87 сПа/мл в обеих группах. Легкая степень нарушения носового дыхания установлена 2 обследуемых 3 группы -

среднее значение носового сопротивления $0,24 \pm 0,02$ сПа/мл. Через 15 минут после применения ДК у данных пациентов не наблюдалось статистически значимых ($p > 0,05$) изменений носового сопротивления и скорости носового потока. Результаты проб с сосудосуживающим препаратом показывают выраженное влияние носовых полипов на функцию носового дыхания.

Среди больных 3 и 4 группы с III стадией распространенности полипозного процесса по данным ринорезистометрии и ПАРМ была установлена высокая степень нарушения носового дыхания как до, так и после введения ДК за счет повышения носового сопротивления в каждой половине носа свыше $0,7$ сПа/мл. У 84 пациентов 1 группы носовое сопротивление в каждой половине носа при скорости потока 250 мл/с составило более $0,89 \pm 1,7$ сПа/мл, а у 22 больных 2 группы - в среднем до $1,03 \pm 0,8$ сПа/мл (рисунок 6 В). После применения ДК высокая степень назальной обструкции сохранялась в обеих группах. Значения ПАРМ у данных пациентов представлены в таблице 12А и Б (рисунок 8В).

Во время акустической риноманометрии больных со III стадией распространения полипозного процесса до применения ДК обнаружено значительное уменьшение площади свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой полости носа на всем протяжении в диапазоне от $0,19$ до $0,33$ см² в обеих группах, статистических различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). После применения деконгестантов эти показатели существенно не менялись в связи с блоком средних и частично нижних носовых ходов полипами ($p > 0,05$) (рисунок 7В).

Таким образом, нарушение функции носового дыхания у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом при I стадии поражения полипозным процессом полости носа и околоносовых пазух обусловлены преимущественно выраженным отеком слизистой оболочки полости носа, который купируется на фоне приема деконгестантов. При II стадии распространения полипозного процесса, согласно классификации С.З. Пискунова, Г.З. Пискунова (2002), у пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления в $69,4\%$ наблюдений, а у больных с полипозно-гнойным

риносинуситом в 66,7% случаев отмечается умеренная степень назальной обструкции, обусловленная механическим препятствием в виде полипозно измененной слизистой оболочки в полости носа. Выраженное нарушение носового дыхания при II стадии поражения полипозным процессом наиболее часто встречалась полипозно-гнойном характере течения воспалительного процесса, а именно у 38,9% больных, против 27,4% обследуемых с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления. При III стадии распространения полипов в полости носа и околоносовых пазухах возникает выраженное нарушение функции носового дыхания как у пациентов с полипозным, так и с полипозно-гнойным риносинуситом, что следует расценивать как важный прогностический фактор в развитии хронической гипоксии и учитывать при выборе тактики лечения (Hauptman G., Ryan M.W., 2007).

4.8. Результаты микробиологического исследования отделяемого из полости носа у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом до лечения

Микробиологическое исследование отделяемого из полости носа у пациентов 3 группы выявило у 34% пациентов скудный рост *Staphylococcus aureus* и у 17% обследуемых – скудный рост *Staphylococcus epidermidis*, а также сапрофитную микрофлору у 49% больных. У обследуемых 4 группы скудный рост *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* встречался практически в равной степени – в 36% и в 40% случаев соответственно.

Преобладание обильного бактериального обсеменения *Staphylococcus epidermidis* в 11% случаев и *Staphylococcus aureus* в 13% случаев отмечено среди пациентов, имеющих полипозно-гнойный риносинусит в сочетании с астматической триадой. Высокая контаминация на поверхности слизистой оболочки полости носа условно-патогенной микрофлоры в данной подгруппе пациентов, вероятнее всего, обусловлена стойким угнетением механизмов

неспецифического иммунитета, а именно уменьшением фагоцитарного индекса и фагоцитарной активности нейтрофилов ниже физиологических норм, описанных ранее в разделе 4.3.1, а также более выраженным снижением двигательной активности реснитчатого эпителия у данных больных, установленном в разделе 4.4.

Выявление преимущественно скудного роста *Staphylococcus aureus* у пациентов с полипозной и полипозно-гнойной формой риносинусита указывает на существование носительства данной патогенной микрофлоры.

Полученные результаты микробиологического исследования указывают на наличие дисбиоза в слизистой оболочке полости носа, ассоциированного с увеличением условно-патогенной микрофлоры и снижением антимикробной резистентности, что во многом согласуются с данными Коленчуковой О.А. и соавторов (2011). При этом увеличение колоний золотистого и эпидермального стафилококков у обследуемых больных на поверхности СО может оказывать влияние на развитие и рецидивирование ХПРС, что требует дальнейшего изучения.

4.9. Обоснование алгоритма назначения комбинированной схемы кортикостероидной терапии с учетом характера течения полипозного риносинусита

4.9.1. Выбор оптимального системного кортикостероидного препарата для короткого курса лечения

Выбор препарата при назначении системной кортикостероидной терапии особо актуален в связи с широким перечнем известных побочных эффектов глюкокортикоидов. Наиболее важными аспектами при назначении системного кортикостероида (КС) являются оценка их продолжительности действия, эффективности и безопасности. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства КС, а также их побочные эффекты существенно различаются у

отдельных препаратов, что является основанием для тщательного анализа их характеристик. Использование кортикостероидов средней продолжительности действия (12-36 часов - преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон) при коротких курсах системной кортикостероидной терапии (СКТ) более приемлемо, так как биологический период полувыведения данных препаратов позволяет снизить, по сравнению с препаратами длительного действия (дексаметазон, бетаметазон) системное воздействие на ткани-мишени, сохраняя при этом длительно свою противовоспалительную активность. Основные фармакологические характеристики КС представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Сравнительная оценка активности и побочных эффектов системных глюкокортикоидов (Верткин А.Л. и соавт., 1998)

Характеристики препаратов	Препараты					
	Гидро-кортизон	Предни-золон	Метил-преднизолон	Триам-цинолон	Дексаметазон	Бетаметазон
Противовоспалительная активность	1	4	5	5	25	25
Эквивалентная доза	20	5	4	4	0,75	0,6
Угнетение гипофиза	3,4	4	5	5	40–50	40–50
Задержка Na ⁺	1	0,8	0,2	0,2	0	0
Потеря K ⁺	++	++	++	+	+++	+
Артериальная гипертензия	++	+	+	++	++ +	+ +
Диабетогенный	++	++++	+	++	+++	+++

эффект						
Стимуляция аппетита	++	+	+	—	++++	—
Прибавка в весе	—	++	+	—	+++	+++
Воздействие на ЖКТ	—	++	+	+	++++	++
Воздействие на психику	+	+++	+	+++	+++	++
Кушингоид	—	+++	+	+	++++	+++
Мышечная атрофия	—	—	—	++++	+	—
Остеопороз	++	+++	++	+++	+++	+++

Проведенный нами анализ противовоспалительной активности и возможных побочных эффектов современных глюкокортикоидов показывает, что в настоящее время препаратом выбора для проведения коротких курсов системной кортикостероидной терапии в амбулаторной практике является метилпреднизолон. Последний обладает высокой противовоспалительной активностью (на 20% превышающую таковую у преднизолона), имеет наименьшую частоту и тяжесть таких побочных эффектов, как угнетение гипофиза, потеря K^+ , задержка Na^+ , развитие артериальной гипертензии, диабетогенный эффект, стимуляция аппетита, прибавка в массе тела, воздействие на психику, развитие кушингоида, остеопороза и мышечной атрофии, что особенно важно при сравнении с другими стероидами (Верткин А.Л. и соавт., 1998).

4.9.2. Описание разработанной схемы комбинированной терапии полипозного и полипозно-гнойного риносинусита

В соответствии с основными принципами назначения кортикостероидной терапии, описанными в разделе гл. 1.10. и установленными особенностями морфофункционального состояния слизистой оболочки полости носа для пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом была разработана комбинированная схема кортикостероидной терапии. Последняя включала:

1. пероральный прием системного кортикостероида метилпреднизолон (0,04г) в течение 14 дней. Прием препарата осуществлялся после еды и начинался с суточной дозы 40 мг, затем суточная доза постепенно снижалась до поддерживающей, равной 4 мг, в течение 2 недель. Для выбора наиболее эффективной схемы приема системного кортикостероида нами были предложены 2 режима дозирования метилпреднизолонa: непрерывный и альтернирующий (Таблица 14). Выбор данных методик назначения СКТ основан на минимизации количества побочных действий данных препаратов за счет наименьшего угнетения функции коры надпочечников (Верткин А.Л. и соавт., 1998);

2. одновременно назначался топический стероид мометазон фураат по 2 ингаляции (50 мкг/доза) в каждую половину носа 2 раза в день в течение 6 месяцев;

3. омепразол по 1 капсуле. (20мг) на ночь в течение 16 дней, в качестве «терапии прикрытия» для профилактики ulcerогенного действия перорального системного кортикостероида. Данный препарат назначался всем больным, а при наличии гипертонической болезни и другой соматической патологии пациентам выполнялась коррекция сопутствующей терапии в соответствии с рекомендациями терапевта;

4. ирригационная терапия изотоническими солевыми растворами 2 – 3 раза в день в течение 6 месяцев для очищения от вязкого слизистого секрета мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа, необходимость

которого установлена по данным телевизионной микроскопии реснитчатого эпителия полости носа и носовых полипов, описанной ранее в разделе 4.4.;

5. всем пациентам была рекомендована диета: низкокалорийное питание, богатое белком, калием (овощи и фрукты), кальцием (молочные продукты), магнием (зелень, отруби, сухофрукты) и бедное натрием.

Таблица 14.

**Предлагаемые непрерывная и альтернирующая схемы приема
системной кортикостероидной терапии**

Дни приема	Методика приема метилпреднизолона			
	схема №1 - непрерывная		схема №2- альтернирующая	
	Утренняя дозировка 8.00-10.00	Дозировка после полудня 14.00-16.00	Утренняя дозировка 8.00-10.00	Дозировка после полудня 14.00-16.00
1 день	6 таб.(0,24г)	4таб. (0,16г)	6 таб.(0,24г)	4 таб.(0,16г)
2 день	6 таб.(0,24г)	4таб. (0,16г)	Нет приема КС	Нет приема КС
3 день	5таб.(0,20г)	2таб.(0,08г)	5таб.(0,20г)	2 таб.(0,08г)
4 день	5таб.(0,20г)	2таб.(0,08г)	Нет приема КС	Нет приема КС
5 день	4таб.(0,16г)	1,5таб.(0,06г)	4таб.(0,16г)	1,5таб.(0,06)
6 день	4таб.(0,16г)	1,5таб.(0,06г)	Нет приема КС	Нет приема КС
7 день	3таб.(0,12г)	1таб.(0,04г)	3таб.(0,12)	1таб.(0,04)
8 день	3таб.(0,12г)	1таб.(0,04г)	Нет приема КС	Нет приема КС
9 день	2,5таб.(0,10г)	0,5таб.(0,02г)	2,5таб.(0,10г)	0,05таб.(0,02)
10 день	2таб.(0,08г)	Нет приема КС	Нет приема КС	Нет приема КС
11 день	1,5таб.(0,06г)	Нет приема КС	1,5таб.(0,06г)	0,05таб.(0,02г)
12 день	1,5таб.(0,06г)	Нет приема КС	Нет приема КС	Нет приема КС
13 день	1таб.(0,04)	Нет приема КС	1таб.(0,04г)	0,5таб.(0,02г)
14 день	1таб.(0,04)	Нет приема КС	Нет приема	Нет приема

15 день	Нет приема	Нет приема	1 таб.(0,04)	Нет приема
---------	------------	------------	--------------	------------

Непрерывная схема №1 была назначена 5 больным 3 группы исследования и 5 пациентам 4 группы, а альтернирующая схема №2 также была рекомендована 5 обследуемым с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления и 5 больным полипозно-гнойным риносинуситом. С целью исключения влияния стадии распространенности полипозного процесса на эффективность проводимого лечения, данные схемы назначались больным с III стадией распространения ХПРС по результатам компьютерной томографии околоносовых пазух.

Эффективность проводимой фармакотерапии оценивалась по динамике изменений интенсивности назальных симптомов заболевания на 7-ой и 16 день от начала лечения, через 1, 3 и 6 месяцев после проведения комбинированной кортикостероидной терапии. В качестве объективных критериев эффективности лечения полипозного риносинусита через 3 месяца после курса лечения метилпреднизолоном пациентам 3 и 4 групп исследования проведена оценка динамики данных компьютерной томографии околоносовых пазух и видеоэндоскопической картины полости носа и больным, имеющим I–III стадию распространенности полипозного процесса, выполнен сравнительный анализ основных показателей передней активной риноманометрии, ринорезистометрии и акустической риноманометрии до лечения и через 3 месяца после него.

4.9.3. Обоснование способа контроля безопасности применения системной кортикостероидной терапии у пациентов с полипозным риносинуситом

Совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и в соответствии клиническими рекомендациями по назначению системных кортикостероидов под редакцией Верткина А. Л. и соавт. (1998), нами был разработан способ контроля безопасности системной кортикостероидной терапии (Патент РФ № 2578972). Предлагаемый метод направлен на комплексную

оценку состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на основе одновременного определения концентрации свободной формы кортизола в слюне и связанной фракции гормона в крови. Предлагаемый способ контроля безопасности системной кортикостероидной терапии обладает следующими преимуществами по отношению к существующим методикам, описанным Л.Ф. Задаевой (2010) и Kiris M. и соавт.(2016):

1) одномоментное измерение концентрации гормона в крови и слюне позволяет наиболее точно оценить уровень пиковой секреции кортизола, так как, согласно Дедов И. И. и соавт.(2000), регистрация содержания кортизола в плазме крови в утренние часы у больных с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью достаточно часто имеет нормальные или пограничные значения. В таком случае, анализ только уровня связанной формы кортизола в сыворотке крови может стать причиной несвоевременно выявленного угнетения эндогенной секреции данного гормона и как, следствие, повышению риска развития побочных эффектов при назначении системных глюкокортикоидов.

2) определение показателей кортизола до начала приема системных кортикостероидных препаратов способствует выявлению изменений исходных показателей гормона в слюне и крови, что особенно актуально у больных с сопутствующей бронхиальной астмой, длительно получающих ингаляционные глюкокортикостероиды, опосредовано воздействующие на эндогенную секрецию кортизола;

3) определение кортизола в середине лечения дает возможность своевременно скорректировать назначенные дозировки системных кортикостероидов, что снижает риск развития медикаментозного угнетения эндогенной секреции кортизола, диагностика уровней гормона в ранние сроки после отмены СКТ и в отдаленном периоде после проведенного курса лечения позволяет не только зарегистрировать начальные проявления патологии надпочечников, но и предоставляет информацию о возможности или опасности проведения повторного лечения системными кортикостероидами у пациентов с ХПРС;

4) данный способ контроля позволяет добиться более высокого клинического результата СКТ без угрозы для состояния гипоталамо-гипофизарной системы надпочечников (приложение 1, приложение 2).

Разработанный алгоритм поэтапного контроля безопасности коротких курсов системной кортикостероидной терапии включал:

1. оценку концентраций связанной фракции кортизола в крови и свободный формы гормона в слюне до лечения, в середине курса системной кортикостероидной терапии на 8-ой день приема метилпреднизолона, через 2 дня после отмены КС (на 16-ый день от начала лечения), затем спустя 1 месяц, 3 и 6 месяцев для анализа отдаленных результатов эндогенной секреции кортизола после отмены КС препаратов.

2. определение уровней иммуноглобулинов А, М и G и показателей неспецифической резистентности до лечения, в середине курса системной кортикостероидной терапии на 8-ой день приема метилпреднизолона, через 2 недели после отмены КС.

Выбор периодов регистрации концентрации кортизола основывался на фармакологических свойствах препарата и фармакодинамике препарата. При этом определение уровня гормона на 8-ой день приема системного кортикостероида выполнялось с целью промежуточного контроля за состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Диагностика свободной и связанной форм кортизола на 16-ый день от начала комбинированного кортикостероидного лечения (на 2-ой день после отмены метилпреднизолона) позволяет избежать возникновения перекрестной реакции с эндогенным кортизолом, что требует согласно И.И. Дедову и соавт.(2000), отмены кортикостероида как минимум за 24 часа до исследования для объективности показателей. Последующая диагностика через 1, 3 и 6 месяцев проводилась в связи с тем, что фармакотерапевтическое действие препарата сохраняется даже тогда, когда уже не определяется уровень препарата в крови.

Периоды регистрации Ig M, Ig G, Ig A и Ig E и показателей неспецифической резистентности обусловлены тем, что концентрация

иммуноглобулинов М и А имеют короткий период полужизни и их содержание может меняться в течение нескольких дней в результате контакта с инфекционным агентом или чужеродным веществом, а антитела класса Ig G начинают вырабатываться позже и обладают более продолжительный период полужизни, поэтому определение вышеописанных показателей на 8-ой день приема метилпреднизолона и через 2 недели после его отмены дает наиболее полное представление о состоянии гуморального потенциала (Рабсон А., Ройт А., 2006).

4.9.4.Обоснование выбора схемы системной КСТ и назначения антибактериальной терапии у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом.

Выбор схемы приема метилпреднизолона осуществлялся на основе анализа купирования основных клинических симптомов ХПРС и изменений уровней кортизола в крови и слюне. Для этого непрерывная схема №1 была назначена 5 больным 3 группы исследования и 5 пациентам 4 группы, альтернирующая схема №2 также была рекомендована 5 обследуемым с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления и 5 больным полипозно-гнойным риносинуситом. С целью исключения влияния стадии распространенности полипозного процесса на эффективность проводимого лечения, данные схемы назначались больным с III стадией распространения ХПРС.

В результате все пациенты, получавшие схему №1 уже на 8-ой день лечения отмечали значительное уменьшение затруднения носового дыхания до $1,23 \pm 0,71$ балла, улучшение обоняния до $1,49 \pm 0,04$ балла и уменьшение выделений из носа до $0,89 \pm 0,54$ балла. Практически полное восстановление носового дыхания и обонятельной функции носа, а также исчезновение выделений из носа произошло на 16 день терапии у 83% пациентов и у 17% больных спустя 1 месяц от начала лечения. При альтернирующей схеме №2 купирование основных симптомов наблюдалось значительно медленнее. На 16

день КСТ у данных больных затруднения носового дыхания сократилось до $1,75 \pm 0,52$ балла, улучшение обоняния отмечено до $2,18 \pm 0,38$ балла и уменьшение выделений из носа до $1,59 \pm 0,77$ балла. Согласно наблюдениям, у всех пациентов, получавших альтернирующую схему в те дни, когда метилпреднизон не принимался, отмечалось заметное ухудшение основных назальных симптомов, что указывает на более высокую эффективность непрерывной схемы КСТ.

Однако следует отметить, что у 8 пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом (5 чел. непрерывно получали КС (схема №1) и 3 чел. по альтернирующей схеме №2), спустя 7-10 дней после отмены системного кортикостероида наблюдалось обострение ХПГРС. Вероятнее всего, активация гнойного процесса обусловлена наличием выраженного транзиторного иммунодефицита у данной группы больных, проявляющийся снижением фагоцитарной активности нейтрофилов до $38,5 \pm 2,5\%$ и уменьшением фагоцитарного индекса до $2,4 \pm 0,7$ Ед.

Сравнение показателей в крови и слюне у пациентов, получавших непрерывную схему КСТ №1 и альтернирующий режим приема метилпреднизолона № 2 выявило статистически значимое снижение концентрации гормона у всех больных на 8-ой день лечения ($p < 0,05$) по отношению к исходным значениям кортизола до начала приема метилпреднизолона (рисунок 9), достоверных различий выше указанных показателей между группами не получено ($p > 0,05$). Постепенное снижение дозирования системного кортикостероида позволило через 2 дня после отмены метилпреднизолона и при назначении схемы №1 и схемы №2, восстановить эндогенную секрецию свободной и связанной форм кортизола в крови.

При регистрации Ig M, Ig G и Ig A и определении показателей неспецифической резистентности не выявлено статистически значимых изменений концентраций специфических антител и фагоцитарной активности нейтрофилов на 8-ой день приема метилпреднизолона и через 2 недели после его отмены, по сравнению с исходными уровнями данных показателей до начала

лечения как при непрерывном, так и при альтернирующем приеме системного кортикостероида.

Таким образом, на основе анализа промежуточных результатов, полученных при использовании в двух видов схем КС, для проведения дальнейшего исследования нами выбрана непрерывная схема №1 назначения системной кортикостероидной терапии в связи с установленными сопоставимыми результатами в отношении временного угнетения секреции кортизола, но более высокой эффективностью при купировании основных назальных симптомов полипозного и полипозно-гнойного риносинуситов. Кроме этого разработанный алгоритм комбинированного кортикостероидного лечения (раздел 4.9.3.) у больных 4 группы, страдающих полипозно-гнойным риносинуситом, был дополнен коротким курсом системной антибактериальной терапии. В качестве антибактериального препарата выбран амоксициллина клавуланат (875мг+125мг), который назначался, начиная с 8-го дня приема приема метилпреднизолона, 2 раза в сутки в течение 7 дней для предотвращения обострения гнойных процессов в ранние сроки после отмены метилпреднизолона.

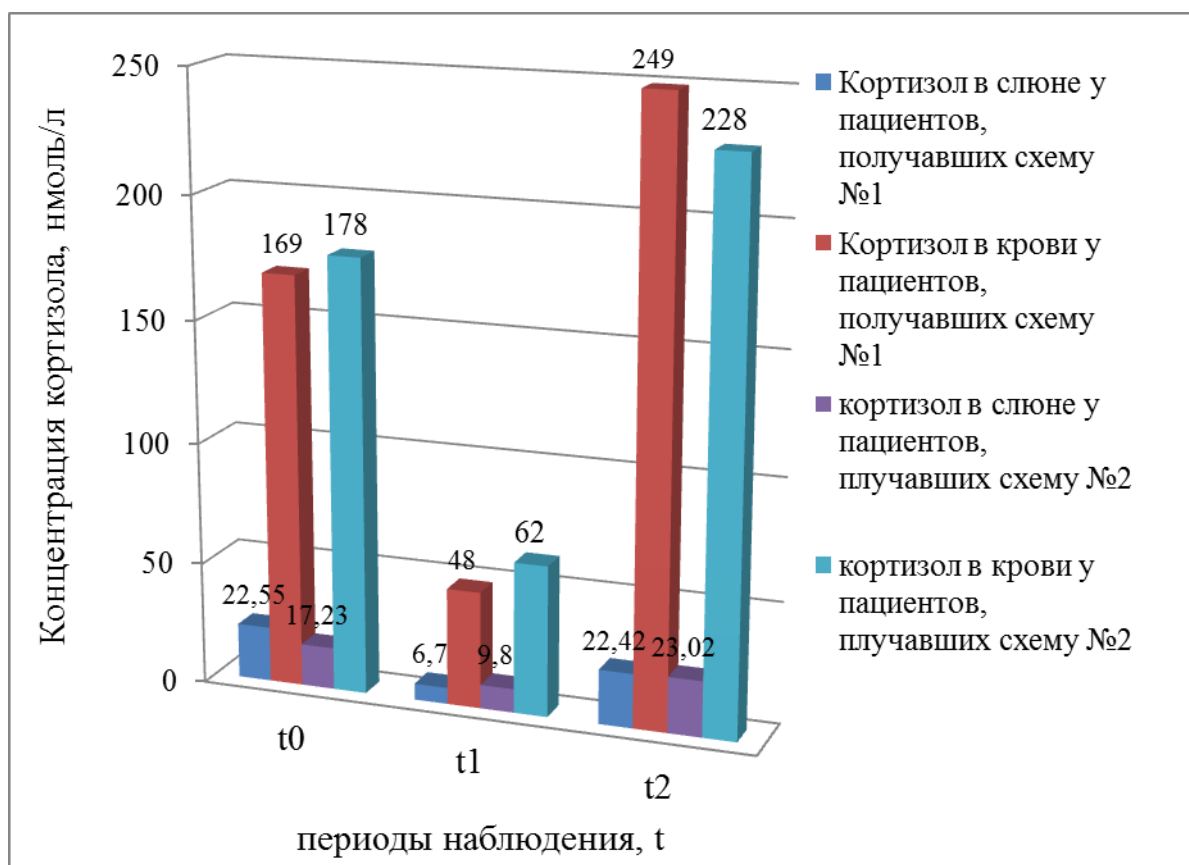


Рисунок 9. Динамика изменения уровня кортизола в крови и слюне у пациентов, получавших непрерывную схему КСТ №1 и альтернирующую схему №2. Периоды наблюдения: t0 – до лечения, t1 – на 8-й день лечения, t2 – на 16-й день лечения.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОЛИПОЗНОМ И ПОЛИПОЗНО-ГНОЙНОМ РИНОСИНУСИТЕ

5.1. Оценка динамики основных клинических симптомов на фоне комбинированной кортикостероидной терапии

На фоне проводимого курса лечения у пациентов обеих групп отмечалась выраженная положительная динамика в отношении уменьшения основных клинических симптомов. Так, в 3-й группе исследования уже на 8-й день лечения у 166 (88,3%) пациентов отмечали значительное улучшение носового дыхания, улучшение обоняния и уменьшение выделений из носа. Среди больных 4-й группы с гнойно-полипозным риносинуситом купирование основных клинических симптомов происходило несколько медленнее. Существенное улучшение носового дыхания и обоняния отмечено в данном случае только через 16 дней от начала лечения у 49 пациентов (86,0%).

Спустя 1 месяц от начала лечения восстановление носового дыхания и обонятельной функции носа, а также исчезновение выделений из носа появилось еще у 53 (28,2%) пациентов 3-й группы и 12 (21,1%) больных 4-й группы с I и II стадией распространения полипозного процесса по классификации Г.З. Пискунова, С.З.Пискунова (2002) (рисунок 10 и 11).

По окончании курса лечения значимое уменьшение затруднения носового дыхания, улучшение обоняния и сокращение выделений из носа отмечено у 129 (73,9%) больных 3-й группы и у 39 (68,4%) пациентов 4-й группы. Отсутствие динамики установлено у 9 (4,8%) обследуемых с полипозным риносинуситом и у 10 (5,7%) больных с полипозно-гнойным риносинуситом, что было обусловлено наличием фиброзных полипов в полости носа и околоносовых пазух и потребовало проведения дальнейшего хирургического лечения.

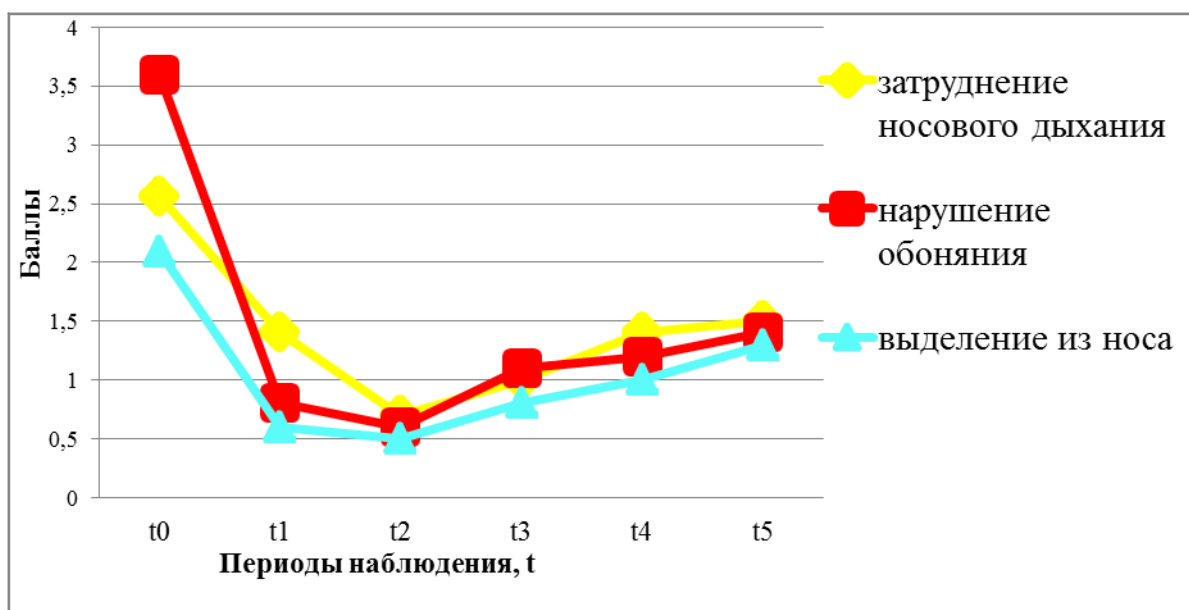


Рисунок 10. Динамика изменения основных назальных симптомов у пациентов 3-й группы на фоне лечения. Периоды наблюдения: t0 – до лечения, t1 – на 7-й день лечения, t2 – на 16-й день лечения, t3 – 1 месяц лечения, t4 – 3 месяца лечения, t5 – 6 месяцев после лечения.

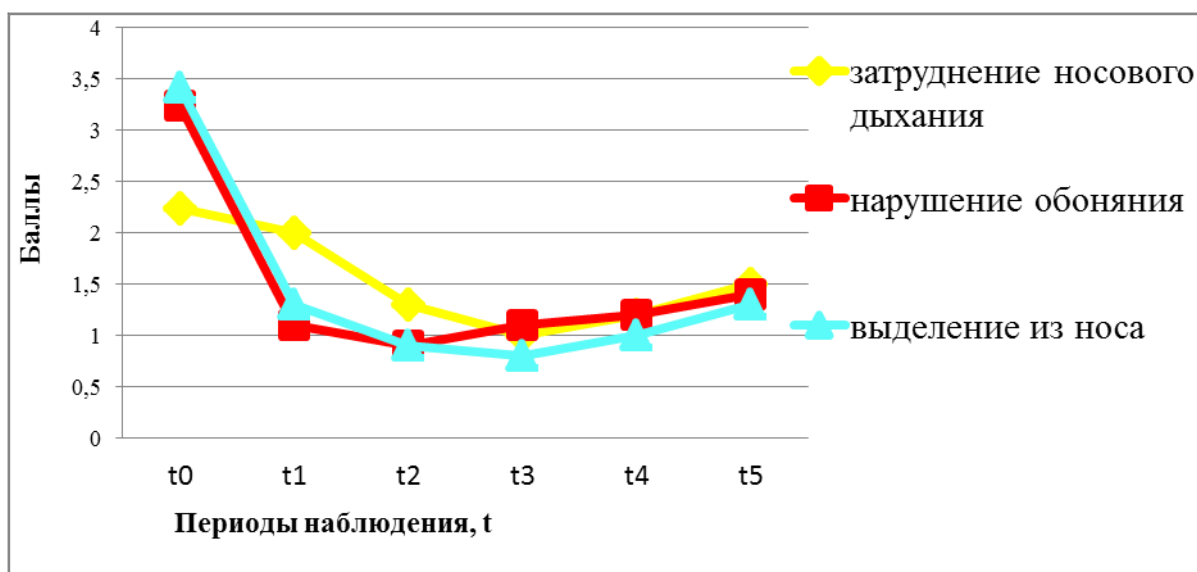


Рисунок 11. Динамика основных симптомов у пациентов 4-й группы на фоне лечения. Периоды наблюдения: t0 – до лечения, t1 – на 7-й день лечения, t2 – на 16 день лечения, t3 – 1 месяц лечения, t4 – 3 месяц лечения, t5 – 6 месяцев после лечения.

Следует отметить, что спустя 3 месяца от начала терапии 54 (85,7%) пациента из подгруппы 3б. и 21 (77,8%) больной из подгруппы 4б. отмечали

уменьшение частоты приступов удушья и исчезновение ночных приступов астмы, что позволило снизить кратность приемов ингаляционных кортикостероидов.

5.2. Оценка основных показателей функции носового дыхания на фоне комбинированной кортикостероидной терапии

Проведение передней активной риноманометрии, резистометрии и акустической риноманометрии через 3 месяца от начала лечения показало нормализацию значений носового сопротивления и носового потока на вдохе и выдохе при давлении 150 Па у всех больных, имеющих I-ю стадию распространения полипозного процесса как при полипозном, так и полипозно-гнойном риносинусите при отсутствии выраженной деформации перегородки носа. При этом статистически значимых отличий вышеуказанных показателей до и спустя 15 минут после использования деконгестантов у вышеперечисленных пациентов не наблюдалось ($p > 0,05$), что указывает на отсутствие выраженного отека слизистой оболочки полости у данных больных.

Среди пациентов с установленной до лечения II стадией поражения околоносовых пазух у 49 (26,1%) больных 3-й группы и 5 (8,7%) пациентов 4-й группы при ПАРМ отмечено отсутствие нарушения носового дыхания, сопровождающееся значительным увеличением скорости носового потока одной половины полости носа до 545 ± 32 мл/с и снижение носового сопротивления до $0,16 \pm 0,01$ сПа/мл при градиенте давления 150 Па, а также уменьшением при ринорезистометрии сопротивления до $0,15 \pm 0,02$ сПа/мл при скорости потока 250 мл/с и увеличением площади свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой полости носа на всем протяжении в среднем до $0,58 \pm 0,11$ см² за счет сокращения носовых полипов в размерах. При сравнении показателей до и после введения ДК статистически значимых различий не получено ($p < 0,05$).

Уменьшение степени распространения полипозной ткани в полости носа и околоносовых пазухах также способствовало статистически значимому снижению

носового сопротивления в каждой половине носа при отсутствии выраженной деформации перегородки носа на вдохе и выдохе у пациентов с III стадией распространенности полипов в полости носа и околоносовых пазухах. В результате статистически значимое ($p < 0,05$) снижение назальной обструкции с выраженной степени до слабой отмечено у 59 (31,2%) больных 3-й группы и у 15 (15,8%) пациентов 4-й группы. Значения носового сопротивления при ПАРМ при давлении 150 Па в каждой половине носа у данных больных колебались от 365 до 477 мл/с, со средним значением 466 ± 56 мл/с, а носовое сопротивление – от 0,30 до 0,48 сПа/мл, среднее значение - $0,34 \pm 0,09$ сПа/мл (рисунок 12А и Б).

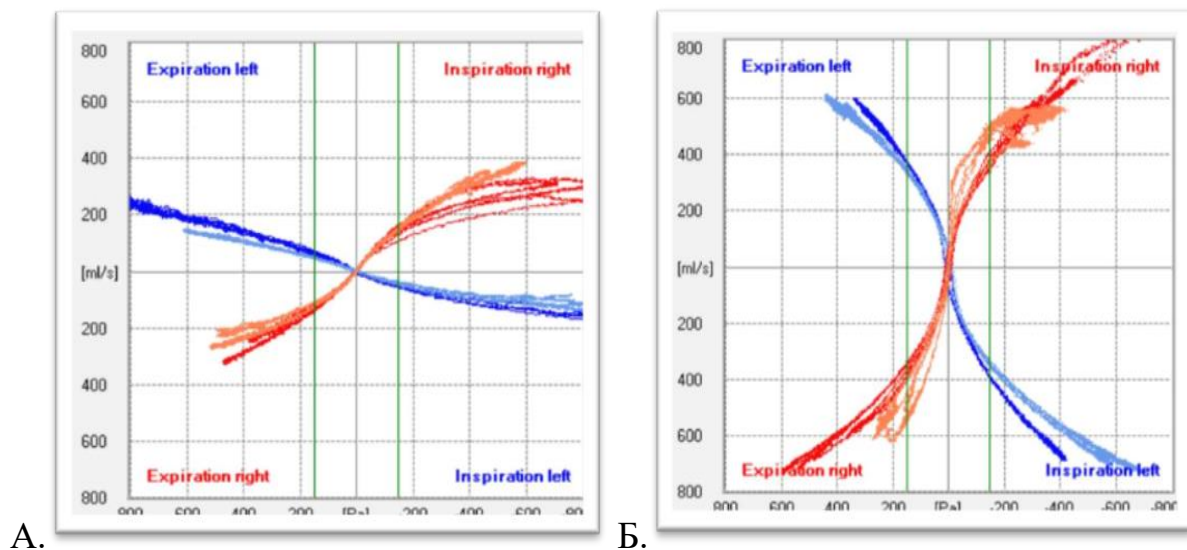


Рисунок 12. Результаты передней активной риноманометрии у пациента Д. с III стадией полипозного процесса из 3-й группы: а – до лечения; б – через 3 месяца после начала лечения.

При этом показатели резистометрии также имели тенденцию к снижению и составили при скорости носового потока 250 мл/с от 0,17 до 0,32 сПа/мл, среднее значение - $0,22 \pm 0,01$ сПа/мл (рисунок 13 А и Б). По данным акустической риноманометрии отмечено увеличение площади свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой полости носа на всем протяжении в среднем до $0,51 \pm 0,07$ см² (рисунок 14 А и Б).

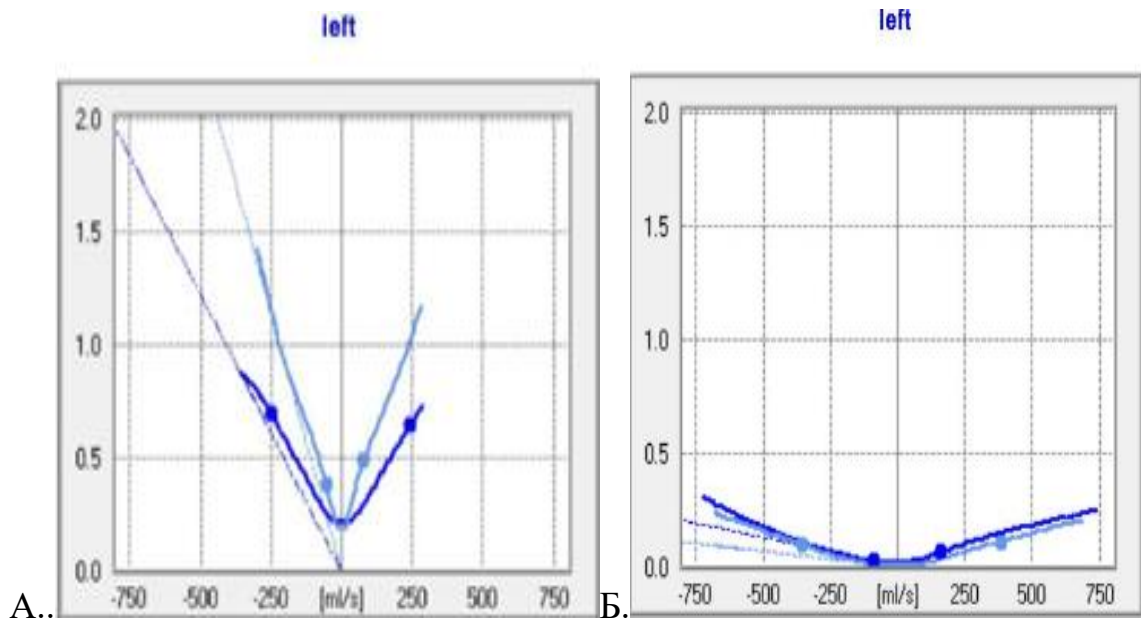


Рисунок 13. Результаты ринорезистометрии (распечатка) у пациента Д. с III стадией полипозного процесса из 3-й группы: а – до лечения; б – через 3 месяца после начала лечения.

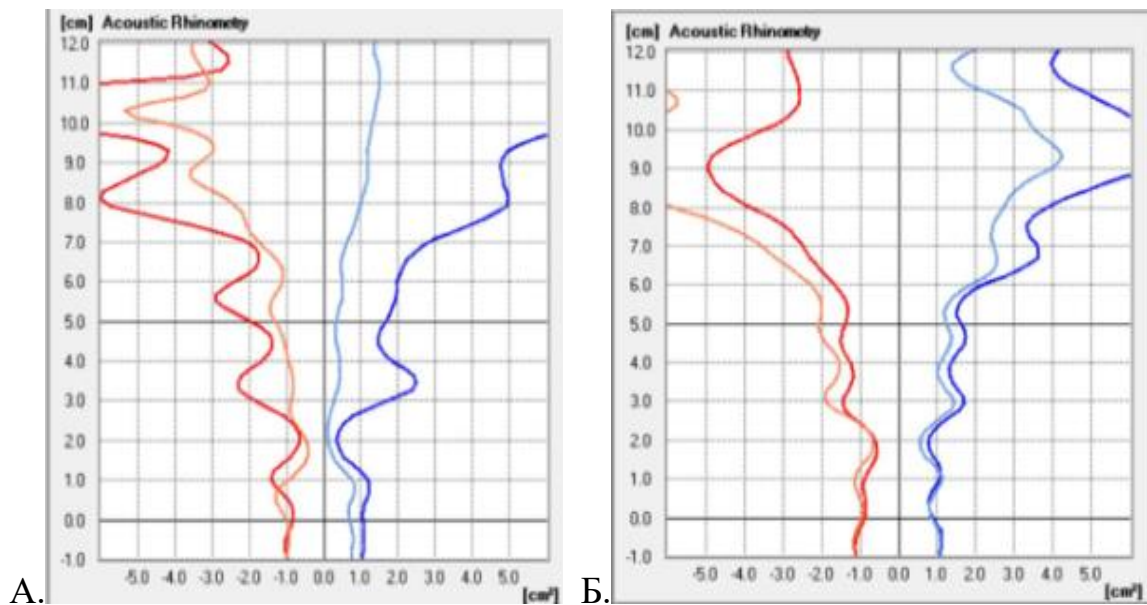


Рисунок 14. Результаты акустической риноманометрии у пациента Д. с III стадией полипозного процесса из 3-й группы (распечатка): а – до лечения; б – через 3 месяца после начала лечения.

Уменьшение основных показателей передней активной риноманометрии до умеренной степени назальной обструкции установлено у 25 (13,3%) пациентов 3 группы и у 4 (7,0%) больных 4 группы. При этом значения носового

сопротивления у обследуемых с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления снизилось до $0,43 \pm 0,17$ сПа/мл, а скорость носового потока увеличилась в среднем до $434,6 \pm 59$ мл/с. У пациентов с полипозно-гнойным течением данный показатель составил $387,7 \pm 98$ мл/с, а носовое сопротивление снизилось до $0,53 \pm 0,09$ сПа/мл.

Умеренная степень назальной обструкции также была подтверждена при резистометрии, по результатам которой носовое сопротивление при скорости потока 250 мл/с у пациентов 3 группы колебалось 0,37 до 0,54 сПа/мл, а у больных 4 группы от 0,46 до 0,61 сПа/мл.

Таблица 15.

Динамика изменений функции носового дыхания у пациентов 3 и 4 групп на фоне лечения

	3 группа		4 группа	
Степень обструкции	До лечения	Через 3 месяца после начала лечения	До лечения	Через 3 месяца после начала лечения
Нет обструкции	7(4,4%)	61(38,7%)	2(4,7%)	7(16,3%)
слабая	7(4,4%)	59(37,3%)	3(7,0%)	15(34,9%)
умеренная	43(27,2%)	25(15,8%)	12(27,9%)	11(25,6%)
выраженная	101(64,0%)	13(8,2%)	26(60,4%)	10(23,2%)
Количество обследованных	158(100%)		43(100%)	

Таким образом, на фоне проводимого лечения в 3 группе на 34,3% отмечается увеличение числа пациентов с отсутствием нарушения носового дыхания, сокращение на 11,4% больных с умеренной степенью обструкции и

значительное снижение на 55,8% числа пациентов, имеющих выраженную степень нарушения носового дыхания. Во 4 группе в большей степени отмечалось увеличение числа больных на 27,9% со слабой степенью назальной обструкции и снижение распространения среди пациентов выраженного нарушения носового дыхания на 37,2% (таблица 15). Следует отметить, что среди 13 больных с полипозным риносинуситом, имевших выраженную степень нарушения носового, 7 пациентов субъективно отмечали заметное улучшение носового дыхания. В группе больных с полипозно-гнойным риносинуситом 8 обследуемых также сообщали об уменьшении затруднения носового дыхания и значительном уменьшении выделений из носа.

Проведенная комплексная оценка функции носового дыхания показывает объективное улучшение основных показателей ПАРМ, ринорезистометрии и акустической риноманометрии в результате проводимой комбинированной кортикостероидной терапии в обеих группах проспективного этапа исследования. Однако следует отметить, что при наличии полипозно-гнойного риносинусита в связи с более выраженными явлениями отека слизистой оболочки полости носа и наличием вязкого отделяемого происходит более медленное снижение степени назальной обструкции у данных больных.

5.3. Сравнительный анализ результатов компьютерной томографии околоносовых пазух и видеоэндоскопической картины полости носа на фоне лечения

Анализ результатов компьютерной томографии околоносовых пазух и видеоэндоскопического исследования полости носа через 3 месяца лечения выявил в 3-й группе исследования удовлетворительную пневматизацию околоносовых пазух у 27 (14,4%) пациентов, I стадию поражения полипозным процессом полости носа и околоносовых пазух у 63 (33,5%) больных, единичные полипы в верхнечелюстных пазухах и клетках решетчатого лабиринта (II стадия) обнаружены у 53 (28,2%) пациентов, III стадия – поражение околоносовой пазухи

на 2/3 ее объема и полости носа – выявлена у 30 (16,0%) больных (рисунок 15). Отсутствие динамики картины КТ околоносовых пазух установлено у 15 (8,0%) больных с тотальным поражением полипозным процессом околоносовых пазух, что обусловлено, прежде всего, наличием фиброзных полипов в полости носа

Во 4-й группе наблюдения после лечения удовлетворительная пневматизация околоносовых пазух наблюдалась у 15 (26,3%) пациентов, I стадия поражения полипозным процессом полости носа и околоносовых пазух – у 11 (19,3%) больных, единичные полипы в верхнечелюстных пазухах и клетках решетчатого лабиринта (II стадия) обнаружены у 25 (43,9%) пациентов, III стадия – поражение околоносовой пазухи на 2/3 ее объема и полости носа – выявлена у 3 (5,3%) (рисунок 16).

Отсутствие динамики по данным КТ околоносовых пазух установлено у 3 (5,3%) больных с тотальным поражением полипозным процессом околоносовых пазух, что обусловлено, прежде всего, наличием фиброзных полипов в полости носа, что потребовало проведения дальнейшего оперативного вмешательства.

Пациенты, у которых по результатам КТ околоносовых пазух и эндоскопического исследования полости носа не было установлено положительной динамики, среди 245 пациентов, получавших комбинированную схему кортикостероидной терапии, составили 8,6% (21 чел.). Данным больным в плановом порядке было проведено оперативное лечение в объеме эндоскопической полисинусотомии. Следует отметить, что проведенный курс комбинированной кортикостероидной терапии позволил купировать вялотекущие воспалительные явления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, тем самым незначительно сократив объем оперативного вмешательства.

Полученные результаты видеоэндоскопического исследования и КТ околоносовых пазух позволяют рассматривать предложенную комбинированную схему лечения полипозного и полипозно-гнойного риносинусита в качестве предоперационной подготовки за 1 – 3 месяца до планового хирургического вмешательства при наличии тотального полипозного процесса.

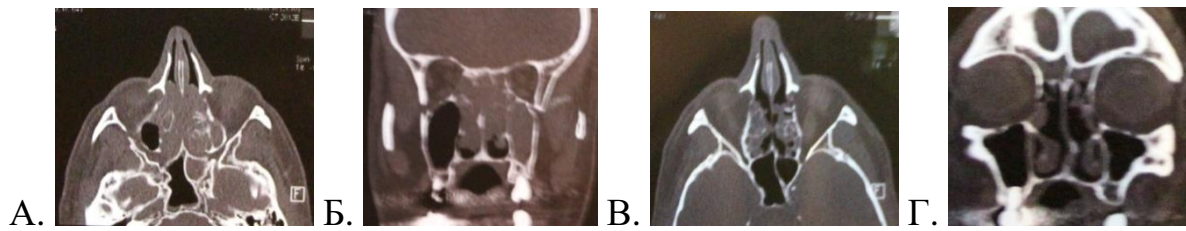


Рисунок 15. Компьютерная томография околоносовых пазух пациента 3-й группы: а, б – до лечения; в, г – через 3 месяца после начала лечения.

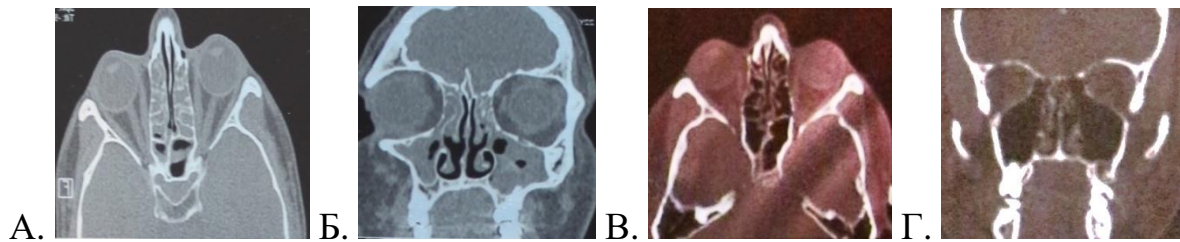


Рисунок 16. Компьютерная томография околоносовых пазух пациента 4-й группы: а, б – до лечения; в, г – через 3 месяца после начала лечения.

В 3-й группе на фоне комбинированной кортикостероидной терапии уже через 3 месяца произошло сокращение на 28% числа пациентов с III стадией поражения околоносовой пазух и на 60% числа больных с тотальным полипозным процессом за счет значительного уменьшения в размерах полипов. Следует отметить также увеличение на 27% числа пациентов с I стадией распространения полипозного процесса закономерно сопровождается существенно улучшением носового дыхания, обоняния и не требует проведения оперативного лечения.

Во 4-й группе число пациентов с III стадией поражения полипозным процессом, поражающим 2/3 ее объема пазух и полости носа, сократилось на 33,3%, а число больных с тотальным процессом (IV стадия) снизилось на 20% по сравнению с результатами исследования до лечения. При этом у каждого 4-го больного лечение позволило полностью восстановить пневматизацию околоносовых пазух.

5.4. Изменения двигательной активности реснитчатого эпителия на фоне лечения у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом

Оценка двигательной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки в области нижней носовой раковины и носового полипа показала статистически значимое повышение ЧБР мерцательного эпителия ($p < 0,05$) спустя 1 месяц от начала комбинированного кортикостероидного лечения как у пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления, так и у больных с полипозно-гнойным процессом. Математическая обработка результатов телевизионной микроскопии реснитчатого эпителия у пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления показала значительное увеличение зон с высокой ЧБР до 49,3% площади препарата, а также появление участков с быстрой частотой движения до 15,7%, зоны с низкой и слабой двигательной активностью не определялись (рисунок 17).

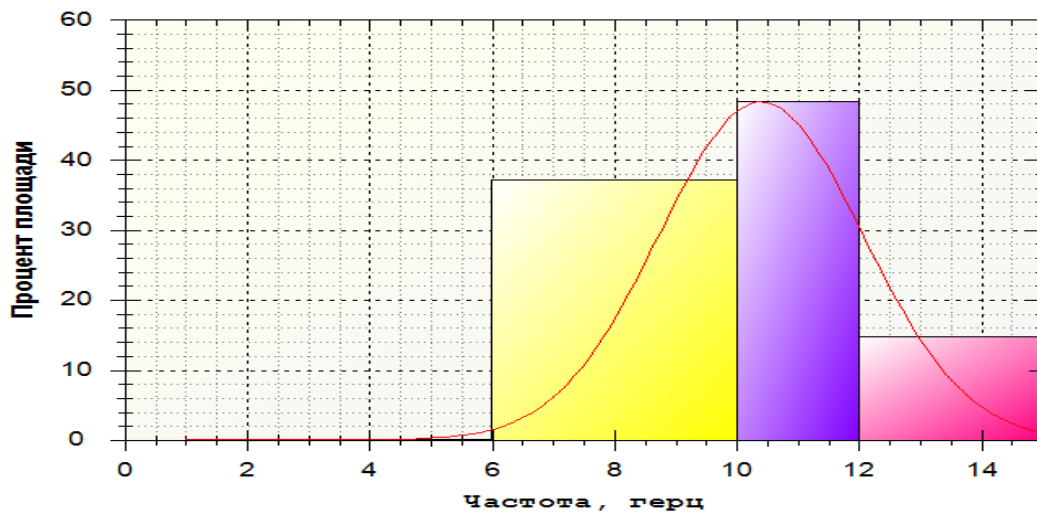


Рисунок 17. Показатели распределения частоты биения ресничек в выделенных зонах у пациентов с полипозным риносинуситом через 1 месяц от начала лечения

У больных с полипозно-гнойным риносинуситом вне обострения воспалительного процесса средняя частота биения ресничек через 1 месяц на фоне лечения в области нижней носовой раковины составила $10,7 \pm 1,2$ Гц, а в области носового полипа – $10,3 \pm 3,8$ Гц, дальнейший анализ проводился в

выделенных зонах препаратов, взятых из области нижней носовой раковины (таблица 16). При этом в большинстве исследуемых участков препарата (56,7-91,4%) преимущественно определялась высокая ЧБР частота (10-12 Гц) движения ресничек, средняя двигательная активность мерцательного эпителия регистрировались на 8,4%-33,5% площади, зоны с низкой ЧБР (4-6 Гц) у 42 (73,6 %) больных не определялись (рисунок 18).

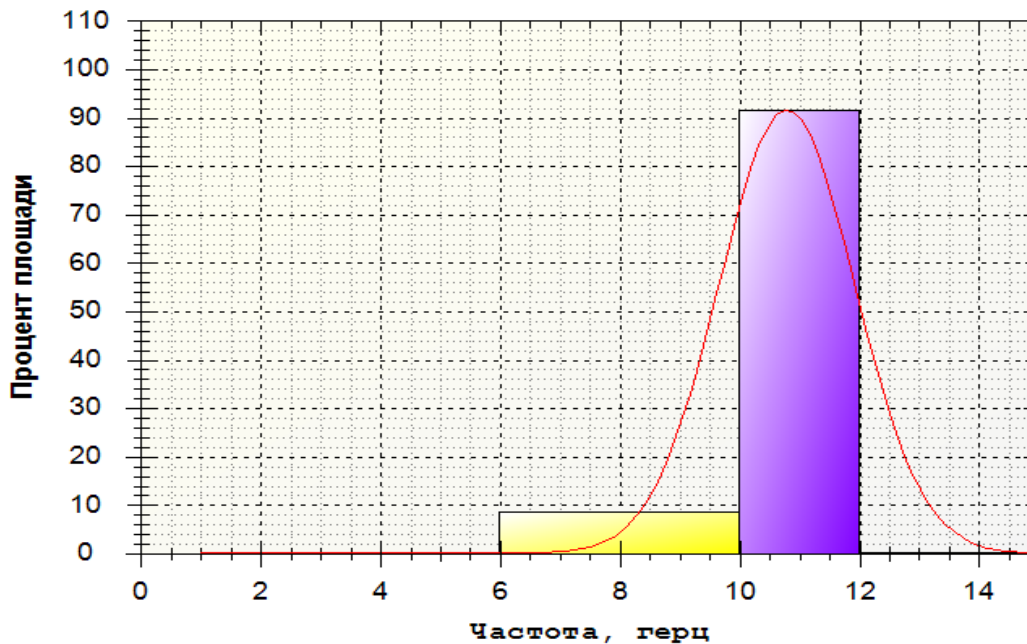


Рисунок 18. Показатели распределения частоты биения ресничек в выделенных зонах у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом через 1 месяц от начала лечения

При сравнительном анализе значений средней частоты движения ресничек спустя 1 месяц от начала лечения между данным показателем в контрольной группе здоровых и у пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$), что указывает на практически полное восстановление двигательной активности мерцательного эпителия у пациентов данной группы. У больных с гнойно-полипозным риносинуситом по отношению к исходным показателям ЧБР до лечения, выявлено достоверное увеличение частоты движения ресничек ($p < 0,05$), что связано со значительным уменьшением отека слизистой оболочки полости, исчезновением обильного мутного слизистого отделяемого с поверхности мерцательного эпителия в результате проводимого лечения. Однако

зарегистрированные показатели двигательной активности мерцательного эпителия в данной группе больных, статистически ниже, чем в группе здоровых добровольцев, что, по-нашему мнению, следует расценивать как наличие более выраженного нарушения двигательной активности реснитчатого эпителия у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом.

Таблица 16.

Показатели частоты биения ресничек мерцательного эпителия в области носового полипа во время лечения

Группы исследования	Значения ЧБР до лечения, Гц			Значения ЧБР через 1 месяц от начала лечения, Гц		
	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение
3 группа	9,8±1,1	4,8±0,7	12,8±0,6	12,8±0,4	10,4±1,1	14,9±1,6
4 группа	5,5±1,2	2,1±1,2	10,6±0,4	10,7±0,5	7,1±0,3	11,3±0,9
группа контроля	13,9±1,0	10,5±2,3	14,9±1,4	-	-	-

Таким образом, проведение комбинированного лечения с использованием системных, топических кортикостероидов и ирригационной терапии у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом привело значительному улучшению двигательной активности реснитчатого эпителия полости носа, что свидетельствует как об ограниченности и функциональном характере выявленных нарушений, так и об эффективности и адекватности выбранного нами способа лечения.

5.5. Результаты оценки лабораторных показателей для контроля безопасности комбинированной кортикостероидной терапии

5.5.1. Контроль безопасности используемой комбинированной схемы кортикостероидной терапии на основе анализа концентраций иммуноглобулинов А, М, G и Е.

У пациентов 3-й и 4-й групп не зарегистрировано статистически значимых изменений концентраций в периферической крови иммуноглобулинов А и М на 8-й день приема метилпреднизолона и спустя 2 недели после отмены системного кортикостероида ($p > 0,05$) как между группами и подгруппами, так и между периодами наблюдения.

У пациентов 4 группы на протяжении всех периодов регистрации отмечено значимое снижение средних показателей уровней иммуноглобулинов G в крови до начала лечения, на 8-й день КСТ и через 2 недели после окончания курса метилпреднизолона, по сравнению с концентрацией Ig G у больных 4-й группы (Таблица 17). Однако данные изменения у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом соответствовали нижней границе референтного значения физиологической нормы. Поэтому данный факт следует расценивать не как результат иммуносупрессии, вызванной приемом системной кортикостероидной терапией, а как показатель периферической крови и гуморального иммунитета, наиболее характерный для пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом.

У пациентов 3 группы концентрация Ig G на 8-й день кортикостероидной терапии и через 2 недели после ее отмены не отмечено статистически значимых изменений уровня иммуноглобулина данного показателя гуморального иммунитета в крови ($p \leq 0,05$) по отношению к исходному уровню антител и в выбранные периоды наблюдения, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния коротких курсов системной кортикостероидной терапии на антителогенез.

Таблица 17.

Динамика концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови на фоне кортикостероидной терапии у пациентов 3-й и 4-й групп исследования

Группы исследования	Иммуноглобулин G, г/л				
	до лечения	t	на 8-й день лечения	t	через 2 недели после отмены СКТ
3 группа	11,07±3,96	p>0,05	10,66±2,75	p>0,05	11,45±4,03
t	p=0,007		p=0,005		p=0,0009
4 группа	9,07±3,21	p>0,05	8,60±2,20	p>0,05	8,92±2,02

Примечание: t – Т-критерий Стьюдента.

Анализ показателей общего Ig E после курса системной кортикостероидной терапии показал статистически значимое снижение уровня данного иммуноглобулина в сыворотке крови у пациентов 3 группы до 198,2±34,4 МЕ/мл, у больных 4 группы – до 113,3 ±35,7 МЕ/мл, по сравнению с исходно высокими значениями до лечения (p<0,05). У больных с нормальными исходными показателями иммуноглобулина E статистически значимых различий до лечения и спустя 2 недели после отмены СКТ не получено (p>0,05).

5.5.2. Оценка изменений показателей неспецифической резистентности у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом на фоне лечения кортикостероидами

У 245 пациентов (3 и 4 группа) изменения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов на 8-ой день приема СКТ и через 2 недели после отмены метилпреднизолона были проанализированы с использованием нормального распределение показателей (которое в данной ситуации возможно применить) для

вычисления доверительного интервала для вероятности 95%. В середине курса системной кортикостероидной терапии (на 8-ой день лечения) в данной выборке доверительный интервал составил 33,05– 50,94%, со средним значением фагоцитарной активности нейтрофилов 42%. В данном случае по сравнению со значениями, полученными в общей выборке до лечения, отмечается незначимое повышение нижней границы показателя фагоцитарной активности и снижение верхней границы. Через 2 недели после отмены системной кортикостероидной терапии установлено заметное увеличение как нижней границы доверительного интервала до 36,40%, так и верхней – до 55,60%, и повышение среднего показателя фагоцитарной активности до 46% в общей выборке, что указывает на активацию механизмов неспецифической резистентности и исключает развитие иммуносупрессивного эффекта со стороны фагоцитарной активности нейтрофилов при лечении короткими курсами системных глюкокортикоидов.

Анализ результатов исследований неспецифической резистентности организма у пациентов 3-й и 4-й группы исследования, выполненных на 8-ой день приема метилпреднизолона и через 2 недели после окончания курса системной кортикостероидной терапии, не выявил статистически значимых изменений показателей фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с исходными значениями (до лечения) (таблица 18). Однако у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом прослеживается сохраняющееся снижение вышеназванного показателя, что указывает на наличие стойкого и более выраженного угнетения фагоцитарного звена иммунитета при гнойном характере течения полипозного процесса.

При сравнении показателей фагоцитарной активности нейтрофилов между подгруппами как среди пациентов с полипозным риносинуситом, так и у больных с полипозно-гнойным характером течения воспалительного процесса статистически значимых различий не выявлено, что позволяет исключить влияние сопутствующей бронхолегочной патологии на состояние неспецифической резистентности во время лечения системными кортикостероидами.

Показатели неспецифической резистентности у пациентов 3-й и 4-й групп исследования на фоне системной кортикостероидной терапии

Группы исследования	Фагоцитарная активность нейтрофилов, %			Фагоцитарный индекс, Ед		
	до лечения	t	через 2 недели после лечения	до лечения	t	через 2 недели после лечения
3 группа	42,34±4,72	p>0,05	45±4,38	2,99±0,96	p>0,05	3,1±0,83
t	0,155		0,036	0,244		0,157
4 группа	40,40±6,44	p>0,05	42,00±7	2,77±1,10	p>0,05	2,87±1,06

Примечание: t – Т-критерий Стьюдента.

5.5.3. Оценка показателей свободной и связанной форм кортизола у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом на фоне лечения

Определение содержания общего кортизола в крови (связанной и свободной форм) у пациентов 3-й и 4-й группы до начала приема системных кортикостероидов не выявило статистических значимых различий между группами ($p \geq 0,05$). Между подгруппами, отличающихся наличием либо отсутствием бронхолегочной патологии, статистически значимых различий уровней кортизола также не выявлено ($p \geq 0,05$).

Для анализа исходных уровней общего кортизола в крови (связанной и свободной форм) нами было использовано нормальное распределение его

значений (которое в данной ситуации возможно применить) для вычисления доверительного интервала для вероятности 95%. Последний в выборке, состоящей из 245 пациентов, составил 121,14 – 608,66 нмоль/л со средним значением кортизола $364,9 \pm 144,1$ нмоль/л (рисунок 19, таблица 19). Следует отметить, что верхняя граница доверительного интервала соответствует максимальному значению диапазона физиологической нормы кортизола (138 – 635 нмоль/л), определяемого до полудня в периферической крови, а установленная нижняя граница концентрации гормона несколько меньше минимального значения референсного диапазона.

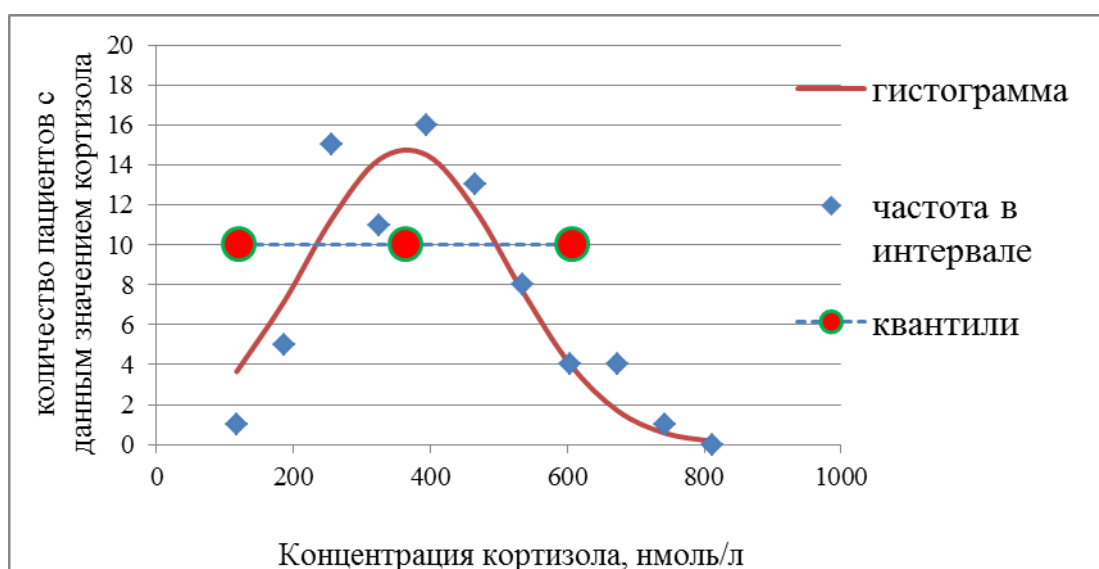


Рисунок 19. Суммарное распределение пациентов 3 и 4 групп до лечения по содержанию общего кортизола в крови

Последующая регистрация общего кортизола в крови на 8-й день системной кортикостероидной терапии показала статистически значимое снижение секреции данного гормона на 283,4 нмоль/л ($p < 0,05$), что следует расценивать как медикаментозное подавление секреции кортизола. В выборке (245 больных) содержание общего кортизола в крови находилось в диапазоне от 16,0 до 115,4 нмоль/л со средним значением $65,7 \pm 29,6$ нмоль/л, которое статистически значимо было ниже исходного ($p < 0,05$). Такая динамика кортизола в крови требовала снижения дозы метилпреднизолона и дальнейшего контроля, что и было

предусмотрено разработанной схемой системной кортикостероидной терапии и алгоритмом обеспечения ее безопасности.

При определении общего кортизола в крови на 16-й день лечения регистрировалось статистически значимое увеличение концентрации кортизола до физиологических значений его секреции ($p \leq 0,05$).

Таблица 19.

Динамика среднего значения и доверительного интервала содержания общего кортизола в крови до и во время лечения при вероятности 0,95

Сроки определения Статистические показатели	до лечения	8-й день лечения	16-й день лечения	через 1 месяц после начала лечения
Среднее значение общего кортизола	364,9±144,0	65,7±29,6	311,5±121,4	365,3±110,1
Нижняя граница доверительного интервала для вероятности 0,95	121,2	16,0	122,4	196,9
Верхняя граница доверительного интервала для вероятности 0,95	608,7	115,4	500,5	534,5
Уровни значимости различий среднего значения содержания кортизола в крови				
Сроки измерений	до лечения	8-й день лечения	16-й день лечения	через 1 месяц

8-й день лечения	p<0,05		p<0,05	p<0,05
16-й день лечения	p>0,05	p<0,05		p>0,05
через 1 месяц	p>0,05	p<0,05	p>0,05	

Для выявления влияния КСТ на концентрацию общего кортизола в крови у больных при наличии бронхиальной астмы, астматической триады или их отсутствии была выполнена оценка статистической значимости (расчет Т-критерия Стьюдента) различий его содержания между этими категориями пациентов в группах исследования на 8-й день приема системного кортикостероида, на 16-й день комбинированного лечения и спустя 1 месяц от его начала (таблица 20).

Таблица 20.

Статистическая значимость (Т-критерий Стьюдента) изменения кортизола в крови у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой и без нее на фоне лечения системными стероидами

Сравни- ваемые катего- рии больных	3-я группа			4-я группа			3 + 4 группы		
	8-й день	16-й день	через 1 мес.	8-й день	16-й день	через 1 мес.	8-й день	16-й день	через 1 мес.
0/1	0,887	0,402	0,661	0,589	0,642	0,868	0,589	0,402	0,661
½	0,487	0,579	0,884	0,945	0,746	0,699	0,487	0,579	0,884
2/0	0,384	0,459	0,507	0,095	0,763	0,741	0,384	0,459	0,507

Примечания: 0 – пациенты без сопутствующей патологии респираторного тракта; 1 – больные с бронхиальной астмой; 2 – больные с астматической триадой.

В результате во всех периодах наблюдений не выявлено влияния сопутствующей патологии респираторного тракта на динамическое изменение кортизола в крови на фоне лечения.

Используя результаты определения в слюне свободной формы кортизола до приема системных кортикостероидов нами был выполнен анализ его исходных значений с использованием нормального распределения (которое в данной ситуации возможно применить) для вычисления доверительного интервала для вероятности 95%, который в выборке из 245 больных (3+4 группа) составил 3,15 – 41,94 нмоль/л, со средним значением $22,56 \pm 11,7$ нмоль/л (рисунок 20, таблица 21). Верхняя граница доверительного интервала в 2 раза превышает максимальное значение диапазона физиологической нормы свободной формы кортизола, определяемой с 8.00 до 10.00 утра в слюне (19,1 нмоль/л). Установленная нижняя граница концентрации гормона (3,15 нмоль/л) не выходит за пределы референсного диапазона (1,8 – 19,1 нмоль/л).

Сравнение содержания свободного кортизола в слюне до приема системных кортикостероидов между пациентами 3-й и 4-й группы не выявило статистически значимых различий ($p \geq 0,05$). Между подгруппами в зависимости от наличия либо отсутствия сопутствующей бронхолегочной патологии статистически значимых различий также не выявлено в отношении данного показателя ($p \geq 0,05$).

Определение кортизола в слюне на 8-й день системной кортикостероидной терапии позволило выявить медикаментозное подавление его секреции, как и при определении общего кортизола в крови (рисунок 21). Статистически значимое снижение секреции данного гормона слюне наблюдалось на 15,2 нмоль/л ($p < 0,05$). В выборке из 245 пациентов (3 + 4 группы) содержание свободной формы кортизола в слюне находилось в диапазоне от 16,0 до 65,7 нмоль/л со средним значением $8,98 \pm 4,74$ нмоль/л, которое статистически значимо было ниже исходного ($p < 0,05$). Кратность снижения кортизола в слюне на фоне стероидной терапии составила только 2,5 раза, в то время как общего кортизола в крови – 5,55. Этот факт указывает на большую сохранность биологически активной

свободной формы кортизола по сравнению со связанной фракцией гормона в крови.

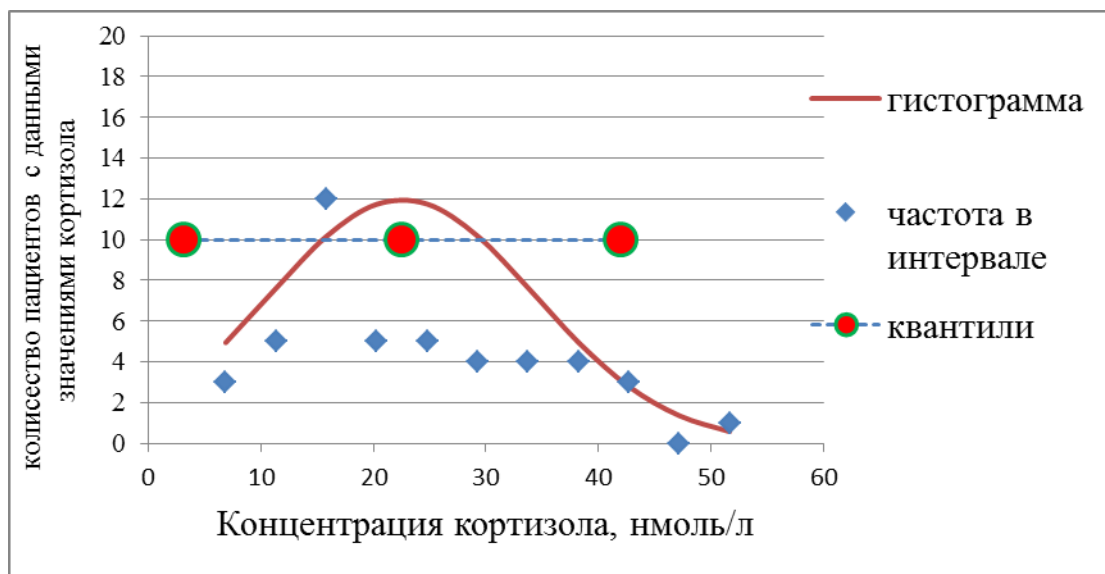


Рисунок 20. Суммарное распределение пациентов 3 и 4 групп до лечения по содержанию свободного кортизола в слюне.

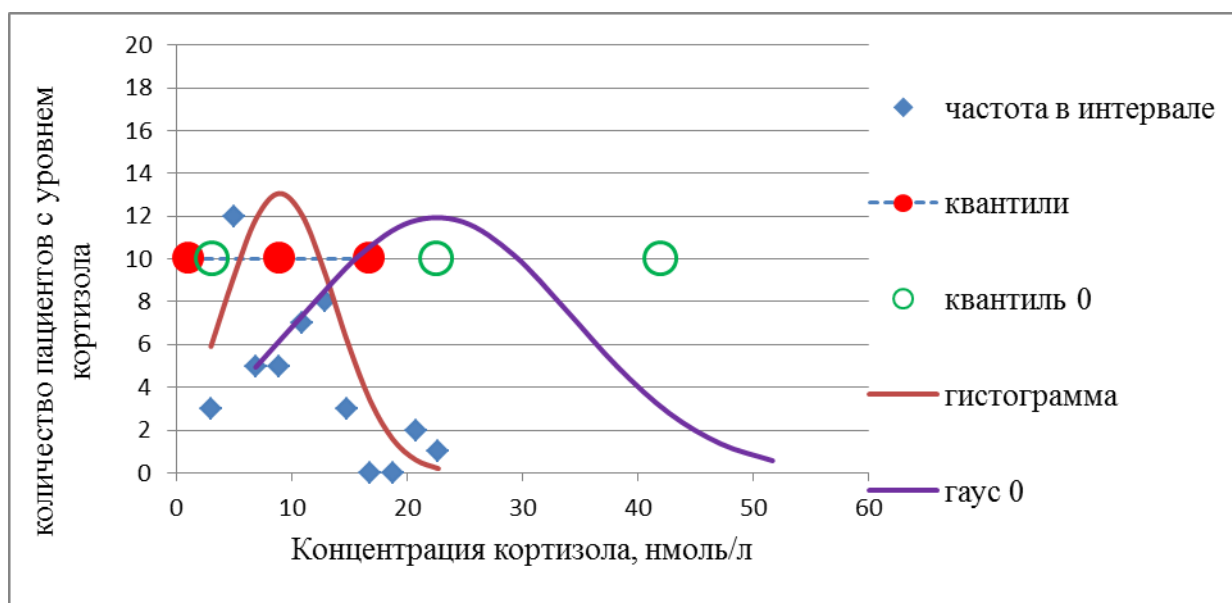


Рисунок 21. Суммарное распределение пациентов 3 и 4 группы на 8-ой день лечения по содержанию свободного кортизола в слюне.

При последующей регистрации свободной фракции кортизола в выборке из 245 больных 3 и 4 группы на 16-ый день лечения, через 1 месяц от начала лечения

отмечается постепенное увеличение верхней и нижней границ доверительного интервала для вероятности 95% до границ, соответствующих физиологическим показателем эндогенной секреции кортизола в слюне (таблица 21).

При последующей регистрации концентрации гормона в слюне спустя 16 дней от начала лечения, 1 месяц в 3-й и 4-й группах наблюдалось восстановление его физиологического уровня, при этом статистически значимых различий по сравнению с нормой не выявлено.

Таблица 21.

Динамика среднего значения и доверительного интервала содержания свободного кортизола в слюне до и во время лечения при вероятности 0,95

Сроки определения Статистические Показатели	до лечения	8-й день лечения	16-й день лечения	через 1 месяц после начала лечения
Среднее значение свободного кортизола	22,56±11,79	8,98±4,47	18,90±7,96	20,98±6,35
Нижняя граница доверительного интервала для вероятности 0,95	3,16	1,17	5,80	10,52
Верхняя граница доверительного интервала для вероятности 0,95	41,97	16,79	32,02	31,43
Уровни значимости различий среднего значения содержания кортизола в слюне				
Сроки измерений	до лечения	8-й день лечения	16-й день лечения	через 1 месяц после
8-й день лечения	p<0,05		p<0,05	p<0,05
16-й день лечения	p>0,05	p<0,05		p>0,05
через 1 месяц после	p>0,05	p<0,05	p>0,05	

Дальнейший мониторинг содержания свободного и связанного кортизола (в слюне и в крови) спустя 3 и 6 месяцев после окончания курса лечения системным кортикостероидом у обследуемых 3-й и 4-й групп и в выборке из 245 больных в целом не выявил статистически значимых отличий по сравнению с результатами лабораторных исследований уровня кортизола, проведенными до начала лечения метилпреднизолоном, а также по отношению к физиологическими нормами гормона, определяемым до полудня, что свидетельствует об отсутствии стойкого нарушения эндогенной секреции данного гормона (рисунок 22, 23).

Полученные результаты исследований показывают, что при назначении системного кортикостероида коротким курсом с постепенным снижением дозировки препарата происходит транзиторное снижение секреции кортизола корой надпочечников, а затем происходит ее постепенное восстановление при поэтапном снижении дозы метилпреднизолонa, что позволяет избежать стойкого нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Полученные результаты показывают, что у больных ХПРС и ХПРГС до лечения имеются отличия в уровнях кортизола в крови (уменьшение нижней границы доверительного интервала) и в слюне (2-кратное превышение верхней границы доверительного интервала) по сравнению с физиологическими нормами, что необходимо учитывать при начальном обследовании пациентов. Одномоментное определение концентрации свободной формы и общего кортизола при назначении комбинированных схем, включающих короткий курс системной кортикостероидной терапии, при лечении полипозного риносинусита имеет важное диагностическое значение. При этом разработанная схема лечения полипозного и полипозно-гнойного риносинусита приводит к нестойкому угнетению секреции кортизола, которая восстанавливается в короткие сроки в результате постепенного снижения дозировки метилпреднизолонa.

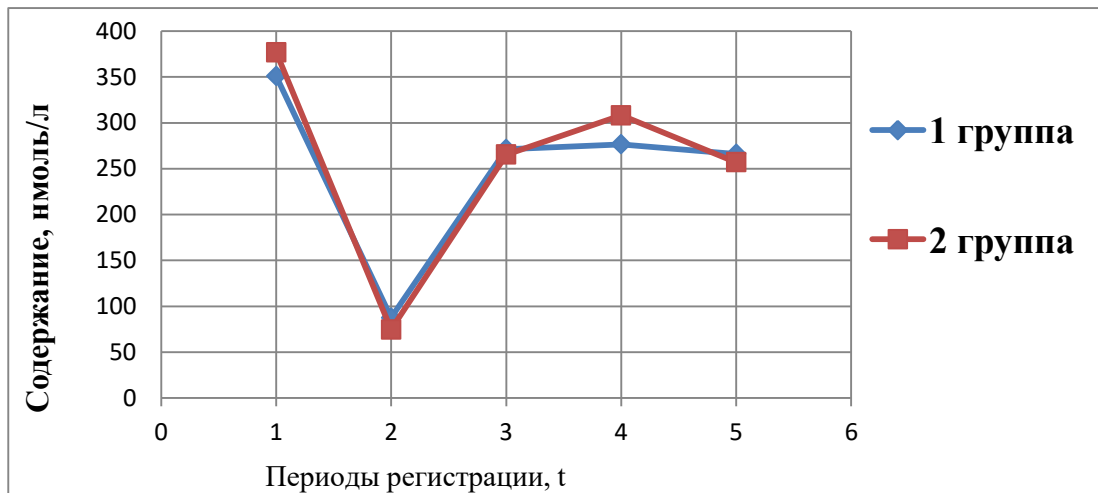


Рисунок 22. Динамика изменения уровня кортизола в крови у пациентов 3-й и 4-й групп исследования. Периоды наблюдения: t0 – до лечения, t1 – на 8-й день лечения, t2 – на 16-й день лечения, t3 – 1 месяц лечения, t4 – 3 месяца лечения, t5 – 6 месяцев после лечения.

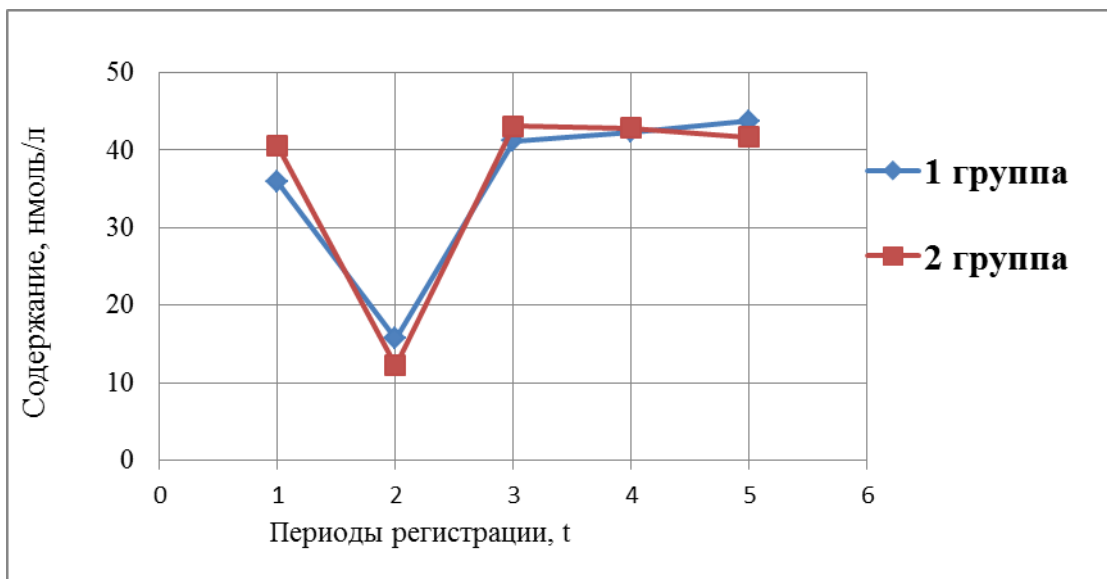


Рисунок 23. Динамика изменения уровня кортизола в слюне у пациентов 3-й и 4-й групп исследования. Периоды наблюдения: t0 – до лечения, t1 – на 8-й день лечения, t2 – на 16-й день лечения, t3 – 1 месяц лечения, t4 – 3 месяца лечения, t5 – 6 месяцев после лечения.

Таким образом, разработанная нами схема назначения системных кортикостероидов и алгоритм контроля безопасности проводимого лечения, наряду с высокой эффективностью, позволяет предотвратить развитие медикаментозного подавления секреции кортизола и избежать развития

надпочечниковой недостаточности, сопровождающейся клиническими проявлениями.

5.6. Оценка отдаленных результатов эффективности комбинированной кортикостероидной терапии при лечении пациентов полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом

Срок наблюдения за больными 3 и 4 групп исследования составил от 3 месяцев до 4 лет, средний срок наблюдения 2,7 года. За это время пациентам 3-й группы курсы комбинированного лечения проводились однократно 143 (76,1%) больным, 2 курса кортикостероидной терапии с периодичностью 1 раз в год выполнено 40 пациентам (21,3%) и 3 курса – 7 больным с интервалами 1 раз в год (3,7%).

У пациентов 4-й группы 1 курс комбинированной кортикостероидной терапии в сочетании с антибактериальным препаратом назначался однократно 33 (57,9%) больным, повторение курса лечения спустя 6 месяцев потребовалось 17 (29,8%) больным и у 5 (8,8%) пациентам с ХПГРС с сопутствующей бронхиальной астмой разработанная схема лечения проводилась 1 раз в 4 месяца, в связи с частыми обострениями полипозного процесса.

Среди основных причин обострения как полипозного, так и полипозно-гнойного риносинусита наиболее частыми были вирусные инфекции в 54,6% случаев, простудные заболевания - у 34,3% больных и без видимой причины ухудшение ХПРС установлено у 11,2% пациентов. При этом одной высокой восприимчивостью к вирусным и другим патогенным агентам у данных больных, вероятно, во многом обусловлена стойким угнетением механизмов неспецифической резистентности, а именно снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного индекса, выявленных нами ранее.

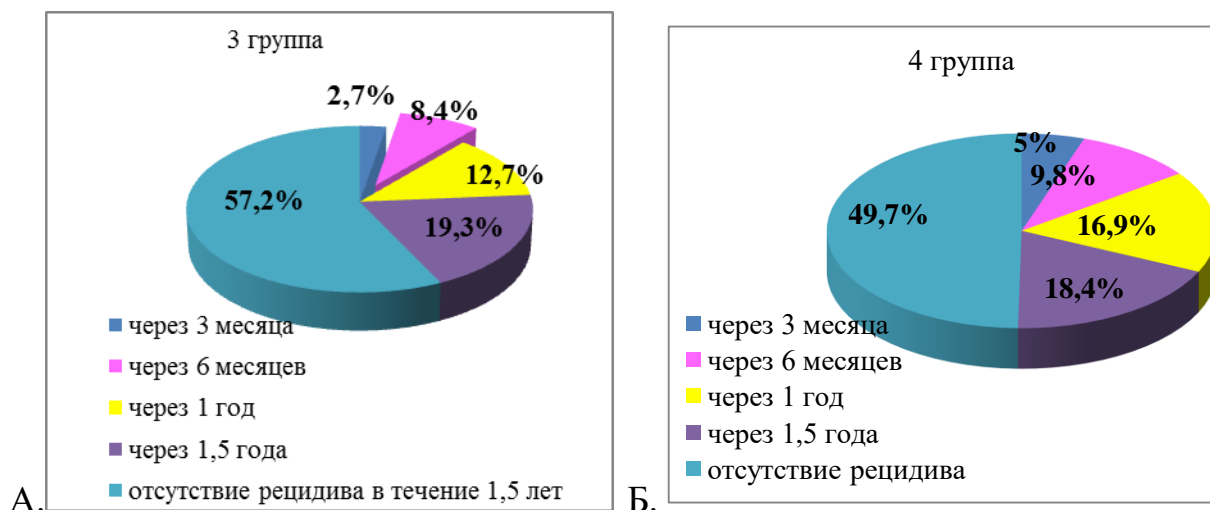


Рисунок 24. Рецидивы полипозного риносинусита после 1 курса комбинированного лечения в различные периоды наблюдения: а – у пациентов 3-й группы; б – у больных 4-й группы.

Сравнение относительного числа рецидивов полипозного процесса после однократного курса СКТ в группах исследования, регистрируемых в одинаковые сроки наблюдения (через 3 мес., 6 мес. и 1 год, 1,5 года) показывает более быстрое рецидивирование ХПРС среди больных с полипозно-гнойной формой риносинусита, по отношению к пациентам, не имеющим признаков воспаления (рисунок 24). Отсутствие рецидивов в течение 1,5 лет было значительно больше в 3-й группе по сравнению со 4-й (57,2% против 49,7% соответственно).

При анализе влияния сопутствующей патологии респираторного тракта на эффективность проводимого комбинированного кортикостероидного лечения рецидивы полипозного риносинусита установлены в 2 раза чаще у пациентов с астматической триадой как в 3, так и в 4 группах, как правило, на фоне перенесенных вирусных инфекций, что согласуется с данными ряда авторов (Лопатин А.С., 2003; Рязанцев С.В., 2006).

При оценке средней продолжительности ремиссии ХПРС и ХПГРС у пациентов 3 и 4 групп, при неоднократных курсах СКТ установлено, что за средний промежуток наблюдения (2,7 года) у обследуемых 3-й группы ремиссия носила более продолжительный характер и составила $2,7 \pm 0,5$ года у 57,2% пациентов. У больных 4 группы межрецидивный период составил $2,1 \pm 0,7$ года.

5.7. Анализ влияния комбинированной кортикостероидной терапии на бронхолегочную патологию и сопутствующие соматические заболевания.

Развитие побочных эффектов СКТ помимо анализа иммунологических и эндокринологических изменений в крови и слюне включал оценку изменения субъективных симптомов и объективных показателей общесоматического статуса больных.

Согласно опросу пациентов, получавших комбинированную схему кортикостероидную терапию, в общей выборке во время приема метилпреднизолона больными отмечались:

- головные боли;
- бессонница;
- подъемы или колебания артериального давления;
- общая слабость (таблица 22).

Исходя из полученных данных опроса нами установлено, что впервые дни приема системного стероида у пациентов в общей выборке наблюдалась преимущественно общая слабость (188 чел., 76,7%) и колебания/подъемы артериального давления (168 чел., 68,6%), которые носили легкий и умеренный характер и в своевременно корректировались назначением «терапии прикрытия» в виде гипотензивных препаратов у больных с гипертонической болезнью. Зафиксированные жалобы на головные боли и бессонницу были менее выражены и не потребовали проведения медикаментозной коррекции. Заметное снижение выше описываемых побочных симптомов отмечалось, начиная с середины курса СКТ(5-9дни), и практически полное отсутствие головных болей, слабости, бессонницы и изменений артериального давления было установлено к концу приема метилпреднизолона.

Таблица 22.

Сроки развития побочных симптомов и патологических реакций на фоне приема метилпреднизолона в 3 и 4 группах

Побочные эффекты Время развития	Головные боли		Бессонница		Подъемы и/или колебания АД		Общая слабость	
	Степень выраженности симптома (СВС)	процент пациентов с симптомом, %	СВС	%	СВС	%	СВС	%
1-4 дни приема	+	25,2	+	10,4	+	12,1	+	68,7
	++	9,79	++	0,0	++	41,3	++	7,9
	+++	8,2	+++	0,0	+++	15,4	+++	0,0
	-	65,9	-	89,6	-	31,2	-	23,3
5-9 дни приема	+	11,8	+	3,3	+	36,7	+	35,2
	++	6,8	++	0,0	++	4	++	7,9
	+++	0,0	+++	0,0	+++	0,0	+++	0,0
	-	81,4	-	96,7	-	59,3	-	56,9
10-14 дни приема	+	7,7	+	4,9	+	21,9	+	7,7
	++	0,0	++	0,0	++	0,04	++	6,2
	+++	0,0	+++	0,0	+++	0,0	+++	0,0
	-	92,3	-	95,1	-	78,1	-	86,1

Степени выраженности побочных симптомов: «+» - легкая; «++» - умеренная; «+++» - высокая и «-» - симптом отсутствует.

Следует заметить, положительное влияние непрерывного приема короткого курса метилпреднизолона на течение бронхиальной астмы у 54 (85,7%) пациентов 3 б. подгруппы и 22 (81,48%) человек из 4 б. подгруппы, которое выражалась в сокращении потребности в ингаляционных кортикостероидах в

69,7% (53 чел.) случаев и исчезновении ночных приступов астмы у 12 (13,3%) больных.

Назначение в качестве дополнительной терапии пациентам с полипозно – гнойным риносинуситом вне обострения воспалительного процесса короткого курса антибактериального препарата амоксициллина клавуланат позволило избежать у 55 больных (96,5%) обострения гнойного процесса в ранние сроки после отмены метилпреднизолона и способствовало более быстрому купированию основных назальных симптомов и созданию продолжительной ремиссии в данной группе больных.

5.8. Опыт применения сокращенной схемы комбинированной кортикостероидной терапии у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом в послеоперационном периоде

В связи с тем, у 21 пациента (15 чел. из 3 группы исследования и 7 чел. из 4 группы исследования), после однократного курса комбинированной кортикостероидной терапии наблюдалась незначительная положительная динамика в отношении купирования основных назальных симптомов и снижение степени распространения полипозного процесса по данным КТ околоносовых пазух и эндовидиоскопического исследования полости носа носило невыраженный характер, данным больным было проведено в плановом порядке оперативное лечение в объеме полисинуситомии. Все 21 пациент были определены в группу сравнения, поскольку в послеоперационном периоде (через 3 недели после хирургического вмешательства) данным больным с целью профилактики рецидивов ХПРС был назначена комбинированная схема кортикостероидной терапии, включающая:

1. интраназальные ингаляции мометазона фуората по 400мкг/сутки на 3 месяца;
2. сокращенный 7-ми дневный курс КСТ по непрерывной схеме, назначаемой спустя 1,5 месяца после полисинусотомии в качестве дополнительной

противорецидивной терапии в сочетании с омепразолом по 0,02г /сутки на 14 дней в качестве «терапии перекрытия» для профилактики ulcerогенного действия глюкокортикоидов;

3. ирригационная терапия изотоническими солевыми растворами в течение 3-х месяцев после операции (таблица 23).

Выбор данного временного промежутка для назначения системного кортикостероида (через 1,5 месяца после полисинусотомии) основывался на минимальных сроках развития рецидива ХПРС, установленных при сборе анамнеза у больных, ранее перенесших оперативное лечение, а также в соответствии с интервалом, необходимым для полного купирования реактивных явлений со стороны слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и для восстановления организма в целом.

Таблица 23.

Схема №3 - противорецидивной терапии ХПРС

Дни приема	Методика приема метилпреднизолона	
	схема №3 – непрерывная противорецидивная	
	Утренняя дозировка 8.00-10.00	Дозировка после полудня 14.00-16.00
1 день	4таб.(0,16г)	2таб.(0,08г)
2 день	3,5таб.(0,14г)	1,5таб.(0,06г)
3 день	3таб.(0,12г)	1таб.(0,04г)
4 день	2,5таб.(0,10г)	1таб.(0,04г)
5-6 дни	2 таб.(0,06г)	0,5таб.(0,02г)
7-8 дни	1,5таб.(0,06)	Нет приема КС
9-10дни	1таб.(0,04)	Нет приема КС

Для контроля эффективности противорецидивной схемы №3 была взята 5 группа, в которую вошли 16 пациентов, проходившие оперативное лечение по поводу ХПРС в хирургическом отделении ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи» МЗ РФ. Больным 5 группы

спустя 3 недели после оперативного вмешательства назначался на 3 месяца только мометазона фуруат по 400 мкг/сут. интраназально и ирригационная терапия солевыми растворами. Оценка рецидивов полипозного процесса в 5 группе контроля и сравнения выполнялась по данным КТ околоносовых пазух, выполняемой через 3 месяца и через 1,5 года после хирургического лечения и данных оториноларингологического осмотра, проводимого через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 1,5 года и 2 года после полисинусотомии (таблица 24).

Таблица 24.

Соотношение рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде в 5 группе и группе сравнения

Периоды Наблюдения Группы	Рецидивы в послеоперационном периоде									
	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 1 год		Через 1,5 года		Через 2 года	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
5 группа, n= 16	2	12,5	1	6,25	3	18,8	5	31,3	6	37,5
Группа сравнения, n = 21	0	0	1	4,8	1	4,8	3	14,3	2	9,5

Анализ проведения противорецидивной терапии в группе сравнения, получавшей комбинированное кортикостероидное лечения, выявил стойкую ремиссию спустя 3 месяца после оперативного вмешательства против группы контроля, где у 12,5% (2 чел.) наблюдались рецидивы полипозного процесса. Следует отметить, что данные больные имели астматическую триаду. Дальнейшая оценка характера течения ХПРС выявила достоверное снижение частоты развития рецидивов данного заболевания в группе контроля (таблица 24).

При этом через 2 года у пациентов, получавших комбинированную кортикостероидную терапию до оперативного лечения и спустя 1,5 месяца после полисинусотомии, ремиссия наблюдалась в 90,5% (19чел.), а рецидив ХПРС – у 9,5% (2чел.), против обострений полипозного процесса у больных группы контроля в 37,5% (6чел.) и наличия ремиссии в течение 2-х лет - у 62,5% (10 чел.).

Таким образом, у больных с IV стадией распространения полипозного процесса проведение в предоперационном периоде комбинированной схемы кортикостероидной терапии, включающей 14-дневный курс системного глюкокортикоида, интраназальные кортикостероиды в сочетании с ирригационной терапией следует рассматривать как перспективный метод предоперационной подготовки больных ХПРС. Назначение сокращенного курса СКТ в сочетании с интраназальной кортикостероидной терапией и изотоническими солевыми растворами в раннем послеоперационном периоде пациентам, перенесшим полисинусотомии, способствует созданию более продолжительной ремиссии, по сравнению с монотерапией топическими кортикостероидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение хронического полипозного риносинусита продолжает оставаться одной из актуальных проблем в оториноларингологии. Течение данного заболевания сопровождается высокой частотой распространения субклинических форм, частыми рецидивами полипозного процесса, несмотря на существующие современные консервативные и хирургические методы лечения (Пискунов Г.З., 2009; Рязанцев С.В., 2007; Fokkens W.J. et al., 2012).

Анализ результатов функциональной эндоскопической хирургии у больных ХПРС, накопленный за последние 15 лет, не позволяет отдать приоритет в лечении данного заболевания только хирургическим подходам, так как ближайшие рецидивы после оперативного лечения наблюдаются в 19 – 60% случаев (Карпищенко С.А. и соавт., 2016; Fokkens W.J. et al., 2012).

В настоящее время наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом консервативного лечения полипозного риносинусита является применение кортикостероидных препаратов, которые позволяют воздействовать практически на все известные звенья патогенеза полипозного риносинусита (Рязанцев С.В., 2007; Core D., 2008). При этом предпочтение, как правило, отдается топическим глюкокортикостероидам, а не препаратам системного действия (Крюков А.И. и соавт., 2016; Ланцов А.А. и соавт., 1999; Рязанцев С.В., 2007). Ограниченное применение системной кортикостероидной терапии при лечении ХПРС обусловлено широким спектром возможных побочных эффектов данных препаратов, среди которых наиболее опасным является подавление секреции кортизола, играющего определяющее значение в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем (Верткин А.Л., 1998; Дедов И.И. и соавт., 2000).

Исследования по эффективности системной глюкокортикостероидной терапии полипозного риносинусита характеризуются многочисленными методическими подходами, но не всегда обладают достаточной доказательной базой и долгосрочным периодом наблюдения, и что самое важное, не касаются

вопросов изучения и обеспечения контроля безопасности проводимого лечения. Сложившаяся ситуация в отношении применения системных кортикостероидов при лечении ХПРС в оториноларингологии указывает на необходимость проведения дальнейших разработок безопасных и эффективных схем консервативной терапии с использованием коротких курсов системных кортикостероидов.

В связи с отсутствием на сегодняшний день единого алгоритма ранней лабораторной диагностики нарушений в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем у больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом во время приема системных кортикостероидов с целью своевременной коррекции дозировки используемых препаратов необходима и в тоже время возможна разработка эффективных и безопасных схем кортикостероидной терапии для лечения и профилактики рецидивов ХПРС. С этих позиций особую актуальность приобретает выделение основных лабораторных показателей безопасности развития ранних побочных действий коротких курсов системной кортикостероидной терапии при лечении полипозного риносинусита.

Исходя из этого проведены исследования, целью которых являлось повышение эффективности и безопасности системной кортикостероидной терапии при лечении хронического полипозного риносинусита на основании комплексного анализа функциональных, морфологических, эндокринологических и иммунологических показателей. Их базовым элементом выступало обследование 659 больных ХПРС и 20 здоровых добровольцев, включающее ретроспективный анализ 359 медицинских карт пациентов, проходивших плановое оперативное лечение по поводу ХПРС на двух клинических базах. Кроме этого выполнено проспективное обследование 300 пациентов с полипозным риносинуситом, из числа обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ. Среди них 245 больным ХПРС проведено консервативное лечение с использованием

разработанных нами схем комбинированной кортикостероидной терапии. Параллельно для определения средних физиологических значений частоты биения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки полости в области нижней носовой раковины было обследовано 20 здоровых добровольцев в возрасте от 30 до 50 лет.

При этом наряду с половыми различиями в распространении ХПРС, что согласуется с более ранними данными (Пухлик С.М., 2010; Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006) при анализе возрастной структуры больных полипозным риносинуситом среди пациентов, госпитализированных в ВКОБ №1 отмечено преобладание пациентов старше 50 лет. В то же время возраст большинства пациентов, поступивших на оперативное лечение в СПб НИИ ЛОР, составлял от 30 до 50 лет. В значительной степени, по нашему мнению, это обусловлено высокой частотой распространения субклинических форм заболевания, а также поздним обращением за медицинской помощью. Объективным подтверждением последнего являются рецидивирующий характер ХПРС у пациентов, составляющих около 50% от участвующих в обследовании.

На этом фоне важным аспектом в создании более продолжительной ремиссии у пациентов стало проведение полипотомий с использованием функциональной эндоскопической хирургии полости носа. Это актуально и в том плане, что в настоящее время выбор метода хирургического лечения играет важное значение для увеличения продолжительности межрецидивного периода, однако по утверждениям ряда (Лопатин А.С., 2004; Рязанцев С.В., 2007; Пискунов Г.З., 2009) ученых не выступает в качестве патогенетического метода лечения полипозного риносинусита.

Проведенный нами анализ гистологических заключений биоптатов тканей интраоперационно удаленных носовых полипов и сопоставление полученных результатов с данными анамнеза пациентов в отношении сопутствующей патологии позволило выявить ряд закономерностей и выделить 3 типа гистологических образцов. При этом I тип характеризуется преимущественным преобладанием лимфоплазмочитарной инфильтрации стромы, II тип отличается

выраженной эозинофильной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки носовых полипов и принадлежал преимущественно больным, имеющим сочетание ХПРС с бронхиальной астмой или астматической триадой, III тип характеризовался выраженной воспалительной инфильтрацией с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов и наблюдался у пациентов с гнойно-полипозным риносинуситом.

На основе объединения данных ретроспективного анализа обоснована необходимость дифференцированного и более детального изучения структурных и функциональных изменений, происходящих на уровне слизистой оболочки полости носа и в целом в организме у пациентов с ХПРС для разработки патогенетически аргументированных схем лечения и профилактики рецидивов полипозного процесса.

В ходе проспективного этапа диссертационного исследования 188 больным хроническим полипозным риносинуситом и 57 пациентам с полипозно-гнойной формой риносинусита проведен комплекс общеклинических, функциональных и лабораторных исследований, включающих гематологические, гормональные, иммунологические, микробиологические и морфологические методы.

На основании данных анамнеза установлено, что полипозно-гнойный риносинусит сопровождался наиболее частыми рецидивами, требующими проведения повторного оперативного лечения, а именно у 54% больных. При этом в подгруппах пациентов, имеющих сопутствующую бронхиальную астму или астматическую триаду, рецидивы полипозного риносинусита после хирургического лечения отмечались наиболее часто и составляли не менее 60%. Это явно указывает на опосредующее влияние патологии бронхолегочной системы и латентного течения гнойного процесса на течение и рецидивирование ХПРС и однозначно согласуется с данными других авторов (Овчинников А.Ю. и соавт., 2013; Kasper L., 2003).

Среди основных клинических симптомов у пациентов с ХПРС без признаков гнойного воспаления отсутствие обоняния проявлялось в наибольшей степени выраженности и реже – наличие выделений из носа. У больных гнойно-

полипозным риносинуситом были наиболее выражены выделения из носа и затруднение носового дыхания.

При комплексной оценке нарушений носового дыхания по данным ринорезистометрии, ПАРМ и акустической риноманометрии выраженная степень назальной обструкции установлена у 64,0% больных с полипозным риносинуситом и у 60,4% пациентов с гнойно-полипозным характером течения воспаления, что следует расценивать как важный прогностический фактор в развитии хронической гипоксии и учитывать при выборе тактики лечения.

По результатам компьютерной томографии околоносовых пазух и видеоэндоскопии полости носа в проспективных группах исследования была выявлена распространенность полипозного процесса всех 4-х стадий поражения околоносовых пазух, основываясь на классификации Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова (2002). При этом в группе с полипозно-гнойным риносинуситом относительное число больных с IV-й стадией было в 1,5 раза больше, чем группе пациентов с полипозным риносинуситом, что указывает на более выраженное поражение патологическим процессом околоносовых пазух при полипозно-гнойной форме синусита. Данные компьютерной томографии околоносовых пазух, полученные в подгруппах, свидетельствуют о влиянии сопутствующей бронхиальной астмы и гнойного характера воспаления на распространенность полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах.

В результате клинического анализа крови выявлено более чем двукратное превышение нормы относительного числа эозинофилов в лейкоцитарной формуле у пациентов с астматической триадой, умеренная эозинофилия – у больных с сопутствующей бронхиальной астмой и аллергией. При этом признаки острого воспаления в клиническом анализе крови у обследуемых пациентов с ХПРС отсутствовали, зато впервые у 69% обследуемых с полипозно-гнойным риносинуситом выявлена нейтропения, которая, по-нашему мнению, являющаяся признаком транзиторного вторичного иммунодефицита и требует более глубокого изучения.

При анализе лабораторных показателей неспецифической резистентности организма также установлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов крови, наиболее выраженное у пациентов ($40,3 \pm 6,9\%$ случаев) с гнойно-полипозным риносинуситом. Установленное угнетение механизмов неспецифической защиты является прямым доказательством нарушений в системе неспецифического клеточного иммунитета, происходящих на фоне хронического воспалительного процесса. Не исключаем, что данное состояние может быть обусловлено и рядом других причин, в том числе нарушением процессов хемотаксиса нейтрофилов, адгезии фагоцитов к объекту, образования фагосомы и фаголизосомы и т.п.

Изучение антителогенеза иммуноглобулинов А, М и G не выявило существенных отклонений от физиологической нормы данных показателей в крови у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом, что не согласуется с ранее опубликованными (Еременко Ю. Е., 2015; Лиханова М.А. и соавт., 2014; Vanlerberghe L. et al., 2006) данными. Однако при наличии полипозно-гнойной формы риносинусита нами установлено значимое снижение иммуноглобулина G в крови, по сравнению таковыми показателями у больных полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления ($p < 0,05$). Вероятнее всего данные значения иммуноглобулина G следует расценивать, как уменьшение потенциала гуморального иммунного ответа вследствие ослабления противомикробной защиты организма на фоне хронического гнойно-полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, данная особенность выявлена впервые.

Телевизионная микроскопия реснитчатого эпителия слизистой оболочки нижних носовых раковин и ткани носовых полипов до лечения позволила выявить статистически значимое снижение двигательной активности мерцательного эпителия с максимальным показателем средней частоты биения ресничек в области носового полипа у пациентов с полипозным риносинуситом до $8,2 \pm 3,8$ Гц. При гнойно-полипозной форме риносинусита отмечено более выраженное снижение ЧБР вплоть до полной неподвижности ресничек. Однако выявленные

нарушения двигательной активности реснитчатого эпителия носят в значительной степени функциональный характер, что подтверждалось результатами экспериментальных исследований и согласовывалось с наблюдениями Y.G. Min и соавт. (2000), Е.В. Ильинской и Г.П. Захаровой (2002).

При цитологическом изучении препаратов мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа и носовых полипов у пациентов с полипозным риносинуситом обнаружены преимущественно сохранные цилиндрические клетки с отчетливо выраженными ресничками и ядрами, локализованными в базальной части, что указывает на отсутствие патологических изменений в структуре клеток, несмотря на течение хронического воспалительного процесса. В отдельных препаратах, преимущественно у пациентов с ХПГРС, сочетающимся с бронхиальной астмой, обнаружены реснитчатые клетки различной степени сохранности с признаками дистрофически-дегенеративных изменений, выражающихся в уплощении формы клеток, увеличении ядра и его смещении в центр клетки, а также вакуолизацией цитоплазмы. Описание данных изменений является оригинальным.

Гистологическое исследование биоптатов носовых полипов позволило выявить явное сохранение структуры мерцательного эпителия и отсутствие выраженных дегенеративно-дистрофических изменений как у пациентов с полипозным, так и с полипозно-гнойным риносинуситом. Количество зон с метаплазией и переходом эпителия в однорядный кубический, а также участки с отсутствием ресничек были единичными, что также говорит о преимущественной сохранности структуры мерцательного эпителия и отсутствии выраженных дегенеративно-дистрофических изменений. В имеющихся публикациях (Василенко И.П., 2001, Ильинской Е.В. и Захаровой Г.П., 2002) расценивают данный факт, как развитие компенсаторно-приспособительных реакций со стороны слизистой оболочки полости носа.

Все это в сочетании с основными принципами и алгоритмами назначения кортикостероидной терапии для больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом позволило разработать схемы комбинированной

кортикостероидной терапии, включающие короткий курс системной кортикостероидной терапии, 6-месячный курс топического стероида мометазона фууроата в сочетании с ирригационной терапией изотоническими солевыми растворами, введением в качестве «терапии прикрытия» омепразола на время приема СКТ.

Впервые проанализирована эффективность и безопасность применения у больных ХПРС и ХПГРС двух режимов дозирования метилпреднизолона: непрерывного и альтернирующего. На основе промежуточного анализа приоритет отдан режиму непрерывного применения, который в последующем был использован в разработанных схемах комбинированной кортикостероидной терапии. При этом больным с полипозно-гнойным риносинуситом дополнительно к основной схеме кортикостероидной терапии, начиная с 8-го дня приема метилпреднизолона, назначался антибактериальный препарат широкого спектра действия. Контроль безопасности системной кортикостероидной терапии выполнялся поэтапно – до, вовремя и по окончании курса, и включал определение следующих лабораторных показателей:

- связанной формы кортизола в крови;
- свободной формы кортизола в слюне;
- иммуноглобулины А, М и G в крови;
- фагоцитарная активность нейтрофилов крови;
- фагоцитарный индекс нейтрофилов.

На фоне проводимого курса лечения практически у всех пациентов отмечена положительная динамика, проявлявшаяся в уменьшении основных клинических симптомов. По окончании курса отсутствие динамики установлено лишь у 5% больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом, что было обусловлено наличием фиброзных полипов в полости носа и околоносовых пазух.

Анализ же результатов компьютерной томографии околоносовых пазух и эндовидиоскопии полости носа, выполненных через 3 месяца лечения, выявил существенное сокращение числа пациентов с III-й и IV-й стадиями поражения

околоносовой пазух за счет значительного уменьшения в размерах полипозной ткани у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом.

При осуществлении контроля безопасности предлагаемых схем комбинированной схемы кортикостероидной терапии не зарегистрировано статистически значимых изменений показателей фагоцитоза нейтрофилов крови и концентраций иммуноглобулинов А, М и G в периферической крови на 8-й день приема метилпреднизолона и спустя 2 недели после его отмены.

Зарегистрированное снижение общего кортизола в крови, а также его свободной формы в слюне в середине курса СКТ и последующее восстановление данных показателей до физиологических норм в ранние сроки после окончания короткого курса метилпреднизолона указывает на рациональный режим дозирования системного кортикостероида, который благодаря постепенному уменьшению суточной дозы препарата к концу курса не оказывает угнетающее действие на антителогенез и секрецию кортизола надпочечниками.

Среди же основных субъективно определяемых симптомов побочного действия комбинированной кортикостероидной терапии наиболее часто выявлялась общая слабость и колебания/подъемы артериального давления, которые носили легкий и умеренный характер и своевременно корректировались назначением «терапии прикрытия». Зафиксированные жалобы на головные боли и бессонницу были менее выражены и не потребовали проведения медикаментозной коррекции. При этом пик симптомов приходился на первые дни приема системного кортикостероида, а концу 14-дневного курса метилпреднизолона все выше перечисленные жалобы у больных отсутствовали.

Важным является то, что в ходе проведения комбинированного кортикостероидного лечения отмечено положительное влияние короткого курса метилпреднизолона на течение бронхиальной астмы, более чем у 80% пациентов с сопутствующей патологией бронхолегочной системы наблюдалось сокращение потребности в ингаляционных кортикостероидах в 69,7% случаев и исчезновении ночных приступов астмы у 13,3% больных.

Применение у больных с IV стадией распространения полипозного процесса и фиброзным характером полипов на дооперационном этапе предложенных схем кортикостероидной терапии и назначение сокращенного курса метилпреднизолона в сочетании с интразазальными кортикостероидами в послеоперационном периоде позволило создать более продолжительную ремиссию у больных ХПРС и ХПГРС, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию в виде топических кортикостероидов после проведенного хирургического лечения.

Таким образом, разработанные нами комбинированные схемы кортикостероидной терапии показывают высокую эффективность при лечении пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом при наличии I, II и III стадии распространения полипозного процесса, позволяя более чем в 50% случаев избежать оперативного лечения уже при проведении однократного курса кортикостероидной терапии. Важным преимуществом предложенного способа лечения ХПРС является обеспечение безопасности в отношении воздействия на иммунологические и эндокринологические механизмы. При IV стадии вовлечения в патологический процесс полости носа и околоносовых пазух данную схему комбинированной кортикостероидной терапии целесообразнее использовать в качестве предоперационной подготовки и ее сокращенный вариант в раннем периоде после хирургического лечения совместно с топическими стероидами, что способствует созданию продолжительной ремиссии. Разработанный алгоритм контроля безопасности системной кортикостероидной терапии позволяет выявить развитие медикаментозного подавления секреции кортизола на фоне лечения и своевременно корректировать дозы используемого системного кортикостероида, что дает возможность избежать развития надпочечниковой недостаточности, сопровождающейся клиническими проявлениями и контролировать состояние иммунной системы.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с полипозным риносинуситом доля больных, имеющих сопутствующую бронхиальную астму составляет 25,3%, а полипозно-гнойный характер воспалительного процесса отмечается у 17,5% пациентов.
2. Средняя продолжительность ремиссии у больных ХПРС статистически значимо сокращается ($p < 0,05$) при сочетании заболевания с бронхиальной астмой ($2,1 \pm 0,5$ года) или при полипозно-гнойной форме риносинусита ($2,6 \pm 0,9$ года).
3. У больных ХПРС определяется статистически значимое ($p < 0,05$) снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, наиболее выраженное при полипозно-гнойной форме риносинусита ($40,3 \pm 6,9\%$) на фоне отсутствия достоверных нарушений синтеза иммуноглобулинов G, A и M в крови ($p > 0,05$).
4. ХПРС приводит к развитию функциональных нарушений двигательной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа, проявляющимися в значимом снижении ($p < 0,05$) средней частоты биения ресничек как при полипозной ($8,2 \pm 3,8$ Гц), так и при полипозно-гнойной форме риносинусита ($5,5 \pm 3,8$ Гц).
5. Комбинированная схема кортикостероидной терапии, включающая короткий курс системного глюкокортикостероида метилпреднизон, начиная с 40 мг/сут, в сочетании с длительным применением интраназальных кортикостероидов, ирригационной терапией и антибактериальными препаратами при наличии полипозно-гнойного риносинусита является патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным методом лечения ХПРС, позволяющим у 76,1% пациентов с полипозным и у 57,9% больных с полипозно-гнойным риносинуситом избежать оперативного лечения при проведении однократного курса лечения.
6. Проведение при IV стадии распространения полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах в качестве предоперационной подготовки комбинированной схемы кортикостероидной терапии и назначение ее

сокращенного варианта в раннем послеоперационном периоде у 90,5% пациентов с ХПРС увеличивает продолжительность ремиссии до 2 лет.

7. Назначение коротких курсов системных кортикостероидной терапии при лечении полипозного и полипозно-гнойного риносинуситов не приводит к статистически значимым изменениям фагоцитарной активности нейтрофилов и нарушениям синтеза иммуноглобулинов А, G и М в крови ($p>0,05$).

8. Поэтапная регистрация изменений концентрации свободной и связанной форм кортизола при назначении системной кортикостероидной терапии больным полипозным риносинуситом показывает статистически значимое снижение секреции данного гормона в крови на 283,4 нмоль/л и слюне на 15,2 нмоль/л к 8-му дню лечения ($p<0,05$) и позволяет в последующем контролировать восстановление концентрации кортизола в организме до исходных значений к моменту окончания курса лечения и в отдаленном периоде наблюдения ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В схему обследования пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом необходимо включать оценку состояния неспецифической резистентности: фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного индекса и двигательной активности реснитчатого эпителия, переднюю активную и акустическую риноманометрию, ринорезистометрию, а также определение концентрации общего Ig E в сыворотке крови.
2. У пациентов с полипозным риносинуситом, особенно при наличии гнойного характера течения воспалительного процесса, комбинированную системную кортикостероидную терапию необходимо сочетать с ежедневным применением изотонических солевых растворов для эвакуации вязкого слизистого отделяемого с поверхности слизистой оболочки полости носа и повышения двигательной активности мерцательного эпителия.
3. Стартовая терапия полипозного риносинусита при I, II и III стадии распространения полипозного процесса в околоносовых пазухах должна включать 14-дневный непрерывный курс системного кортикостероида метилпреднизолон, начиная с 40 мг/сутки, в сочетании с 6-ти месячным курсом мометазона фууроата по 400 мкг/сутки интраназально, ирригационную терапию изотоническими солевыми растворами, проведение «терапии прикрытия» в группах риска в отношении соматической патологии и соблюдение диеты, направленный на поддержание обмена кальция.
4. Для предотвращения развития побочных эффектов назначение метилпреднизолон должно осуществляются с учетом физиологических пиков секреции кортизола в организме из расчета $\frac{2}{3}$ дозы препарата принимается утром (с 8.00 до 10.00) и $\frac{1}{3}$ дозы - в обед в первые 10 дней лечения с последующим переходом только на прием системного кортикостероида в утренние часы.
5. Во время проведения курса системной кортикостероидной терапии снижение суточной дозировки метилпреднизолон следует выполнять постепенно 1 раз в

- 3 дня: сначала на 12 мг на 3-й день лечения, затем на 6 мг на 5-й и 7-й дни лечения, далее на 4 мг в день, начиная с 10 дня лечения - на 2 мг, с переходом на поддерживающую дозу системного кортикостероида - 4 мг/сутки до окончания 2-недельного курса.
6. При проведении 14-дневного курса системной кортикостероидной терапии пациентам с полипозно-гнойным риносинуситом, начиная с 8-го дня приема метилпреднизолона, требуется дополнительное назначение амоксициллина клавуланата по 875 мг/125 мг два раза в сутки в течение 7 дней для профилактики обострений гнойного процесса.
 7. При IV стадии поражения околоносовых пазух полипозным процессом 14-дневный курс системной кортикостероидной терапии метилпреднизолоном в сочетании с интраназальным спреем мометазона фуроатом и ирригационной терапией изотоническими солевыми растворами, следует использовать в качестве предоперационной подготовки больных для купирования обострений воспалительного процесса и сокращения объема оперативного вмешательства за 1-3 месяца до планируемого хирургического лечения.
 8. Спустя 1,5 месяца после проведенной полисинусотомии больным полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом следует проводить противорецидивную терапию, включающую 7-дневный курс метилпреднизолона, начинающийся с 20 мг/сутки с ежедневным снижением дозы препарата на 2 мг/сутки, а также 3-х месячный курс мометазона фуроата по 400 мкг/сутки интраназально в сочетании с ирригационной терапией изотоническими солевыми растворами.
 9. При назначении 14 дневного курса метилпреднизолона для лечения или проведения предоперационной подготовки пациентам с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом требуется проведение поэтапного контроля за изменениями показателей неспецифической иммунологической резистентности организма (фагоцитарного индекса и фагоцитарной активности нейтрофилов) до начала курса лечения, на 8-й день приема кортикостероида и спустя 2 недели после отмены метилпреднизолона.

10. Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и своевременного выявления нарушений синтеза и секреции кортизола при лечении пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом коротким курсом системных кортикостероидов необходимо проведение одномоментного определения свободной формы кортизола в слюне и его связанной фракции гормона в крови до начала лечения, на 8-й день приема кортикостероида, спустя 2 дня после отмены метилпреднизолона, через 1, 3 и 6 месяцев после системной кортикостероидной терапии для исключения отдаленных эндокринных нарушений.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ХПГРС – хронический полипозно-гнойный риносинусит

КС – кортикостероиды

ХПРС – хронический полипозный риносинусит

СК - сосудосуживающие капли

ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

КС - кортикостероиды

ЧБР – частота биение ресничек

СВС - степень выраженности симптома

СКТ – системная кортикостероидная терапия

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

АТ – астматическая триада

СО – слизистая оболочка

ДК - декогестанты

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АД – артериальное давление

Список литературы

1. Арефьева, Н.А. Полипозный риносинусит: клин. рек. / Н.А.Арефьева, В.В. Вишняков, С.Г.Вахрушев.- М., 2010. -17с.
2. Артющкин, С.А. Расстройства кровообращения, вызванные хроническим полипозным риносинуситом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03, 14.01.03 / Артющкин Сергей Анатольевич - СПб., 2010. - 35 с.
3. Безшапочный, С. Б. Эпителиальный покров назальных полипов / С. Б. Безшапочный, Ю.А. Гасюк, В. А. Балинский // Оторинолар. Восточная Европа.- 2013. № 3.- С. 20–28.
4. Березняков, И.Г. Глюкокортикостероиды: клиническое применение (пособие для врачей) / И.Г. Березняков - Харьков, 1995.- 42 с.
5. Бондарева, Г. П. Полипозный ринит / Г. П. Бондарева // Consil. Med. Аллергология. – 2000. - №8,Т 2. - С.344-346.
6. Бондарева, Г.П. Роль золотистого стафилококка при полипозном синусите / Г.П. Бондарева, А.Б.Туровский, О.В. Семкина // Рос. Аллерголог. Журн.-2013.-№6.- С.5–8.
7. Варвянская, А.В. Исследование эффективности длительного курса лечения низкими дозами кларитромицина при полипозном риносинусите / А. В. Варвянская, А.С. Лопатин, К. А. Зыков // Рос. ринол. - 2011.- Т. 19.- № 1.- С. 30-34.
8. Василенко, И.П. Комплексное противорецидивное лечение хронического полипозного риносинусита : автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.04 / Василенко Ирина Петровна.- М., 2001.- 24с.
9. Васина, Л.А. Влияние препарата Аквамарис на цилиарную активность мерцательных клеток слизистой оболочки полости носа у больных полипозным риносинуситом / Л. А. Васина, Г. С. Карабаева //Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2008.- №1.- С. 13-15.
10. Верткин, А. Л. Глюкокортикоидная терапия: как добиться большей эффективности и безопасности: метод. рек. для врачей / А.Л. Верткин, В.В. Городецкий, А.В. Тополянский.- М.,1998.-45с.
11. Вознесенский, Н.А. Полипозный риносинусит и бронхиальная астма: взгляд пульмонолога / Н.А. Вознесенский, Н.П. Княжеская // Практическая пульмонология. - 2005. - №2. - С.32-34.
12. Влияние препарата биопарокс на слизистую оболочку полости носа при остром риносинусите / Козлов В.С., Шиленкова В.В., Державина [и др.] // Вестн. оторинолар. - 2007. - №4.- С.45-48.
13. Гринхаль, Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Т. Гринхальх, под ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова.- 3-е изд.-М.: «ГЭОТАР Медиа, 2006.- 240с.
14. Гюсан, А.О. Наш опыт лечения полипозных риносинуситов / О. Е. Гюсан // Успехи совр. естествознания - 2011- №11. -С.76–77.
15. Данилова, Л.А. Анализы крови и мочи / Л.А. Данилова.- СПб.: Салит-Медкнига, 2010.- 128 с.

16. Дедов, И.И. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): метод. рек. / И.И. Дедов, Е.И. Марова, В.В. Вакс. - М., 2000.- 40 с.
17. Делендик, Р. И. Перспективы применения спелеотерапии в противорецидивном лечении хронических полипозных риносинуситов /Р.И. Делендик, В.Л. Чекан, П.А. Левченко //Обзоры лекций . - 2014. - С.10-14.
18. Дядык, А. И. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике/ А.И. Дядык, А.Э. Багрий // Новости медицины и фармации. - 2010. - № 6 (312). - С. 16 - 19.
19. Еременко, Ю. Е. Исторические аспекты лечения хронического полипозного риносинусита / Ю.Е. Еременко, А.Н. Котович, П.Н. Кульчицкий // Оторинолар. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 175–181.
20. Еременко, Ю. Е. Иммунологические показатели у пациентов, страдающих хроническим полипозными риносинуситом/ Ю.Е. Еременко // Сиб. мед. обозрение.- 2015.-№1.-С.43-47.
21. Завадский, А.В. Цитология полипоза носа и ее отношение к патогенезу заболевания / А.В. Завадский, Н.В. Завадский // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 2011. – № 1. – С. 8-17.
22. Задаева, Л.Ф. Лечение полипозного риносинусита и профилактика рецидива заболевания с применением препарата Дипроспан: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Задаева Лилия Фаргатовна.- М., 2010.- 22с.
23. Захарова, Г.П. Диагностика нарушений мукоцилиарного транспорта при хронических воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей // Г. П. Захарова, В. В. Шабалин , Л.В. Юрченко // Рос. ринол.-№2.-1998.- С.76.
24. Захарова, Г.П. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей: Монография / Г. П. Захарова, Ю.К. Янов, В.В. Шабалин - СПб.: «Диалог», 2010. - 360 с.
25. Захарова, Г.П. Оценка нарушений мукоцилиарной активности в диагностике и лечении хронических риносинуситов / Г.П. Захарова, В.В. Шабалин // Рос. оторинолар. - 2008.- №6(37).- С.59-66
26. Значение местной иммунной терапии в комплексном лечении хронического полипозно-аллергического риносинусита / А.Г. Волков [и др.] // Рос. оторинолар.- 2005.-№ 5.-С. 203-204 (приложение).
27. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов у больных хроническим гнойным риносинуситом после местного применения трансфер фактора/ Е.В. Егорова, Н.Н. Цибилов, В.В. Пересторонин, Е.И. Собанчеев//Рос.ринолог. - 2011. - №19. - С.11-12.
28. Ильинская, Е.В. Морффункциональные особенности собственного слоя слизистой оболочки верхнечелюстных пазух при хроническом полипозном и полипозногнойном риносинусите // Е.В. Ильинская, Г.П. Захарова // Рос. ринолог.-2002.-№1.-С.11-14.
29. Интраназальные глюкокортикостероиды – препараты выбора при лечении воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух / А.И.

Крюков, Н. Л. Кунельская, Г.Ю. Царапкин [и др.] // РМЖ. Оториноларингология. - 2016. - № 21. - С. 1403–1406.

30. Карпищенко, С.А. Консервативное лечение при полипозном риносинусите / С.А. Карпищенко, М.А. Рябова, Н.А. Шумилова // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - №20.- С.6-9.

31. Клиническая эндокринология: руководство.- 3-е изд./ под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 2002. – 576с.

32. Клиническое значение поражения ЛОР-органов у детей, больных муковисцидозом, и их лечение на современном этапе / Н.И. Капранов, И.В. Мартынова, В.В. Мосина [и др.] // Фарматека. - 2010. - №5.-С.56-62.

33. Княжеская, Н.П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов / Н.П. Княжеская // Русский мед. журн. -2000.-№8(12).- С.505–509.

34. Колбанова, И.Г. Эффективность комплексного лечения полипозного и полипозно-гнойного риносинуситов у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ...канд.мед.наук : 14.00.04 / Инна Григорьевна Колбанова - М., 2006. - 24с.

35. Косяков, С. Я. Современная диагностика и лечение отитов и риносинуситов согласно международным стандартам: Учебное пособие для врачей / С. Я. Косяков, Г.З. Пискунов, А.Г.Атанесян. – М., 2007.- С. 20-33.

36. Коленчукова, О.А. Микробиоценоз слизистой оболочки носа и риносинуситы / О.А.Коленчукова , С.В. Смирнова , А.А .Савченко . - Красноярск: КрасГМУ , 2011. - 180 с.

37. К проблеме медикаментозного лечения хронического полипозного риносинусита / А.Г.Волков и др. / Вестн. оторинолар. -2010.-№4.- С.41–44.

38. Куян, Ю.С. Клинико-иммунологические особенности хронического полипозного риносинусита у больных с непереносимостью аспирина: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Юлия Степановна Куян.- М.,2012. – 30 с.

39. Лабинская, А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская. - Изд. 4-е, перераб. и доп. - М.: «Медицина», 1978 - 394 с.

40. Лебедев, К.А. Имунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 220 с.

41. Лемешко, Б. Ю. О зависимости предельных распределений статистик χ^2 Пирсона и отношения правдоподобия от способа группирования данных / Б.Ю. Лемешко, С.Н. Постовалов // Заводская лаборатория. 1998. Т. 64. — № 5. — С. 56-63.

42. Литвиненко, А.В. Общие принципы системной глюкокортикостероидной терапии / А.В. Литвиненко // Український пульмонологічний журн. - 2014.- № 1. - С.60-64.

43. Лопатин, А.С. Кортикостероидная терапия в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух: исторические аспекты / А.С. Лопатин // Consil. Med. - 2004. – Т.6, №4.- С.280-283.

44. Лопатин, А.С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита / А.С. Лопатин // Consil. Med. - 2002. - № 9. - С.461–468.

45. Лопатин А.С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита [Электронный ресурс] / А. С. Лопатин// Consil. Med. - 2003. - №3. - Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/provisor/03_03/32.shtml.- Заглавие с экрана.- (Дата обращения:11.10.2012).
46. Лопатин, А.С. Острый и хронический риносинусит: принципы терапии/ А.С. Лопатин, А.В. Варвянская //Медицинский совет. - 2014. - №3. - С.24-26.
47. Лопатин, А.С. Полипозный риносинусит: вчера, сегодня, завтра / А.С. Лопатин // Эффективная фармакотерапия. - 2011.- №36.- С.26-27.
48. Лупырь, А.В. Основные принципы использования комплексной терапии полипозного риносинусита / А.В. Лупырь // Международный мед. журн. - 2010. - № 4. - С.59-63.
49. Мамаев, А.Н. Основы медицинской статистики / А.Н. Мамаев – М.: Практ. медицина, 2011. – 128с.
50. Машко, П.Н. Рекомбинантный интерлейкин-1\п (бета-лейкин) в лечении риносинусита с затяжным и хроническим течением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Павел Николаевич Машко. - СПб., 2004. - 24с.
51. Медик, В.А. Общественное здоровье и здравоохранение : руководство к практическим занятиям: учеб. пособие / В. А. Медик, В. И. Лисицин, М. С. Токмачев. - М.:ГЭОТАР - Медиа, 2012. - 400 с.
52. Мельников, О.Ф. Клинико-иммунологические параллели у больных полипозным риносинуситом/ О.Ф. Мельников, Ю.В. Минин, Б.А. Черкесов // Ринология - 2008.- №3.- С.11-17
53. Микробиологическая и иммунологическая характеристика больных с полипозным риносинуситом / Е.В. Русанова, М.В. Нестерова, А.А. Ворожцов [и др.] // Курский научно-практ. вестн. "Человек и его здоровье" - 2008 - № 3 - С.64-68.
54. Мукоцилиарный транспорт и двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у больных хроническим полипозным риносинуситом / В.С. Козлов, А.С. Шиленкова, А.И. Азатян [и др.] // Вест. оторинолар.- 2008- №2.- С.10-14.
55. Мухина, О.Г. Выбор метода санации околоносовых пазух при полипозных и полипознокистозных полисинуситах: автореф. дис. ...канд. мед. наук:14.00.03 / Оксана Георгиевна. Мухина - Н.Новгород,2012. - 26 с.
56. Насонов, Е.Л. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикостероидов / Е.Л. Насонов // Русский мед. журн. - 1999. — Т. 7,№8(90) - С. 364-370.
57. Никифорова, Г.Н. Современные высокоэнергетические лазерные технологии при лечении больных с заболеваниями носа и уха (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук:14.01.04 / Галина Николаевна Никифорова - М.,2007. - 48 с.
58. Никулин, Б.А. Оценка и коррекция иммунологического статуса / Б.А. Никулин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 376 с.

59. Новые возможности консервативного лечения полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой / А.А. Цывкина, Л.В. Лусс, С.В. Царев [и др.] // Рос. аллергол. журн.- 2010.-№1.- С. 204-205.

60. Овчинников, А.Ю. Возможности фитотерапии в лечении больных полипозно-гнойным риносинуситом при индивидуальной непереносимости антибиотиков / А.Ю. Овчинников, И.Г. Колбанова // Пульмонология и оториноларингология. - 2013. - №1. - С.27-30.

61. Овчинников, А.Ю. Лечение больных полипозно-гнойным риносинуситом в сочетании с бронхиальной астмой и с индивидуальной непереносимостью антибиотиков [Электронный ресурс] /А.Ю. Овчинников, И.Г. Колбанова - Режим доступа:<https://medi.ru/info/3514/>-Заглавие с экрана.- (Дата обращения:16.11.2012).

62. Овчинников, А. Ю. Место, значение и роль воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух в возникновении, течении и лечении сочетанной патологии верхних и нижних дыхательных путей: автореф. дис. ...д-ра. мед. наук./ Андрей Юрьевич Овчинников - М.,2004. - 40 с.

63. Овчинников, А.Ю. Место респираторных фторхинолонов в комплексной терапии больных полипозно - гнойным риносинуситом в сочетании с бронхиальной астмой / А.Ю. Овчинников // Фарматека. – 2009. - №5.- С. 40-49.

64. Озерская, И.В. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините / И.В. Озерская , Н.А. Геппе , У.С. Малявина // Лечащий врач. - 2011. - № 9. - С.17-20.

65. Ошур, Л. Ю. Мукоцилиарный клиренс и бронхиальная проходимость при стандартной базисной терапии у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лариса Юрьевна Ошур. - Благовещенск, 2004. - 25с.

66. Патогенетическая коррекция эндотоксикоза при полипозном риносинусите / Я.С. Мохсен, А. Н. Беляев, С.А. Козлов [и др.] // Междунар. журн. прикладных и фунд. исследований. – 2010. – № 1 – С. 11-16.

67. Петрова, Л.Г. Принципы лечения полипозного риносинусита с использованием интраназального стероидного препарата "Назонекс"/ Петрова Л.Г. // Мед. новости. -2008. –№5. - С.57-59.

68. Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маяковский // Иммунология.- 2007. - № 6. - С. 374-382.

69. Пискунов, Г. З. Клиническая ринология / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов.- М.: Миклош., 2002. – 390 с.

70. Пискунов, Г.З. Новые возможности в лечении хронического полипозного риносинусита / Г.З. Пискунов, Т.Ю. Бобачева // Рос. ринолог. - 2012.- № 1.- С.43-47

71. Пискунов, Г.З. Опыт лечения хронического полипозного риносинусита низкими дозами кларитромицина в послеоперационном периоде/ Г.З. Пискунов, Т.Ю. Бобачева // Вестн. оторинолар. – 2012.- №1.- С.47-51.

72. Пискунов, Г.З. Причины роста распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух / Г.З. Пискунов // Рос. ринолог. – 2009. - №2 – С.7-9.

73. Плужников, М. С. Основные принципы иммунокорригирующей терапии в оториноларингологии / М.С. Плужников, Г.В. Лавренова, Е.Б. Катинас // Вестн. оторинолар. – 2008. – № 4. – С.38-44.
74. Полипозный риносинусит - вопросы этиопатогенеза / М. А. Лиханова, О. И. Бондарев, Н. В. Мингалев [и др.] // Омский науч.вестн. - 2014. - №2(134). - с.56-59.
75. Полипозный риносинусит: клинические рекомендации / С.В Рязанцев, А.С Лопатин., Г.З. Пискунов [и др.]. – М.; СПб., 2014. - 20с.
76. Применение препарата «лонгидаза» в лечении полипозного риносинусита / С.В. Царев, Н.Г. Марковская, Л.В. Лусс [и др.] // Рос. аллерголог журн..- 2007. - № 3. - С. 63-69.
77. Пухлик, С.М. Полипозный риносинусит // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010.- № 3. – С. 5-10.
78. Пухлик, С.М. Полипозный риносинусит: подходы к лечению / С.М. Пухлик // Ринология. - 2008.- №1- С.48-51
79. Эффективность и безопасность нового медицинского препарата при лечении полипозного риносинусита / Пассали Ф.М., Топацио Д., Белуччи Л.М. [и др.]. //Рос. ринолог. -2013.-№1.- С.19-24.
80. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт. - М.: Мир, 2006. - 320 с.
81. Рязанцев, С.В. Многофакторная теория этиологии и патогенеза полипоза носа и околоносовых пазух // Журн. Ушн., нос. и горл. бол. – 1990. – №6. – С.19-23.
82. Рязанцев, С.В. Полипозные риносинуситы: этиология, патогенез, клиника и современные методы лечения: метод. рек. / С.В. Рязанцев, А. А. Марьяновский.– СПб.: Политехника, 2006. – С.32-36.
83. Рязанцев, С.В. Полипозные риносинуситы у больных с бронхообструктивным синдромом: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук:14.00.04 / Сергей Валентинович Рязанцев - Л.,1991. - 28с.
84. Рязанцев, С.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов/ С.В.Рязанцев, Н.М.Хмельницкая, Е.В.Тырнова // Вестн. оторинолар. - 2000. - №3. - С.60-64.
85. Рязанцев, С.В. Современные взгляды на терапию полипозных риносинуситов / С. В. Рязанцев // Пульмонология и аллергология.- 2007.-№4.- С.22–26.
86. Саватеева, Д.М. Обонятельная функция у пациентов с полипозным риносинуситом до и после медикаментозного и хирургического лечения / Д.М. Саватеева, А.С. Лопатин, П.А. Кочетков // Рос. ринолог. - 2011. - № 2. - С.25
87. Самойлов, В.О. Прижизненная телевизионная микроскопия и исследование мукоцилиарного транспорта/ В.О. Самойлов, В.В. Шабалин, Г.П. Захарова // Мат. 1-го междунар. Конгресса Нейробиотелеком (14-17 дек. 2004 г.). - СПб.: СПб. элетктротехн. Ун-т связи, 2004. - С. 70-72.

88. Сбойчаков, В.Б. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / В.Б. Сбойчаков, А.В. Москалев, А.С. Рудой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с.
89. Симонова, О.В. Применение глюкокортикостероидов в клинической практике: учебное пособие для медицинских вузов / О.В. Симонова, Б.Ф. Немцов. - Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2007. - 96 с.
90. Скворцов, В.В. Клиническая эндокринология. Краткий курс: учебно-метод. пособие / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. - СПб.: СпецЛит, 2015. – 188 с.
91. Современные аспекты системной кортикостероидной терапии у больных хроническим полипозным риносинуситом / С.В. Рязанцев [и др.] // Рос. оторинолар. - 2013. - № 2. - С.114–121.
92. Ступаков, И.Н. Доказательная медицина в практике руководителей всех уровней системы здравоохранения / И.Н. Ступаков, И.В. Самородская; под общ. ред. В.И. Стародубова. – М.: МЦФЭР, 2006.- 447с.
93. Топические кортикостероиды в современном лечении больных полипозными риносинуситами / В.И. Диденко // Ринология.- 2010. - №4.- С.49-57.
94. Трофименко, С.Л. Патогенез и клиника полипозного риносинусита / С.Л. Трофименко // Вестн. оторинолар. – 2010. - №4. – С. 94-97.
95. Филатов, В.Ф. Полипозный этмоидит / В.Ф. Филатов, С.В., Филатов // Вестн. оторинолар.– 1999. - №2 . - С. 11-14
96. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 496 с.
97. Хиггинс, К. Расшифровка клинических лабораторных анализов [Электронный ресурс] / К. Хиггинс; пер. с англ.; под ред. проф. В. Л. Эмануэля. — 7-е изд. (эл.).- Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 592 с.). — М.: Лаборатория знаний, 2016.
98. Хмелькова, Э.В. Сравнительная оценка результатов консервативного и хирургического лечения полипозного риносинусита, сочетающегося с бронхиальной астмой / Э.В. Хмелькова // Бюл. физиологии и патологии дыхания.- 2006.- вып.22. Приложение.- С.46–48.
99. Цитологическая диагностика заболеваний ЛОР-органов/ И.Л. Теодор [и др.] - М.: МОНИКИ, 1995.-208 с.
100. Цывкина, А.А. Полипозный риносинусит в рамках астматической триады/А.А. Цывкина, С.В. Царев // Вестн. оторинолар. - 2011.-№1. - С.77–80.
101. Черныш, А.В. Полипозный риносинусит. Новый взгляд на проблему / А.В. Черныш, В.И. Садовский // Медицинский вестник.– 2011. - №19.-С.10.
102. Черняк, Б. А. Полипозный риносинусит и бронхиальная астма: взаимосвязь и лечение / Б.А.Черняк, И.И. Воржева // Лечащий врач.-2008.-№4.- С.10-15.
103. Шапаренко, Б.А. Роль мерцательного эпителия в механизме самоочищения воздухоносных путей / Б.А. Шапаренко, Г.В. Лавренова, Л; Н. Филиппенко // ЖУНГБ. -1985. - №4. - С. 52-54.
104. Штерн, Н. Болезни коры надпочечников / Н. Штерн, М. Так // Эндокринология / под ред. Н. Лавина.- М.: Практика, 1999.– Гл.12.- С.173-221.

105. Эпидемиология полипозных риносинуситов / А.А. Ланцов, С.В. Рязанцев [и др.] – СПб.: РИА-АМИ, 1999. – 96 с.
106. Юнкеров, В.И. Математико–статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев – СПб.: ВМедА, 2002. – 266с.
107. 4-Phase- Rhinomanometry (4PR) – basics and practice 2010 /K. Vogt, A.A. Jalowayski, W. Althaus [et al.]// Rhinol Suppl. – 2010. - №21. - P.1-50.
108. Ahmet, A. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy / A. Ahmet, H. Kim, S. Spier // *Allergy, Asthma and Clinl. Immunol.* 2011.-№7. - P.13.
109. Alobid, I. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps / I. Alobid [et al]. // *Laryngoscope.* – 2006. – V.116, №5.- P.770-775.
110. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy/ D. Liu, A. Ahmet, L.Ward [et al]./*Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* - 2013.- P.25
111. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis / E. Minshall, O. Ghaffar, L. Cameron [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 1998. - Vol. 118 -P. 648–654.
112. Bachert , C. Staphylococcus aureus superantigen and aiway desease/ C. Bachert , P. Gevaert, P. Cauwenberge // *Curr. Allergy Astma ReP.*-2002.-№2.- P.252-258.
113. Bachert, C. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps / C. Bachert, P. Gevaert, P. Hellings // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. - May 16. pii: S2213-2198(17)30321-5.
114. Bantle, J. The adrenal cortex. In *Endocrine Pathophysiology* / J. Bantle, N. Ercan-Fan; Ed. C. Niewoehner. - 2ed.- Raleigh: Hayes Barton Press, 2004.-P.84-108.
115. Bassiouni, A. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence / A. Bassiouni, P. J. Wormald // *Laryngoscope.*-2013.-123(1).-P.36–41.
116. Becker, S. Surgical Management of Polyps in the Treatment of Nasal Airway Obstruction / J. Becker // *Otolaryngol. Clin. N. Am.*- 2009. - №42.- P.377–385.
117. Bertrand, B. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract / B. Bertrand, S. Collet, P. Eloy, P. Rombaux [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol Belg.* - 2000. - 54 (3). - P.309–316.
118. Bilge, T. Anatomic Variations in sinuses of patient with sinonasal polyposis: radiological evaluation / T. Bilge, A. Meltem // *J. Craniofac Surg.*- 2016.- Vol. 27, N. 5.- P.1336-1339.
119. Brannan, M.D. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate / M.D. Brannan, V. Seiberling, D.L.Cutler // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 1997. - Vol. 97. - P. 198.
120. Buckingham, J. C. The neuroendocrine system: anatomy, physiology and responses to stress. In *Stress, Stress Hormones and the Immune System*/ J.C. Buckingham, A.M. Cowell and G.E. Gillies.- Chichester: Wiley, 1997. - 412 p.

121. Buttgereit, F Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology [Text] / F. Buttgereit [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61. - P. 718–722.
122. Camp, C. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis / C. Camp, P.A. Clement // Rhinology. -1994.-№32.-P. 5–9.
123. Castells, M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications // Immunol. Allergy Clin. North. Am.- 2009.- № 29.- P. 585-606.
124. Chilvers, M. A. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults / M.A.Chilvers , A. Rutman, C. O'Callaghan // Thorax.- 2003.- 58.- P. 333–338.
125. Chiarella, S.E. Monoclonal antibody therapy in sinonasal disease S.E. Chiarella, H. Sy, A.T. Peters // Am. J. Rhinol. Allergy. - 2017.- Mar 1.-31(2).-P.93-95.
126. Clement, P.A. Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry/ P.A. Clement , F. Gordts // Rhinology. – 2005.-43.-P.169–179.
127. Cope, D. Steroids in otolaryngology / D.Cope, R. Bova // Laryngoscope.- 2008.-118(9).- P.1556–1560.
128. Cost utility analysis of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis / Shrim MG, Metson R., G.A.Scangas, A.K. Remenschneider , B.M.Su , [et al.] // Laryngoscope. – 2017.- 127(1).-P.29-37.
129. Culture of cells Harvested with nasal brushing: a method for evaluating ciliary function / E. Toskala, J. Haataja, H. Shirasaki [et al.]// Rhinology.-2005.-N43(2).- P.121-124.
130. Cystic fibrosis in rhinologic practice/ A. Krzeski, D. Kapiszewska-Dzedzej , N.P. Gorski [et al.] //Am J Rhinol. - 2002. - №16(3). – P. 155–60.
131. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis / L.Y. Chong , K. Head, C. Hopkins[et al.]// Cochrane Database Syst Rev.- 2016;4. - 81p.
132. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis / C.B. Small , J. Hernandez, A. Reyes, [et al.] / J. Allergy Clin. Immunol. – 2005.- 116.- P. 1275–1281.
133. Effect of beta-toxin of Staphylococcus aureus on ciliary of nasal epithelial cells/ C.S. Kim, S.Y. Jeon, Y.G. Min [et al.] // Laryngoscope.-2000.-vol.110.-№12.- P.2085-2088.
134. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging / M. Damm [et al.]. // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1999. – Vol.120. - №4. – P.517-523.
135. Eosinophilic allergic polyp: a clinically oriented concept of nasal polyp/ W.J. Jeong, C.H., Lee, S.H. Cho [et al.]. // Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2011 Feb.- №144 (2). - P.241-246.
136. Etiopathogenesis of nasal polyps / S.Chojnowska , A.Kępa , N.Waszkiewicz [et al.], // Prog. Health. Sci. - 2013.-Vol. 3.-№2. - P.151-159.

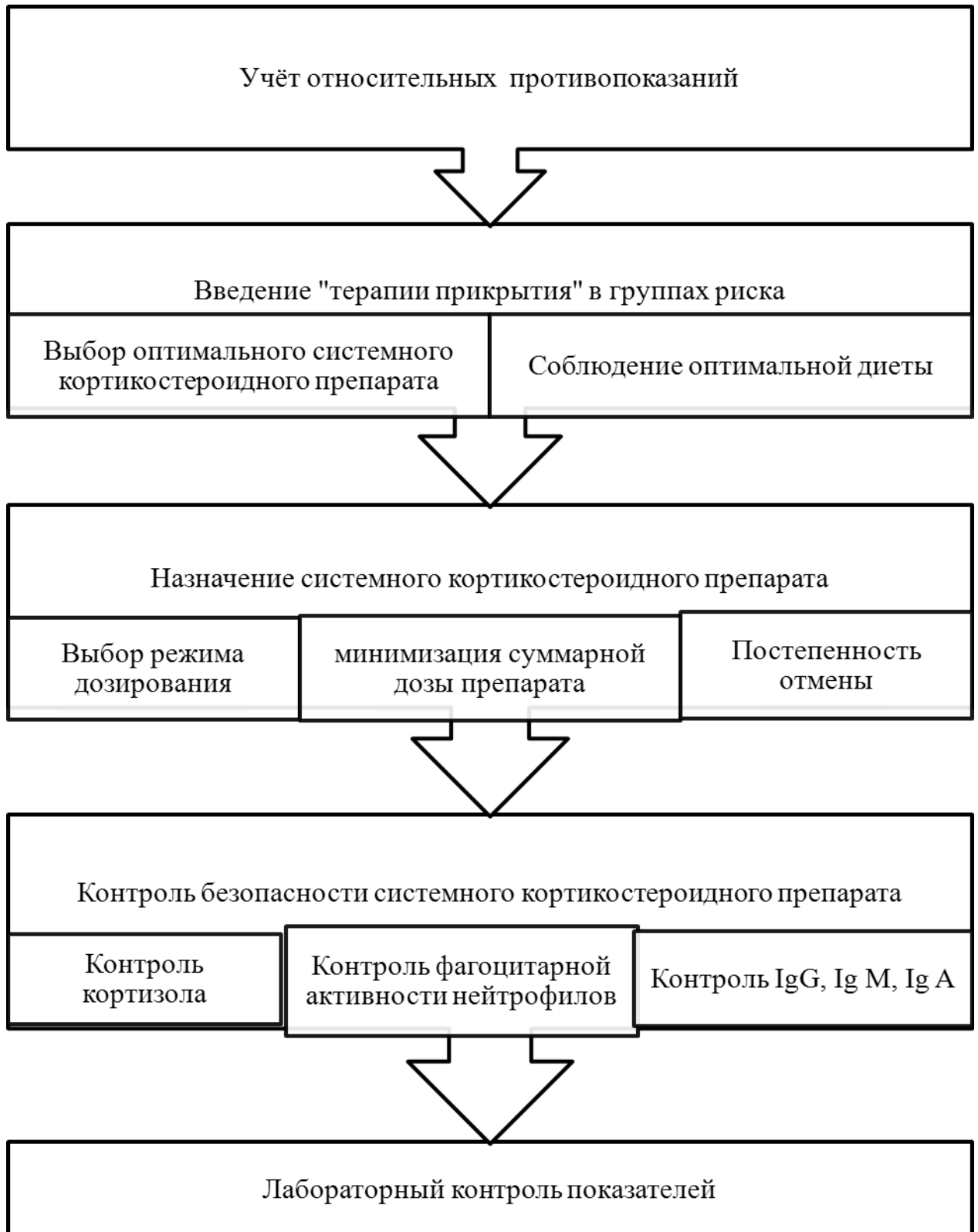
137. Euler evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases [Text] / J. N. Hoes, W. G. Jacobs, M. Boers[et al // Ann. Rheum. Dis. - 2007. - Vol. 66. - P. 1560–1567.
138. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists / W.J. Fokkens , V.J. Lund , J. Mullol [et al.] // Rhinology. - 2012. -№50(1). - P.1–12.
139. Fokkens, W.J. On behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps / W.J. Fokkens, V. Lund, J. Mullol // Rhinology. 2007. – Suppl. №20. - P. 1-136.
140. Ginzel, A. Nasal mucociliary clearance in patient with septal deviation / A. Ginzel, P. Illum // Rinology.- 1980.-vol.18,N4.-P.177-181.
141. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost–utility analysis / J. A. Kanis [et al.] // Health Technol. Assess. - 2007. -Vol. 11 (7). - P.1-231.
142. Hauptman, G. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients/ G. Hauptman, M.W. Ryan// Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2007. - Vol. 137. - №5. - P.815–821.
143. Hofer, E. Influence of amphotericin B on the ciliary beat frequency / E. Hofer, A. Neher // Laryngoscope.-2004.-№114 (11)-P.1964-1966.
144. Hopkinson, P. Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis With Oral Steroids Followed by Topical Steroids/P. Hopkinson, S. Vaidyanathan, M. Barnes, P. Williamson // An. Int. Med.– 2011. – V.154, № 5. – P. 293-304.
145. Huppertz, H.I. Transient suppression of endogenous cortisol production after intraarticular steroid therapy for chronic arthritis in children/ H.I. Huppertz, H. Pfüller // Rheumatol.-1997. - №24 (9). - P.1833-1837.
146. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life; A prospective randomized controlled trial / S.M. Ragab, V.J. Lund , G. Scadding [et al.] // Rhinology.- 2010.- 48(3).- P.305-11.
147. Increased IgE-antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in patients with COPD / G. Rohde, P. Gevaert, G. Holtappels [et al.]// Respir. Med. - 2004. - v. 98. - p. 858-864.
148. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy / W. Wen, W. Liu, L. Zhang [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2012 Jun.-vol 129(6). - P. 1522-1528.
149. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis.- / L.Y. Chong, K. Head, C. Hopkins [et al.] // Cochrane Collaboration Review.-2016. - Issue 4. - 107p.
150. Intrapolymp Steroid Injection for Nasal Polyposis: Randomized Trial of Safety and Efficacy/M. Kiris, T. Muderris, G. Yalciner [et al.] // Laryngoscope . - 2016. - P. 1-6.
151. Jorissen, M. Correlation among mucociliary transport? Ciliary function and ciliary structure / M. Jorissen //Am.J.Rhinol.-1998.-N12(1).-P.53-58.

152. Kirtsreesakul, V. Clinical pefficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis/ V. Kirtsreesakul, K. Wongsritrang, S. Ruttanaphol // Rhinology. – 2011. - Vol.49, №1 – P. 525-532.
153. Kirtsreesakul, V. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis / V. Kirtsreesakul, K.Wongsritrang, S. Ruttanaphol //Am. J. Rhinology & Allergy. -2012. - №26(6). - P. 455–462.
154. Kirtsreesakul, V. Update on Nasal Polyps : Etiopathogenesis/ V.Kirtsreesakul // Med. Assoc. Thai. – 2005. - Vol.88. - №12. - P. 1966-1972.
155. Larsen, P. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study / P. Larsen, M. Tos // Laryngoscope.- 2004. – P. 710-719.
156. Leung, R.M. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? / R.M. Leung, K. Dinnie, T.L. Smith // Int. Forum Allergy Rhinol. – 2014. - Nov;4(11).- P. 871-876.
157. Long term effects of aspirin desensitization treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma / J. Sweet, D. Stevenson, R. Simon [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1990.- № 85.- (1 Pt 1).- P. 59-65.
158. Maran, G.D. Clinical Rhinology/ G.D. Maran , V.J. Lund -: Stuttgart-NY: Thieme, 1990.-228p.
159. Martinez-Devesa, P. Oral steroids for nasal polyps (Review) [Электронный ресурс] / P. Martinez-Devesa, S. Patiar // Cochrane Database of Systematic Reviews.-2011. - Issue 7. - Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005232.pub3/full> - (Дата обращения:06.07.2011).
160. Martinez-Devesa, P. Oral steroids for nasal polyps (Review) [Электронный ресурс] / P. Martinez-Devesa, S. Patiar // Cochrane Database of Systematic Reviews.-2016.-Issue4.-Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005232.pub4/abstract> - (Дата обращения: 25.04.2016).
161. Meltzer, E.O. Rhinosinusitis Initiative.Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials/ E.O. Meltzer, D.L. Hamilos, J.A. Hadley //J. Allergy Clin. Immunol. - 2006. - v. 118. - p. 17-61.
162. Mlynski, G. Diagnostik der respiratorischen Funktion der Nase / G. Mlynski, A. Beule // HNO. – 2008. - 56(1).-P.81-99.
163. Mlynski, G. Rhinosinusitis Initiative. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials / G. Mlynski , D.L. Hamilos, J.A. Hadley //Allergy Clin. Immunol.- 2006.- v. 118.- P. S17-S61.
164. Mucociliary transport and histologic characteristics of the mucose deviated nasal septum/ Y.J. Jang, N.H. Myong, K.H. Park [et al.]/Arch. Otolariyn. Head Neck Surg.-2002.-vol.128, №4.-P. 421-424.
165. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions / A.B. Rinia [et al.] // Allergy.- 2007. - vol.62, № 4. - P. 348-358.
166. Nasal polyposis in search of a viral etiology using DNA hybridization / F.K. Kozak , J.B. Mahony [et al.] // J. Otolaryngology. – 1991. – №20. - P.404-407.

167. Natividad, A. Intranasal Corticosteroids for the Medical Management of Nasal Polyps in Adults: a Meta-Analysis / A. Natividad // *Philippine J. otolaryngology-headand neck Surg.* - 2007. - Vol. 22, №2. - P. 5-11.
168. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps / V. Zele [et al.] // *Allergy clin immunol.* - 2010. - Vol. 125, № 5. – P.1069-1076.
169. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue/ P. Gevaert, G. Holtappels, S.G. Johansson [et al.] // *Allergy.*-2005.-v.60.-p.71-79.
170. Pawankar, R. Allergic rhinitis and its impact on asthma: an evidence-based treatment strategy for allergic rhinitis /R. Pawankar // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* - 2002. - № 3. - P. 43–52.
171. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland / L. Kasper, K. Sladek, M. Duplaga [et al.] // *Allergy.*-2003.-№58(10). -P. 1064–1066.
172. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis / G. Passalacqua, M. Albano, L. Fregonese [et al.] // *Lancet.*- 1998.- Feb 28.-351(9103).-P.629-3.
173. Rhen, T. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs / T. Rhen, J. A. Cidlowski // *N. Engl. J. Med.* - 2005.-Vol. 353. - P. 1711–1723.
174. *Rhinology and Facial Plastic Surgery Nasal Polyposis*/F.J. Stucker, C. Souza, G.S. Kenyon, T.S. Lian, W. Draf, B. Schick. - Springer, 2009. - 946 p.
175. Sastre, J. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids /J. Sastre, R.Mosges R. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* - 2012.- Vol. 22, № 1.- P. 1–12.
176. Schneider, J.S. Subcutaneous Dupilumab and Mometasone Furoate Nasal Spray for Chronic Rhinosinusitis With Polyps / J.S. Schneider // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2016.-142(7).-P.698–699.
177. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyps: a prospective study / C. Lamblin, I. Tillie-Leblond, J. Darras [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997.-№155(1).-P.99–103.
178. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures / P. Hissaria [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2006. - №1. - P.128-133.
179. Smart, B.A. Is rhinosinusitis a cause of asthma? / B.A. Smart // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* - 2006. - 30(3). - P.153 –164.
180. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.*- 2005.- №26(2).- P.3319–338.
181. Stevenson, D. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges / D. Stevenson, R.Simon, D. Mathison // *J. Allergy Clin. Immunol.*- 1980.- № 66.- P. 82-88.
182. Steroids in Otolaryngology / C. Daron [et al.] // *Laryngoscope.* – 2008 – Vol.118 -P.1556-1560.

183. Stjarne, P. of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery/ P. Stjarne, P. Ollson, M. Alenius //Arch Otolaryngol Head Neck Surg.- 2009. - №135. - p. 296–302.
184. Suzuki, K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics / K. Suzuki, S. Nakaji, M. Yamoda // Exercise Immunology. - 2000. - Review 8.- p.6 - 48.
185. Szczeklik, A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma /A. Szczeklik // Eur. Respir. -1990. - №3. - P. 588-593.
186. Thanigaimani, G.D. Histological analysis of Nasal Polyps in A Tertiary Hospital / G.D. Thanigaimani , B. Dhanaram , S. Vijayalakshmi // J. Dental and Med. Sciences.- 2015.-Vol. 14. - № 6.- Ver. VII .- P 18-20.
187. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis / J.U Ponikau, D.A. Sherris , E.B. Kern [et al.] // Mayo Clin. Proc. -1999.- Sep.-74(9).- P.877-84.
188. The effects of systemic, topical, and intralesional steroid treatments on apoptosis level of nasal polyps / B. Kapucu [et al.]. // Otolaryngol Head Neck Surg.- 2012. -Vol.147, №3 - P. 563-567.
189. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol / N. Mygind, C. B. Pedersen, S. Prytz [et al.] // Clin. Allergy. -1975. - Jun;5(2).- P.159-164.
190. Treatment outcomes and predictors for systemic steroids in nasal polyposis/ T.B. Won, E. Jang, S.K. Min [et al.] // Acta Oto-Laryngologica.- 2012. -№132. - P.82-87.
191. Vanlerberghe, L. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis / L.Vanlerberghe, S. Joniau, M.Jorissen // B-ENT.- 2006.-№2(4).-P.161-166.
192. Vento, S. Nasal polypoid rhinosinusitis – clinical course and etiological investigations / S. Vento. - Helsinki, 2001. - 92p.

Алгоритм повышения контроля безопасности системной кортикостероидной терапии при лечении пациентов с полипозным риносинуситом



**Алгоритм лабораторного контроля безопасности системной
кортикостероидной терапии при лечении пациентов с полипозным
риносинуситом**

